

**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS**

Vaida Laukaitytė

**NAUJŲ PIRAZOLO ŽIEDĄ TURINČIŲ
HETEROCIKLINIŲ SISTEMŲ SINTEZĖ**

Baigiamasis bakalauro darbas

Vadovas

dr. Vida Buinauskaitė

Kaunas, 2015

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS
ORGANINĖS CHEMIJOS KATEDRA

TVIRTINU

Organinės chemijos katedros
vedėjas
prof. Vytas Martynaitis

NAUJŲ PIRAZOLO ŽIEDŲ TURINČIŲ
HETEROCIKLINIŲ SISTEMŲ SINTEZĖ

Baigiamasis bakalauro darbas

Studijų programa Taikomoji chemija (kodas 612F10002)

Vadovas

dr. Vida Buinauskaitė

Recenzentas

dr. Asta Dabulienė

Darbą atliko

Vaida Laukaitytė

Kaunas, 2015



KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Vaida Laukaitytė

Studijų programa Taikomoji chemija (kodas 612F10002)

Baigiamojo darbo „Naujų pirazolo žiedą turinčių heterociklinių sistemų sintezė“

AKADEMINIO SĄŽININGUMO DEKLARACIJA

Kaunas

Patvirtinu, kad mano, **Vaidos Laukaitytės**, baigiamasis darbas tema „Naujų pirazolo žiedą turinčių heterociklinių sistemų sintezė“ yra parašytas visiškai savarankiškai, o visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena darbo dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymu nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjusi.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

(studento vardas ir pavardė, įrašyti ranka)

(parašas)

TURINYS

IŽANGA.....	8
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	10
1.1. 1,3-Dipolinių ciklo prijungimo reakcijų mechanizmas.....	10
1.2. 1,3-Dipolinės ciklo prijungimo reakcijos azoto heterociklų sintezėje.....	11
1.2.1. Triazolo darinių sintezė.....	11
1.2.1.1. <i>Kondensuotų triazolo darinių sintezė</i>	11
1.2.1.2. <i>1,4-Dipakeistų 1,2,3-triazolo darinių sintezė</i>	14
1.2.2. Pirazolo darinių sintezė.....	17
1.2.3. Tetrazolo darinių sintezė.....	20
2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI.....	24
2.1. Tyrimams naudota aparatūra ir metodai.....	24
2.2. Junginių sintezės ir analizės rezultatų aprašymas.....	24
3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS.....	34
3.1. 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbaldehido sintezė.....	34
3.2. Pirazolo[4,3- <i>f</i>][1,2,3]triazolo[5,1- <i>c</i>][1,4]oksazepino sistemą turinčių junginių sintezė...	35
IŠVADOS.....	44
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	45
MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS.....	55

Laukaitytė, V. Naujų pirazolo žiedą turinčių heterociklinių sistemų sintezė. *Bakalauro* baigiamasis darbas / vadovė dr. Vida Buinauskaitė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, organinės chemijos katedra.

Kaunas, 2015. 55 psl.

SUMMARY

Condensed and substituted pyrazole derivatives are mostly applied in pharmacy because they possess a broad spectrum of biological activities, such as antioxidant, antibacterial, antiviral, antifungal, antitubercular, anti-inflammatory, antihypertensive, anticancer, anticonvulsant and antidiabetic. Pyrazole compounds continue to attract significant interest due to their applicability in dye and agriculture industries.

The aim of this work was to synthesize pyrazolo[4,3-*f*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepines using intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of azide-alkynes. It was planned to obtain azide-alkynes by a multi-step procedure from easily available 1-phenyl-3-pyrazolidinone.

The starting ketone was first converted into 1-phenyl-3-(prop-2-yn-1-yloxy)-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde following oxidation, alkylation and Vilsmeier-Haack reaction, respectively. The obtained product was then treated with various Grignard reagents to afford secondary alcohols which were transformed into azide-alkynes by reaction with trimethylsilyl azide and boron trifluoride diethyl etherate. The formation of desired condensed heterocyclic systems was obtained *via* intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition employing various azide-alkynes. It was explored that 9-arylpyrazolo[4,3-*f*][1,2,3]triazole[5,1-*c*][1,4]oxazepines gave better yields than 9-alkyl analogues.

Pd-catalyzed Sonogashira cross-coupling reaction was a useful tool to afford more various condensed derivatives possessing aryl moiety in triazole ring.

The structures of the products were confirmed by data of NMR and IR spectroscopy, mass spectrometry and elemental analysis.

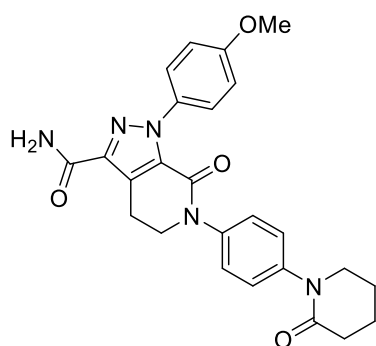
SANTRUMPOS

BF ₃ ·Et ₂ O	boro trifluorido dietil-eteratas
BMR	branduolių magnetinis rezonansas
BuOH	butanolis
CDCl ₃	deuteriuotas chloroformas
cm ⁻¹	atvirkštiniai centimetrai
d	dubletas
DCM	dichlormetanas
dd	dubleto dubletas
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamidas
DMSO- <i>d</i> ₆	deuteriuotas dimetilsulfoksidas
ESI	elektropurkštuvinė jonizacija
Et ₂ O	dietileteris
EtOAc	etilacetatas
EtOH	etanolis
Heks	heksanas
HRMS	aukštos rezoliucijos masių spektroskopija
<i>i</i> Pr ₂ Net	<i>N,N</i> -diizopropiletilaminas
IR	infraraudonoji spektroskopija
<i>J</i>	protonų tarpsukininės sąveikos konstanta
kv	kvadrupletas
m	multipletas
m.b.	mikrobangos
m.d.	milijoninės dalys
MeOH	metanolis
MHz	megahercas
MS	masių spektroskopija
Ph	fenilo grupė
Phen	fenantrolinas
s	singletas
TEA	trietilaminas
THF	tetrahidrofuranas
t _k .	kambario temperatūra
t _{lyd} .	lydymosi temperatūra

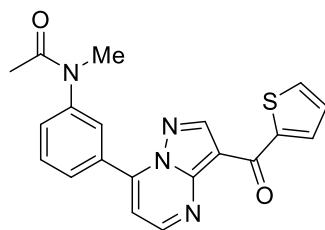
t_v	virimo temperatūra
TMSA	trimetilsililazidas
v/v	tūrinis santykis
δ	cheminis poslinkis
ν	bangos skaičius
Δ	virinimas
^{13}C BMR	anglies ^{13}C izotopo branduolių magnetinis rezonansas
^1H BMR	protonų magnetinis rezonansas
^{15}N BMR	azoto ^{15}N izotopo branduolių magnetinis rezonansas
^{19}F BMR	fluoro ^{19}F izotopo branduolių magnetinis rezonansas

İZANGA

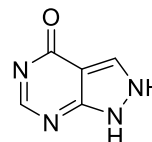
Pirazolas yra daugelio junginių, plačiai naudojamų farmacijoje, žemės ūkyje bei dažų pramonėje, struktūros fragmentas. Kondensuoti ir pakeisti pirazolo dariniai turi itin platų biologinį aktyvumą: jie pasižymi antioksidaciniu poveikiu [1], yra naudojami kaip antibakteriniai [2], antivirusiniai [3], antigrybeliniai [4], antituberkulioziniai [5], karščiavimą [6] ir kraujospūdį [7] mažinantys, priešvėžiniai [8], prieškonvulsiniai [9] bei diabetą gydantys [10] vaistai. Nemaža dalis farmacinių preparatų turi kondensuotas pirazolo sistemas. Pavyzdžiui, apiksabanas yra kraujo krešėjimą mažinantis vaistas, zaleplonas ir indiplonas gydo nemigą, o alopurinolis mažina šlapimo rūgšties koncentraciją kraujo plazmoje (1 pav.).



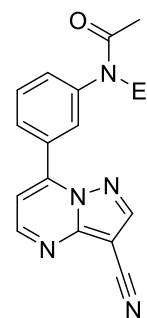
Apiksabanas



Indiplonas



Alopurinolis



Zaleplonas

1 pav. Vaistai, savo sudėtyje turintys pirazolo žiedą

Naujai susintetinti pirazolo[1,5-*d*][1,4]joksazepin-8-(7*H*)-ono junginiai inhibuoja telomerazę, kuri katalizuoja vėžinių ląstelių vystymąsi [11]. Pirazolo[3,4-*d*][1,2,3]triazolai veikiami šviesos slopina vėžinių ląstelių dauginimąsi, stabdydami jų DNR sintezę [12]. Kondensuoti pirazolo dariniai ne tik turi minėtą biologinį aktyvumą, bet yra gana plačiai taikomi ir dažų bei žemės ūkio pramonėje. Pavyzdžiui, pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazinai ir pirazolo[1,5-*a*]pirimidinai naudojami kaip tekstilės dažai [13, 14], pirano[4,3-*c*]pirazolai yra herbicidai [15], o pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-onai – fungicidai [16].

Taigi, naujų sintezės būdų pirazolo junginiams gauti ieškojimas yra aktualus, nes taip galima ne tik padidinti biologiškai aktyvių junginių, dažiklių bei pesticidų skaičių, bet ir atrasti naujų šių darinių pritaikymo sričių.

Darbo tikslas – susintetinti pirazolo[4,3-*f*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*][1,4]oksazepino sistemą turinčius junginius taikant azido-alkinų 1,3-dipolinę ciklo prijungimo reakciją.

Darbo uždaviniai:

1. Išanalizuoti mokslinėje literatūroje aprašomas 1,3-dipolines ciklo prijungimo reakcijas.
2. Atlikti 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido sintezę.
3. Iš 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido susintetinti įvairius azido-alkinus.
4. Taikant azido-alkinų 1,3-dipolinę ciklo prijungimo reakciją susintetinti naujus kondensuotus pirazolo darinius.

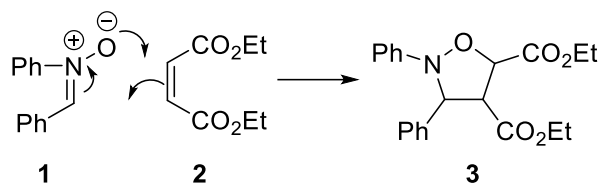
Darbo metodai:

1. Mokslinės literatūros analizės aprašymas.
2. Sintezės atlikimas.
3. Susintetintų junginių struktūrų nustatymas BMR, IR spektroskopijos, masių spektrometrijos ir elementinės analizės metodais.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

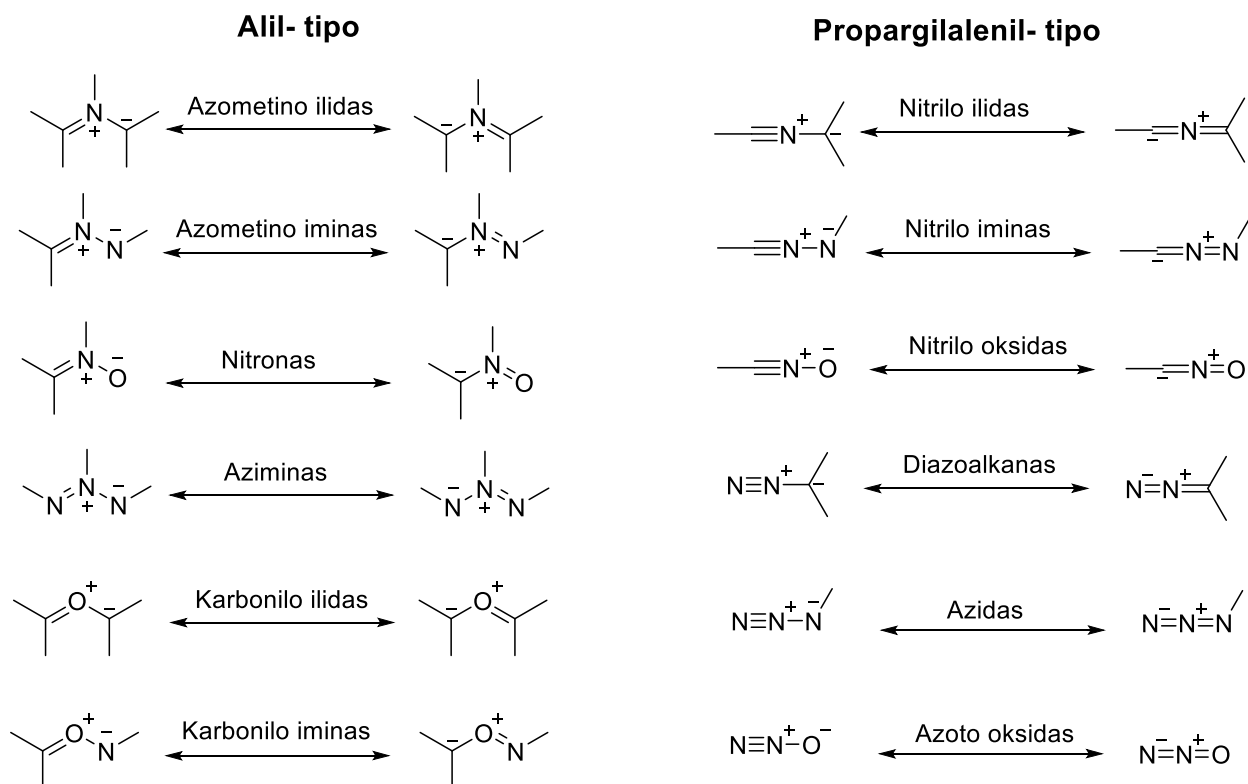
1.1. 1,3-Dipolinių ciklo prijungimo reakcijų mechanizmas

Ciklo prijungimo reakcija vyksta tada, kai persitvarkant dviems π ryšiams, susidaro du σ ryšiai ir naujas ciklas (1.1. schema) [17].



1.1. schema. 1,3-Dipolinių ciklo prijungimo reakcijų mechanizmas

1,3-Dipolinėse ciklo prijungimo reakcijose dalyvauja 1,3-dipolis ir dipolarofilas. Dipolarofilais gali būti molekulės, turinčios dvigubą arba trigubą ryšį (alkenai, alkinai, karbonilai arba iminai). 1,3-Dipolis yra trijų atomų grupė, turinti cviterjoninę struktūrą, kurioje vienas atomas turi teigiamą, kitas – neigiamą krūvį. Cviterjonas gali būti dviejų rezonansinių formų, kurios skiriasi neigiamo krūvio vieta molekulėje. Pagal cheminę struktūrą 1,3-dipoliai skirstomi į dvi grupes: alil- ir propargilalenil- (1.1. pav.) [17],[18].



1.1. pav. Dažniausiai naudojami 1,3-dipoliai

1.2. 1,3-Dipolinės ciklo prijungimo reakcijos azoto heterociklų sintezėje

1,3-Dipolinės ciklo prijungimo reakcijos yra plačiai naudojamos organinėje sintezėje tokių heterociklinių junginių gavimui kaip izoksazolai, pirolidinai, triazolai, pirazolai, tetrazolai ir kiti. Dėl savo regioselektyvumo, kiekybiškumo, šalutinių produktų nebuvimo jos priskiriamos prie „click“ chemijos.

1.2.1. Triazolo darinių sintezė

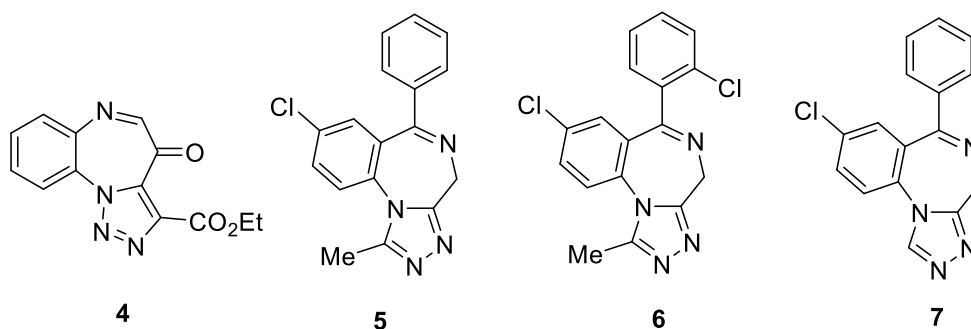
Junginiai, savo sudėtyje turintys triazolo žiedą, turi itin platų biologinį aktyvumą. Jie pasižymi priešvėžiniu [19], antidiabetiniu [19], ŽIV naikinančiu [20], herbicidiniu [21], antibakteriniu [22], antituberkulioziniu [22] bei priešgrybeliniu [23] poveikiu.

Triazolo darinių sintezė panaudojant 1,3-dipolinę ciklo prijungimo reakciją pirmą kartą buvo aprašyta Arthuro Michaelo 19 amžiaus pabaigoje [24]. Vėliau tyrinėjimus pratęsė Rolfas Huisgenas, kuris pirmasis paaiškino šios reakcijos mechanizmą [25].

Literatūroje plačiausiai aprašytas būdas heterocikliniams junginiams, savo sudėtyje turintiems triazolo žiedą, gauti yra Cu(I) katalizuojama azidų ir monopakeistų alkinų 1,3-dipolinė ciklo prijungimo (Huisgen) reakcija. Pastaruoju metu ji vis plačiau tyrinėjama, nes yra regioselektyvi 1,4-dipakeistiems triazolo dariniams, vyksta greitai, kiekybiškai ir su maža šalutinių reakcijų tikimybe [26]. Ši reakcija mėgiama mokslininkų dar ir dėl to, kad yra nejautri oro deguoniui ar drėgmei (azidai tokiomis sąlygomis yra stabilūs), todėl nereikalinga inertiška aplinka. Paminėtina, kad regioselektyvumas galioja tik reakciją vykdant su monopakeistais alkinais, nes dipakeistų alkinų atveju susidaro 1,4- ir 1,5-dipakeistų triazolų regioizomerai [27].

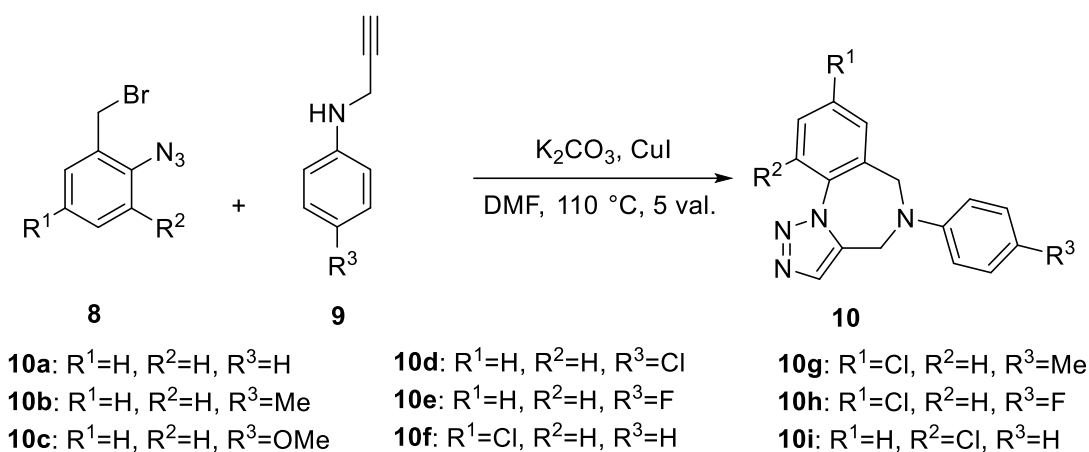
1.2.1.1. Kondensuotų triazolo darinių sintezė

Kondensuoti triazolo ir benzodiazepino dariniai plačiai žinomi dėl jų biologinio aktyvumo. Pavyzdžiui, diazepinas **4** ir estazolamas **7** pasižymi CNS sutrikimus gydančiu [28],[29], o alprazolamas **5** ir triazolamas **6** – pyktį slopinančiu ir antidepresiniu poveikiu (1.2. pav.) [30, 31].



1.2. pav. Vaistai, turintys triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino sistemas

Majumdar ir Ganai aprašė triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepinų sintezės optimizavimą panaudojant tarpmolekulinę Cu(I) katalizuojamą azido-alkino ciklo prijungimo reakciją iš azidobenzilbromido darinių **8a-i** ir *N*-propargilintų anilinų **9a-i** (1.2. schema) [32].



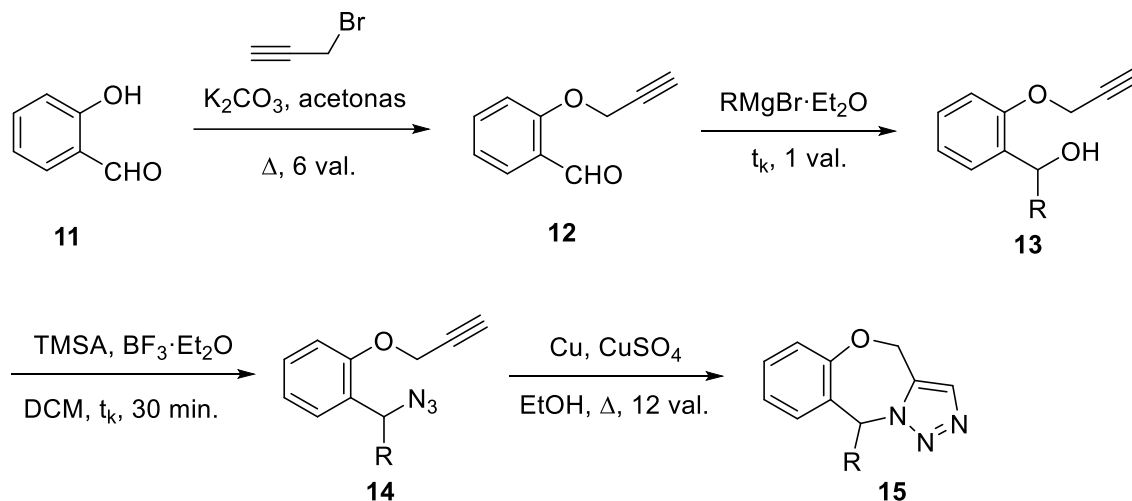
1.2. schema. Triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepinų sintezė

Reakciją vykdant 110 °C temperatūroje DMF, naudojant pradines medžiagas santykiu 1:1, katalizatorių (CuI) ir bazę (K_2CO_3) tikslinių produktų **10a-i** išeigos siekė 86–95%. Siekiant rasti optimalias reakcijos sąlygas buvo išbandyti keturi tirpikliai: DMF, DMSO, toluenas ir 1,4-dioksanas. Reakcija įvyko tik DMSO ir DMF-e, tačiau produkto **10a** išeiga naudojant DMSO buvo mažesnė nei naudojant DMF. Reakcijoje buvo išmėgintos ir skirtingos bazės (Cs_2CO_3 , TEA ir Na_2CO_3 , K_2CO_3). Didžiausia produkto **10a** išeiga buvo gauta dalyvaujant K_2CO_3 . Katalizatoriaus įtaka reakcijai buvo ištirta panaudojant skirtingus Cu(I) halogenidus (CuCl, CuBr ir CuI), gaunant atitinkamai 43%, 50% ir 92% produkto **10a** išeigas. Pažymėtina, kad reakcija be katalizatoriaus nevyko.

Literatūroje aprašoma triazolo[5,1-c][1,4]benzoksazepinų, 9-oje padėtyje turinčių įvairius pakaitus, sintezė iš salicilaldehido **11** panaudojant intramolekulinę 1,3-dipolinę ciklo prijungimo reakciją (1.3. schema) [33]. Sintezė pradedama salicilaldehido alkiliniu propargilbromidu naudojant bazę (K_2CO_3) acetono virimo temperatūroje. Gautas *O*-propargilintas aldehidas **12**

toliau dalyvauja Grinjaro reakcijose su įvairiais magnio organiniais junginiais ir susidaro antriniai alkoholiai **13**, kuriems reaguojant su TMSA ir $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gaunami azido-alkinai **14**. Buvo pademonstruota, kad pastarieji gali dalyvauti Cu(I) katalizuojamoje ciklizacijos reakcijoje, kai Cu(I) katalizatorius susidaro *in situ* iš elementinio vario ir CuSO_4 mišinio etanolyje.

Ištyrus susintetintų junginių **15a-j** antimikrobinį aktyvumą *in vitro*, buvo nustatyta, kad junginiai **15g-j** pasižymėjo aktyvumu prieš *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella planticola* ir *Candida albicans* bakterijas [33].

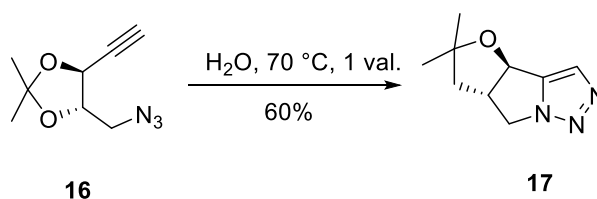


R=Ph, 2-Naftil, 4-OMePh, 3,5-diOMePh, 4-MePh, Bn, Alil, $n\text{-C}_5\text{H}_{10}$, $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$, C_7H_{10}

1.3. schema. Triazolo[5,1-c][1,4]benzoksazepinų sintezė

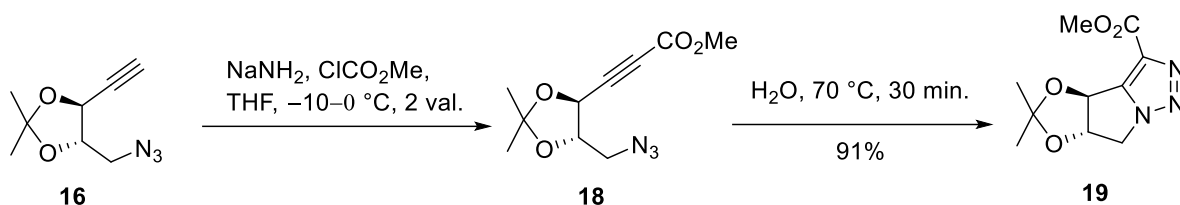
Paskutiniu metu domimasi „žaliaja“ Huisgeno ciklo prijungimo reakcija ir bandoma ją vykdyti bemetalėje aplinkoje, o organinį tirpiklį pakeisti vandeniu. Kondensuoti pirolidino-triazolai, pasižymintys inhibiciniu poveikiu prieš įvairias glikozidazes [34], buvo sintetinami pagal šią metodiką [35]. Glikozidazės katalizuoja glikozidų hidrolizę. Jų inhibicija yra pagrįstas kai kurių ligų, tokių kaip virusinės infekcijos, vėžiniai susirgimai bei diabetas, gydymas [36-38].

Literatūroje aptariamas atvejis, kuomet azido-alkinas **16** dalyvavo intramolekulinėje 1,3-dipolinėje ciklo prijungimo reakcijoje ir vandenyje 70 °C temperatūroje per 1 valandą suformavo kondensuotą pirolidino-triazolo sistemą **17**, kuri yra nestabili ir palikta ilgesniam laikui kambario temperatūroje suskyla (1.4. schema) [35].



1.4. schema. Triazolo-pirolidino 17 sintezė iš azido-alkino 16

Siekiant gauti junginio **17** analogus, turinčius pakaitą triazolo žiede, kaip pradiniai junginiai buvo naudoti alkinai **18** (1.5. schema) [35]. Jie buvo gauti junginiui **16** reaguojant su natrio amidu ir metilo chloroformatu sausame THF. Iš susintetinto junginio **18** ciklizacijos vandenyje metu susiformavo kondensuotas darinys **19**. Pakaitas triazolo žiede turėjo įtakos ne tik reakcijos greičiui ir išeigai, bet ir galutinio produkto stabilumui. Buvo pastebėta, kad palikus junginį **19** ilgesniam laikui 0 °C temperatūroje jis išlieka stabilus.

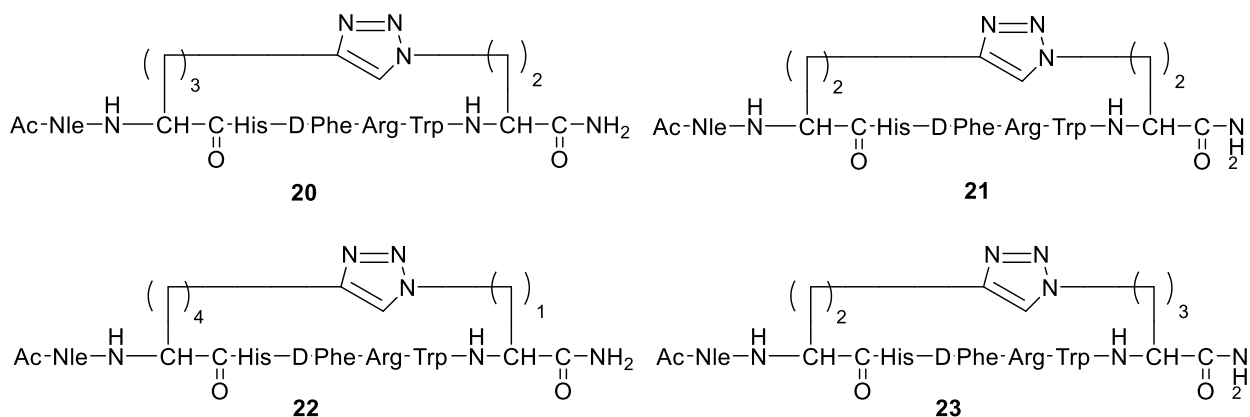


1.5. schema. Junginio **19** sintezė

1.2.1.2. 1,4-Dipakeistų 1,2,3-triazolo darinių sintezė

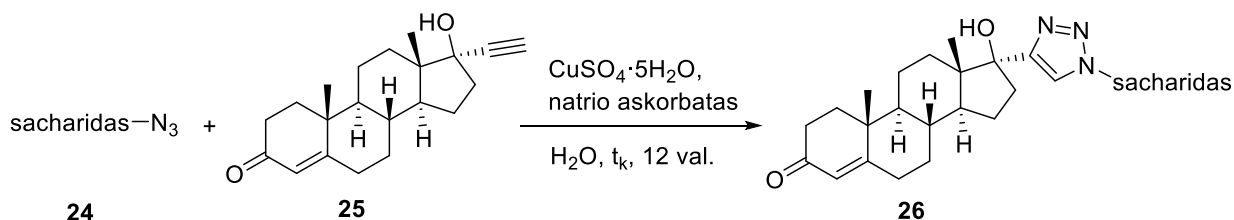
1,4-Dipakeisti 1,2,3-triazolo dariniai pasižymi ne tik jau minėtu biologiniu aktyvumu (priešvėžiniu [19], antidiabetiniu [19], ŽIV naikinančiu [20], herbicidiniu [21], antibakteriniu [22], antituberkulioziniu [22] bei priešgrybeliniu [23] poveikiu), bet ir yra naudojami biomolekulių (pvz, peptidų, oligonukleotidų, polisacharidų) modifikavimui [39, 40]. Naudojant Huisgeno 1,3-dipolinę ciklo prijungimo reakciją biomolekulėse lengvai suformuojamas triazolo žiedas, todėl jos gali įgauti naujų farmakokinetinių ir biologinių savybių, tokių kaip vaistų pernaša, receptorių aktyvinimas ir kt. [41, 42]. Triazolo substitucija naudojant monopakeistus alkinus galima tik pirmoje ir ketvirtoje žiedo padėtyse, nes reakciją atliekant su dipakeistais alkinais susidaro 1,4- ir 1,5-dipakeistų triazolo regioizomerų mišinys.

Naujai susintetinti dipakeisti 1,2,3-triazolilciklopeptidai **20–23** yra triazolu modifikuotų biomolekulių pavyzdys (1.3. pav.) [43]. Buvo ištirta, kad šie junginiai veikia kaip melanokortinų receptorių agonistai. Melanokortinai yra hormonai, atsakingi už žmogaus lytines funkcijas [44], maisto pasisavinimą ir svorio kontrolę [45], skausmo bei kraujo spaudimo reguliavimą [46, 47] ir odos pigmentaciją [48], todėl šie junginiai gali būti naudojami kaip vaistai, malšinantys skausmą, gydantys nutukimą, hipertenziją ar erekcijos sutrikimus.



1.3. pav. Dipakeisti 1,2,3-triazolilciklopeptidai

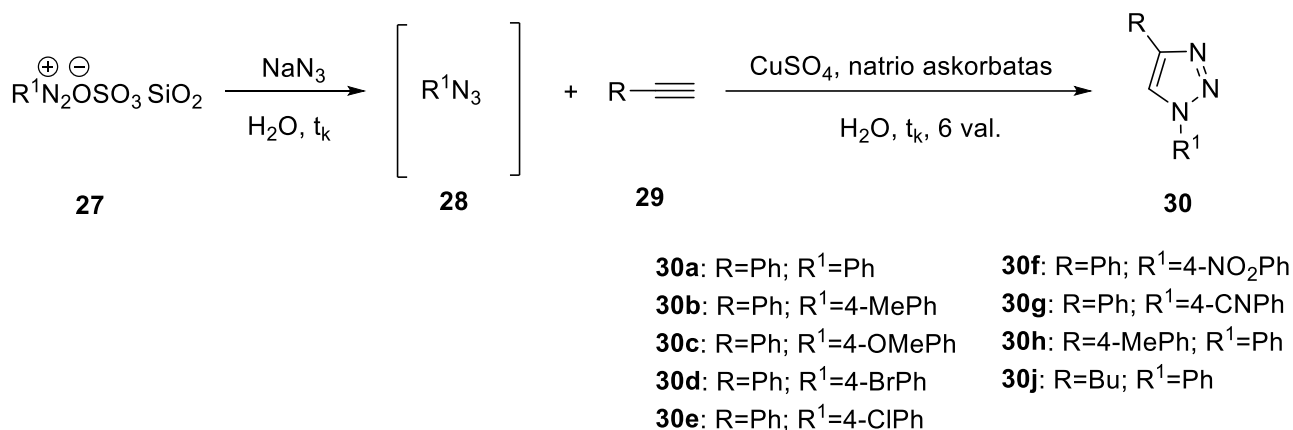
Triazolo žiedas peptiduose buvo suformuotas panaudojant Cu(I) katalizatoriaus *in situ* gavimą redukuojant $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ askorbo rūgštimi. Reakcija vyko BuOH/ H_2O mišinyje kambario temperatūroje. Toks katalizatoriaus generavimas *in situ* naudojant divalenčio vario druską ir reduktorių yra plačiai paplitęs 1,4-dipakeistais triazolo dariniais modifikuojant biomolekules [40, 43, 49]. Literatūroje aprašomas natūraliai egzistuojančio steroido etisterono **25** ir įvairių sacharidų jungimas triazolu panaudojant minėtą katalizatoriaus gavimą, tačiau tirpikliu naudojant tik vandenį, o ne BuOH/ H_2O mišinį (1.6. schema) [49]. Etisteronas **25** yra patogus substratas 1,3-dipolinei ciklo prijungimo reakcijai, nes molekulėje turi trigubą ryšį, todėl nereikia papildomos alkilavimo reakcijos. Pigūs ir gamtoje plačiai paplitę sacharidai: D-gliukozė, D-galaktozė, D-ribozė, D-ksiliozė ir D-laktozė buvo paversti azidais **24** ir panaudoti kaip 1,3-dipoliai. Jiems reaguojant su etisteronu **25** susidarė etisterono triazolilglikokompleksai **26** – potencialūs agentai vėžinių ląstelių diagnostikai [50] bei bakterijų ir virusų sukeltų ligų gydymui [20, 51]. Yra duomenų įrodančių, kad steroidų-sacharidų kompleksai didina membranų baltymų tirpumą ir juos stabilizuoja taip palengvindami jų tyrimus [52].



1.6. schema. Etisterono ir sacharidų darinių sintezė

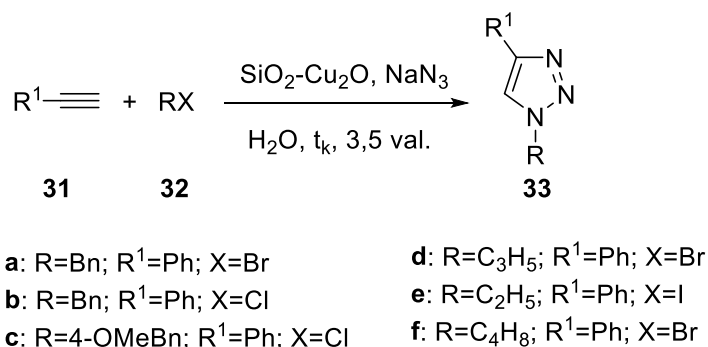
Dėl ekonominių ir aplinkosauginių priežasčių 1,4-dipakeistų triazolo darinių sintezėje siekiama atsisakyti katalizatoriaus ir organinį tirpiklį pakeisti vandeniu. Dažnai nepavyksta sintezės atlikti be katalizatoriaus, bet vanduo yra gera terpė kai kurioms reakcijoms vykti [53-55]. Vienas iš tokių reakcijų pavyzdžių – 1,4-dipakeistų triazolo junginių sintezė iš arildiazonio

druskų **27** (1.7. schema) [55]. Veikiant šias druskas natrio azidu vandenyje kambario temperatūroje per kelias minutes susidaro arilazidas **28**. Į reakcijos mišinį pridėjus CuSO₄ ir natrio askorbato *in situ* susiformuoja Cu(I) junginys, kuris katalizuoja arilazido **28** ir monopakeistų alkinų **29** 1,3-dipolinę ciklo prijungimo reakciją, kurios metu 60–90% išeigomis buvo gauti 1,4-dipakeisti triazolai **30**.



1.7. schema. 1,4-Dipakeistų triazolo darinių sintezė

1,4-Dipakeistų triazolo darinių sintezė iš įvairių alkil- ir arilpakeistų halogenidų **32**, monopakeistų alkinų **31** ir natrio azido [53] taip pat buvo vykdyta vandenyje (1.8. schema). Reakcijose naudojamas SiO₂-Cu₂O katalizatorius, kuris yra lengvai paruošiamas, nebrangus ir atskirtas po reakcijos gali būti pakartotinai naudojamas bent 5 kartus, nes nepraranda savo katalitinio aktyvumo. Didelį katalizatoriaus efektyvumą rodo gautų junginių išeigos, kurios buvo virš 90%.



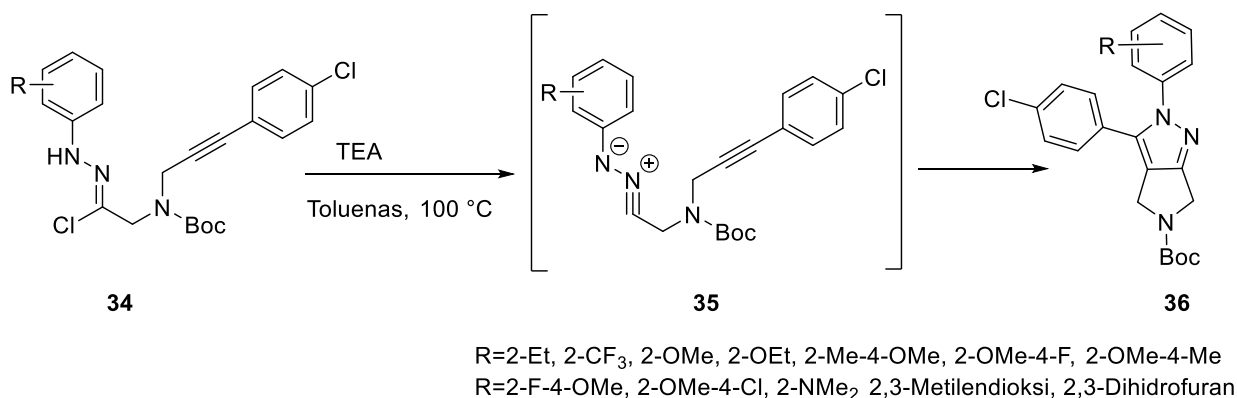
1.8. schema. 1,4-Dipakeistų triazolo darinių sintezė

1.2.2. Pirazolo darinių sintezė

Pirazolo dariniai plačiai naudojami kaip pesticidai [56], karščiavimą ir skausmą mažinantys vaistai [57], antibakteriniai [58], antidiabetiniai [59] ir priešvėžiniai agentai [60], todėl gana plačiai ištyrinėta ir jų sintezė. Vienas iš populiariausių pirazolo darinių sintezės būdų yra intramolekulinė hidrazinų ir 1,3-dikarbonilinių junginių kondensacija [61]. Šios reakcijos metu dažnai susidaro regioizomerų mišinys arba vyksta žiedo atidarymas, todėl gaunamos labai mažos tikslinio produkto išeigos. 1,3-Dipolinės ciklo prijungimo reakcijos yra regioselektyvios, todėl yra tikslinga kondensaciją pakeisti jomis.

Dažniausiai pirazolo darinių sintezėje naudojami 1,3-dipoliai yra nitriliminai [62-65] arba įvairūs sidnonai [66, 67], o dipolarofilais gali būti alkenai arba alkinai. Nitriliminai paprastai generuojami *in situ* dehidrinimo arba dehidrohalogeninimo metu naudojant įvairias bazines: chloraminą T [68], TEA [62], $i\text{Pr}_2\text{Net}$ [69], Ag_2CO_3 [70] ar Cs_2CO_3 [64, 65, 71].

Winters su bendraautoriais aprašė pirolo[3,4-c]pirazolo darinių sintezę vykdant intramolekulinę 1,3-dipolinę ciklizaciją (1.9. schema) [62]. Kaitinant hidrazonilchloridus **34** TEA ir toluene 100 °C temperatūroje buvo gautas tarpinis junginys **35**, turintis nitrilimino ir alkino grupes, kurios dalyvavo 1,3-dipolinėje ciklo prijungimo reakcijoje ir susiformavo pirolo-pirazolo sistemą turintys tiksliniai produktai **36**. Beveik visų gautų junginių išeigos buvo daugiau nei 90 %.

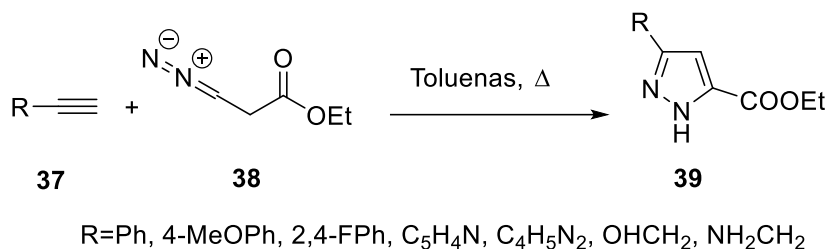


1.9. schema. Pirolo[3,4-c]pirazolo darinių sintezė

Literatūroje yra nemažai duomenų apie pakeistų ir kondensuotų pirazolo darinių sintezę iš nitriliminų įvairiuose tirpikliuose (toluene [63], dioksane [70], acetonitrile [69], benzene [4], etanolyje [71],[68]), kartais pridedant ir katalizatorius [72].

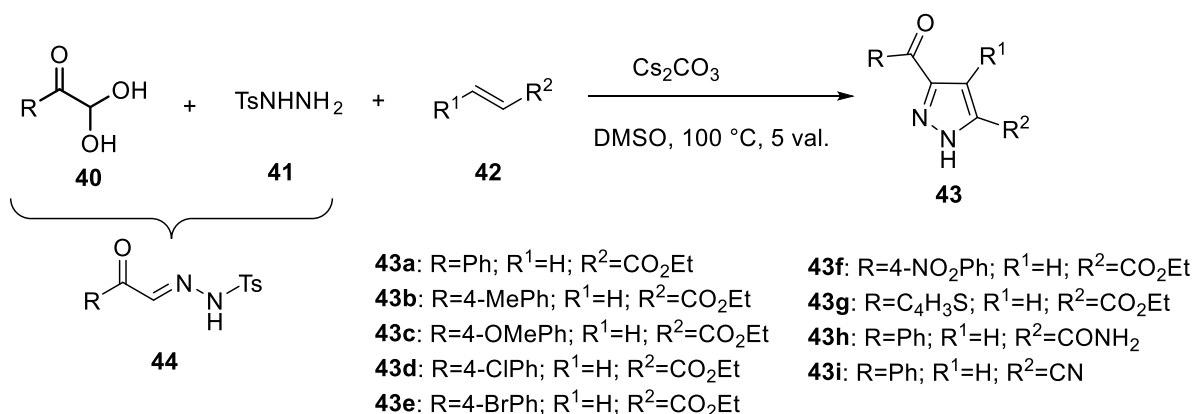
Paprasčiausias sintezės atvejis, kai nereikalingas katalizatorius, yra 3,5-dipakeistų pirazolų **39** gavimas kaitinant etildiazoacetatą **38** su monopakeistais alkinais **37** tolueno virimo

temperatūroje (1.10. schema) [73]. Reakcijos vyko su aril-, alkilpakeistais ir su heteroatomą turinčiais alkinais.



1.10. schema. 3,5-Dipakeistų pirazolų sintezė

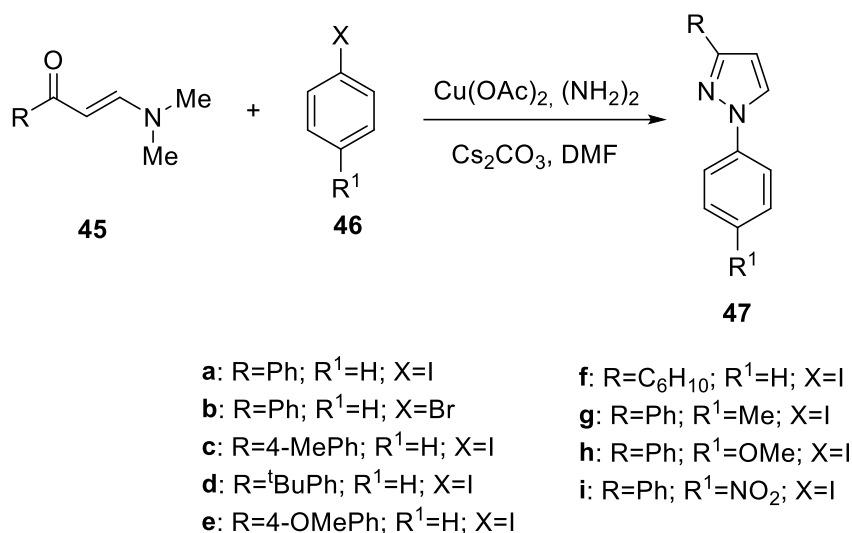
Pirazolo junginių sintezei gana plačiai naudojamas Cs₂CO₃ [64, 65, 71]. Vienas iš literatūroje aptariamų pavyzdžių yra vienos stadijos trikomponentė 3,4,5-tripakeistų pirazolų sintezė (1.11. schema) [64]. Jos metu vykstant arilglioksalo monohidratų **40** ir tosilhidrazinų **41** dehidratacijai *in situ* generuojami α -diazoketonei **44**. Šiuo atveju bazė atplėšia protoną nuo α -diazoketono, kurie po to reaguoja su įvairiais alkenais **42** ir 1,3-dipolinės ciklo prijungimo reakcijos metu susidaro tripakeisti pirazolai **43**. Produktų išeigos priklauso nuo arilglioksalų struktūros. Lengviau reaguoja junginiai, turintys elektronus pritraukiančias (metil- ir metoksi-), elektronus atiduodančias (nitro) grupes ir halogenus (chlorą, bromą) (86–91%). Iš arilglioksalų su tienil-, α -naftil- ir β -naftil- pakaitais produktai susidarė šiek tiek mažesnėmis išeigomis (53–89%).



1.11. schema. 3,4,5-Tripakeistų pirazolų sintezė

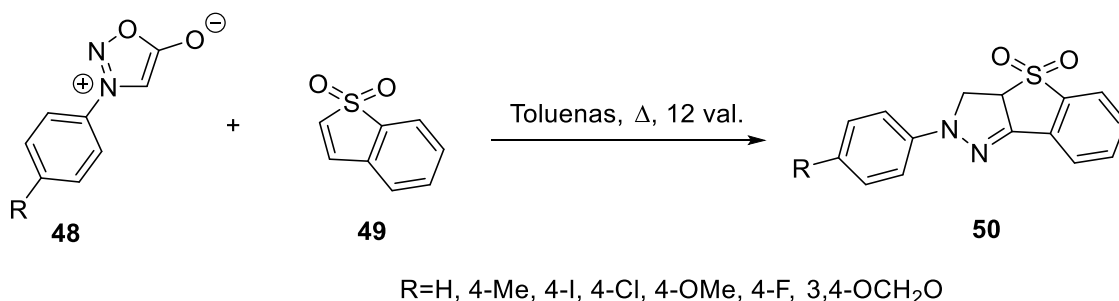
Literatūroje yra pavyzdžių, kai panašiose trikomponentėse 1,3-dipolinės ciklizacijos reakcijose naudojamas Cu(II) katalizatorius (1.12. schema) [65]. Šios reakcijos mechanizmas šiek tiek skiriasi nuo prieš tai aprašytos [64]. Enaminonams **45** reaguojant su hidrazinu *in situ* susiformavęs monopakeistas pirazolas toliau dalyvauja Cu(II) katalizuojamoje reakcijoje su

įvairiais halidais **46** susidarant 1,3-dipakeistiems pirazolams **47**. Šiuo atveju enaminonų ir halidų fenilo žiedo pakaitas neturi didelės įtakos susidariusių produktų išeigoms, nes tiek su elektronus pritraukiančiais, tiek su atiduodančiais pakaitais 1,3-dipakeistų pirazolų išeigos buvo labai panašios (72–84%).



1.12. schema. 1,3-Dipakeistų pirazolų sintezė

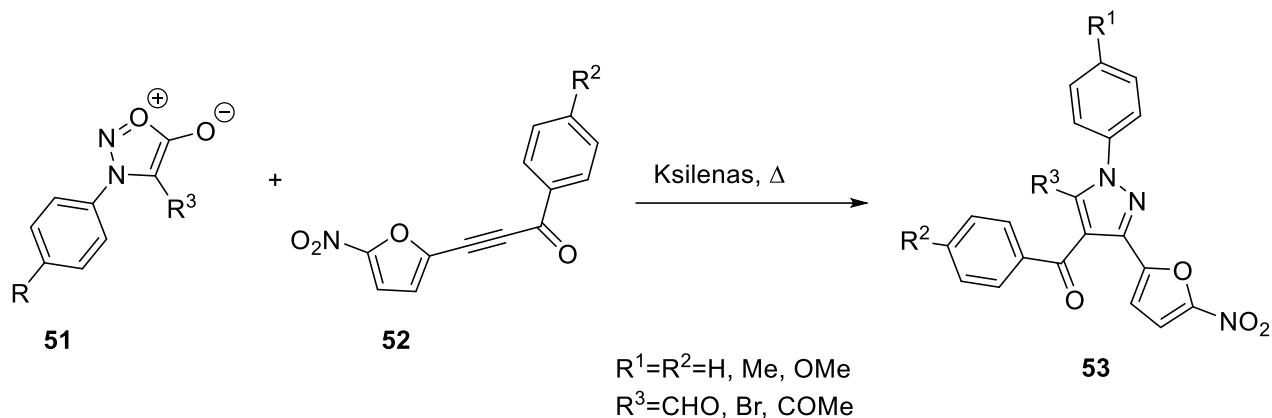
Pirazolų sintezėje 1,3-dipolinės ciklo prijungimo reakcijos metu be nitriliminų kaip 1,3-dipoliai dar naudojami ir sidnonai [66, 74, 75]. Tai dipoliniai penkianariai heterociklai (mezojoniniai junginiai), cikle turintys du azoto ir vieną deguonies atomą. Dažniausiai literatūroje yra aprašoma sintezė iš *N*-aril-sidnono ir įvairių dipolarofilų. Siekiant gauti benzo[4,5]tieno[3,2-*c*]pirazolus (**50**) *N*-aril-sidnonai **48**, ketvirtoje fenilo žiedo padėtyje turintys alkilo grupes arba halogenus, buvo kaitinami toluene su benzotiofeno 1,1-dioksidu (**49**) (1.13. schema) [66]. Tiksliniai produktai **50** buvo išskirti 30–45% išeigomis.



1.13. schema. Benzo[4,5]tieno[3,2-*c*]pirazolų sintezė

Kalluraya su bendraautoriais aprašė 1,2,3,4-tetrapakeistų pirazolų **53** gavimo būdą iš *N*-aril-sidnonų **51**, ketvirtoje ir penktoje žiedo padėtyse turinčių skirtingus pakaitus, ir 1-aril-3-(5-

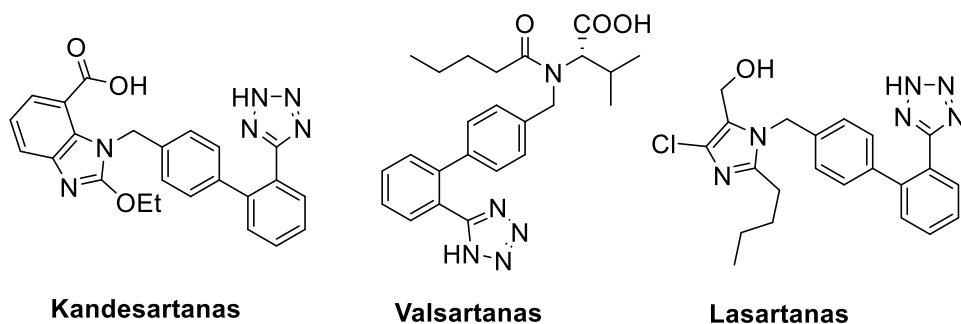
nitro-5-furil)propinonų (52) (1.14. schema) [67]. Reakcijos vykdytos ksileno virimo temperatūroje, o produktų išeigos siekė 62–79%.



1.14. schema. 1,2,3,4-Tetrapakeistų pirazolų sintezė

1.2.3. Tetrazolo darinių sintezė

Pakeisti tetrazolai farmacijoje yra žinomi kaip junginiai, turintys antibakterinį [76], antivirusinį [77], priešgrybelinį [78], priešvėžinį [79], analgetinį [80] ir karščiavimą mažinantį [81] poveikį. Pavyzdžiui, valsartanas, kandesartas ir lasartanas yra kraujo spaudimą mažinantys vaistai (1.4. pav.) [82],[83]. Pažymėtina, kad tetrazolai naudojami ir fotografijoje [84], oro pagalvėse [85] bei kaip ligandai koordinaciniuose junginiuose [86].

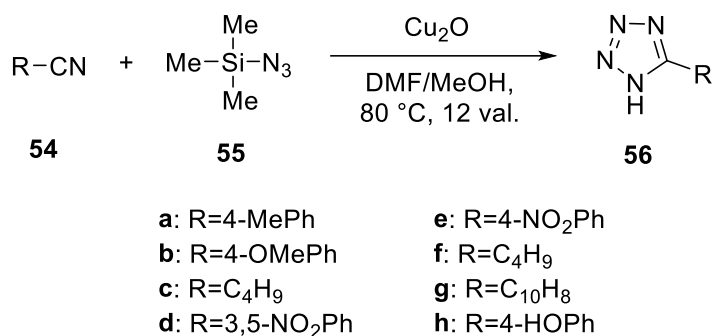


1.4. pav. Antihipertenzinių vaistų struktūros

Pirmasis literatūroje 1901 metais aprašytas 5-pakeistų tetrazolų sintezės atvejis buvo hidrazoinės rūgšties ir cianamido 1,3-dipolinė ciklo prijungimo reakcija, kurios metu susidarė 5-aminotetrazolas [87]. Šiomis dienomis dažniausiai naudojamas 5-pakeistų tetrazolų sintezės būdas yra 1,3-dipolinė ciklo prijungimo reakcija tarp organinių nitrilų ir azidų [88-91]. Tetrazolų sintezėje katalizatorių pasirinkimo spektras yra daug platesnis nei triazolų, tačiau tirpikliai ir

temperatūra yra panašūs. Literatūroje aprašomas 5-pakeistų 1-*H*-tetrazolų gavimas naudojant Cu₂O [92], AgNO₃ [91], NH₄OAc [90], (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ [93] katalizatorius. Sintezė dažniausiai atliekama iš arilnitrilų, nes gaunamos didesnės produktų išeigos.

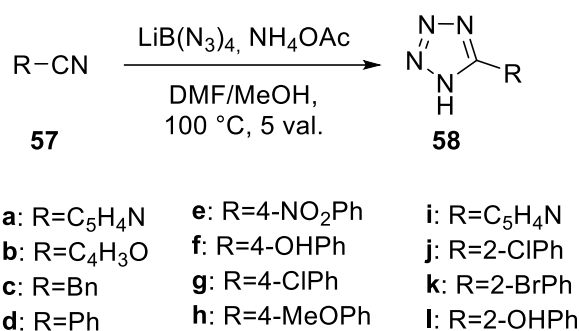
Sintetinant 5-pakeistus tetrazolus iš TMSA **55**, daugiausia buvo naudojami arilnitrilai fenilo žiedo *orto*-, *meta*- arba *para*-padėtyse turintys elektronus pritraukiančią arba atiduodančią grupę (1.15. schema) [92]. Reaguojant nitrilams **54a** ir **54b**, benzeno žiedo *para*-padėtyje turintiems elektronus atiduodančias metilo ir metoksigrupes, produktų išeigos siekė 84%, o reaguojant nitrilams **54d** ir **54e**, fenilo žiedo *meta*- ir *para*-padėtyse turintiems elektronus pritraukiančią nitro-grupę, produktų išeigos siekė net 96%. Buvo bandyta reakciją vykdyti ir su alkilnitrilais **54f** ir **54g**, tačiau susidariusių produktų išeigos siekė vos 50%, todėl akivaizdu, kad arilnitrilai yra geresni substratai šiai sintezei.



1.15. schema. 5-Pakeistų tetrazolų iš trimetilsililazido sintezė

Neseniai buvo publikuotas naujas 5-pakeistų tetrazolų sintezės atvejis iš boro-azido ir aromatinių nitrilų [90]. Boro-azidais buvo susidomėta dėl jų ypatingos kristalų struktūros, kuri lemia didelį aktyvumą [94], todėl buvo nuspręsta išmėginti jų reakingumą 1,3-dipolinėje ciklizacijoje. Ieškant optimalių sąlygų buvo išbandyti skirtingi boro-azidai, tirpikliai ir katalizatoriai. Dalyvaujant NH₄OAc katalizatoriui, tirpikliu naudojant DMF/MeOH mišinį didžiausia produkto išeiga buvo gauta reakciją vykdant su LiB(N₃)₄.

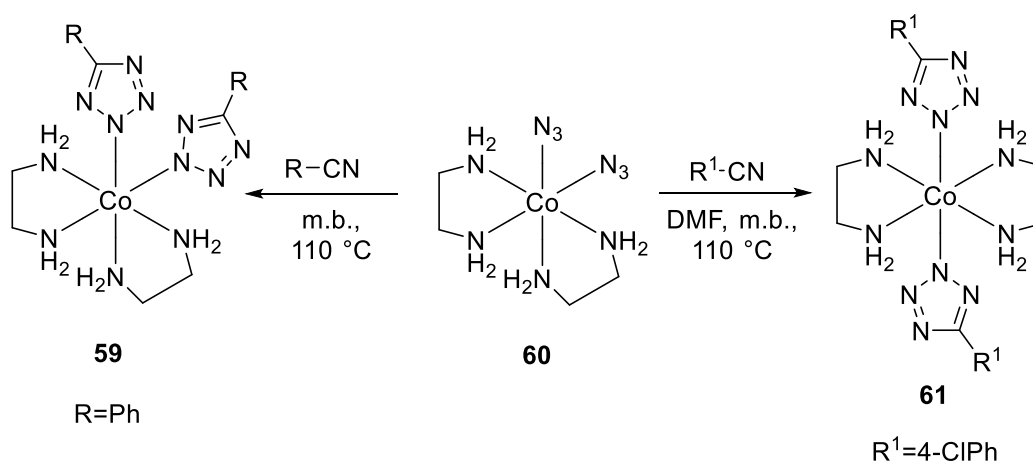
Aromatiniai nitrilai aktyviai dalyvavo 1,3-dipolinėje ciklo prijungimo reakcijoje su LiB(N₃)₄ ir tiek su elektronus atiduodančiomis, tiek su pritraukiančiomis grupėmis sudarė produktus 72–94% išeigomis (1.16. schema). Iš nitrilų **57e-h**, turinčių įvairius pakaitus benzeno žiedo *para*-padėtyje, susidarė produktai, kurių išeigos buvo didesnės už susidariusius iš nitrilų **57j-l**, turinčių pakaitus benzeno žiedo *orto*-padėtyje. Reakcijoje buvo panaudoti ir heterocikliniai nitrilai – 4-cianopiridinas (**57a**) bei 2-furankarbonitrilas (**57b**), iš kurių 87% ir 93% išeigomis susidarė tiksliniai produktai **58a** ir **58b**. Reakcija su alkilnitrilu **57c**, priešingai nei anksčiau minėtoje sintezėje [92], nevyko.



1.16. schema. 5-Pakeistų tetrazolo darinių iš LiB(N₃)₄ sintezė

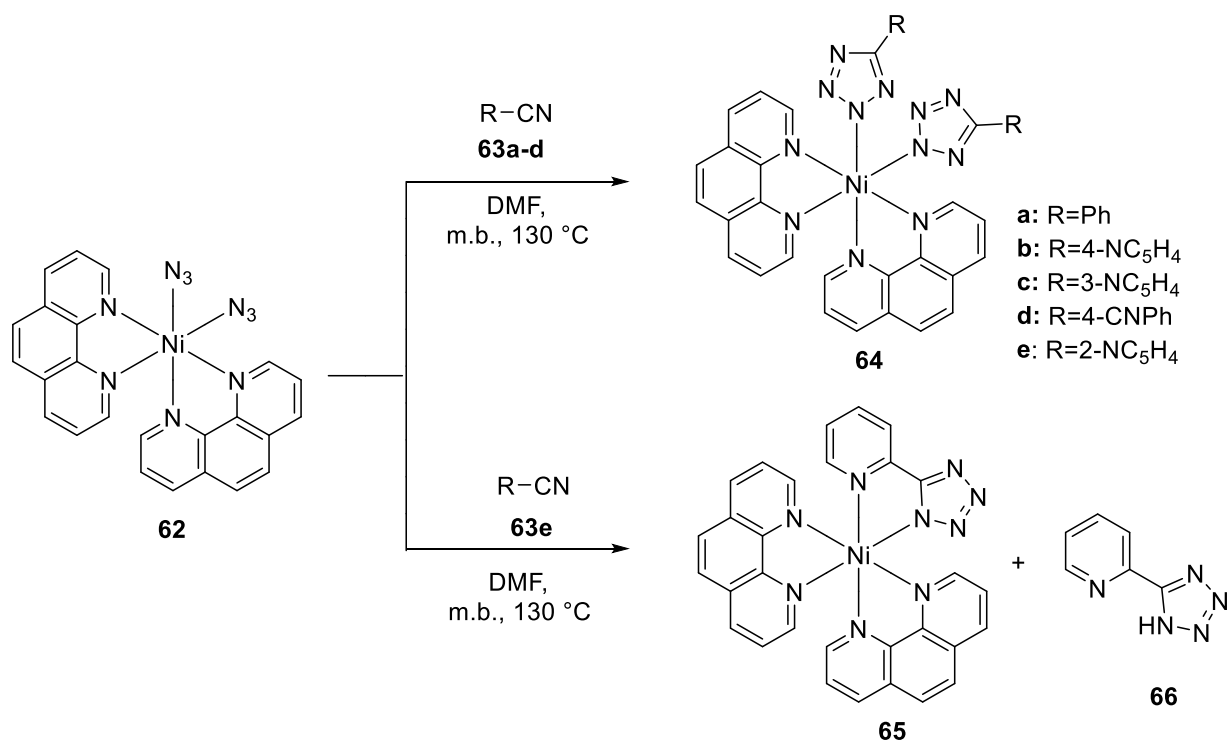
Dar vieni iš tetrazolo darinių, turintys didelį mokslinį susidomėjimą, yra įvairių metalų ir tetrazolo kompleksai. Šie junginiai pastaruoju metu yra naudojami kaip dujas generuojantys dariniai slėgimo prietaisuose ar automobilių oro pagalvėse [85] bei neretai pasižymi didesniu antibakteriniu aktyvumu nei analogiški tetrazolo dariniai [95]. Pavyzdžiui, antibiotiko cefazolino susijungusio su Cu(II), Co(II), Ni(II) ar Zn(II) jonais antimikrobinis aktyvumas yra didesnis nei pavienio cefazolino [96].

Iš pradžių šiuos junginius buvo bandoma sintetinti hidroterminėmis sąlygomis (sočiųjų vandens garų aplinkoje), tačiau susidarydavo tetrazolo ir metalų kompleksų polimerai ir reakcijos eiga buvo nekontroliuojama [97]. Pastaruoju metu literatūroje aprašoma įvairių metalų-tetrazolo kompleksų sintezė 1,3-dipolinės ciklo prijungimo reakcijos metu DMF-e kaitinant mikrobangų aplinkoje [98],[99]. Co(III)-tetrazolato kompleksų sintezės atveju (1.17. schema) buvo vykdoma dviejų skirtingų nitrilų ir Co(III)-diazido **60** ciklizacija [98]. Reakcijoje su benzonitrilu ir 4-chlorbenzonitrilu susidarė du geometriniai izomerai **59** ir **61**. Manoma, kad jų susiformavimui turi įtakos 4-chlorbenzonitrilo fenilo žiedo ketvirtos padėties pakeitimas halogenu. Reakciją vykdant su benzonitrilu tirpiklio nereikėjo, nes benzonitrilas yra skystis, todėl buvo ne tik reagentas, bet ir tirpiklis.



1.17. schema. Co(III)-tetrazolo kompleksų sintezė

Literatūroje aprašomas 5-pakeistų Ni(II)-tetrazolato kompleksų sintezės atvejis iš Ni(II)-diazido **62** ir įvairių nitrilų **63a-e** (1.18. schema) [99]. Sintezė vykdoma DMF-e mikrobangų reaktoriuje. Diazidui *cis*-[Ni(N₃)₂(phen)₂] (**62**) reaguojant su nitrilais **63a-d** susidarė metalo kompleksai *cis*-[Ni(N₄-CR)₂(phen)₂] (**64a-d**). Spektroskopiniai tyrimai patvirtino, kad reakcijoje su 2-cianpiridinu (**63e**) susidarė kitoks produktas nei prieš tai minėtieji. Abu nitrilai ir azidai dalyvavo 1,3-dipolinėje ciklo prijungimo reakcijoje susiformuojant dviems tetrazolams, tačiau vienas tetrazolo junginys atskilo nuo komplekso, iš tirpalo prisijungė protoną ir susidarė (1*H*-tetrazol-5-il)-piridinas **66**. Tuo tarpu stiprus kompleksodaris prisijungė piridiną ir susidarė 5-(2-piridil)tetrazolato kompleksas **65**.



1.18. schema. Ni(II)-tetrazolo kompleksų sintezė

Apibendrinant, 1,3-dipolinės ciklo prijungimo reakcijos yra patogus įrankis sintetinti įvairiems penkianariams heterocikliniams junginiams. Jos pranoksta kitus junginių gavimo būdus dėl selektyvumo, kiekybiškumo bei efektyvumo.

Pirazolo, tetrazolo ir triazolo dariniai pasižymi itin dideliu biologiniu aktyvumu. Kai kurie iš jų gali būti pritaikomi ir žemės ūkyje bei dažų pramonėje. Remiantis naujausia moksline literatūra, naujų junginių, savo sudėtyje turinčių minėtus heterociklus, sintezė 1,3-dipolinės ciklo prijungimo reakcijos metu yra aktuali ir sėkmingai vystoma. Taikant šio tipo bei kitas reakcijas bus siekiama gauti naujus pirazolo-triazolo-oksazepino junginius.

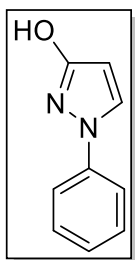
2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI

2.1. Tyrimams naudota aparatūra ir metodai

Medžiagų lydymosi taškai buvo nustatyti *Barnstead Electrothermal MEL-TEMP 1002D* ir *BUCHI M-565* aparatais ir ne Koreguoti. IR spektrai užrašyti *BRUKER Tensor 27* spektrometru, mėginiai supresuoti į tabletes su KBr, banginė skalė v sugraduota cm^{-1} . BMR spektrai užrašyti *Bruker Avance III* spektrometru (400 MHz – ^1H BMR, 100 MHz – ^{13}C BMR) ir *Bruker Avance III* spektrometru (700 MHz – ^1H BMR, 175 MHz – ^{13}C BMR) 25 °C temperatūroje. Cheminiai poslinkiai nustatyti standartu laikant CDCl_3 (^1H BMR $\delta = 7,26$; ^{13}C BMR $\delta = 77,0$) arba $\text{DMSO}-d_6$ (^1H BMR $\delta = 2,50$). ^{15}N BMR spektrai užrašyti *Bruker Avance III* spektrometru (71 MHz) standartu naudojant nitrometaną. ^{19}F BMR spektras užrašytas *Bruker Avance III* spektrometru (658 MHz) standartu naudojant heksafluorbenzeną. Reakcijos eiga buvo stebima plonasluoksnės chromatografijos būdu naudojant *Merck* firmos plokšteles padengtas silikageliu 60 F₂₅₄. Medžiagas gryninant greitosios chromatografijos būdu sorbentu naudotas silikagelis 60 Å *Merck*, 9385, 230–400. Masių spektrai gauti naudojant *Shimadzu LCMS 2020 SQ LC* masių spektrometrą (EI, 70 eV). HRMS tyrimai atlikti *Bruker maXis* spektrometru. Elementinės analizės (C, H, N) atliktos su *Exeter Analytical CE-440 Elemental* analizatoriumi mikroanalizės laboratorijoje. Jų rezultatų nuokrypis tinkamas ($\pm 0,4\%$) lyginant su apskaičiuotais rezultatais.

2.2. Junginių sintezės ir analizės rezultatų aprašymas

1-Fenil-3-hidroksi-1H-pirazolas (2)



10,74 g (66 mmol) 1-Fenil-3-pirazolidinono (1) ištirpinama 50 ml etanolio. Maišant 100 °C temperatūroje į reakcijos mišinį per 30 min. sulašinamas 13,65 g (88 mmol) FeCl_3 tirpalas 4,48 ml 36% HCl (aq). Šildymas ir maišymas tęsiamas dar valandą. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 205 ml vandens ir ekstrahuojamas DCM (3×100 ml). Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami su Na_2SO_4 , filtruojami ir tirpiklis nugarinamas. Susidarę kristalai perkristalinami iš etanolio ir vandens mišinio (40:50 ml), filtruojami ir perplaunami vandeniu.

Išeiga: 4,75 g (45%), $t_{\text{lyd}} = 145\text{--}147\text{ }^\circ\text{C}$ [lit. 155–156 °C] [100].

^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ m.d.: 5,80 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, 4-H); 7,16–7,67 (m, 5H, Ph-H); 8,19 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, 5-H); 10,21 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ m.d.: 94,3 (C-4); 116,7 (CPh-2,6); 124,5 (CPh-4); 128,3 (C-5); 129,3 (CPh-3,5); 139,8 (CPh-1); 162,6 (C-3).

^{15}N BMR (71 MHz, CDCl_3) δ m.d.: $-194,2$ (N-1); $-262,0$ (N-2).

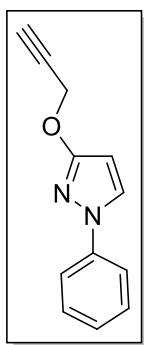
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3147 (OH).

MS m/z (%): 162 ($[\text{M}+2]^+$, 30); 161 ($[\text{M}+1]^+$, 100).

Elementinė analizė: apskaičiuota $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (%): C 67,49; H 5,03; N 17,49.

Nustatyta (%): C 67,48; H 5,04; N 17,49.

1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolas (3)



3,9 g (24,7 mmol) 1-Fenil-3-hidroksi-1H-pirazolo (2) ištirpinama absoliučiam DMF (12 ml). Po to į reakcijos mišinį porcijomis suberiama 988 mg (24,7 mmol) NaH (60%) ir mišiniui nustojus putoti sulašinama 3,03 ml (27,2 mmol) propargilbromido (80%). Reakcija vykdoma argono atmosferoje 2,5 val. 80°C temperatūroje. Reakcijai pasibaigus mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas Na_2SO_4 , filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį (5:1 v/v).

Išeiga: 3,7 g (76%), $t_{\text{lyd.}} = 55\text{--}57^\circ\text{C}$.

^1H BMR (700 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 2,54 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, $\equiv\text{CH}$); 4,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H, OCH_2); 5,96 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H, 4-H); 7,21 (m, 1H, Ph 4-H); 7,41 (m, 2H, Ph 3,5-H); 7,60 (m, 2H, Ph 2,6-H); 7,74 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H, 5-H).

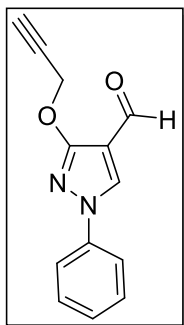
^{13}C BMR (175 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 56,7 (CH_2); 75,0 ($\text{C}\equiv\text{CH}$); 78,9 ($\text{C}\equiv\text{CH}$); 94,2 (C-4); 118,0 (Ph C-2,6); 125,6 (C-5); 128,1 (Ph C-4); 129,5 (Ph 3,5-H); 140,2 (Ph C-1); 163,3 (C-3).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3292 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 3049 (CH_{arom}), 2931 (CH_{alif}), 1600, 1546, 1506, 1351 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 1072, 1010 ($\text{C}-\text{O}$), 755, 681 ($\text{CH}=\text{CH}$ monopakeisto benzeno).

MS m/z (%): 199 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) apskaičiuota 199,0873; nustatyta 199,0866.

1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehidas (4)



Į 3,9 ml absoliutaus DMF esant -10°C temperatūrai sulašinama 4,6 ml (50,5 mmol) POCl_3 . Mišinys sukamas 15 min., kol susidaro kietas medžiagų kompleksas, ir sudedama 2,5 g (12,6 mmol) 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo (3). Reakcija toliau vykdoma 70°C temperatūroje 10 min. Pasibaigus reakcijai mišinys atvėsinaamas ir neutralizuojamas 10% NaHCO_3 tirpalu iki $\text{pH} \sim 7$. Susidarę kristalai filtruojami, perplaunami vandeniu ir džiovinami.

Išeiga: 2,7 g (96%), $t_{\text{lyd.}} = 116\text{--}120^\circ\text{C}$.

^1H BMR (700 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 2,57 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$); 5,05 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H, OCH_2); 7,33 (m, 1H, Ph 4-H); 7,47 (m, 2H, Ph 3,5-H); 7,65 (m, 2H, Ph 2,6-H); 8,27 (s, 1H, 5-H); 9,88 (s, 1H, CHO).

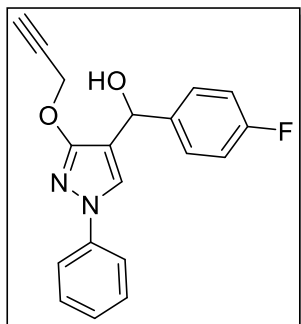
^{13}C BMR (175 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 57,0 (CH_2); 75,7 ($\text{C}\equiv\text{CH}$); 78,0 ($\text{C}\equiv\text{CH}$); 111,5 (C-4); 118,9 (Ph C-2,6); 127,5 (C-5); 129,7 (Ph 3,5-H); 129,8 (Ph C-4); 139,0 (Ph C-1); 162,5 (C-3); 183,2 (CHO).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3242 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 3102, 3130 (CH_{arom}), 2924, 2852 (CH_{alif}), 1666 (CHO), 1562, 1505, 1354 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 1222, 1207, 1053, 1017 ($\text{C}-\text{O}$), 740, 682 ($\text{CH}=\text{CH}$ monopakeisto benzeno).

MS m/z (%): 226 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 67), 267 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) apskaičiuota 227,0816; nustatyta 227,0815.

(4-Fluorfenil) (1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazol-4-il)metanolis (5e)



452 mg (2 mmol) 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido (**4**) ištirpinama absoliučiaje THF (6 ml) ir į gautą tirpalą sulašinama 1,2 ml (2,4 mmol) 2M 4-fluorfenilmagnio bromido tirpalo eteriėje. Reakcija vykdoma argono atmosferoje kambario temperatūroje 30 min. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su Na_2SO_4 , filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas.

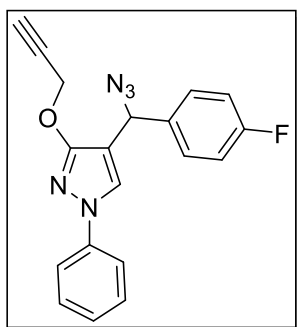
Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eluentu naudojant Heks ir EtOAc mišinį (4:1 v/v).

Išėiga: 400 mg (62%).

MS m/z (%): 323 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

Spektroskopiniai tyrimai parodė, kad junginys yra nestabilus.

4-(Azido(4-fluorfenil)metil)-1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolas (6e)



400 mg (1,24 mmol) Alkoholio **5e** ištirpinama DCM, sulašinama 0,25 ml (1,86 mmol) TMSA ir 0,03 ml (0,37 mmol) BF_3 tirpalo eteriėje. Reakcija vykdoma argono atmosferoje kambario temperatūroje 5 min. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su Na_2SO_4 , filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eluentu naudojant Heks ir EtOAc mišinį (4:1 v/v).

Išga: 275 mg (64%).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 2,53 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$); 4,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H, OCH_2); 5,71 (s, 1H, CHN_3); 7,08 (m, 2H); 7,22 (m, 1H); 7,40 (m, 4H); 7,55 (s, 1H, 5-H); 7,56 (m, 2H).

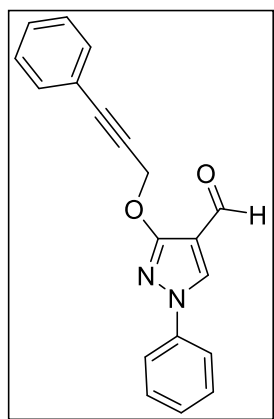
^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 56,8; 58,3; 75,1; 78,6; 108,5; 115,7 ($2\times\text{C}$); 117,9 ($2\times\text{C}$); 125,9; 126,8; 128,8 ($2\times\text{C}$); 129,5 ($2\times\text{C}$); 134,8; 139,8; 160,1; 162,5.

IR (NaCl, ν , cm^{-1}): 3308 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 3052 (CH_{arom}), 2926 (CH_{alif}), 2115 (N_3), 1599, 1586, 1507, 1354, 1228 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$, $\text{C}-\text{F}$), 1060, 1018 ($\text{C}-\text{O}$), 819, 747, 681 ($\text{CH}=\text{CH}$ mono- ir dipakeistų benzenų).

MS m/z (%): 348 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI) $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_5\text{O}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) apskaičiuota 348,1255; nustatyta 348,1251.

1-Fenil-3-((3-fenilprop-2-in-1-il)oksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehidai (8a)



420 mg (1,86 mmol) Karbaldehido **4** ištirpinama absoliučiam THF esant argono atmosferai. Į reakcijos mišinį paeiliui sulašinama 0,2 mg (1,86 mmol) arilhalido ir 0,4 ml (2,8 mmol) TEA, tada sudedama 35,3 mg (0,19 mmol) CuI ir 65,2 mg (0,09 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. Reakcija vykdoma argono atmosferoje 60°C temperatūroje 15 min. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su Na_2SO_4 , filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eluentu naudojant DCM ir Heks mišinį (2:1 v/v).

Išga: 366 mg (65%), $t_{\text{lyd}} = 115\text{--}116^\circ\text{C}$.

^1H BMR (700 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 5,28 (s, 2H, CH_2); 7,30–7,35 (m, 4H); 7,46–7,49 (m, 4H); 7,66–7,68 (m, 2H); 8,28 (s, 1H, 5-H); 9,91 (CHO).

^{13}C BMR (175 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 57,9; 83,4; 87,3; 111,6; 118,9 ($2\times\text{C}$); 122,3; 127,5; 128,4 ($2\times\text{C}$); 128,9; 129,7 ($2\times\text{C}$), 129,8; 132,0 ($2\times\text{C}$), 139,0; 162,7; 183,4.

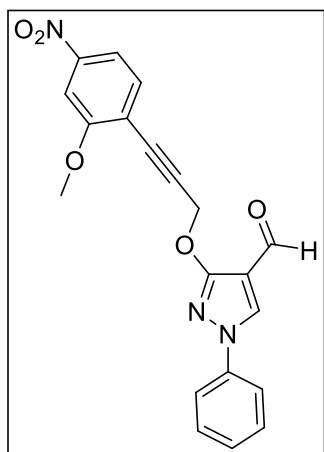
^{15}N NMR (71 MHz, CDCl_3): δ m.d.: $-178,2$ (N-1); $-116,7$ (N-2).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3127, 3100 (CH_{arom}), 2921, 2827 (CH_{alif}), 2250 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1672 (CHO), 1563, 1501, 1352 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 1052, 1009 ($\text{C}-\text{O}$), 755, 685 ($\text{CH}=\text{CH}$ monopakeistų benzenų).

MS m/z (%): 303 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI) $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_2$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) apskaičiuota 325,0949; nustatyta 325,0947.

3-((3-(2-Metoksi-4-nitrofenil)prop-2-in-1-il)oksi)-1-fenil-1H-pirazolo-4-karbaldehidas (8b)



339 mg (1,5 mmol) Karbaldehido **4** ištirpinama absoliučiam THF esant argono atmosferai. Į reakcijos mišinį paeiliui sulašinama 419 mg (1,5 mmol) arilhalido ir 0,31 ml (2,25 mmol) TEA, tada sudedama 29 mg (0,15 mmol) CuI ir 60 mg (0,075 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂. Reakcija vykdoma argono atmosferoje 60 °C temperatūroje 15 min. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su Na₂SO₄, filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks ir EtOAc mišinį (4:1 v/v).

Išga: 469 mg (83%), *t*_{lyd} = 155–157 °C.

¹H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 3,95 (s, 3H, CH₃); 5,33 (s, 2H, CH₂); 7,33–7,35 (m, 1H); 7,46–7,49 (m, 2H); 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,79 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,66–7,68 (m, 2H); 7,72 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 8,32 (s, 1H, 5-H); 9,90 (s, 1H, CHO).

¹³C BMR (175 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 56,4; 57,7; 81,8; 92,2; 105,3; 111,4; 115,6; 118,8 (2×C); 123,6; 127,5; 129,7 (2×C); 129,9; 134,1; 138,8; 148,5; 160,6; 162,4; 183,1.

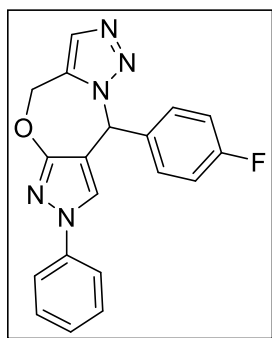
¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃) δ m.d.: –178,1 (N-1); –116,6 (N-2); –13,1 (NO₂).

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3128, 3096 (CH_{arom}), 2925, 2818 (CH_{alif}), 1679 (C=O), 1561, 1525, 1508, 1495, 1343 (C=C, C–N, NO₂), 1256, 1222 (C–O), 803, 856, 682 (CH=CH mono- ir tripakeistų benzenų).

MS *m/z* (%): 378 ([M+H]⁺, 100).

HRMS (ESI) C₂₀H₁₅N₃NaO₅ ([M+Na]⁺) apskaičiuota 400,0904; nustatyta 400,0904.

9-(4-Fluorfenil)-7-fenil-7,9-dihidro-4H-pirazolo[4,3-*f*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*][1,4]oksazepinas (7e)



275 mg (0,79 mmol) Azido **6e** ištirpinama 5,5 ml tolueno ir reakcijos mišinys sukamas tolueno virimo temperatūroje 24 valandas. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su Na₂SO₄, filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc (4:1 v/v).

Išga: 259 mg (94%), *t*_{lyd} = 140–144 °C.

^1H BMR (700 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 4,90 (dd, $J = 14,0$ Hz, 1H, 4- H_A); 5,20 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H, 4- H_B); 7,05 (m, 2H); 7,21 (m, 2H); 7,24 (s, 1H, 9-H); 7,31 (m, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,66 (m, 2H); 7,79 (s, 1H, 3-H); 7,96 (s, 1H, 8-H).

^{13}C BMR (175 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 57,8; 58,5; 101,7; 116,1; ($2\times\text{C}$); 118,2 ($2\times\text{C}$); 126,7 ($2\times\text{C}$); 128,6 ($2\times\text{C}$); 129,6 ($2\times\text{C}$); 131,4; 134,6; 134,7; 139,1; 162,8; 163,5.

^{15}N BMR (71 MHz, CDCl_3) δ m.d.: -181,9 (N-7); -127,5 (N-10); -111,4 (N-6); -33,5 (N-2); -15,7 (N-1).

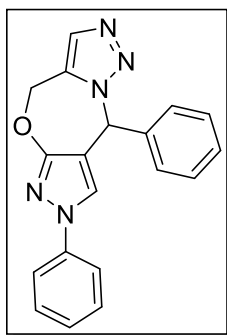
^{19}F BMR (658 MHz, CDCl_3): $\delta = -113,9$ (F).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3071 (CH_arom), 2928 (CH_alif), 1599, 1576, 1507, 1490, 1361, 1226, 1071 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$, $\text{C}-\text{O}$, $\text{C}-\text{F}$), 839, 757, 691 ($\text{CH}=\text{CH}$ mono- ir dipakeistų benzenų).

MS m/z (%): 348 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI) $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_5\text{O}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) apskaičiuota 348,1255; nustatyta 348,1255.

7,9-Difenil-7,9-dihidro-4H-pirazolo[4,3-f][1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepinas (7d)



97 mg (0,29 mmol) Azido **6d** ištirpinama 1,9 ml tolueno ir reakcijos mišinys sukamas tolueno virimo temperatūroje 24 valandas. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su Na_2SO_4 , filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc (4:1 v/v).

Išeiga: 170 mg (62%), $t_{\text{lyd}} = 208\text{--}210$ °C.

^1H BMR (700 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 4,93 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H, 4- H_A); 5,19 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H, 4- H_B); 7,23 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,29 (s, 1H); 7,32 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,37 (m, 3H); 7,48 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,80 (s, 1H, 3-H); 7,96 (s, 1H, 8-H).

^{13}C BMR (175 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 58,3; 58,4; 101,8; 118,2 ($2\times\text{C}$); 126,5; 126,6 ($2\times\text{C}$); 126,8; 128,8; 129,1 ($2\times\text{C}$); 129,6 ($2\times\text{C}$); 131,5; 134,7; 138,8; 139,1; 160,5.

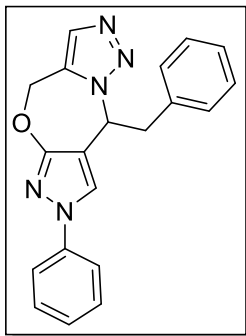
^{15}N BMR (71 MHz, CDCl_3) δ m.d.: -182,4 (N-7); -128,0 (N-10); -112,2 (N-6); -34,7 (N-2); -16,1 (N-1).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3115, 3054 (CH_arom), 2937 (CH_alif), 1574, 1505, 1362, 1221 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$) 1067, 1008 ($\text{C}-\text{O}$), 754, 741, 706, 689 ($\text{CH}=\text{CH}$ monopakeistų benzenų).

MS m/z (%): 330 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI) $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{NaO}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) apskaičiuota 352,1173; nustatyta 352,1169.

9-Benzil-7-fenil-7,9-dihidro-4H-pirazolo[4,3-f][1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepinas (7c)



343 mg (1 mmol) Azido **6c** ištirpinama 6,9 ml tolueno ir reakcijos mišinys sukamas tolueno virimo temperatūroje 24 valandas. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su Na₂SO₄, filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc (4:1 v/v).

Išga: 230 mg (67%) , t_{lyd} = 198–200 °C.

¹H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 3,31 (dd, J = 13,3 Hz, J = 8,4 Hz, 1H, PhCH₂); 3,46 (dd, J = 13,3 Hz, J = 4,9 Hz, 1H, PhCH₂); 4,54 (d, J = 14,0 Hz, 1H, 4-H_A); 5,15 (d, J = 14,0 Hz, 1H, 4-H_B); 6,32 (dd, J = 8,4 Hz, J = 4,9 Hz, 1H, 9-H); 6,92–6,94 (m, 2H); 7,24–7,30 (m, 4H); 7,31 (s, 1H, 8-H); 7,39–7,41 (m, 2H); 7,47–7,49 (m, 2H); 7,69 (s, 1H, 3-H).

¹³C BMR (175 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 46,7; 58,5; 59,5; 102,9; 118,3 (2×C); 126,1; 126,6; 127,8; 128,9 (2×C); 129,6 (2×C); 130,0 (2×C); 132,7; 134,0; 135,1; 139,2; 160,6.

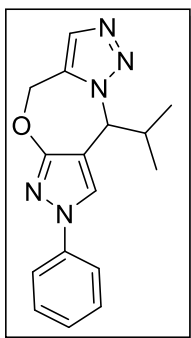
¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃) δ m.d.: –182,7 (N-7); –131,5 (N-10); –112,4 (N-6); –33,0 (N-2); –14,9 (N-1).

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3062, 3032 (CH_{arom}), 2956, 2927 (CH_{alif}), 1574, 1507, 1486, 1352, (C=C, C–N), 1076, 1008 (C–O), 754, 739, 701 (CH=CH monopakeistų benzenų).

MS m/z (%): 344 ([M+H]⁺, 100).

HRMS (ESI) ([M+H]⁺) apskaičiuota 344,1508; nustatyta 344,1508.

9-Izopropil-7-fenil-7,9-dihidro-4H-pirazolo[4,3-f][1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepinas (7b)



297 mg (1 mmol) Azido **6b** ištirpinama 5,9 ml tolueno ir reakcijos mišinys sukamas tolueno virimo temperatūroje 24 valandas. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su Na₂SO₄, filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc (4:1 v/v).

Išga: 204 mg (69%), t_{lyd} = 199–200 °C.

¹H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 0,87 (dd, J = 6,6, 2,3 Hz, 3H, CH₃); 1,14 (dd, J = 6,6, 2,3 Hz, 3H, CH₃); 2,25 (m, 1H, CH); 5,33 (s, 2H, 4-H); 5,54 (d, J = 10,1 Hz, 1H, 9-H); 7,27 (ddd, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,61 (m, 2H); 7,77 (s, 1H, 3-H); 7,80 (d, J = 4,2 Hz, 1H, 8-H).

¹³C BMR (175 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 19,2; 20,0; 36,8; 59,0; 63,2; 103,1; 119,2 (2×C); 126,4; 126,6; 129,5 (2×C); 131,3; 134,1; 139,2; 160,0.

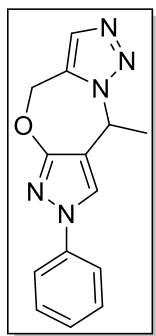
^{15}N BMR (71 MHz, CDCl_3) δ m.d.: $-183,3$ (N-7); $-129,5$ (N-10); $-112,6$ (N-6); $-35,6$ (N-2); $-13,4$ (N-1).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3053 (CH_{arom}), 2978, 2932 (CH_{alif}), 1600, 1580, 1510, 1488, 1363, 1222 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 1071, 1020 ($\text{C}-\text{O}$), 754, 689 ($\text{CH}=\text{CH}$ monopakeisto benzeno).

MS m/z (%): 296 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) apskaičiuota 296,1507; nustatyta 296,1506.

9-Metil-7-fenil-7,9-dihidro-4H-pirazolo[4,3-f][1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepinas (7a)



156 mg (0,58 mmol) Azido **6a** ištirpinama 3 ml tolueno ir reakcijos mišinys sukamas tolueno virimo temperatūroje 24 valandas. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su Na_2SO_4 , filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc (2:1 v/v).

Išiga: 98 mg (63%), $t_{\text{lyd}} = 88-91$ °C.

^1H BMR (700 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 1,97 (m, 3H, CH_3); 5,26 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H, 4- H_A); 5,32 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H, 4- H_B); 6,03 (kv, $J = 6,9$ Hz, 1H, 9-H); 7,22 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,56 (m, 2H); 7,74 (s, 1H, 3-H); 7,80 (s, 1H, 8-H).

^{13}C BMR (175 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 23,3; 51,8; 59,1; 106,2; 118,2 ($2 \times \text{C}$); 125,3; 126,4; 129,4 ($2 \times \text{C}$); 131,8; 134,3; 139,2; 160.

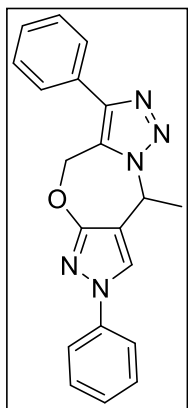
^{15}N BMR (71 MHz, CDCl_3) δ m.d.: $-183,6$ (N-7); $-127,2$ (N-10); $-112,1$ (N-6); $-35,2$ (N-2); $-17,6$ (N-1).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3054 (CH_{arom}), 2988, 2931 (CH_{alif}), 1599, 1577, 1506, 1489, ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 1360, 1226 ($\text{C}-\text{O}$), 756, 689 ($\text{CH}=\text{CH}$ monopakeisto benzeno).

MS m/z (%): 268 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{NaO}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) apskaičiuota 290,1016; nustatyta 290,1012.

3,7-Difenil-9-metil-7,9-dihidro-4H-pirazolo[4,3-f][1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepinas (11a)



196 mg (0,57 mmol) Azido **10a** ištirpinama 4 ml tolueno ir reakcijos mišinys sukamas tolueno virimo temperatūroje 24 valandas. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su Na_2SO_4 , filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc (3:1 v/v).

Išiga: 120 mg (61%) , $t_{lyd} = 174\text{--}177\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H BMR (700 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 2,04 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, CH_3); 5,36 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H, 4- H_A); 5,42 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H, 4- H_B); 6,04 (kv, $J = 6,9$ Hz, 1H, 9-H); 7,21 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,37 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H); 7,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,74 (s, 1H, 8-H).

^{13}C BMR (175 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 22,8; 52,1; 59,4; 106,4; 118,3 ($2\times\text{C}$); 125,3; 126,5; 128,1 ($2\times\text{C}$); 128,2; 129,1 ($2\times\text{C}$); 129,6 ($2\times\text{C}$); 130,2; 139,4; 147,3; 160,3.

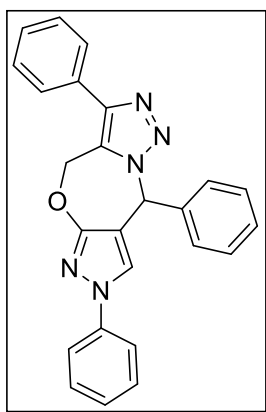
^{15}N BMR (71 MHz, CDCl_3) δ m.d.: $-183,8$ (N-7); $-125,0$ (N-10); $-112,5$ (N-6); $-37,4$ (N-2); $-22,4$ (N-1).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3061, 3042 (CH_{arom}), 2997, 2926 (CH_{alif}), 1597, 1579, 1495, 1348, 1232 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 1071 ($\text{C}-\text{O}$), 764, 756, 699, 689 ($\text{CH}=\text{CH}$ monopakeisto benzeno).

MS m/z (%): 344 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{NaO}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) apskaičiuota 366,1326; nustatyta 366,1325.

3,7,9-Trifenil-7,9-dihidro-4H-pirazolo[4,3-f][1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepinas (**11b**)



335 mg (0,83 mmol) Azido **10b** ištirpinama 7 ml tolueno ir reakcijos mišinys sukamas tolueno virimo temperatūroje 24 valandas. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su Na_2SO_4 , filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc (4:1 v/v).

Išiga: 243 mg (76%), $t_{lyd} = 116\text{--}119\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H BMR (700 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 5,00 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H, 4- H_A); 5,28 (d, $J = 14$ Hz, 1H, 4- H_B); 7,26–7,28 (m, 3H); 7,29 (s, 1H, 9-H); 7,32–7,34 (m, 1H); 7,36–7,38 (m, 2H); 7,40–7,42 (m, 1H); 7,43–7,45 (m, 2H); 7,46–7,49 (m, 2H); 7,66–7,67 (m, 2H); 7,69–7,70 (m, 2H); 8,0 (s, 1H, 8-H).

^{13}C BMR (175 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 58,7; 58,8; 102,0; 118,3 ($2\times\text{C}$); 126,7; 126,8 ($2\times\text{C}$); 127,0; 127,8; 128,0 ($2\times\text{C}$); 128,9; 128,9; 129,1 ($2\times\text{C}$); 129,2 ($2\times\text{C}$); 129,7 ($2\times\text{C}$); 130,1; 138,8; 139,3; 147,5; 160,7.

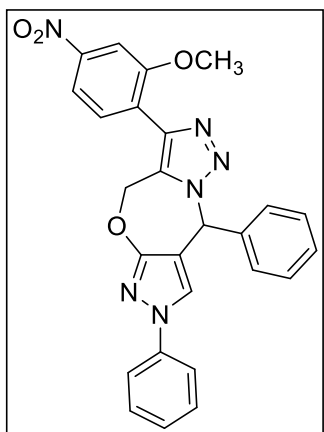
^{15}N BMR (71 MHz, CDCl_3) δ m.d.: $-182,4$ (N-7); $-125,3$ (N-10); $-112,2$ (N-6); $-36,2$ (N-2); $-20,2$ (N-1).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3058 (CH_{arom}), 2925 (CH_{alif}), 1597, 1575, 1490, 1398, ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 1070, 1009 ($\text{C}-\text{O}$), 758, 734, 697, 650 ($\text{CH}=\text{CH}$ monopakeistų benzenų).

MS m/z (%): 406 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI) $C_{26}H_{21}N_6O_4$ ($[M+H]^+$) apskaičiuota 406,1662, nustatyta 406,1661.

3-(2-Metoksi-4-nitrofenil)-7,9-difenil-7,9-dihidro-4H-pirazolo[4,3-f][1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepinas (**11c**)



274 mg (0,57 mmol) Azido **10c** ištirpinama 6 ml tolueno ir reakcijos mišinys sukamas tolueno virimo temperatūroje 24 valandas. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su Na_2SO_4 , filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc (4:1 v/v).

Išėiga: 192 mg (70%), $t_{lyd} = 238-240\text{ }^{\circ}C$.

1H BMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ m.d.: 3,96 (s, 3H); 4,89 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H, 4- H_A); 5,25 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H, 4- H_B); 7,30 (m, 2H); 7,30 (m, 1H); 7,34 (s, 1H, 9-H); 7,37 (m, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,46 (m, 2H); 7,67 (m, 2H); 7,83 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,95 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,98 (s, 1H, 8-H).

^{13}C BMR (175 MHz, $CDCl_3$) δ m.d.: 56,3; 58,9; 59,1; 101,7; 106,3; 116,4; 118,4 (2×C); 126,1; 126,7; 126,8; 127,0 (2×C); 129,0; 129,3 (2×C); 129,7 (2×C); 130,6; 131,7 (2×C); 138,7; 139,3; 142,0; 149,2; 156,0; 160,9.

^{15}N BMR (71 MHz, $CDCl_3$) δ m.d.: -182,3 (N-7); -124,7 (N-10); -112,1 (N-6); -33,1 (N-2); -18,1 (N-1); -12,4 (NO_2).

IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3122, 3066 (CH_{arom}), 2979, 2925 (CH_{aliph}), 1733, 1578, 1525, 1490, 1344, 1253 (C=C, C-N, NO_2), 1070, 1009 (C-O), 804, 758, 735, 693 (CH=CH mono- ir tripakeistų benzenų).

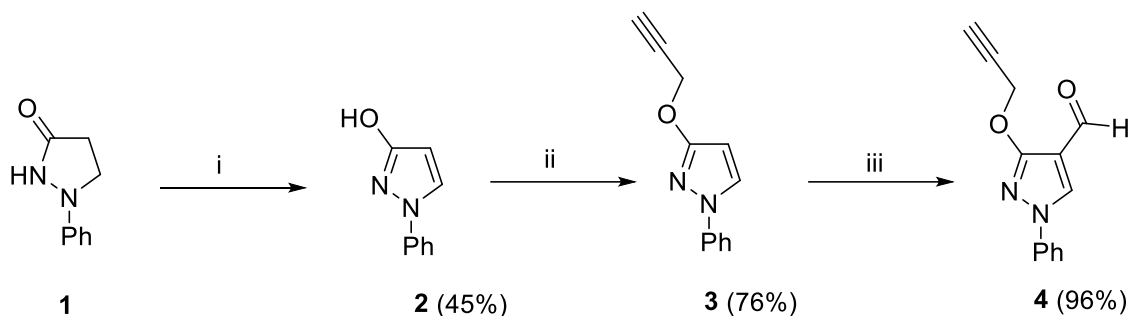
MS m/z (%): 481 ($[M+H]^+$, 100).

HRMS (ESI) $C_{26}H_{21}N_6O_4$ ($[M+H]^+$) apskaičiuota 481,1619; nustatyta 481,1616.

3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1. 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido sintezė

Oksiduojant 1-fenil-3-pirazolidinoną (**1**) buvo gautas 1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazolas (**2**) (3.1. schema). 1-Fenil-3-pirazolidinonui (**1**) etanolyje reaguojant su nedideliu pertekliumi geležies trichlorido rūgštiniame tirpale virimo temperatūroje buvo gautas oksidacijos produktas **2**, kurio išeiga buvo 45%. Junginio **2** IR spektre prie 3147 cm^{-1} yra plati OH grupės absorbcijos juosta, o ^1H BMR spektre ties 10,21 m.d. matomas šios grupės protono singletas.



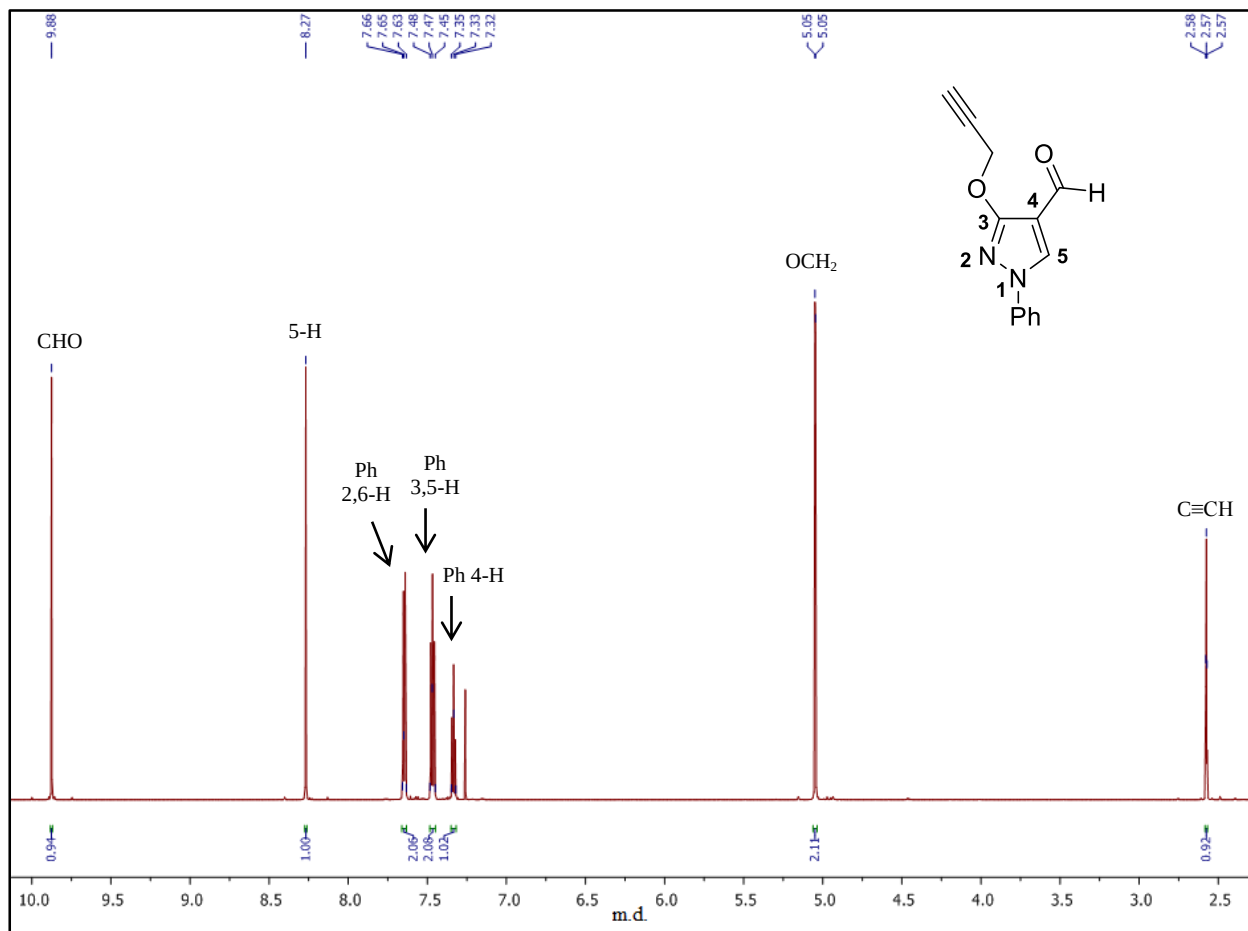
Reakcijų sąlygos: i: FeCl_3 , HCl(aq) , EtOH, t_v , 1,5 val.; ii: NaH, propargilbromidas, DMF (abs.), $80\text{ }^\circ\text{C}$, 2,5 val.; iii: POCl_3 , DMF, $70\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min.

3.1. schema. 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido sintezė

Kitoje reakcijoje junginio **2** hidroksigrupė buvo pakeista propargiloksigrupe, kuri tolimesniame sintezės etape tarnaus kaip dipolarofilas. Į 1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazolą (**2**), ištirpintą absoliučiajame DMF, inertinėje aplinkoje nedidelėmis porcijomis buvo dedamas NaH, kuris atplėšė OH grupės protoną. Tada į reakcijos mišinį buvo sulašintas propargilbromidas ir po 2,5 valandų kaitinimo $80\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje susidarė produktas **3**. Jo ^1H BMR spektre matomas protono prie trigubo ryšio tripletas ties 2,54 m.d. ($J = 2,4\text{ Hz}$), OCH_2 grupės vandenilių dubletas – ties 4,93 m.d. ($J = 2,4\text{ Hz}$) bei 4-oje pirazolo žiedo padėtyje esančio protono dubletas – ties 5,96 m.d. ($J = 2,6\text{ Hz}$). Junginio aromatinės dalies signalai yra nuo 7,20 m.d. iki 7,74 m.d.

Toliau į ketvirtą pirazolo žiedo padėtį buvo siekiama įvesti formilgrupę. Tam tikslui buvo panaudota gerai žinoma Vilsmeier-Haack reakcija [101]. POCl_3 reaguojant su DMF susidarė aktyvus Vilsmeier-Haack kompleksas, kurį veikiant 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolu (**3**) susidarė formilintas reakcijos produktas **4**. Šio junginio ^1H BMR spektre (3.1. pav.) ties 9,88 m.d. matomas charakteringas formilgrupės vandenilio singletas. Kiti signalai taip pat liudija susidariusios medžiagos struktūrą: 5-oje pirazolo žiedo padėtyje esančio protono signalas yra ties 8,27 m.d., propargiloksigrupės dviejų protonų dubletas – ties 5,05 m.d. ($J = 2,5\text{ Hz}$), o protono

prie trigubo ryšio tripletas – ties 2,57 m.d. ($J = 2,4$ Hz). Nuo 7,32 m.d. iki 7,66 m.d. yra fenilo pakaito protonų signalai.

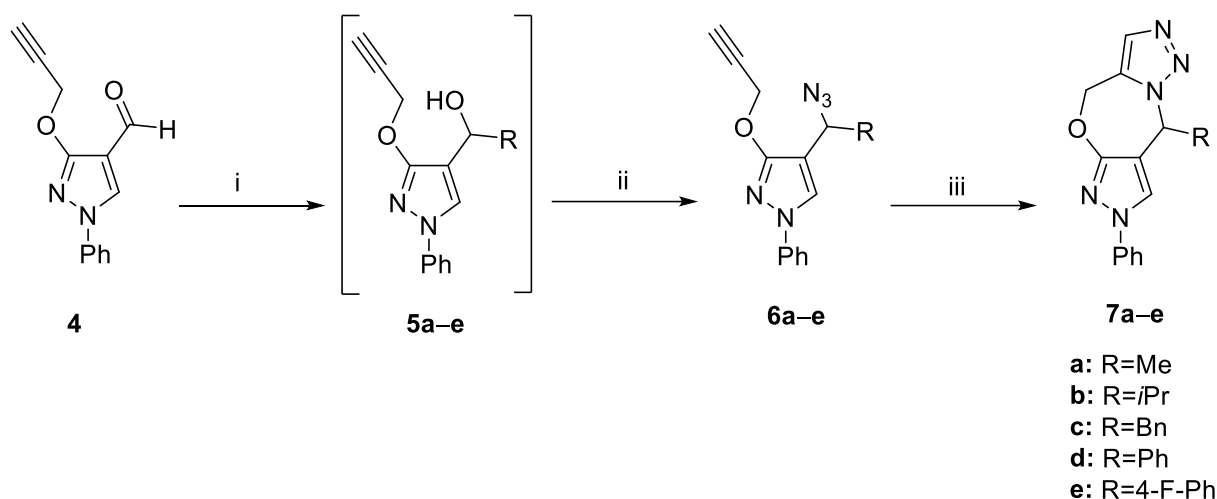


3.1. pav. Junginio 4 ¹H BMR spektras

3.2. Pirazolo[4,3-*f*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*][1,4]oksazepino sistemą turinčių junginių sintezė

Pirazolo[4,3-*f*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*][1,4]oksazepino sistemą turinčių junginių sintezė iš 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido (**4**) buvo vykdoma trimis stadijomis (3.2. schema). Pirmoje stadijoje gaunami alkoholiai **5a-e**, toliau jų hidroksigrupę pakeičiama azido grupe ir galiausiai gauti azido-alkinai **6a-e** dalyvauja 1,3-dipolinėje ciklo prijungimo reakcijoje susidarant kondensuotai trijų heterociklų sistemai **7a-e**.

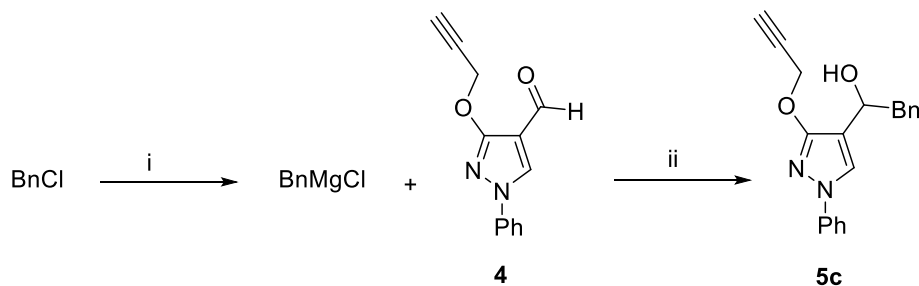
Junginiai **5a-e** buvo susintetinti pritaikius literatūroje gerai žinomą metodiką, naudojant Grinjaro reakciją [102]. Karbaldehidas **4** buvo ištirpintas absoliučiaame THF ir jį veikiant įvairiais magnio organiniais junginiais kambario temperatūroje susiformavo alkoholiai **5a,b,d,e** (3.2. schema). Reakcijos vykdytos inertinėmis sąlygomis sausame tirpiklyje, kad Grinjaro reagentas negautų drėgmės bei oro, su kuriais sąveikaujant vyktų jo hidrolizė arba oksidacija [103].



Reakcijų sąlygos: i: RMgBr arba RMgCl, THF (abs.), t_k , 30 min.; ii: TMSA, $BF_3 \cdot Et_2O$, DCM, t_k , 5 min.; iii: Toluenas, t_v , 24 val.

3.2. schema. Pirazolo[4,3-f][1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepinų sintezė

Alkoholis **5c** buvo gautas kitaip nei prieš tai aprašytieji junginiai (3.3. schema). Grinjaro reagentas, reikalingas šiai sintezei, buvo sintetinamas. Sintezė vyko argono atmosferoje į magnio ir absoliutaus THF mišinį sulašinant BnCl, praskiestą THF. Reakcijos mišinys buvo verdamas apie 1 valandą. Tada į *in situ* susiformavusį Grinjaro reagentą sulašintas karbaldehido **4** tirpalas THF-e ir maždaug po pusvalandžio buvo gautas tikslinis produktas **5c**, kurio išeiga siekė 50%.



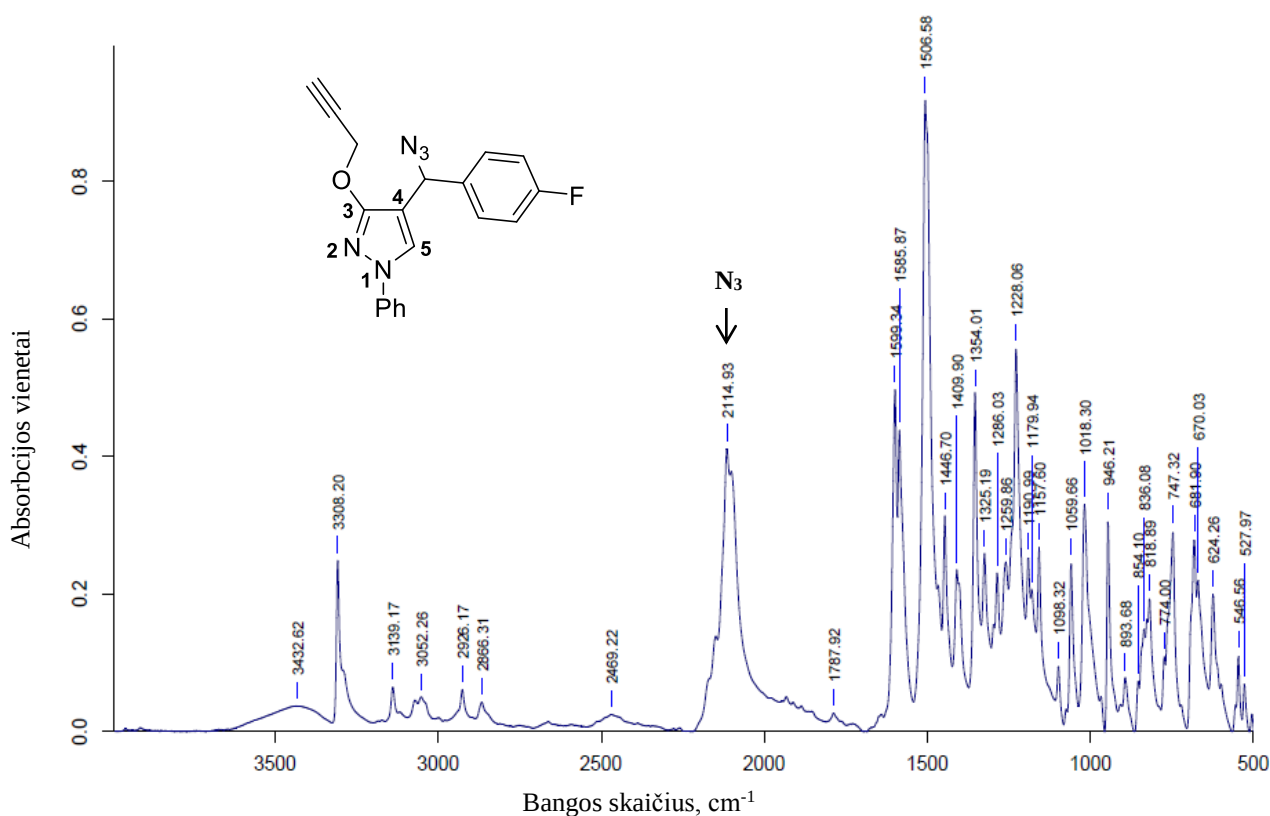
Reakcijų sąlygos: i: Mg, THF (abs.), t_v , 1 val.; ii: THF (abs.), t_k , 30 min.

3.3. schema. Alkoholio **5c** sintezė

Atlikti junginių **5b** ir **5e** spektroskopiniai ir masių spektrometrijos tyrimai parodė, kad jie yra nestabilūs, todėl kitų alkoholių analizė po jų gryninimo kolonėlinės chromatografijos metu nebuvo daryta. Kita sintezės stadija (OH grupės pakeitimas azido grupe) buvo atliekama iškart po alkoholių **5a-e** gryninimo. Literatūroje aptariama nemažai azidų sintezės iš alkoholių būdų. Populiariausi yra Mitsunobu tipo pakeitimas [104] ir dviejų stadijų reakcijos, kai naudojamas tarpinis halogenintas junginys [105]. Naujausi literatūroje aprašomi sintezės metodai yra

alkoholių halogeninimas-azidinimas [106] ir reakcijos su 2-azido-1,3-dimetilimidazolino heksafluorofosfatu [107] arba TMSA [33].

Junginius **5a-e** ištirpinus DCM jie buvo veikiami TMSA, tada į reakcijos mišinį įlašinus katalitinį kiekį $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (20 mol%) akimirksniu susidarė azido-alkinai **6a-e**, kurių išeigos siekė 64–84% (3.1. lentelė). Šios reakcijos vykdomos inertinėje aplinkoje dėl drėgmėje nestabilaus $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Junginio **6e** IR spektre matoma charakteringa azido grupės absorbcijos juosta ties 2115 cm^{-1} (3.2. pav.).



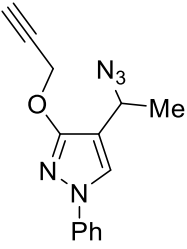
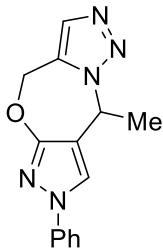
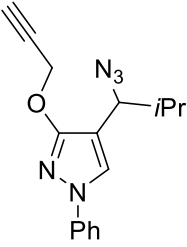
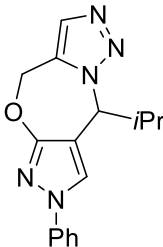
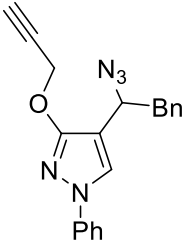
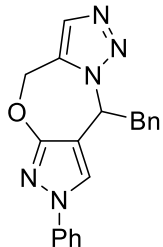
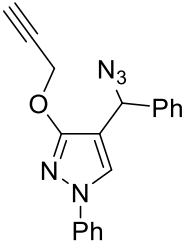
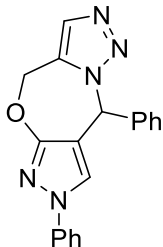
3.2. pav. Junginio **6e** IR spektras

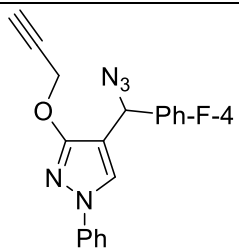
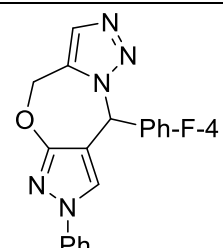
Kitame sintezės etape buvo siekiama įvykdyti 1,3-dipolinę ciklo prijungimo reakciją ir gauti kondensuotus pirazolo[4,3-*f*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*][1,4]oksazepino darinius **7a-e**. 1,3-Dipolinės ciklo prijungimo reakcijos, kaip minėta, vyksta tarp 1,3-dipolio ir dipolarofilo, kuriais **6a-e** molekulėse atitinkamai yra azido grupė ir alkinas. Toks dipolis buvo pasirinktas dėl to, kad azido sintezė iš alkoholio naudojant TMSA yra greitas ir kiekybiškas procesas ir azido ciklizacijos su alkinu metu susiformuoja triazolas – heterociklas, kurio dariniai paprastai pasižymi dideliu biologiniu aktyvumu.

1,3-Dipolinės ciklo prijungimo reakcijos sąlygos buvo pasirinktos pagal Hotha ir bendraautorių aptartą metodą [108], kuomet reakcija vykdoma tolueno virimo temperatūroje 24 valandas. Sintezės pradžioje pasirenkant skirtingus Grinjaro reagentus, gaunami kondensuoti

dariniai, oksazepino žiede turintys skirtingus alkil- ir arilpakaitus. Pastebėta, kad 9-arilpirazolo[4,3-*f*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*][1,4]oksazepinų išeigos yra didesnės už 9-alkil- analogų (3.1. lentelė).

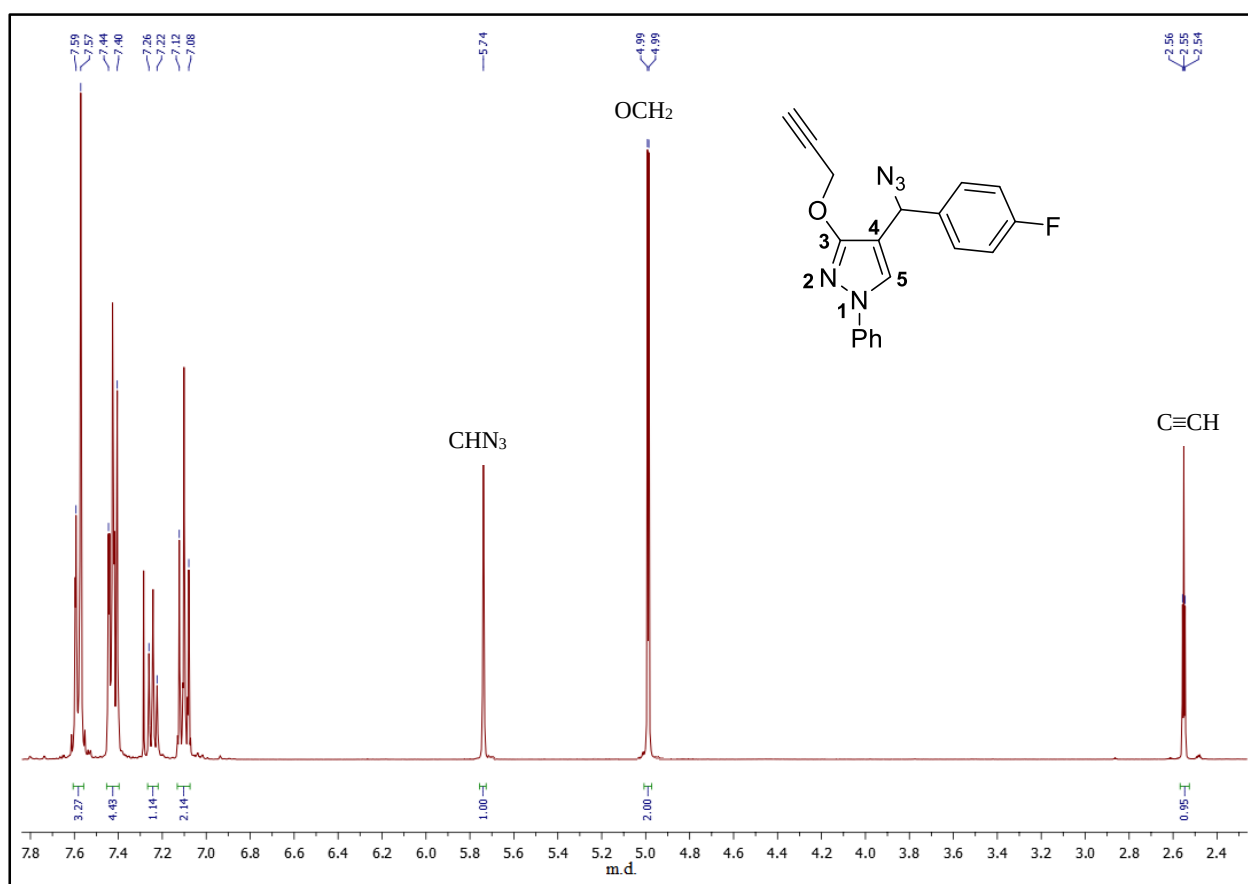
3.1. lentelė. Azido-alkinų 6a-e ir susidariusių produktų 7a-e struktūros bei išeigos*

Nr.	Grinjaro reagentas	Azido-alkinas	Produktas
1	MeMgBr	 6a (84%)	 7a (86%)
2	<i>i</i> PrMgCl	 6b (84%)	 7b (82%)
3	BnMgCl	 6c (70%)	 7c (95%)
4	PhMgBr	 6d (68%)	 7d (91%)

Nr.	Grinjaro reagentas	Azido-alkinas	Produktas
5	4-F-PhMgBr	 6e (64%)	 7e (94%)

* Azido alkinų 6a-e išeigos apskaičiuotos po dviejų, o produktų 7a-e – po trijų stadijų

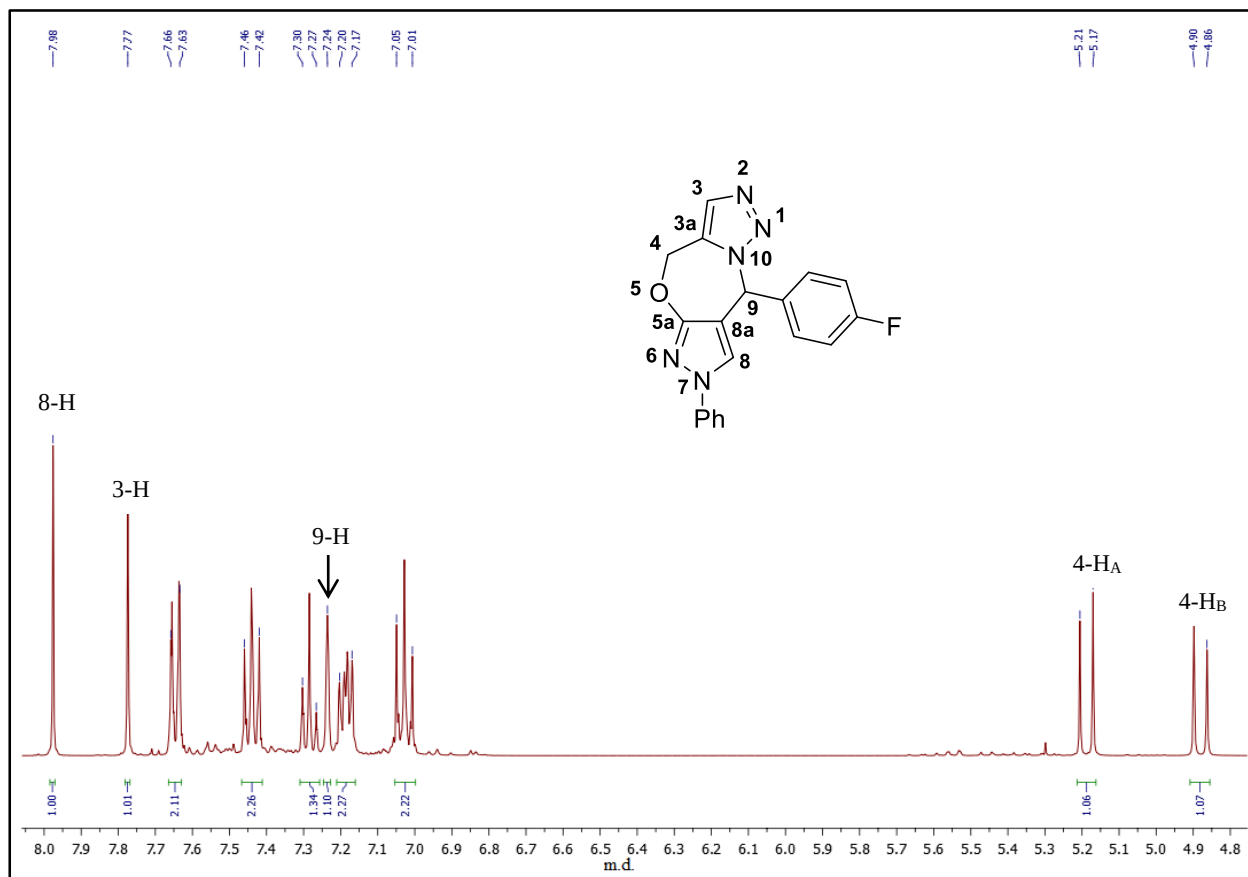
Azido **6e** ^1H BMR spektre (3.3. pav.) ties 2,55 m.d. matomas $\text{C}\equiv\text{CH}$ grupės protono signalas. Ties 4,99 m.d. ($J = 2,4$ Hz) stebimas dubletas, priklausantis OCH_2 grupės dviems protonams. Vandenilio prie azido grupės singletas fiksuojamas ties 5,74 m.d., o signalai nuo 7,08 m.d. iki 7,59 m.d. priklauso junginio aromatinei sričiai.



3.3. pav. Junginio **6e** ^1H BMR spektras

Junginio **7e** ^1H BMR spektras patvirtina jo ciklinę struktūrą (3.4. pav.). Oksazepino žiede esantys du protonai duoda du atskirus dubletus ties 5,19 m.d. ir 4,88 m.d. ($J = 14,0$ Hz), priešingai nei azide **6e**, kuriame ši protonų pora duoda vieną signalą (3.3. pav.). Susidarius

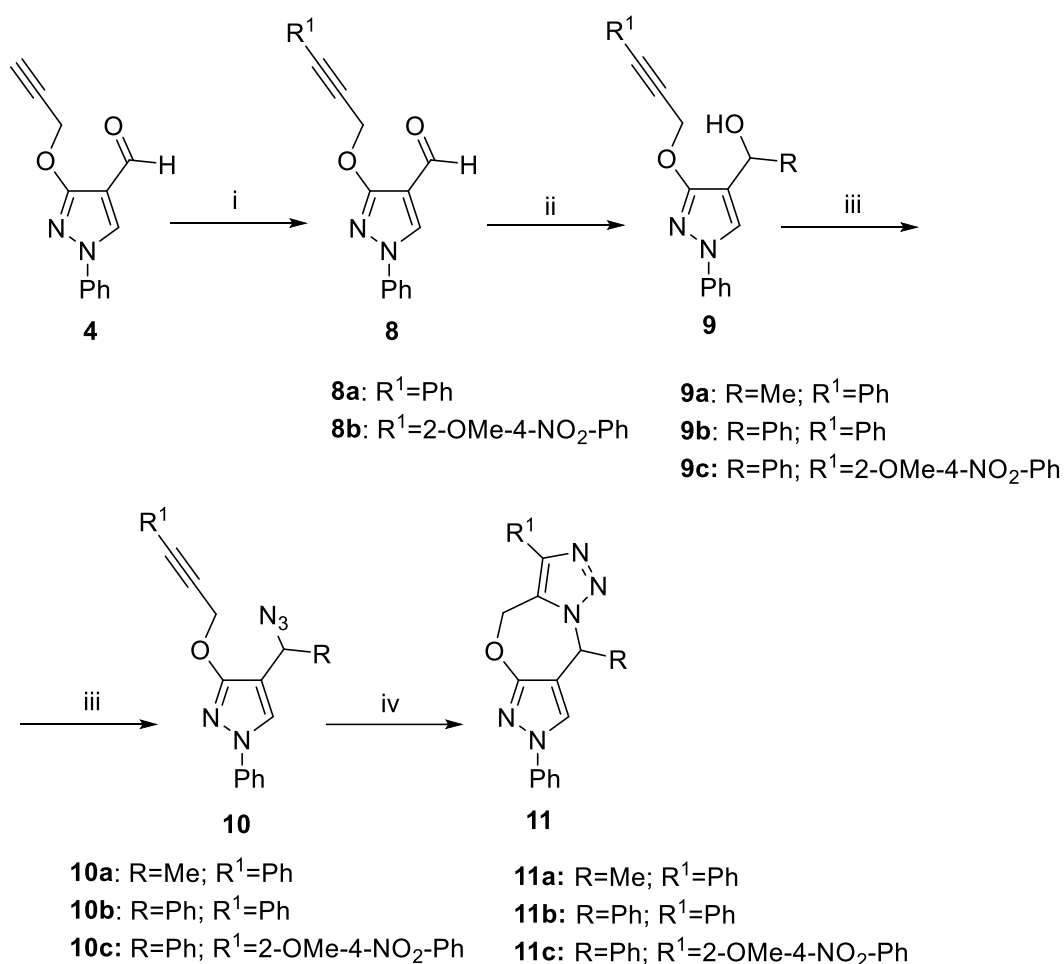
ciklui, spektre išnyksta alkino grupės protono signalas, o 9-oje padėtyje esančio protono singletas pasislenka į silpnesnių laukų dalį, kuri yra nuo 7,01 m.d. iki 7,98 m.d.



3.4. pav. Junginio 7e ^1H BMR spektras

Karbaldehido **4** molekulėje turint laisvą trigubą ryšį toliau buvo siekta praplėsti sintetinių junginių įvairovę. Tam buvo panaudota Pd-katalizuojama Sonogashira kryžminio jungimo reakcija, vykstanti tarp monopakeistų alkinų ir halidų [109]. Sonogashira reakcijos metu susiformuoja naujas C–C ryšys. Sintezė vykdyta pirmiausia atliekant kryžminį jungimą, o po to kartota ta pati reakcijų seka gaunant alkoholį, azido-alkiną ir kondensuotą sistemą.

Karbaldehidas **4** buvo ištirpintas absoliučiaje THF. Į reakcijos mišinį paeiliui sulašintas jodbenzenas ir TEA, sudėtas CuI ir Pd(PPh₃)₂Cl₂ katalizatorius [109]. Po 15 min. reakcijos vyksmo argono atmosferoje 60 °C temperatūroje susidarė karbaldehidas **8a** (3.4. schema). Junginiui **8b** gauti analogiškais sąlygomis buvo naudotas 1-jod-2-metoksi-4-nitrobenzenas. Susintetinti karbaldehidai **8a** ir **8b** toliau dalyvavo Grinjaro reakcijoje, kur alkoholiams **9b** ir **9c** gauti buvo panaudotas fenilmagnio bromidas, o junginiui **9a** – metilmagnio bromidas. Po to vykstant atitinkamai reakcijai su TMSA susidarė azido-alkinai **10a-c** ir iš jų 1,3-dipolinės ciklo prijungimo reakcijos metu susiformavo 3,7,9-tripakeisti pirazolo[4,3-*f*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*][1,4]oksazepinai **11a-c**, turintys pakaitą ir triazolo žiede (3.2. lentelė).

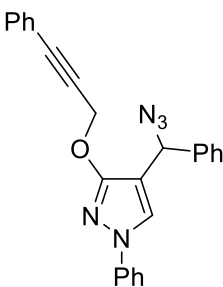
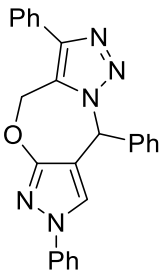
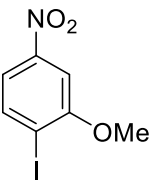
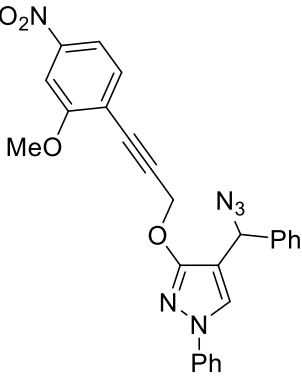
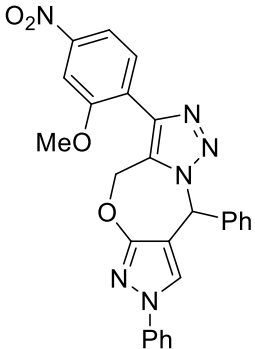


Reakcijų sąlygos: i: PhI arba 2-OMe-4-NO₂-PhI, TEA, CuI, Pd(PPh₃)₂Cl₂, THF (abs.), 60 °C, 15 min.; ii: PhMgBr arba MeMgBr, THF (abs.), t_k, 30 min.; iii: TMSA, BF₃·Et₂O, DCM, t_k, 5 min.; iv: Toluenas, t_v, 24 val.

3.4. schema. Pirazolo[4,3-f][1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepinų sintezė

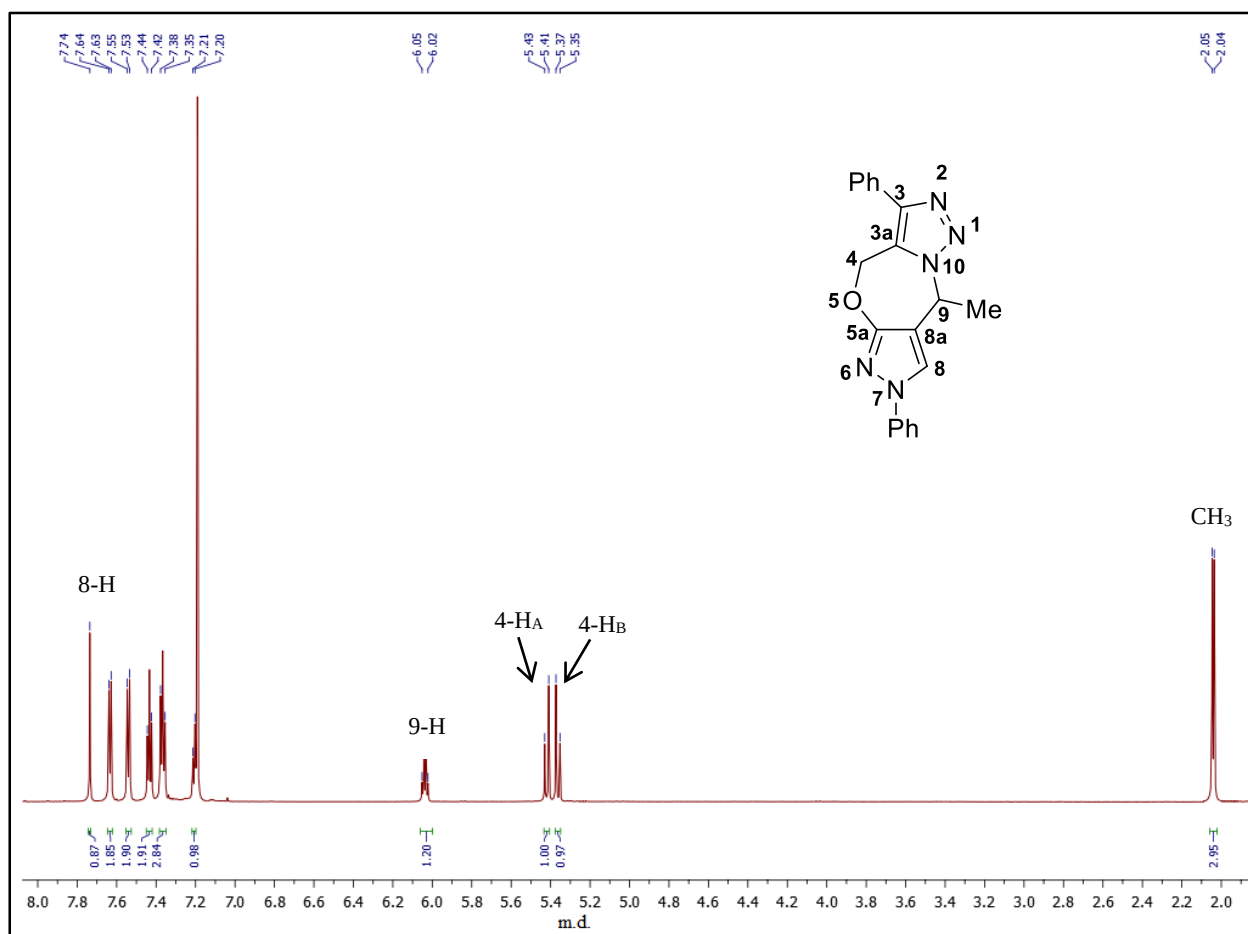
3.2. lentelė. Azido-alkinų 10a-c ir gautų produktų 11a-c struktūros bei išeigos*

Nr.	Grinjaro reagentas	Arilhalidas	Azido-alkinas	Produktas
1	MeMgBr	PhI	 10a	 11a (63%)

Nr.	Grinjaro reagentas	Arilhalidas	Azido-alkinas	Produktas
2	PhMgBr	PhI	 10b	 11b (76%)
3	PhMgBr		 10c	 11c (70%)

* Produktų 11a-c išeigos apskaičiuotos po trijų stadijų

Junginio **11a** susidarymą patvirtina ^1H BMR spektras (3.5. pav.). Jo stipresnių laukų srityje matomi oksazepino žiedo dviejų protonų dubletai ties 5,36 m.d. ir 5,42 m.d. ($J = 14,3$ Hz). Metilgrupės trys protonai taip pat duoda dubletą ties 2,04 m.d. ($J = 6,9$ Hz). Junginio **7e** 9-oje padėtyje esantis protonas ^1H BMR spektre yra silpnesnių laukų dalyje (3.4. pav.), tačiau šiuo atveju jis pasislinkęs į stipresnių laukų pusę ir jam priklauso kvadrupletas signalas ties 6,04 m.d. ($J = 20,8$ Hz). Taigi, kai prie 9-ojo ciklinės sistemos protono yra aromatinė grupė, jis yra silpnesnių laukų dalyje, o kai alifatinė, tada jis atsiduria stipresnių laukų pusėje. Nuo 7,20 m.d. iki 7,74 m.d. matoma junginio aromatinė dalis – fenilo žiedų ir 8-ojo ciklinės sistemos vandenilių signalai.



3.5. pav. Junginio 11a ^1H BMR spektras

IŠVADOS

1. 1,3-Dipolinė ciklo prijungimo reakcija yra efektyvus penkianarių heterociklinių junginių gavimo būdas.
2. 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidas gali būti gaunamas iš 1-fenil-3-pirazolidinono naudojant oksidacijos, alkilavimo ir Vilsmeier-Haack reakcijas.
3. Azido-alkinai gali būti sintetinami iš 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido per dvi stadijas panaudojant Grinjaro reagentus ir nukleofilinę pakaitų reakciją su trimetilsililazidu.
4. Azido-alkinų 1,3-dipolinė ciklo prijungimo reakcija yra efektyvus būdas gauti naujiems kondensuotiems pirazolo[4,3-*f*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*][1,4]oksazepinams.
5. Pirazolo[4,3-*f*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*][1,4]oksazepinų išeigos priklauso nuo 9-oje padėtyje esančio pakaito tipo: 9-arilpakeistų darinių išeigos buvo didesnės už 9-alkilpakeistų analogų.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

- [1] Padmaja A., Rajasekhar C., Muralikrishna A., Padmavathi V. Synthesis and antioxidant activity of oxazolyl/thiazolylsulfonylmethyl pyrazoles and isoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, 46, p. 5034-5038.
- [2] Ahsan M. J., Samy J. G., Dutt K.R., Agrawal U. K., Yadav B. S., Vyas S., Kaur R., Yadav G. Design, synthesis and antimycobacterial evaluation of novel 3-substituted-*N*-aryl-6,7-dimethoxy-3*a*,4-dihydro-3*H*-indeno[1,2-*c*]pyrazole-2-carboxamide analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 21, p. 4451-4453.
- [3] Rashad A. E., Hegab M. I., Abdel-Megeid R. E., Micky J. A., Abdel-Megeid F. M. E. Synthesis and antiviral evaluation of some new pyrazole and fused pyrazolopyrimidine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16, p. 7102-7106.
- [4] Zhang C. Y., Liu X. H., Wang B. L., Wang S. H., Li Z. M. Synthesis and Antifungal Activities of New Pyrazole Derivatives via 1,3-dipolar Cycloaddition Reaction. *Chem. Biol. Drug Des.*, 2010, 75, p. 489-493.
- [5] Ahsan M. J., Samy J. G., Soni S., Jain N., Kumar L., Sharma L. K., Yadav H., Saini L., Kalyansing R. G., Devenda N. S., Prasad R., Jain C. B. Discovery of novel antitubercular 3*a*,4-dihydro-3*H*-indeno[1,2-*c*]pyrazole-2-carboxamide/carbothioamide analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 21, p. 5259-5261.
- [6] Abdelazeem A. H., Abdelatef S. A., El-Saadi M. T., Omar H. A., Khan S. I., McCurdy C. R., El-Moghazy S. M. Novel pyrazolopyrimidine derivatives targeting COXs and iNOS enzymes; design, synthesis and biological evaluation as potential anti-inflammatory agents. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2014, 62, p. 197-211.
- [7] Lo H. Y., Man C. C., Fleck R. W., Farrow N. A., Ingraham R. H., Kukulka A., Proudfoot J. R., Betageri R., Kirrane T., Patel U., Sharma R., Hoermann M. A., Kabcenell A., Lombaert S. D. Substituted pyrazoles as novel sEH antagonist: Investigation of key binding interactions within the catalytic domain. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, p. 6379-6383.
- [8] Bai X., Yu D., Wang J., Zhang H., He H., Shao R., Li X., Wang Y. Design, synthesis and anticancer activity of 1-acyl-3-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, 22, p. 6947-6951.
- [9] Ahsan M. J. Anticonvulsant activity and neuroprotection assay of 3-substituted-*N*-aryl-6,7-dimethoxy-3*a*,4-dihydro-3*H*-indeno[1,2-*c*]pyrazole-2-carboxamide analogues. *Arabian J. Chem.*, 2013, doi:10.1016/j.arabjc.2013.10.023.
- [10] Shen D., Brady E. J., Candelore M. R., Dallas-Yang Q., Ding V. D., Feeney W. P., Jiang G., McCann M. E., Mock S., Qureshi S. A., Saperstein R., Shen X., Tong X., Tota L. M., Wright M.

- J., Yang X., Zheng S., Chapman K. T., Zhang B. B., Tata J. R., Parmee E. R. Discovery of novel, potent, selective, and orally active human glucagon receptor antagonists containing a pyrazole core. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 21, p. 76-81.
- [11] Liu X., Jis Y., Song B., Pang Z., Yang S. Design and synthesis of novel 2-methyl-4,5-substitutedbenzo[*f*]-3,3*a*,4,5-tetrahydro-pyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-8(7*H*)-one derivatives as telomerase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23, p. 720-723.
- [12] Manfredini S., Beatrice Vicentini C., Manfrini M., Bianchi N., Rutigliano C., Mischiati C., Gambari R. Pyrazolo-triazoles as light activable dna cleaving agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 2000, 8, p. 2343-2346.
- [13] Karcı F. K. F. Synthesis and absorption abilities of pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine-based disperse dyes. *Chem. Het. Comp.*, 2013, 49, p. 457-465.
- [14] Chen Tsai P., Wang I. J. Synthesis and solvatochromic properties of some disazo dyes derived from pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives. *Dyes and Pigments*, 2005, 64, p. 259-264.
- [15] Li Y. X., Wang Y. M., Liu B., Wang S. H., Li Z. M. Synthesis and herbicidal activity of 2-alkyl(aryl)-3-methylsulfonyl(sulfinyl)pyrano-[4,3-*c*]pyrazol-4(2-*H*)-ones. *Heteroatom. Chem.*, 2005, 16, p. 255-258.
- [16] Vicentini C. B., Romagnoli C., Andreotti E., Mares D. Synthetic Pyrazole Derivatives as Growth Inhibitors of Some Phytopathogenic Fungi. *J. Agric. Food Chem.*, 2007, 55, p. 10331-10338.
- [17] Brukštus A., Tumkevičius S. Heterociklinių junginių chemija. Vilnius, 2008, p. 46-48.
- [18] Bruckner R. Advanced Organic Chemistry. Reaction Mechanisms. *Elsevier*, 2002, p. 504-505.
- [19] Chinthala Y., Thakur S., Tirunagari S., Chinde S., Domatti A. K., Arigari N. K., Alam S., Jonnala K. K., Khan F., Tiwari A., Grover P. Synthesis, docking and ADMET studies of novel chalcone triazoles for anti-cancer and anti-diabetic activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, 93, p. 564-573.
- [20] Silva da F. C., Souza de M. C. B. V., Frugulhetti I. I. P., Castro H. C., Souza S. L. O., Souza T. M. L., Rodrigues D. Q., Souza A. M. T., Abreu P. A., Passamani F., Rodrigues C. R., Ferreira V. F. Synthesis, HIV-RT inhibitory activity and SAR of 1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, 44, p. 373-383.
- [21] Shang J., Wang W., Li Y. H., Song H. B., Li Z. M., Wang J. G. Synthesis, Crystal Structure, in Vitro Acetohydroxyacid Synthase Inhibition, in Vivo Herbicidal Activity, and 3D-QSAR of New Asymmetric Aryl Disulfides. *J. Agric. Food Chem.*, 2012, 60, p. 8286-8293.
- [22] Kamal A., Hussaini S. M. A., Faazil S., Poornachandra Y., Narender Reddy G., Kumar C. G., Rajput V. S., Rani C., Sharma R., Khan I. A., Jagadeesh Babu N. Anti-tubercular agents. Part

- 8: Synthesis, antibacterial and antitubercular activity of 5-nitrofuranyl based 1,2,3-triazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23, p. 6842-6846.
- [23] Zhang P. Z., Zhou S. F., Li T. R., Jiang L. Efficient synthesis and in vitro antifungal activity of 1*H*-benzimidazol-1-yl acetates/propionates containing 1*H*-1,2,4-triazole moiety. *Chinese Chem. Lett.*, 2012, 23, p. 1381-1384.
- [24] Michael A. *J. Prakt. Chem.*, 1893, 48, p. 94-95.
- [25] Huisgen R. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Angewandte Chemie*, 1963, 2, p. 633-696.
- [26] Agalave S. G., Maujan S. R., Pore V. S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chem.-Asian. J.*, 2011, 6, p. 2696-2718.
- [27] Majireck M. M., Weinreb S. M. A Study of the Scope and Regioselectivity of the Ruthenium-Catalyzed [3+2]-Cycloaddition of Azides with Internal Alkynes. *J. Org. Chem.*, 2006, 71, p. 8680-8683.
- [28] Ogawa K., Matsushita Y. Synthesis and antiarrhythmic activity of 2,5-disubstituted 2,3-dihydro-1,2,5-benzothiadiazepin-4(5*H*)-one 1,1-dioxides. *Chem. Pharm. Bull.*, 1992, 40, p. 2442.
- [29] Alajarín M., Cabrera J., Pastor A., Villalgordo J. M. A new modular and flexible approach to [1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepines. *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, p. 3495-3499.
- [30] Greenblatt D. J., Harmatz J. S., Shapiro L., Engelhardt N., Gouthro T. A., Shader N. Sensitivity to triazolam in the elderly. *Engl. J. Med.*, 1991, 324, p. 1691.
- [31] Snyder P. J., Werth J., Giordani B., Caveney A. F., Feltner D., Maruff P. A method for determining the magnitude of change across different cognitive functions in clinical trials: the effects of acute administration of two different doses alprazolam. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 2005, 20, p. 263.
- [32] Majumdar K. C., Ganai S. An expedient approach to substituted triazolo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepines via Cu-catalyzed tandem Ullmann C–N coupling/azide-alkyne cycloaddition. *Tetrahedron Lett.*, 2013, 54, p. 6192-6195.
- [33] Chandrasekhar S., Seenaiiah M., Kumar A., Reddy C. R., Mamidyala S. K., Kumar C. G., Balasubramanian S. Intramolecular copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azido-alkynes: synthesis of triazolo-benzoxazepine derivatives and their biological evaluation. *Tetrahedron Lett.*, 2011, 52, p. 806-808.
- [34] Lillelund V. H., Jensen H. H., Liang X., Bols M. Recent Developments of Transition-State Analogue Glycosidase Inhibitors of Non-Natural Product Origin. *Chem. Rev.*, 2002, 102, p. 515-553.

- [35] Kumar I., Mir N. A., Rode C. V., Wakhloo B. P. Intramolecular Huisgen [3+2] cycloaddition in water: synthesis of fused pyrrolidine–triazoles. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, 23, p. 225-229.
- [36] Mitrakou A., Tountas N., Raptis A. E., Bauer R. J., Schulz H., Raptis S. A. Long-term Effectiveness of a New α -Glucosidase Inhibitor (BAY m1099-Miglitol) in Insulin-treated Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabet. Med.*, 1998, 15, p. 657-660.
- [37] Asano N. Glycosidase inhibitors: update and perspectives on practical use. *Glycobiology*, 2003, 13, p. 93-104.
- [38] Wrodnigg T. M., Steiner A. J., Ueberbacher B. J. Natural and Synthetic Iminosugars as Carbohydrate Processing Enzyme Inhibitors for Cancer Therapy. *Anti-Cancer Agents in Med. Chem.*, 2008, 8, p. 77-85.
- [39] Levine P. M., Lee E., Greenfield A., Bonneau R., Logan S. K., Garabedian M. J., Kirshenbaum K. Androgen Receptor Antagonism by Divalent Ethisterone Conjugates in Castrate-Resistant Prostate Cancer Cells. *Chem. Biol.*, 2012, 7, p. 1693-1701.
- [40] Mishra K. B., Mishra B. B., Tiwari V. K. Efficient synthesis of ethisterone glycoconjugate via bis-triazole linkage. *Carbohydr. Res.*, 2014, 399, p. 2-7.
- [41] Kalia J., Raines R. T. Advances in Bioconjugation. *Curr Org Chem.*, 2010, 14, p. 138-147.
- [42] Francis M. B., Carrico I. S. New frontiers in protein bioconjugation. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2010, 14, p. 771-773.
- [43] Testa C., Scrima M., Grimaldi M., D'Ursi A. M., Dirain M. L., Lubin-Germain N., Singh A., Haskell-Luevano C., Chorev M., Rovero P., Papini A. M. 1,4-Disubstituted-[1,2,3]triazolyl-Containing Analogues of MT-II: Design, Synthesis, Conformational Analysis and Biological Activity. *J. Med. Chem.*, 2014, 57, p. 9424-9434.
- [44] Shadiack A. M., Sharma S. D., Earle D. C., Spana C., Hallam T. J. Melanocortins in the Treatment of Male and Female Sexual Dysfunction. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2007, 7, p. 1137-1144.
- [45] Girardet C., Butler A. A. Neural melanocortin receptors in obesity and related metabolic disorders. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2014, 1842, p. 482-494.
- [46] Mogil J. S., Wilson S. G., Chesler E. J., Rankin A. L., Nemmani K. V. S., Lariviere W. R., Groce M. K., Wallace M. R., Kaplan L., Staud R., Ness T. J., Glover T. L., Stankova M., Mayorov A., Hruby V. J., Grisel J. E., Fillingim R. B. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *PNAS*, 2003, 100, p. 4867-4872.

- [47] Humphreys M. H., Ni X., Pearce D. Cardiovascular effects of melanocortins. *Eur. J. Pharmacol.*, 2011, 660, p. 43-52.
- [48] Weng W., Huang S., Ma Y., Chan H., Lin S., Wu J., Wu C., Wen Z., Wang E., Wu C., Tai M. α -Melanocyte-stimulating hormone inhibits angiogenesis through attenuation of VEGF/VEGFR2 signaling pathway. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 2014, 1840, p. 1850-1860.
- [49] Kumar D., Mishra K. B., Mishra B. B., Mondal S., Tiwari V. K. Click chemistry inspired highly facile synthesis of triazolyl ethisterone glycoconjugates. *Steroids*, 2014, 80, p. 71-79.
- [50] Kannagi R., Izawa M., Koike T., Miyazaki K., Kimura N. Carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer metastasis and angiogenesis. *Cancer Sci.*, 2004, 95, p. 377-384.
- [51] Gregory A. E., Judy B. M., Qazi O., Blumentritt C. A., Brown K. A., Shaw A. M., Torres A. G., Titball R. W. A gold nanoparticle-linked glycoconjugate vaccine against *Burkholderia mallei*. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2014. Prieiga per internetą <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2014.08.005>.
- [52] Chae P. S., Gotfryd K., Pacyna J., Miercke L. J. W., Rasmussen S. G. F., Robbins R. A., Rana R. R., Loland C. J., Kobilka B., Stroud R., Byrne B., Gether U., Gellman S. H. Tandem Facial Amphiphiles for Membrane Protein Stabilization. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, p. 16750-16752.
- [53] Gupta M., Gupta M., Paul S., Kant R., Gupta V. K. One-pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition catalysed by SiO₂-Cu(I) oxide and single crystal X-ray analysis of 1-benzyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole. *Monatsh. Chem.*, 2014, 146, p. 143-148.
- [54] Stefani H. A., Vieira A. S., Amaral M. F. Z. J., Cooper L. Synthesis of 5-alkynyl-2,2,6-trimethyl-1,3-dioxin-4-ones and 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles. *Tetrahedron Lett.*, 2011, 52, p. 4256-4261.
- [55] Zarei A. One-pot, efficient, and regioselective syntheses of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles using aryldiazonium silica sulfates in water. *Tetrahedron Lett.*, 2012, 53, p. 5176-5179.
- [56] Sammelson R. E., Caboni P., Durkinb K. A., Casida J. E. GABA receptor antagonists and insecticides: common structural features of 4-alkyl-1-phenylpyrazoles and 4-alkyl-1-phenyltrioxabicyclooctanes. *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12, p. 3345-3355.
- [57] Jadhav S. Y., Shirame S. P., Kulkarni S. D., Patil S. B., Pasale S. K., Bhosale R. B. PEG mediated synthesis and pharmacological evaluation of some fluoro substituted pyrazoline derivatives as antiinflammatory and analgesic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23, p. 2575-2578.

- [58] Singh B., Bhat H. R., Kumawat M. K., Singh U. P. Structure-guided discovery of 1,3,5-triazine-pyrazole conjugates as antibacterial and antibiofilm agent against pathogens causing human diseases with favorable metabolic fate. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, 24, p. 3321-3325.
- [59] López-Viseras M. E., Fernández B., Hilfiker S., González C. S., González J. L., Calahorra A. J., Colacio E., Rodríguez-Diéguez A. In vivo potential antidiabetic activity of a novel zinc coordination compound based on 3-carboxy-pyrazole. *J. Inorg. Biochem.*, 2014, 131, p. 64-67.
- [60] Shi J. B., Tang W. J., Qi X. B., Li R., Liu X. H. Novel pyrazole-5-carboxamide and pyrazole-pyrimidine derivatives: Synthesis and anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, 90, p. 889-896.
- [61] Fusteroa S., Simón-Fuentesa A., Sanz-Cerveraa J. F. Recent Advances in the Synthesis of Pyrazoles. A Review. *Org. Prep. Proc. Int.*, 2009, 41, p. 253-290.
- [62] Winters M. P., Teleha C. A., Sui Z. Synthesis of substituted 2,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[*c*]pyrazoles and 2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazoles by intramolecular nitrilimine cycloaddition. *Tetrahedron Lett.*, 2014, 55, p. 2150-2153.
- [63] Cheung K. M. J., Reynisson J., McDonald E. A facile synthesis of pyrazoles with multi-point structural diversity by 1,3-dipolar cycloaddition. *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, p. 5915-5918.
- [64] Shu W., Ma J., Zheng K., Sun H., Wang M., Yang Y., Wu A. One-pot synthesis of polyfunctional pyrazoles: an easy access to α -diazoketones from arylglyoxal monohydrates and tosylhydrazine. *Tetrahedron*, 2014, 70, p. 9321-9329.
- [65] Raghunadh A., Meruva S. B., Mekala R., Rao K. R., Krishna T., Chary R. G., Rao L. V., Kumar U. K. S. An efficient regioselective copper catalyzed multi-component synthesis of 1,3-disubstituted pyrazoles. *Tetrahedron Lett.*, 2014, 55, p. 2986-2990.
- [66] Dürüst Y., Sağırılı A., Kariuki B. M., Knight D. W. [1,3]-Dipolar cycloaddition of *N*-aryl sydnone to benzothiophene 1,1-dioxide, 1-cyclopropylprop-2-yn-1-ol and 1-(prop-2-ynyl)-1*H*-indole. *Tetrahedron*, 2014, 70, p. 6012-6019.
- [67] Dadiboyena S., Nefzi A. Synthesis of functionalized tetrasubstituted pyrazolyl heterocycles – A review. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, 46, p. 5258-5275.
- [68] Prabhashankar J., Govindappa V. K., Kariyappa A. K. Synthesis of 3,4-diaryl-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-5-carbonitriles via 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Turkish J. Chem.*, 2013, 37, p. 853-857.
- [69] Kawai H., Yuan Z., Tokunaga E., Shibata N. Regioselective Synthesis of Pyrazole Triflones Based on Triflyl Alkyne Cycloadditions. *Org. Lett.*, 2012, 14, p. 5330-5333.

- [70] Chandanshive J. Z., Bonini B. F., Gentili D., Fochi M., Bernardi L., Franchini M. C. Regiocontrolled Synthesis of Ring-Fused Thieno[2,3-*c*]pyrazoles through 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imines with Sulfur-Based Acetylenes. *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 2010, p. 6440-6447.
- [71] Kumar R., Nair D., Namboothiri I. N. N. Reactions of vinyl sulfone with α -diazo- β -ketosulfone and Bestmann–Ohira reagent for the regioselective synthesis of highly functionalized pyrazoles. *Tetrahedron*, 2014, 70, p. 1794-1799.
- [72] Jishkariani D., Hall C. D., Oliferenko A. A., Leino D., Katritzky A. R. Cu(I)-Catalyzed Regioselective Synthesis of Pyrazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazoles. *J. Org. Chem.*, 2012, 77, p. 5813-5818.
- [73] Cheung K. M. J., Reynisson J., McDonald E. A facile synthesis of pyrazoles with multi-point structural diversity by 1,3-dipolar cycloaddition. *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, p. 5915-5918.
- [74] Chen F., Liu F. M., Shi H., Chen S. L. A facile access to 1,3,4-trisubstituted pyrazoles via 1,3-dipolar cycloaddition of 3-arylsydnone with α,β -unsaturated ketones. *Monatsh. Chem.*, 2013, 144, p. 879-884.
- [75] Zenga F. L. Y. 1,3-Dipolar Cycloaddition in the Synthesis of Novel Isoxazoline/Pyrazole Derivatives Bearing 1,2,3-Triazoles Moiety. *J. Het. Chem.*, 2013, 50, p. 696.
- [76] Diwakar S. D., Bhagwat S. S., Shingare M. S., Gill C. H. Substituted 3-((*Z*)-2-(4-nitrophenyl)-2-(1*H*-tetrazol-5-yl) vinyl)-4*H*-chromen-4-ones as novel anti-MRSA agents: Synthesis, SAR, and in-vitro assessment. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, p. 4678-4681.
- [77] Yeung K., Qiu Z., Yang Z., Zadjura L., D'Arienzo C. J., Browning M. R., Hansel S., Huang X. S., Eggers B. J., Riccardi K., Lin P., Meanwell N. A., Kadow J. F. Inhibitors of HIV-1 attachment. Part 9: An assessment of oral prodrug approaches to improve the plasma exposure of a tetrazole-containing derivative. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23, p. 209-212.
- [78] Ichikawa T., Kitazaki T., Matsushita Y., Yamada M., Hayashi R., Yamaguchi M., Kiyota Y., Okonogi K., Itoha K. Optically Active Antifungal Azoles. XII.1) Synthesis and Antifungal Activity of the Water-Soluble Prodrugs of 1-[(1*R*,2*R*)-2-(2,4-Difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-3-[4-(1*H*-1-tetrazolyl)phenyl]-2-imidazolidinone. *Chem. Pharm. Bull.*, 2001, 49, p. 1102-1109.
- [79] Romagnoli R., Baraldi P. G., Salvador M. K., Preti D., Tabrizi M. A., Brancale A., Fu X. H., Li J., Zhang S. Z., Hamel E., Bortolozzi R., Basso G., Viola G. Synthesis and Evaluation of 1,5-Disubstituted Tetrazoles as Rigid Analogues of Combretastatin A-4 with Potent Antiproliferative and Antitumor Activity. *J. Med. Chem.*, 2012, 55, p. 475-488.

- [80] Trécant C., Dlubala A., George P., Pichat P., Ripoché I., Troin Y. Synthesis and biological evaluation of analogues of M6G. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, 46, p. 4035-4041.
- [81] Bertinaria M., Shaikh M. A. A. G., Buccellati C., Cena C., Rolando B., Lazzarato L., Fruttero R., Gasco A., Hoxha M., Capra V., Sala A., Rovati G. E. Designing Multitarget Anti-inflammatory Agents: Chemical Modulation of the Lumiracoxib Structure toward Dual Thromboxane Antagonists–COX-2 Inhibitors. *Med. Chem.*, 2012, 7, p. 1647-1660.
- [82] Roh J., Vávrová K., Hrabálek A. Synthesis and Functionalization of 5-Substituted Tetrazoles. *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 31, p. 6101-6118.
- [83] Gleiter C. H., Jägle C., Gresser U., Mörike K. Candesartan. *Cardiovascular Drug Rev.*, 2004, 22, p. 263-284.
- [84] Frija L. M. T., Ismael A., Cristiano M. L. S. Photochemical Transformations of Tetrazole Derivatives: Applications in Organic Synthesis. *Molecules*, 2010, 15, p. 3757-3774.
- [85] Gaponik P. N., Voitekhovich S. V., Ivashkevich O. A. Metal derivatives of tetrazoles. *Russian Chem. Rev.*, 2006, 75, p. 507-539.
- [86] Bharty M. K., Dani R. K., Kushawaha S. K., Singh N. K., Kharwar R. N., Butcher R. J. Mn(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Hg(II) and Co(II) complexes of 1-phenyl-1H-tetrazole-5-thiol: Synthesis, spectral, structural characterization and thermal studies. *Polyhedron*, 2015, 88, p. 208-221.
- [87] Hantzsch A. V. A. *Liebig's Ann.*, 1901, 314, p. 339-369.
- [88] Borah P., Naidu P. S., Bhuyan P. J. Synthesis of some tetrazole fused pyrido[2,3-c]coumarin derivatives from a one-pot three-component reaction via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azide to nitriles. *Tetrahedron Lett.*, 2012, 53, p. 5034-5037.
- [89] Rahmani F., Darehkordi A., Notash B. Microwave-assisted synthesis of 1-aryl-5-(trifluoromethyl)-1H-tetrazoles. *J. Fluorine Chem.*, 2014, 166, p. 84-87.
- [90] Yao Y., Zhou Y., Lin B., Yao C. Click chemistry for the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles from boron-azides and nitriles. *Tetrahedron Lett.*, 2013, 54, p. 6779-6781.
- [91] Mani P., Singh A. K., Awasthi S. K. AgNO₃ catalyzed synthesis of 5-substituted-1H-tetrazole via [3+2] cycloaddition of nitriles and sodium azide. *Tetrahedron Lett.*, 2014, 55, p. 1879-1882.
- [92] Jin T., Kitahara F., Kamijo S., Yamamoto Y. Copper-catalyzed synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles via the [3+2] cycloaddition of nitriles and trimethylsilyl azide. *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, p. 2824-2827.
- [93] Kumar S., Dubey S., Saxena N., Awasthi S. K. (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ as an inexpensive, eco-friendly, efficient catalyst for the synthesis of 5-substituted 1-H tetrazoles from nitriles. *Tetrahedron Lett.*, 2014, 55, p. 6034-6038.

- [94] Fraenk W., Haberer T., Hammerl A., Klappert T. M., Krumm B., Mayer P., Nolte H., Warchhold M. Highly Energetic Tetraazidoborate Anion and Boron Triazide Adducts. *Inorg. Chem.*, 2001, 40, p. 1334-1340.
- [95] Chohan Z. H., Supuran C. T., Scozzafava A. Metalloantibiotics: Synthesis and Antibacterial Activity of Cobalt(II), Copper(II), Nickel(II) and Zinc(II) Complexes of Kefzol. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, 2004, 19, p. 79-84.
- [96] Anaconda J. R., Alvarez P. Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of cefazolin. *Transition Metal Chem.*, 2002, 27, p. 856-860.
- [97] Qiu Y., Li Y., Peng G., Cai J., Jin L., Ma L., Deng H., Zeller M., Batten S. R. Cadmium Metal-Directed Three-Dimensional Coordination Polymers: In Situ Tetrazole Ligand Synthesis, Structures and Luminescent Properties. *Crystal Growth Design*, 2010, 10, p. 1332-1340.
- [98] Saha M., Nasani R., Mobin S. M., Pathak B., Mukhopadhyay S. The effect of remote substitution on formation of preferential geometrical isomer of cobalt(III)-tetrazolato complexes formed via [2 + 3] cycloaddition. *Inorg. Chem. Comm.*, 2013, 34, p. 62-67.
- [99] Nasani R., Saha M., Mobin S. M., Mukhopadhyay S. Microwave synthesis of mono- and bis-tetrazolato complexes via 1,3-dipolar cycloaddition of organonitriles with nickel(II)-bound azides: Isolation of 5-substituted tetrazoles from parent complex. *Polyhedron*, 2013, 55, p. 24-36.
- [100] Liu Y., He G., Chen K., Jin Y., Li Y., Zhu H. DMF-Catalyzed Direct and Regioselective C-H Functionalization: Electrophilic/Nucleophilic 4-Halogenation of 3-Oxypyrazoles. *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 2011, p. 5323-5330.
- [101] Datterl B., Tröstner N., Kucharski D., Holzer W. Heterocyclic Analogues of Xanthone and Xanthione. 1*H*-Pyrano[2,3-*c*:6,5-*c'*]dipyrazol-4(7*H*)-ones and Thiones: Synthesis and NMR Data. *Molecules*, 2010, 15, p. 6106-6126.
- [102] Riva E., Gagliardi S., Martinelli M., Passarella D., Vigo D., Rencurosi A. Reaction of Grignard reagents with carbonyl compounds under continuous flow conditions. *Tetrahedron*, 2010, 66, p. 3242-3247.
- [103] Goebel M. T., Marvel C. S. The Oxidation of Grignard Reagents. *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, 55, p. 1693-1696.
- [104] Luo Y., Blaskovich M. A., Lajoie G. A. Stereoselective Synthesis of β -Substituted α,β -Diamino Acids from β -Hydroxy Amino Acids. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, p. 6106-6111.
- [105] Pinho e Melo T. M. V. D. Synthesis of Azides. *Organic Azides*, 2010, p. 53-94, DOI: 10.1002/9780470682517.ch3.
- [106] Peterson T. V., Streamland T. U. B., Awad A. M. A. Tractable and Efficient One-Pot Synthesis of 5'-Azido-5'-deoxyribonucleosides. *Molecules*, 2014, 19, p. 2434-2444.

- [107] Kitamura M., Koga T., Yano M., Okauchi T. Direct Synthesis of Organic Azides from Alcohols Using 2-Azido-1,3-dimethylimidazolinium Hexafluorophosphate. *Synlett*, 2012, 23, p. 1335-1338.
- [108] Hotha S., Anegundi R. I., Natu A. A. Expedient synthesis of 1,2,3-triazole-fused tetracyclic compounds by intramolecular Huisgen ('click') reactions on carbohydrate-derived azido-alkynes. *Tetrahedron Lett.*, 2005, 46, p. 4585–4588.
- [109] Arbačiauskienė E., Vilkauskaitė G., Eller G. A., Holzer W., Šačkus A. Pd-catalyzed cross-coupling reactions of halogenated 1-phenylpyrazol-3-ols and related triflates. *Tetrahedron*, 2009, 65, p. 7817-7824.

MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Lietuvos ir tarptautinių mokslinių konferencijų pranešimų medžiagoje:

1. Laukaitytė V., Arbačiauskienė E., Šačkus A. Pirazolo[4,3-f][1,2,3]triazolo [5,1-c][1,4]oksazepino sistemą turinčių junginių sintezė. Studentų moksliniai tyrimai 2014: konferencijos pranešimų santraukos, D. 2 Vilnius, 2014, p. 157-158. ISBN 978-609-417-086-7.
2. Žukauskaitė A., Dargytė M., Laukaitytė V., Buinauskaitė V., Arbačiauskienė E., Šačkus A., Doležal K., Strnad M. Synthesis of indole-3-acetic acid derivatives. Elaboration at α - and 5-positions. 12th PhD Student Conference of Plant Experimental Biology, Olomouc, rugsėjo 3-4 d., 2014, Čekija, stendinio pranešimo santrauka.