KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Rūta Paulavičiūtė

2*H*-FURANO[2,3-*c*]PIRAZOLO HETEROCIKLINĖS SISTEMOS 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. Dr. Vytas Martynaitis

2*H*-FURANO[2,3-c]PIRAZOLO HETEROCIKLINĖS SISTEMOS SINTEZĖ

Baigiamasis bakalauro darbas

Studijų programa Taikomoji chemija (kodas 612F10002)

Vadovas

Dr. Vida Buinauskaitė

Recenzentas

Dokt. Audrius Bučinskas

Darbą atliko

Rūta Paulavičiūtė

Kaunas, 2015

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Rūta Paulavičiūtė

Studijų programa Taikomoji chemija (kodas 612F10002)

Baigiamojo darbo „2*H*-furano[2,3-*c*]pirazolo heterociklinės sistemos sintezė“

AKADEMINIO SĄŽININGUMO DEKLARACIJA

Kaunas

Patvirtinu, kad mano **Rūtos Paulavičiūtės** baigiamasis darbas tema „2*H*-furano[2,3-*c*]pirazolo heterociklinės sistemos 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 mokėjęs.

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

_____ _____

(studento vardas ir pavardė, įrašyti ranka) (parašas)

TURINYS

SUMMARY 5
SANTRUMPOS IR FIZIKINIAI MATAVIMO VIENETAI 6
ĮVADAS 8
1. LITERATŪROS APŽVALGA 10
1.1 Pirazolo dariniai turintys kondensuotą penkianarį ciklą 10
1.2 Pirazolo dariniai turintys kondensuotą šešianarį ciklą 15
1.3 Pirazolo dariniai turintys kondensuotą septynianarį ciklą 20
2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI 22
1-Fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolas (2) 23
1-Fenil-3-hidroksi-4-jod-1*H*-pirazolas (3) 24
1-Fenil-4-(feniletinil)-3-hidroksi-1*H*-pirazolas (4a) 25
2,5-Difenil-2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolas *(*5a) 26
1-Fenil-4-(heks-1-in-1-il)-3hidroksi-1H-pirazolas (4b) 27
5-Butil-2-fenil-2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolas (5b) 28
4-(Ciklopropiletinil)-1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolas (4c) 29
5-Ciklopropil-2-fenil-2*H*-furo[2,3-*c*]-pirazolas (5c) 30
1-Fenil-3-hidroksi-4[(tiofen-3-il)etinil]-1*H*-pirazolas (4d) 31
2-Fenil-5-(tiofen-3-il)-2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolas (5d) 32
3. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS 33
3.1 4-Alkinil-1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolų sintezė 33
3.2 2*H*-Furano[2,3-*c*]pirazolo heterociklinių sistemų sintezė 36
IŠVADOS 42
LITERATŪRA 43

Paulavičiūtė R. 2*H*-furano[2,3-*c*]pirazolo heterociklinės sistemos sintezė. Chemijos baklauro baigiamasis darbas / vadovas: dr. Vida Buinauskaitė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, Organinės chemijos katedra

Kaunas, 2015. 49 psl.

SUMMARY

Pyrazoles are one of the most important heterocyclic compounds as they have various pharmacological and biological activities. Condensed pyrazole derivatives exhibit significant biological properties such as anti-flamatory, antibacterial, antispasmodic, analgesic, antihyperglicemic, hypoglycemic, antineoplastic, antitumor, antidepressive activities.

The aim of this work was to develop a synthetic route for the heterocyclic 2*H*-furo[2,3-*c*]pyrazole systems starting from the cheap and easily available 3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazole by its transformation to 4-alkynyl-3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazoles. The latter intermediates were obtained following the iodination of 3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazole and its *Sonogashira* cross-coupling with phenylacetylene, 1-hexyne, cyclopropylacetylene and 3-ethynylthiophene.

Optimization of 3-hydroxy-1-phenyl-4-(pheylethynyl)-1*H*-pyrazole cyclization conditions was carried out with different bases, catalizators, solvents, applying microwave iridation or conventional heating in various temperatures. It was inferred that the best conditions for this type of cyclization is 3-hydroxy-1-phenyl-4-(pheylethynyl)-1*H*-pyrazole treating with 2 equivalents K_2CO_3, 40 mol% silver triflate in dimethylformamide at 120°C temperature under conventional heating.

These conditions were applied for the synthesis of 5-butyl-2-phenyl-2*H*-furo[2,3-*c*]pyrazole, 5-cyclopropyl-2-phenyl-2*H*-furo[2,3-*c*]pyrazole and 2-phenyl-5-(thiophen-3-yl)-2*H*-furo[2,3-*c*]pyrazole.

The structures of the products were confirmed by means of NMR and IR spectroscopy, mass and HRMS spectrometry.

SANTRUMPOS IR FIZIKINIAI MATAVIMO VIENETAI

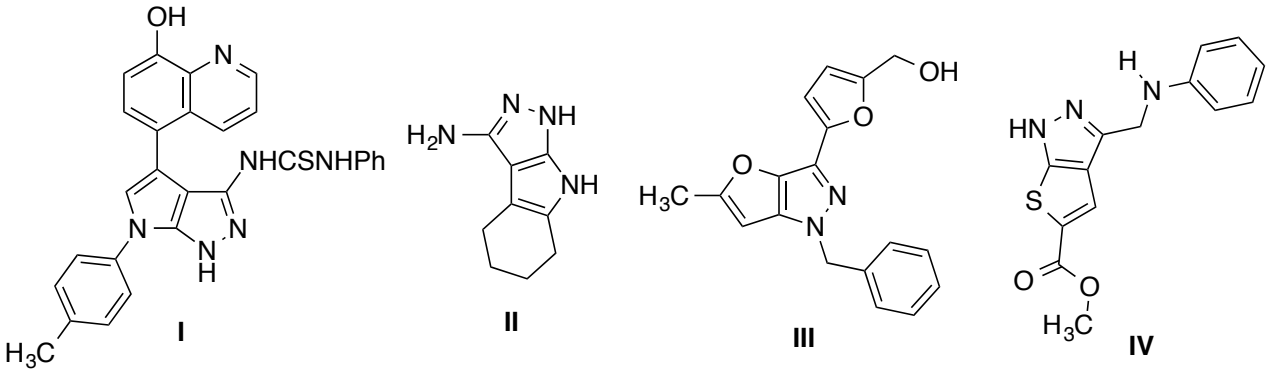
^{13}C BMR	anglies ^{13}C izotopo branduolių magnetinis rezonansas
^{1}H BMR	protonų magnetinis rezonansas
Å	angstremas
Abs	absoliutus
ACN	acetonitrilas
AgOTf	sidabro triflatas
Ar	aromatinis žiedas
[bmIm]BF_4	1-butil-3-metilimidazolio tetrafluorboratas
BMR	branduolių magnetinis rezonansas
Boc	tret-butiloksikarbonilo apsauginė grupė
Bn	benzil
δ	cheminis poslinkis milijoninėmis dalimis (m.d.)
$CDCl_3$	deuteriuotas chloroformas
cm	centimetrai
d	dubletas
DCC	dicikloheksilkarbodiimidas
DCM	dichlormetanas
DMA	dimetilacetamidas
DMAP	4-(N,N-dimetilamino)piridinas
DMF	dimetilformamidas
DMFDMA	dimetilformamidas dimetilacetamide
DMSO	dimetilsulfoksidas
DMSO-d_6	deuteriuotas dimetilsulfoksidas
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N′-etil-karbodiimidohidrochloridas
ekv	ekvivalentas
Et	etil
EtOAc	etilacetatas
EtOH	etanolis
g	gramas
Hex	heksanas
HOAc	acto rūgštis
HRMS	didelės sklaidos molekulių spektroskopija

Hz	hercas
IR	infraraudonasis
J	protonų tarpsukininės sąveikos konstanta
kat.	katalizatorius
kg	kilogramas
LD	mirtina dozė
Lit.	literatūra
m	multipletas
M	molekulinė masė
m.d.	milijoninė dalis
Me	metil
mg	miligramas
MHz	megahercas
min	minutė
ml	mililitras
mmol	milimolis
mol	molis
mol%	moliniai procentai
MS	masių spektroskopija
nm	nanometras
Ph	fenil
pent	pentetas
PTC	tarpfazinis katalizatorius
s	singletas
sekst	sekstetas
t-Bu	tretbutil grupė
TEA	trietilaminas
THF	tetrahidrofuranas
t_k	kambario temperatūra
t_{lyd}	lydymosi temperatūra
t_v	virimo temperatūra
val	valanda
ν	bangų skaičius atvirkštiniais centimetrais (cm^{-1})
W	vatas

ĮVADAS

Heterocikliniai junginiai, turintys pirazolo žiedą, užima labai svarbią vietą medicininėje chemijoje. Jie plačiai nagrinėjami dėl jų priešvėžinių savybių [1], jie gali būti potencialūs histono deacetilazės [2], I TGF-b tipo receptorių [3], tubulino polimerizacijos inhibitoriai [4], androgeno receptorių antagonistai [5] ir ERK kinazės inhibitoriai [6]. Pirazolo struktūra yra aptinkama ir junginiuose pasižyminčių antimikrobinėmis [7] ir priešuždegiminėmis [8] savybėmis bei molekulių turinčių aktyvuma prieš hepatitą C [9].

Tarp daug žadančių biologiškai aktyvių junginių galima rasti ne vieną struktūrą, kurią sudaro pirazolo kondensuoto su penkianariu heterociklu fragmentas. Pavyzdžiui junginys **I** pasižymi antimikrobinėmis savybėmis prieš *Escherichia Coli* (1.1 pav) [10]. Pirazolas **II** inhibuoja krūties adenokarcinomos (MCF-7) ir didelių plaučių ląstelių karcinomos (NCI-H460) vėžinių ląstelių augimą [11]. Junginys **III**, heterocikle turintis deguonies atomą, pasižymi citotoksiniu poveikiu. Jis skatina ląstelių diferenciaciją bei apoptozę, o šie procesai yra svarbūs terapijoje prieš leukemiją, todėl jis yra aktualus ieškant naujų vaistų nuo leukemijos [12]. Pirazolas **IV** pasižymi aktyvumu prieš Plk1, Pak4, CK2, ir aktkinazes [13].



1.1 pav. Biologiniu aktyvumu pasižymintys su penkianariais heterociklais kondensuoti pirazolai

Su įvairiais cikliniais junginiais kondensuoti pirazolai taip pat plačiai naudojami dažų gamyboje[14], yra sutinkami įvairių pigmentų ir dažų, tokių kaip cianino dažai sudėtyje [15].

Literatūroje beveik nėra nagrinėjami kondensuoti heterocikliniai junginiai, turintys furano[2,3-*c*]pirazolo fragmentą, o jų sintezės metodų paieška yra aktuali dėl šių junginių galimo biologinio aktyvumo.

Darbo tikslas – susintetinti naujas 2*H*-furano[2,3-*c*]pirazolo heterociklines sistemas.

Darbo uždaviniai:

1. Išanalizuoti literatūroje aprašytus kondensuotų heterociklinių sistemų, turinčių pirazolo fragmentą, sintezės būdus.
2. Susintetinti 4-alkinil-1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolus

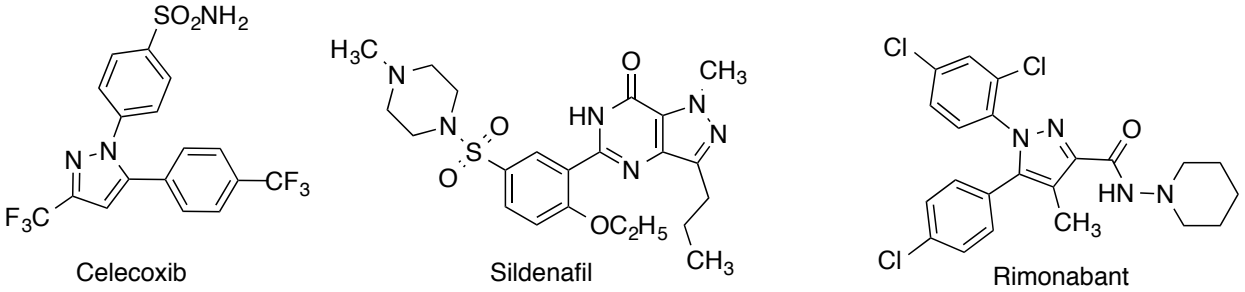
3. Atlikti 1-fenil-3-hidroksi-4-(feniletinil)-1*H*-pirazolo ciklizacijos reakcijos sąlygų optimizavimą.
4. Optimaliomis sąlygomis atlikti 4-alkinil-1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolų ciklizacijos reakcijas.
5. Gautų junginių struktūras įrodyti BMR ir IR spektroskopijos bei masių spektrometrijos metodais.

Darbo metodai:

1. Mokslinės literatūros darbo tema rinkimas ir analizavimas.
2. Sintezių atlikimas laboratorijoje.
3. Susintetintų junginių struktūrų nustatymas BMR ir IR spektroskopijos bei masių spektrometrijos metodais.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

Pirazolai yra vieni svarbiausių heterociklinių junginių, nes pasižymi antispazminėmis [16], priešuždegiminėmis savybėmis [17], jie įeina į vaistų nuo vėžio [18], antidepresantų [19], nuskausminamųjų vaistų [20], vaistų nuo padidėjusio [21] ar sumažėjusio [22] gliukozės kiekio kraujyje sudėtį, taip pat yra plačiai naudojami biofarmacijoje ir pesticiduose. Tarp Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracijos (FDA) patvirtintų farmacinių vaistų pirazolo žiedas aptinkamas Celebrex [23], Sildenafil [24] ir Rimonabant [25] vaistų sudėtyje (1.1 pav.).



1.1 pav. Vaistai, kurių sudėtyje yra pirazolo žiedas

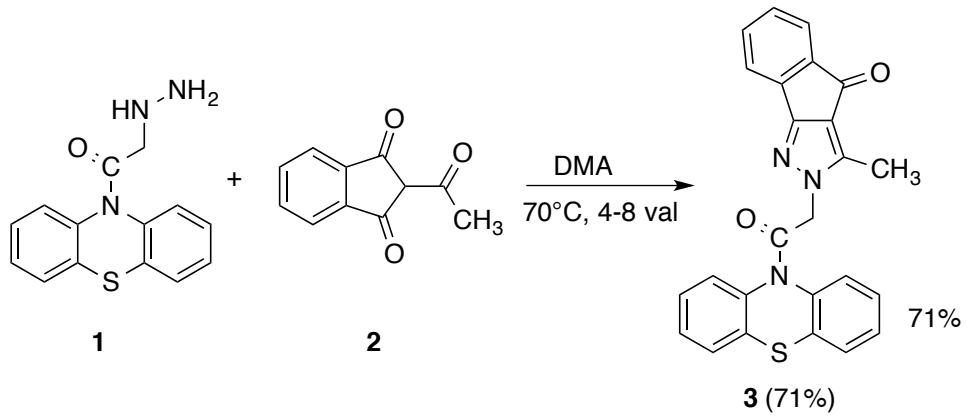
Kondensuotų heterociklinių sistemų sintezė yra nemažas iššūkis, nes dažniausiai tam naudojami kelias funkcines grupes turintys junginiai. Siekiant gauti kondensuotą heterociklinį junginį, turintį [3,4]pirazolo fragmentą galimos trys sintezės strategijos:

1. Naudojant 3,4-funkcionalizuotus pirazolus suformuoti naują heterociklą;
2. Naudojant funkcionalizuotus ciklinius junginius suformuoti pirazolo žiedą;
3. Naudojant pakopines reakcijas iš neciklinių junginių tiesiogiai gauti kondensuotus heterociklus.

Šioje literatūros apžvalgoje bus aptariama kondensuotų pirazolo darinių sintezė, kur heterociklas yra prisijungęs prie pirazolo *c* jungties (tarp 3-čio ir 4-to anglies atomų).

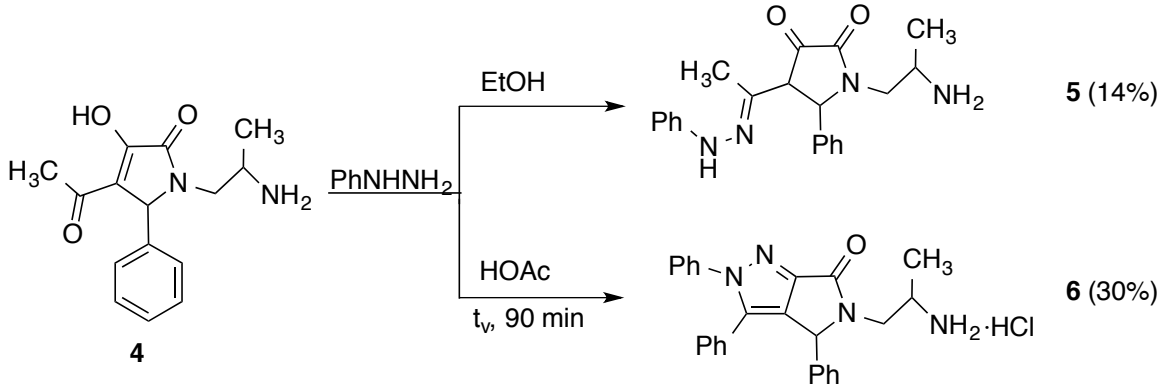
1.1 Pirazolo dariniai turintys kondensuotą penkianarį ciklą

Gana plačiai ištyrinėta pirazolo darinių turinčių kondensuotą penkianarį ciklą sintezė. To priežastis gali būti tai, kad pastarieji junginiai yra gan stabilūs ir aktualūs įvairiems biologiniams tyrimams. Jie gali būti gaunami visomis anksčiau minėtomis sintezės strategijomis. Visgi plačiausiai taikoma strategija yra funkcionalizuotų ciklinių junginių panaudojimas pirazolo žiedo formavimui. Kaip taisyklė tam yra naudojamos, kondensacijos su hidrazinais ar jų dariniais, reakcijos.



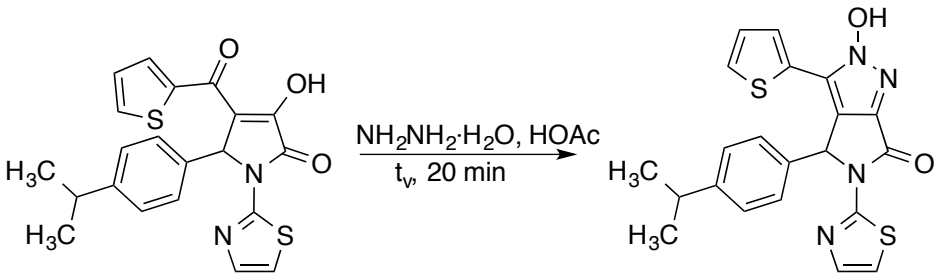
1.1 schema

Literatūroje aprašoma alkilhidrazino **1** kondensacija su triketonu **2** dimetilacetamide (DMA) 100 °C temperatūroje susidarant cikliniam indenopirazolui **3** (1.1 schema) [26]. Ištyrus šio junginio biologines savybes paaiškėjo, kad jis turi stiprų *in vitro* citostatinį aktyvumą: inhibuoja HCT-116 (gaubtinės žarnos karcinomos), LOX IMVI (melanomos), SK-MEL-5 (piktybinės melanomos) ląstelių linijų augimą.



1.2 schema

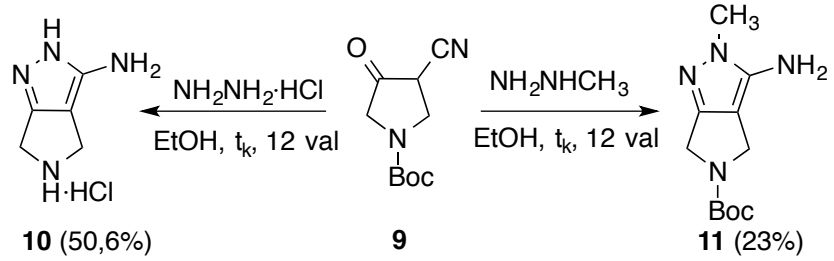
Pirazolo žiedo formavimui nebūtina turėti dvi karbonilines grupes. Literatūroje yra pavyzdžių, kai pirazolo fragmento gavimui užteko vienos keto ir vienos hidroksi grupės. Pavyzdžiui V. L. Gein, N. N. Kasimova, Z. G. Aliev ir M. I. Vakhrin aprašo junginio **4** kondensaciją su fenilhidrazinu skirtinguose tirpikliuose (1.2 schema) [27]. Nustatyta, kad reakciją atliekant karštame etanolyje vyksta tik kondensacijos reakcija ir susidaro fenilhidrazonas **5**. Tuo tarpu reakciją vykdant ledinės acto rūgšties virimo temperatūroje yra susintetinamas pirolo[3,4-*c*]pirazolas **6.**



7 **8**

1.3 schema

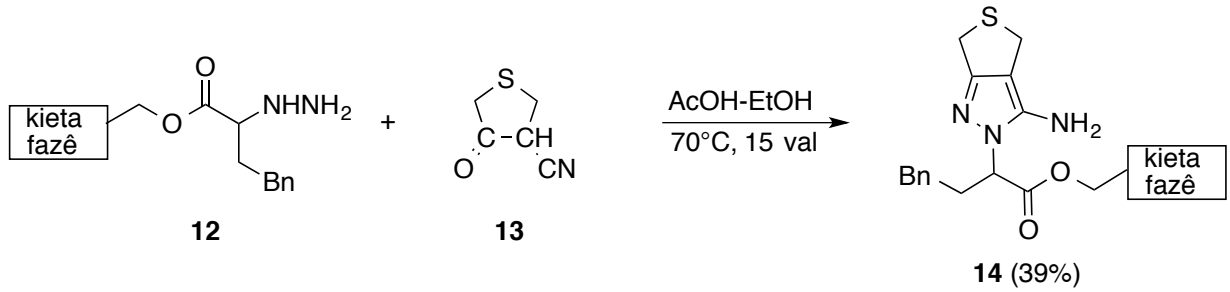
Tokiu pačiu principu buvo atlikta ir pirolo[3,4]pirazolo darinių sintezė (1.3 schema) [28]. Ištyrus junginio **8** biologinį aktyvumą nustatyta, jog jis pasižymi reikšmingu analgeziniu poveikiu. Išanalizavus pirolo[3,4]pirazolo darinių toksiškumą, gauti rezultatai parodė, jog produktas **8** pasižymi mažu toksiškumu LD_{50} = 2000 mg/kg.



10 (50,6%) **9** **11** (23%)

1.4 schema

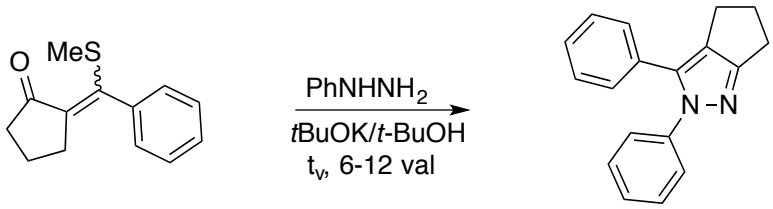
Pirazolo žiedo su amino grupės pakaitu gavimui gali būti naudojami ir ketonai, kurie prie α-C atomo turi ciano grupę. Pavyzdžiui, pirodininą **9** paveikus hidrazino hidrochloridu etanolyje gaunamas pirazolo darinys **10**, o veikiant metilhidrazinu etanolyje nenukrenta Boc apsauginė grupė ir susidaro junginys **11** (1.4 schema) [29]. Pastarieji yra naudojami kaip pradiniai junginiai antibakterinėmis savybėmis prieš gram-teigiamas ir gram-neigiamas bakterijas pasižyminčių darinių sintezėje.



12 **13** **14** (39%)

1.5 schema

Panašaus pobūdžio sintezę (naudojant junginius turinčius keto ir ciano grupes) yra aprašęs B. E. Blass su bendraautoriais. Norint gauti ciklinį amino pirazolą **14** hidrazino esteris **12** veikiamas tetrahidrotiofenu **13**, turinčiu ciano bei keto grupes, o kaip tirpiklis yra naudojamas 10% acto rūgšties tipalas etanolyje. Ciklizacijos reakcija buvo vykdoma ant kietos fazės (1.5 schema) [30].

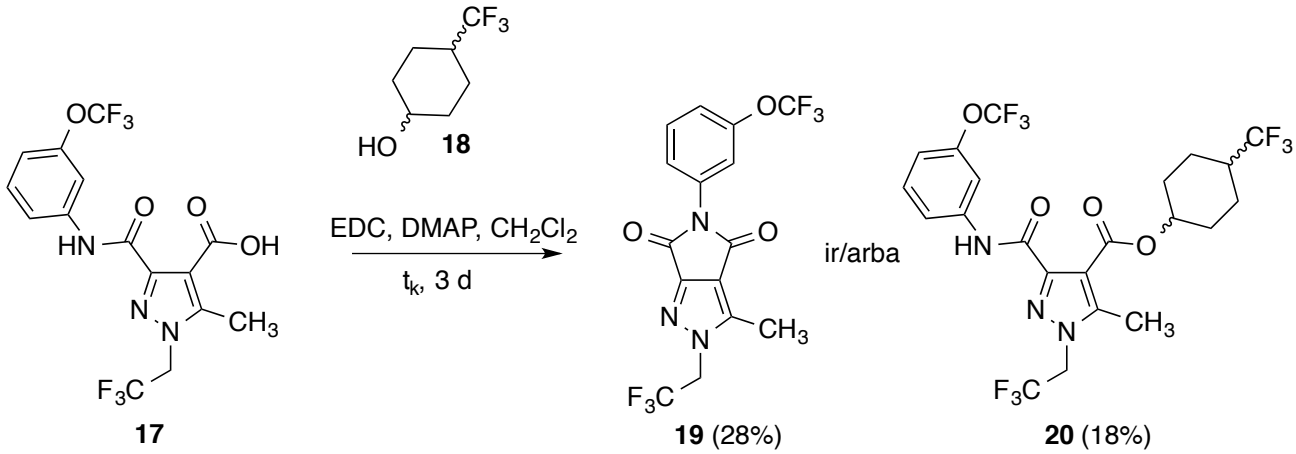


15 **16** (66%)

1.6 schema

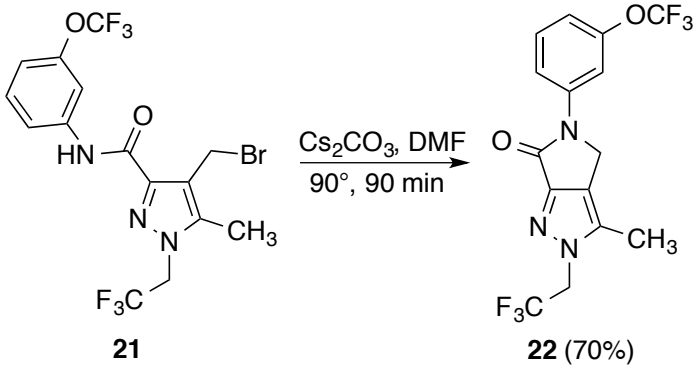
Literatūroje yra nagrinėjamas ir metodas, kuomet junginį **15** veikiant fenilhidrazinu bei kalio tertbutoksidu tertbutilo alkoholyje yra gaunamas kondensuotas pirazolas **16** (1.6 schema) [31].

Kaip jau minėta pradžioje, pirazolo kondensuotos heterociklinės sistemos gali būti gaunamos ir atliekant pirazolo darinių ciklinimo reakcijas. Šiam tikslui naudojami pirazolai turintys karboksirūgšties ar jos darinių pakaitus.



1.7 schema

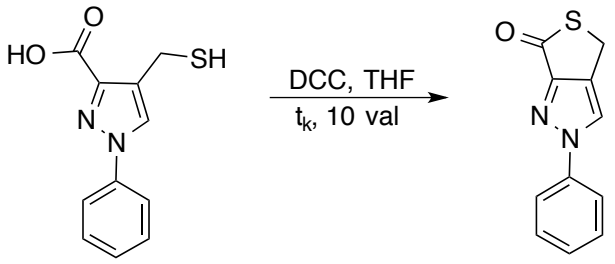
A. J. Rüger, M. Nieger ir S. Bräse nustatė, kad karboksirūgšties darinį **17** veikiant N-(3-dimetilaminopropil)-N′-etil-karbodiimidohidrochloridu (EDC) ir 4-(N,N-dimetilamino)piridinu (DMAP) lengviau vyksta intramolekulinė ciklizacija nei esterifikacija ir pagrindinis produktas yra biciklinis imidas **19** (1.7 schema) [32].



1.8 schema

Pastebėję tokią ciklizaciją mokslininkai praplėtė tyrimus ir sėkmingai įvykdė

intramolekulinę ciklizaciją tarp amido ir metilbromido fragmentų junginyje **21** (1.8 schema) [32]. Buvo įvertinta kalio karbonato ir cezio karbonato įtaka šiai reakcijai ir nustatyta, kad biciklinio junginio **22** išeiga yra du kartus didesnė naudojant cezio karbonatą.

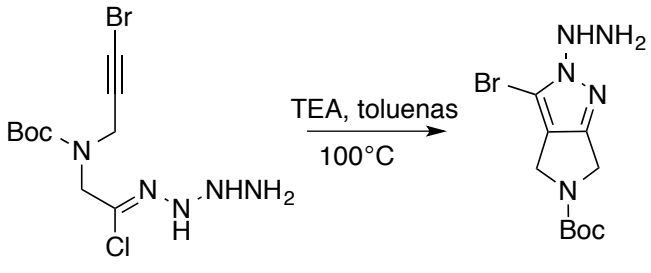


23 **24**

1.9 schema

Žinoma, kad tiano[3,4-*c*]pirazolų heterociklinių sistemų dariniai yra svarbūs junginiai medicininėje chemijoje, nes pasižymi priešuždegiminiu, analgeziniu ir antitrombiniu aktyvumu [33]. Neseniai įrodyta, kad tiano[3,4-*c*]pirazolų heterociklinių sistemų dariniai gali būti naudojami kaip naujo tipo gram-teigiamų bakterijų biosintezės inhibitoriai [34]. Vienas iš tokių darinių sintezės būdų yra tiolio fragmentą turinčių darinių intramolekulinė ciklizacija. Pavyzdžiui 2,4-dihidro-6*H*-tiano[3,4-*c*]pirazol-6-onas (**24**) buvo gautas 4-sulfanilmetilpirazolo-3-karboksirūgštį (**23**) veikiant dicikloheksilkarbodiimidu (DCC) (1.9 schema) [33].

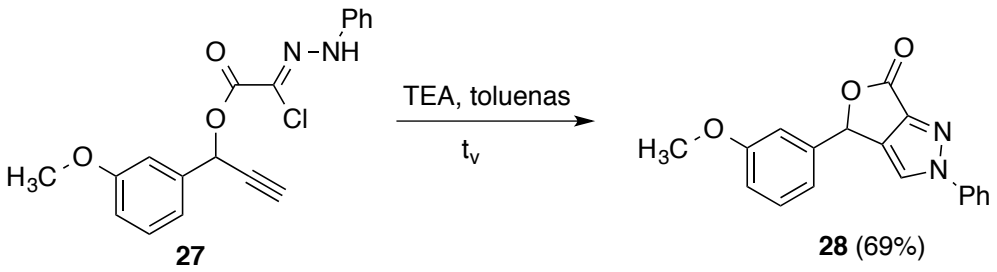
Dar vienas būdas gauti kondensuotą heterociklinį junginį, turintį [3,4]pirazolo fragmentą, yra naudojant pakopines reakcijas iš neciklinių junginių tiesiogiai gaunant kondensuotus heterociklus. Dažniausiai pakopinės reakcijos vykdomos aukštoje temperatūroje, o kaip bazė yra naudojamas trietilaminas.



25 **26**

1.10 schema

Literatūroje aprašomas nitrilimino 3+2 ciklo susidarymas iš alkino. Ši hidrazonilchlorido **25** intramolekulinė ciklizacija buvo atlikta toluene su trietilaminu (1.10 schema) [35].



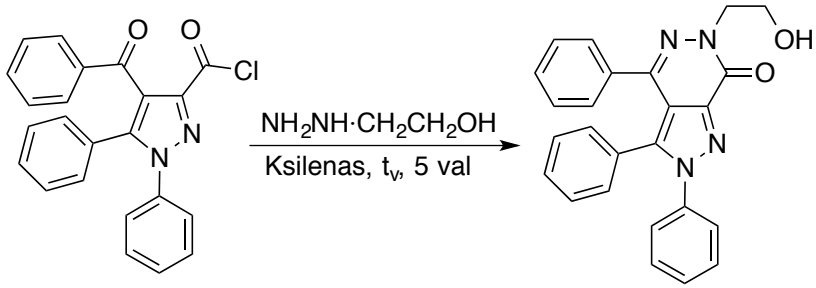
27 **28** (69%)

1.11 schema

Labai panašaus pobūdžio sintezę atliko ir P. T. W. Cheng su bendraautoriais. Tarpininkaujant trietilaminui kaip bazei, buvo vykdoma terminė intramolekulinė ciklizacija, kurios metu gaunamas pirazolo laktonas **28** (1.11 schema) [36].

1.2 Pirazolo dariniai turintys kondensuotą šešianarį ciklą

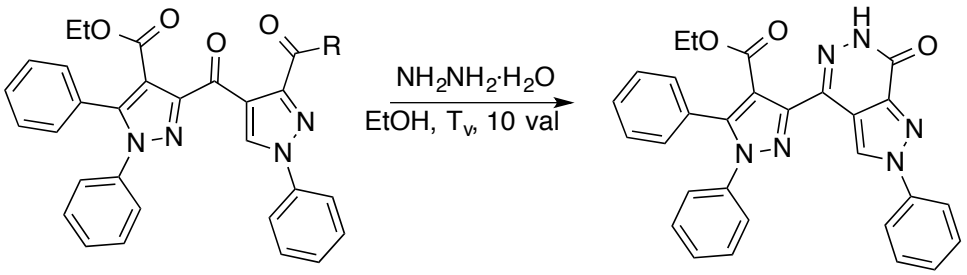
Pirazolo dariniai, turintys kondensuotą šešianarį ciklą, yra taip pat gana plačiai ištyrinėti, nes pasižymi labai įvairiu biologiniu aktyvumu. Tačiau skirtingai nuo penkianarį ciklą turinčių junginių, dažniausiai sutinkamas būdas gauti kondesuotą šešianarį ciklą yra naudojant 3,4-funkcionalizuotus pirazolus ir suformuojant naują, šešianarį heterociklą.



29 **30** (76%)

1.12 schema

7*H*-Pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ono dariniai yra svarbūs organiniai junginiai, nes plačiai naudojami farmacijoje ir agrochemijoje. Yra ištyrinėtas jų gebėjimas kontroliuoti įvairias augalų ligas [37]. Tokie pirazolo[3,4-*d*]piridazinai kaip junginys **30** yra gaunami ciklizacijos būdu iš karboksirūgšties chlorido **29**, jį veikiant 2-hidroksietilhidrazinu (1.12 schema) [38].

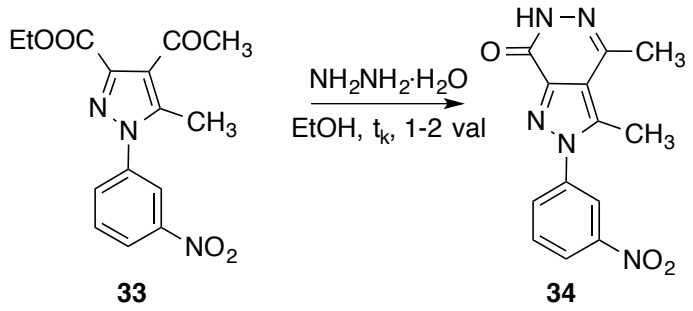


31 **32** (60%)

1.13 schema

Dėl pirazolo ir piridazinono junginių biologinio aktyvumo, mokslininkai nusprendė susintetinti daugiau įvairių pirazolo-piridazinonų darinių. Pavyzdžiui pirazolo[3,4-

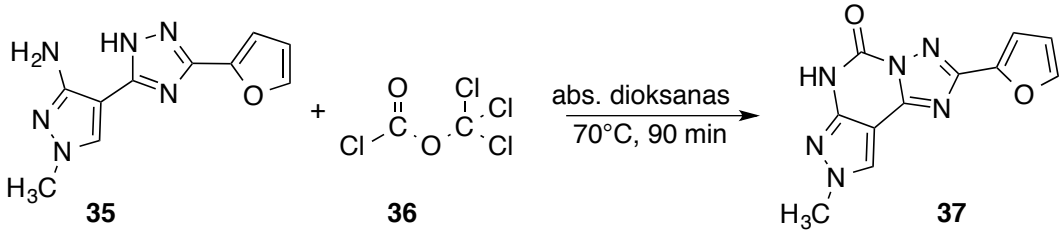
d]piridazinonai **32** buvo gautas junginį **31** veikiant hidrazino hidratu (1.13 schema) [39].



33 **34**

1.14 schema

Kaip jau buvo aptarta anksčiau, pirazolo[3,4-*d*]piridazinonai pasižymi plačiu biologiniu aktyvumu. Manoma, kad jie galėtų būti vartojami kaip potencialūs fosfodiesterazės 4 inhibitoriai, o tai reiškia, kad jie gali būti plačiai naudojami uždegiminių ir imuninių sutrikimų gydymui [40]. Šių darinių sintezei gali būti taikoma labai panašaus principo sintezė, kuomet kondensuojant karboksirūgšties darinius su hidrazinais yra gaunami pirazolo[3,4-*d*]piridazinonai. Norimas pirazolo darinys **34** buvo gautas pirazolą **33** veikiant hidrazino hidratu (1.14 schema) [41]. Ši sintezė nuo 2.13 schemoje pavaizduotos skiriasi tuom, jog reakcija buvo vykdoma kambario temperatūroje ir trumpesnį laiką.

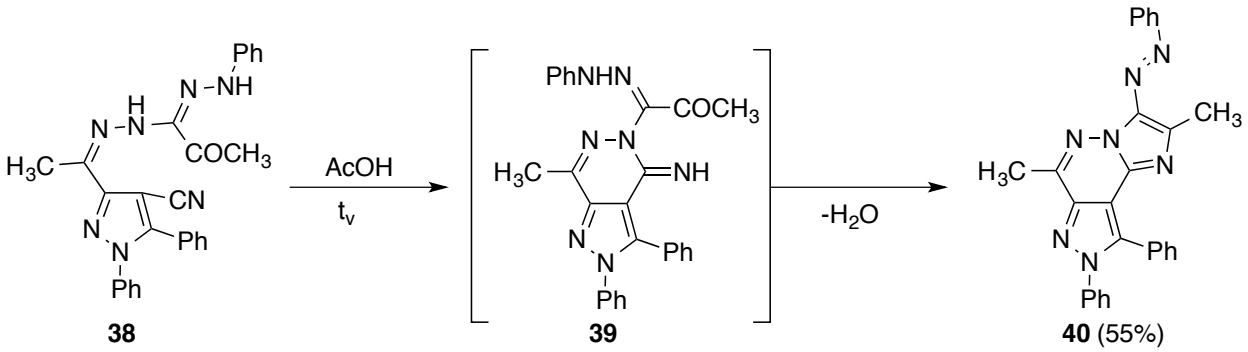


35 **36** **37**

1.15 Schema

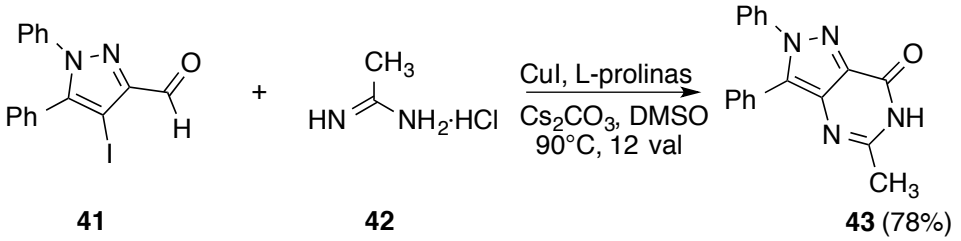
Yra sintetinami įvairūs poliheterocikliniai junginiai, kurie gali būti naudojami kaip potencialūs žmonių adenozino receptorių antagonistai, kurie yra susiję su nemažai patofiziologinų ligų. Šie junginiai galėtų būti svarbūs dėl panaudojimo gydant tokias ligas kaip glaukomą, astmą bei vėžį [42]. Vieni iš didžiausią potencialą kaip žmonių A_2A ir A_3 adenozino receptorių antagonistų turinčių junginių yra pirazolo[4,3-*e*]1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pirimidinai [43,44].

S. Moro su bendraautoriais aprašė gerai žinomo triazolilpirazolamino darinio **35** ciklizaciją difosgenu **36** absoliučiame dioksane susidarant cikliniam junginiui **37**(1.15 schema) [43]. Iš jo yra sintetinami kiti pirazolo[4,3-*e*]1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pirimidino dariniai, kurie pasižymi dideliu biologiniu aktyvumu.



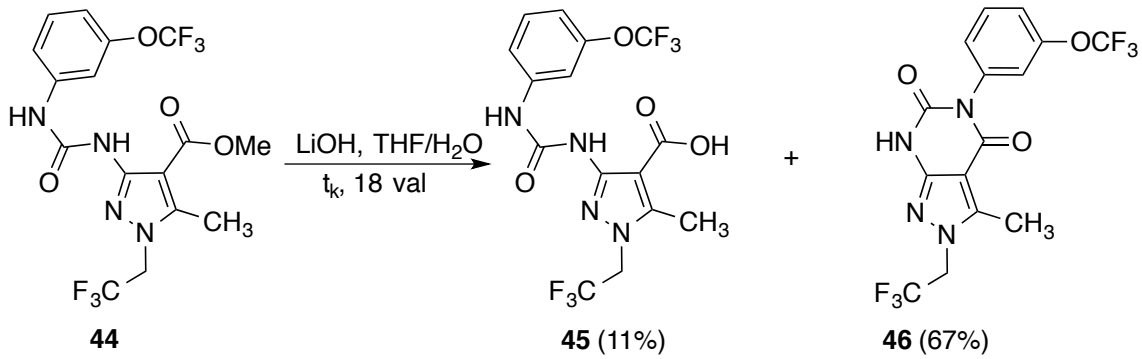
1.16 schema

Dar vienas būdas gauti su pirazolu kondensuotą šešianarį ciklą yra kaitinant junginį **38**, turintį ciano ir karboksirūgšties grupes, acto rūgštyje. Reakcijos metu susiformuoja tarpinis junginys **39**, kuriam dehidratuojant įvyksta *in situ* ciklizacija ir susidaro arilazo darinys **40** (1.16 schema) [45]. Ši reakcija buvo bandyta ir etanolyje, tačiau, kaip ir sintetinant penkianarį žiedą 1.2 schemoje pavaizduotoje reakcijoje, ciklizacija nevyko junginys nesusidarė.



1.17 schema

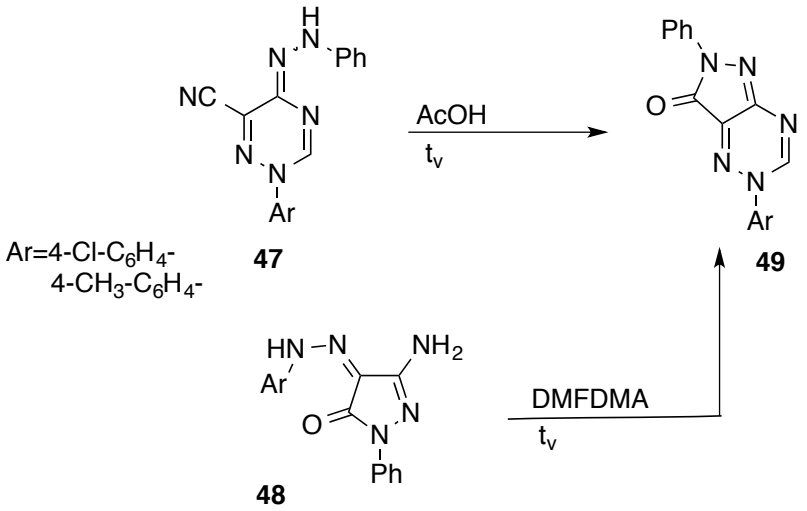
Metalų katalizuojamos reakcijos yra gana retai literatūroje aptariamas pirazolo[4,3-*d*]pirimidinų gavimo metodas (1.17 schema) [24]. S. Batrai M. Nayak ir N. Rastogi atliko šios reakcijos sąlygų optimizavimą ir nustatė, jog Cs_2CO_3 yra geresnė bazė už K_3PO_4 ir K_2CO_3 ir tinkamiausias tirpiklis yra DMSO. Atlikus reakcijos išeigos priklausomybės nuo katalizatoriaus tyrimą buvo padaryta išvada, kad kaip vario šaltinis tinkamiausias yra CuI, o ligandas - L-prolinas. Pritaikius geriausias sąlygas 4-jodopirazolų **41** reakcijos metu su aminais **42** vyksta aldehido ir amino grupių kondensacija ir intramolekulinė ciklizacija, susidarant norimam pirazolo[4,3-*d*]pirimidinui **43**.



1.18 schema

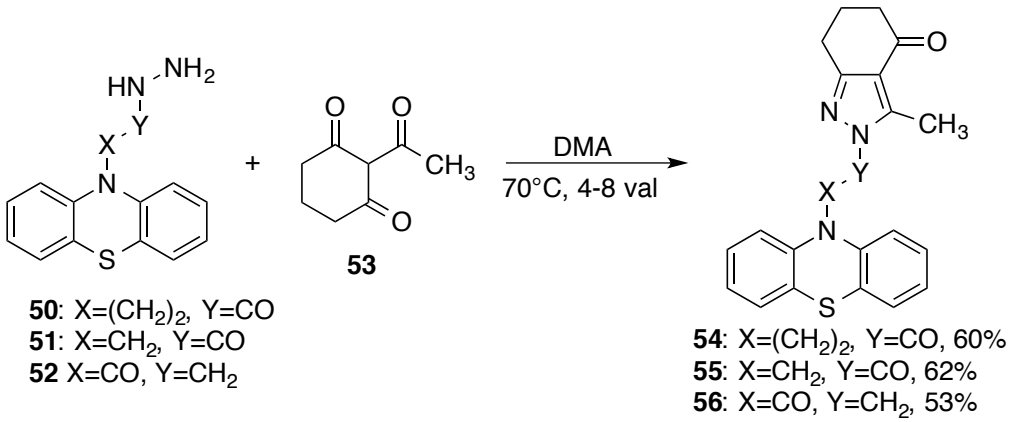
Kondensuotas šešianaris heterociklas taip pat gali būti gautas esterio **44** muilinimo

reakcijos metu, nes kaip pagrindinis produktas susidaro biciklinis pirimidindionas **46** (1.18 Schema) [32].



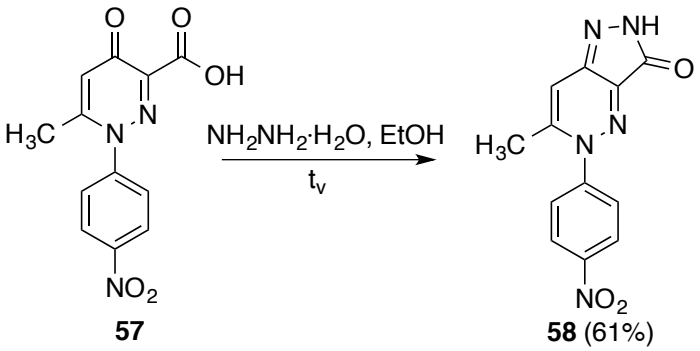
1.19 Schema

Literatūroje yra nagrinėjami du pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazinamų sintezės būdai. Pirmasis būdas yra junginį **47** virinant acto rūgštyje susidarant norimam pirazolui **49** (1.19 schema) [46]. Antrasis metodas yra junginį **48** veikti DMFDMA ir gauti tą patį produktą **49**, nors pradiniai junginiai pirmu ir antru atveju buvo skirtingi. Šioje schemoje labai gerai atsispindi du pirazolo kondensuoto šešianariu heterocikliniu junginiu sintezės būdai. Pirmuoju būdu buvo suformuotas naujas heterociklas, o antruoju būdu - pirazolo žiedas. Pastarasis būdas yra daug rečiau taikomas kondensuotų pirazolų su šešianariais heterociklais sintezei, nei prieš tai aptartuose kondensuotų pirazolų su penkianariais.



1.20 schema

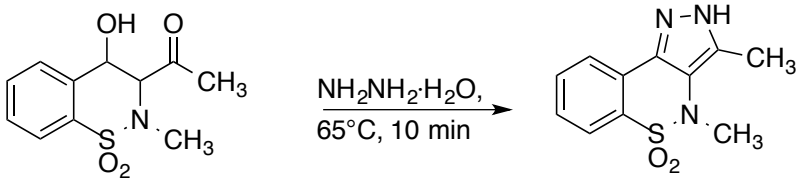
Vienas iš pirazolo žiedo sintezės būdų yra šešianarį ciklinį junginį, turintį dvi keto grupes veikti hidrazino dariniais. Šiuo atveju triketonas **53** buvo veikiamas hidrazinais **50-52** ir taip buvo gauti 4,5,6,7-tetrahidroinazolų dariniai **54-56** (1.20 schema) [26].



57 **58** (61%)

1.21 schema

Tokiu pačiu metodu buvo gautas pirazolopiridazino darinys **58**. Pradinis junginys **57**turi karboksirūgšties ir ketono grupes, todėl jį veikiant hidrazino hidratu susidaro produktas, kuris pasižymi svarbiu citotoksiniu aktyvumu prieš P815 (mastocitomos) ląstelių liniją. Tai reiškia, jog jie yra potencialūs priešvėžinių vaistų prekursoriai ir galėtų padėti vystyti naujų vaistinių preparatų kūrimą (1.21 schema) [47].

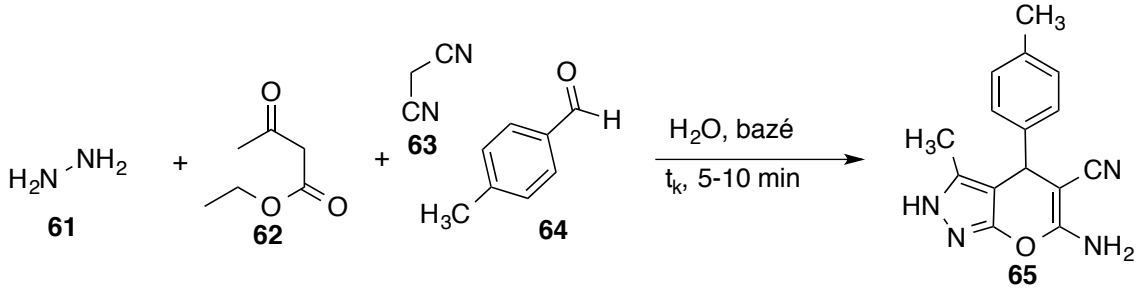


59 **60**

1.22 schema

Pirazolo žiedui sudaryti nėra būtina turėti junginį su dviem keto grupėmis, užtenka vienos keto ir vienos hidroksi grupės. Pavyzdžiui H. L. Siddiqui su bendraautoriais aprašė 3,4-dimetil-2,4-dihidropirazolo[4,3-c][1,2]benzotiazino5,5-dioksido (**60**) sintezę, kurios metu, veikiamas ultragarsu, junginys **59** reagavo su hidrazino hidratu (1.22 schema) [48].

Dar viena su pirazolu kondensuotų šešianarių heterociklų sintezės strategija yra vykdant pakopines reakcijas, kurių metu iš neciklinių junginių yra tiesiogiai gaunami ciklinti heterociklai.

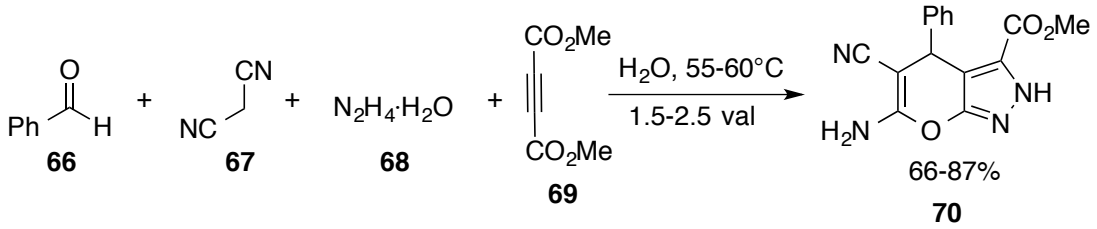


61 **62** **63** **64** **65**

1.23 schema

Žalioji chemija skatina aplinkai draugiškų procesų vystymą, o prie jų galima priskirti ir pakopines reakcijas, o ypač vykstančias vandenyje. Vanduo yra paplitęs visoje planetoje bei nėra kenksimingas aplinkai, todėl tokios reakcijos yra labai patrauklios žaliajai chemijai. Piranopirazolas **65** buvo gautas vykdant keturių komponentų (hidrazino hidratas **61**,

etilacetoacetatas **62**, 4-metilbenzaldehidas **64**, malononitrilas **65**) reakciją. Buvo atliktas sąlygų optimizavimas: ieškoma tirpiklio ir bazės, su kuriais būtų gautos didžiausios išeigos. Nustatyta, jog geriausia bazė yra piperidinas. Reakcija buvo vykdoma skirtinguose tirpikliuose (organiniuosei bei vandenyje) ir pastebėta, kad geresnės išeigos gautos, kai naudojamas vanduo. Verta paminėti, kad vandens kokybė taip pat turėjo įtakos, nes ultra švaraus vandens terpė buvo efektyvesnė nei dukart distiliuoto (1.23 schema) [49].

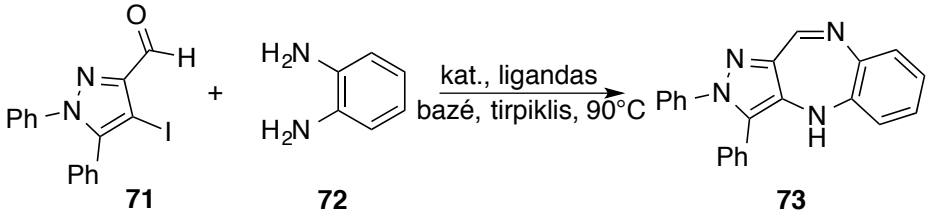


1.24 schema

Literatūroje nagrinėjamas dar vienas žaliosios chemijos metodas gauti piranopirazolams. Ši sintezė taip pat yra keturių komponentų, vykdoma vandenyje, o jos metu gaunamas produktas **70** (1.24 schema) [50]. Ši reakcija nuo anksčiau aptartos skiriasi tuo, kad yra naudojamas dimetilacetileno dikarboksilatas **69** vietojetilacetoacetato ir nėra naudojama bazė. Reakcijos produktai yra piranopirazolai, kurie pasižymi baktericidiniu [51], moliuskicidiniu [52], analgeziniu [53], priešuždegiminiu [54] poveikiu.

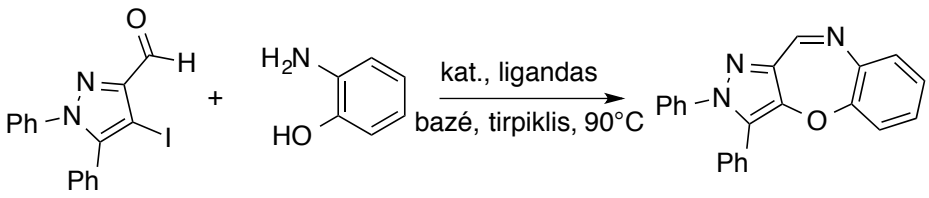
1.3 Pirazolo dariniai turintys kondensuotą septynianarį ciklą

Gana retai literatūroje sutinkamos sintezės, kurių metu yra gaunami heterociklai, didesni nei šešianariai. Vienas iš būdų gauti kondensuotus septynianarius heterociklus yra naudoti 3,4-funkcionalizuotus pirazolus ir suformuoti naują heterociklą.



1.25 schema

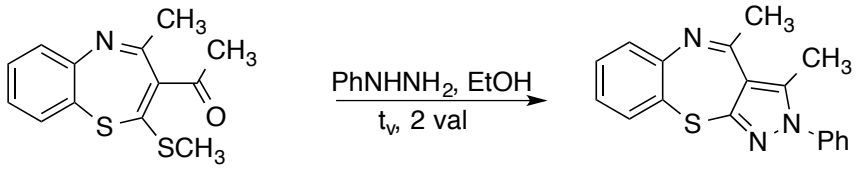
Literatūroje aprašomos reakcijos, kurių metu vyksta intramolekulinė kondensacija, susidaro C-N arba C-O ryšys. Pirazolo karbaldehidas **71** reaguoja su fenildiaminu **72**, esant vario katalizatoriui, taip gaunamas norimas pirazolas 7**3** (1.25 schema) [55]. Buvo optimizuojamos reakcijos sąlygos (parenkamas labiausiai tinkamas ligandas, katalizatorius, tirpiklis ir bazė). Atlikus bandymus įvairiomis sąlygomis, padarytos išvados, kad geriausias ligandas yra L-prolinas, bazė – K_3PO_4, tirpiklis − DMSO, vario šaltinis − CuI. Eksperimento pabaigoje buvo nuspręsta reakciją pabandyti vykdyti ir be ligando. Reakcija buvo sėkminga iš išeiga buvo gauta net didesnė nei reakcijų vykdomų naudojant ligandą.



74 **75** **76**

1.26 schema

Toliau buvo bandomas C-O ryšio sudarymas, vietoj fenildiamino naudojant 2-aminofenolis (**75)** (1.26 schema) [55]. Pirmiausia sintezė buvo vykdoma be ligando, naudojant tik Cs_2CO_3, CuI ir tolueną kaip tirpiklį, bet norimo pirazolo **76** išeiga buvo nedidelė. Pabandžius reakciją pakartoti analogiškoms sąlygom tik naudojant ligandą – 1,10-fenantroliną, išeiga žymiai padidėjo. Buvo išbandytos ir kitos bazės bei vario katalizatoriai, tačiau geriausios išeigos buvo pasiektos naudojant būtent Cs_2CO_3 ir CuI.



77 **78**

1.27 schema

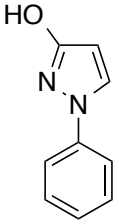
Dar vienas metodas norint gauti pirazolą, turintį kondensuotą septynianarį žiedą yra prie funkcionalizuoto ciklinio junginio suformuojant pirazolo žiedą. Šiuo atveju benzo[1,5]tiazepiną **77** veikiant fenilhidrazinu buvo gautas fenil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*][1,5]benzotiazepinas **78** (1.27 schema) [56]. Tai yra vienas paprasčiausių metodų gauti kondensuota pirazolo-1,4-tiazepino žiedą.

Apibendrinant, pastaruoju metu pirazolo junginiai labai plačiai tyrinėjami dėl jų įvairaus panaudojimo, dėl to galima išbandoma vis daugiau ciklizacijos reakcijų. Pirazolo junginiai ypatingai aktualūs dėl galimybės juos panaudoti kuriant naujus priešvėžinius vaistus. Šie junginiai pasižymi analgezinėmis, priešuždegiminėmis savybėmis, o taip pat gali būti pritaikyti ir žemės ūkyje dėl jų fungicidinių, insekticidinių savybių. Pirazolo junginių įvairus biologinis aktyvumas didina susidomėjimą jais ir skatina naujų sintezės būdų paiešką. Yra gan nemažai ciklizacijos pavyzdžių, bet dažniausiai tam naudojami karbonilinę grupę turintys dariniai ir reakcijos vykdomos su hidrazinais. Kolkas nenagrinėta galimybė kondensuotų heterociklinių sistemų sintezei panaudoti hidroksipirazolo darinius su etino fragmentą turinčiu pakaitu.

2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI

Kristalinių medžiagų lydymosi taškai buvo nustatyti atviruose kapiliaruose su *Barnstead Electrothermal MEL-TEMP 1002D* ir *Büchi Melting Point M-560* aparatais ir yra nekoreguoti. IR spektrai užrašyti *Bruker Tensor 27* spektrometru, mėginiai supresuoti į KBr tabletes, banginė skalė ν sugraduota cm^{-1}. BMR spektrai užrašyti *Bruker Avance III* (^{1}H BMR– 700 MHz ir ^{13}C BMR – 176 MHz) 25 ºC temperatūroje. Cheminis poslinkis išreikštas milijoninėmis dalimis (m.d.), standartu laikant tirpiklio signalą δ: $CDCl_3$ – 7,26 m.d. (^{1}H BMR) ir 77,16 m.d. (^{13}C BMR), DMSO-d_6 – 2,50 m.d. (^{1}H BMR) ir 39,52 m.d. (^{13}C BMR). Reakcijos eiga buvo stebima plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant *Merck* įmonės plokšteles padengtas silikageliu 60 F_{254}. Plokštelės analizuojamos po 253 nm ir 366 nm lempomis. Medžiagas gryninant greitosios chromatografijos būdu, sorbentu naudojamas silikagelis 60 Å *Merck,* 9385, 230-400. Masių spektrai užrašyti *Agilent 1100 (ESI^{+}, 4000)* spektrometru. Aukštos skiriamosios gebos (ESI^{+}-TOF) masės spektrai užrašyti *Bruker micrOTOF-QIII* spektrometru. Mikrobangų reakcijos atliktos CEM Discover Synthesis Unit (CEM Corp., Matthews, NC) mikrobangų reaktoriuje. Reaktorius susideda iš nuolat energiją tiekiančios sistemos, galia 0 – 300

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



1-Fenil-3-pirozolidinonas (10,74 g, 0,66 mol) ištirpinamas EtOH (50 ml). Į tirpalą porcijomis, per 1 val. 30 min. sulašinamas $FeCl_3$ (13,65 g, 0,084 mol) tirpalas 36% HCl (4,48 ml) ir reakcijos mišinys kaitinamas virimo temperatūroje. Po 1 val. mišinys ataušinamas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas 205 ml vandens ir ekstahuojamas DCM (3×100 ml). Organiniai sluoksniai surenkami, džiovinami bevandeniu Na_2SO_4, filtruojami ir tirpiklis nugarinamas. Susidarę rudi kristalai perkristalinami is EtOH/vandens mišinio (40 ml / 50 ml), filtruojami praplaunami vandeniu.

Išeiga: 5,54 g, 52%.

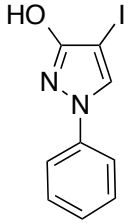
$t_{lyd.}$ = 144,5-146 ºC (lit. $t_{lyd.}$ = 145-147 ºC [57]).

^{1}H BMR (700 MHz, DMSO-d_6), δ m.d.: 5,8 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,16-7,67 (m, 5H); 8,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 10,21 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (176 MHz, DMSO-d_6), δ m.d.: 94,3; 116,7 (2×C); 124,5; 128,3; 129,3 (2×C); 139,8; 162,6.

Spektroskopijos duomenys sutampa su literatūroje pateiktais aprašymais[57].

1-Fenil-3-hidroksi-4-jod-1*H*-pirazolas (3)



Į 1-Fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo o (3,2 g, 20 mmol) tirpalą DMF (30 ml) kambario temperatūroje suberiamas KOH (2,8 g, 50 mmol) ir I_2 (7,62 g, 30 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. kambario temperatūroje, o jai pasibaigus į tirpalą įpilama apie 100 ml vandens ir, pastoviai maišant, sulašinamas koncentruotas vandeninis HCl tirpalas, kol pasiekiama rūgštinė terpė (pH apie 4-5). Ekstrahuojama EtOAc (3×50 ml), organiniai sluoksniai surenkami, praplaunami sočiu natrio tiosulfato tirpalu (100 ml), džiovinami bevandeniu Na_2SO_4, filtruojami ir tirpiklis nugarinamas, gaunami gelsvi kristalai.

Išeiga: 5,493 g, 96%.

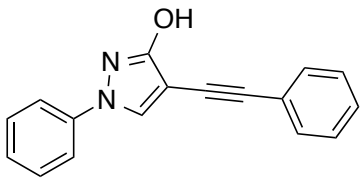
$t_{lyd.}$ = 168-170 ºC (lit. $t_{lyd.}$ = 169-171 ºC [58])

^{1}H BMR (700 MHz, DMSO-d_6), δ m.d.: 7,16-7,19 (m, 1H); 7,40-7,42 (m, 2H); 7,66-7,69 (m, 2H); 8,40 (s, 1H); 10,89 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (175 MHz, DMSO-d_6), δ m.d.: 49,0; 116,8 (2×C); 125,2; 129,4 (2×C); 132,5; 139,3; 162,7;.

Spektroskopijos duomenys sutampa su literatūroje pateiktais aprašymais[58].

1-Fenil-4-(feniletinil)-3-hidroksi-1*H*-pirazolas (4a)



Į pirazolo **3** (1 g, 3,5 mmol) tirpalą absoliučiame DMF (8 ml), palaikant argono atmosferą, sulašinamas TEA (0,73 ml, 5,25 mmol), fenilacetilenas (0,58 ml, 5,25 mmol) ir sudedamas CuI (66,5 mg, 0,35 mmol) bei $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (122,85 mg, 0,175 mmol). Reakcija vykdoma argono atmosferoje 65 ºC temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×20 ml). Organiniai sluoksniai surenkami, džiovinami bevandeniu Na_2SO_4, filtruojami, tirpiklis nugarinamas.

Produktas išgryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu naudojant eliuentą – EtOAc ir heksano mišinį, kurio tūrinis santykis 1:4, gaunami rusvai gelsvi kristalai.

Išeiga: 540 mg, 63%.

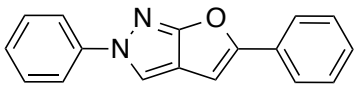
$t_{lyd.}$ = 145-147 ºC (lit. $t_{lyd.}$ = 145-146 ºC [58]).

^{1}H BMR (700 MHz, DMSO-d_6)), δ m.d.: 7,21-7,24 (m, 1H); 7,37-7,39 (m, 1H); 7,39-7,41 (m, 2H); 7,44-7,46 (m, 2H); 7,46-7,48 (m, 2H); 7,71-7,74 (m, 2H); 8,64 (s, 1H); 11,01 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (175 MHz, DMSO-d_6)), δ m.d.: 80,4; 91,3; 91,6; 117,2 (2×C); 122,9; 125,4; 128,2; 128,7 (2×C); 129,4 (2×C); 130,7; 130,9 (2×C); 139,1; 162,7.

Spektroskopijos duomenys sutampa su literatūroje pateiktais aprašymais[58].

2,5-Difenil-2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolas *(*5a)



Į pirazolo **4a** (50 mg, 0,192 mmol) tirpalą absoliučiame DMF (3,5 ml) sudedamas sidabro triflatas (20 mg, 0,077 mmol) ir kalio karbonatas (53 mg, 0,384 mmol). Reakcija vykdoma argono atmosferoje 120 ºC temperatūroje 4 dienas.Ataušintas reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu natrio chlorido tirpalu (20 ml), ekstrahuojamas etilacetatu (3×20 ml). Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na_2SO_4, filtruojami, tirpiklis nugarinamas.

Produktas išgryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu naudojant eliuentą – EtOAc ir heksano mišinį, kurio tūrinis santykis 1:8, gaunami gelsvi kristalai.

Išeiga: 28 mg, 84%.

$t_{lyd.}$ = 193,5–194,3ºC.

R_f = 0,7 (EtOAc/Hex = 1/4).

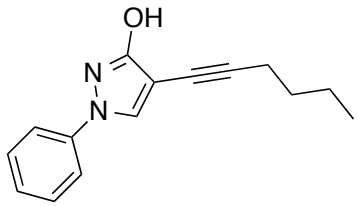
^{1}H BMR (700 MHz, $CDCl_3$), *δ,* m.d.: 6,67 (s, 1H); 7,19-7,22 (m, 1H); 7,25-7,28 (m, 1H); 7,35-7,40 (m, 4H); 7,65-7,66 (m, 2H); 7,69 (s, 1H); 7,71-7,72 (m, 2H).

^{13}C BMR (176 MHz, $CDCl_3$), *δ,* m.d.: 96,5; 113,8; 116,3; 119,2 (2×C); 124,6 (2×C); 126,3; 128,6; 128,9 (2×C); 129,6 (2×C); 130,7; 141,1; 159,3; 167,0.

IR (KBr, cm^{-1}): 687, 723, 750, 1005, 1270, 1390, 1435, 1454, 1486, 1512, 1587, 1597, 1623, 2776, 3045, 3138.

HRMS: apskaičiuota $C_{17}H_{12}N_2NaO$: 283,0842. Rasta 283,0842 ($[M+Na]^+$, 100)

1-Fenil-4-(heks-1-in-1-il)-3hidroksi-1H-pirazolas (4b)



Į pirazolo **3** (1 g, 3,5 mmol) tirpalą absoliučiame DMF (8 ml), palaikant argono atmosferą, sulašinamas TEA (2,42 ml, 17,49 mmol), 1-heksinas (0,6 ml, 5,25 mmol) ir sudedamas CuI (66,5 mg, 0,35 mmol) bei $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (123 mg, 0,175 mmol). Reakcija vykdoma argono atmosferoje 70 ºC temperatūroje 24 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu natrio chlorido tirpalu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×30 ml). Organiniai sluoksniai surenkami, džiovinami bevandeniu Na_2SO_4, filtruojami, tirpiklis nugarinamas.

Produktas išgryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu naudojant eliuentą – EtOAc ir heksano mišinį, kurio tūrinis santykis 1:4, gaunami rudi kristalai.

Išeiga: 190 mg, 23%.

$t_{lyd.}$ = 140–141,5ºC.

R_f = 0,4 (EtOAc/Hex = 1/4).

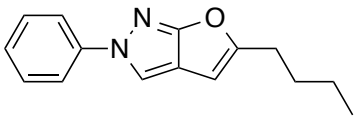
^{1}H BMR (700 MHz, $CDCl_3$), *δ,* m.d.: 0,94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); 1,47 (sekst,*J* = 7,4 Hz, 2H); 1,59 (pent, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,26-7,28 (m, 1H); 7,44-7,49 (m, 4H); 7,74 (s, 1H); 11.65 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (176 MHz, $CDCl_3$), *δ,* m.d.: 13,8; 19,5; 22,2; 31,0; 69,1; 92,9; 93,8; 119,0 (2×C); 126,5; 129,9 (2×C); 130,9; 139,2; 163,9.

IR (KBr, cm^{-1}): 678, 689, 758, 1210, 1234, 1307, 1415, 1505, 1529, 1598, 2610, 2712, 2857, 2931, 2958, 3048.

HRMS: apskaičiuota $C_{15}H_{16}N_2NaO$: 263,1155. Rasta 263,1157 ($[M+Na]^+$, 100)

5-Butil-2-fenil-2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolas (5b)



Į pirazolo **4b** (137 mg, 0,57 mmol) tirpalą absoliučiame DMF (5 ml) sudedamas sidabro triflatas (20 mg, 0,077 mmol) ir cezio karbonatas (223 mg, 0,684 mmol). Reakcija vykdoma argono atmosferoje 120 ºC temperatūroje 1 valandą. Ataušintas reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu natrio chlorido tirpalu (20 ml), ekstrahuojamas etilacetatu (3×20 ml). Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na_2SO_4, filtruojami, tirpiklis nugarinamas.

Produktas išgryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu naudojant eliuentą – EtOAc ir heksano mišinį, kurio tūrinis santykis 1:8, gaunami rudi kristalai.

Išeiga: 61 mg, 45%.

$t_{lyd.}$ = 88,5-90 ºC.

R_f = 0,71 (EtOAc/Hex = 1/4).

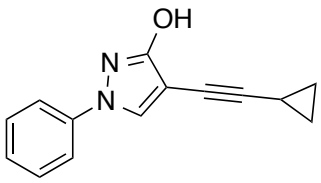
^{1}H BMR (700 MHz, $CDCl_3$), *δ,* m.d.: 0,95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); 1,42 (sekst, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,70 (pent, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 6,06 (s, 1H); 7,22-7,25 (m, 1H); 7,41-7,43 (m, 2H); 7,61 (s, 1H); 7,67-7,68 (m, 2H).

^{13}C BMR (176 MHz, $CDCl_3$), *δ,* m.d.: 13,8; 22,2; 28,7; 29,5; 96,7; 113,0; 115,1; 118,9 (2×C); 125,8; 129,4 (2×C); 141,2; 163,1; 168,1.

IR (KBr, cm^{-1}): 690, 730, 754, 894, 953, 1035, 1120, 1204, 1381, 1438, 1449, 1507, 1577, 1597, 2857, 2871, 2928, 2954, 3140.

HRMS: apskaičiuota $C_{15}H_{16}N_2NaO$: 263,1155. Rasta 263,1152 ($[M+Na]^+$, 100)

4-(Ciklopropiletinil)-1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolas (4c)



Į pirazolo **3** (300 mg, 1,05 mmol) tirpalą absoliučiame DMF (5 ml), palaikant argono atmosferą, sulašinamas TEA (0,73 ml, 5,25 mmol), ciklopropilenas (0,13 ml, 1,575 mmol) ir sudedamas CuI (20 mg, 0,105 mmol) bei $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (37 mg, 0,053 mmol). Reakcija vykdoma argono atmosferoje 70 ºC temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu natrio chlorido tirpalu (20 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (3×20 ml). Organiniai sluoksniai surenkami, džiovinami bevandeniu Na_2SO_4, filtruojami, tirpiklis nugarinamas.

Produktas išgryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu naudojant eliuentą – EtOAc ir heksano mišinį, kurio tūrinis santykis 1:6, gaunami rudi kristalai.

Išeiga: 111 mg, 47%.

$t_{lyd.}$ = 185,5-187 ºC.

R_f = 0,46(EtOAc/Hex = 1/4).

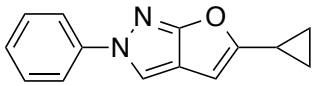
^{1}H BMR (700 MHz, $CDCl_3$), *δ,* m.d.: 0,79-0,86 (m, 4H); 1,45-1,49 (m, 1H); 7,26-7,28 (m, 1H); 7,44-7,48 (m, 4H); 7,72 (s, 1H); 11,45 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (176 MHz, $CDCl_3$), *δ,* m.d.: 8,2 (2×C); 24,9; 63,8; 92,2; 96,2; 118,5 (2×C); 126,0; 129,4 (2×C); 130,5; 138,6; 163,4.

IR (KBr, cm^{-1}): 669, 678, 690, 759, 960, 1063, 1209, 1241, 1307, 1419, 1460, 1506, 1528, 1597, 2341, 2361, 2851, 2925, 2955.

HRMS: apskaičiuota $C_{14}H_{12}N_2NaO$: 247,0842. Rasta 247,0842 ($[M+Na]^+$, 100)

5-Ciklopropil-2-fenil-2*H*-furo[2,3-*c*]-pirazolas (5c)



Į pirazolo **4c** (50 mg, 0,223 mmol) tirpalą absoliučiame DMF (4 ml) kalio karbonatas (67,5 mg, 0,446 mmol). Reakcija vykdoma argono atmosferoje 120 ºC temperatūroje. Po trijų dienų į reakcijos mišinį įdedamas sidabro triflatas (6 mg, 0,022 mmol) ir dar kaitinama vieną dieną. Ataušintas reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu natrio chlorido tirpalu (20 ml), ekstrahuojamas etilacetatu (3×20 ml). Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na_2SO_4, filtruojami, tirpiklis nugarinamas.

Produktas išgryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu naudojant eliuentą – EtOAc ir heksano mišinį, kurio tūrinis santykis 1:6, gaunami rudi kristalai.

Išeiga: 16 mg, 89%.

$t_{lyd.}$ = 98,5-100 ºC.

R_f = 0,56 (EtOAc/Hex = 1/4).

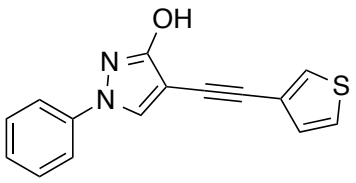
^{1}H BMR (700 MHz, $CDCl_3$), *δ,* m.d.: 0,94-0,97 (m, 4H); 1,92-1,96 (m, 1H); 6,05 (s, 1H); 7,21-7,25 (m, 1H); 7,40-7,43 (m, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,65-7,66 (m, 2H).

^{13}C BMR (176 MHz, $CDCl_3$), *δ,* m.d.: 6,9 (2×C); 9,9; 95,4; 113,1; 114,9; 118,8 (2×C); 125,7; 129,4 (2×C); 141,1; 163,7; 168,3.

IR (KBr, cm^{-1}): 679, 689, 727, 758, 948, 1045, 1213, 1374, 1391, 1444, 1508, 1585, 1596, 2340, 2360, 2850, 2919, 3005, 3134.

HRMS: apskaičiuota $C_{14}H_{12}N_2NaO$: 247,0842. Rasta 247,0843 ($[M+Na]^+$, 100)

1-Fenil-3-hidroksi-4[(tiofen-3-il)etinil]-1*H*-pirazolas (4d)



Į pirazolo **3** (300 mg, 1,05 mmol) tirpalą absoliučiame DMF (5 ml), palaikant argono atmosferą, sulašinamas TEA (0,73 ml, 5,25 mmol), 3-etiniltiofenas (0,16 ml, 1,575 mmol) ir sudedamas CuI (20 mg, 0,105 mmol) bei $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (37 mg, 0,053 mmol). Reakcija vykdoma argono atmosferoje 70 ºC temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu natrio chlorido tirpalu (20 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (3×20 ml). Organiniai sluoksniai surenkami, džiovinami bevandeniu Na_2SO_4, filtruojami, tirpiklis nugarinamas.

Produktas išgryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu naudojant eliuentą – EtOAc ir heksano mišinį, kurio tūrinis santykis 1:6, gaunami rudi kristalai.

Išeiga: 210 mg, 75%.

$t_{lyd.}$ = 204,5-205,5 ºC.

R_f = 0,5(EtOAc/Hex = 1/4).

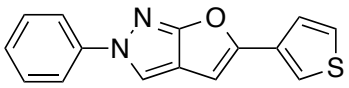
^{1}H BMR (700 MHz, DMSO-d_6), δ, m.d.: 7,21-7,2 (m, 2H); 7,45-7,47 (m, 2H); 7,63-7,64 (m, 1H); 7,71-7,72 (m, 2H); 7,79-7,80 (m, 1H); 8,62 (s, 1H); 11,07 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (176 MHz, DMSO-d_6), δ, m.d.: 79,6; 87,0; 91,3; 117,2; 121,8; 125,8; 126,8 (2×C); 128,9; 129,5 (3×C); 130,7; 139,1; 162,7.

IR (KBr, cm^{-1}): 684, 753, 775, 1060, 1207, 1253, 1305, 1424, 1504, 1535, 1596, 2219, 2558, 2673, 2817, 2934.

HRMS: apskaičiuota $C_{15}H_{10}N_2NaOS$: 289,0406. Rasta 289,0406 ($[M+Na]^+$, 100)

2-Fenil-5-(tiofen-3-il)-2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolas (5d)



Į pirazolo **4d** (50 mg, 0,188 mmol) tirpalą absoliučiame DMF (4 ml) kalio karbonatas (52mg, 0,376 mmol). Reakcija vykdoma argono atmosferoje 120 ºC temperatūroje. Po keturiųdienų į reakcijos mišinį įdedamas sidabro triflatas (5 mg, 0,019 mmol) ir dar kaitinama vieną dieną, tada įdedama dar sidabro triflato (5 mg, 0,019 mmol) ir vykdoma dar vieną dieną. Ataušintas reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu natrio chlorido tirpalu (20 ml), ekstrahuojamas etilacetatu (3×20 ml). Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na_2SO_4, filtruojami, tirpiklis nugarinamas.

Produktas išgryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu naudojant eliuentą – EtOAc ir heksano mišinį, kurio tūrinis santykis 1:6, gaunami gelsvi kristalai.

Išeiga: 14 mg, 62%.

$t_{lyd.}$ = 191-193 ºC.

R_f = 0,61(EtOAc/Hex = 1/4).

^{1}H BMR (700 MHz, $CDCl_3$), *δ,* m.d.: 0,94-0,97 (m, 4H); 1,92-1,96 (m, 1H); 6,05 (s, 1H); 7,21-7,25 (m, 1H); 7,40-7,43 (m, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,65-7,66 (m, 2H).

^{13}C BMR (176 MHz, $CDCl_3$), *δ,* m.d.: 96,1; 113,6; 116,3; 119,1 (2×C); 121,3; 124,7; 126,2; 126,7; 129,6 (2×C); 132,3; 141,1; 156,1; 168,7.

IR (KBr, cm^{-1}): 663, 684, 723, 749, 779, 1026, 1389, 1441, 1480, 1511, 1595, 2341, 2361, 2849, 2917.

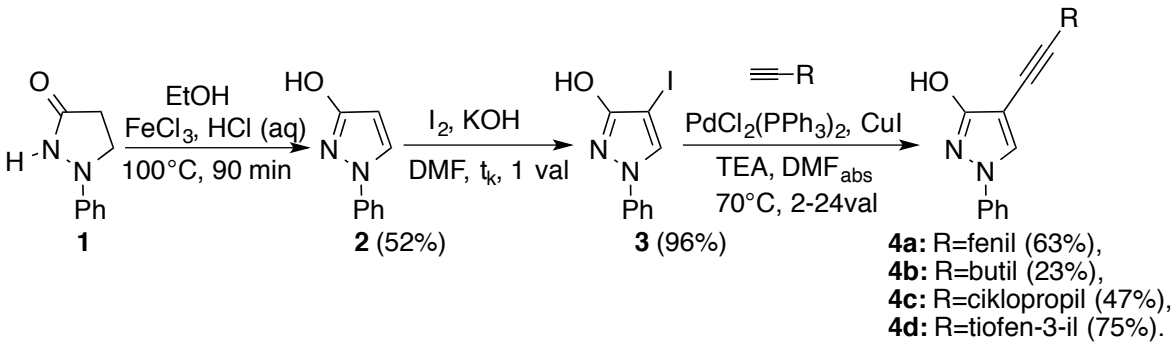
HRMS: apskaičiuota $C_{15}H_{10}N_2NaOS$: 289,0406. Rasta 289,0406 ($[M+Na]^+$, 100).

3. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1 4-Alkinil-1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolų sintezė

Pradiniu junginiu buvo pasirinktas 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolas (**2**). Pastarojo sintezė buvo vykdoma pagal jau žinoma metodą [59] (3.1 schema). 1-Fenil-3-pirazolidinonui etanolyje reaguojant su nedideliu pertekliumi geležies trichlorido, rūgštiniame tirpale, virimo temperatūroje, buvo gautas oksidacijos produktas 1-fenil-1*H*-pirazol-3-olas. Gauta 52 proc. reakcijos išeiga.

Pd-katalizuojamose kryžminio jungimo reakcijose dažniausiai naudojami junginiai, turintys halogenų pakaitus, todėl kitoje reakcijoje 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolas (**2**) šarminėje terpėje buvo veikiamas jodo pertekliumi, kaip tirpiklį naudojant DMF, reakcija vykdyta kambario temperatūroje. Taip į ketvirtąją pirazolo žiedo padėtį buvo įvestas jodas [58].



3.1 schema

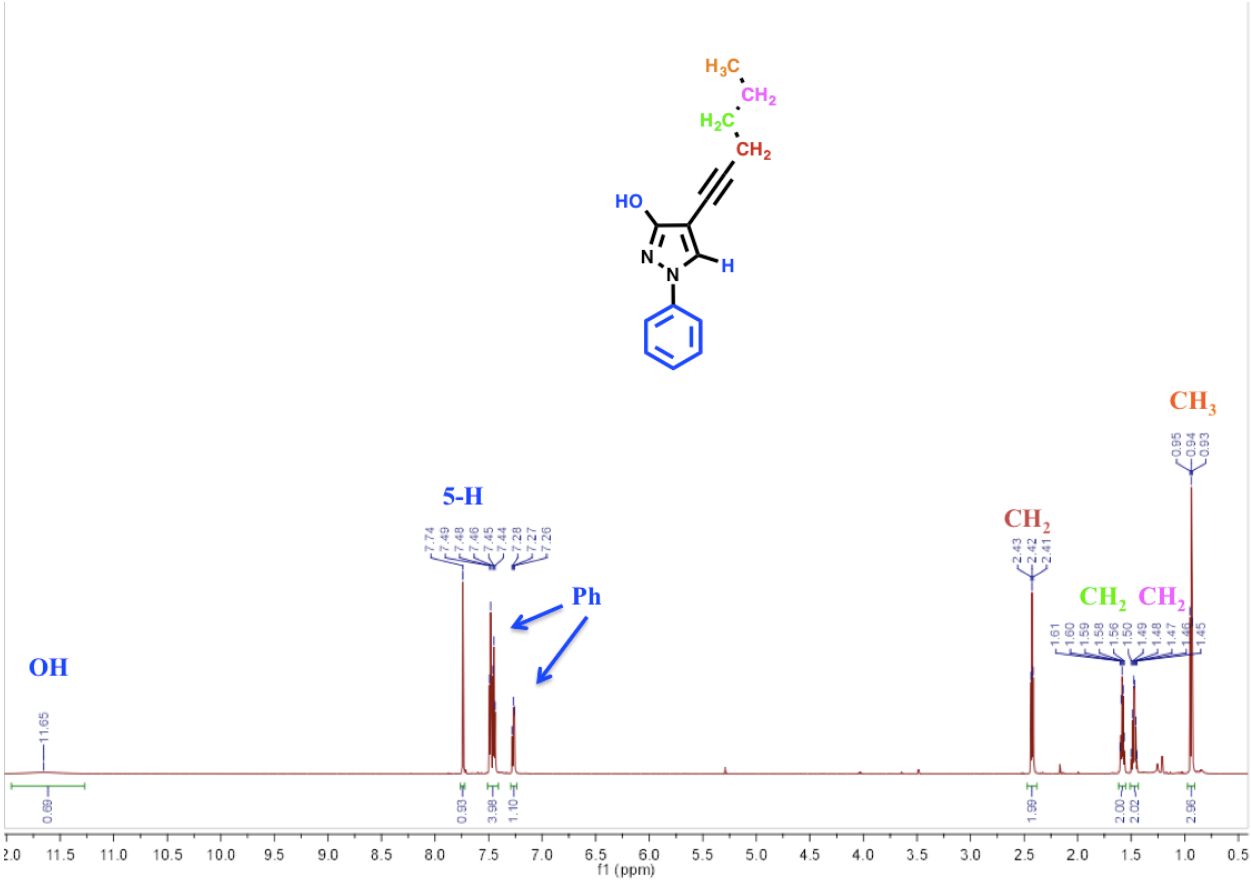
Gautas 1-fenil-3-hidroksi-4-jod-1*H*-pirazolas (**3**) panaudotas kaip substratas *Sonogashira* reakcijoje. Literatūroje yra aprašoma Pd-katalizuojama kryžminio jungimo reakcija su fenilacetilenu, todėl pirmasis buvo susintetintas junginys **4a** [58]. Reakcija buvo vykdyta standartinėmis *Sonogashira* sąlygomis: $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, TEA, DMF_{abs}. Reakcija buvo vykdoma 70 °C temperatūroje, 2 valandas, išeiga 63%. Ši sintezė buvo sėkminga, todėl nuspręsta tęsti bandymus su kitais alkinais: 1-heksinu, 3-etiniltiofenu, ciklopropiletilenu. Visos reakcijos vykdytos tokiomis pačiomis sąlygomis.

Sonogashira reakcija su 1-heksinu buvo vykdyta 24 valandas, plonasluoksnės chromatografijos būdu patikrinus reakciją 1-fenil-3-hidroksi-4-jod-1*H*-pirazolo (**2**) nebuvo likę, tačiau gryninant junginį kolonėlinės chromatografijos būdu pastebėta, jog reakcijos mišinyje yra 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo (**1**), tai reiškia, jog vyksta junginio dehalogeninimas, o junginio **4b** reakcijos išeiga yra 23%.

Sekančios dvi sintezės buvo vykdomos su 3-etiniltiofenu, ciklopropiletilenu. Po 2 valandų, patikrinus plonasluosknės chromatografijos būdu, buvo nuspręsta reakcijas nutraukti ir jas apdoroti. 4-(Ciklopropiletinil)-1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo (**4c**) reakciją tikrinant

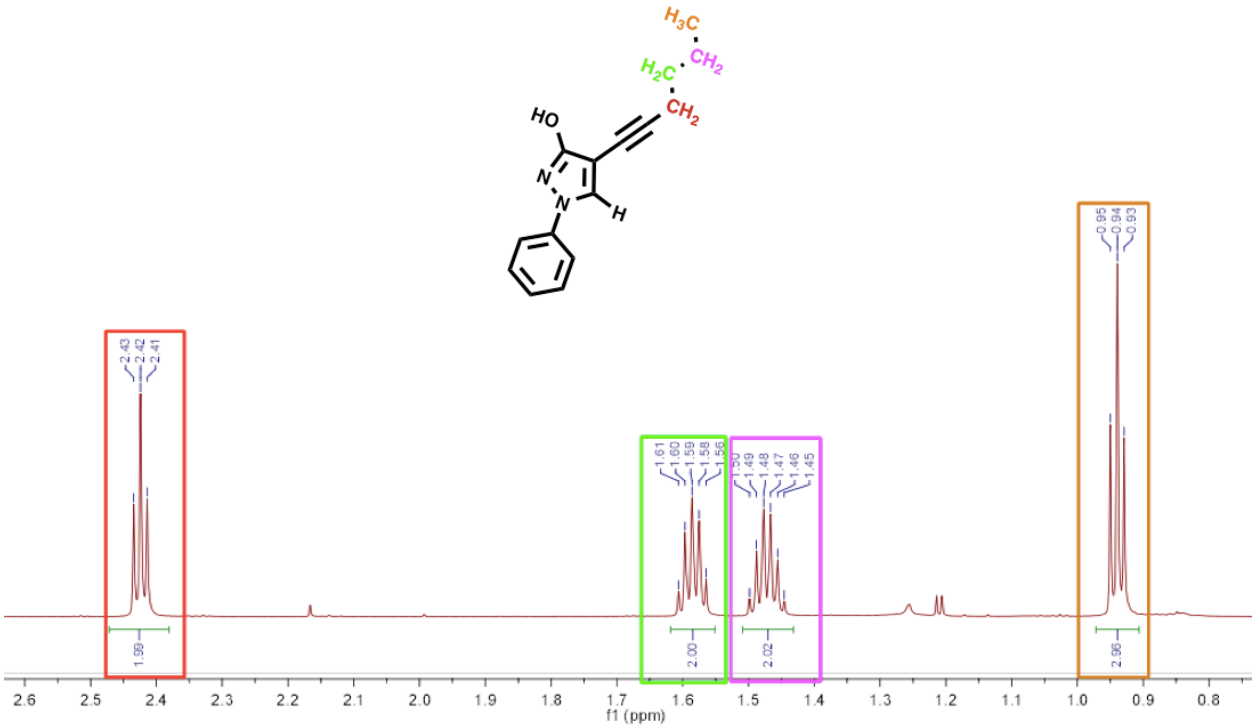
chromatografiškai buvo matoma daug šalutinių produktų, pagrindinio produkto **4c** išeiga yra 47%. *Sonogashira* reakcijos su 3-etiniltiofenu išeiga yra 75%.

Taigi, iš lengvai gaunamo 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo (**2**) buvo gautas 1-fenil-3-hidroksi-4-jod-1*H*-pirazolas (**3**), kuriam pritaikius standartines *Sonogashira* kryžminio jungimo sąlygas gauti 4-alkinilpirazolai **4a-d** (3.1 lentelė). Visų gautų junginių struktūros patvirtintos BMR ir IR spektroskopijos, MS ir HRMS spektrometrijos metodais.



3.1 pav. Junginio 4b ^{1}H BMR spektro fragmentas

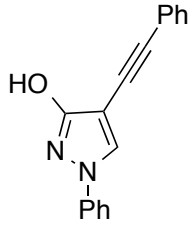
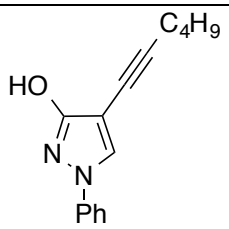
Norint įrodyti 1-fenil-4-(heks-1-in-1-il)-3-hidroksi-1*H*-pirazolo (**4b**) struktūrą jis buvo ištirpintas $CDCl_3$ ir atlikus BMR tyrimus, gautas spektras (3.1 pav.), kuriame matyti, jog fenilo, prijungto prie pirazolo žiedo protonų signalai yra multipletai ir jie aptinkami 7,26-7,28 m.d. (1H) ir 7,44-7,49 m.d. (4H) intervaluose. 5-asis pirazolo protono singletas yra matomas ties 7,74 m.d., taip pat ^{1}H BMR spektre yra aiškiai matomas hidroksilinės funkcinės grupės (OH) platus singletas – 11,65 m.d. Įvykdžius paladžio katalizuojamą kryžminio jungimo reakciją su 1-heksinu, gautas junginys **4b**, turintis alifatinį pakaitą. Todėl ^{1}H BMR spektre labai gerai matomi protonų signalai, būdingi butilo pakaitui, esantys alifatinėje spektro dalyje (3.2 pav.). Tai yra tripletas ties 0,94 m.d. (CH_3), labai aiškiai yra matomi ir sekstetas bei pentetas, jų protonų signalai, atitinkamai ties 1,47 m.d. (CH_2CH_3)ir 1,59 m.d. ($CH_2CH_2CH_3$), taip pat yra matomas tripletas ties 2,42 m.d. ($CH_2CH_2CH_2CH_3$).



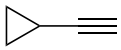
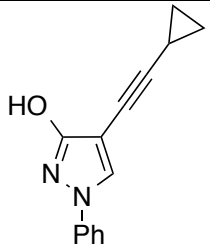
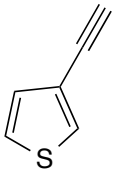
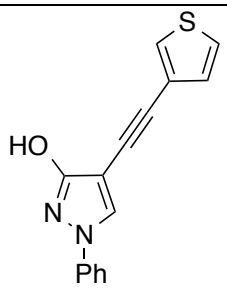
3.2 pav. Junginio 4b alifatinės dalies ^{1}H BMR spektro fragmentas

Atlikus *Sonogashira* produktų sintezes buvo pastebėta, jog geresnės išeigos yra gaunamos su aromatiniais acetilenais, pavyzdžiui vykdant *Sonogashira* reakciją su fenilacetilenu buvo gauta 63% išeiga, su 3-etiniltiofenu –75%, reakciją vykdant su alifatiniais – 1-heksinu reakcijos išeiga buvo tik 23%, o su ciklopropilu – 47%.

3.1 lentelė. Junginių 4a-d struktūros ir gautos išeigos.

Nr.	Alkinas	Produkto nr.	Produktas	Išeiga
1	**2**	**3**	**4**	**5**
1	Ph—≡	**4a**		63%
2	≡—C_4H_9	**4b**		23%

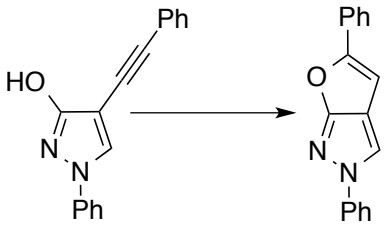
3.1 lentelės tęsinys

1	2	3	4	5
3		**4c**		47%
4		**4d**		75%

3.2 2*H*-Furano[2,3-*c*]pirazolo heterociklinių sistemų sintezė

Šio darbo darbo tikslas buvo rasti geriausias sąlygas, kurias pritaikius būtų gaunami heterocikliniai 2*H*-furano[2,3-*c*]pirazolo junginiai didžiausiomis išeigomis.

Reakcijos sąlygų optimizavimas buvo atliekamas su 1-fenil-3-hidroksi-4-(feniletinil)-1*H*-pirazolu (**4a**), bandant susintetinti 2,5-difenil-2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolą (**5a**) (3.2 Schema).



4a **5a**

3.2 schema

Pirmiausia ciklizacija buvo vykdoma mikrobangų reaktoriuje (3.2 lentelė). Remiantis literatūroje [60] aprašytu eksperimentu, kuriame buvo pateikta fenolio, turinčio alkino pakaitą, sintezė vandenyje. Šios sintezės metu buvo gautas junginys, turintis furano žiedo fragmentą. Išbandytos tokios pačios reakcijos sąlygos (bazė – K_2CO_3, tirpiklis – vanduo, o reakcijos mišinys veikiamas 100 W stiprumo mikrobangomis, 110°C temperatūroje) pirazolo fargmentą turinčio junginio (**4a**) ciklizacijai, tačiau po dviejų valandų reakcijos eigą patikrinus plonasluoksnės chromatografijos būdu buvo matomi tik šalutiniai produktai.

Literatūroje [61] rašoma, kad kaip tirpiklį naudojant joninį skystį furano žiedo fragmentą turintis junginys yra gaunamas geromis išeigomis. Kaip joninis skystis buvo pasirinktas [bmIm]BF_4, bazė –K_2CO_3, reakcija vykdyta 110°C temperatūroje, veikiant 100 W stiprumo mikrobangomis, tačiau pradinis junginys **4a** liko nepakitęs.

Literatūroje [62] aprašytos fenolio, turinčio alkino pakaitą, ciklizacijos sąlygos buvo išbandytos ir su 1-fenil-4-(feniletinil)-1*H*-pirazol-3-olu (**4a**). Į reakcijos mišinį buvo dedamas tarpfazinis katalizatorius (PTC), šiuo atveju tai buvo benziltrietilamonium chloridas ir Cs_2CO_3, reakcija buvo vykdoma DMF_{abs}. Šiuo atveju buvo aptikti tikslinio produkto pėdsakai.

Pakeitus tirpiklį į acetonitrilą ir grįžus prie K_2CO_3 bazės buvo gautas tikslinis produktas, tačiau reakcijos išeiga tik 10%. Paskutinis bandymas, mikrobangų reaktoriuje buvo atliktas remiantis literatūroje [63] aprašytomis sąlygomis. Substratas **4a** veikiamas sidabro triflatu ir nebuvo naujama jokia bazė, po valandos patikrinus reakcijos eigą plonasluoksnės chromatografijos būdu buvo matomas tikslinis produktas, tačiau taip pat susidarė ir šalutiniai produktai, reakcijos išeiga 23%.

3.2 lentelė. Reakcijos sąlygų optimizavimas

Nr.	Tirpiklis	Bazė, kat.	Temperatūra, °C	Laikas, val	Vatai	Rezultatas
1.	H_2O	K_2CO_3	110	2	100	Susidaro šalutiniai produktai.
2.	[bmIm]BF_4	K_2CO_3	110	0,5	100	Jokių pakitimų.
3.	DMF_{abs}	Cs_2CO_3 PTC	110	3,5	300	Aptinkami tikslinio produkto pėdsakai.
4.	ACN	K_2CO_3 PTC	100	1,5	100	Susidaro tikslinis produktas. Išeiga 10%.
5.	DMF_{abs}	AgOTf	120	1	100	Susidaro tikslinis produktas, aptinkama šalutinių produktų. Išeiga 23%

Remiantis tuo, kad reakcijos nevyko arba buvo gautos mažos išeigos toliau bandymus nuspręsta tęsti reakcijos mišinio neveikiant mikrobangomis, o sintezes vykdyti kaitinant įprastiniu būdu, alyvos vonelėje. Buvo išbandytos tokios pačios sąlygos kaip ir vykdytos mikrobangų reaktoriuje: bazė – Cs_2CO_3, tirpiklis – DMF_{abs}, taip pat naudotas ir tarpfazinis katalizatorius, reakcija vykdyta 120°C temperatūroje, tačiau kaip ir prieš tai atliktame bandyme,

veikus mikrobangomis, taip pat ir kaitinant alyvos vonelėje, aptikti tik tikslinio produkto pėdsakai.

Dar vienas nesėkmingas bandymas bandant gauti 2,5-difenil-2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolą (**5a**) buvo kaip bazę naudojant NaH. Po 24 valandų jokių pakitimų nebuvo, patikrinus plonasluoksnės chromatografijos būdu, matomas tik pradinis junginys **4a**.

Sekantis bandymas buvo atliktas pakeitus tirpiklį į bevandenį EtOH ir naudojant sidabro triflatą kaip katalizatorių, o Cs_2CO_3 kaip bazę (3.3 lentelė). Reakcija buvo vykdoma 80°C, praėjus 24 valandoms reakcija buvo nutraukta, išskirtas produktas **5a** ir jo struktūra patvirtinta BMR spektroskopiniu metodu. Junginio **5a** išeiga buvo tik 15%, nes reakcijos mišinyje buvo likę pradinės medžiagos **4a**. Tam, kad padidinti reakcijos išeigą, bevandenis EtOH buvo pakeistas į DMF_{abs}, šio tirpiklio virimo temperatūra yra aukštesnė, todėl reakciją galima vykdyti aukštesnėje temperatūroje. Pakeitus tirpiklį ir pakėlus temperatūra iki 120°C, reakcija įvyko per 24 val, junginio **5a** struktūra įrodyta BMR spektroskopiniu metodu. Reakcijos išeiga stipriai išaugo iki 72%.

Norint ištirti, ar bazė turi įtakos reakcijos išeigai, atlikta junginio **5a** sintezė, naudojant tik sidabro triflatą. Po keturių dienų reakcija buvo nutraukta, nes patikrinus plonasluoksnės chromatografijos metodu pradinio junginio **4a**, nebebuvo likę, susidaro šalutiniai produktai, bet taip pat matomas ir tikslinio junginio **5a** pėdsakas. Norint įsitikinti, kad reikalingas sidabro triflatas buvo atlikta sintezė tik su baze (K_2CO_3). Reakcija buvo pradėta naudojant 1 ekvivalentą K_2CO_3, tačiau po 24 valandų į reakcijos mišinį buvo įdėtas toks pats kiekis bazės, nes tikslinis produktas **5a** susidaro, tačiau jo kiekis yra mažas. Reakciją patikrinus plonasluoksnės chromatografijos metodu po 3 dienų, substrato **4a** nebeaptikta, tačiau susidaro šalutiniai produktai todėl išeiga yra 47%. Atlikus šiuos bandymus nustatyta, jog norint gauti geras išeigas reikia naudoti ir bazę, ir sidabro triflatą.

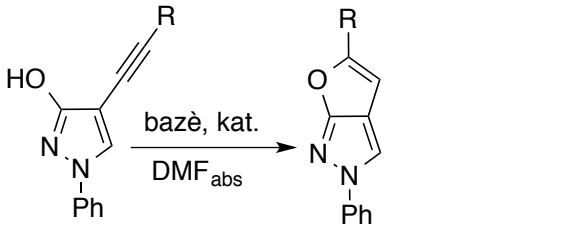
Literatūroje [60] yra pateiktas sąlygų optimizavimu, kuriame tirta tinkamiausia bazė, tokios pačios, aukštos išeigos buvo gautos naudojant ir K_2CO_3, ir Cs_2CO_3. Todėlnuspręsta ištirti jų įtaką ir pirazolo žiedo fragmentą turinčio 2,5-difenil-2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolo (**5a**) sintezėje. Tiriant, kurią bazę naudojant yra gaunamos geresnės išeigos buvo atlikti bandymai substratą **4a** veikiant 20 mol% ir 40 mol% sidabro triflato ir stebima po dvi lygiagrečias reakcijos: su K_2CO_3 ir Cs_2CO_3. Po šių bandymų buvo padaryta išvada: geresnė bazė yra K_2CO_3, nes reakcijos išeigos buvo 20% didesnės negu su Cs_2CO_3, o taip pat reakcija įvyksta iki galo, be šalutinių produktų išsiskyrimo ir per trumpesnį laiką. Dėl ekonominių sumetimų, nes sidabro triflatas yra palyginus brangus katalizatorius, lygiagrečai buvo atlikti ir bandymai siekiant nustatyti optimalų katalizatoriaus kiekį. Su jau nustatyta geresne baze – K_2CO_3 buvo atliekamos sintezės atitinkamai naudojant 10 mol%, 20 mol% ir 40 mol% sidabro triflato, atlikus šiuos bandymus

nustatyta, jog optimaliausias sidabro triflato kiekis yra 40 mol%, reakcija yra atliekama 120°C temperatūroje, kaip tirpiklį naudojant DMF_{abs}, gauta 84% išeiga, junginio **5a** struktūra įrodyta BMR spektroskopiniu metodu.

3.3 lentelė. Sidabro triflato ir bazės įtaka reakcijos išeigai

Nr.	Tirpiklis	Bazė	Katalizatorius	Temperatūra, °C	Laikas	Išeiga
1.	EtOH	Cs_2CO_3	AgOTf (1 ekv.)	80	24 val	15%
2.	DMF_{abs}	Cs_2CO_3	AgOTf (1 ekv.)	120	24 val	72%
3.	DMF_{abs}	-	AgOTf (1 ekv.)	80	4 dienos	Pėdsakai
4.	DMF_{abs}	K_2CO_3	-	100	3 dienos	47%
5.	DMF_{abs}	K_2CO_3	AgOTf (10 mol%)	120	6 dienos	54%
6.	DMF_{abs}	K_2CO_3	AgOTf (20 mol%)	120	48 val	75%
7.	DMF_{abs}	Cs_2CO_3	AgOTf (20 mol%)	120	4 dienos	54%
8.	DMF_{abs}	K_2CO_3	AgOTf (40 mol%)	120	4 dienos	84%
9.	DMF_{abs}	Cs_2CO_3	AgOTf (40 mol%)	120	6 dienos	69%

Be sidabro triflato buvo išbandyti ir kiti katalizatoriai. Buvo vykdoma reakcija su paladžio acetatu, 100°C temperatūroje, kaip tirpiklį naudojant DMF_{abs}, reakcija buvo vykdoma 5 dienas, tačiau patikrinus reakciją plonasluoksnės chromatografijos metodu, jokių pakitimų nebuvo matoma, todėl reakcija nutraukta. Remiantis literatūra [64], kurioje kaip katalizatorius buvo naudojamas aukso darinys, buvo atlikta reakcija su chloro(trifenilfosfino)auksu (I), tačiau reakciją vykdžius 5 dienas 140°C temperatūroje, kaip tirpiklį naudojant DMF_{abs} buvo gauti šalutiniai produktai, todėl nuspręsta bandymų su aukso katalizatoriumi netęsti.



4b-d

5b R=butil (45%),
5c R=ciklopropil (89%),
5d R=tiofen-3-il (62%).

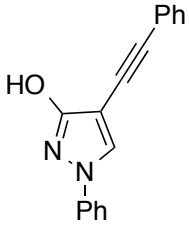
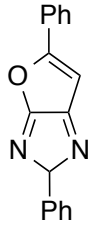
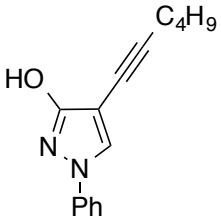
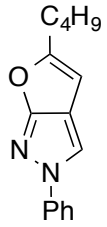
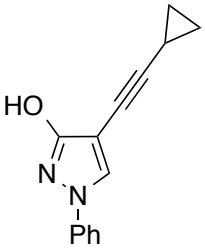
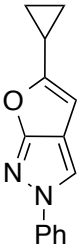
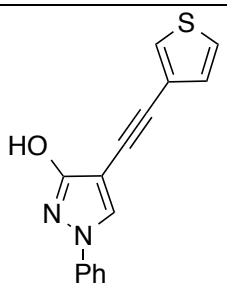
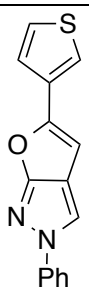
3.3 schema

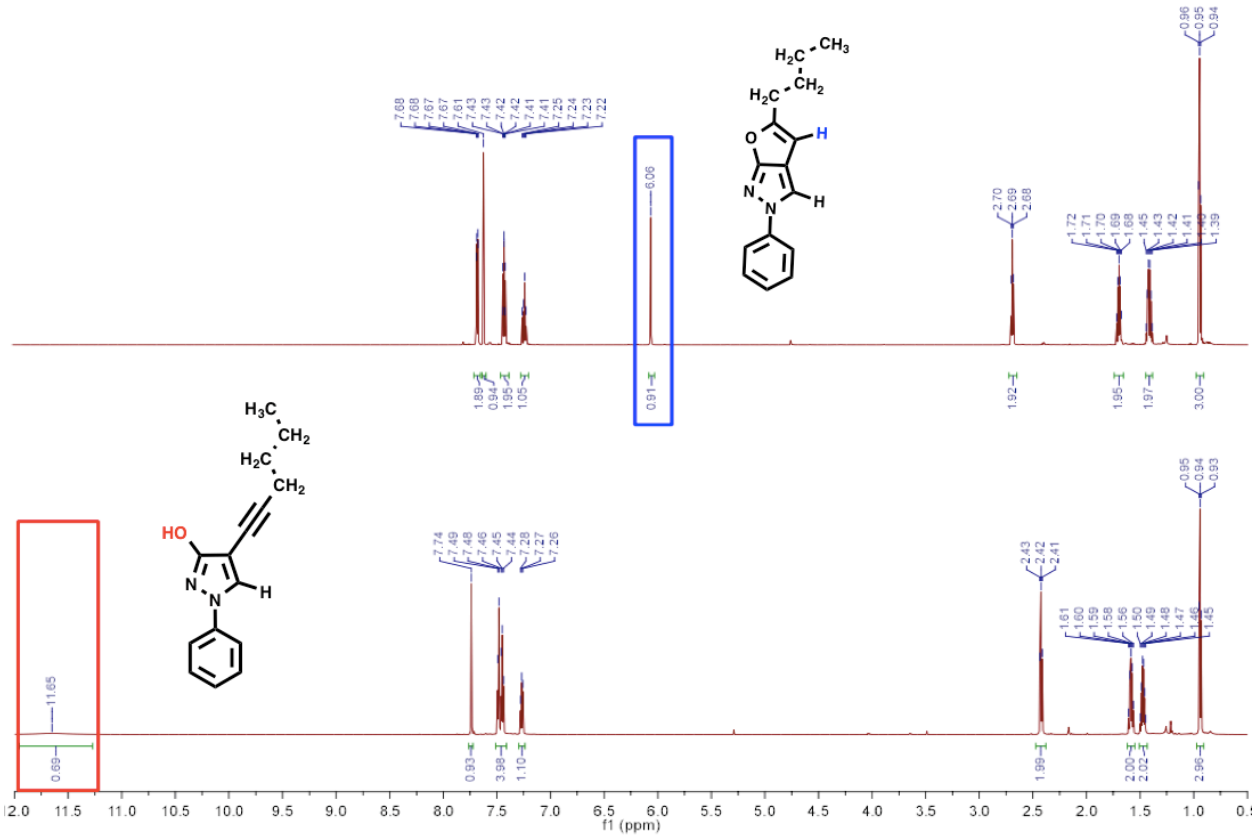
Remiantis atliktais bandymais buvo atliktos ir kitos 2*H*-Furano[2,3-*c*]pirazolų sintezės (3.3 lentelė). 5-Butil-2-fenil-2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolo(**5b**)sintezė buvo atlikta naudojant Cs_2CO_3 kaip bazę bei 50 mol% sidabro triflato, reakcija įvyko per 1 valandą, produktas buvo apdorotas, gauta 45% išeiga, jo struktūra patvirtinta BMR ir IR spektroskopijos, MS ir HRMS spektrometrijos metodais.

5-Ciklopropil-2-fenil-2*H*-furo[2,3-*c*]-pirazolas (**5c**)gautas substratą **4c** veikiant K_2CO_3. Iš pradžių reakcija vyko be sidabro triflato, tačiau po trijų dienų plonasluoksnės chromatografijos metodu patikrinus reakciją, buvo matoma, kad vis dar yra pradinio junginio **4c**, todėl į reakcijos mišinį įdėta 10 mol% sidabro triflato. Dar po vienos dienos reakcija nutraukta, nes pirazolo **4c** jau nebeaptikta, todėl reakcija buvo apdorota, o junginio **5c** struktūra patvirtinta BMR ir IR spektroskopijos bei MS ir HRMS spektrometrijos metodais.

Paskutinis bandymas gauti 2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolą buvo atliekamas kaip bazę naudojant K_2CO_3. Pradžioje reakcija buvo vykdoma 120°C laipsnių temperatūroje ir nenaudojant sidabro triflato, tačiau po keturių dienų reakcijos eigą patikrinu plonasluoksnės chromatografijos būdu pradinio junginio **4d** vis dar matomas nemažas kiekis, todėl į reakcijos mišinį įdėta 10 mol% sidabro triflato. Dar po vienos dienos pradinio junginio **4d** dar yra aptinkama, todėl įdėta dar 10 mol% sidabro triflato. Sekančią dieną reakcija buvo nutraukta ir apdorota, išeiga 62%. Junginio **5d**struktūra patvirtinta BMR ir IR spektroskopijos, MS ir HRMS spektrometrijos metodais.

3.4 lentelė. Junginių 5a-d struktūros ir gautos išeigos

Nr.	Substratas	Produkto nr.	Produktas	Išeiga
1		**5a**		84%
2		**5b**		45%
3		**5c**		89%
4		**5d**		62%



3.3 pav. Junginių 4b ir 5b ^{1}H BMR spektrų fragmentų palyginimas

Norint įrodyti 5-butil-2-fenil-2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolo (**5b**) struktūra, jis buvo ištirpintas $CDCl_3$ ir atlikus ^{1}H BMR tyrimus, gautas spektras. Jį palyginus su 1-fenil-4-(heks-1-in-1-il)-3-hidroksi-1*H*-pirazolo (**4b**) (3.3 pav.) yra aiškiai matoma, kad susidarė norimas ciklintas junginys, nes silpnesniųjų laukų spektro dalyje ties 6,06 m.d. atsirado naujas protono singletas, kuris priklauso furano žiede esančiam vandeniliui. Taip pat galima matyti, jog pirazolo **5b** spektre nebėra pastebimas plataus singleto ties 11,65 m.d., kuris buvo aiškiai matomas 1-fenil-4-(heks-1-in-1-il)-1*H*-pirazol-3-olo (**4b**) spektre. O kiti protonų signalai išlieka panašūs, kaip ir *Sonogashira* reakcijos produkto **4b** spektre: fenilui būdingi multipletai aptinkami ties 7,22-7,25 m.d. (1H), 7,41-7,43 m.d. (2H) ir 7,67-7,68 m.d. (2H), taip pat yra matomas 5-asis pirazolo protono singletas ties 7,61 m.d. Šiame ^{1}H BMR spektre labai gerai matomi protonų signalai, būdingi butilo pakaitui, esantys stipresniųjų laukų spektro dalyje, tai yra tripletas ties 0,95 m.d. (CH_3), labai aiškiai yra matomi ir sekstetas bei pentetas, jų protonų signalai, atitinkamai ties1,42 m.d. (CH_2CH_3)ir 1,70 m.d. ($CH_2CH_2CH_3$), taip pat yra matomas ir tripletas ties 2,69 m.d. ($CH_2CH_2CH_2CH_3$).

IŠVADOS

1. 4-alkinil-1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolai gali būti gaunami Pd-katalizuojamos *Sonogashira* kryžminio jungimo reakcijos metu iš 1-fenil-3-hidroksi-4-jod-1*H*-pirazolo ir atitinkamų acetilenų.
2. Geriausias 1-fenil-4-(feniletinil)-3-hidroksi-1*H*-pirazolo ciklizacijos iki 5-fenil-2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolo rezultatas gaunamas naudojant 2 ekvivalentus kalio karbonato, 40 mol% sidabro triflato, reakciją vykdant dimetilformamide, 120 °C temperatūroje.
3. Sidabro triflato katalizuojama 4-alkinil-1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolų ciklizacijos bazinėje terpėje reakcija gali būti taikoma 5-pakeistų 2-fenil-2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolų sintezei nepriklausomai nuo pakaito tipo.

LITERATŪRA

1. Zhang D., Wang G. Zhao G., Xu W., Huo L. Synthesis and cytotoxic activity of novel 3-(1H-indol-3-yl)-1H-pyrazole-5-carbohydrazide derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 46, p. 5868-5877.
2. Li, X., Liu J.-L., Yang X.-H., Lu X., Zhao T.-T., Gong H.-B., Zhu H.-L. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 3-(1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-phenylacrylamide derivatives as inhibitors of HDAC activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 20, p. 4430-4436.
3. Franchini M. C., Bonini B. F., Camaggi C. M., Gentili D., Pession A., Rani M., Strocchi E. Design and synthesis of novel 3,4-disubstituted pyrazoles for nanomedicine applications against malignant gliomas. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, vol. 45, p. 2024-2033.
4. Balbi A., Anzaldi M., Macciò C., Aiello C., Mazzei M., Gangemi R., Castagnola P., Miele M., Rosano C., Viale M. Synthesis and biological evaluation of novel pyrazole derivatives with anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry,* 2011, vol. 46, p. 5293-5309.
5. Yamamoto S., Tomita N., Suzuki Y., Suzaki T., Kaku T., Hara T., Yamaoka M., Kanzaki N., Hasuoka A., Baba A., Ito M. Design, synthesis, and biological evaluation of 4-arylmethyl-1-phenylpyrazole and 4-aryloxy-1-phenylpyrazole derivatives as novel androgen receptor antagonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 20, p. 2338-2352.
6. Choi W.-K., El-Gamal M. I., Choi H. S., Baek D., Oh C.-H. New diarylureas and diarylamides containing 1,3,4-triarylpyrazole scaffold: Synthesis, antiproliferative evaluation against melanoma cell lines, ERK kinase inhibition, and molecular docking studies. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2011, vol. 46, p. 5754-5762.
7. El-borai M. A., Rizk H. F., Abd-Aal M. F., El-Deeb I. Y. Synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines under microwave irradiation in multi-component reactions and their antitumor and antimicrobial activities - Part 1. *European Journal of Medicinal Chemistry,* 2012, vol. 48, p. 92-96.
8. Longhin Bosquesi P., Ferreira Melo D. E., Oliveira Vizioli E., dos Santos J. L., Chung M. C. Anti-Inflammatory Drug Design Using a Molecular Hybridization Approach. *Pharmaceuticals,* 2011, vol. 4, p. 1450-1474.
9. Riyadh S. M., Farghaly T. A., Abdallah M. A., Abdalla M. M., Abd El-Aziz M. R. New pyrazoles incorporating pyrazolylpyrazole moiety: synthesis, anti-HCV and antitumor activity. *European Journal of Medicinal Chemistry,* 2010, vol. 45, p. 1042-1050.

10. Shawkat A. Abdel-Mohsen. Synthesis, Reactions and Antimicrobial Activity of 2-Amino-4-(8-quinolinol-5-yl)-1-(p-tolyl)-pyrrole-3-carbonitrile. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 2005, vol. 26, p. 719-728.
11. Mohareb R. M., Abdelaziz M. A. Substituted 4,5,6,7-tetrahydroindoles and their fused derivatives. Synthesis and cytotoxic activity towards tumor and normal human cell lines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2013, vol. 49, p. 1212-1223.
12. Chou L.-C., Huang L.-J., Yang J.-S., Lee F.-Y., Teng C.-M., Kuo S.-C., Synthesis of furopyrazole analogs of 1-benzyl-3-(5-hydroxymethyl- 2-furyl)indazole (YC-1) as novel anti-leukemia agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry,* 2007, vol. 15, p. 1732-1740.
13. I. Akritopoulou-Zanze, D. Darczak, K. Sarris, K. M. Phelan, J. R. Huth, D. Song, E. F. Johnson, Y. Jia, S. W. Djuric. Scaffold oriented synthesis. Part 1: Design, preparation, and biological evaluation of thienopyrazoles as kinase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2006, vol. 16, p. 96-99.
14. Bailey J. Synthesis of 1*H*-pyrazolo[3,2-*c*]-*s*-triazoles and derived azamethine dyes *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1977, vol. 18, p. 2047-2052.
15. H.A. Shindy, Synthesis, absorption characteristics and solvatochromism of some novel heterocyclic cyanine dyes, *Coloration Technology,* 2007, vol. 123, p. 298-305.
16. N. Sugimoto, H. Watanabe, A. Ide, The synthesis of l-α-amino-β-(pyrazolyl-N)-propionic acid in Citrullus vulgaris, *Tetrahedron,* 1960, vol. 11, p. 231-233.
17. J. Hannah, K. Kelly, A. A. Patchett, S. L. Steelman, and E. R. Morgan, Substituted pyrazolo corticoids as topical antiinflammatory agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1975 vol. 18, p. 168–172.
18. M. Abdel-Aziz, G.E.-D.A. Abuo-Rahma, A.A. Hassan, Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities, *European Journal of Medicinal Chemistry,* 2009, vol 44, p. 3480-3487-
19. R. Manikantan, R. Venkatesan, S. Muthusubramanian, P. Yogeeswari, D. Sriram, Pyrazole derivatives from azines of substituted phenacyl aryl/cyclohexylsulfides and their antimycobacterial activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,* 2010, vol. 20, p. 6920-6924.
20. B.E. Fink, D.S. Mortensen, S.R. Stauffer, Z.D. Aron, J.A. Katzenelnbogen. Novel structural templates for estrogen-receptor ligands and prospects for combinatorial synthesis of estrogens. *Chemistry and Biology*, 1999, vol. 6, p. 205-219.
21. S.R. Stauffer, C.J. Coletta, R. Tedesco, G. Nishiguchi, K. Carlson, J. Sun, B.S. Katzenellenbogen, J.A. Katzenellenbogen. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, vol. 43, p. 4934-4947.

22. W.T. Ashton, S.M. Hutchins, W.J. Greenlee, G.A. Doss, R.S. Chang, V.J. Lotti, K.A. Faust, T.B. Chen, G.J. Zingaro. Nonpeptide angiotensin II antagonists derived from 1*H*-pyrazole-5-carboxylates and 4-aryl-1*H*-imidazole-5-carboxylates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1993, vol. 36, p. 3595-3605.
23. T.D. Penning, J.J. Talley, S.R. Bertenshaw, J.S. Carter, P.W. Collins, S. Docter, M.J. Graneto, L.F. Lee, J.W. Malecha, J.M. Miyashiro, R.S. Rogers, D.J. Rogier, S.S. Yu, G.D. Anderson, E.G. Burton, J.N. Cogburn, S.A. Gregory, C.M. Koboldt, W.E. Perkins, K. Seibert, A.W. Veenhuizen, Y.Y. Zhang, P.C. Isakson. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzene sulfonamide (SC-58635, celecoxib). *Journal of Medicinal Chemistry* , 1997, vol. 40, p. 1347-1365.
24. Nayak M., Rastogi N., Batra S., Copper-Catalyzed Cascade Reaction of 4-Iodopyrazole Derivatives with Amidines for the Synthesis of Pyrazolo[4,3-d]pyrimidine Derivatives. *European Journal of Organic Chemistry,* 2012, vol. 2012, p. 1360-1366.
25. Li M., Zhao B.-X., Progress of the synthesis of condensed pyrazole derivatives (from 2010 to mid 2013), *European Journal of Medicinal Chemistry,* 2014, vol. 85, p. 311-340.
26. Baciu-Atudosie L., Ghinet A., Farce A., Dubois J., Belei D., Bîcu E. Synthesis and biological evaluation of new phenothiazine derivatives bearing a pyrazole unit as protein farnesyltransferase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2012, vol. 22, p. 6896-6902.
27. Gein V. L., Kasimova N. N., Aliev Z. G., Vakhrin M. I. Three-Component Reaction of Methyl 2,4-Dioxo-4-phenyl- butanoate and Methyl 2,4-Dioxopentanoate with Aromatic Aldehydes and Propane-1,2-diamine and Chemical Properties of the Products. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2010, vol. 46, p. 879-887.
28. Gein V. L., Mar'yasov M. A., Silina T. A., Makhmudov R. R. Synthesis and analgesic activity of 5-aryl-4-heteroyl-3-hydroxy-1-(2-thiazolyl)- 3-pyrrolin-2-ones and their derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal,* 2014, vol. 47, p. 539-543.
29. Guo X., Li Y. L., Liu Y. F., Guo H. Y., Wang Y. C., Synthesis and in vitro antibacterial activities of 7-(3-aminopyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(2*H*,4*H*,6*H*)-yl)quinolone derivatives, *Chinese Chemical Letters,* 2010, vol. 21, p. 1141–1144.
30. Blass B. E., Srivastava A., Coburn K. R., Faulkner A. L., Janusz J. J., Ridgewaya J. M., Seibel W. L. Solid-phase approach towards the synthesis of functionalized imidazo[1,2-*b*]pyrazol-2-ones. *Tetrahedron Letters,* 2004, vol. 45, p. 1275-1277.

31. Kumar S. V., Yadav S. K., Raghava B., Saraiah B., Ila H., Rangappa K. S., Hazra A. Cyclocondensation of Arylhydrazines with 1,3-Bis(het)arylmonothio- 1,3-diketones and 1,3-Bis(het)aryl-3-(methylthio)-2-propenones: Synthesis of 1-Aryl-3,5-bis(het)arylpyrazoles with Complementary Regioselectivity. *The Journal of Organic Chemistry,* 2013, vol. 78, p. 4960-4973.
32. Ruger A. J., Nieger M., Bräse S., Synthesis of tetra-substituted pyrazoles, *Tetrahedron,* 2012, vol. 68, p. 8823-8829.
33. Bratenko M. K., Barus M. M., Vovk M. V., Polyfunctional pyrazoles. 7*. Ethyl 1-aryl-4-formylpyrazole-3-carboxylates in the synthesis of 2-aryl-2,4-dihydro-*6H*-thieno-[3,4-*c*]pyrazol-6-ones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds,* 2013, vol. 48, p. 1545-1549.
34. Li Z., Francisco G. D., Hu W., Labthavikul P., Petersen P. J., Severin A., Singh G., Yang Y., Rasmussen B. A., Lin Y.-I, Skotnicki J. S., Mansour T. S. 2-Phenyl-5,6-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*c*]pyrazol-3-ol Derivatives as New Inhibitors of Bacterial Cell Wall Biosynthesis. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2003, vol. 13, p. 2591-2594.
35. Winters M. P., Subasinghe N., Wall M., Beck E., Brandt M. R., Finley M. F. A., Liu Y., Lubin M. L., Neeper M. P., Qin N, Flores C. M., Sui Z. Discovery and SAR of novel tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazoles as inhibitors of the N-type calcium channel, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2014, vol. 24, p. 2053-2056.
36. Zhang H., Ryono D. E., Devasthale P., Wang W., O'Malley K., Farrelly D., Gu L., Harrity T., Cap M., Chu C., Locke K., Zhang .L, Lippy J., Kunselman L., Morgan N., Flynn N., Moore L., Hosagrahara V., Zhang L., Kadiyala P., Xu C., Doweyko A. M., Bell A., Chang C., Muckelbauer J., Zahler R., Hariharan N., Cheng P. T. W. Design, synthesis and structure–activity relationships of azole acids as novel, potent dual PPAR α/γ agonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2009, vol. 19, p. 1451-1456.
37. Y. Yoshikawa, K. Tomiya, T. Kitajima, H. Katsuta, O. Takahashi, S. Inami, Y. Yanase, N. Tomura, J. Kishi, H. Kawasima, Substituted thiopene derivative and plant disease control agent comprising the same as active ingredient CA 129, 16051, EP 841336, 1998.
38. Demir S., Dinçer M., Sahan E., Korkusuz E., Yıldırım I. Molecular structure and vibrational and chemical shift assignments of 6-(2-hydroxyethyl)-2,3,4-triphenyl-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo-[3,4-*d*]pyridazin-7-one by DFT and ab initio HF calculations, *Journal of Molecular Structure,* 2011, vol. 985, p. 251-260.
39. Shawali A. S., Haboub A. J. M. Site-Selectivity in the reaction of hydrazine hydrate with 3,4'-Bis-(functionalized carbonyl)-4,3'-bis(pyrazolyl)ketones. Synthesis of 4-(pyrazol-3-yl)-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyridazines, *Archive of Organic Chemistry,* 2012, vol. 2012, p. 301-311.

40. Lugnier, C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: a new target for the development of specific therapeutic agents. *Pharmacology and Therapeutics* 2006, vol. 10, 366-398.
41. Biagini P., Biancalani C., Graziano A., Cesari N., Giovannoni M. P., Cilibrizzi A., Piaz V. D., Vergelli C., Crocetti L., Delcanale M., Armani E., Rizzi A., Puccini P., Gallo P. M., Spinabelli D., Caruso P. Functionalized pyrazoles and pyrazolo[3,4-*d*]pyridazinones: Synthesis and evaluation of their phosphodiesterase 4 inhibitory activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* , 2010, vol. 18, p. 3506-3517.
42. Gessi S., Cattabriga E., Avitabile A., Gafa' R., Lanza G., Cavazzini L., Bianchi N., Gambari R., Feo C., Liboni A., Gullini S., Leung E., Mac-Lennan S., Borea P. A. Elevated Expression of A_3 Adenosine Receptors in Human Colorectal Cancer Is Reflected in Peripheral Blood Cells. *Clinical Cancer Research,* 2004, vol. 10, p. 5895-5901.
43. Federico S., Ciancetta A., Sabbadin D., Paoletta S., Pastorin G., Cacciari B., Klotz K. N., Moro S., Spallut G. Exploring the Directionality of 5-Substitutions in a New Series of 5-Alkylaminopyrazolo[4,3-e]1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidine as a Strategy To Design Novel Human A_3 Adenosine Receptor Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 55, p. 9654-9668.
44. Baraldi P. G., Saponaro G., Tabrizi M. A., Baraldi S., Romagnoli R., Moorman A. R., Varani K., Borea P. A., Preti D. Pyrrolo- and pyrazolo-[3,4-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidines as adenosine receptor antagonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* , 2012, vol. 20, p. 1046-1059.
45. Farghaly T. A., Shawali A. S. Synthesis and single-crystal X-ray diffraction analysis of new heterocyclic coloured materials. 3-Arylazo-8*H*-imidazo[1,2-*b*] pyrazolo[4,3-*d*]pyridazines. *Tetrahedron*, 2010, vol. 66, p. 2700-2704.
46. Al-Matar H. M., Khalil K. D., Al-Dorri D. M., Elnagdi M. H. Efficient Routes to Pyrazolo[3,4-*e*][1,2,4]triazines and a New Ring System: [1,2,4]Triazino[5,6-*d*][1,2,3]triazines. *Molecules,* 2010, vol. 15, p. 3302-3310.
47. Mojahidi S., Rakib E. M., Sekkak H., Abouricha S., Benchat N., Mousse H. A., Zyad A. Synthesis and *in-vitro* Cytotoxic Evaluation of Novel Pyridazin-4-one Derivatives. *Archiv der Pharmazie,* 2010, vol. 343, p. 310-313.
48. Ahmad M., Siddiqui H. L., Zia-ur-Rehman M., Parvez M. Anti-oxidant and anti-bacterial activities of novel N′-arylmethylidene-2-(3,4-dimethyl-5,5-dioxidopyrazolo[4,3-*c*][1,2]benzothiazin-2(4*H*)-yl) acetohydrazides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, vol. 45, p. 698-704.

49. Vasuki G., Kumaravel K. Rapid four-component reactions in water: synthesis of pyranopyrazoles, *Tetrahedron Letters,* 2008, vol. 49, p. 5636-5638.
50. Zonouz A. M., Eskandari I., Khavasi H. R. A green and convenient approach for the synthesis of methyl 6-amino-5-cyano-4-aryl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-3-carboxylates via a one-pot, multi-component reaction in water. *Tetrahedron Letters,* 2012, vol. 53, p. 5519-5522.
51. Nasr M. N., Gineinah M. M. Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines and pyrimido[5',4':5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidines as new antiviral agents: synthesis and biological activity.*Archiv der Pharmazie,* 2002, vol. 335, p. 289-295.
52. Abdelrazek F. M., Metz P., Metwally N. H., and El-Mahrouky S. F., Synthesis and molluscicidal activity of new cinnoline and pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives., *Arch. Pharm. Chem. life Sciences (Weinheim)*, 2006, vol. 339, p. 456-460.
53. Kuo S. C., Huang L. J., Nakamura H. Studies on heterocyclic compounds. 6. Synthesis and analgesic and antiinflammatory activities of 3,4-dimethylpyrano[2,3-*c*]pyrazol-6-one derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry* ,1984, vol. 27, p. 539-544.
54. Zaki M. E. A., Soliman H. A., Hiekal O. A., Rashad A. E. Pyrazolopyranopyrimidines as a Class of Anti-Inflammatory Agents. *Zeitschrift für Naturforschung,* 2006, vol. 61 c, p. 1-5.
55. Nayaka M., Batra S. Copper-catalyzed cascade reactions of substituted 4-iodo-pyrazolecarbaldehydes with 1,2-phenylenediamines and 2-aminophenols. *Advanced Synthesis and Catalysis,* 2010, vol. 352, p. 3431-3437.
56. Mohamed M. A. A. Utility of α-Oxoketene and α- Cyanoketene Thioacetals in Heterocyclic Syntheses: Synthesis of Some New Benzothiazepine Derivatives. *Synthetic Communications.* 2011, vol. 41, p. 331-340.
57. Milišiūnaitė Vaida, Kondensuotų heterociklinių sistemų sintezė iš 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido. *Bakalauro baigiamasis darbas*, 2012
58. 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, vol. 65, p. 7817-7824.
59. Koenig H., Goetz N., Klein U., Eller K. Process for producing N-substituted 3-hydroxypyrazoles WO 9703969, 1997; Chem. Abstr. 1997, 126, 199566
60. Shi-Xin Sun, Jun-Jie Wang, Zi-Jun Xu, Lu-Ya Cao, Zi-Fa Shi, Hao-Li Zhang, Highly efficient heterogeneous synthesis of benzofurans under aqueous condition, *Tetrahedron,* 2014, vol. 70, p. 3798-3806.

61. Siddiqui I. R., Waseem M. A., Shamim S., Shireen, Srivastava A., Srivastava A. Recyclable [bmIm]OH promoted one-pot heterocyclization: synthesis of substituted benzofurans, *Tetrahedron Letters,* 2013, vol. 54, p. 4154-4158.
62. Hu J., Liu L., Wang X., Hu Y, Yang S., Liang Y., Phase-Transfer-Catalyzed Intramolecular Hydroaryloxylation and Hydroamination of C≡C Triple Bonds: An Efficient Synthesis of Benzo[b]furan and 3-Methyleneisoindoline-1-one Derivatives, *Green and Sustainable Chemistry*, 2011, vol. 1, p. 165-169
63. Yeoma H.-S., Kimb S., Shin S. Silver(I)-Catalyzed Direct Route to Isoquinoline-N-Oxides, *Synlett,* 2008, vol. 6, p. 924-928
64. Stephen A., Hashmi K., Ramamurthi T. D., Rominger F. On the Trapping of Vinylgold Intermediates, *Advanced Synthesis and Catalysis,* 2010, vol. 352, p. 971 – 975.