



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Naujų 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridino darinių sintezė ir tyrimas

Baigiamasis magistro projektas

Austėja Šalvytė

Projekto autorė

M. d. dr. Vaida Milišiūnaitė

Vadovė

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Naujų 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridino darinių sintezė ir tyrimas

Baigiamasis magistro projektas

Pramoninė biotechnologija (6211FX010)

Austėja Šalvytė

Projekto autorė

M. d. dr. Vaida Milišiūnaitė

Vadovė

Doc. dr. Joana Solovjova

Recenzentė

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Austėja Šalvytė

Naujų 2H-pirazolo[4,3-c]piridino darinių sintezė ir tyrimas

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdama(s) kitų asmenų autoriaus ar kitų teisių, laikydamasi(s) Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto (toliau – Universitetas) intelektinės nuosavybės valdymo ir perdavimo nuostatų bei Universiteto akademinės etikos kodekse nustatytų etikos reikalavimų;
2. baigiamajame projekte visi pateikti duomenys ir tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti teisėtai, nei viena šio projekto dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar elektroninių šaltinių, visos baigiamojo projekto tekste pateiktos citatos ir nuorodos yra nurodytos literatūros sąrašė;
3. įstatymų nenumatytų piniginių sumų už baigiamąjį projektą ar jo dalis niekam nesu mokėjęs (-usi);
4. suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo ar kitų asmenų teisių pažeidimo faktui, man bus taikomos akademinės nuobaudos pagal Universitete galiojančią tvarką ir būsiu pašalinta(s) iš Universiteto, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinės etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai nagrinėjant galimą akademinės etikos pažeidimą.

Austėja Šalvytė

Patvirtinta elektroniniu būdu

Šalvytė, Austėja. Naujų 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridino darinių sintezė ir tyrimas. Magistro studijų baigiamasis projektas / vadovė m. d. dr. Vaida Milišiūnaitė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): Biotechnologija, Technologijų mokslai.

Reikšminiai žodžiai: pirazolas, pirazolopiridiniai, *Sonogashira*, ciklizacija, 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridiniai, struktūros aktyvumas (SAR).

Kaunas, 2021. 79 p.

Santrauka

Pirazolopiridino fragmentą turintys junginiai pasižymi priešuždegiminiu, priešvėžiniu, antimikrobiniu, antituberkulioziniu ir kitais poveikiais. Dėl plataus biologinių savybių spektro ir pritaikomumo, tokie junginiai susilaukia nemažai dėmesio tarp viso pasaulio mokslininkų.

Magistro baigiamajame projekte buvo susintetinti pradiniai triflatai ir išbandytas jų aktyvumas Pd-katalizuojamose *Sonogashira* kryžminio jungimo reakcijose, vėliau gauti junginiai dalyvauja ciklizacijos reakcijose siekiant gauti įvairius 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinus. *Sonogashira* reakcijos buvo vykdomos standartinėmis sąlygomis, kaip prekursorius naudojant 1*H*-pirazol-3-il trifluoromethansulfonatus, po reakcijos gauti ketvirtoje benzeno žiedo padėtyje pakeisti 3-alkinil-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidai. Toliau gauti junginiai paveikiami sausu amoniaku ir gaunama grupė naujų 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridino junginių. Gauti cikliniai junginiai buvo išsiųsti tyrimams dėl galimo citotoksinio aktyvumo prieš K562 ir MCF-7 žmogaus ląstelių linijas.

Šalvytė, Austėja. Synthesis and Investigation of Novel 2*H*-Pyrazolo[4,3-*c*]pyridine Derivatives. Master's Final Degree Project / supervisor m. d. dr. Vaida Milišiūnaitė; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.

Study field and area (study field group): Biotechnology, Technological sciences.

Keywords: pyrazole, pyrazolopyridine, *Sonogashira* cross coupling reactions, cyclization, 2*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridines, structure-activity relationship.

Kaunas, 2021. 79.

Summary

Compounds containing a pyrazolopyridine moiety are known for their anti-inflammatory, anti-cancer, antimicrobial, antituberculous and other effects. Due to the wide range of their biological properties and applicability such compounds are receiving considerable attention among scientists around the world.

This project focuses on the synthesis of 2*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridines, varying by the substituents at the 4-position of phenyl. The *Sonogashira*-type cross-coupling reaction was performed under standard reaction conditions using 1*H*-pyrazol-3-yl trifluoromethanesulfonates as a precursor, corresponding 3-alkynyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehydes were obtained. Treatment of pyrazolecarbaldehydes with dry ammonia gave a group of new 2*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridines. Later, newly synthesized compounds were sent for the evaluation of cytotoxic activity against K562 and MCF-7 human cancer cell lines.

Turinys

Lentelių sąrašas	8
Schemų sąrašas	9
Paveikslų sąrašas	10
Santrumpų ir terminų sąrašas	11
Įvadas.....	13
1. Literatūros apžvalga	14
1.1. Antimaliariniu poveikiu pasižymintys pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridiniai.....	14
1.2. Pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridinių sintezė	15
1.3. Pirazolo[4,3- <i>e</i>]piridinių sintezė	20
1.4. Pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridinių sintezė	22
1.5. Pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridinių sintezė	27
1.6. Literatūros apžvalgos apibendrinimas.....	31
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	32
3-(Benziloksi)-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazolas (4a)	32
3-(Benziloksi)-1-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -pirazolas (4b).....	33
3-(Benziloksi)-1-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazolas (4c)	34
3-(Benziloksi)-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbaldehidai (5a)	34
3-(Benziloksi)-1-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbaldehidai (5b)	35
3-(Benziloksi)-1-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbaldehidai (5c).....	36
3-Hidroksi-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbaldehidai (6a)	37
1-(4-Fluorfenil)-3-hidroksi-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbaldehidai (6b).....	37
3-Hidroksi-1-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbaldehidai (6c).....	38
4-Formil-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il trifluormetansulfonatas (7a).....	39
1-(4-Fluorfenil)-4-formil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il trifluormetansulfonatas (7b).....	39
4-Formil-1-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il trifluormetansulfonatas (7c)	40
3-(4-Hidroksibut-1-in-1-il)-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbaldehidai (8)	41
3-(Feniletinil)-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbaldehidai (9).....	42
1-(4-Fluorfenil)-3-(4-hidroksibut-1-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbaldehidai (10)	42
3-(Feniletinil)-1-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbaldehidai (11).....	43
3-(4-Hidroksibut-1-in-1-il)-1-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbaldehidai (12).....	44
3-(Feniletinil)-1-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbaldehidai (13)	45
2-[2-(4-Metoksifenil)-2 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-6-il]etan-1-olis (14).....	46
6-Fenil-2-(4-metoksifenil)-2 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridinas (15).....	46
2-[2-(4-Fluorfenil)-2 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-6-il]etan-1-olis (16)	47
6-Fenil-2-(4-fluorfenil)-2 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridinas (17).....	48
2-[2-(4-Metilfenil)-2 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-6-il]etan-1-olis (18)	49
6-Fenil-2-(4-metilfenil)-2 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridinas (19)	49
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas.....	51
3.1. Pradinių 3-hidroksi-pirazolo-4-karbaldehidų sintezė	51
3.2. Hidroksikarbaldehidų sintezė iš hidroksipirazolo	52
3.3. <i>Sonogashira</i> kryžminio jungimo reakcijos tyrimas.....	54
3.3.1. Pirazolo trifluormetansulfonatu sintezė.....	54
3.3.2. <i>Sonogashira</i> reakcijos su skirtingais acetilenais.....	56
3.4. Ciklinių junginių sintezė.....	59

3.4.1. 2 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridinų sintezė	59
3.5. Gautų junginių biologiniai tyrimai	68
4. Rekomendacijų dalis	70
4.1. Tolimesni veiksmai	70
4.2. Gamybos aparatūrinė schema	70
Išvados	73
Literatūros sąrašas	74

Lentelių sąrašas

3.1 lentelė. Pirazolkarbaldehido 6b gavimo sąlygos ir išeigos	53
3.2 lentelė. <i>Sonogashira</i> ir ciklizacijos reakcijų produktai ir išeigos	61

Schemų sąrašas

1.1 schema. Sintezės būdas junginiams 10 (a–j) gauti	15
1.2 schema. 2,3-dihidrochromeno[4,3- <i>d</i>]pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1,6-dionų 14 (a–o) sintezė	15
1.3 schema. Bendrinis pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridinių 17 sintezės kelias	16
1.4 schema. Multiciklinių pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridinių 22 sintezė.....	16
1.5 schema. Žaliosios chemijos pritaikymas spiro[indolo-3,4'-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin]-2,3'(7' <i>H</i>)-diono sintezėje	17
1.6 schema. Pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridinių sintezė	17
1.7 schema. 3,6-di(piridin-3-yl)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-karbonitrilų (34(a–l)) sintezė.....	18
1.8 schema. Junginio 38 gavimo schema.....	18
1.9 schema. Junginio 44 sintezė.....	18
1.10 schema. Pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridinių 46 (a–c) sintezė	19
1.11 schema. 1 <i>H</i> -Pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridino darinių 50 a,b sintezė.....	19
1.12 schema. Pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridinių 52 a,b sintezė	20
1.13 schema. Dihidroindeno[2,1- <i>b</i>]pirazolo[4,3- <i>e</i>]piridino darinių 56 reakcijos schema.....	20
1.14 schema. Funkcionalizuotų dihidrochromeno[4,3- <i>b</i>]pirazolo[4,3- <i>e</i>]piridin-6(7 <i>H</i>)-onų 60 (a–u) sintezė	21
1.15 schema. Žaliosios sintezės metodas pirano[4,3- <i>b</i>]pirazolo[4,3- <i>e</i>]piridin-5(1 <i>H</i>)onui gauti	21
1.16 schema. Indeno[1,2- <i>b</i>]pirazolo[4,3- <i>e</i>]piridin-5(1 <i>H</i>)ono 68 (a–j) junginių sintezės schema ...	22
1.17 schema. Pirazolo[4,3- <i>e</i>]piridinių sintezė.....	22
1.18 schema. Pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-3-karboksiamidų gavimo schema	23
1.19 schema. Pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridino sintezės metodas pagal 2018 metų straipsnį	23
1.20 schema. Pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridinių sintezės schema	24
1.21 schema. Dviejų pakopų pirazolopiridinių sintezės būdas	24
1.22 schema. Trijų stadijų metodas pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridinams gauti	25
1.23 schema. Vario katalizuojama [3+2] ciklizacijos reakcija	25
1.24 schema. Priešuždegiminėmis savybėmis pasižyminčių junginių sintezės schema.....	26
1.25 schema. [Ru-III] katalizuojama pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridinių sintezė	27
1.26 schema. Pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridino 109 gavimo schema.....	28
1.27 schema. Pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridinių gavimas panaudojant mikrobangų iniciaciją.....	28
1.28 schema. Daugiakomponentė reakcija pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridinams gauti.....	29
1.29 schema. Antituberkuliozinėmis savybėmis pasižyminčio pirazolopiridino 123c sintezė.....	29
1.30 schema. Antidepresantinėmis savybėmis pasižyminčių junginių 126 a,b sintezė.....	30
1.31 schema. Vienos stadijos rūgštinės hidrolizės panaudojimas pirazolopiridinių sintezei.....	31
3.1 schema. Pradinių hidroksikarbaldehydų sintezė	51
3.2 schema. Pirazolkarbaldehydų sintezė iš hidroksipirazolo	53
3.3 schema. Triflatų gavimas ir <i>Sonogashira</i> reakcijos	55
3.4 schema. Ciklinių junginių sintezė	60
4.1 schema. Tolimesni sintezės planai	70

Paveikslų sąrašas

1.1 pav. Pirazolopiridino fragmentą turintys vaistai [1]	13
3.1 pav. Junginio 4a ^1H BMR spektro fragmentas (CDCl_3)	52
3.2 pav. Junginio 6b ^1H BMR spektro fragmentas (CDCl_3).....	54
3.3 pav. Junginio 6a ^{13}C spektro fragmentas (CDCl_3)	56
3.4 pav. Junginio 10 ^{15}N spektro fragmentas (CDCl_3).....	57
3.5 pav. 9 ir 13 junginių protonų signalų cheminiai poslinkiai (CDCl_3)	58
3.6 pav. Junginio 11 H-H COSY spektro fragmentas (CDCl_3)	59
3.7 pav. Kalio permanganato panaudojimas butinolio fragmentą turinčių junginių grynumui sekti	63
3.8 pav. Junginio 16 ^1H - ^{15}N HMBC spektro fragmentas (CDCl_3)	65
3.9 pav. Junginio 15 ^1H BMR spektro fragmentas (CDCl_3)	66
3.10 pav. Junginys 19 ir jo signalų cheminiai poslinkiai	67
3.11 pav. Junginio 19 ^1H - ^{13}C HMBC spektro fragmentas (CDCl_3).....	68
3.12 pav. Susintetintų pirazolopiridinių priešvėžinis aktyvumas.....	69

Santrumpų ir terminų sąrašas

Santrumpos:

- Boc – *t*-butiloksikarbonilo grupė;
- ¹³C BMR – anglies ¹³C izotopo branduolių magnetinis rezonansas;
- d – dubletas;
- DBU – 1,8-diazabiciklo[5,4,0]undek-7-enas;
- DCM – dichlormetanas;
- DCE – dichloretanas;
- DIPEA – diizopropiletilaminas;
- DMF – dimetilformamidas;
- DMSO – dimetilsulfoksidas;
- DNPH – *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroksilaminas;
- DNR – deoksiribonukleorūgštis;
- EDCI – 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimidis;
- Et₃N – trietilaminas;
- GO – grafeno oksidas;
- ¹H BMR – protonų magnetinis rezonansas;
- HCT-116 – gaubtinės žarnos vėžio ląstelių linija;
- HePG-2 – kepenų vėžio ląstelių linija;
- HOBt – hidroksibenzotriazolas;
- HRMS – didelės sklaidos molekulių spektroskopija;
- Hz – hercas;
- IR – infraraudonasis;
- K-562 – lėtinės mieloidinės liaukemijos vėžio ląstelių linija;
- LHMDS – ličio bis(trimetilsilil)amidas;
- LiHMDS – ličio bis(trimetilsilil)amidas;
- m – multipletas;
- MB – mikrobangos;

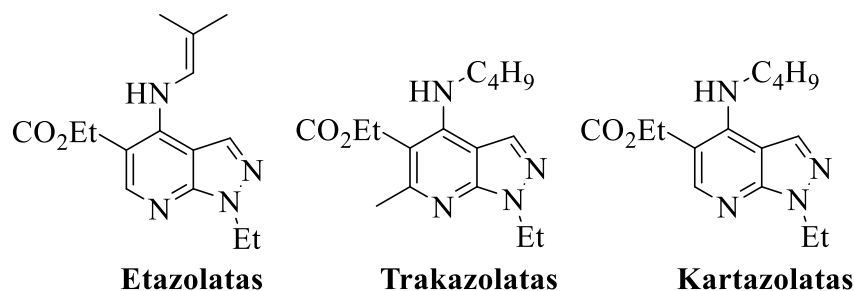
MCF-7 – krūties vėžio ląstelių linija;
MeCN – acetonitrilas;
MS – masių spektroskopija;
MSH – *O*-mesitilensulfonilhidroksilaminas;
¹⁵N BMR – azoto ¹⁵N izotopo branduolių magnetinis rezonansas;
PC-3 – prostatos vėžio ląstelių linija;
i-PrOH – propan-2-olis;
PTSA – *p*-toluensulfono rūgštis;
s – singletas;
TBATB – *n*-tetrabutilamonio tribromidas;
TFAA – trifluorometansulfoninis anhidridas;
THF – tetrahidrofuranas;
 t_{kamb} – kambario temperatūra;
 T_{lyd} – lydymosi temperatūra;
 t_{vir} – virimo temperatūra;
 ν – bangų skaičius atvirkštiniais centimetrais (cm⁻¹);
 δ – cheminis poslinkis milijoninėmis dalimis (m. d.).

Įvadas

Pastaraisiais dešimtmečiais labai domimasi azotą savo struktūroje turinčiais heterocikliniais junginiais: sinteze, biologiniu aktyvumu, cheminėmis ir fizikinėmis savybėmis [1]. Neretai didelio susidomėjimo sulaukę pirazolo junginiai tampa pagrindiniu struktūriniu vienetu vaistų molekulėse, nes pasižymi plačiu biologinių savybių spektru [2]. Pavyzdžiui, pirazolopiridino fragmentą turintys junginiai pasižymi priešuždegiminiu [3], priešvėžiniu [4], antibakteriniu [5], antivirusiniu [6] poveikiais. Literatūroje taip pat paminėtas antimikrobinis [7], antimaliarinis [8], priešgrybelinis [9] bei antinavikinis [10] poveikiai. Yra žinoma, kad kai kurie pirazolopiridino junginiai sąveikauja su DNR ir slopina HePG-2, MCF-7, HCT-116, PC-3 vėžio ląstelių augimą [11], taip pat yra baltymų kinazių inhibitoriai [12].

Yra žinoma nemažai vaistų, kurių cheminėje struktūroje randamas pirazolopiridino fragmentas [1]. Pavyzdžiui, etazolatas, trakazolatas ir kartazolatas (žr. 1.1 paveikslą) yra anksiolitiniai vaistai, kurie šalina nerimą, pasižymi prieštraukuliniu ir raumenis atpalaiduojančiu veikimu, o naujausių tyrimų metu, pirazolopiridino junginiai buvo identifikuoti kaip nauji tuberkuliozę gydantys agentai [13].

Platus pirazolopiridino fragmentą turinčių molekulių panaudojimas ir gausus biologinių savybių spektras lemia didelį mokslininkų susidomėjimą pastaraisiais junginiais, naujų jų sintezės būdų paieška. Tokių junginių sintezė prisideda prie reikšmingų mokslo inovacijų ir atveria naujas galimybes medicinos, farmacijos ir genetikos srityse.



1.1 pav. Pirazolopiridino fragmentą turintys vaistai [1]

Darbo tikslas – susintetinti naujus 4-alkinil-1-(4-pakeistusfenil)-pirazolokarbaldehidus ir ištirti šių junginių ciklizacijos reakcijas, ištirti šių junginių priešvėžinį aktyvumą *in vitro*.

Darbo uždaviniai:

1. atlikti literatūros apžvalgą apie pirazolopiridino darinių sintezę ir biologinį aktyvumą;
2. susintetinti 3-hidroksi-pirazolo-4-karbaldehidus, 1-oje padėtyje turinčius 4-pakeistą benzeno žiedą;
3. susintetinti atitinkamus triflatus ir išbandyti jų aktyvumą Pd-katalizuojamoje *Sonogashira* kryžminio jungimo reakcijoje su fenilacetilenu ir 1-butin-3-oliu;
4. ištirti naujų 3-(4-hidroksibut-1-in-1-il)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidų ir 3-(feniletinil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidų ciklizacijos reakcijas su dujiniu amoniaku;
5. patvirtinti gautų junginių struktūras taikant BMR ir IR spektroskopijos, MS ir HRMS spektrometrijos metodus;
6. ištirti susintetintų junginių priešvėžinį aktyvumą prieš K-562 ir MCF-7 ląstelių linijas.

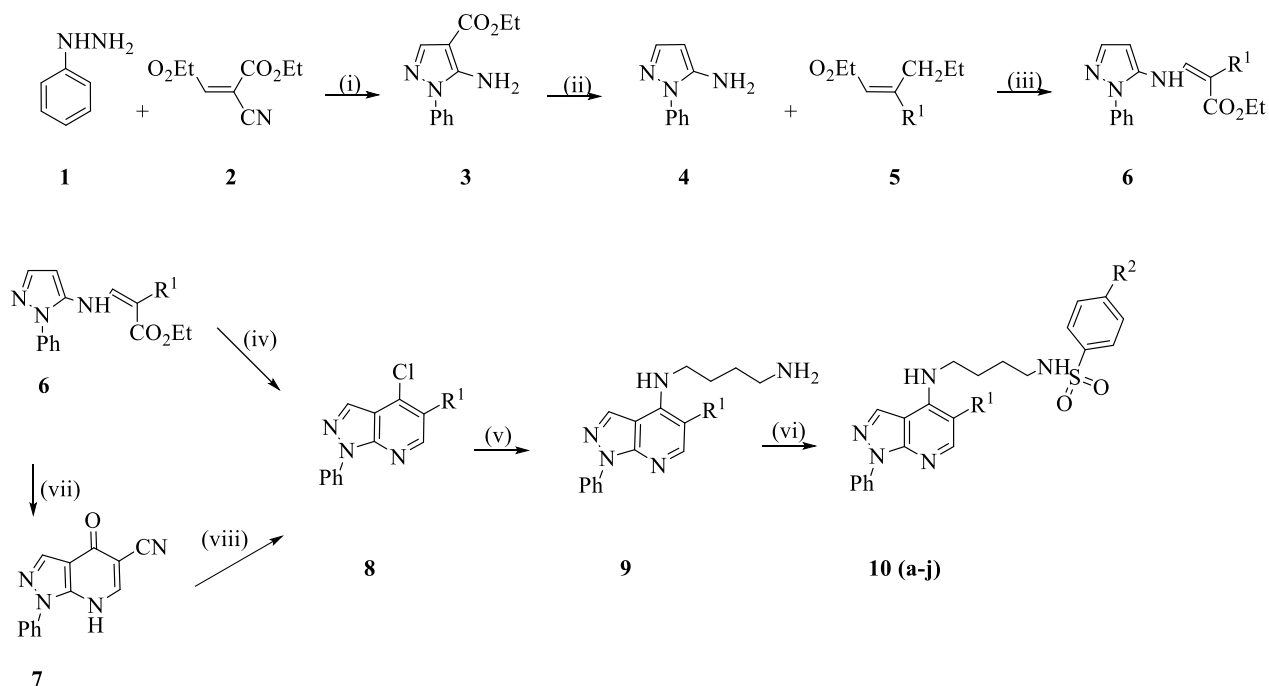
1. Literatūros apžvalga

Pirazolopiridinai pasižymi plačiu biologinių savybių spektru, jiems būdingas antimikrobinis [14], citotoksinis [11], antituberkuliozinis [13] poveikiai. Pagrindiniai būdai gauti pirazolopiridinus yra panaudoti įvairius pakeistus hidrazinus [5], vykdyti regioselektyvią [3+2] *N*-aminopiridinių cikloadiciją su alkenais / alkiniais arba vykdyti terminę ciklizaciją [15]. Dėl savo plataus pritaikymo medicininės ir organinės chemijos bei farmacijos srityse, šie junginiai kelia dideli susidomėjimą tarp šių sričių mokslininkų.

Literatūros dalyje bus apžvelgiamos svarbiausios pirazolopiridinių grupės, jų sintezės būdai ir savybės.

1.1. Antimaliariniu poveikiu pasižymintys pirazolo[3,4-*b*]piridinai

Pagal *Pasaulinės Sveikatos Organizacijos* duomenis, maliarija išlieka pagrindine vaikų mirties priežastimi Afrikos regione dėl maliariją sukeliančio parazito *Plasmodium falciparum* atsparumo jau esamiems vaistams [16]. Remiantis T. Silva [8] parašytu straipsniu, *N*-(4-((1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)amino)butil)benzensulfonamidai pasižymi antimaliariniu veikimu, todėl ateityje gali tapti pagrindiniais vaistais nuo šios ligos. Mokslininko komanda susintetino dešimt *P. falciparum* slopinančių junginių **10 (a–j)**, kurių sintezės būdas pateiktas žemiau (žr. 1.1 schemą).



- 10a** R¹ = CO₂Et; R² = H; **10f** R¹ = CN; R² = H;
10b R¹ = CO₂Et; R² = CH₃; **10g** R¹ = CN; R² = CH₃;
10c R¹ = CO₂Et; R² = F; **10h** R¹ = CN; R² = F;
10d R¹ = CO₂Et; R² = Cl; **10i** R¹ = CN; R² = Cl;
10e R¹ = CO₂Et; R² = OCH₃; **10j** R¹ = CN; R² = OCH₃

Reagentai ir sąlygos: (i) EtOH, *t*_{vir}, 1 val; (ii) H₃PO₄, 170 °C, 6 val; (iii) EtOH, *t*_{vir}, 2 val; (iv) POCl₃, *t*_{vir}, 6 val; (v) butano-1,4-diaminas, 1,4-dioksanas, 25–80 °C, 1–4 val; (vi) atitinkamas sulfonilo chloridas, MeOH, TEA, 25 °C, 24 val; (vii) terminis skystis, 250 °C, 40 min; (viii) POCl₃, *t*_{vir}, 6 val.

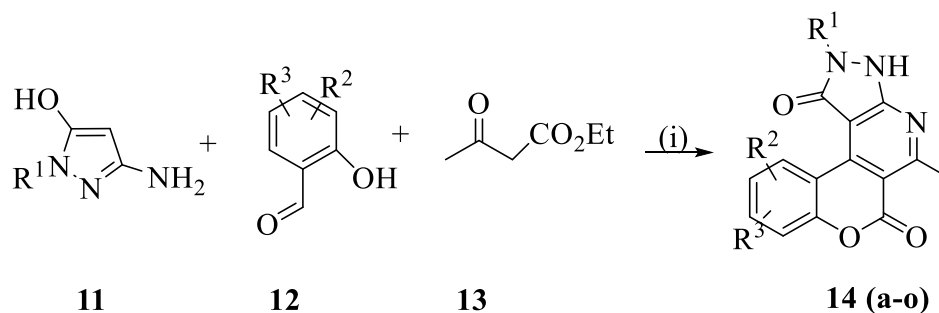
1.1 schema. Sintezės būdas junginiams 10 (a–j) gauti

Reaguojant fenilhidrazinui **1** su atitinkamu etenu **2** susidaro pirazolo junginys **3**. Toliau, per kelis etapus gaunamas **6** junginys, kuris panaudojamas reakcijoje su fosforo oksichloridu, susidaro pirazolopiridino junginys **8**. Taip pat, panaudojant sintetinį terminį skystį (angl. *dowtherm*) junginį **6** galima transformuoti į tarpinį junginį **7**. Galiausiai, pirazolopiridinas **8** paveikiamas butano-1,4-diaminu, 1,4-dioksanu ir gaunamas junginys **9**. Toliau, vykdant reakciją su atitinkamais sulfonilchloridais pasiekiami galutiniai reakcijos produktai **10 (a–j)** [8].

1.2. Pirazolo[3,4-*b*]piridinių sintezė

Išnagrinėjus mokslinę literatūrą nustatyta, kad pakeisti 5-aminopirazolai yra vieni iš pagrindinių prekursorių pirazolo[3,4-*b*]piridino fragmentus turinčioms medžiagoms gauti [17].

Lilijos V. Frolova straipsnyje [18] aprašyta daugiakomponentė reakcija, kurioje jungiantis 3-aminopirazol-5-onams **11** su pakeistais salicilo aldehidais **12** ir acetilacto esteriu **13** susidaro 2,3-dihidrochromeno[4,3-*d*]pirazolo[3,4-*b*]piridin-1,6-dionai (**14 (a–o)**). Susintetinti junginiai buvo tiriami dėl galimo antibakterinio, priešvėžinio ir priešgrybelinio poveikio. Tyrimo metu buvo nustatytas šių junginių antimikrobinis aktyvumas.



14a R¹ = R² = R³ = H;

14b R¹ = R² = H, R³ = 10-Br;

14c R¹ = R² = H, R³ = 10-NO₂;

14d R¹ = R² = H, R³ = 10-Cl;

14e R¹ = R² = H, R³ = 8-MeO;

14f R¹ = R² = H, R³ = 9-OH;

14g R¹ = Ph, R² = R³ = H;

14h R¹ = Ph, R² = 10-Br, R³ = H;

14i R¹ = Ph, R² = 8-Cl, R³ = 10-Cl;

14j R¹ = Ph, R² = 10-NO₂, R³ = H;

14k R¹ = Ph, R² = 10-Cl, R³ = H;

14l R¹ = Ph, R² = 10-Me, R³ = H;

14m R¹ = Ph, R² = 8-MeO, R³ = H;

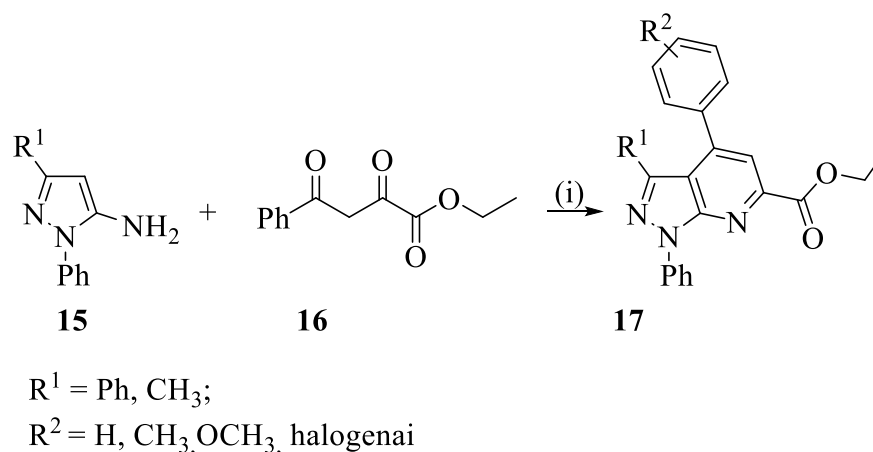
14n R¹ = 2,5-di-Cl-Ph, R² = 10-Me, R³ = H;

14o R¹ = 2,5-di-Cl-Ph, R² = 8-MeO, R³ = H

Reagentai ir sąlygos: (i) piperidinas, AcOH, t_{vir}, 3 val.

1.2 schema. 2,3-dihidrochromeno[4,3-*d*]pirazolo[3,4-*b*]piridin-1,6-dionų **14 (a–o)** sintezė

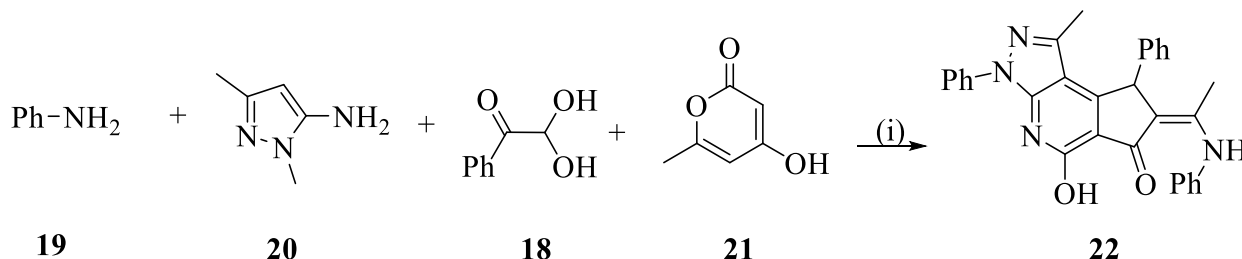
Kitame straipsnyje [1] pristatoma paprasta, nauja ir efektyvi pirazolo[3,4-*b*]piridino junginių sintezė. Iš 1-fenilhidrazino ir 3-okso-3-fenilpropano nitrilo paruošiamas pirazol-5-aminas **15**. Toliau, panaudojus acetofenoną su dietiloksalatu rūgštinėje terpėje gaunamas etil-2,4-diokso-4-fenilbutanoatas (**16**). Vykdant kondensacijos reakciją tarp **15** ir **16** junginių, gaunami reakcijos produktai **17**. Šis sintezės metodas pasižymi šiais privalumais: trumpas reakcijos laikas, didelės produktų išeigos, paprastas sintezės kelias.



Reagentai ir sąlygos: (i) AcOH, t_{vir} , 5 val.

1.3 schema. Bendrinis pirazolo[3,4-*b*]piridinų **17** sintezės kelias

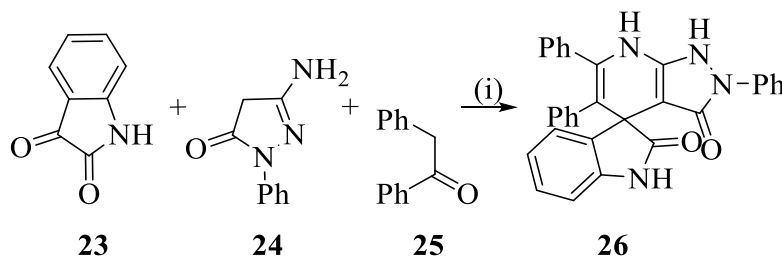
Toliau yra pateikta nauja keturių komponentų reakcijos metodika multicikliniams pirazolo[3,4-*b*]piridinams gauti. Pirazolo[3,4-*b*]piridinai **22** gali būti gaunami ciklizacijos metu iš nebrangių ir greitai gaunamų reagentų. Panaudojant mikrobangų reaktorių, sureaguoja 2,2-dihidroksi-1-feniletanonas (**18**), 3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-aminas (**20**), anilinas **19** bei atitinkamas 4-hidroksi-6-metil-2*H*-piran-2-onas (**21**), gaunamas produktas **22** [19].



Reagentai ir sąlygos: (i) HOAc, 110 °C, 25 min, MB.

1.4 schema. Multiciklinių pirazolo[3,4-*b*]piridinų **22** sintezė

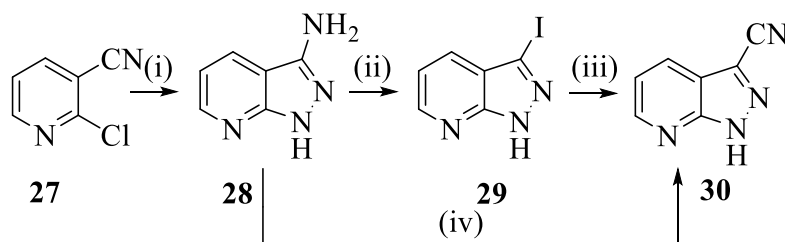
Mokslininkas Z. Vangas su grupe [17] publikavo naują sintezės metodą pirazolopiridinams gauti. Šis metodas paremtas žaliosios chemijos principu, nes reakcija vykdoma vandenyje arba į vandenį įpylus nedidelį kiekį acto rūgšties tirpalo. Galutinis produktas **26** gaunamas sureagavus izatinui **23**, dar žinomam, kaip tribulinas, 3-amino-1-fenil-1*H*-pirazol-5-(4*H*)-onui (**24**) ir 1,2-difeniletan-1-onui (**25**). Parinkus vandens ir acto rūgšties mišinį santykiu 1:1, produktas **26** gautas su didžiausia išeiga.



Reagentai ir sąlygos: (i) H₂O:HOAc (1:1), 90 °C, 5 val.

1.5 schema. Žaliosios chemijos pritaikymas spiro[indolo-3,4'-pirazolo[3,4-*b*]piridin]-2,3'-(7'*H*)-diono sintezėje

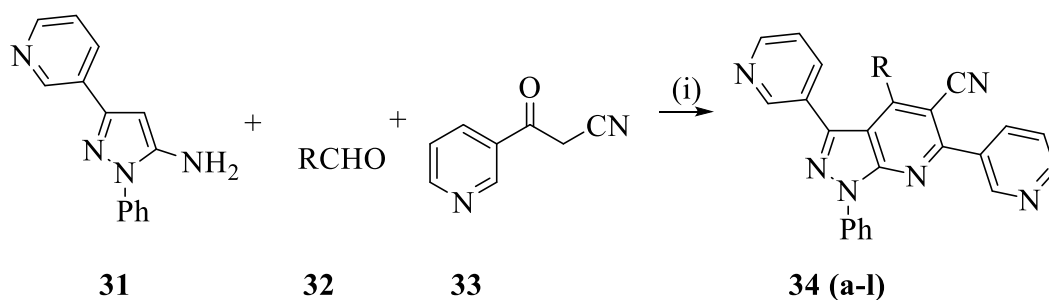
Pirazolopiridinus galima gauti ir trijų pakopų sintezės metu. Pavyzdžiui, 3-amino-pirazolopiridinas **28** gaunamas reaguojant hidrazino hidratui su komerciškai prieinamu 2-chloro-3-cianopiridinu (**27**). Toliau, junginys **28** panaudojamas reakcijoje su natrio jodidu ištirpintu acetone, gaunamas 3-jodo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinas (**29**). Pastarąjį paveikus vario(I)cianidu ištirpintu DMF, junginys **29** transformuojamas į pirazolopiridiną **30**. Šioje schemeje yra pateikta ir alternatyvi junginio **30** sintezė. Amino junginys **28** tiesiogiai transformuojamas į produktą **30** veikiant vario(I)cianidu ištirpintu acetonitrile [20].



Reagentai ir sąlygos: (i) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, t_{vir} , 6 val (ii) 1. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, izopentilnitritas THF, 10°C ; 2. NaI, acetonas, $0-5^\circ\text{C}$; (iii) CuCN, DMF, 135°C ; (iv) 1. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, izopentilnitritas, THF, -10°C ; 2. CuCN, acetonitrilas, 0°C .

1.6 schema. Pirazolo[3,4-*b*]piridinių sintezė

Toliau pateiktame M. Zhang straipsnyje [21] aprašomas trijų komponentų, vienos stadijos 3,6-di(piridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-karbonitrilų (**34 (a-l)**) sintezės metodas. Šiai reakcijai pagreitinti panaudotas magnetiškai atskiriamas grafito oksido sulfonrūgšties katalizatorius, kuris pasirinktas dėl didelio paviršiaus ploto, didelio mechaninio atsparumo, unikalios sluoksniuotos struktūros ir fizikocheminio atsparumo. Reaguojant 1-fenil-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-aminui (**31**) su 3-okso-3-(piridin-3-il)propionitrilu (**33**) ir aldehidui **32**, reakciją inicijuojant mikrobangomis gautas pirazolo[3,4-*b*]piridinas (**34 (a-l)**).

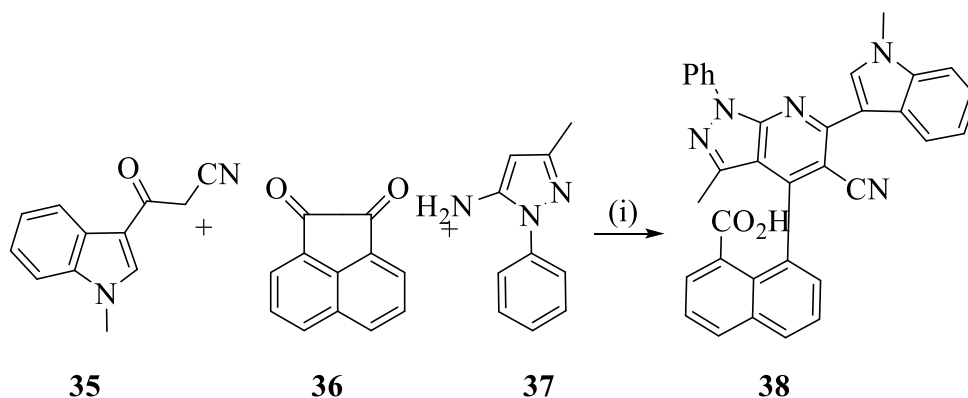


- | | |
|---|--|
| 34a R= PhCHO; | 34g R= 4-ClC ₆ H ₄ CHO; |
| 34b R=2-MeOC ₆ H ₄ CHO; | 34h R= 3-BrC ₆ H ₄ CHO; |
| 34c R=3-MeOC ₆ H ₄ CHO; | 34i R= 4-BrC ₆ H ₄ CHO; |
| 34d R= 4-MeOC ₆ H ₄ CHO; | 34j R= 2-NO ₂ C ₆ H ₄ CHO; |
| 34e R= 4-MeC ₆ H ₄ CHO; | 34k R= 3-NO ₂ C ₆ H ₄ CHO; |
| 34f R= 3-ClC ₆ H ₄ CHO; | 34l R= 4-NO ₂ C ₆ H ₄ CHO |

Reagentai ir sąlygos: (i) $\text{CoFe}_2\text{O}_4 / \text{GO-SO}_3\text{H}$, CHCl / glicerolis, MB, 80°C , 10–15 min.

1.7 schema. 3,6-di(piridin-3-yl)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-karbonitrilų (**34(a-1)**) sintezė

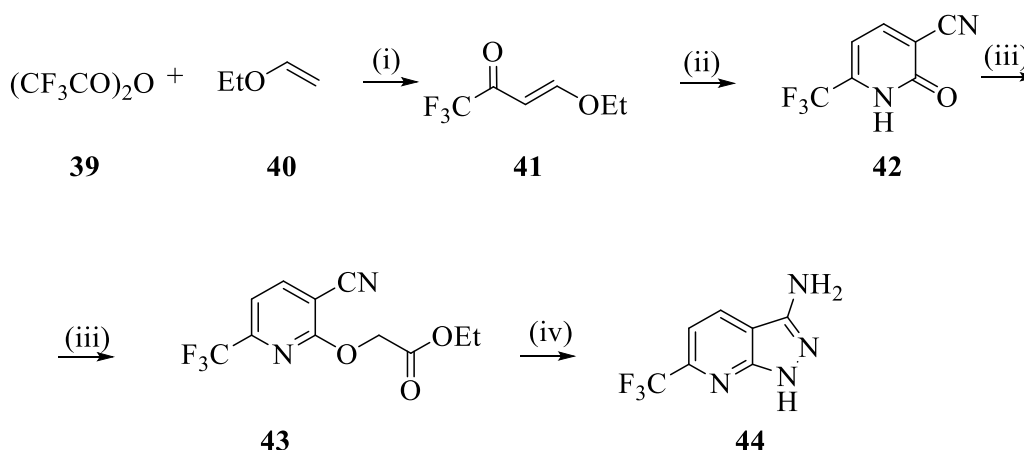
Mokslininkas Jan Hao su grupe [22] publikavo dar vieną paprastą ir efektyvų vienos stadijos multikomponentinį pirazolo[3,4-*b*]piridinų gavimo metodą. Atliekant reakciją tarp 3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-oksopropanonitrilo (**35**), acenaftilen-1,2-diono (**36**) ir 3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-amino (**37**) verdančioje acto rūgštyje, galima gauti pirazolo junginį **38**.



Reagentai ir sąlygos: (i) t_{vir} , AcOH, 120 °C, 8 val.

1.8 schema. Junginio **38** gavimo schema

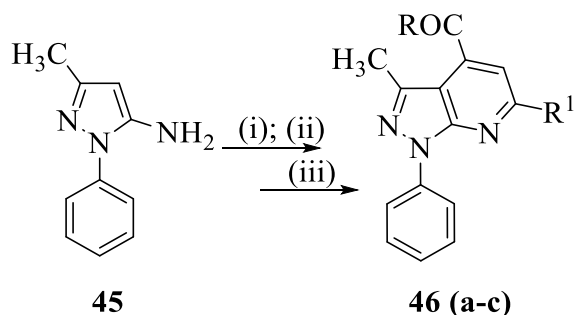
Mokslinėje literatūroje [23] aprašomas dar vienas funkcionalizuotų pirazolo[3,4-*b*]piridino junginių gavimo metodas. Kambario temperatūroje vykdant viniletileterio **40** acilinimo reakciją su piridinu, susidaro tarpinis junginys **41**. Pastarąjį paveikus cianoacetamidu su natrio etoksidu etanolyje susiformuoja cianogrupę turintis junginys **42**. Gautas junginys **42** selektyviai *o*-alkilinamas su α -brometilo acetatu acetone, kol susidaro piridinas **43**. Kitame etape, junginys **43** transformuojamas iki galutinio reakcijos produkto 6-(trifluormetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amino (**44**). Straipsnyje nurodomi ir tolimesni veiksmai: gautas junginys **44** gali būti panaudojamas kaip substratas funkcionalizuotų pirazolo[3,4-*b*]piridino darinių sintezei. Reikia paminėti, kad tokie junginiai pasižymi priešvėžiniu aktyvumu.



Reagentai ir sąlygos: (i) piridinas, DCM, t_{kamb} , 4 val; (ii) cianoacetamidas, Na / EtOH, t_{vir} , 6 val; (iii) etil-2-brometilo acetatas, K_2CO_3 , acetonas, t_{vir} , 3 val; (iv) K_2CO_3 , DMF, t_{kamb} .

1.9 schema. Junginio **44** sintezė

Mokslinėje literatūroje [24] randamas dviejų stadijų metodas pirazolopiridino junginiams gauti. Panaudojus fenilpirazolą **45**, kaip pradinį junginį, galima susintetinti grupę skirtingų 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridino darinių **46 (a–c)**. Pirmos stadijos metu susidarę karboksilatai paveikiami hidrazino monohidratu, gaunami atitinkami pirazolopiridino junginiai **46 (a–c)**. Straipsnyje nurodoma, kad gauti produktai yra lipofiliški ir pasižymi antiparazitiniu aktyvumu.



46a R= NHNH₂; R¹= CH₃;

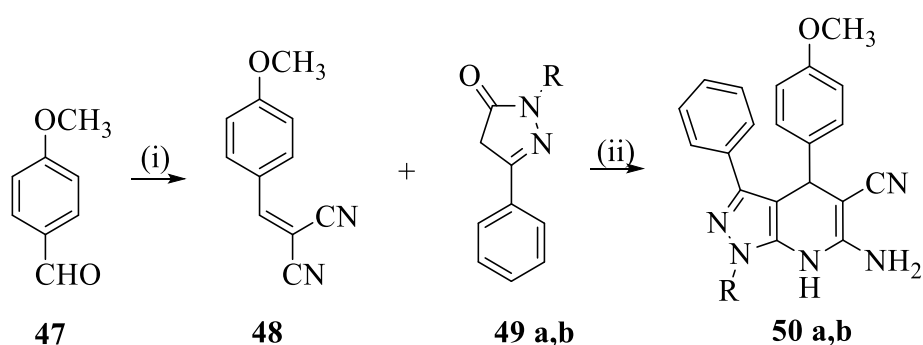
46b R= NHNH₂; R¹= Ph;

46c R= NHNH₂; R¹= CF₃

Reagentai ir sąlygos: (i) etil 2,4-dioksovaleratas arba etil-2,4-dioksobutanoatas, *t*_{vir}; (ii) etil 4,4,4-trifluoroacetoacetatas, POBr₃, CuCN, NaOH (20 %), SOCl₂, MeOH; (iii) NH₂NH₂·H₂O, MeOH, *t*_{vir}, 2–3 val.

1.10 schema. Pirazolo[3,4-*b*]piridinių **46 (a–c)** sintezė

Pirazolopiridinai taip pat gali būti gaunami pagal I. H. Eissa parašytą straipsnį [25]. *P*- anyžių aldehidas **47** veikiamas malononitrilu ledinėje acto rūgštyje, kol susidaro 2-(4-metoksibenzilideno)malononitrilas (**48**). Tada junginys **48** ir amonio acetatas ištirpinamas absoliučiam etanolyje, pridedamas 3-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-onas (**49a**) arba 3-fenil-1-fenil-pirazol-5(4*H*)-onas (**49b**), gaunamas atitinkamas 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridino darinys **50 a,b**.



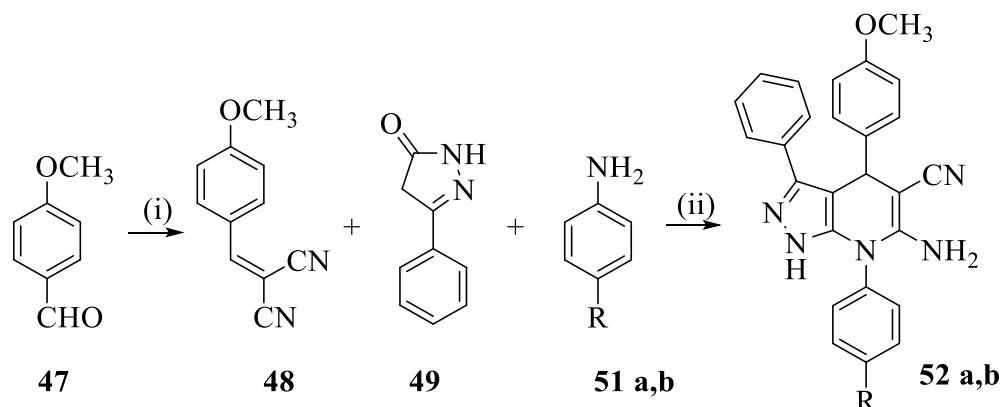
49a, 50a R= H;

49b, 50b R= C₆H₅

Reagentai ir sąlygos: (i) CH₂CN₂, AcOH; (ii) CH₃COONH₄, EtOH, *t*_{vir}, 79 °C, 3–5 val.

1.11 schema. 1*H*-Pirazolo[3,4-*b*]piridino darinių **50 a,b** sintezė

Tame pačiame straipsnyje [25] randamas ir kitas būdas pirazolo[3,4-*b*]piridinams **52 a,b** gauti. Panaudojant šį būdą, reakcija vykdoma su tais pačiais reagentais, papildomai pridodant aniliną **51 a,b**. Susidaro atitinkamas produktas **52 a,b**.



51a, 52a R= Cl;
51b, 52b R= OCH₃

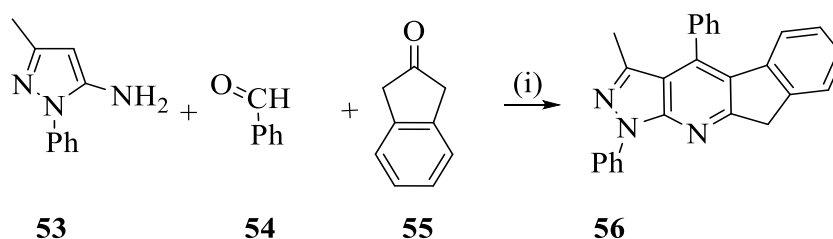
Reagentai ir sąlygos: (i) CH₂CN₂, AcOH; (ii) EtOH, **49, 51**, *t*_{vir}, 79 °C, 3–5 val.

1.12 schema. Pirazolo[3,4-*b*]piridinų **52 a,b** sintezė

1.3. Pirazolo[4,3-*e*]piridinų sintezė

Išanalizavus mokslinės literatūros šaltinius pastebėta, kad pirazolo[4,3-*e*]piridinai dažnu atveju gaunami vienos stadijos multikomponentinių domino reakcijų metu. Tokios reakcijos bus apžvelgiamos žemiau.

Pagal 2018 metais išleistą straipsnį [26], pirazolo[4,3-*e*]piridinų sintezei gali būti panaudojama daugiakomponentė domino reakcija. Dihidroindeno[2,1-*b*]pirazolo[4,3-*e*]piridinai (**56**) gaunami trijų komponentų reakcijos metu iš pirazolamino **53**, pakeisto benzaldehido **54** ir 2-indanono **55**. Naudojant SnCl₂ kaip katalizatorių, o etanolį kaip tirpiklį, gaunamas tiek skystoje, tiek kietoje būsenoje ryškiai fluorescuojantis junginys **56**.

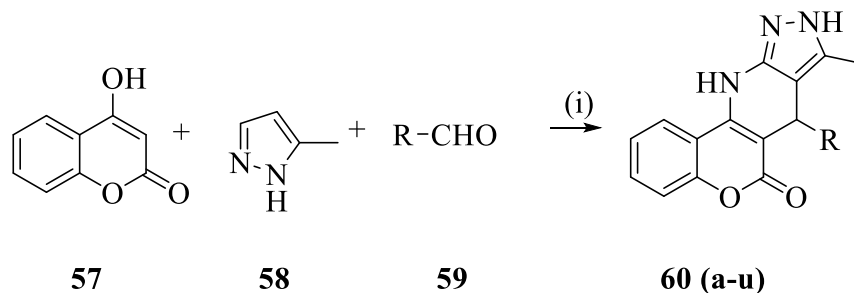


Reagentai ir sąlygos: (i) EtOH, *t*_{vir}, SnCl₂ (10 mol %), AcOH, 24 val.

1.13 schema. Dihidroindeno[2,1-*b*]pirazolo[4,3-*e*]piridino darinių **56** reakcijos schema

Kitame straipsnyje [27] taip pat aprašyta vienos stadijos trikomponentinė reakcija pirazolo[4,3-*e*]piridinų gavimui. Funkcionalizuotų dihydrochromeno[4,3-*b*]pirazolo[4,3-*e*]piridin-6(7*H*)-onų (**60 (a–u)**) sintezė vykdoma naudojant alkaloidą 4-hidroksikumariną **57**, įvairius pakeistus aldehydus **59** ir 3-amino-5-metilpirazolą (**58**). Įdomu tai, kad šioje reakcijoje kaip katalizatorius naudojamas

TBATB, kuris gautas aplinkai draugiškomis sąlygomis, o sąlygų optimizavimo metu pastebėta, kad būtent šis katalizatorius ženkliai padidina produktų išėigas.

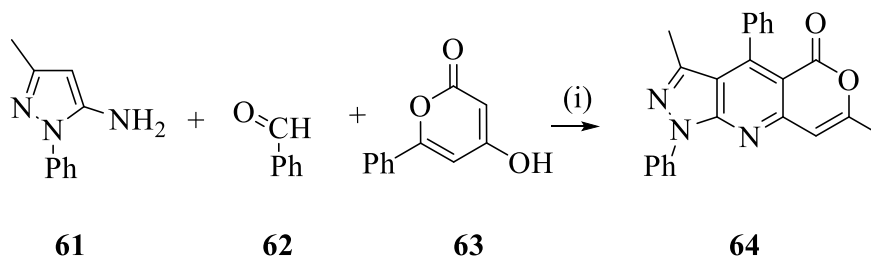


- | | |
|---|---|
| <p>60a R= 4-OMe-C₆H₄;</p> <p>60b R=C₆H₅;</p> <p>60c R=2-F-C₆H₄;</p> <p>60d R=3-F-C₆H₄;</p> <p>60e R=4-F-C₆H₄;</p> <p>60f R=2-Cl-C₆H₄;</p> <p>60g R=4-Cl-C₆H₄;</p> <p>60h R=2,6-Cl-C₆H₃;</p> <p>60i R=4-Br-C₆H₄;</p> <p>60j R=4-CN-C₆H₄;</p> | <p>60k R=2-NO₂-C₆H₄;</p> <p>60l R=4-NO₂-C₆H₄;</p> <p>60m R=4-Me-C₆H₄;</p> <p>60n R=2,4-OMe-C₆H₃;</p> <p>60o R=3,4,5-OMe-C₆H₂;</p> <p>60p R=2-OH-C₆H₄;</p> <p>60q R=2-OH,3-OEt-C₆H₃;</p> <p>60r R=2-tiofenil;</p> <p>60s R=cikloheksil;</p> <p>60t R=butil;</p> <p>60u R=izovaleril</p> |
|---|---|

Reagentai ir sąlygos: (i) TBATB (5 mol %), t_{vir} , MeCN, 0,5 val, 80 °C.

1.14 schema. Funkcionalizuotų dihidrochromeno[4,3-*b*]pirazolo[4,3-*e*]piridin-6(7*H*)-onų **60 (a-u)** sintezė

Mokslininkas Jangas su grupe [28] publikavo žaliosios sintezės principais paremtą metodą piranopirazolopiridino junginiams gauti. Panaudojant 3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-aminą (**61**), benzaldehidą **62** ir 4-hidroksi-6-metil-2*H*-piran-2-oną (**63**), reakcija vykdoma mikrobangų reaktoriuje 5 valandas, gaunamas pirano[4,3-*b*]pirazolo[4,3-*e*]piridin-5(1*H*)-onas (**64**). Šios domino reakcijos metu kaip katalizatorius naudojama kietos agregatinės būsenos rūgštis, todėl toks sintezės kelias turi nemažai pranašumų: paprasta ir neilga sintezė, platus pritaikomumas ir kieto katalizatoriaus regeneravimo galimybė.

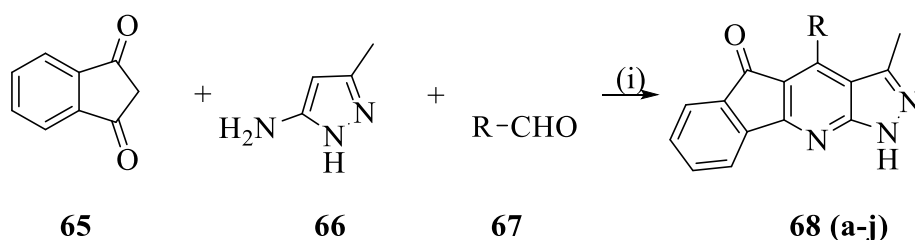


Reagentai ir sąlygos: (i) C-SO₃H, H₂O, 90 °C, 5 val, MB.

1.15 schema. Žaliosios sintezės metodas pirano[4,3-*b*]pirazolo[4,3-*e*]piridin-5(1*H*)-onui gauti

Kitame straipsnyje [29] nurodoma dar viena mikrobangomis inicijuojama reakcija. Vykdamt reakciją tarp 1,3-indandiono **65**, 3-metil-1*H*-pirazol-5-amino (**66**), ir aldehido **67** galima gauti indeno[1,2-

b]pirazolo[4,3-*e*]piridin-5(1*H*)-onus (**68 (a–j)**) Šioje efektyvioje ir aplinkai draugiškoje sintezėje nenaudojamas joks katalizatorius, o medžiagoms ištirpinti panaudojamas vanduo.



68a R= 4-ClC₆H₄;

68b R= 4-BrC₆H₄;

68c R= 4-CH₃C₆H₄;

68d R= 2-ClC₆H₄;

68e R= 3-NO₂C₆H₄;

68f R= 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃;

68g R= C₆H₅;

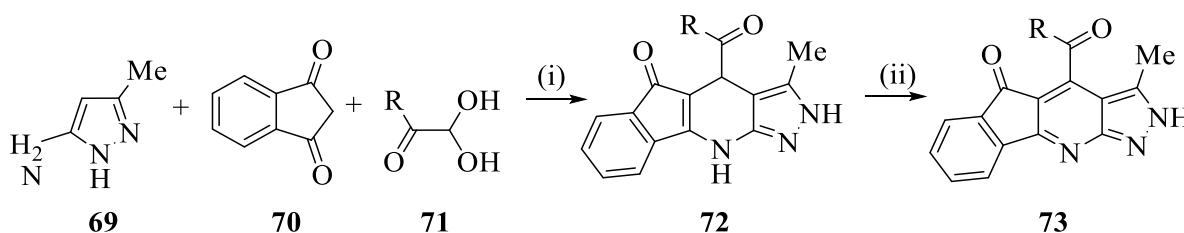
68h R= 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂;

68j R= tien-2-il

Reagentai ir sąlygos: (i) H₂O, 130 °C, 8–13 min, MB.

1.16 schema. Indeno[1,2-*b*]pirazolo[4,3-*e*]piridin-5(1*H*)ono **68 (a–j)** junginių sintezės schema

Pagal mokslininką O. N. Petrovą [30], verdant 5-amino-3-metilpirazolą (**69**), arilglioksalą **71** ir indano-1,3-dioną (**70**) etanolyje, susidaro dihidroindeno[1,2-*b*]pirazolo[4,3-*e*]piridin-5(2*H*)-onai (**72**). Svarbu paminėti, kad šiuos junginius paveikus KOH kambario temperatūroje galima gauti funkcionalizuotus pirazolopiridinus **73**.



73a R= Ph;

73b R= 4-MeC₆H₄;

73c R= 4-MeOC₆H₄;

73d R= 4-FC₆H₄;

73e R= 4-ClC₆H₄;

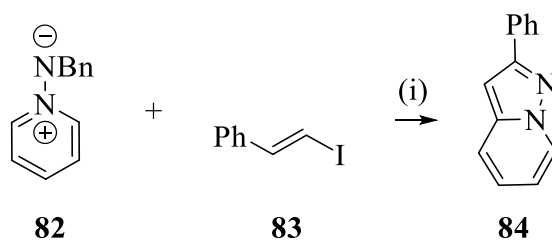
73f R= 4-BrC₆H₄

Reagentai ir sąlygos: (i) EtOH, 78 °C, 1 val; (ii) KOH, i-PrOH, t_{kamb}, 5 val.

1.17 schema. Pirazolo[4,3-*e*]piridinų sintezė

1.4. Pirazolo[1,5-*a*]piridinų sintezė

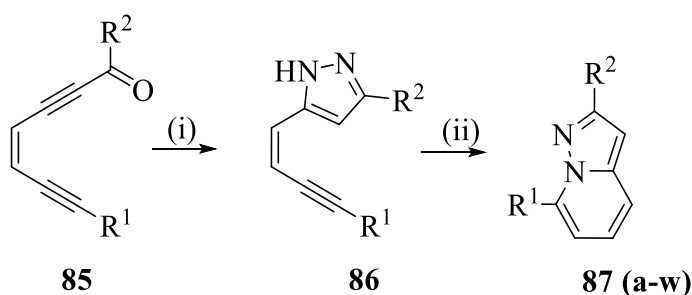
Žemiau esančiame pavyzdyje pateikta naujų pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-karboksiamidų (**78 (a–e)**) sintezės strategija. *Scaffold Hopping* reakcija pradedama nuo pakeistų piridinų **74** *N*-amidavimo reakcijos su DNPH arba MSH, gaunami tarpiniai junginiai **75**. Tada pašalinama apsauginė grupė (Boc), vykdoma diazotavimo reakcija, gautas tarpinis junginys **76** turintis chloro pakaitą. Atlikus hidrolizę, gaunama karboksirūgštis **77**. Toliau, panaudojant skirtingus pirminius aminorius iš pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-karboksirūgščių (**77**) gaunami junginiai **78 (a–e)**. Gauti produktai **78 (a–e)**



Reagentai ir sąlygos: (i) PdBr₂ (5 mol %), P(4-MeOPh)₃ (15 mol %), AgOBn, 1,4-dioksanas, 125 °C, 16 val.

1.20 schema. Pirazolo[1,5-*a*]piridinių sintezės schema

Toliau pateikiamas mokslininko H. C. Vu [33] publikuotas dviejų pakopų pirazolo[1,5-*a*]piridinių sintezės būdas. Junginys **85** reaguoja su hidrazinu acetonitrile, gaunamas eninilpirazolas **86**. Antroje stadijoje vykdoma auksu-katalizuojama junginių **86** ciklizacijos reakcija į pirazolo[1,5-*a*]piridinus **87 (a-w)**. Junginiai gauti labai geromis išeigomis.



87a R¹ = H; R² = Ph;

87b R¹ = C₆H₁₃; R² = Ph;

87c R¹ = C₄H₉; R² = Ph;

87d R¹ = C₅H₁₁; R² = Ph;

87e R¹ = izobutil; R² = Ph;

87f R¹ = tert-b-util; R² = Ph;

87g R¹ = Ph; R² = Ph;

87h R¹ = *o*-CH₃C₆H₄; R² = Ph;

87i R¹ = *m*-CH₃C₆H₄; R² = Ph;

87j R¹ = *p*-CH₃C₆H₄; R² = Ph;

87k R¹ = *o*-CH₃OC₆H₄; R² = Ph;

87l R¹ = *m*-CH₃OC₆H₄; R² = Ph;

87m R¹ = *p*-OCH₃C₆H₄; R² = Ph;

87n R¹ = *p*-NO₂C₆H₄; R² = Ph;

87o R¹ = *p*-CNC₆H₄; R² = Ph;

87p R¹ = *o*-SCH₃C₆H₄; R² = Ph;

87q R¹ = C₆H₁₃; R² = *p*-CH₃OC₆H₄;

87r R¹ = Ph; R² = *p*-CH₃OC₆H₄;

87s R¹ = *p*-CH₃OC₆H₄; R² = *p*-CH₃OC₆H₄;

87t R¹ = *p*-CNC₆H₄; R² = *p*-CH₃OC₆H₄;

87u R¹ = C₆H₁₃; R² = *p*-CF₃C₆H₄;

87v R¹ = H; R² = *p*-FC₆H₄;

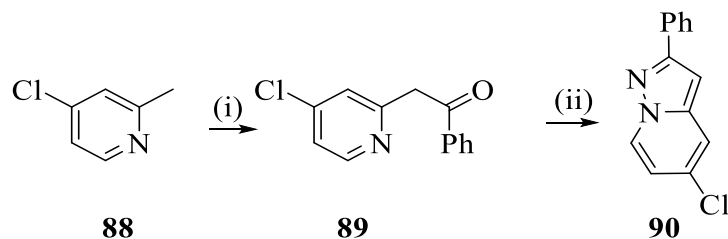
87w R¹ = C₅H₁₁; R² = CH₃

Reagentai ir sąlygos: (i) H₂NNH₂, CH₃CN, 60 °C, 30 min; (ii) Ph₃PAuCl (3 mol %), AgSbF₆ (10 mol %), THF, t_{kamb}, 5 val.

1.21 schema. Dviejų pakopų pirazolopiridinių sintezės būdas

Žinoma, kad pirazolo[1,5-*a*]piridinus galima gauti ir kitais būdais. Mokslininko K. Umėjo su grupe išleistame straipsnyje [34] nurodoma, kad iš komerciškai prieinamo 4-chlor-2-metilpiridino (**88**) pridėjus LHMDMS, gaunamas tarpinis 2-(4-chloropiridin-2-il)-1-feniletanono (**89**) junginys. Toliau,

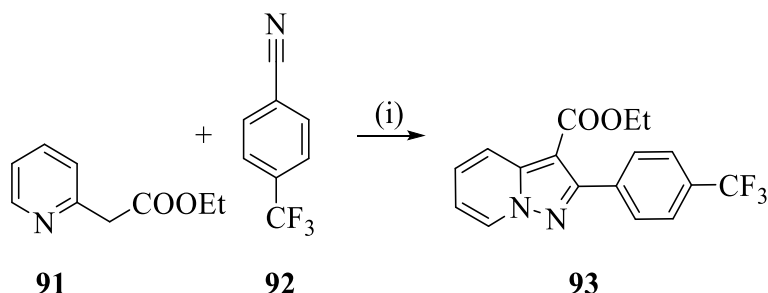
atitinkamai per kelias stadijas pridedamas hidroksilamino hidrochloridas ir natrio hidroksido tirpalas, tada trifluormetansulfonilanhidridas ir trietilaminas bei suberiamas geležies(II)chloridas. Vykdomas **89** junginio ciklinimas ir gaunamas galutinis produktas **90**.



Reagentai ir sąlygos: (i) PhCO₂Et, LHMDs, THF, t_{kamb} , 7 val; (ii) 1. H₂NOH·HCl, NaOH, MeOH, 70 °C; 2. TFAA, Et₃N, t_{kamb} .; 3. FeCl₂, 110 °C.

1.22 schema. Trijų stadijų metodas pirazolo[1,5-*a*]piridinams gauti

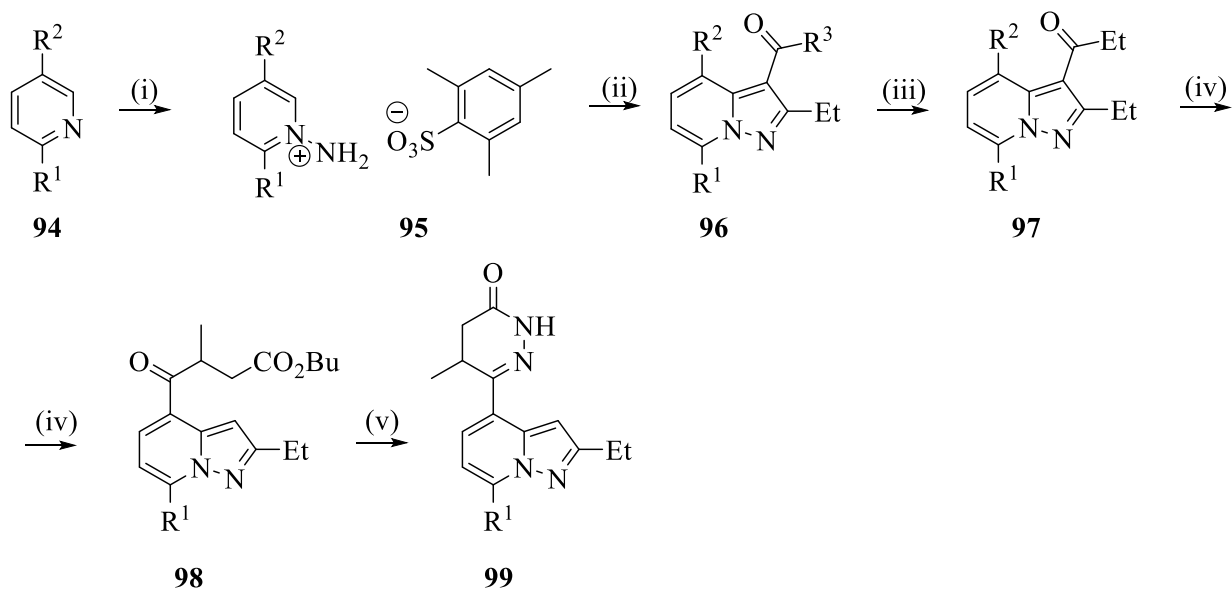
1.23 schemeje pavaizduota, kad funkcionalizuoti pirazolo[1,5-*a*]piridiniai gali būti gaunami vario katalizuojamoje [3+2] ciklizacijos reakcijoje. Argono atmosferoje piridilacetatams **91** reaguojant su komerciškai prieinamais benzonitrilais **92** susidaro atitinkami pirazolo[1,5-*a*]piridino junginiai **93**. Straipsnyje [35] taip pat paminėtas susintetintų junginių citotoksinis aktyvumas prieš A549, MCF-7, HCT-116, PC-3 žmogaus vėžio ląsteles *in vitro*.



Reagentai ir sąlygos: (i) Ar, Cu(OAc)₂, CuBr, DBU, DMSO, 60–65 °C, 6 val.

1.23 schema. Vario katalizuojama [3+2] ciklizacijos reakcija

Mokslininkas K. Ochija su kolgomis [36] publikavo daugiapakopę sintezės schemą pirazolopiridinams gauti. Reakcijoje piridiniai **94** reaguoja su *o*-MSH, susidaro *N*-aminopiridino druskos **95**. Šioms druskoms **95** reaguojant su alkinonais arba alkinoatais šarminėmis sąlygomis, susidaro pirazolopiridiniai **96**. Priklausomai nuo to, koks yra gautas **96** junginys, pasirenkamas tolimesnis sintezės metodas: A arba B. Jei R²= OMe, tai junginys **97** gaunamas nuosekliai vykdant metilo grupės pašalinimą, rūgštinį deacilinimą arba dekarboksilinimą, triflato derivatizaciją ir Heck reakciją. Jei R²= COEt, tai **97** junginys gaunamas pašalinant rūgštį ir vykdant deacilinimą arba dekarboksilinimą. Vienu iš metodų gautas pirazolas **97** toliau alkilinamas su *tert*-butilbromacetatu, kol susidaro esteris **98**. Paskutinėje stadijoje vykdoma esterio skilimo reakcija, vėliau kondensacija su hidrazinu ir gaunamas produktas pirazolo[1,5-*a*]piridinas **99**. Mokslinėje literatūroje minima, kad susintetinti junginiai **99** pasižymi priešuždegiminėmis savybėmis ir kvėpavimo sutrikimų gydymo poveikiu.



$R^1 = H, OMe;$

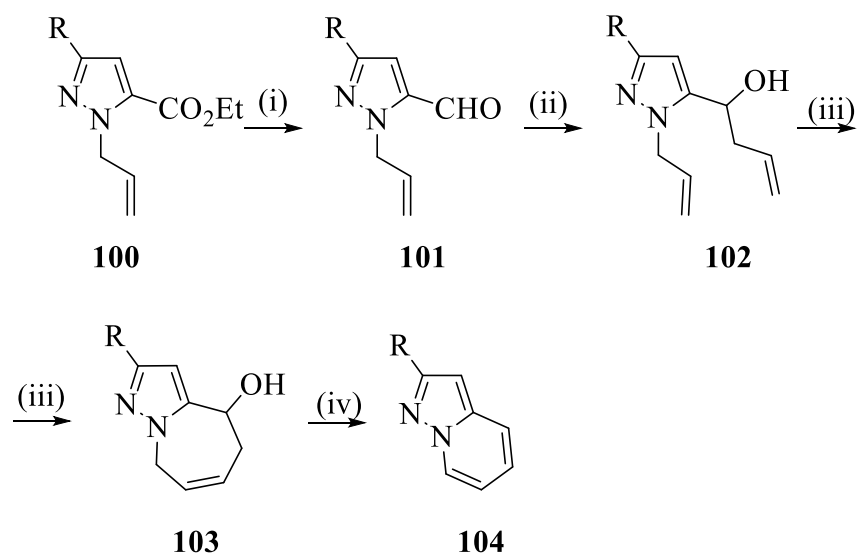
$R^2 = H_3COMe, OC_2H_3Et, C_4H_7O_2Et;$

$R^3 = Me, Et, OMe, OEt, OBn$

Reagentai ir sąlygos: (i) MSH, DCM, $t_{kamb.}$; (ii) $Et-C\equiv C-COR_3$, K_2CO_3 , DMF, $t_{kamb.}$; (iii) **Metodas A** ($R^2 = OMe$): 1. HBr, t_{vir} , $t_{kamb.}$, H_2SO_4 , $150\text{ }^\circ C$ arba H_2SO_4 , EtOH, t_{vir} , 2. Tf_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , $t_{kamb.}$; 3. etil 1-propenileteris, $Pd(OAc)_2$, 1,3-bis(difenilfosfino)propanas, Et_3N , DMF, $80\text{ }^\circ C$. **Metodas B** ($R^2 = COEt$): 1. HBr, t_{vir} arba H_2SO_4 $150\text{ }^\circ C$; (iv) LiHMDS, THF, $0\text{ }^\circ C$, $BrCH_2CO_2Bu$, $t_{kamb.}$; (v) 1. CF_3CO_2H , CH_2Cl_2 , $t_{kamb.}$; 2. H_2N-NH_2 , AcOH, EtOH, H_2O , t_{vir} .

1.24 schema. Priešuždegiminėmis savybėmis pasižyminčių junginių sintezės schema

Remiantis mokslininko S. Fustero parašytu straipsniu [37], heterobicikliniai pirazolopiridiniai gali būti gaunami žiedo uždarymo metatezės reakcijos metu. Pirazolo **100** etoksikarbonilgrupė konvertuojama į aldehidinę grupę dviejų stadijų metu: pirmiausia redukuojama iki pirminio alkoholio, o tada oksiduojama su mangano dioksidu, gaunamas pirazolas **101**. Į šio junginio tirpalą su tetrahidrofuranu pridėjus vinil- arba alilmagniobromido, susidaro junginys **102**. Pastarasis modifikuojamas į biciklinius alkoholius **103** panaudojant *Hoveyda-Grubbs'* [Ru-III] katalizatorių. Paskutiniame etape vykdoma dehidratacijos reakcija druskos rūgštimi, gaunamas galutinis produktas 2-(2-furil)pirazolo[1,5-*a*]piridinas (**104**).



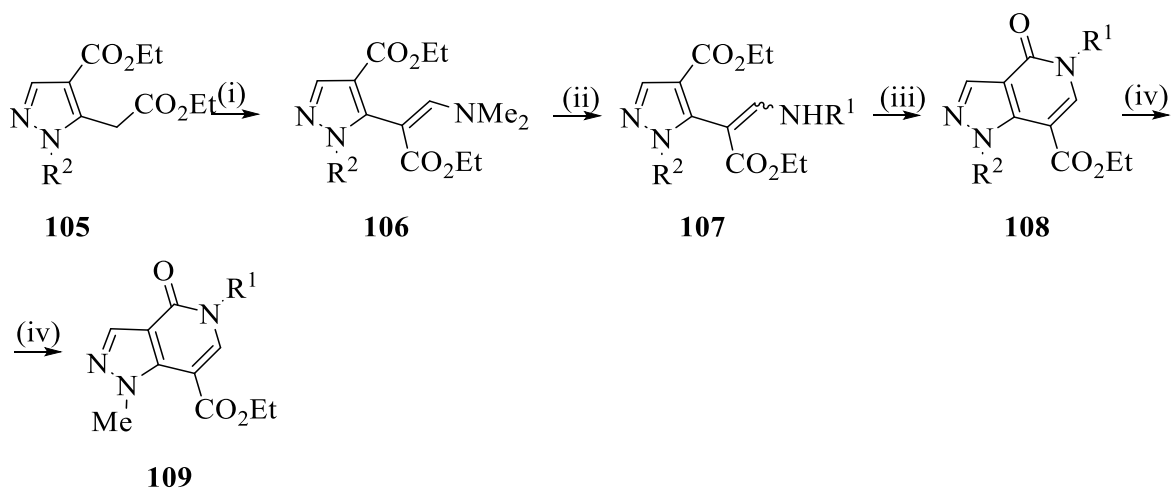
R = 2-furil

Reagentai ir sąlygos: (i) 1. LiAlH₄, THF, t_{kamb} , 3 val; 2. MnO₂, MeCN, t_{vir} , 4 val; (ii) vinil-MgBr / alil-MgBr, THF, t_{kamb} , 2–3 val; (iii) [Ru-III], DCM arba DCE, t_{vir} , 2 val; (iv) HCl, THF, t_{vir} , 1 val.

1.25 schema. [Ru-III] katalizuojama pirazolo[1,5-*a*]piridinų sintezė

1.5. Pirazolo[4,3-*c*]piridinų sintezė

Norint gauti pirazolo[4,3-*c*]piridinus galima pasinaudoti U. Grošeli straipsnyje [38] aprašytomis sąlygomis. Etil-2-(1-pakeisti-1*H*-pirazol-5-il)acetatai (**105**) transformuojami į enaminonus **106**, veikiant *tert*-butoksi bis(dimetilamino)metanu verdančiame toluene. Nukleofilinio dimetilamino grupės pakeitimo metu, esant metilamino arba benzilamino pertekliui, susidaro **107** junginio (*E*)- ir (*Z*)- izomerų mišinys. Izomerų susidarymas neturi neigiamo efekto toliau sekančiai ciklizacijos reakcijai, kuri vykdoma bevandeniame THF katalizuojant *t*BuOK, susidaro etil-pirazolo[4,3-*c*]piridino-7-karboksilatas (**108**), kuris hidrolizuojamas naudojant LiOH·H₂O perteklių, MeOH, THF ir vandenį, kol gaunamas pirazolo[4,3-*c*]piridino junginys **109**.



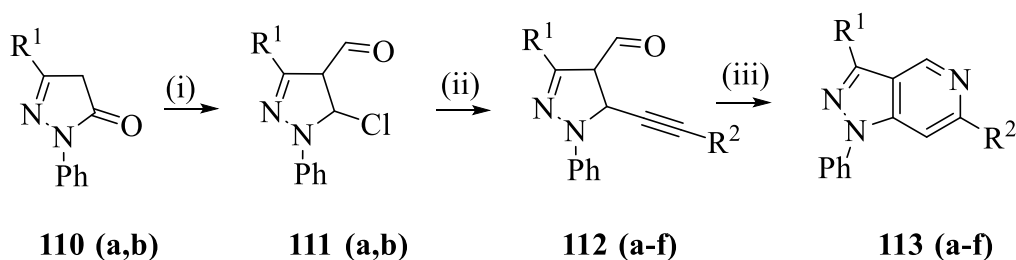
$R^1 = \text{Me, Ph};$

$R^2 = \text{Me, Ph}$

Reagentai ir sąlygos: (i) $t\text{BuOCH}(\text{NMe}_2)_2$, toluenas, t_{vir} ; (ii) R^1NH_2 arba R^2NH_2 , AcOH ; (iii) $t\text{BuOK}$, THF, t_{kamb} , 20 min; (iv) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, THF, H_2O , MeOH , t_{kamb} .

1.26 schema. Pirazolo[4,3-*c*]piridino **109** gavimo schema

G. Vilkauskaitės [39] straipsnyje randama pirazolo[4,3-*c*]piridino **113 (a-f)** gavimo schema. Pirazolkarbaldehydai **111 (a,b)** lengvai gaunami *Vilsmeier-Haack* reakcijos metu iš komerciškai prienamų pirazolonų **110 (a,b)**, naudojant POCl_3 perteklių. Po reakcijos prijungtas aktyvus Cl atomas užtikrina sklandžią *Sonogashira* reakcijos konversiją į junginius **112 (a-f)**, panaudojant atitinkamą galinį alkiną. Kadangi pirazolai **112 (a-f)** savo struktūroje turi alkiną grupę ir nukleofilinį pakaitalą, tai inicijuojant mikrobangomis sudaromas piridino žiedas ir gaunami atitinkami pirazolo[4,3-*c*]piridino **113 (a-f)**.



110a, 111a $\text{R}^1 = \text{H}$

110a, 111b $\text{R}^1 = \text{CH}_3$

112a, 113a $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{Ph};$

112b, 113b $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = 3\text{-tianil};$

112c, 113c $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{butil};$

112d, 113d $\text{R}^1 = \text{CH}_3; \text{R}^2 = \text{Ph};$

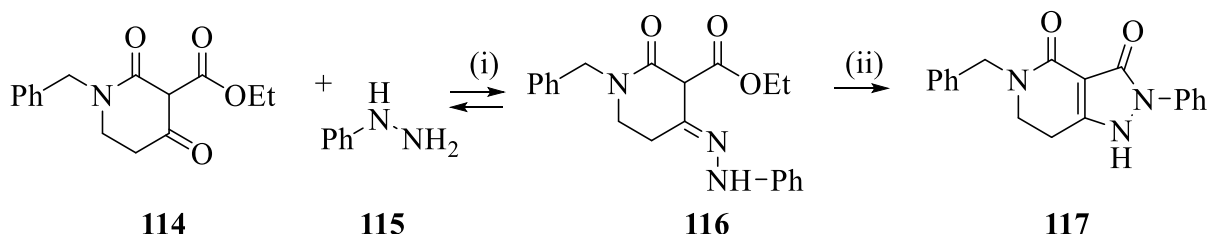
112e, 113e $\text{R}^1 = \text{CH}_3; \text{R}^2 = 3\text{-tianil};$

112f, 113f $\text{R}^1 = \text{CH}_3; \text{R}^2 = \text{butil}$

Reagentai ir sąlygos: (i) POCl_3 , DMF, t_{vir} , 2 val; (ii) $\text{R}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, TEA, CuI, DMF, 80 °C, 2 val; (iii) *tert*-butilaminas, DMF, MB, 1 val.

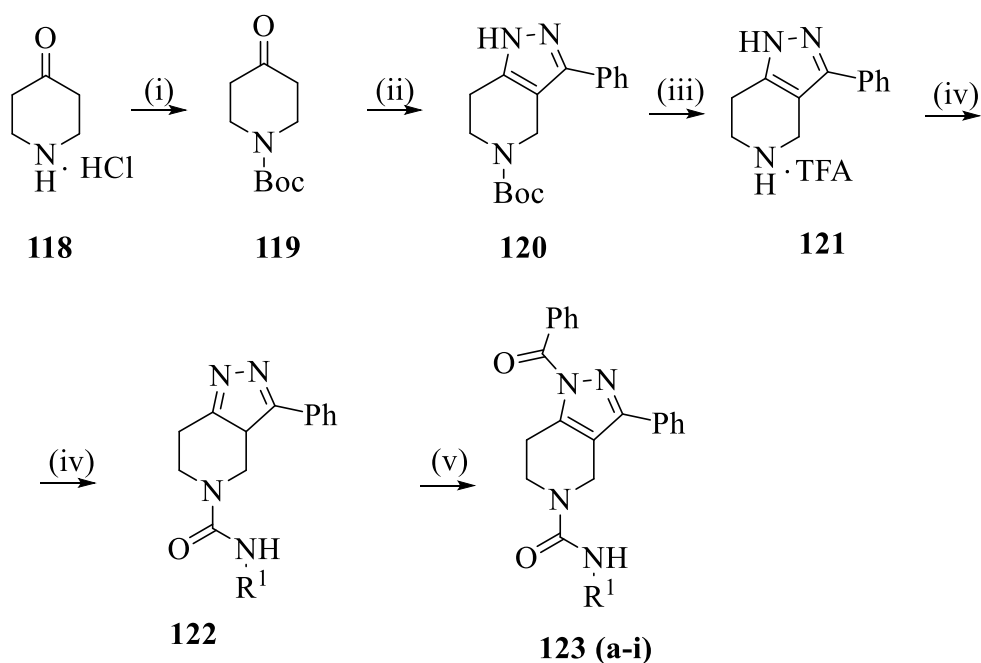
1.27 schema. Pirazolo[4,3-*c*]piridino gavimas panaudojant mikrobangų iniciaciją

Dar vienas būdas gauti pirazolopiridinus yra daugiakomponentė, dviejų stadijų sintezė aprašyta mokslininko Fairlėjaus su kolegomis straipsnyje [40]. Kondensuojant lengvai prieinamą fenilhidraziną **115** su junginiu **114**, tirpiklio virimo temperatūroje per naktį, gaunamas hidrazonas **116**. Sekančioje stadijoje vykdomas hidrazono **116** ciklinimas, jo metu vyksta regioselektyvi konversija, susidaro norimas produktas *3H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinas **117**.



Reagentai ir sąlygos: (i) t_{vir} , 12 val; (ii) 1. AcOH; 2. bevandenis EtOH, NaH, t_{kamb} , 18 val.

1.28 schema. Daugiakomponentė reakcija pirazolo[4,3-*c*]piridinams gauti



123a R¹= 4-bromofenil;

123b R¹= 4-chlorofenil;

123c R¹= 4-nitrofenil;

123d R¹= 4-acetilfenil;

123e R¹= p-tolil;

123f R¹= 4-etoksifenil;

123g R¹= 1-naftil;

123h R¹= Ph;

123i R¹= izopropil

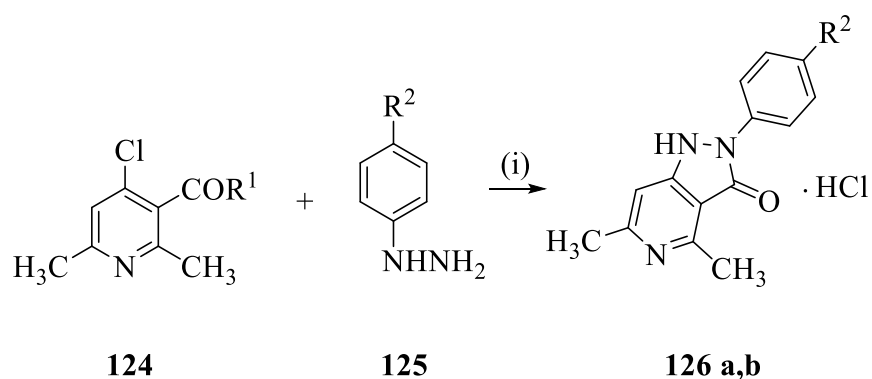
Reagentai ir sąlygos: (i) (Boc)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂ / MeOH, t_{kamb} , 12 val; (ii) 1. morfolinas, PTSA, benzoilo chloridas, toluenas, t_{vir} , 16 val; 2. N₂H₄, EtOH, t_{kamb} , 7 val; (iii) CF₃COOH, CH₂Cl₂, t_{kamb} , 2 val; (iv) R¹NCO, Et₃N, DMF, t_{kamb} , 6 val; (v) PhCOCl, DIPEA, DMF.

1.29 schema. Antituberkuliozinėmis savybėmis pasižyminčio pirazolopiridino **123c** sintezė

1.29 schemoje pavaizduotas penkių žingsnių sintezės kelias pirazolo[4,3-*c*]piridinams gauti. Komerciškai prieinama, nebrangi 4-piperidono hidrochlorido druska **118** apsaugoma (Boc) apsaugine

grupe, gaunamas 4-*N*-Boc-piperidonas **119**. Toliau, gautas junginys **119** dalyvauja dviejų pakopų reakcijoje: pirmiausia vykdoma enaminiavimo reakcija su morfolinu, *p*-toluensulfonrūgštimi ir benzoilchloridu kol susidaro tarpinis darinys, kuris antros pakopos metu veikiamas hidrazinohidratu, gaunamas pirazolo žiedą turintis junginys **120**. Tada, panaudojus trifluoracto rūgštį pašalinama apsauginė grupė (Boc), gaunamas junginys **121**. Toliau, labiau nukleofiliškas aminas, esantis alifatiniame žiede, reaguoja su įvairiais izotiocianatais arba arilsulfonilgrupę turinčiais halogenidais, gaunamas pirazolopiridinas **122**. Paskutiniame etape, pirazolo žiedo laisva amino grupė veikiamas benzoilchloridu / cikloheksankarbonilchloridu ir gaunamas tikslinis produktas **123 (a-i)**. Straipsnyje rašoma, kad gautas junginys **123c** pasižymi antituberkuliozinėmis savybėmis [41].

Sekančiame pavyzdyje pavaizduota mokslininko L. A. Žmurenko [42] paprasta ir nesudėtinga pirazolopiridinų **126 a,b** sintezės schema. Junginys **126a** gaunamas kaitinant 2,6-dimetil-4-chloronikotino rūgštį **124** su 4-hidrazinu **125** acetone 1 valandą, o junginys **126b** atitinkamai dimetilformamide 10 valandų. Gauti pirazolopiridiniai **126 a,b** pasižymi antidepresantinėmis savybėmis, o **126a** parodė ir anksiolitinį poveikį.



$R^1 = \text{OC}_2\text{H}_5, \text{NH}_2, \text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2;$

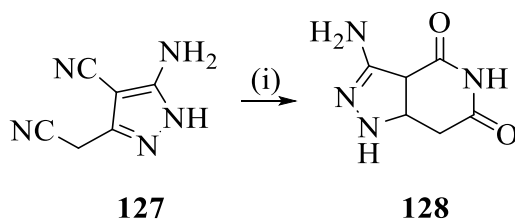
126a $R^2 = \text{Cl};$

126b $R^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$

Reagentai ir sąlygos: (i) **126a**: acetonas, 150 °C, 4 val, t_{vir} , 1 val; **126b**: DMF, 120–130 °C, 10 val.

1.30 schema. Antidepresantinėmis savybėmis pasižyminčių junginių **126 a,b** sintezė

Paprastas būdas gauti pirazolo[4,3-*c*]piridinus aprašytas mokslininkų N. H. Metvali ir E. A. Deb straipsnyje [43]. Vykdamas pirazolo **127** rūgštinę hidrolizę su koncentruota druskos rūgštimi jos virimo temperatūroje susidaro 3-amino-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridino-4,6(5*H*)-dionas (**128**). Gautas pirazolo[4,3-*c*]piridinas pasižymi priešvėžiniu aktyvumu kepenų ir krūties vėžio ląstelių linijoms.



Reagentai ir sąlygos: (i) konc. HCl, t_{vir} , 15 min.

1.31 schema. Vienos stadijos rūgštinės hidrolizės panaudojimas pirazolopiridinių sintezei

1.6. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

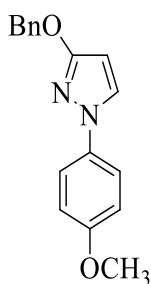
Apibendrinant, pirazolopiridiniai yra svarbūs ir aktualūs dėl plataus biologinių ir farmakologinių savybių spektro bei įvairių pritaikymo galimybių. Tokie junginiai pasižymi antibakterinėmis, antimikrobinėmis, antimaliarinėmis, priešvėžinėmis, priešuždegiminėmis, anksiolitinėmis savybėmis ir gali būti panaudoti farmacijoje, medicinoje, žemės ūkyje ar pramonėje. Mokslinės literatūros apžvalgoje buvo pateikta nemažai būdų pirazolopiridinams gauti, o pagrindiniai iš jų yra panaudoti hidrazinus, vykdyti domino reakcijas ir daugiakomponentes vienos stadijos reakcijas. Dėl visų paminėtų priežasčių, buvo nutarta susintetinti 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinus ir tokiu būdu prisidėti prie reikšmingų mokslo darbų.

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

Medžiagų lydymosi temperatūra buvo nustatyta *Barnstead Electrothermal MEL-TEMP 1002D* ir *BUCHI M-565* aparatais. 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) ir *Bruker Avance III* spektrometru (700 MHz – ^1H BMR, 176 MHz – ^{13}C) 25 °C temperatūroje. Tirpiklio cheminiai poslinkiai δ 7,26 m. d. (^1H BMR (CDCl_3)), δ 77,0 m. d. (^{13}C BMR (CDCl_3)) suintegruoti pagal tetrametilsilaną (TMS), ^{15}N BMR spektrai užrašyti *Bruker Avance III* spektrometru (70,96 MHz), kaip standartas naudotas nitrometanas. Dvidimensiniai H,H ir H,C – koreliaciniai spektrai užrašyti *Bruker Avance III (400 ir 700 MHz)* spektrometrais. Reakcijos eiga stebėta plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant *Merck* firmos plokštes padengtas silikageliu 60 F₂₅₄. Junginiai gryninami su silikagelinu sorbentu *Silica Gel SI 60Å 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. Sintezės atlikimui naudota kaitlentė *Heidolph MR 3001 K*, taip pat *Buchi* distiliatoriaus įranga: *Vacuum controller V-850*, *Heating bath B-491*, *Rotavapor R-210*.

Bendra procedūra 4(a–c) junginiams gauti: atitinkamas 1-(4-pakeistasfenil)-1H-pirazol-3-olas **3 (a–c)** (1 mmol) ištirpinamas DMF (1 ml), esant argono atmosferai, porcijomis suberiamas 60 % natrio hidridas (40 mg, 1 mmol) ir sulašinamas benzilo chloridas (0,11 ml, 1 mmol). Reakcija vykdoma 65 °C temperatūroje, 1 valandą [2]. Reakcijos pabaiga stebima chromatografiškai, jai pasibaigus reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 10 ml). Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami bevandeniu Na_2SO_4 . Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį.

3-(Benziloksi)-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolas (4a)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/5. Gauta balta kristalinė medžiaga.

Išiga: 141,8 mg (51 %).

T_{lyd.}: 90,9–92,2 °C.

^1H BMR (700 MHz, CDCl_3) δ 3,83 (s, 3H, OCH_3), 5,30 (s, 2H, OCH_2), 5,87–5,91 (m, 1H, 4-H), 6,95–6,97 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,32–7,35 (m, 1H, CPh 4-H), 7,36–7,42 (m, 2H, CPh 3,5-H), 7,46–7,50 (m, 2H, CPh 2,6-H), 7,50–7,54 (m, 2H, NPh 2,6-H), 7,61–7,64 (m, 1H, 5-H).

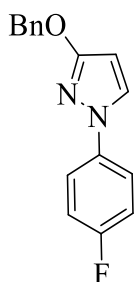
¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃) δ 55,7 (OCH₃); 71,0 (OCH₂); 93,3 (C-4); 114,6 (NPh C-3,5); 119,8 (NPh C-2,6); 127,8 (C-5); 128,1 (CPh C-4); 128,2 (CPh 2,6); 128,6 (CPh C-3,5); 134,2 (NPh C-1); 137,2 (CPh C-1); 157,6 (NPh C-4); 164,2 (C-3).

¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃) δ -186,4 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3031 (CH_{arom}), 2949, 2831 (CH_{alif}), 1543, 1519, 1500, 1483, 1352, 1250, 1051, 1025 (C-O-C, C=C, C-N), 913, 834, 826, 746, 735, 670, 549 (CH=CH mono- ir dipakeistų benzenų) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+Na]⁺) paskaičiuota 303,1104, rasta 303,1104.

3-(Benziloksi)-1-(4-fluorfenil)-1*H*-pirazolas (4b)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/6. Gauta ruda, blizganti kristalinė medžiaga.

Išga: 260,0 mg (97 %).

T_{lyd.}: 55,3–56,5 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30 (s, 2H, OCH₂), 5,89–5,93 (m, 1H, 4-H), 7,06–7,14 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,29–7,35 (m, 1H, CPh 4-H), 7,35–7,42 (m, 2H, CPh 3,5-H), 7,46–7,51 (m, 2H, CPh 2,6-H), 7,53–7,59 (m, 2H, NPh 2,6-H), 7,63–7,67 (m, 1H, 5-H).

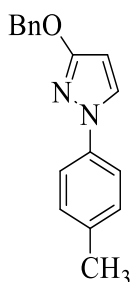
¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ 71,0 (OCH₂); 94,2 (C-4); 116,2 (d, ²J = 22,9 Hz, NPh C-3,5); 119,6 (d, ³J = 8,2 Hz, NPh C-2,6); 127,9 (C-5); 128,14 (CPh C-2,6); 128,18 (CPh C-4); 128,6 (CPh C-3,5); 136,7 (d, ⁴J = 2,7 Hz, NPh C-1); 137,0 (CPh C-1); 160,5 (d, ¹J = 244,5 Hz, NPh C-4); 164,4 (C-3).

¹⁵N BMR (40 MHz, CDCl₃) δ -187,7 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3139 (CH_{arom}), 2926 (CH_{alif}), 1553, 1539, 1490, 1488, 1391, 1361, 1234, 1211, 1065, 1036 (C-F, C-O-C, C=C, C-N), 1029, 836, 756, 745, 733, 695, 612 (CH=CH mono- ir dipakeistų benzenų) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+Na]⁺) paskaičiuota 291,0904, rasta 291,0904.

3-(Benziloksi)-1-(4-metilfenil)-1H-pirazolas (4c)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/6. Gauta rusva kristalinė medžiaga.

Išiga: 149,2 mg (56 %).

T_{lyd.}: 57,1–59,9 °C.

¹H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (s, 3H, CH₃), 5,30 (s, 2H, OCH₂), 5,85–5,88 (m, 1H, 4-H), 7,16–7,22 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,29–7,34 (m, 1H, CPh 4-H), 7,34–7,40 (m, 2H, CPh 3,5-H), 7,44–7,52 (m, 4H, NPh 2,6-H, CPh 2,6-H), 7,65–7,68 (m, 1H, 5-H).

¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃) δ 20,9 (OCH₃); 70,9 (OCH₂); 93,6 (C-4); 117,9 (NPh C-2,6); 127,7 (C-5); 128,10 (CPh C-4); 128,15 (CPh C-2,6); 128,5 (CPh C-3,5); 129,9 (NPh C-3,5); 135,1 (NPh C-4); 137,1 (CPh C-1); 138,1 (NPh C-1); 164,2 (C-3).

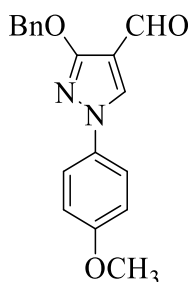
¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃) δ -185,7 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3148, 3030 (CH_{arom}), 2932, 2881 (CH_{alif}), 1548, 1518, 1485, 1451, 1353 (C-O-C, C=C, C-N), 1266, 1234, 1051, 1022, 828, 806, 733, 698 (CH=CH mono- ir dipakeistų benzenų) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+Na]⁺) paskaičiuota 287,1154, rasta 287,1155.

Bendra procedūra 5 (a–c) junginiams gauti: fosforo oksichloridas (0,37 ml, 4 mmol) sumaišomas su *N,N*-dimetilformamidu (0,30 ml, 4 mmol), mišinys šaldomas 15 min. Tada sudedamas atitinkamas 3-(benziloksi)-1-(4-pakeistasfenil)-1H-pirazolas **4 (a–c)** (1 mmol) ir mišinys kaitinamas 65 °C temperatūroje 1 valandą [44]. Reakcijos pabaiga stebima chromatografiškai, jai pasibaigus reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 10 ml). Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami bevandeniu Na₂SO₄. Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį.

3-(Benziloksi)-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolo-4-karbaldehidus (5a)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/2. Gauta balta, puri kristalinė medžiaga.

Išga: 226,1 mg (73 %)

T_{lyd.}: 140,0–141,7 °C.

¹H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ 3,85 (s, 3H, OCH₃), 5,43 (s, 2H, OCH₂), 6,95–7,00 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,33–7,37 (m, 1H, CPh 4-H), 7,39–7,43 (m, 2H, CPh 3,5-H), 7,50–7,53 (m, 2H, CPh 2,6-H), 7,54–7,57 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,16 (s, 1H, 5-H), 9,86 (s, 1H, CHO).

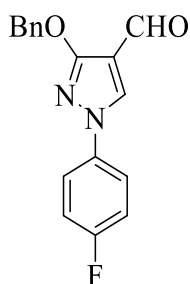
¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃) δ 55,7 (OCH₃); 71,2 (OCH₂); 111,2 (C-4); 114,8 (NPh C-3,5); 120,6 (NPh C-2,6); 128,3 (CPh C-2,6); 128,4 (CPh C-4); 128,6 (CPh C-3,5); 129,2 (C-5); 132,8 (NPh C-1); 136,3 (CPh C-1); 158,9 (NPh C-4); 163,7 (C-3); 183,4 (CHO).

¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃) δ -179,1 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3093, 3034 (CH_{arom}), 2835 (CH_{alif}), 1662 (C=O), 1557, 1520, 1505 1497, 1359, 1249 (C-O-C, C=C, C-N), 1212, 1202, 829, 627 (CH=CH mono- ir dipakeistų banzenų) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+Na]⁺) paskaičiuota 331,1053, rasta 331,1053.

3-(Benziloksi)-1-(4-fluorfenil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidas (5b)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/2. Gauta balta kristalinė medžiaga.

Išga: 241,8 mg (82 %).

T_{lyd.}: 171,9–172,9 °C.

¹H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ 5,44 (s, 2H, OCH₂), 7,14–7,20 (m, 2H, NPh 3,5 -H), 7,34–7,38 (m, 1H, CPh 4-H), 7,39–7,43 (m, 2H, CPh 3,5-H), 7,49–7,54 (m, 2H, CPh 2,6-H), 7,60–7,65 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,20 (s, 1H, 5-H), 9,88 (s, 1H, CHO).

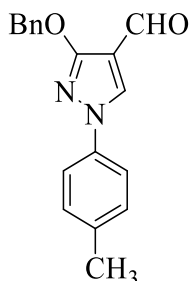
¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃) δ 71,3 (OCH₂); 111,7 (C-4); 116,6 (d, ²J = 23,2 Hz, NPh C-3,5); 120,8 (d, ³J = 8,4 Hz, NPh C-2,6); 128,3 (CPh C-2,6); 128,5 (CPh C-4); 128,7 (CPh C-3,5); 129,5 (C-5); 135,5 (d, ⁴J = 3,0 Hz, NPh C-1); 136,2 (CPh C-1); 161,6 (d, ¹J = 247,7 Hz, NPh C-4); 163,8 (C-3); 183,4 (CHO).

¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃) δ -181,0 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm^{-1} : 3128, 3097 (CH_{arom}), 2963, 2954, 2916 (CH_{alif}), 1662 ($\text{C}=\text{O}$), 1559, 1519, 1505, 1495, 1454, 1357, 1297 (C-F , C-O-C , $\text{C}=\text{C}$, C-N), 1226, 1218, 1205, 836, 830, 208, 696 ($\text{CH}=\text{CH}$ mono- ir dipakeistų banzenų) cm^{-1} .

HRMS (ESI) ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) paskaičiuota 319,0853, rasta 319,0853.

3-(Benziloksi)-1-(4-metilfenil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidas (5c)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/2. Gauta balta, puri kristalinė medžiaga.

Išiga: 163,8 mg (56 %).

T_{lyd.}: 123,0–123,6 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,39 (s, 3H, CH_3), 5,44 (s, 2H, OCH_2), 7,23–7,29 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,32–7,38 (m, 1H, CPh 4-H), 7,38–7,44 (m, 2H, CPh 3,5-H), 7,49–7,55 (m, 4H, NPh 2,6-H, CPh 2,6-H), 8,22 (s, 1H, 5-H), 9,87 (s, 1H, CHO).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ 21,1 (OCH_3); 71,2 (OCH_2); 111,3 (C-4); 118,9 (NPh C-2,6); 128,3 (CPh C-2,6); 128,4 (CPh C-4); 128,6 (CPh C-3,5); 129,2 (C-5); 130,2 (NPh C-3,5); 136,3 (CPh C-1); 136,9 (NPh C-1); 137,4 (NPh C-4); 163,7 (C-3); 183,4 (CHO).

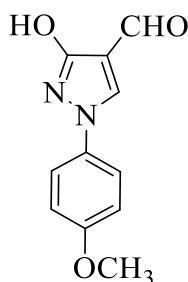
¹⁵N BMR (40 MHz, CDCl_3) δ -178,8 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm^{-1} : 3098 (CH_{arom}), 2820 (CH_{alif}), 1667 ($\text{C}=\text{O}$), 1558, 1506, 1364, 1225, 1204 (C-O-C , $\text{C}=\text{C}$, C-N), 1010, 817, 735 ($\text{CH}=\text{CH}$ mono- ir dipakeistų benzenų) cm^{-1} .

HRMS (ESI) ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) paskaičiuota 315,1104, rasta 315,1104.

Bendra procedūra 6 (a–c) junginiams gauti: atitinkamas 3-(benziloksi)-1-(4-pakeistasfenil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidas **5 (a–c)** (1 mmol) ištirpinamas toluene (0,076 ml, 1 mmol), sulašinama trifluoracto rūgštis (0,076 ml, 1 mmol), reakcija vykdoma 24 valandas kambario temperatūroje [44]. Reakcijos pabaiga stebima chromatografiškai, jai pasibaigus reakcijos mišinys nugarinamas, praskiedžiamas toluenu ir vėl nugarinamas (5 x 20 ml). Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį.

3-Hidroksi-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolo-4-karbaldehidas (6a)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/1. Gauta ruda, blizgi kristalinė medžiaga.

Išiga: 199,9 mg (92 %).

T_{lyd.}: 185,6–190,0 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,85 (s, 1H, OCH₃), 6,96–7,01 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,53–7,59 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,06 (s, 1H, 5-H), 9,89 (s, 1H, CHO).

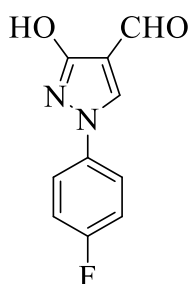
¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ 55,7 (OCH₃); 109,6 (C-4); 114,9 (NPh C-3,5); 121,0 (NPh C-2,6); 129,5 (C-5); 132,5 (NPh C-1); 159,2 (NPh C-4); 163,7 (C-3); 186,1 (CHO).

¹⁵N BMR (40 MHz, CDCl₃) δ -178,4 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3272 (OH), 3122 (C_{arom}), 2962, (C_{alif}), 1658 (C=O), 1574, 1517, 1498, 1459, 1428, 1304, 1252, 1177 (C-O-C, C=C, C-N), 1169, 1042, 1024, 828, 794 (CH=CH monopakeisto benzeno) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+Na]⁺) paskaičiuota 241,0584, rasta 241,0584.

1-(4-Fluorfenil)-3-hidroksi-1H-pirazolo-4-karbaldehidas (6b)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/2. Gauta balta kristalinė medžiaga.

Išiga: 173,9 mg (84 %).

T_{lyd.}: 210,2–210,5 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12–7,22 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,61–7,68 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,11 (s, 1H, 5-H), 9,91 (s, 1H, CHO).

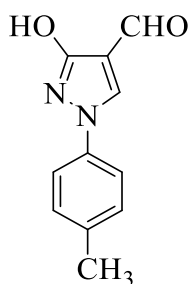
¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ 110,0 (C-4); 116,7 (d, ²J = 23,2 Hz, NPh C-3,5); 121,3 (d, ³J = 8,6 Hz, NPh C-2,6); 129,8 (C-5); 135,3 (d, ⁴J = 2,9 Hz, NPh C-1); 161,9 (d, ¹J = 284,4 Hz, NPh C-4); 163,7 (C-3); 186,2 (CHO).

¹⁵N BMR (40 MHz, CDCl₃) δ -180,2 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3102 (OH), 3077 (CH_{arom}), 1673 (C=O), 1594, 1539, 1521 (C-F, C=C, C-N), 1316, 1223, 1156, 827 (CH=CH monopakeisto benzeno) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+Na]⁺) paskaičiuota 229,0384, rasta 229,0384.

3-Hidroksi-1-(4-metilfenil)-1H-pirazolo-4-karbaldehidas (6c)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/2. Gauta kreminės spalvos kristalinė medžiaga.

Išga: 173,9 mg (86 %).

T_{lyd}: 213,7–214,9 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (s, 3H, CH₃), 7,23–7,27 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,49–7,56 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,12 (s, 1H, 5-H), 9,89 (s, 1H, CHO).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21,1 (CH₃); 109,8 (C-4); 119,3 (NPh C-2,6); 129,6 (C-5); 130,3 (NPh C-3,5); 136,6 (NPh C-1); 137,9 (NPh C-4); 163,7 (C-3); 186,0 (CHO).

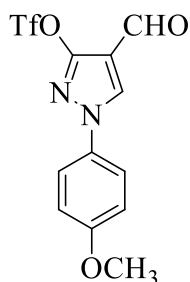
¹⁵N BMR (40 MHz, CDCl₃) δ -178,3 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3107 (OH), 3039 (CH_{arom}), 2950, 2852, 2707, 2574 (CH_{alif}), 1681 (C=O), 1601, 1587, 1537, 1524 (C=C, C-N), 1319, 1220, 812 (CH=CH monopakeisto benzeno) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+Na]⁺) paskaičiuota 225,0635, rasta 225,0634.

Bendra procedūra 7 (a–c) junginiams gauti: atitinkamas 3-hidroksi-1-(4-pakeistasfenil)-1H-pirazolo-4-karbaldehidus **6 (a–c)** (1 mmol) ištirpinamas dichlormetane (1 ml), sulašinamas trietilaminas (0,167 ml, 1,2 mmol). Tada, porcijomis sulašinamas trifluormetansulfoninės rūgšties anhidridas (0,167 ml, 1 mmol) ir reakcija vykdoma 1 valandą kambario temperatūroje [44]. Reakcijos pabaiga stebima chromatografiškai, jai pasibaigus reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 10 ml). Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami bevandeniu Na₂SO₄. Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį.

4-Formil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-3-il trifluormetansulfonatas (7a)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/3. Gauta balta kristalinė medžiaga.

Išiga: 269,7 mg (77 %).

T_{lyd.}: 65,2–66,5 °C.

¹H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ 3,87 (s, 3H, OCH₃), 6,98–7,04 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,54–7,59 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,29 (s, 1H, 5-H), 9,90 (s, 1H, CHO).

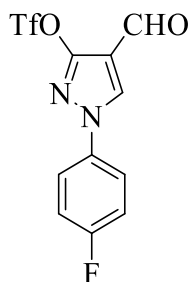
¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃) δ 55,8 (OCH₃); 114,5 (C-4); 115,0 (NPh C-3,5); 118,77 (d, ¹J = 321,5 Hz, CF₃); 121,3 (NPh C-2,6); 130,8 (C-5); 131,8 (NPh C-1); 152,1 (C-3); 160,0 (NPh C-4); 181,2 (CHO).

¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃) δ -170,7 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3138, 3096 (CH_{arom}), 2946, 2840 (CH_{alif}), 1683 (C=O), 1556, 1518, 1465, 1427, 1254, 1233, 1175, 1135 (C-F, C-O-C, C=C, C-N), 1027, 883, 832, 604 (CH=CH monopakeisto benzeno) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+Na]⁺) paskaičiuota 373,0078, rasta 373,0076.

1-(4-Fluorfenil)-4-formil-1H-pirazol-3-il trifluormetansulfonatas (7b)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/2. Gauta balta kristalinė medžiaga.

Išiga: 182,5 mg (54 %).

T_{lyd.}: 80,2–80,4 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19–7,25 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,63–7,69 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,35 (s, 1H, 5-H), 9,92 (s, 1H, CHO).

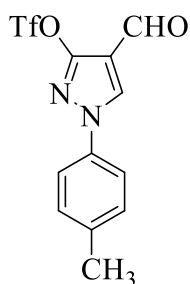
¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ 114,9 (C-4); 117,0 (d, ²J = 23,4 Hz, NPh C-3,5); 118,7 (¹J = 321,3 Hz, CF₃); 121,7 (d, ³J = 8,7 Hz, NPh C-2,6); 131,1 (C-5); 134,6 (d, ⁴J = 3,1 Hz, NPh C-1); 152,4 (C-3); 162,5 (d, ¹J = 249,8 Hz, NPh C-4); 181,0 (CHO).

¹⁵N BMR (40 MHz, CDCl₃) δ -172,6 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3132, 3093 (CH_{arom}), 1678 (C=O), 1557, 1517, 1463, 1434, 1392, 1252, 1229 (C-F, C=C, C-N), 1203, 1146, 954, 887, 838, 802, 768, 733, 617, 516 (CH=CH monopakeisto benzeno) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+Na]⁺) paskaičiuota 360,9877, rasta 360,9877.

4-Formil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-il trifluormetansulfonatas (7c)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/6. Gauta balta kristalinė medžiaga.

Išga: 332,1 mg (99 %).

T_{lyd.}: 89,6–90,6 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,42 (s, 3H, CH₃), 7,28–7,35 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,50–7,58 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,35 (s, 1H, 5-H), 9,91 (s, 1H, CHO).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21,2 (CH₃); 114,6; (C-4); 118,7 (d, J = 321,3 Hz, CF₃); 119,6 (NPh C-2,6); 130,5 (NPh C-3,5); 130,8 (C-5); 136,1 (NPh C-1); 139,1 (NPh C-4); 152,2 (C-3); 181,1 (CHO).

¹⁵N BMR (40 MHz, CDCl₃) δ -170,3 (N-1), nerastas (N-2).

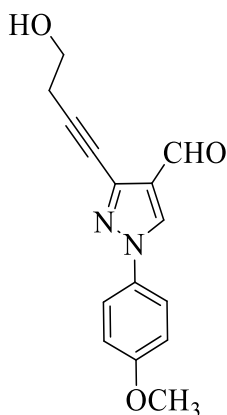
IR (KBr), ν cm⁻¹: 3138, 3100 (CH_{arom}), 2924, 2865 (CH_{alif}), 1681 (C=O), 1557, 1520, 1461, 1429 1236, 1215 (C-F, C=C, C-N), 1136, 885, 603 (CH=CH monopakeisto benzeno) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+Na]⁺) paskaičiuota 357,0127, rasta 357,0127.

Bendra procedūra 8–13 junginiams gauti: 1-(4-fluorfenil)-4-formil-1H-pirazol-3-il trifluormetansulfonatas **7 (a–c)** (1 mmol) ištirpinamas sausame *N,N*-dimetilformamide (1 ml) esant argono atmosferai. Sulašinamas trietilaminas (0,698 ml, 5 mmol), tada atitinkamas acetilenas, sudedamas katalizatorius PdCl₂(PPh₃)₂ (70,2 mg, 0,1 mmol) ir vario jodidas (38 mg, 0,2 mmol). Reakcija vykdoma 1 valandą mikrobangų reaktoriuje esant 150 W galiai ir 65 °C temperatūrai [2]. Reakcijos pabaiga stebima chromatografiškai, jai pasibaigus reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 10 ml). Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami

bevandeniū Na₂SO₄. Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį.

3-(4-Hidroksibut-1-in-1-il)-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolo-4-karbaldehidas (8)



Reakcijoje naudojamas 1-butinolis. Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/2. Gauta gelsva kristalinė medžiaga.

Išga: 216 mg (80 %).

T_{lyd.}: 104,9–108,1 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,74–2,80 (m, 2H, OHCH₂CH₂), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 3,87–3,93 (m, 2H, OHCH₂CH₂), 6,97–7,02 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,58–7,64 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,29 (s, 1H, 5-H), 9,97 (s, 1H, CHO).

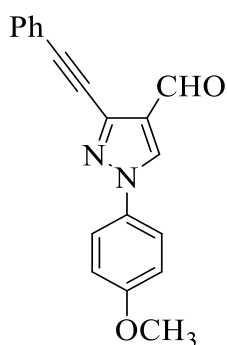
¹³C BMR(101 MHz, CDCl₃) δ 24,1 (OHCH₂CH₂); 55,7 (OCH₃); 60,8 (OHCH₂CH₂); 74,7 (OHCH₂CH₂C≡C); 93,6 (OHCH₂CH₂C≡C); 114,9 (NPh C-3,5); 121,5 (NPh C-2,6); 125,6 (C-4); 129,4 (C-5); 132,3 (NPh C-1); 137,8 (C-3); 159,6 (NPh C-4); 184,3 (CHO).

¹⁵N BMR (40 MHz, CDCl₃) δ -159,6 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3400 (OH), 3321, 3115 (CH_{arom}), 2941, 2918, 2844 (CH_{alif}), 2238, 1686 (C=O), 1617, 1536, 1522, 1434, 1252 (C≡C, C-O-C, C=C, C-N), 1215, 1181, 1043, 1018, 826 (CH=CH monopakeisto benzeno) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+Na]⁺) paskaičiuota 293,0897, rasta 293,0897.

3-(Feniletinil)-1-(4-metoksifenil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehydas (9)



Reakcijoje naudojamas 1-fenilacetenas. Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/2. Gauta gelsva kristalinė medžiaga.

Išeiga: 89 mg (79 %)

T_{lyd.}: 141,6–145,8 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,86 (s, 3H, OCH₃), 6,97–7,02 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,37–7,42 (m, 3H, CPh 4-H, CPh 3,5-H), 7,59–7,63 (m, 2H, CPh 2,6-H), 7,63–7,67 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,34 (s, 1H, 5-H), 10,09 (s, 1H, CHO).

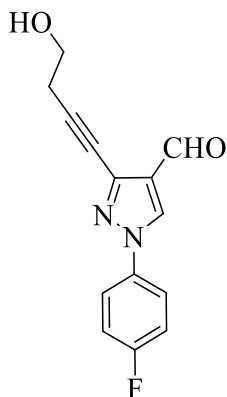
¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ 55,7 (OCH₃); 78,9 (PhC≡C); 94,8 (PhC≡C); 114,8 (NPh C-3,5); 121,6 (NPh C-2,6); 121,9 (CPh C-1); 125,8 (C-4); 128,5 (C-5); 128,6 (CPh C-3,5); 129,4 (CPh C-4); 132,1 (CPh C-2,6); 132,4 (NPh C-1); 138,4 (C-3); 159,6 (NPh C-4); 184,5 (CHO).

¹⁵N BMR (40 MHz, CDCl₃) δ -158,2 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3123 (CH_{arom}), 2924 (CH_{alif}), 2218, 1676 (C=O), 1528, 1518, 1259 (C≡C, C-O-C, C=C, C-N), 1217, 830, 758 (CH=CH mono- ir dipakeistų benzenų) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+Na]⁺) paskaičiuota 325,0948, rasta 325,0947.

1-(4-Fluorfenil)-3-(4-hidroksibut-1-in-1-il)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehydas (10)



Reakcijoje naudojamas 1-butinolis. Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/3. Gauta balta kristalinė medžiaga.

Išga: 147,7 mg (57 %).

T_{lyd.}: 152,6–153,2 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,74–2,82 (m, 2H, OHCH₂CH₂), 3,87–3,94 (m, 2H, OHCH₂CH₂), 7,15–7,23 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,65–7,72 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,33 (s, 1H, 5-H), 9,98 (s, 1H, CHO).

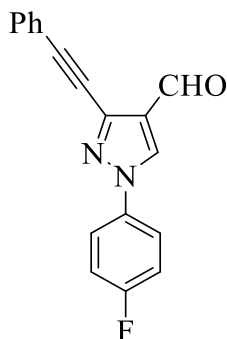
¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ 24,1 (OHCH₂CH₂); 60,8(OHCH₂CH₂); 72,4 (OHCH₂CH₂C≡C); 94,0 (OHCH₂CH₂C≡C); 116,8 (d, ²J = 23,3 Hz, NPh C-3,5); 121,8 (d, ³J = 8,6 Hz, NPh C-2,6); 125,9 (C-4); 129,5 (C-5); 135,1 (d, ⁴J = 3,2 Hz, NPh C-1); 138,1 (C-3); 162,2 (d, ¹J = 248,9 Hz, NPh C-4); 184,2 (CHO).

¹⁵N BMR (40 MHz, CDCl₃) δ -161,6 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3441 (OH), 3126 (CH_{arom}), 2921, 2849 (CH_{alif}), 2241 (C≡C), 1662 (C=O), 1535, 1525, 1233 (C-F, C=C, C-N), 1226, 1217, 1162, 1049, 836, 804 (CH=CH monopakeisto benzeno) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+Na]⁺) paskaičiuota 281,0697, rasta 281,0697.

3-(Feniletinil)-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazolo-4-karbaldehidas (11)



Reakcijoje naudojamas 1-fenilacetenas. Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/6. Gauta gelsva kristalinė medžiaga.

Išga: 284,4 mg (98 %).

T_{lyd.}: 166,1–167,2 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17–7,24 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,37–7,43 (m, 3H, CPh 4-H, CPh 3,5-H), 7,60–7,65 (m, 2H, CPh 2,6-H), 7,70–7,77 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,38 (s, 1H, 5-H), 10,11 (s, 1H, CHO).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ 78,6 (PhC≡C); 95,2(PhC≡C); 116,8 (d, ²J = 23,2 Hz, NPh C-3,5); 121,7 (CPh C-1); 121,9 (d, ³J = 8,6 Hz, NPh C-2,6); 126,0 (C-4); 128,6 (CPh C-3,5); 128,7 (C-5);

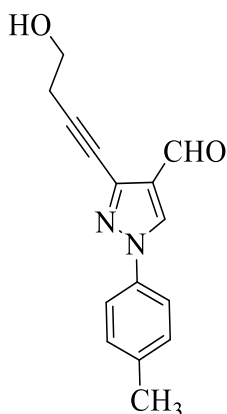
129,5 (CPh C-4); 132,1 (CPh C-2,6); 135,2 (d, $^4J = 3,2$ Hz, NPh C-1); 138,7 (C-3); 162,3 (d, $^1J = 249,1$ Hz, NPh C-4); 184,4 (CHO).

^{15}N BMR (40 MHz, CDCl_3) δ -160,3 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm^{-1} : 3117 (CH_{arom}), 2832 (CH_{alif}), 2223 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1527, 1517, 1502, 1235, 1220 (C-F, C=C, C-N), 1052, 835, 756, 688, 516 ($\text{CH}=\text{CH}$ mono- ir dipakeistų benzenų) cm^{-1} .

HRMS (ESI) ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) paskaičiuota 313,0748, rasta 313,0748.

3-(4-Hidroksibut-1-in-1-il)-1-(4-metilfenil)-1H-pirazolo-4-karbaldehydas (12)



Reakcijoje naudojamas 1-butinolis. Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/2. Gauta gelsva kristalinė medžiaga.

Išgaiga: 89,0 mg (54 %)

T_{lyd.}: 132,8–133,3 °C.

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (s, 3H, CH_3), 2,74–2,81 (m, 2H, OHCH_2CH_2), 3,86–3,94 (m, 2H, OHCH_2CH_2), 7,25–7,29 (m, 2H, NPh 2,6-H), 7,55–7,60 (m, 2H, NPh 3,5-H), 8,34 (s, 1H, CHO).

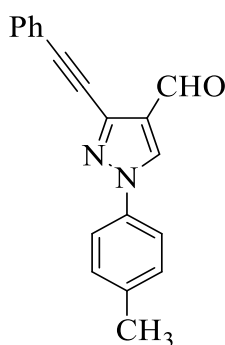
^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ 21,1 (CH_3); 24,1 (OHCH_2CH_2); 60,9 (OHCH_2CH_2); 72,7 ($\text{OHCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$); 93,6 ($\text{OHCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$); 119,8 (NPh C-2,6); 125,7 (C-4); 129,4 (C-5); 130,3 (NPh C-3,5); 136,5 (NPh C-1); 137,8 (C-3); 138,5 (NPh C-4); 184,2 (CHO).

^{15}N BMR (40 MHz, CDCl_3) δ -158,8 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm^{-1} : 3427 (OH), 3119 (CH_{arom}), 2953, 2924, 2852 (CH_{alif}), 2242 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1678 ($\text{C}=\text{O}$), 1532, 1467, 1362 (C=C, C-N), 1224, 1210, 1185, 1058, 1052, 956, 833, 819, 788 ($\text{CH}=\text{CH}$ monopakeisto benzeno) cm^{-1} .

HRMS (ESI) ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) paskaičiuota 277,0948, rasta 277,0947.

3-(Feniletinil)-1-(4-metilfenil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehydas (13)



Reakcijoje naudojamas 1-fenilacetenas. Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/4. Gauta gelsva kristalinė medžiaga.

Išgaiga: 247,9 mg (87 %).

T_{lyd.}: 127,6–130,5 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,42 (s, 1H, CH₃), 7,28–7,33 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,38–7,42 (m, 3H, CPh 4-H, CPh 3,5-H), 7,60–7,66 (m, 4H, NPh 2,6-H, CPh 2,6-H), 8,40 (s, 1H, 5-H), 10,10 (s, 1H, CHO).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21,2 (CH₃); 78,9 (PhC≡C); 94,9 (PhC≡C); 119,9 (NPh C-2,6); 121,9 (CPh C-3,5); 125,8 (C-4); 128,5 (CPh C-1); 128,6 (C-5); 129,4 (CPh C-4); 130,4 (NPh C-3,5); 132,1 (CPh C-2,6); 136,6 (NPh C-1); 138,5 (C-3); 138,6 (NPh C-4); 184,5 (CHO).

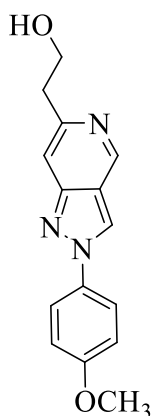
¹⁵N BMR (40 MHz, CDCl₃) δ -157,9 (N-1), nerastas (N-2).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3122 (CH_{arom}), 2922 (CH_{alif}), 2222 (C≡C), 1679 (C=O), 1527, 1517, 1220 (C=C, C-N), 816, 756, 691, 512 (CH=CH mono- ir dipakeistų benzenų) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+Na]⁺) paskaičiuota 309,0998, rasta 309,0998.

Bendra procedūra 14–19 junginiams gauti: pirazolkarbaldehydai **8–13** (1 mmol) ištirpinami metanolyje, mišinys atšaldomas iki -78 °C temperatūros, prileidžiama amoniako dujų. Reakcija vykdoma autoklave 120 °C laipsnių temperatūroje [44]. Reakcijos pabaiga stebima chromatografiškai. Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant dichlormetano ir metanolio arba etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį.

2-[2-(4-Metoksifenil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]etan-1-olas (14)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant dichlormetano ir metanolio tirpiklių mišinį santykiu 100/5. Gauta gelsva kristalinė medžiaga.

Išeiga: 223,5 mg (83 %).

T lyd.: 183,9–184,5 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,05–3,18 (m, 2H, OHCH₂CH₂), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 3,97–4,15 (m, 2H, OHCH₂CH₂), 7,01–7,10 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,44 (s, 1H, 7-H), 7,73–7,87 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,49 (s, 1H, 3-H), 9,14 (s, 1H, 4-H).

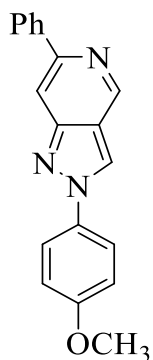
¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ 39,5 (OHCH₂CH₂); 55,8 (OCH₃); 62,7 (OHCH₂CH₂); 109,2 (C-7); 114,9 (NPh C-3,5); 119,5 (C-3a); 121,9 (C-3); 122,9 (NPh C-2,6); 133,5 (NPh C-1); 146,3 (C-4); 151,1 (C-7a); 153,5 (C-6); 160,1 (NPh C-4).

¹⁵N BMR (40 MHz, CDCl₃) δ nerastas (N-1), -146,1 (N-2), nerastas (N-5).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3420 (OH), 3183, 3092 (CH_{arom}), 2865 (CH_{alif}), 1626, 1298, 1523 (C-O-C, C=C, C-N), 1049, 1035, 945, 829, 522 (CH=CH monopakeisto benzeno) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+H]⁺) paskaičiuota 270,1237, rasta 270,1237.

6-Fenil-2-(4-metoksifenil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridinas (15)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/2. Gauta gelsva kristalinė medžiaga.

Išėiga: 139,0 mg (89 %).

T_{lyd.}: 147,9–150,8 °C.

¹H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ 3,88 (s, 3H, OCH₃), 7,02–7,08 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,37–7,43 (m, 1H, CPh 4-H), 7,46–7,53 (m, 2H, CPh 3,5-H), 7,80–7,86 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,01 (s, 1H, 7-H), 8,05–8,10 (m, 2H, CPh 2,6-H), 8,49 (s, 1H, 3-H), 9,32 (s, 1H, 4-H).

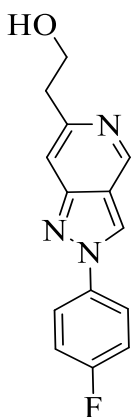
¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃) δ 55,7 (OCH₃); 107,1 (C-7); 114,9 (NPh C-3,5); 119,8 (C-3a); 121,7 (C-3); 122,8 (NPh C-2,6); 127,1 (CPh C-2,6); 128,4 (CPh C-4); 128,8 (CPh C-3,5); 133,5 (NPh C-1); 140,1 (CPh C-1); 146,9 (C-4); 151,3 (C-6); 151,6 (C-7a); 160,0 (NPh C-4).

¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃) δ nerastas (N-1), -145,8 (N-2), nerastas (N-5).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3062, 3000 (CH_{arom}), 2938 (CH_{alif}), 1619, 1519, 1482, 1272, 1251, 1230, 1049 (C-O-C, C=C, C-N), 833, 793, 748, 699 (CH=CH mono- ir dipakeistų benzenų) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+H]⁺) paskaičiuota 302,1287, rasta 302,1288.

2-[2-(4-Fluorfenil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]etan-1-olas (16)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant dichlormetano ir metanolio tirpiklių mišinį santykiu 100/5. Gauta rusva kristalinė medžiaga.

Išėiga: 179,4 mg (70 %).

T_{lyd.}: 187,0–187,3 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,07–3,20 (m, 2H, OHCH₂CH₂), 3,99–4,10 (m, 2H, OHCH₂CH₂), 7,23–7,29 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,52 (s, 1H, 7-H), 7,84–7,94 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,63 (s, 1H, 3-H), 9,25 (s, 1H, 4-H).

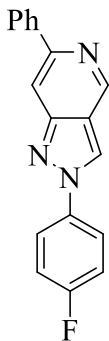
¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ 39,0 (OHCH₂CH₂); 62,5 (OHCH₂CH₂); 110,2 (C-7); 117,0 (d, ²J = 23,2 Hz, NPh C-3,5); 119,1 (C-3a); 123,2 (C-3); 123,4 (d, ³J = 8,7 Hz, NPh C-2,6); 136,1 (d, ⁴J = 3,1 Hz, NPh C-1); 146,1 (C-4); 151,3 (C-7a); 152,9 (C-6); 162,9 (d, ¹J = 250,2 Hz, NPh C-4).

¹⁵N BMR (40 MHz, CDCl₃) δ nerastas (N-1), -145,8 (N-2), -106,7 (N-5).

IR (KBr), ν cm^{-1} : 3203 (OH), 3101 (CH_{arom}), 2939, 2880, 2793 (CH_{alif}), 1675, 1659, 1633, 1522, 1240, 1212, 1158 (C-F, C=C, C-N), 1053, 839, 832 ($\text{CH}=\text{CH}$ monopakeisto benzeno) cm^{-1} .

HRMS (ESI) ($[\text{M}+\text{H}]^+$) paskaičiuota 258,1037, rasta 258,1037.

6-Fenil-2-(4-fluorfenil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridinas (17)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/1. Gauta balta kristalinė medžiaga.

Išga: 242,0 mg (84 %).

T_{lyd.}: 194,3–197,8 °C.

¹H BMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7,21–7,28 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,38–7,43 (m, 1H, CPh 4-H), 7,47–7,54 (m, 2H, CPh 3,5-H), 7,85–7,93 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,01 (s, 1H, 7-H), 8,05–8,12 (m, 2H, CPh 2,6-H), 8,51 (s, 1H, 3-H), 9,32 (s, 1H, 4-H).

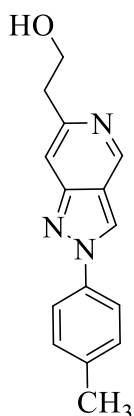
¹³C BMR (176 MHz, CDCl_3) δ 107,1 (C-7); 116,86 (d, $^2J = 23,0$ Hz, NPh C-3,5); 119,8 (C-3a); 122,0 (C-3); 123,26 (d, $^3J = 8,5$ Hz, NPh C-2,6); 127,1 (CPh C-2,6); 128,5 (CPh C-4); 128,8 (CPh C-3,5); 136,37 (d, $^1J = 3,2$ Hz, NPh C-1); 140,0 (CPh C-1); 147,1 (C-4); 151,5 (C-6); 151,6 (7a); 162,64 (d, $^4J = 249,6$ Hz, NPh C-4).

¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl_3) δ nerastas (N-1), -148,1 (N-2), -85,2 (N-5).

IR (KBr), ν cm^{-1} : 3147, 3059 (CH_{arom}), 2922 (CH_{alif}), 1625, 1518, 1481, 1240, 1221, 1198, 1011 (C-F, C=C, C-N), 843, 769, 747, 696 ($\text{CH}=\text{CH}$ mono- ir dipakeistų benzenų) cm^{-1} .

HRMS (ESI) ($[\text{M}+\text{H}]^+$) paskaičiuota 290,1088, rasta 290,1088.

2-[2-(4-Metilfenil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]etan-1-olis (18)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant dichlormetano ir metanolio tirpiklių mišinį santykiu 100/5. Gauta balta kristalinė medžiaga.

Išeiga: 75,9 mg (30 %).

T_{lyd.}: 194,6–195,7 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,45 (s, 3H, CH₃), 3,06–3,18 (m, 2H, OHCH₂CH₂), 3,98–4,12 (m, 2H, OHCH₂CH₂), 7,31–7,38 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,45 (s, 1H, 7-H), 7,72–7,81 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,54 (s, 1H, 3-H), 9,15 (s, 1H, 4-H).

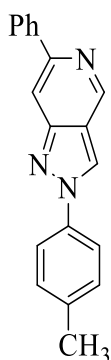
¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21,2 (CH₃); 39,5 (OHCH₂CH₂); 62,7 (OHCH₂CH₂); 109,3 (C-7); 119,5 (C-3a); 121,3 (NPh C-2,6); 122,0 (C-3); 130,4 (NPh C-3,5); 137,7 (NPh C-1); 139,2 (NPh C-4); 145,1 (C-4); 151,2 (C-7a); 152,8 (C-6).

¹⁵N BMR (40 MHz, CDCl₃) δ nerastas (N-1), -145,9 (N-2), nerastas (N-5).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3445 (OH), 3237 (CH_{arom}), 2864 (CH_{alif}), 1626, 1517, 1363, 1316, 1201, 1054, 1030 (C=C, C-N), 942, 844, 820, 752 (CH=CH monopakeisto benzeno) cm⁻¹.

HRMS (ESI) ([M+H]⁺) paskaičiuota 254,1288, rasta 254,1288.

6-Fenil-2-(4-metilfenil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridinas (19)



Reakcijos mišinys gryninamas chromatografinės kolonėlės metodu, naudojant etilacetato ir heksano tirpiklių mišinį santykiu 1/2. Gauta gelsva kristalinė medžiaga.

Išeiga: 211,1 mg (74 %).

T_{lyd.}: 226,4–228,1 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,45 (s, 3H, CH₃), 7,33–7,39 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,39–7,43 (m, 1H, CPh 4-H), 7,46–7,53 (m, 2H, CPh 3,5-H), 7,78–7,83 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8,02 (s, 1H, 7-H), 8,06–8,11 (m, 2H, CPh 2,6-H), 8,56 (s, 1H, 3-H), 9,32 (s, 1H, 4-H).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21,2 (CH₃); 107,1 (C-7); 119,8 (C-3a); 121,2 (NPh C-2,6); 121,8 (C-3); 127,1 (CPh C-2,6); 128,4 (CPh C-4); 128,8 (CPh C-3,5); 130,4 (NPh C-3,5); 137,8 (NPh C-1); 139,1 (NPh C-4); 140,1 (CPh C-1); 147,0 (C-4); 151,3 (C-6); 151,7 (C-7a).

¹⁵N BMR (40 MHz, CDCl₃) δ nerastas (N-1), -145,6 (N-2), -86,5 (N-5).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3139 (CH_{arom}), 2053, 2961, 2925 2852 (CH_{alif}), 1897, 1735, 1618, 1593, 1525, 1481, 1372, 1330, 1229, 1198, 1109, 1041, 1011 (C=C, C-N), 916, 875, 819, 797, 752, 746 (CH=CH mono- ir dipakeistų benzenų) cm⁻¹.

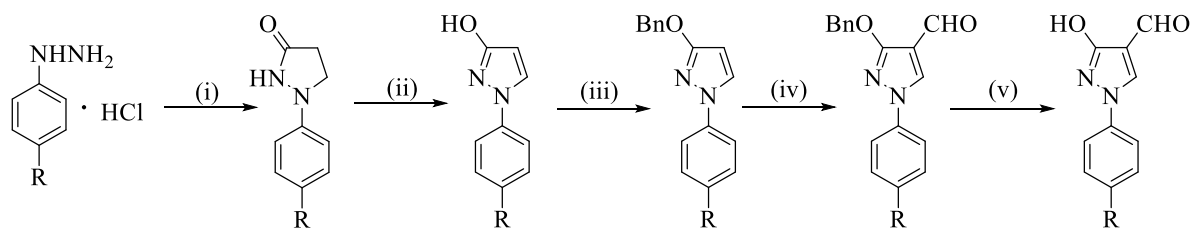
HRMS (ESI) ([M+H]⁺) paskaičiuota 286,1339, rasta 286,1339.

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

3.1. Pradinių 3-hidroksi-pirazolo-4-karbaldehidų sintezė

Analizuojant naujausias publikacijas [2] buvo pastebėta, kad pirazolo-4-karbaldehidai yra vertinga pradinė medžiaga įvairių funkcionalizuotųjų, kondensuotųjų ir biologiškai aktyvių ciklinių pirazolo darinių sintezei.

Pradiniai pirazolokarbaldehidai gauti gerai žinomu sintezės keliu (žr. 3.1 schemą), aprašytu KTU mokslininkės E. Arbačiauskienės straipsnyje [44].



1a R=OCH ₃	2a R=OCH ₃ (65%)	3a R=OCH ₃ (66%)	4a R=OCH ₃ (51%)	5a R=OCH ₃ (73%)	6a R=OCH ₃ (92%)
1b R=F	2b R=F (67%)	3b R=F (69%)	4b R=F (97%)	5b R=F (77%)	6b R=F (96%)
1c R=Me	2c R=Me (95%)	3c R=Me (58%)	4c R=Me (56%)	5c R=Me (56%)	6c R=Me (86%)

Reakcijų sąlygos: (i) tolueno ir MeOH mišinys (1:1), KOtBu, akrilatas, 50 °C, 24 val; (ii) DMF, FeCl₃, 85 °C, 1–2 val; (iii) NaH, benzilchloridas, DMF, 0–65 °C, 1 val; (iv) POCl₃, DMF, 0–65 °C, 1 val; (v) TFA, toluenas, t_{kamb} , 24 val.

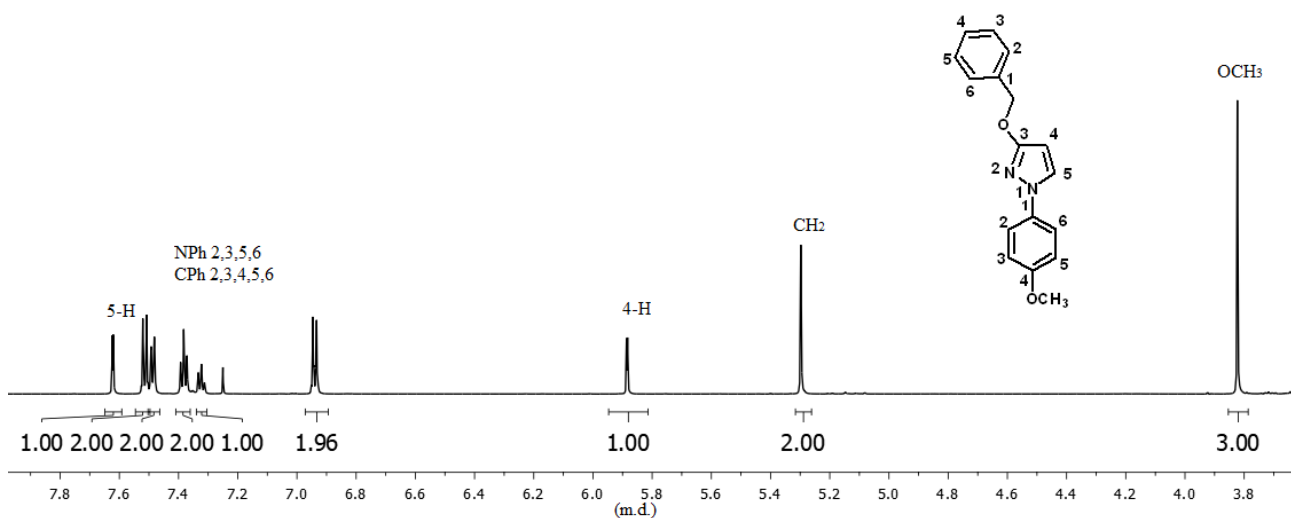
3.1 schema. Pradinių hidroksikarbaldehidų sintezė

Panaudojant komerciškai prieinamus hidrazinų hidrochloridus **1a–c** ciklizacijos reakcijose su etilakrilatu buvo susintetinti pirazolidin-3-onai **2a–c** [45]. Šių reakcijų metu buvo pastebėta, kad reaguojant 4-metoksifenilhidrazinui **1a** reakcijos metu susidaro ketono ir hidroksipirazolo mišinys (**2a** ir **3a**) santykiu 1:1, kai reakcija atliekama su 4-fluorfenilhidrazinu **1b**, susidaro ketono ir hidroksipirazolo mišinys (**2b** ir **3b**) santykiu 1:2, o ciklizacijos reakcijoje naudojant 4-metilfenilhidraziną **1c** buvo gautas ketonas **2c** – šiuo atveju vyko regioselektyvi reakcija. Manoma, kad skirtingas reakcijų eigas lemia ketvirtoje padėtyje esantys skirtingi pakaitai ir jų akceptorinės-donorinės savybės: benzeno žiede esantys halogenas fluoras ir chalkogenas deguonis yra elektronus traukiantys pakaitai, o metilgrupė yra elektronus duodantis pakaitas [45]. Tačiau, gilesnių tyrimų dėl skirtingų reakcijų mechanizmų atlikta nebuvo.

Sekančioje stadijoje buvo atlikta pirazolidin-3-onų **2a–c** oksidacija panaudojant geležies (III) chloridą, gauti hidroksi-1*H*-pirazolai **3a–c**. Pastarieji buvo panaudoti reakcijoje su benzilchloridu ir natrio hidridu, siekiant atlikti hidroksigrupės pakeitimą benziloksigrube, susintetinti nauji junginiai **4a–c**. Sekančiame etape buvo atlikta *Vilsmeier-Haack* formilavimo reakcija su fosforo oksichloridu ir gauti pirazolai **5a–c**. Paskutiniame etape buvo atliktas benziloksigrupės pašalinimas panaudojant trifluoroacto rūgštį, susintetinti junginiai 3-hidroksipirazolo-4-karbaldehidai **6a–c** su labai geromis išeimomis [44].

Gautų naujų junginių struktūros patvirtintos BMR ir IR spektroskopijos, MS ir HRMS spektrometrijos metodais.

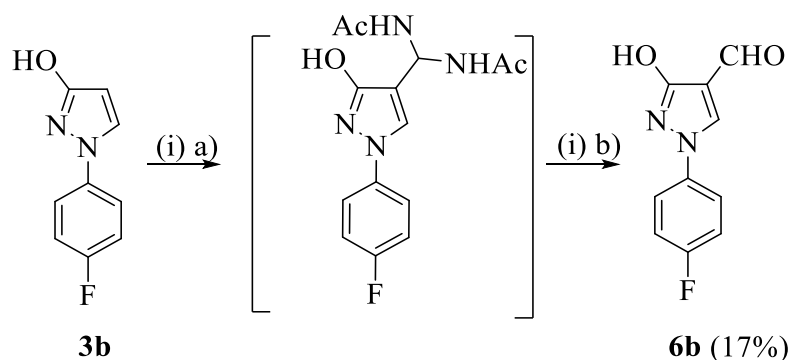
5a junginio ^1H BMR spektre matomi charakteringi signalai: ties 5,43 m. d. aptinkamas OCH_2 grupės signalas, ties 8,16 m. d. pirazolo žiedo 5-H signalas ir ties 9,86 m. d. aldehydinės grupės protono signalas. **6a** junginio IR spektre randami valentiniai OH grupės virpesiai ties 3100–3300 cm^{-1} , o ties 1600 cm^{-1} intensyvi $\text{C}=\text{O}$ funkcinės grupės absorbcijos juosta. 3.1 paveiksle pavaizduotas **4a** junginio ^1H BMR spektro fragmentas, kuriame aiškiai matomas metoksi grupės signalas ties 3,83 m. d. ir OCH_2Ph grupės signalas ties 5,30 m. d. Spektre randami ir kiti du **4a** junginiui būdingi signalai: pirazolo žiede prie 4 anglies atomo esančio protono signalas ties 5,87-5,91 m. d. ir prie 5 anglies atomo esančio protono 5-H dubletas ties 7,61-7,64 m. d. Spektre taip pat randami NPh 3,5-H ties 6,95–6,97 m. d., CPh 4-H ties 7,32–7,35 m. d., CPh 3,5-H ties 7,36–7,42 m. d., CPh 2,6-H ties 7,46–7,50 m. d. ir NPh 2,6-H ties 7,50–7,54 m. d. signalai. Šio junginio **4a** masių spektre 6,717 išėjimo minutę randamas $[\text{M}+1]^+$ signalas 281, o HRMS spektre aptikta smailė atitinkanti $[\text{M}+\text{Na}]^+$ su reikšme 303,1104 ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2$).



3.1 pav. Junginio **4a** ^1H BMR spektro fragmentas (CDCl_3)

3.2. Hidroksikarbaldehidų sintezė iš hidroksipirazolo

Vykdamas hidroksikarbaldehidų sintezę standartiniu, gerai žinomu keliu [44], lygiagrečiai buvo ieškoma naujų, paprastesnių ir trumpesnių sintezės metodų. Remiantis Hanos Depmeier straipsniu [46], buvo pabandyta pirazolo-4-karbaldehidus **6(a–c)** gauti tiesioginės reakcijos metu, iš hidroksipirazolų **3(a–c)**, per susidarantį tarpinį kompleksą. Bandomoji reakcija buvo atlikta su fluoro pakaitą turinčiu pirazolu **3b** pagal mokslinėje literatūroje [46] aprašytas modifikuotas *Duff* formilinimo sąlygas: formamidino acetatas ištirpinamas dioksane, sulašinamas acto rūgšties anhidridas, sudedamas hidroksipirazolas **3b**, reakcija vykdoma 95 °C temperatūroje 48 valandas. Po to, mišinys neutralizuojamas 4 M HCl tirpalu ir reakcija vykdoma tirpiklio virimo temperatūroje 18 valandų (žr. 3.2 schemą). Reakcijos metu turėtų susidaryti hidroksipirazolkarbaldehidas **6b** su 89 % išeiga, tačiau atlikto bandymo metu buvo gautas produktas su 17 % išeiga, stebimas šalutinių junginių susidarymas reakcijos metu. Iš gautų duomenų matome (žr. 3.1 lentelę), kad renkantis modifikuotą *Duff* reakcijos mechanizmą sutrumpiname pirazolkarbaldehidų gavimo kelią dvejomis stadijomis, tačiau gauta išeiga yra per maža, o bendras reakcijos laikas ilgesnis nei renkantis benzilino, *Vilsmeier-Haack* formilinimo ir apsauginės grupės pašalinimo – t. y. trijų stadijų kelią, todėl šis sintezės kelias nebuvo pasirinktas [47].



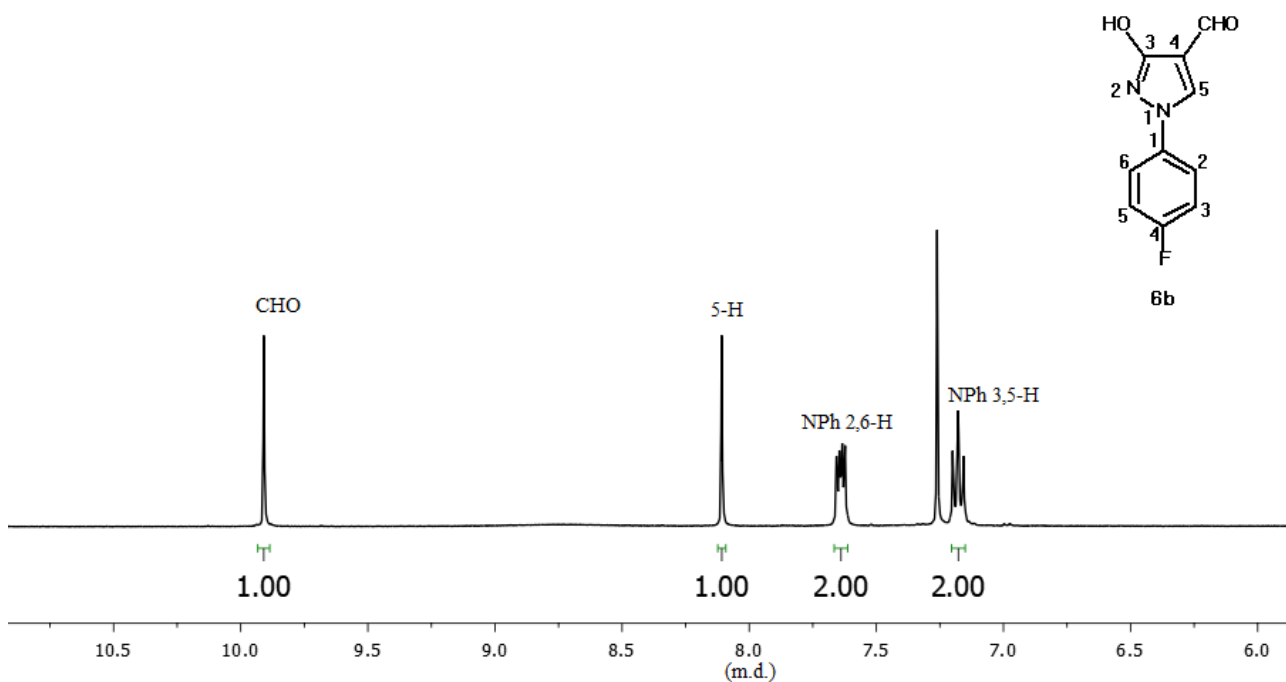
Reakcijos sąlygos: (i) a) formamido acetatas, acto rūgšties anhidridas, dioksanas, 95 °C, 48 val; b) H₂O, HCl, 60 °C, 18 val.

3.2 schema. Pirazolkarbaldehidų sintezė iš hidrokspirazolo

3.1 lentelė. Pirazolkarbaldehido **6b** gavimo sąlygos ir išeigos

Nr.	Reakcijų stadijos ir jų reagentai	Temperatūra, °C	Laikas, val	Bendras laikas, val	Išeiga, %
1.	1. NaH, BnCl, DMF 2. POCl ₃ , DMF 3. TFA, toluenas	1. 65 2. 65 3. t _{kamb}	1. 1 2. 1 3. 24	26	96
2.	1. a) FA, Ac ₂ O, dioksanas b) HCl, H ₂ O	a) 95 b) 60	a) 48 b) 18	66	17

Junginio **6b** HRMS spektre aptikta smailė atitinkanti [M+Na]⁺ su reikšme 229,0384 (C₁₀H₇FN₂NaO₂). 3.2 paveiksle pateiktas junginio **6b** ¹H BMR spektro fragmentas, kuriame matomas charakteringas formilgrupės singletas ties 9,91 m. d., 5-H singletas ties 8,11 m. d., NPh 2,6-H ties 7,61-7,68 m. d., o NPh 3,5-H ties 7,12-7,22 m. d. **6b** junginio IR spektre matoma charakteringa absorbcijos juosta ties 1673 cm⁻¹ priklausanti C=O grupei.



3.2 pav. Junginio **6b** ^1H BMR spektro fragmentas (CDCl_3)

3.3. *Sonogashira* kryžminio jungimo reakcijos tyrimas

Per paskutinius dešimtmečius, paladžio katalizuojamos kryžminio jungimosi reakcijos buvo reikšmingai patobulintos, todėl Pd-katalizuojamos intermolekulinės ir intramolekulinės reakcijos bei ciklizacijos reakcijos tapo plačiai naudojamos natūralių, terapinių ar organinių medžiagų sintezėje [48]. Šio pereinamojo metalo katalizuojamos reakcijos išskiriamos kaip vienos svarbiausių norint suformuoti anglis-anglis ryšį, įskaitant sp-sp^2 , ir gali būti panaudojamos heterociklinių junginių, polimerų ir oligomerų sintezėje [49].

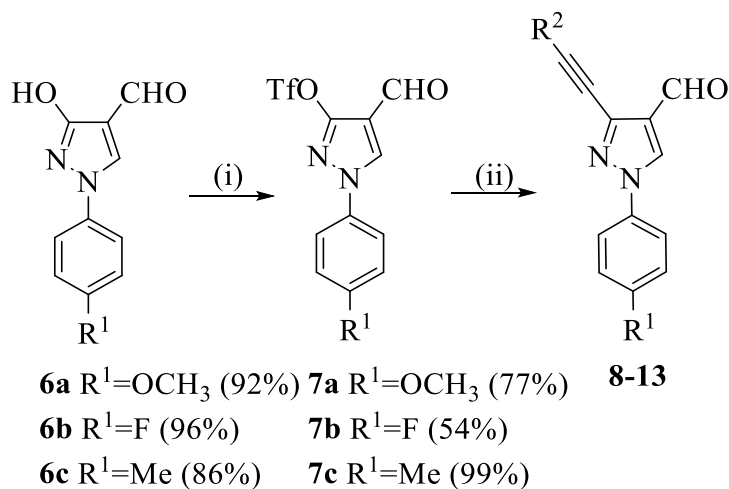
Šiame mokslo darbe, galutiniams produktams gauti, kaip prekursoriai pasirinkti triflatų dariniai, kurie buvo gauti iš pirazolo-4-karbaldehidų. Šio darbo tikslas buvo išbandyti triflatų dalyvavimą *Sonogashira* kryžminio jungimo reakcijose, o vėliau ir ciklizacijos reakcijose. Žemiau pateikiama tokių junginių sintezės strategija.

3.3.1. Pirazolo trifluormetansulfonatų sintezė

Žinoma, kad triflatų dariniai turi labai reaktyvią ir lengvai pašalinamą trifluormetansulfonilgruopę, todėl jie tampa puikiais substratai Pd-katalizuojamose *Sonogashira* kryžminio jungimo reakcijose [50]. Dėl šios priežasties, buvo siekta susintetinti skirtingus triflatus ir išbandyti juos paladžio katalizuojamose reakcijose.

Triflatai buvo gauti pirazolus **6a–c** veikiant trifluormetansulfonanhidridu, reakcijos metu susidaro pseudohalogenidai **7a–c** (žr. 3.3 schemą) [44]. Mokslinėje literatūroje pateikta triflatų gavimo išeiga siekia 83 %, o šių tyrimų metu buvo pasiekta net 99 % išeiga. Šis rezultatas pasiektas kai benzeno

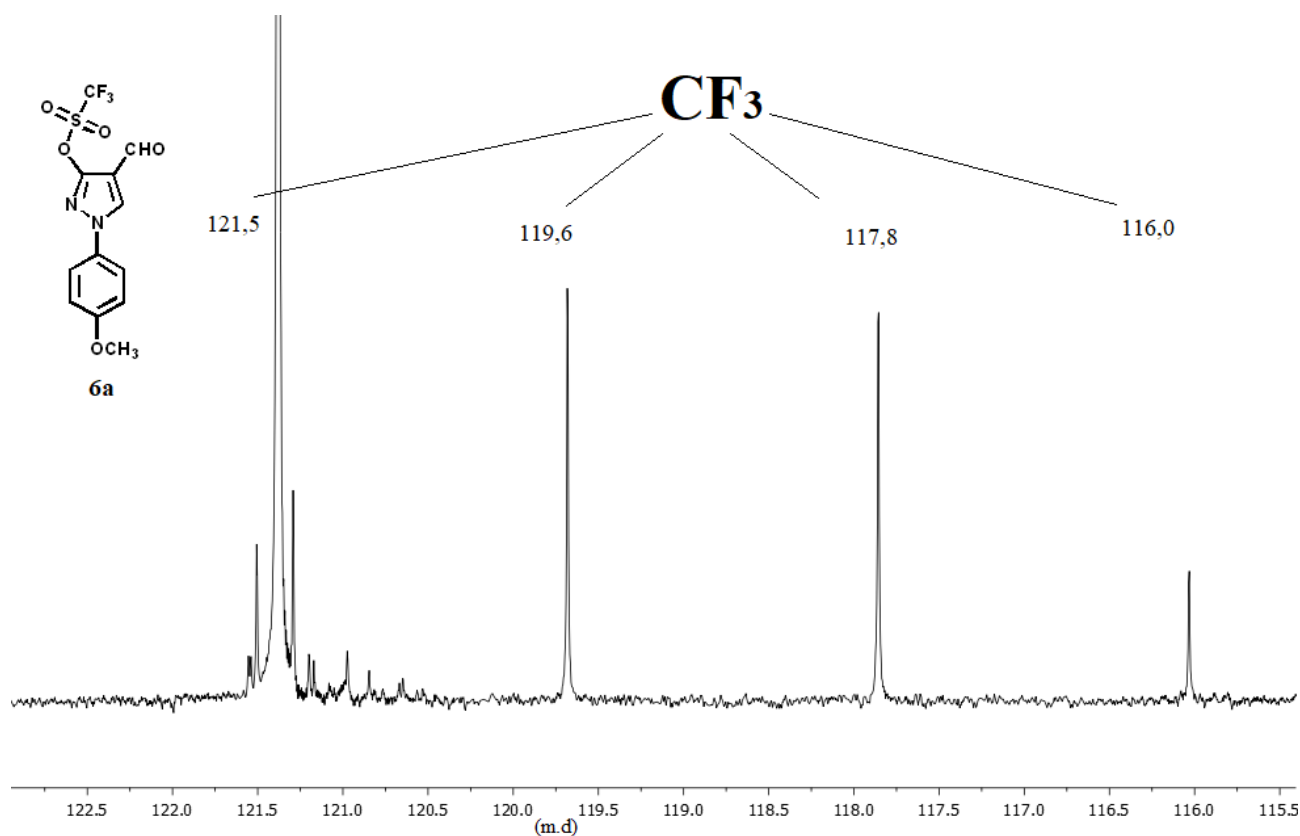
žiedas *para*- pozicijoje turi metilo pakaitą (99 %), mažesnis kai metoksi pakaitą (77 %), o mažiausias kai 4-oje padėtyje esantis pakaitas yra fluoras (54 %).



Reakcijų sąlygos: (i) Tf₂O, TEA, DCM, t_{kamb}, 1 val; (ii) butinolis / fenilacetenas, Pd(PPh₃)₂Cl₂, TEA, CuI, DMF, 1 val, MB.

3.3 schema. Triflatų gavimas ir *Sonogashira* reakcijos

Sėkmingai susintetintų triflatų **7a**, **7b**, **7c** ¹H BMR spektruose išsiskiria 2 signalai: deekranuoto protono singletas atitinkamai ties 8,35, 8,35, 8,29 m. d. (5-H) ir dar stipriau pasislinkusio protono singletas atitinkamai ties 9,91, 9,92, 9,90 m. d. įrodantis CHO grupės buvimą junginyje. IR spektre taip pat galime išskirti C-F funkcinės grupės absorbcijos juostą ties 1200 cm⁻¹ bei C=O ties 1600 cm⁻¹. Junginio **7a** HRMS spektre aptikta smailė atitinkanti [M+Na]⁺ su reikšme 373,0076. ¹³C BMR spektre randamas įdomus, trifluormetansulfonilgrupei būdingas reiškinys - fluoro atomas prijungtas prie CF₃ anglies stipriai deekranuoja pastarosios signalą bei skaido jį į keturias atskiras smailes. Randamos smailės yra palyginus mažo intensyvumo, dėl išskaidymo į kvartetą, o signalai atitinkamai randami ties 116,0; 117,8; 119,6; 121,5 m. d. (žr. 3.3 paveikslą). Šis ryškus cheminis poslinkis atsiranda dėl didelio fluoro atomo elektroneigiamumo ir savybės deekranuoti, o smailių išskaidymas į kvartetą aiškinamas prof. Ludgero Ernšto: „CF₃ anglies signalas yra išskaidomas į kvartetą, su atitinkamų smailių intensyvumu 1:3:3:1, dėl trijų šalia anglies prijungtų fluoro atomų (galioja taisyklė n+1)“ (angl. „The CF₃ carbon signal should be split into a quartet of intensities 1:3:3:1 due to the effect of the three fluorine nuclei ("n+1" rule).“). Atstumai tarp smailių yra vienodi – 1,83, o sąveikos konstanta lygi – 321,5 Hz.



3.3 pav. Junginio **6a** ^{13}C spektro fragmentas (CDCl_3)

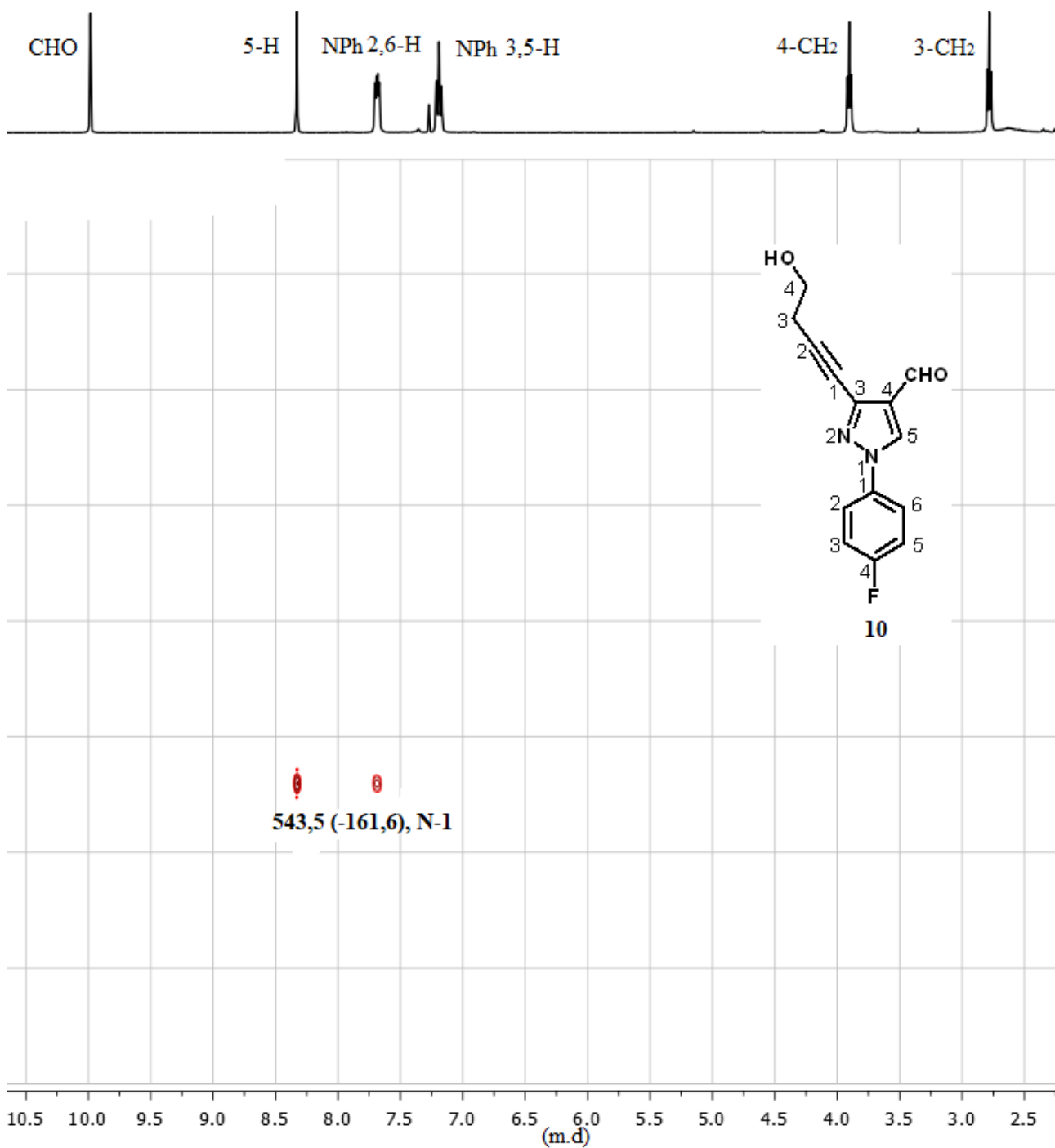
3.3.2. Sonogashira reakcijos su skirtingais acetilenuis

Sėkmingai susintetinus pseudohalogenidus **7 (a–c)**, toliau buvo vykdomos Pd-katalizuojamos *Sonogashira* kryžminio jungimo reakcijos. Šiame etape, naudojant standartines *Sonogashira* reakcijos sąlygas ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, TEA, DMF) [51], selektyviai pakeičiama triflato grupė atitinkamu acetilenu – butinoliu arba fenilacetilenu (žr. 3.3 schemą). Pirmiausia, reakcijos buvo bandomos terminėmis sąlygomis, tačiau reakcijos vyko sunkiai, likdavo pradinės medžiagos, arba reakcijos nevykdavo. Todėl, buvo pasitelkta mikrobangų iniciacija ir sėkmingai gauti **8–13** junginiai (žr. 3.2 lentelę).

Gautų junginių struktūros patvirtintos išsamiais BMR ir IR spektroskopijos, MS ir HRMS spektrometrijos metodais.

Junginys **10** gautas su 57% išeiga. Jo HRMS masių spektre aptikta smailė atitinkanti $[\text{M}+\text{Na}]^+$ su reikšme 281,0697 ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{NaO}_2$). ^1H BMR spektro alifatinėje dalyje randami du signalai: multiplietas ties 2,78 m. d. (OHCH_2CH_2) ir multiplietas ties 3,91 m. d. (OHCH_2CH_2). Spektro aromatinėje dalyje galima išskirti du išraiškingus singletus: ties 8,33 m. d. (5-H) ir ties 9,98 m. d. (CHO). ^{13}C spektre aiškiai matomi po *Sonogashira* reakcijos atsiradę trigubos jungties signalai: $\text{OHCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ ties 72,4 m. d. ir $\text{OHCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ ties 94,0 m. d. Taip pat randamas į silpnusių

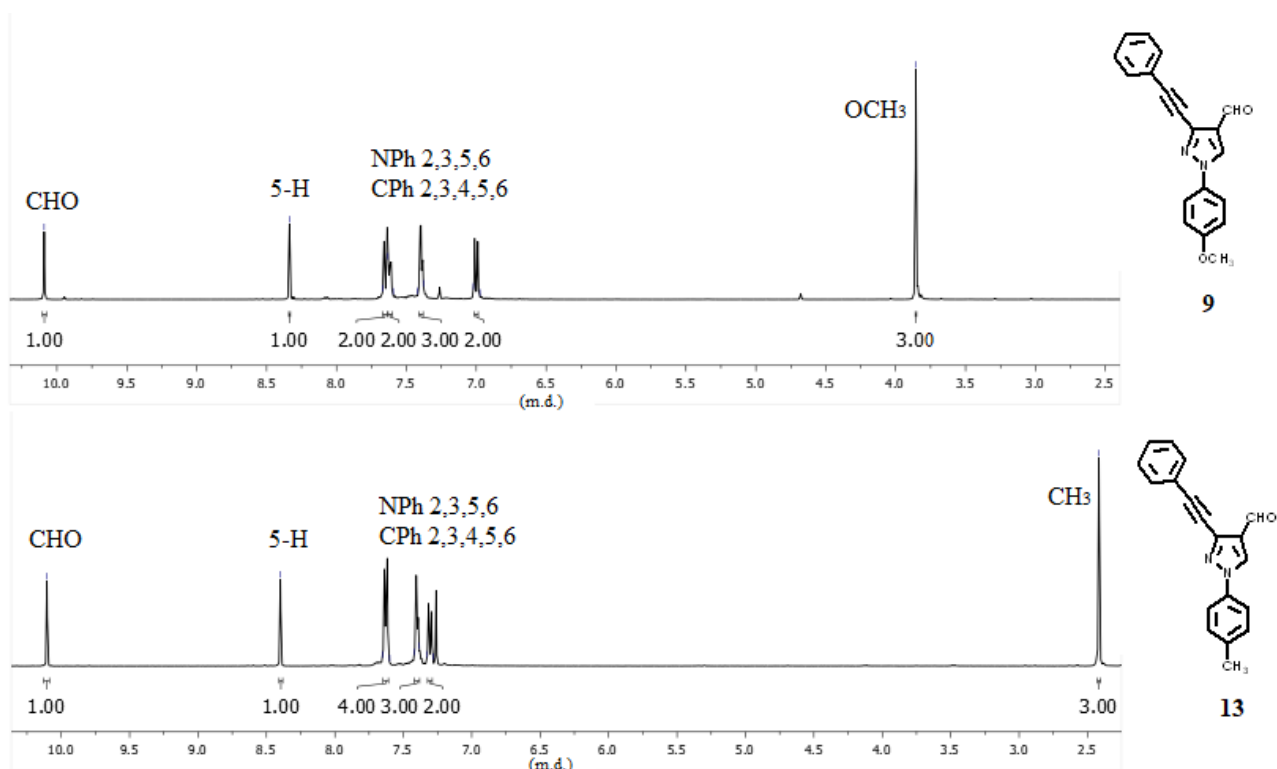
laukų pusę nutolusios CHO anglies signalas ties 184,2 m. d. Susintetinto junginio **10** ^1H - ^{15}N spektre aptinkamas N-1 signalas ties -161,6, o N-2 signalas nerastas (žr. 3.4 paveikslą).



3.4 pav. Junginio **10** ^{15}N spektro fragmentas (CDCl_3)

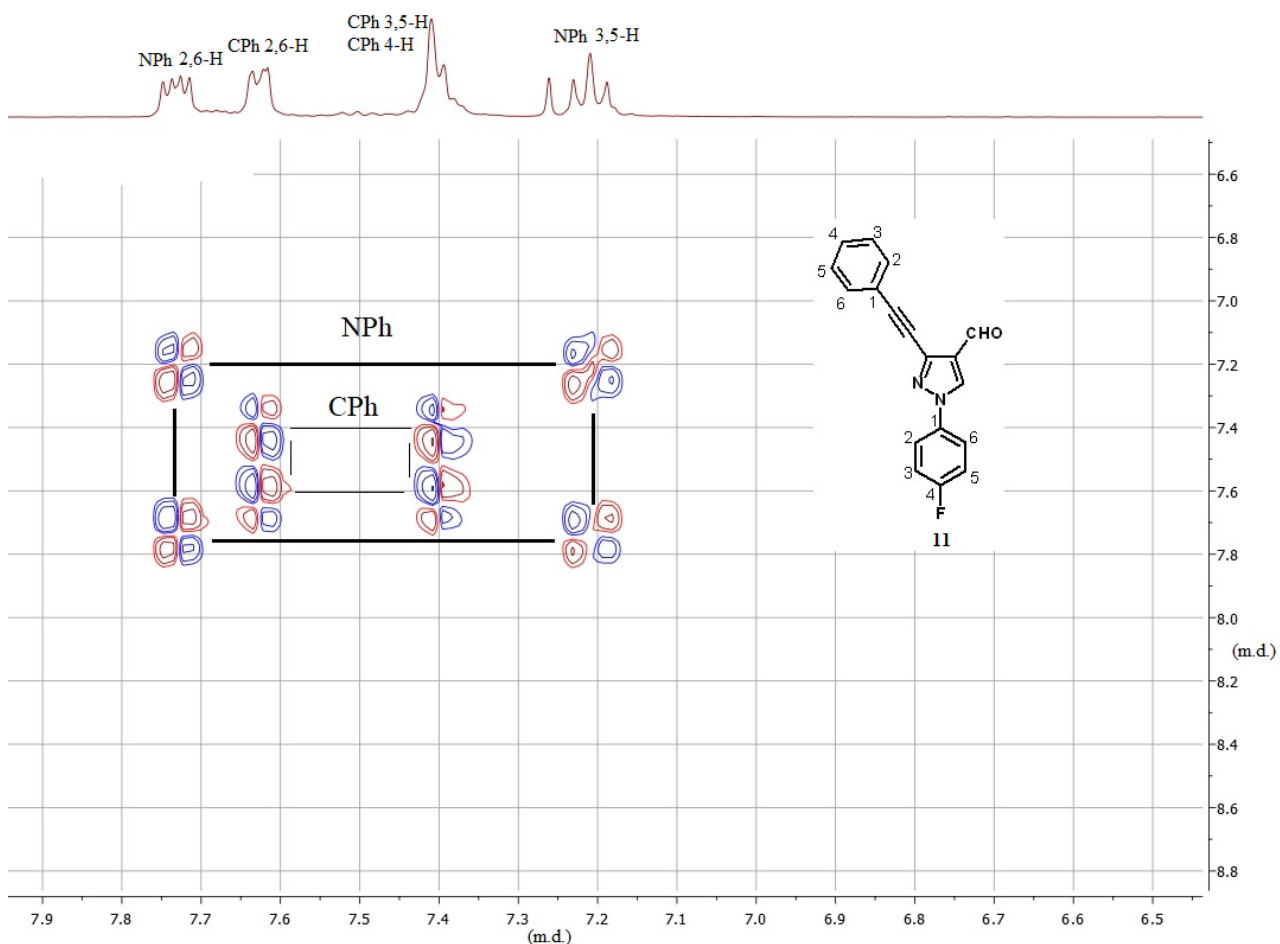
Benzeno žiedo 4-oje padėtyje esantys pakaitai lemia benzeno žiedo protonų skirtingus poslinkius, pavyzdžiui, ^1H BMR spektre **9** junginio OCH_3 grupės protonų signalas aptinkamas ties 3,86 m. d., tuo tarpu junginio **13** CH_3 grupės protonų signalas ties 2,42 m. d. (žr. 3.5 paveikslą). **9** junginio protonų signalai pasislinkę į silpnesnių laukų pusę dėl deguonies savybės deekranuoti protonus, todėl

9 junginio protonai yra labiau pasislinkę į silpnesnių laukų pusę nei **13** junginio protonai, kurie neturi deguonies atomo greta.



3.5 pav. **9** ir **13** junginių protonų signalų cheminiai poslinkiai (CDCl₃)

Junginio **11** HRMS masių spektre aptikta smailė atitinkanti [M+Na]⁺ su reikšme 313.0748 (C₁₈H₁₁FN₂NaO). Šio junginio ¹³C spektre randami trigubos jungties signalai atitinkamai ties 78,6 m. d. (Ph C≡C) ir ties 95,2 m. d. (Ph C≡C). Išskirto produkto ¹³C spektre randame tam tikrų smailių išskaidymą į dubletus, kuris būdingas fluoro atomų turintiems junginiams. Šiuo atveju, fluoras skaido visus NPh žiedo anglies signalus su atitinkamomis sąveikos konstantomis. NPh C-4 anglis turinti tiesioginę sąveiką su fluoro atomu turi ir didžiausią sąveikos konstantą, jos poslinkis yra 162,3 m. d., o sąveikos konstanta ¹J = 249,1 Hz, per du ryšius nuo fluoro atomo esanti NPh C-3,5 anglis turi smailes ties 116,8 m. d., jos sąveikos konstanta yra ²J = 23,2 Hz, sekanti NPh C-2,6 anglis yra per tris ryšius nuo fluoro atomo, jos smailės randamos ties ties 121,9 m. d., sąveikos konstanta lygi ³J = 8,6 Hz, o labiausiai nuo fluoro atomo nutolusi anglis NPh C-1 turi ir mažiausią sąveikos konstantą – jos smailės randamos ties 135,2 m. d., o sąveikos konstanta siekia ⁴J = 3,2 Hz. Iš pateiktų duomenų matome, kad arčiausiai fluoro atomo stovinti anglis turi didžiausią sąveikos konstantą, o labiausiai nutolusi anglis mažiausią, todėl šis dėsningumas tampa vienu iš būdų identifikuoti benzeno žiedo atomus. Toliau pateiktame **11** junginio dvimačiame homokoreliaciniame H,H COSY spektre aiškiai matomos dvi protonas-protonas sistemos, kurios įrodo, kad po *Sonogashira* reakcijos buvo prijungtas benzeno žiedas. Vienai sistemai priklauso NPh 3,5-H ir NPh 2,6-H dipakeisto benzeno žiedo sąveikaujantys protonai, antrai sistemai CPh 3,5-H ir CPh 2,6-H monopakeisto benzeno žiedo protonai (žr. 3.6 paveikslą).



3.6 pav. Junginio 11 H-H COSY spektro fragmentas (CDCl₃)

3.4. Ciklinių junginių sintezė

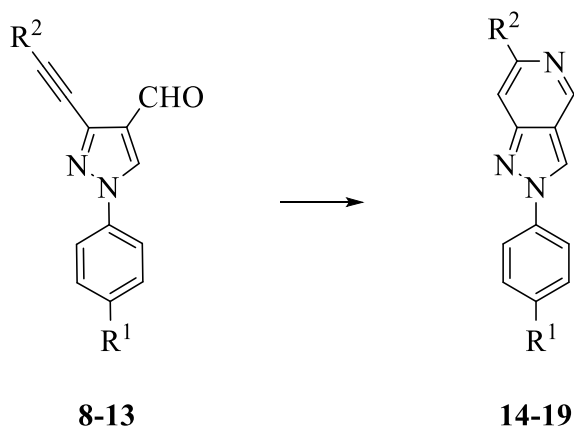
Mokslinėje literatūroje aprašyti keli būdai ciklinėms pirazolo sistemoms gauti. Pavyzdžiui, pirazolai turintys alkinil- ir hidroksigrupes [52], alkinil- ir karbonilgrupės [2] gretimose padėtyse gali dalyvauti ciklizacijos reakcijose. Taip pat ciklinius pirazolo junginius galima gauti vykdant žiedo uždarymo metatezę katalizuojamą rutenio alkilideno komplekso [53]. Šiame darbe, siekiant susintetinti ciklines sistemas, buvo remtasi V. Milišiūnaitės straipsniu, kuriame pateikta viena iš ciklinių junginių sintezės strategijų. Straipsnyje [2] nurodoma, kad pirazolo darinys, turintis alkinil - ir karbonilgrupės gretimose padėtyse, gali suformuoti ciklinę sistemą, o tokie junginiai pasižymi įvairiomis biologinėmis savybėmis, pavyzdžiui, dihidropirano[2,3-*c*]pirazolai žinomi dėl priešūždegiminio poveikio [54], dihidro-1*H*-furo[2,3-*c*]pirazolai pasižymi antiproliferaciniu efektu [55]. Siekiant gauti naujus, potencialiai biologiškai aktyvius junginius, buvo nutarta susintetinti heterociklinius pirazolopiridinus ir ištirti juos dėl galimo biologinio aktyvumo.

3.4.1. 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinių sintezė

Remiantis mokslininkės V. Milišiūnaitės su kolegomis išleistu straipsniu [2], pastebėta, kad pakaitai turi didelę įtaką citotoksinėms savybėms prieš K562, MCF-7 žmogaus vėžio ląstelių linijas, todėl buvo nutarta atlikti variaciją pakaitais ir stebėti aktyvumo pokyčius (angl. *structure activity relationship*). Iš straipsnio duomenų matoma, kad junginiai turintys vandenilio pakaitą ketvirtoje piridino žiedo padėtyje, pasižymėjo geriausiomis citotoksinėmis savybėmis prieš K562, MCF-7 vėžio

ląsteles, todėl buvo nutarta palikti vandenilio pakaitą piridino žiede (straipsnyje pakaitas pažymėtas R²), bet varijuoti pakaitais antroje ir šeštoje pirazolopiridino žiedo pozicijoje (straipsnyje pakaitai atitinkamai pažymėti R¹, R³). Šiame mokslo darbe, buvo bandoma varijuoti pakaitais ketvirtoje benzeno žiedo pozicijoje bei naudoti skirtingus acetilenus *Sonogashira* reakcijų metu, siekiant išsiaiškinti pakaito svarbą biologiniam aktyvumui.

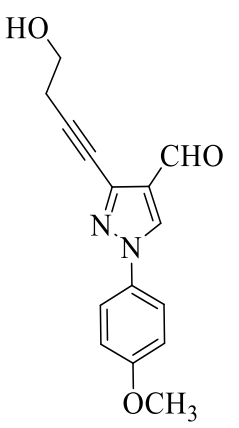
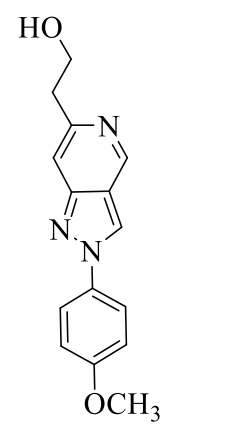
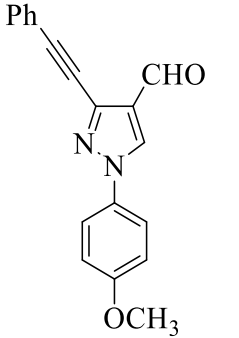
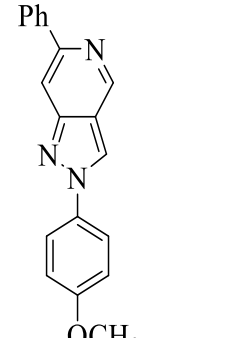
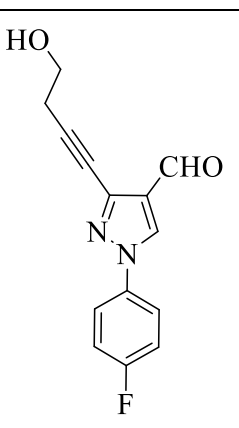
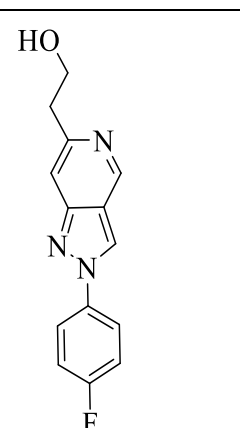
Susintetinus grupę naujų 1*H*-pirazolo-4-karbaldehidų **8–13**, toliau buvo tirtas šių junginių aktyvumas ciklizacijos reakcijose. Pirazolo junginiai **8–13**, turintys alkinil- ir karbonilgrupės pakaitus gretimose padėtyse, panaudoti reakcijoje veikiant sausu amoniaku padidintame slėgyje ir temperatūroje, regioselektyvios reakcijos metu gauta biciklinė pirazolopiridinų sistema (žr. 3.4 schemą) [2]. Geriausiai reakcija vyksta, kai substratas yra 3-(feniletinil)-1-(4-fluorfenil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidas (**11**), produktas **17** gautas su 84 % išeiga. Gautų produktų **14–19** struktūros ir išeigos pavaizduotos lentelėje (žr. 3.2 lentelę).

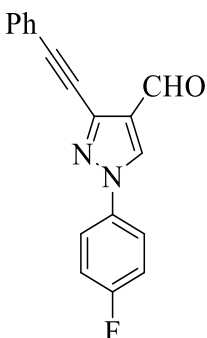
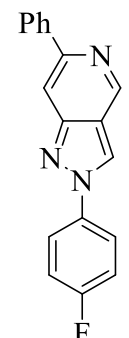
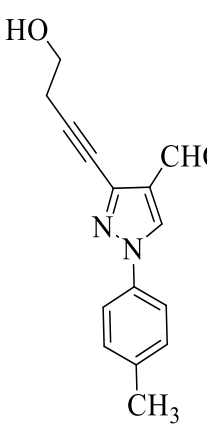
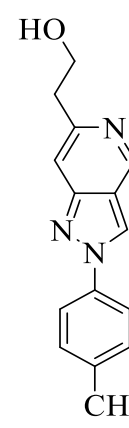
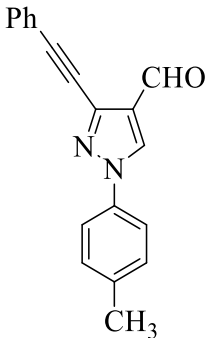
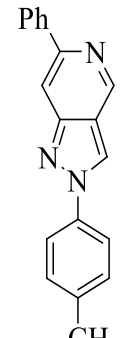


Reakcijų sąlygos: NH₃, MeOH, 120 °C, 15 val.

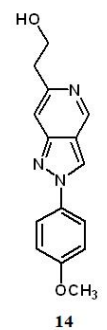
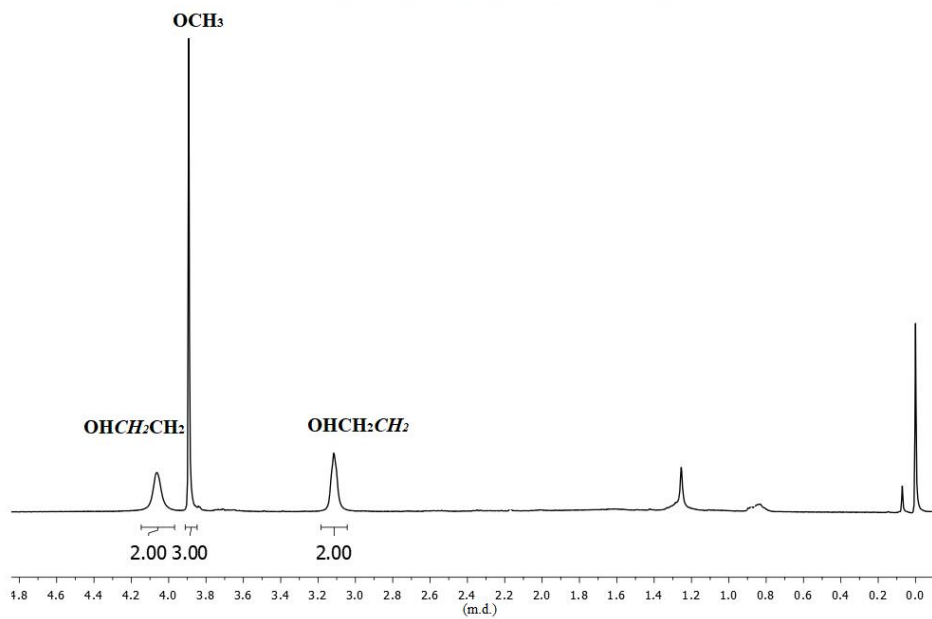
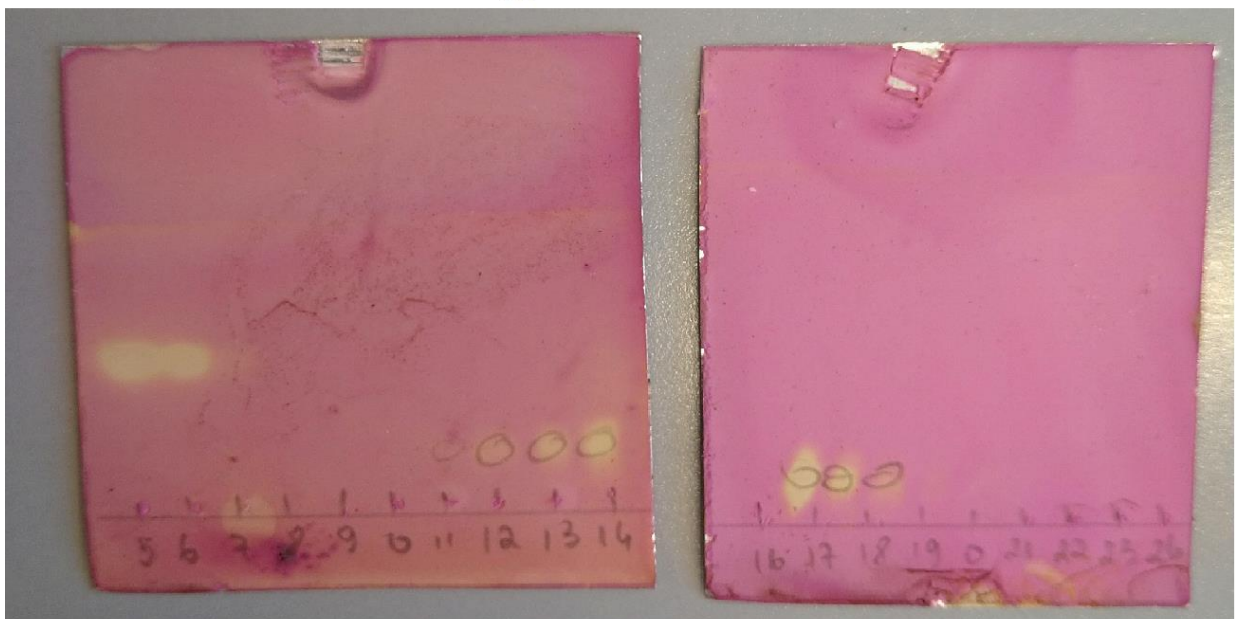
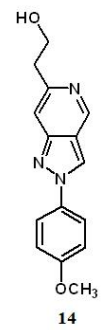
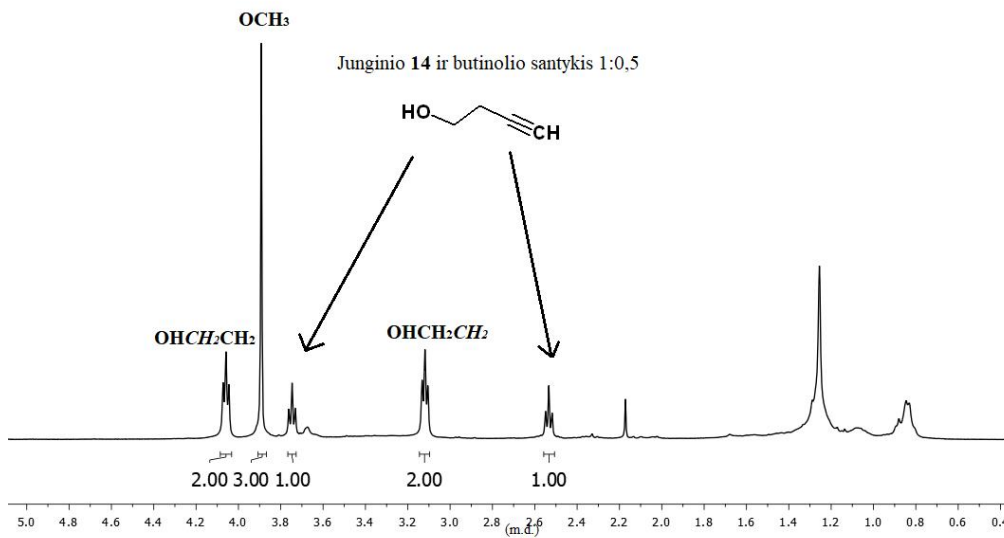
3.4 schema. Ciklinių junginių sintezė

3.2 lentelė. Sonogashira ir ciklizacijos reakcijų produktai ir išeigos

Nr.	Produktas	Žyma	Išeiga, %	Produktas	Žyma	Išeiga, %
1.		8	80		14	83
2.		9	79		15	89
3.		10	57		16	70

Nr.	Produktas	Žyma	Išeiga, %	Produktas	Žyma	Išeiga, %
4.		11	98		17	84
5.		12	54		18	30
6.		13	87		19	74

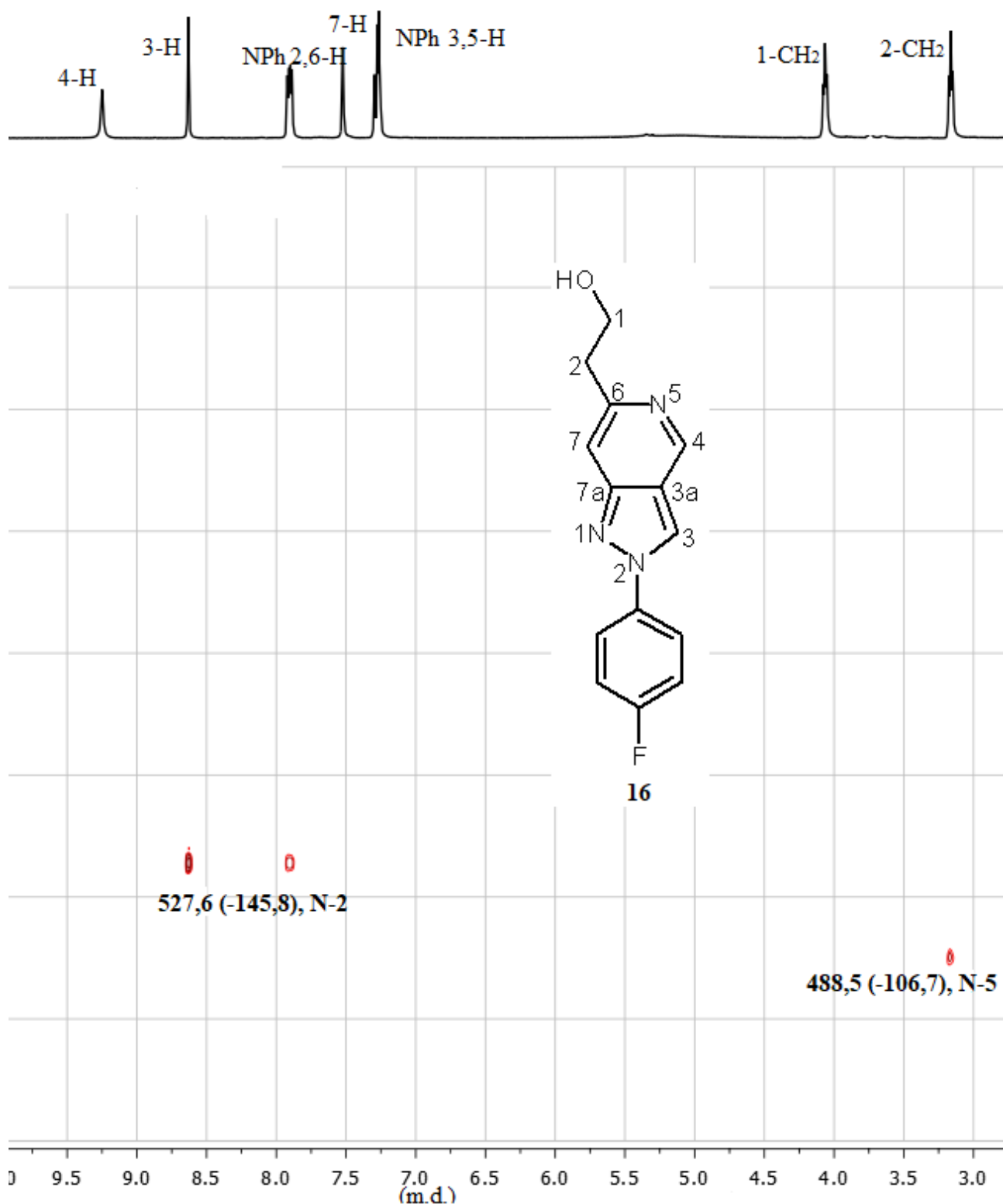
Produktų gryninimo metu, kaip vienas iš būdų junginių švarumui sekti, buvo naudojamas plonasluoksnės chromatografijos metodas. Jo metu, ant silikageliu padengtos chromatografinės plokštelės buvo dedamas iš sorbentu pakrautos kolonėlės išeinančio junginio taškas ir chromatografinė plokštelė apšvitinama UV spinduliuote. Jei analizuojamas junginys buvo gautas naudojant butinolį, UV spinduliuote apšvitinta plokštelė nerodydavo butinolio likučių, taip apsunkindama produkto gryninimo procesą. Tokiu atveju, chromatografinė plokštelė buvo ryškinama naudojant papildomą reagentą - kalio permanganato tirpalą. Butinolis su kalio permanganatu sudaro spalvotą kompleksą, todėl galima pamatyti butinolio likutį ir sekti gryninamo junginio švarumą (žr. 3.7 paveikslą).



3.7 pav. Kalio permanganato panaudojimas butinolio fragmentą turinčių junginių grynumui sekti

Išskyrus produktus, jų struktūros išanalizuotos BMR ir IR spektroskopijos, MS ir HRMS spektrometrijos metodais.

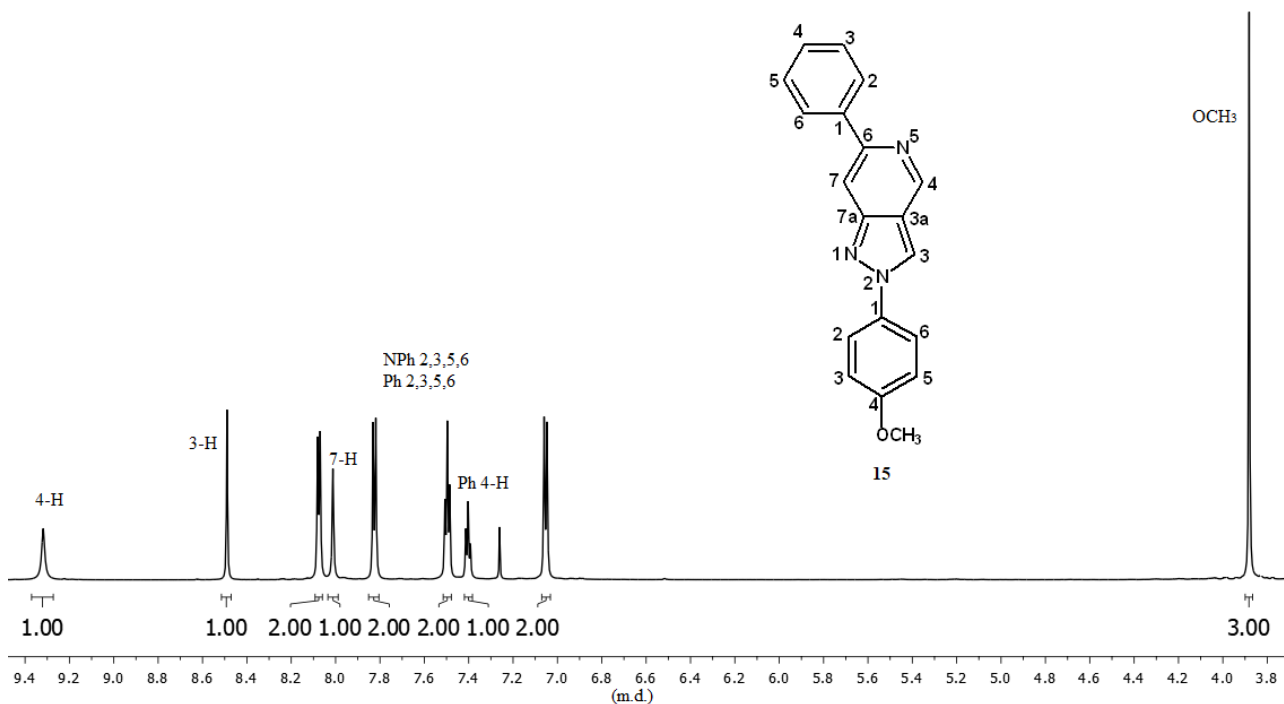
Junginio **16** HRMS spektre aptikta smailė atitinkanti $[M+H]^+$ su reikšme 258,1037 ($C_{14}H_{13}FN_3O$). 1H BMR spektre alifatinėje dalyje aptinkami CH_2 grupių signalai ties 3,07 m. d. ($OHCH_2CH_2$) ir 4,05 m. d. ($OHCH_2CH_2$), hidroksigrupės protono signalo nerasta. ^{13}C spektre aptinkami heterociklinės sistemos signalai ties 110,2 m. d. (C-7), 119,1 m. d. (C-3a), 123,2 m. d. (C-3), 146,1 m. d. (C-4), 151,3 m. d. (C-7a), 152,9 m. d. (C-6). Junginio **16** 1H - ^{15}N spektre randami -145,809 m. d. (N-2) ir -106,72 m. d. (N-5) signalai, o N-1 signalas nerastas (žr. 3.8 paveikslą).



3.8 pav. Junginio **16** ^1H - ^{15}N HMBC spektro fragmentas (CDCl_3)

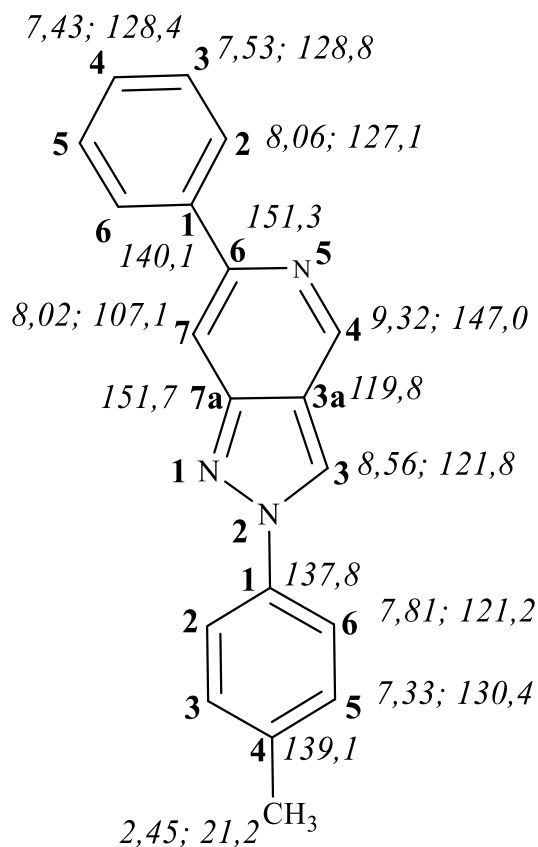
Atlikti tyrimai parodė, kad junginio **15** dvimačiame homokoreliaciniame H,H COSY spektre yra dvi atskiros protonas-protonas sistemos. Viena sistema priklauso dipakeisto benzeno žiedo NPh 3,5-H ir NPh 2,6-H protonams, kita monopakeisto benzeno žiedo Ph 3,5-H ir Ph 2,6-H protonams. **15** junginio ^1H BMR spektre randama alifatinė ir aromatinė dalys (žr. 3.9 paveikslą). Nagrinėjamame spektre, alifatinėje dalyje aptinkamas OCH_3 protonų signalas ties 3,88 m. d., o aromatinėje dalyje matomi keli charakteringi signalai: septintoje piridino žiedo padėtyje esančio protono signalas ties 8,01 m. d.,

trečioje pirazolo žiedo padėtyje esančio protono signalas ties 8,49 m. d. ir labiausiai deekranuoto 4-H protono signalas ties 9,32 m. d. Dėl greta esančio azoto atomo deekranuojančių savybių 4-H protonas yra labiausiai pasislinkęs į silpnesnių laukų pusę, o 7-H nutolęs mažiausiai, nes azoto atomas šį protoną veikia per du cheminius ryšius. Taip pat randami dipakeisto ir monopakeisto benzeno žiedo signalai :NPh 3,5-H signalas ties 7,02–7,08 m. d., NPh 2,6-H signalas ties 7,80–7,86 m. d., CPh 3,5-H protonų signalai ties 7,46–7,53 m. d. ir CPh 2,6-H ties 8,05–8,10 m. d. bei CPh 4-H signalas ties 7,37–7,43 m. d.



3.9 pav. Junginio **15** ¹H BMR spektro fragmentas (CDCl₃)

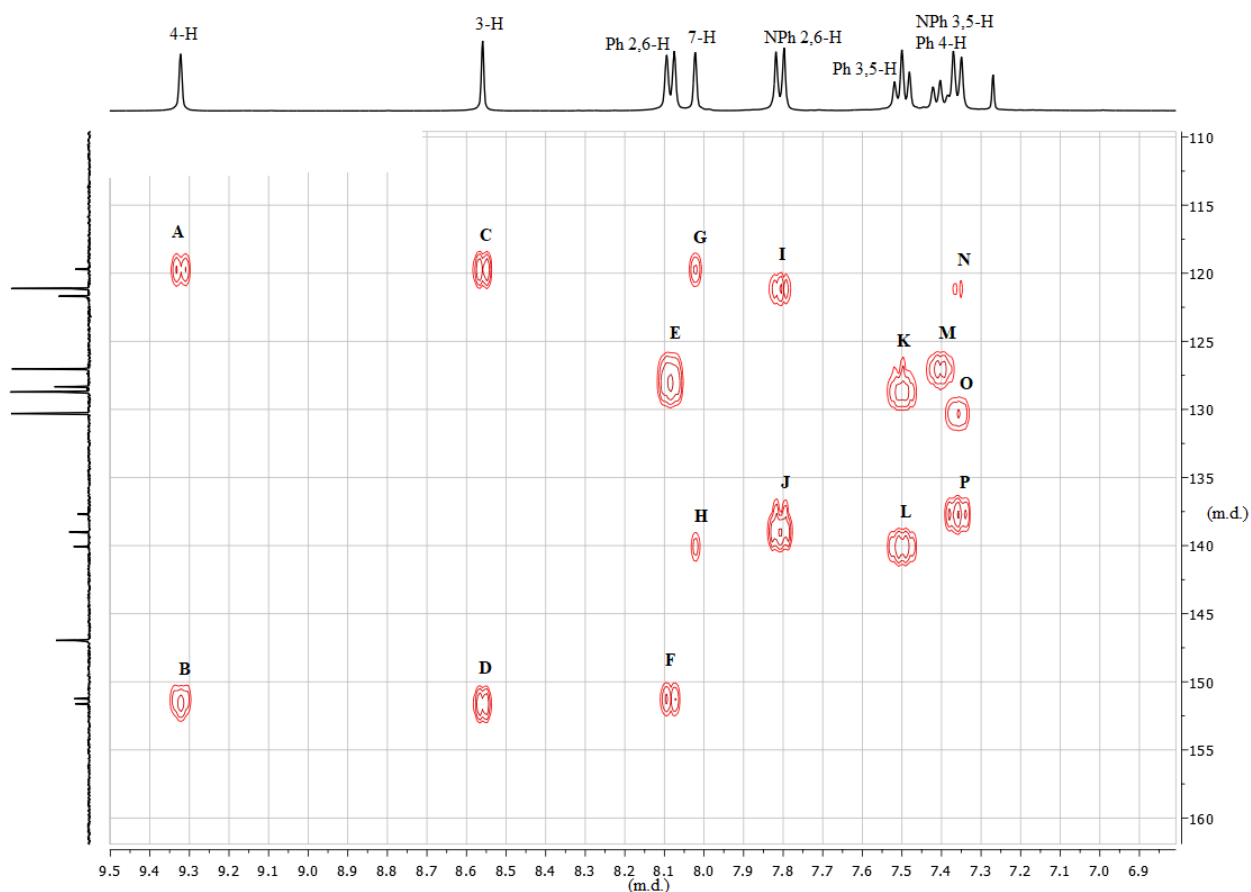
Junginio **19** HRMS spektre aptikta smailė atitinkanti [M+H]⁺ su reikšme 286,1339 (C₁₉H₁₆N₃). IR spektre charakteringi signalai ties 3203 cm⁻¹ (OH) ir 1240 cm⁻¹ (C-F). Žemiau pateiktame 3.10 paveiksle pavaizduotas **19** junginys ir jam priklausančių protonų, anglių cheminiai poslinkiai.



19

3.10 pav. Junginys **19** ir jo signalų cheminiai poslinkiai

3.11 paveiksle pateiktas **19** junginio dvimatis heterokoreliacinis ^1H , ^{13}C HMBC spektras, kuriame matomos sąveikos per 1–3 cheminius ryšius. Ketvirtoje ir trečioje pirazolopiridino žiedo padėtyje esantys protonai turi sąveikas su 3a anglimi per du cheminius ryšius (**A**, **C**) ir sąveikas su 7a per tris ryšius (**B**, **D**). Ph 2,6-H protonai sąveikauja su Ph C-4 (**E**) ir C-6 (**F**) per tris cheminius ryšius. 7-H protonai turi stiprų ryšį su C-3a (**G**) ir silpnesnį su Ph C-1 anglies atomu (**H**). Toliau sekantys NPh 2,6-H protonai sąveikauja su savo paties (**I**) ir NPh C-4 (**J**) anglimi. Ph 3,5-H protonai turi sąveiką su savo anglimi (**K**), bei Ph C-1 anglimi per tris cheminius ryšius (**L**). Ph 4-H sąveikauja su C-2,6 anglies atomais (**M**), o NPh 3,5-H turi tris sąveikas: silpną sąveiką su NPh C-2,6 per du cheminius ryšius (**N**), sąveiką su savo paties anglimi (**O**) ir stiprią sąveiką su NPh C-1 anglimi per tris cheminius ryšius (**P**).



3.11 pav. Junginio **19** ^1H - ^{13}C HMBC spektro fragmentas (CDCl_3)

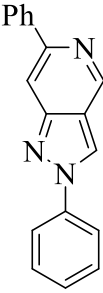
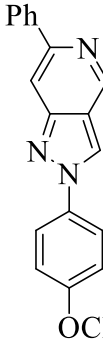
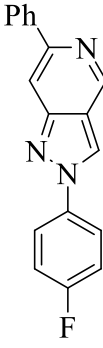
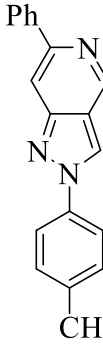
3.5. Gautų junginių biologiniai tyrimai

Pirazolas yra dažnas struktūrinis vienetas vaistų molekulėse, nes pirazolo fragmentą turintys junginiai pasižymi plačiu biologinių savybių spektru [56]. Viso pasaulio mokslininkai atlieka nemažai sintezių naujiems pirazolo fragmentus turintiems junginiams gauti, taip pat plačiai tyrinėja gautus darinius ir įvertina pastarųjų biologines savybes [57].

Šiame darbe buvo susintetinta dvidešimt keturi nauji pirazolo dariniai, atlikti išsamūs gautų junginių tyrimai. Iš mokslinės literatūros žinoma, kad cikliniai pirazolopiridiniai pasižymi priešvėžinėmis savybėmis, todėl sėkmingai susintetinti **14–19** junginiai tiriami dėl citotoksinio aktyvumo prieš dvi žmogaus vėžio ląstelių linijas: K562 (lėtinio mieloido leukemijos ląstelės) ir MCF-7 (krūties vėžio ląstelės), *in vitro*. Biologiniai tyrimai atliekami Olomouc Palacky universitete, Olomoucký mieste, Čekijoje.

Publikuotame straipsnyje [2] randami į susintetintų **14–19** junginių struktūras panašūs junginiai (straipsnyje pažymėti atitinkamai 41 ir 36 numeriu). Tyrimai parodė, kad **36*** junginys neturintis pakaito ketvirtoje padėtyje ir turintis fenilo pakaitą šeštoje pirazolopiridino žiedo padėtyje rodo priešvėžinį aktyvumą: GI_{50} (slopinamoji koncentracija) vertės K-562 ir MCF-7 ląstelių linijoms atitinkamai siekia 3,4 mM ir 4,8 mM. Taip pat, pastebėta, jog bandant pakeisti benzeno žiedą į kitus mažiau aromatinius arba alifatinius junginius sumažėja junginio aktyvumas ir efektyvumas. Dėl šių priežasčių, šiame mokslo darbe buvo tikslingai sintetinami **14–19** junginiai, gauti biologinio aktyvumo rezultatai pavaizduoti 3.12 paveiksle. **15** junginio GI_{50} vertė K-562 ląstelių linijai siekia

1,5 mM, o MCF-7 ląstelių linijai 1,9 mM. Gauti priešvėžinio aktyvumo rezultatai yra geresni nei **36*** junginio, tai įrodo darbo tikslingumą, aktualumą ir potencialą.

				
Junginio numeris	36*	15	17	19
K-562 GI ₅₀ (mM)	3,4	1,5	Tiriamas	Tiriamas
MCF-7 GI ₅₀ (mM)	4,8	1,9	Tiriamas	Tiriamas

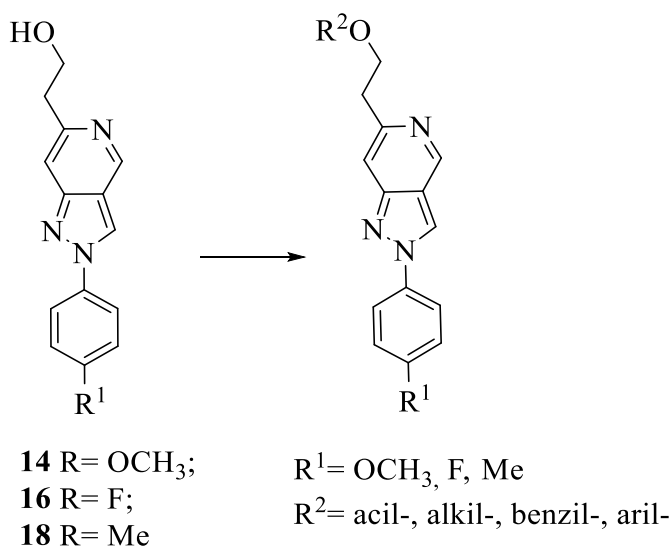
3.12 pav. Susintetintų pirazolopiridinių priešvėžinis aktyvumas

4. Rekomendacijų dalis

4.1. Tolimesni veiksmai

Šiame darbe, buvo sėkmingai susintetinti cikliniai 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridiniai **14–19**, iširtos cheminės, fizikinės ir biologinės savybės. Kadangi, mokslinėje literatūroje [2] minimas 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinių citotoksinis aktyvumas prieš žmogaus vėžio ląstelių linijas K562 ir MCF-7, toliau planuojama plėtoti tokių junginių sintezę ir biologinį įvertinimą.

Tolimesnėje mokslinėje veikloje planuojama funkcionalizuoti gautus 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinus ir tirti galimą biologinį aktyvumą. Alkilinant hidroksigrupę turinčius junginius **14**, **16**, **18** galima gauti eilę naujų pirazolopiridinių, turinčių acil-, alkil-, benzil- arba aril- pakaitus.



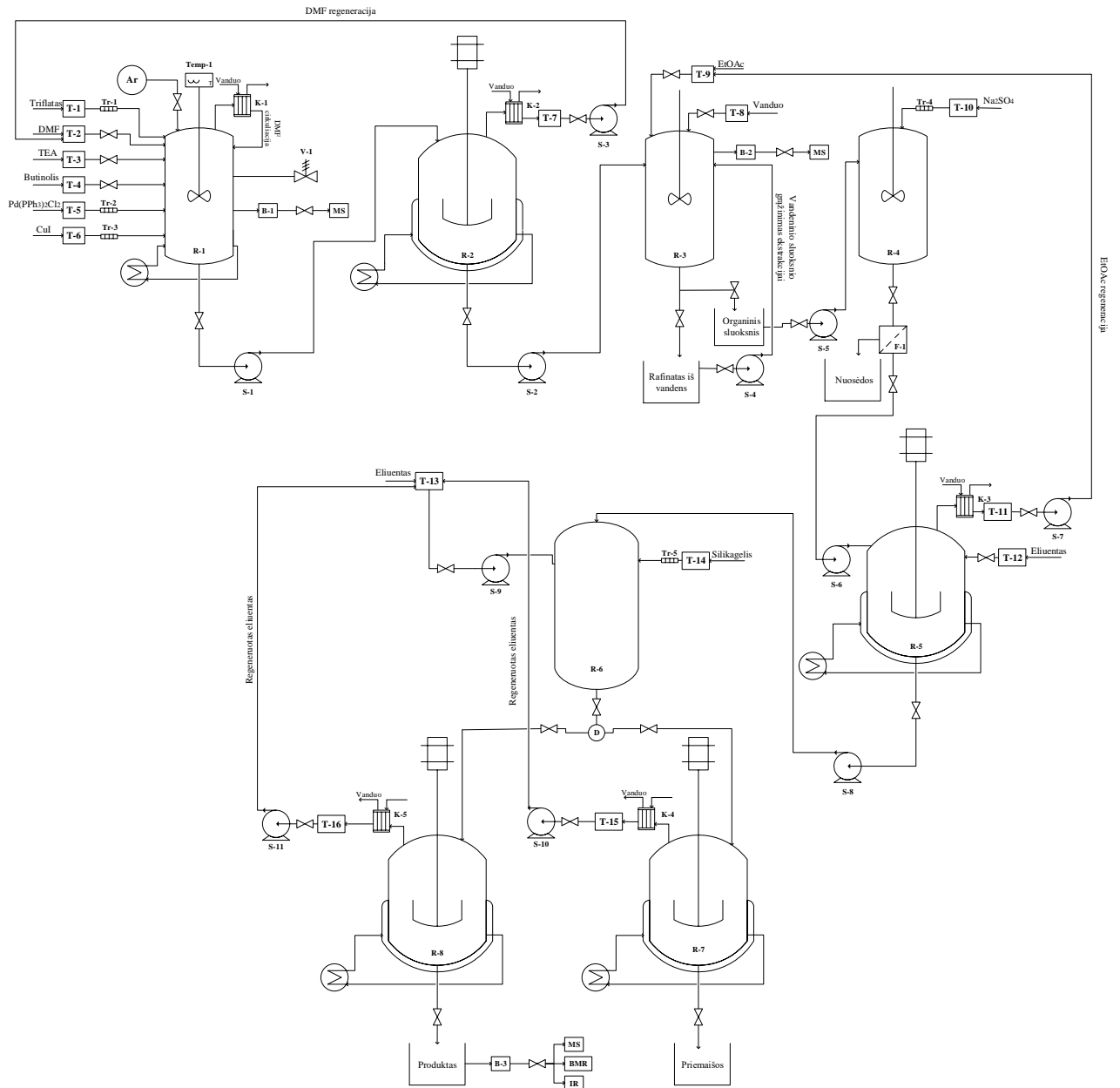
4.1 schema. Tolimesni sintezės planai

4.2. Gamybos aparatūrinė schema

Rekomendacijų dalyje pateikta 3-(4-hidroksibut-1-in-1-il)-1-(4-metoksifenil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido (**8**) siūloma pramoninės gamybos aparatūrinė schema.

Į 500 l talpos reaktorių **R-1** transporteriu **Tr-1** tiekama 50 kg triflato **7a** (talpa **T-1**) ir įleidžiama 50 l tirpiklio DMF (talpa **T-2**). Atidaroma argono dujų (**Ar**) tiekimo sklendė, reaktoriuje sudaroma argono atmosfera. Susidaręs viršslėgis reguliuojamas automatinio apsauginio vožtuvu **V-1**. Iš reaktoriaus išstūmus deguonį toliau tiekama 99 l TEA (talpa **T-3**) ir 16 l butinolio (talpa **T-4**), o transporteriais **Tr-2** ir **Tr-3** tiekiami 10 kg Pd(PPh₃)₂Cl₂ (talpa **T-5**) ir 5 kg CuI (talpa **T-6**). Reakcija vykdoma tirpiklio virimo temperatūroje, 1 valandą. Norint užtikrinti efektyvią reakcijos eigą, temperatūra nuolat matuojama termometru **Temp-1**, o kondensatoriuje **K-1** susikaupę tirpiklio garai gražinami į reaktorių – vyksta DMF cirkuliacija. Reakcijos pabaiga nustatoma įvedus kapiliarą ir paėmus nedidelį kiekį reakcijos mišinio (talpa **B-1**), šis patenka į masių spektrometrą **MS** ir nustatoma gauto junginio molekulinė masė. Tada, reakcijos mišinys išcentrinu siurbliu **S-1** nuteka į 500 l garintuvą **R-2**, kuriame nudistiliuojamas tirpiklis. Kondensatoriuje **K-2** surinktas tirpiklis kaupiamas talpoje **T-7** ir išcentrinu siurbliu **S-3** gražinamas į DMF pradinę talpą **T-2** – vyksta DMF regeneracija. Tada, nudistiliuotas reakcijos mišinys siurbliu **S-2** tiekiamas į ekstraktorių **R-3**. Ekstraktoriuje mišinys ekstrahuojamas vandens (talpa **T-8**) ir EtOAc (talpa **T-9**) mišiniu, nusistovėjus

dviem fazėms atskiriami organinis ir vandeninis sluoksniai. Sukauptas organinis sluoksnis išcentrinu siurbliu **S-5** tiekiamas į 250 l maišyklę **R-4**, o rafinatas iš vandens siurbliu **S-4** grąžinamas į ekstraktorių ir perplaunamas EtOAc. Rafinato grąžinimas į ekstraktorių tęsiamas tol, kol įvedus kapiliarą ir paėmus nedidelį kiekį bandinio (talpa **B-2**) masių spektrometras nebefiksuoja tikslinio produkto vandeninėje fazėje. Maišyklėje **R-4** vykdomas nuekstrahuoto reakcijos mišinio džiovinimas bevandeniu Na₂SO₄ (talpa **T-10**), kuris į maišyklę tiekiamas transporteriu **Tr-4**. Bevandeniui Na₂SO₄ sugėrus likusią drėgmę mišinys patenka į filtravimo sistemą **F-1**, kur atskiriamos Na₂SO₄ nuosėdos, o išdžiovintas mišinys išcentrinu siurbliu **S-6** tiekiamas į 500 l talpos garintuvą **R-5**. Kondensatoriuje **K-3** renkami tirpiklio lašai, kurie kaupiami talpoje **T-11** ir išcentrinu siurbliu **S-7** grąžinami į pradinę EtOAc talpą **T-9**. Nudistiliavus tirpiklį, mišinys ištirpinamas eliuente (talpa **T-12**) ir siurbliu **S-8** nukreipiamas į chromatografinę koloną **R-6**, kuri yra užpildyta sorbentu silikageliu (talpa **T-14**). Į chromatografinę koloną siurbliu **S-9** iš talpos **T-13** teka pastovus eliuentas paruoštas iš EtOAc ir heksano tirpiklių santykiu 1:2. Detektorius **D** fiksuoja iš kolonos išeinančias medžiagas, pagal tai atsidaro atitinkama sklendė. Jei detektorius fiksuoja priemaišas, ši frakcija patenka į 500 l garintuvą **R-7**, kuriame atskiriamas panaudotas eliuentas ir priemaišos. Kondensatoriuje **K-4** renkami eliuento lašai, jie kaupiasi talpoje **T-15**, o siurbliu **S-10** surinktas eliuentas grąžinamas į pradinę talpą **T-13**. Jei detektorius fiksuoja tikslinį produktą **8**, ši frakcija nukreipiama į 500 l garintuvą **R-8**. Čia regeneruojamas panaudotas eliuentas, kuris renkamas kondensatoriuje **K-5** ir kaupiamas talpoje **T-16**, o siurbliu **S-11** grąžinamas į pradinę eliuento talpą **T-13**. Garintuve **R-8** tikslinis produktas **8** sukonzentruojamas ir nukreipiamas į produkto kaupimo rezervuarą. Norint užtikrinti gauto tikslinio produkto **8** kokybę, paimamas išgryninto produkto bandinys **B-3**, kuris ištiriamas masių spektrometrijos (**MS**), IR (**IR**) ir ¹H BMR ir ¹³C BMR spektroskopijos (**BMR**) metodais.



Išvados

1. 3-Hidroksi-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidus galima gauti tiesioginės reakcijos metu iš 1*H*-pirazol-3-olo, bet bendras reakcijos laikas ilgesnis, o gauta išeiga mažesnė nei renkantis gerai žinomą trijų stadijų metodą.
2. Įvairūs 4-formil-1*H*-pirazol-3-il trifluormetansulfonatai gali dalyvauti Pd-katalizuojamose *Sonogashira* kryžminio jungimo reakcijose su fenilacetilenu arba 1-butin-3-oliu.
3. Skirtingus pakaitus turintys 3-(4-hidroksibut-1-in-1-il)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidai ir 3-(feniletinil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidai gali dalyvauti ciklizacijos reakcijose su dujiniu amoniaku sudarydami skirtingus 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinus.
4. Metoksi- pakaitą 4-oje benzeno žiedo padėtyje turintis junginys **15** pasižymi geresnėmis priešvėžinėmis savybėmis K-562 ir MCF-7 ląstelių linijomis nei junginys benzeno žiede pakaito neturintis (**36***).
5. 2-[2*H*-Pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-il]etan-1-olai gali būti panaudoti alkilavimo reakcijose siekiant pagerinti biologinį aktyvumą.

Literatūros sąrašas

1. GHAEDI, A., G. R. BARDAJEE, A. MIRSHOKRAYI, M. MAHDAVI, A. SHAFIEE ir T. AKBARZADEH. Facile, novel and efficient synthesis of new pyrazolo[3,4-b]pyridine products from condensation of pyrazole-5-amine derivatives and activated carbonyl groups. *RSC Advances* [interaktyvus]. 2015, **5**(109), 9652-9658 [žiūrėta 2020-04-01]. ISSN 2046-2069. Prieiga per: doi: [10.1039/c5ra16769h](https://doi.org/10.1039/c5ra16769h)
2. MILIŠIŪNAITĖ, V., E. ARBAČIAUSKIENĖ, E. ŽEZNIČKOVA, R. JORDA, V. MALINKOVA, A. ŽUKAUSKAITĖ, W. HOLZER, A. ŠAČKUS ir V. KRYŠTOF. Synthesis and anti-mitotic activity of 2,4- or 2,6-disubstituted- and 2,4,6-trisubstituted-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridines. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, **150**, 908-919 [žiūrėta 2020-04-01]. ISSN 0223-5234. Prieiga per: doi: [10.1016/j.ejmech.2018.03.037](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.037)
3. DENNIS BILAVENDRAN, J., A. MANIKANDAN, P. THANGARASU ir K. SIVAKUMAR. Synthesis and discovery of pyrazolo-pyridine analogs as inflammation medications through pro- and anti-inflammatory cytokine and COX-2 inhibition assessments. *Bioorganic Chemistry* [interaktyvus]. 2020, **94**, 103484-103484 [žiūrėta 2020-04-01]. ISSN 0045-2068. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bioorg.2019.103484](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103484)
4. ORLIKOVA, B., W. CHAOUNI, M. SCHUMACHER, M. AADIL, M. DIEDERICH ir G. KIRSCH. Synthesis and bioactivity of novel amino-pyrazolopyridines. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2014, **85**, 450-57 [žiūrėta 2020-04-01]. ISSN 0223-5234. Prieiga per: doi: [10.1016/j.ejmech.2014.08.008](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.008)
5. PANDA, N., S. KARMAKAR ir A. JENA. Synthesis and antibacterial activity of some novel pyrazolopyridine derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* [interaktyvus]. 2011, **46**(12), 1500-1508 [žiūrėta 2020-04-02]. ISSN 0009-3122. Prieiga per: doi: [10.1007/s10593-011-0699-y](https://doi.org/10.1007/s10593-011-0699-y)
6. GOMEZ, R., S. J. JOLLY, T. WILLIAMS, J. P. VACCA, M. TORRENT, G. MCGAUGHEY, M. T. LAI, P. FELOCK, V. MUNSHI, D. DISTEFANO, J. FLYNN, M. MILLER, Y. YAN, J. REID, R. SANCHEZ, Y. LIANG, B. PATON, B. L. WAN ir N. ANTHONY. Design and synthesis of conformationally constrained inhibitors of non-nucleoside reverse transcriptase. *Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2011, **54**(22), 7920-7933 [žiūrėta 2020-04-02]. eISSN 1520-4804. Prieiga per: doi: [10.1021/jm2010173](https://doi.org/10.1021/jm2010173)
7. EL-GOHARY, N.S ir M. I SHAABAN. New pyrazolopyridine analogs: synthesis, antimicrobial, anti-quorum-sensing and antitumor screening. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, **152**, 126-136 [žiūrėta 2020-04-02]. ISSN 0223-5234. Prieiga per: doi: [10.1016/j.ejmech.2018.04.025](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.025)
8. SILVA, T. B., A. M. R BERNARDINO, M. L. G. FERREIRA, K. R. ROGERIO, L. J. M CARVALHO, N. BOECHAT ir L. C. S PINHEIRO. Design, synthesis and anti- p. falciparum activity of pyrazolopyridine-sulfonamide derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2016, **24**(18), 4492-4498 [žiūrėta 2020-04-03]. ISSN 0968-0896. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmc.2016.07.049](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.07.049)
9. SAMAR, C., A. ISMAIL, T. HELMI, J. KHIARI ir J. BASSEM. Substituted pyrazolo[3,4-B]pyridin-3-ones and pyrazolo[3,4-B]pyridine-5-carbaldehyde, new one-pot synthesis strategy amelioration using vinamidinium salts, antibacterial and antifungal activities promising

- environmental protection. *Journal of Bacteriology & Parasitology* [interaktyvus]. 2017, **8**(3), 1000310 [žiūrėta 2020-04-03]. ISSN 2155-9597. Prieiga per: doi: [10.4172/2155-9597.1000310](https://doi.org/10.4172/2155-9597.1000310)
10. SALWA, E., N. A. KHALIL, E. M. AHMED ir S. H. EMAM. New 3-substituted-2-(4-hydroxyanilino)pyridine derivatives: synthesis, antitumor activity, and tubulin polymerization inhibition. *Archiv Der Pharmazie* [interaktyvus]. 2017, **350**(2), e1600256 [žiūrėta 2020-04-03]. ISSN 0365-6233. Prieiga per: doi: [10.1002/ardp.201600256](https://doi.org/10.1002/ardp.201600256)
 11. EISSA, I. H., A. M. EL-NAGGAR ir M. A. EL-HASHASH. Design, synthesis, molecular modeling and biological evaluation of novel 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives as potential anticancer agents. *Bioorganic Chemistry* [interaktyvus]. 2016, **67**, 43-56 [žiūrėta 2020-04-03]. ISSN 0045-2068. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bioorg.2016.05.006](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.05.006)
 12. HAMAJIMA, T., F. TAKAHASHI, K. KATO, K. MUKOYOSHI, S. YAMAKI, Y. SUGANO, A. MORITOMO, K. YAMAGAMI, K. YOKOO ir H. FUKAHORI. Discovery and biological evaluation of novel pyrazolopyridine derivatives as potent and orally available PI3K δ inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, **26**(9), 2410-2419 [žiūrėta 2020-04-03]. ISSN 0968-0896. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmc.2018.03.042](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.03.042)
 13. LU, X., Z. WILLIAMS, K. HARDS, J. TANG, C.-Y. CHEUNG, H. L. AUNG, B. WANG, Z. LIU, X. HU, A. LENAERTS, L. WOOLHISER, C. HASTINGS, X. ZHANG, Z. WANG, K. RHEE, K. DING, T. ZHANG ir G. M. COOK. Pyrazolo[1,5-a]pyridine inhibitor of the respiratory cytochrome bcc complex for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *ACS Infectious Diseases* [interaktyvus]. 2019, **5**(2), 239-249 [žiūrėta 2020-04-03]. eISSN 2373-8227. Prieiga per: doi: [10.1021/acsinfecdis.8b00225](https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.8b00225)
 14. ABU-MELHA, S. Synthesis and antimicrobial activity of some new heterocycles incorporating the pyrazolopyridine moiety. *Archiv Der Pharmazie* [interaktyvus]. 2013, **346**(12), 912-921 [žiūrėta 2020-04-06]. ISSN 0365-6233. Prieiga per: doi: [10.1002/ardp.201300195](https://doi.org/10.1002/ardp.201300195)
 15. YAN, P., G. DUAN, R. JI ir Y. GE. A simple and efficient synthesis of new fluorophore 4-hydroxy pyrazolo[1,5-a]pyridines through a tandem reaction. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2018, **59**(25), 2426-2429 [žiūrėta 2020-04-06]. ISSN 0040-4039. Prieiga per: doi: [10.1016/j.tetlet.2018.05.022](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.05.022)
 16. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *World malaria report 2014* [interaktyvus]. Switzerland: WHO Press, 2014 [žiūrėta 2020-04-06]. ISBN 978 92 4 156483 0. Prieiga per: who.
 17. WANG, Z., L. GAO, Z. XU, Z. LING, Y. QIN, L. RONG ir S.-J. TU. Green synthesis of novel spiro[indoline-3,4'-pyrazolo[3,4-b]pyridine]-2,3'(7'H)-dione, spiro[indeno[1,2-b]pyrazolo[4,3-e]pyridine-4,3'-indoline]-2',3-dione, and spiro[benzo[h]pyrazolo[3,4-b]quinoline-7,3'-indoline]-2',8(5H)-dione derivatives in aqueous medium. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2017, **73**(4), 385-394 [žiūrėta 2020-04-06]. ISSN 0040-4020. Prieiga per: doi: [10.1016/j.tet.2016.12.015](https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.12.015)
 18. FROLOVA, L. V., I. MALIK, P. Y. UGLINSKII, S. ROGELJ, A. KORNIENKO ir I. V. MAGEDOV. Multicomponent synthesis of 2,3-dihydrochromeno[4,3-d]pyrazolo[3,4-b]pyridine-1,6-diones: a novel heterocyclic scaffold with antibacterial activity. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2011, **52**(49), 6643-6645 [žiūrėta 2020-04-06]. ISSN 0040-4039. Prieiga per: doi: [10.1016/j.tetlet.2011.10.012](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.10.012)
 19. TU, X.-J., W.-J. HAO, Q. YE, S.-S. WANG, B. JIANG, G. LI ir S.-J. TU. Four-component bicyclization approaches to skeletally diverse pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives. *Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2014, **79**(22), 11110-11118 [žiūrėta 2020-04-06]. ISSN 0022-3263. Prieiga per: doi: [10.1021/jo502096t](https://doi.org/10.1021/jo502096t)

20. SCHIROK, H., N. GRIEBENOW, C. FURSTNER ir A. M. DILIMAC. Use of 3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazolo-[3,4-b]pyridine as a versatile building block. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2015, **71**(34), 5597-5601 [žiūrėta 2020-04-06]. ISSN 0040-4020. Prieiga per: doi: [10.1016/j.tet.2015.06.050](https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.06.050)
21. ZHANG, M., P. LIU, Y.-H. LIU, Z.-R. SHANG, H.-C. HU ir Z.-H. ZHANG. Magnetically separable graphene oxide anchored sulfonic acid: a novel, highly efficient and recyclable catalyst for one-pot synthesis of 3,6-di(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-B]pyridine-5-carbonitriles in deep eutectic solvent under microwave irradiation. *RSC Advances* [interaktyvus]. 2016, **6**(108), 106160-106170 [žiūrėta 2020-04-07]. ISSN 2046-2069. Prieiga per: doi: [10.1039/c6ra19579b](https://doi.org/10.1039/c6ra19579b)
22. HAO, Y., X.-P. XU, T. CHEN, L.-L. ZHAO ir S.-J. JI. Multicomponent approaches to 8-carboxynaphthyl-functionalized pyrazolo[3,4- b]pyridine derivatives. *Organic & Biomolecular Chemistry* [interaktyvus]. 2012, **10**(4), 724-728 [žiūrėta 2020-04-07]. ISSN: 1477-0520. Prieiga per: doi: [10.1039/c1ob06624b](https://doi.org/10.1039/c1ob06624b)
23. NAGENDER, P., R. NARESH KUMAR, G. MALLA REDDY, D. KRISHNA SWAROOP, Y. POORNACHANDRA, C. GANESH KUMAR ir B. NARSAIAH. Synthesis of novel hydrazone and azole functionalized pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives as promising anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2016, **26**(18), 4427-4432 [žiūrėta 2020-04-07]. eISSN 1464-3405. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmcl.2016.08.006](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.08.006)
24. SALVADOR, R. R. S., M. L. BELLO, I. R. L. BARRETO, M. A. F. VERA, E. M. F. MURI, S. ALBUQUERQUE ir L. R. S. DIAS. New carbohydrazide derivatives of 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine and trypanocidal activit. *Anais Da Academia Brasileira De Ciencias* [interaktyvus]. 2016, **88**(4), 2341-2348 [žiūrėta 2020-04-07]. ISSN 0001-3765. Prieiga per: doi: [10.1590/0001-3765201620160087](https://doi.org/10.1590/0001-3765201620160087)
25. EISSA, I. H., A. M. EL-NAGGAR ir M. A. EL-HASHASH. Design, synthesis, molecular modeling and biological evaluation of novel 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives as potential anticancer agents. *Bioorganic Chemistry* [interaktyvus]. 2016, **67**, 43-56 [žiūrėta 2020-04-07]. ISSN 0045-2068. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bioorg.2016.05.006](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.05.006)
26. MANICKAM, S., U. BALIJAPALLI ir K. I. SATHIYANARAYANAN. SnCl₂-catalyzed synthesis of dihydro-5H-benzo[f]pyrazolo[3,4-b]quinoline and dihydroindeno[2,1-b]pyrazolo[4,3-e]pyridine with high fluorescence and their photophysical properties. *New Journal of Chemistry* [interaktyvus]. 2018, **42**(2), 860-871 [žiūrėta 2020-04-07]. ISSN 1144-0546. Prieiga per: doi: [10.1039/c7nj03654j](https://doi.org/10.1039/c7nj03654j)
27. GHOSH, A. ir A. T. KHAN. Synthesis of dihydrochromeno[4,3-b]pyrazolo[4,3-e]pyridin-6(7H)-ones involving one-pot three-component tandem Knoevenagel–Michael reaction catalyzed by n-tetrabutylammonium tribromide (TBATB). *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2014, **55**(12), 2006-2009 [žiūrėta 2020-04-07]. ISSN 0040-4039. Prieiga per: doi: [10.1016/j.tetlet.2014.02.014](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.02.014)
28. ZHANG, F., C. LI ir C. QI. Sulfonic organic resin as catalyst for the synthesis of substituted pyrano[4,3-b]pyrazolo[4,3-e]pyridin-5(1H)-one derivatives. *Catalysis Communications* [interaktyvus]. 2017, **99**, 131-134 [žiūrėta 2020-04-08]. ISSN 1566-7367. Prieiga per: doi: [10.1016/j.catcom.2017.06.012](https://doi.org/10.1016/j.catcom.2017.06.012)
29. WANG, S., N. MA, G. ZHANG, F. SHI, B. JIANG, H. LU, Y. GAO ir S. TU. An efficient and clean synthesis of indeno[1,2- b]pyrazolo[4,3-e] pyridin-5(1H)-one derivatives under microwave irradiation in water. *Journal of Heterocyclic Chemistry* [interaktyvus]. 2010, **47**(6), 1283-1286 [žiūrėta 2020-04-08]. eISSN 1943-5193. Prieiga per: doi: [10.1002/jhet.468](https://doi.org/10.1002/jhet.468)

30. PETROVA, O. N., V. V. LIPSON, L. L. ZAMIGAILO, M. G. SHIROBOKOVA, V. I. MUSATOV, V. N. BAUMER ir D. S. SOFRONOV. Synthesis and chemical properties of 4-aryl-3-methyl-4,10-dihydroindeno[1,2-b]pyrazolo-[4,3-e]pyridin-5-ones. *Russian Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2015, **51**(11), 1627-1635 [žiūrėta 2020-04-08]. ISSN 1070-4280. Prieiga per: doi: [10.1134/S1070428015110147](https://doi.org/10.1134/S1070428015110147)
31. TANG, J., B. WANG, T. WU, J. WAN, Z. TU, M. NJIRE, B. WAN, S. G. FRANZBLAUC, T. ZHANG, X. LU ir K. DING. Design, synthesis, and biological evaluation of pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamides as novel antitubercular agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2015, **6**(7), 814-818 [žiūrėta 2020-04-08]. ISSN 1948-5875. Prieiga per: doi: [10.1021/acsmchemlett.5b00176](https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.5b00176)
32. MOUSSEAU, J. J., J. A. BULL, C. L. LADD, A. FORTIER, D. SUSTAC ROMAN ir A. B. CHARETTE. Synthesis of 2- and 2,3-substituted pyrazolo1,5-apyridines: scope and mechanistic considerations of a domino direct alkynylation and cyclization of N-iminopyridinium ylides using alkenyl bromides, alkenyl iodides, and alkynes. *The Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2011, **76**(20), 8243-8261 [žiūrėta 2020-04-08]. eISSN 1520-6904. Prieiga per: doi: [10.1021/jo201303x](https://doi.org/10.1021/jo201303x)
33. WU, H.-C., C.-W. YANG, L.-C. HWANG ir M.-J. WU. Au(I)-catalyzed and iodine-mediated cyclization of enynylpyrazoles to provide pyrazolo[1,5-a]pyridines. *Organic & Biomolecular Chemistry* [interaktyvus]. 2012, **10**(33), 6640-6648 [žiūrėta 2020-04-08]. ISSN 1477-0520. Prieiga per: doi: [10.1039/c2ob25973g](https://doi.org/10.1039/c2ob25973g)
34. UMEI, K., Y. NISHIGAYA, A. KONDO, K. TATANI, N. TANAKA, Y. KOHNO ir S. SETO. Novel pyrazolo[1,5-a]pyridines as orally active EP1 receptor antagonists: synthesis, structure-activity relationship studies, and biological evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2017, **25**(9), 2635-2642 [žiūrėta 2020-04-09]. ISSN 0968-0896. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmc.2017.03.003](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.03.003)
35. RAVI, C., A. QAYUM, D. CHANDRA MOHAN, S. K. SINGH ir S. ADIMURTHY. Design, synthesis and cytotoxicity studies of novel pyrazolo[1,5-a]pyridine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2017, **126**, 277-285 [žiūrėta 2020-04-09]. ISSN 0223-5234. Prieiga per: doi: [10.1016/j.ejmech.2016.11.037](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.037)
36. OCHIAI, K., N. ANDO, K. IWASE, T. KISHI, K. FUKUCHI, A. OHINATA, H. ZUSHI, T. YASUE, D. R. ADAMS ir Y. KOHNO. Phosphodiesterase inhibitors. Part 2: Design, synthesis, and structure-activity relationships of dual PDE3/4-inhibitory pyrazolo[1,5-a]pyridines with anti-inflammatory and bronchodilatory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2011, **21**(18), 5451-5456 [žiūrėta 2020-04-09]. eISSN 1464-3405. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmcl.2011.06.118](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.06.118)
37. FUSTERO, S., R. ROMAN, A. ASENSIO, M. A. MAESTRO, J. L. ACENA ir A. SIMON-FUENTES. An approach to 2,4-substituted pyrazolo[1,5-a]pyridines and pyrazolo[1,5-a]azepines by ring-closing metathesis. *European Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2013, **2013**(31), 7164-7174 [žiūrėta 2020-04-09]. eISSN 1099-0690. Prieiga per: doi: [10.1002/ejoc.201300901](https://doi.org/10.1002/ejoc.201300901)
38. GROŠELJ, U., E. PUŠAVEC, A. GOLOBIČ, G. DAHMANN, B. STANOVNIK ir J. SVETE. Synthesis of 1,5-disubstituted-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-7-carboxamides. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2015, **71**(1), 109-123 [žiūrėta 2020-04-09]. ISSN 0040-4020. Prieiga per doi: [10.1016/j.tet.2014.11.034](https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.11.034)

39. VILKAUSKAITĖ, G., A. ŠAČKUS ir W. HOLZER. Sonogashira-type reactions with 5-chloro-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehydes: a straightforward approach to pyrazolo[4,3-c]pyridines. *European Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2011, **2011**(26), 5123-5133 [žiūrėta 2020-04-09]. eISSN 1099-0690. Prieiga per: doi: [10.1002/ejoc.201100626](https://doi.org/10.1002/ejoc.201100626)
40. FAIRLEY, G., R. GREENWOOD ir C. A. MCMILLAN. One-pot synthesis of novel 1,2,6,7-tetrahydro-3H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-3,4(5H)-diones. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2018, **59**(39), 3574-3578 [žiūrėta 2020-04-09]. ISSN 0040-4039. Prieiga per: doi: [10.1016/j.tetlet.2018.08.036](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.08.036)
41. SAMALA, G., P. B. DEVI, R. NALLANGI, P. YOGESHWARI ir D. SRIRAM. Development of 3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine derivatives as novel mycobacterium tuberculosis pantothenate synthetase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2013, **69**, 356-364 [žiūrėta 2020-04-10]. ISSN 0223-5234. Prieiga per: doi: [10.1016/j.ejmech.2013.08.036](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.036)
42. ZHMURENKO, L. A., G. M. MOLODAVKIN, T. A. VORONINA ir V. P. LEZINA. Synthesis and antidepressant and anxiolytic activity of derivatives of pyrazolo[4,3-c]pyridine and 4-phenylhydrazinonic acids. *Pharmaceutical Chemistry Journal* [interaktyvus]. 2012, **46**(1), 15-19 [žiūrėta 2020-04-10]. eISSN 1573-9031. Prieiga per: doi: [10.1007/s11094-012-0726-z](https://doi.org/10.1007/s11094-012-0726-z)
43. METWALLY, N. H. ir E. A. DEEB. Synthesis, anticancer assessment on human breast, liver and colon carcinoma cell lines and molecular modeling study using novel pyrazolo[4,3-c]pyridine derivatives. *Bioorganic Chemistry* [interaktyvus]. 2018, **77**, 203-214 [žiūrėta 2020-04-10]. ISSN 0045-2068. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bioorg.2017.12.032](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.032)
44. ARBAČIAUSKIENĖ, E., V. MARTYNAITIS, S. KRIKŠTOLAITYTĖ, W. HOLZER ir A. ŠAČKUS. Synthesis of 3-substituted 1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehydes and the corresponding ethanones by Pd-catalysed cross-coupling reactions. *ARKIVOC Free Online Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2011, **2011**(11), 1-21 [žiūrėta 2020-04-10]. ISSN 1551-7012. Prieiga per: doi: [10.3998/ark.5550190.0012.b01](https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0012.b01)
45. LIU, J., S. YANG, R. DONG, Z. JIN ir M. WANG. A convenient one-pot synthesis of 1-aryl-substituted 4-iodopyrazol-3-ols via aromatisation and oxidative iodination reactions. *Journal of Chemical Research* [interaktyvus]. 2018, **42**(1), 24-27 [žiūrėta 2020-04-10]. ISSN 1747-5198. Prieiga per: doi: [10.3184/174751918X15161933697808](https://doi.org/10.3184/174751918X15161933697808)
46. MEHR, S. H. M., H. DEPMEIER, K. FUKUYAMA, M. MAGHAMI ir M. J. MACLACHLAN. Formylation of phenols using formamidinium acetate. *Organic & Biomolecular Chemistry* [interaktyvus]. 2017, **15**(3), 581-583 [žiūrėta 2020-10-24]. ISSN 1477-0520. Prieiga per: doi: [10.1039/C6OB02727J](https://doi.org/10.1039/C6OB02727J)
47. SHOPSOWITZ, K. E., D. EDWARDS, A. J. GALLANT ir M. J. MACLACHLAN. Highly substituted Schiff base macrocycles via hexasubstituted benzene: a convenient double Duff formylation of catechol derivatives. *Tetrahedron* [interaktyvus]. 2009, **65**(39), 8113-8119 [žiūrėta 2020-10-24]. ISSN 0040-4020. Prieiga per: doi: [10.1016/j.tet.2009.07.094](https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.07.094)
48. WANG, D. ir S. GAO. Sonogashira coupling in natural product synthesis. *Organic Chemistry Frontiers* [interaktyvus]. 2014, **1**, 556-566 [žiūrėta 2020-10-24]. Prieiga per: doi: [10.1039/C3QO00086A](https://doi.org/10.1039/C3QO00086A)
49. BAKHERAD, M. Recent progress and current applications of Sonogashira coupling reaction in water. *Applied Organometallic Chemistry* [interaktyvus]. 2013, **27**(3), 125-140 [žiūrėta 2020-10-24]. ISSN 0268-2605. Prieiga per: doi: [10.1002/aoc.2931](https://doi.org/10.1002/aoc.2931)

50. PELLETIER, G. ir A. B. CHARETTE. Triflic anhydride mediated synthesis of imidazo[1,5-a]azines. *Organic Letters* [interaktyvus]. 2013, **15**(9), 2290-2293 [žiūrėta 2020-10-24]. ISSN 1523-7060. Prieiga per: doi: [10.1021/ol400870b](https://doi.org/10.1021/ol400870b)
51. MILIŠIŪNAITĖ, V., E. ARBAČIAUSKIENĖ, A. BIELIAUSKAS, G. VILKAUSKAITĖ, A. ŠAČKUS ir W. HOLZER. Synthesis of pyrazolo[4',3':3,4]pyrido[1,2-a]benzimidazoles and related new ring systems by tandem cyclisation of vic-alkynylpyrazole-4-carbaldehydes with (het)aryl-1,2-diamines and investigation of their optical properties. *Tetrahedron* [interaktyvus]. 2015, **71**(21), 3385-3395 [žiūrėta 2020-10-24]. ISSN 0040-4020. Prieiga per: doi: [10.1016/j.tet.2015.03.092](https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.03.092)
52. MILIŠIŪNAITĖ, V., R. PAULAVIČIŪTĖ, E. ARBAČIAUSKIENĖ, V. MARTYNAITIS, W. HOLZER ir A. ŠAČKUS. Synthesis of 2H-furo[2,3-c]pyrazole ring systems through silver(I) ion-mediated ring-closure reaction. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2019, **15**(1), 679-684 [žiūrėta 2020-10-24]. ISSN 1860-5397. Prieiga per: doi: [10.3762/bjoc.15.6](https://doi.org/10.3762/bjoc.15.6)
53. BIELIAUSKAS, A., S. KRIKŠTOLAITYTĖ, W. HOLZER ir A. ŠAČKUS. Ring-closing metathesis as a key step to construct the 2,6-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole ring system. *ARKIVOC Free Online Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2018, **2018**(5), 296-307 [žiūrėta 2020-10-28]. ISSN 1551-7012. Prieiga per: doi: [10.24820/ark.5550190.p010.407](https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.407)
54. SALAMA, S. K., M. F. MOHAMED, A. F. DARWEESH, A. H. M. ir I. A. ABDELHAMID. Molecular docking simulation and anticancer assessment on human breast carcinoma cell line using novel bis(1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile) and bis(1,4-dihydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]pyridine-6-carbonitrile) derivatives. *Bioorganic Chemistry* [interaktyvus]. 2017, **71**, 19-29 [žiūrėta 2021-01-24]. ISSN 0045-2068. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bioorg.2017.01.009](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.009)
55. TANGETI, V. S., D. VASUNDHARA, K. V. V. V. SATYANARAYANA ir K. K. S. PAVAN. Synthesis and antiproliferative activity of some dihydro-1H-furo[2,3-c]pyrazole-flavone hybrids. *Asian Journal of Chemistry* [interaktyvus]. 2017, **29**(7), 1525-1532 [žiūrėta 2021-01-24]. Prieiga per: doi: [10.14233/ajchem.2017.20550](https://doi.org/10.14233/ajchem.2017.20550)
56. ANSARI, A., A. ALI, M. ASIF ir SHAMSUZZAMAN. Review: biologically active pyrazole derivatives. *New Journal of Chemistry* [interaktyvus]. 2016, **41**(1), 16-41 [žiūrėta 2021-01-24]. ISSN 1144-0546. Prieiga per: doi: [10.1039/c6nj03181a](https://doi.org/10.1039/c6nj03181a)
57. TURKAN, F., A. CETIN, P. TASLIMI, M. KARAMAN ir I. GULÇIN. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel pyrazole derivatives as potent carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic Chemistry* [interaktyvus]. 2019, **86**, 420-427 [žiūrėta 2021-01-24]. ISSN 0045-2068. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bioorg.2019.02.013](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.02.013)