



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Farmacijos fakultetas

2H-Dipirazolo[1,5-a:4',3'-c]piridinių sintezės ir savybių tyrimas

Baigiamasis magistro projektas

Inesa Zagorskytė

Projekto autorė

doc. dr. Eglė Arbačiauskienė

Vadovė

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

2H-Dipirazolo[1,5-a:4',3'-c]piridinių sintezės ir savybių tyrimas

Baigiamasis magistro projektas
Medicininė chemija (6281CX001)

Inesa Zagorskytė

Projekto autorė

doc. dr. Eglė Arbačiauskienė

Vadovė

lekt. dr. Daiva Tavgenienė

Recenzentė

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas

Farmacijos fakultetas

Inesa Zagorskytė

2H-Dipirazolo[1,5-a:4',3'-c]piridinių sintezės ir savybių tyrimas

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdama kitų asmenų autoriaus ar kitų teisių, laikydamasi Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto teisės aktų, reglamentuojančių akademinę etiką, intelektinės nuosavybės teises, jų valdymą ir perdavimą;
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 mokėjusi;
4. suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo ar kitų asmenų teisių pažeidimo faktui, man bus taikomos akademinės nuobaudos pagal Kauno technologijos universitete ir(ar) Lietuvos sveikatos mokslų universitete galiojančią tvarką ir mano studijų sutartis bus nutraukta, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinės etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai dėl galimo akademinės etikos pažeidimo.

Inesa Zagorskytė

Patvirtinta elektroniniu būdu

Zagorskytė, Inesa. *2H*-Dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinų sintezės ir savybių tyrimas. Baigiamasis magistro projektas / vadovė doc. dr. Eglė Arbačiauskienė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas, Farmacijos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): chemija, fiziniai mokslai.

Reikšminiai žodžiai: pirazolas, piridinas, multikomponentinė reakcija, ciklizacijos reakcija.

Kaunas, 2021. 63 p.

Santrauka

Pirazolo dariniai gali būti pritaikomi įvairiose srityse, tokiose kaip žemės ūkis, dažų pramonė, optikos mokslas, elektronika. Tačiau dažniausiai šie junginiai naudojami farmacijos pramonėje dėl jų plataus biologinio aktyvumo: priešvėžinio, antibakterinio, antigrybelinio, skausmą mažinančio, prieštuberkuliozinio, anti-ŽIV, priešušdegiminio, karščiavimą mažinančio, prieštraukulinio, antidepresinio, angioteziną konvertuojančio fermento (AKF) slopinimo, cholecistokinino-1 (CCK-1) receptoriaus antagonistų, estrogenų receptorių (ER) ligandų.

Šio darbo tikslas buvo iš 3-hidroksi-1-fenil-1*H*-pirazolo per eilę stadijų susintetinti 3-alkinil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehidus ir juos panaudoti *2H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinų sintezėje.

Pirmiausia, buvo vykdoma 3-hidroksi-1-fenil-1*H*-pirazolo hidroksigrupės benzilinimo reakcija, tada, pritaikant Vilsmeier-Haack formilinimo reakciją, gautas 3-benziloksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehidus. Benzilgrupė buvo pašalinama tam, kad galėtų būti vykdoma triflato prijungimo reakcija ir atliekama kryžminio prijungimo Sonogashira reakcija gaunant 3-alkinil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehidus.

Tada buvo vykdoma 3-alkinil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehidų multikomponentinė kaskadinė reakcija kurios metu buvo gauti nauji policikliniai *2H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino dariniai.

Gautų junginių struktūros buvo patvirtintos MS, BMR, IR spektroskopijų metodais.

Atlikti susintetintų junginių priešvėžinio aktyvumo tyrimai gerų rezultatų neparodė, nors du junginiai buvo aktyvūs <24 μM koncentracijos ribose. Junginiai pasižymėjo geromis optinėmis savybėmis, todėl ateityje jų struktūra galėtų būti toliau optimizuojama ir tiriama dėl pritaikymo ląstelių vizualizacijos srityje.

Zagorskytė, Inesa. Investigation of Synthesis and Properties of 2*H*-Dipyrazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]pyridines. Master's Final Degree Project / Assoc. Prof. Dr. Eglė Arbačiauskienė; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian Health Science University.

Study field and area (study field group): Chemistry, Physical Sciences.

Keywords: pyrazole, pyridine, multicomponent reaction, cyclization.

Kaunas, 2021. 63 pages.

Summary

Pyrazole derivatives can be applied in various fields, such as agriculture, dye industry, optical science, electronics. Nowadays, however, these compounds are commonly used in pharmaceutical industry due to their broad range of biological activity, for example anticancer, antibacterial, antifungal, analgesic, anti-tuberculous, anti-HIV, anti-inflammatory, antipyretic, anticonvulsant, antidepressant, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition, cholecystokinin-1 (CCK-1) receptor antagonists, estrogen receptor (ER) ligands.

The aim of this work was to synthesize 3-alkynyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehydes from 3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazole in few steps. 3-alkynyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehydes were used to obtain 2*H*-dipyrazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]pyridines.

First, benzylation of 3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazole was performed. Then using Vilsmeier-Haack formylation reaction 3-benzyloxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyde was obtained. Afterwards, benzyl group was deprotected to prepare a compound for the following triflate addition. Lastly, Sonogashira cross-coupling reaction was performed resulting in 3-alkynyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehydes.

Afterwards, cascade multicomponent reaction of 3-alkynyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehydes was performed affording new polycyclic compounds with 2*H*-dipyrazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]pyridine core.

The structures of the resulting compounds were confirmed by means of MS, NMR, IR spectroscopy.

The study of the anticancer activity didn't show promising results, however, only two of them exhibited some activity in concentration range of <24 μM. Resulting compounds showed good optical properties, later on their structure could be optimized and used in cell visualization field.

Turinys

Santrumpų sąrašas	8
Įvadas.....	10
1. Literatūros apžvalga	12
1.1. Multikomponentinės reakcijos	12
1.1.1. Klasikinės reakcijos.....	14
1.1.2. Van Leusen reakcija	14
1.1.3. Biginelli reakcija	15
1.1.4. Passerini reakcija.....	16
1.1.5. Ugi reakcija	16
1.1.6. Mannich reakcija	17
1.1.7. Hantzsch reakcija.....	18
1.2. Multikomponentinės reakcijos ir žalioji chemija.....	18
1.2. Multikomponentinių reakcijų taikymas medicininėje chemijoje	19
1.3.1. Priešvėžiniai vaistai	20
1.3.2. Antibakteriniai vaistai	22
1.3.3. Priešuždegiminiai vaistai.....	22
1.3.4. CNS ligų gydymas.....	23
1.3.5. ROCK inhibitoriai	24
1.3.6. Antifibrozinė terapija.....	24
1.3.7. Antioksidacinė terapija.....	25
1.3.8. Kiti pritaikymai	25
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	27
2.1. 3-benziloksi-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazolas (2)	27
2.2. 3-benziloksi-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehidas (3).....	27
2.3. 1-fenil-3-hidroksi-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehidas (4).....	28
2.4. 1-fenil-4-formil-1 <i>H</i> -pirazol-3-trifluorometansulfonatas (5).....	28
2.5. 1-fenil-3-(2-feniletinil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehidas (6)	28
2.6. 2,5-difenil-9-metil-2 <i>H</i> -dipirazolo[1,5- <i>a</i> :4',3'- <i>c</i>]piridinas (8).....	29
2.7. 9-etil-2,5-difenil-2 <i>H</i> -dipirazolo[1,5- <i>a</i> :4',3'- <i>c</i>]piridinas (9).....	29
2.8. 2,5-difenil-9-izopropil-2 <i>H</i> -dipirazolo[1,5- <i>a</i> :4',3'- <i>c</i>]piridinas (10).....	30
2.9. 2,5-difenil-2,8,9,10-tetrahidrociklopentan[3,4]pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridinas (11)....	31
2.10. 2,5-difenil-8,9,10,11-tetrahidro-2 <i>H</i> -pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2- <i>b</i>]indazolas (12).....	31
2.11. 2,5-difenil-8-metil-8,9,10,11-tetrahidro-2 <i>H</i> -pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2- <i>b</i>]indazolas (13)	32
2.12. 2,5,9-trifenil-2 <i>H</i> -dipirazolo[1,5- <i>a</i> :4',3'- <i>c</i>]piridinas (14).....	32
2.13. 2,5-difenil-9-(4-fluorfenil)-2 <i>H</i> -dipirazolo[1,5- <i>a</i> :4',3'- <i>c</i>]piridinas (15)	33
2.14. 1-fenil-3-(2-heksin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehidas (7)	33
2.15. 5-butil-2-fenil-9-metil-2 <i>H</i> -dipirazolo[1,5- <i>a</i> :4',3'- <i>c</i>]piridinas (16)	34
2.16. 5-butil-9-etil-2-fenil-2 <i>H</i> -dipirazolo[1,5- <i>a</i> :4',3'- <i>c</i>]piridinas (17).....	34
2.17. 5-butil-9-izopropil-2-fenil-2 <i>H</i> -dipirazolo[1,5- <i>a</i> :4',3'- <i>c</i>]piridinas (18)	35
2.18. 5-butil-2-fenil-2,8,9,10-tetrahidrociklopenta[3,4]pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazolo[4,3- <i>c</i>] piridinas(19) ..	35
.....	35
2.19. 5-butil-2-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-2 <i>H</i> -pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2- <i>b</i>]indazolas (20)	36
2.20. 5-butil-8-metil-2-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-2 <i>H</i> -pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2- <i>b</i>]indazolas (21) ..	37
.....	37

2.21. 5-butyl-2,9-difenil-2 <i>H</i> -dipirazolo[1,5- <i>a</i> :4',3'- <i>c</i>]piridinas (22)	37
2.22. 5-butyl-9-(4-fluorofenil)-2-fenil-2 <i>H</i> -dipirazolo[1,5- <i>a</i> :4',3'- <i>c</i>]piridinas (23).....	38
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas	39
3.1. 3-alkinil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehidų sintezė.....	39
3.2. 2 <i>H</i> -dipirazolo[1,5- <i>a</i> :4',3'- <i>c</i>]piridino sistemos sintezė.....	40
3.3. Junginių optinių savybių tyrimų rezultatai	50
3.4. Junginių biologinio aktyvumo tyrimų rezultatų aptarimas	53
3.5. 2,3,4,8-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>h</i>]chinolino sintezės tyrimas	54
Išvados	56
Literatūros sąrašas	57
Publikacijų sąrašas	63

Santrumpų sąrašas

- ^1H BMR – vandenilio protonų magnetinis rezonansas
- ^{13}C BMR – anglies ^{13}C izotopo branduolių magnetinis rezonansas
- ^{15}N BMR – azoto ^{15}N izotopo branduolių magnetinis rezonansas
- Ar – argonas
- abs. – absoliutus
- Bn – benzilgrupė
- Bu – butilgrupė
- CDCl_3 – deuteriuotas chloroformas
- d – dubletas
- cm^{-1} – atvirkštiniai centimetrai
- DMF – dimetilformamidas
- DCM – dichlormetanas
- FT-IR – Furjė transformacijos infraraudonoji spektroskopija
- HRMS – aukštos rezoliucijos masių spektroskopija
- IR – infraraudonoji spektroskopija
- J – protonų tarpsukininės sąveikos konstanta
- kv - kvadrupletas
- m - multipletas
- m.d. – milijoninės dalys
- mg - miligramas
- MHz – megahercai
- min – minutė
- mmol – milimolis
- MCR – multikomponentinė reakcija
- MS – masių spektrometrija
- m/z – masės ir krūvio santykis
- nm - nanometras

OTf – triflato grupė

p – pentetas

Ph – fenilgrupė

s – singletas

t – tripletas

TFA – trifluoracto rūgštis

TEA - trietilaminas

t_{lyd} – lydymosi temperatūra

UV – ultravioletinė spektroskopija

δ – cheminis poslinkis

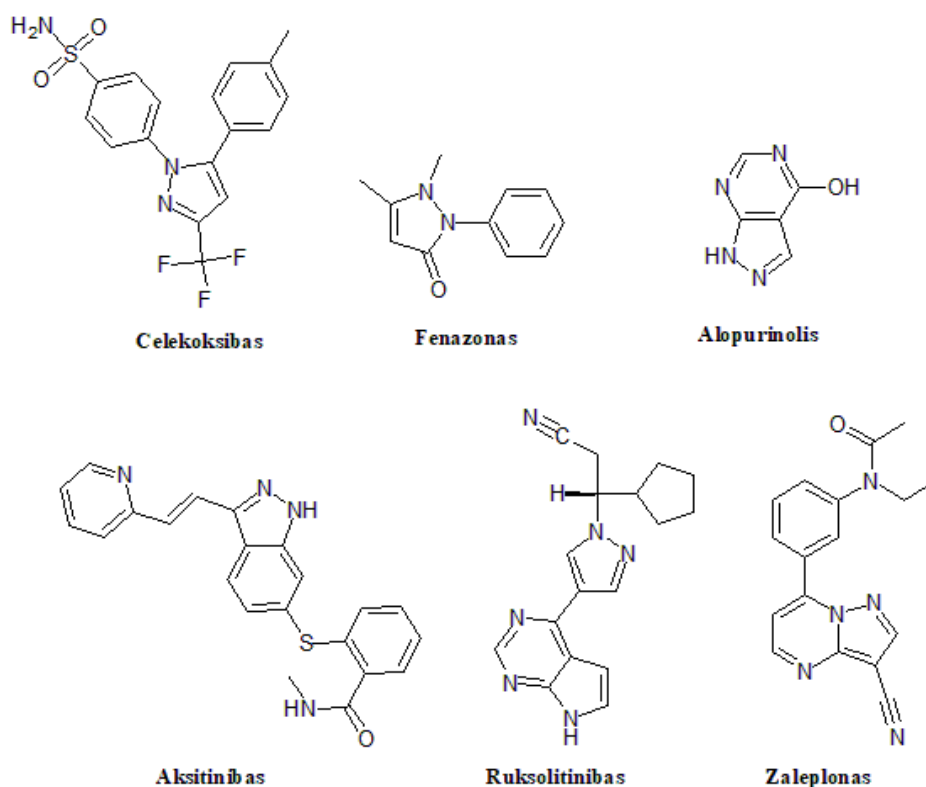
ν – bangos skaičius

Įvadas

Pirazolas – penkianaris heterociklas su dviem azoto atomais. Pirazolo dariniai pasižymi silpnomis bazinėmis savybėmis, ir yra klasifikuojami kaip alkaloidų grupės atstovai. Lyginant su kitais azolais, pirazolai yra retai sutinkami gamtoje, greičiausiai dėl N-N ryšio formavimo sunkumų, su kuriais susiduria gyvi organizmai. [1, 2]

Pirazolo junginiai gali būti panaudojami kaip agrochemikalai herbicidų, fungicidų bei insekticidų forma [3], kaip dažai, pavyzdžiui, dažikliai tekstilės pramonėje [4], junginiai, turintys skystųjų kristalų savybių [5], organinių šviesą skleidžiančių diodų (OLED) gamyboje [6].

Pirazolo junginiai labiausiai dominuoja farmacinėje ir medicininėje chemijoje, nes įeina į biologiškai aktyvių molekulių sudėtį. Tokie junginiai pasižymi plačiu biologinių savybių spektru, tokių kaip skausmą mažinančių [7], antibakterinių [8], antigrybelinių [9], priešvėžinių [10], prieštuberkuliozinių [11], anti-ŽIV [12], priešuždegiminių [13], karščiavimą mažinančių [14], prieštraukulinių, antidepresinių [15], angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) slopinimu [16], gali tapti cholecistokinino-1 (CCK-1) receptoriaus antagonistais [17] bei estrogenų receptorių (ER) ligandais [18].



1 pav. Vaistinės medžiagos su pirazolo žiedo struktūra.

Dalis junginių savo struktūroje turinčių pirazolo žiedą jau yra naudojami medicinoje, tai vaistiniai preparatai su skirtingu pritaikymu (žr. 1 pav.), pavyzdžiui, celekoksibas yra selektyvus ciklooksigenazių COX-2 inhibitorius, pasižymi priešuždegiminėmis ir skausmą mažinančiomis savybėmis ir skirtas gydyti osteoartritą bei reumatoidinį artritą [19]; fenazonas, veikiantis kaip dviejų izoformų COX-1 ir COX-2 ciklooksigenazių inhibitorius, skiriamas nuo uždegimo ir karščiavimo, naudojamas kartu su benzokainu ausies uždegimams gydyti [20]; alopurinolis yra ksantino oksidazės inhibitorius, vartojamas esant hiperuremijai, sumažinti šlapimo rūgšties kiekį kraujyje [21];

aksitinibas, kuris yra selektyvus antros kartos kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus 1, 2 ir 3 receptorius, yra skirtas pažengusiai inkstų ląstelių karcinomai gydyti [22], ruksolitinibas skirtas kraujo vėžio rūšims mielofibrozei ir tikrajai policitemijai gydyti [23], zaleplonas vartojamas esant nemigai, taip pat gali būti naudojamas kaip prieštraukulinis vaistas [24].

Dėl pirazolo darinių pritaikomumo bei tęsiant KTU Organinės chemijos katedroje prof. A. Šačkaus grupėje jau eilę metų vykdomus pirazolo darinių sintezės, struktūros nustatymo ir savybių tyrimo darbus [25, 26, 27], šio projekto metu buvo nuspręsta susintetinti naują policiklinę 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino struktūrą turinčius junginius ir ištirti jų savybes.

Darbo tikslas – iš 3-hidroksi-1-fenil-1*H*-pirazolo per eilę stadijų susintetinti 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino struktūrą turinčius junginius ir nustatyti jų savybes.

Darbo uždaviniai:

1. surinkti ir išanalizuoti mokslinę literatūrą apie multikomponentines reakcijas, jų mechanizmus ir taikymą;
2. iš 3-hidroksi-1-fenil-1*H*-pirazolo per eilę stadijų susintetinti 3-alkinil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbalehidus;
3. iš 3-alkinil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbalehidų, panaudojant multikomponentinę reakciją, gauti naują 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino struktūrą turinčius junginius;
4. ištirti junginių optines savybes;
5. išanalizuoti junginių biologinio aktyvumo tyrimų rezultatus.

Darbo metodai:

1. mokslinės literatūros rinkimas ir analizė;
2. junginių sintezės laboratorijoje atlikimas;
3. gautų junginių struktūrų nustatymas naudojant BMR, IR, MS spektrinės analizės metodus;
4. optinių savybių nustatymas naudojant UV spektroskopiją ir fluorescencijos matavimus bei gautų rezultatų analizė;
5. biologinio aktyvumo tyrimų rezultatų analizė.

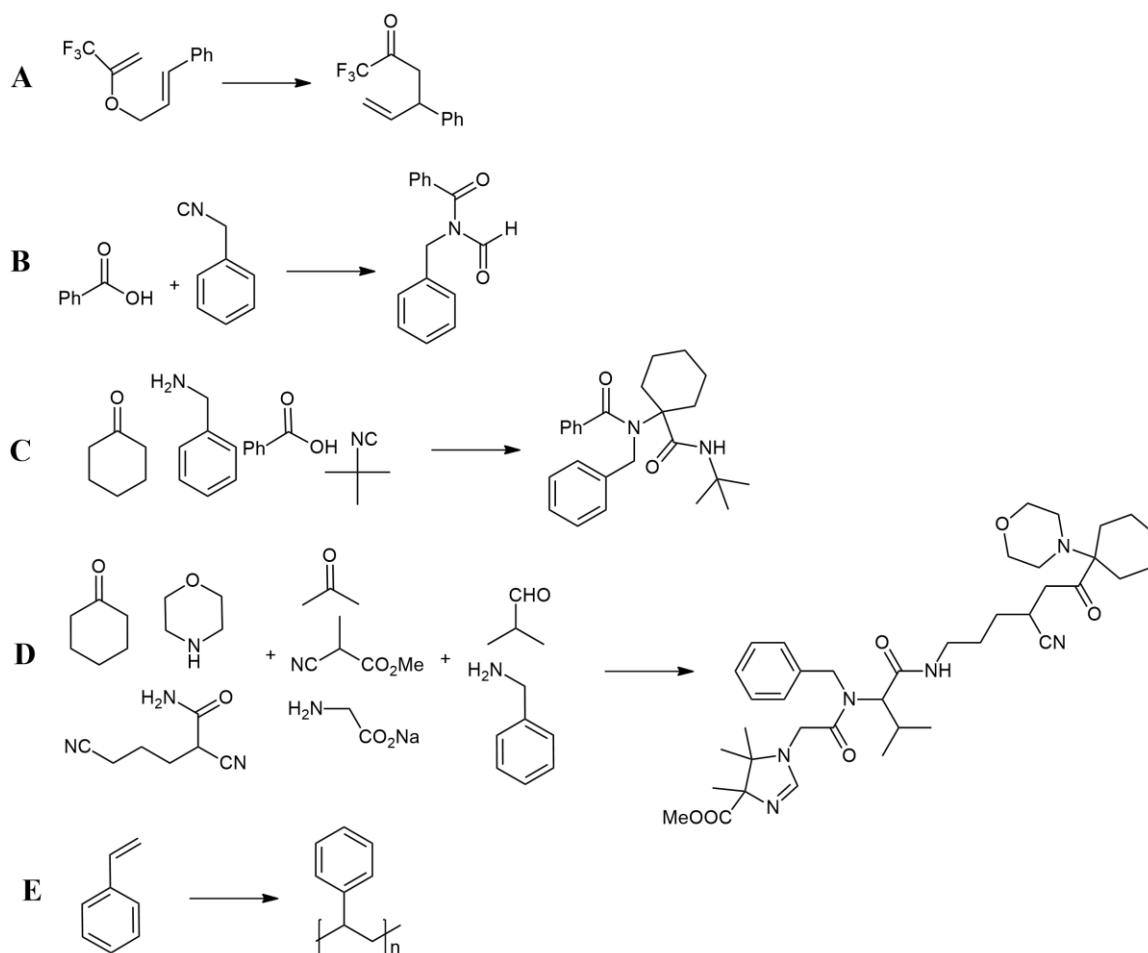
1. Literatūros apžvalga

1.1. Multikomponentinės reakcijos

Reakcijos organinėje chemijoje pagal dalyvaujančių pradinių medžiagų skaičių gali būti klasifikuojamos į vienkomponentines, dvikomponentines, multikomponentines ir polimerizacijos reakcijas [28].

Vieno komponento reakcijos atliekamos su viena pradine medžiaga, galimai dalyvaujant katalizatoriui, ir gaunamas vienas arba du produktai. Claisen persigrupavimo reakcija yra tipinis vienkomponentinės reakcijos pavyzdys (žr. 1.1 pav. A). Jos metu pakaitinus alilvinil eterį, įvyksta [3,3]-sigmatropinis persigrupavimas, gaunamas nesotus karbonilas [28, 29].

Dviejų komponentų reakcijoje dalyvauja dvi pradinės medžiagos, iš kurių gaunamas vienas produktas. Dviejų komponentų reakcijos pavyzdys yra pakaitų reakcija tarp benzenkarboksirūgšties ir 2-feniletannitrilo (žr. 1.1 pav. B) [28, 30].



1.1 pav. Reakcijų klasifikacija pagal pradinių reaguojančių medžiagų skaičių.

Multikomponentinės reakcijos (MCRs) yra konverguojančios reakcijos, kuriose trys arba daugiau komerciškai lengvai prieinamų pradinių medžiagų reaguoja suformuodamos produktą (žr. 1.1 pav. C). Dažniausiai joms papildomai keliamas reikalavimas, kad visi arba bent didžioji dauguma pradinių medžiagų atomų dalyvautų naujo produkto suformavime. Svarbus multikomponentinių reakcijų pogrupis yra MCR deriniai (*angl.* unions of MCRs), kai MCR yra derinama su antrine reakcija toje

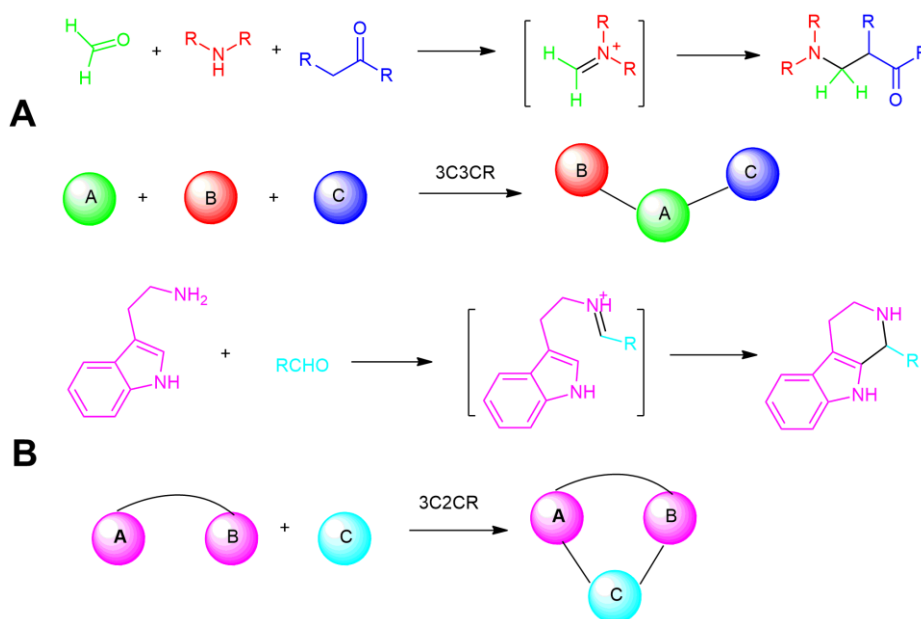
pačioje kolboje, taip padidinant reakcijos produktų įvairovę, kompleksiškumą ir/arba išeią (žr. 1.1 pav. D) [28, 31].

Multikomponentinės reakcijos yra tarpinis reakcijos tipas tarp vieno ar dviejų komponentų reakcijų ir polimerizacijos, kur viena ar kelios pradinės medžiagos pasikartojančiai jungiasi, kad sudarytų įvairaus ilgio polimerus. Pavyzdžiui, į grandinę sujungus stireno molekules, gaunamas polistirenas (žr. 1.1 pav. E). Skirtingai nei polimerizacijos reakcijose, multikomponentinių reakcijų produktai nepasižymi kartotine struktūra [28, 32].

Multikomponentinės reakcijos pagal vykdymo principą yra vienos kolbos reakcijų (angl. *one-pot reaction*) porūšis. Kaskadinės arba tandeminės reakcijos, kurios yra apibūdinamos dviem ar daugiau nuosekliai viena po kitos vykstančiomis stadijomis, taip pat vyksta vienoje kolboje. Šio tipo reakcijos dažnai tuo pačiu būna ir multikomponentinės reakcijos [33, 34, 35].

Efektyvus reakcijos vykdymas vienoje kolboje reikalinga, kad kiekvienas kombinuotos reakcijų sekos etapas sureaguotų visiškai arba beveik visiškai, taip gaunant gerą reakcijos išeią, ir dėl to būtų galima supaprastinti galutinį gryninimo procesą. Pastarasis reikalavimas yra itin svarbus, nes gavus sudėtingą produktų mišinį, jo filtravimas ir gryninimas gali pareikalauti daugiau resursų negu buvo sutaupyta reakcijas atliekant vienoje kolboje [34].

Multikomponentinės reakcijos gali būti vykdomos ne tik tarp skirtingų reagentų molekulių (intermolekuliniu būdu), bet ir tarp skirtingų tos pačios molekulės komponentų (intramolekuliniu būdu). Dėl šios priežasties intramolekulinės multikomponentinės reakcijos gali turėti mažiau nei tris komponentus, bet jos turi tris ar daugiau reakcijos centrų. Pavyzdžiui, Mannich reakcija yra intermolekulinė trikomponentė reakcija tarp aldehido, amino ir ketono (žr. 1.2 pav. A), o Pictet-Spengler yra intramolekulinė dvikomponentė reakcija tarp aminoindolo ir aldehido (žr. 1.2 pav. B). Šios reakcijos turi tą patį mechanizmą su tarpiniais imino jonais, todėl Pictet-Spengler reakcija gali būti vadinama intramolekuline Mannich reakcijos versija. Nors šiose dviejose reakcijose skiriasi komponentų skaičius, jos abi turi po tris centrus. Verta paminėti, kad standartinės ciklizacijos reakcijos turi tik du reakcijos centrus, todėl nėra laikomos multikomponentinėmis reakcijomis [36].



1.2 pav. Intermolekulinės ir intramolekulinės multikomponentinės reakcijos.

1.1.1. Klasikinės reakcijos

Daugelis klasikinių multikomponentinių reakcijų yra gerai žinomos vardinės reakcijos, pavadintos pagal jų atradėjus ar pagrindinius kūrėjus. Dažnai naudojamos Ugi, Passerini, van Leusen, Strecker, Hantzsch, Mannich, Biginelli reakcijos ar jų variacijos [37, 38].

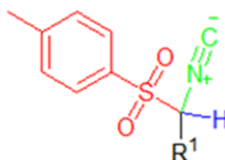
1.1.2. Van Leusen reakcija

Tozilmetilizocianidų (TOSMIC) chemija prasidėjo nuo olandų mokslininkų Daan ir Albert van Leusen. Pirmojoje publikacijoje (1977 m.) paskelbta, kad TOSMIC ir aldiminai dalyvauja ciklizacijos reakcijose bazinėmis sąlygomis protoniniame tirpiklyje. Jie atrado, kad α -tozilbenzilizocianatas ir α -toziletilizocianatas gali suformuoti 1,4,5-pakeistus imidazolus. Remiantis šios reakcijos privalumais, buvo sukurta gerai žinoma van Leusen imidazolų sintezės metodika [39,40].

TOSMIC chemija yra apibūdinama trimis savybėmis:

- izocianidų reakingumu,
- stipriomis rūgštinėmis savybėmis pasižyminčiu metilgrupės α -protonu, kurį nulemia kaimyninės elektronų nutraukiančios sulfono ir izocianido grupės,
- ir sulfono polinkiu būti paliekanti grupe (žr. 1.3 pav.).

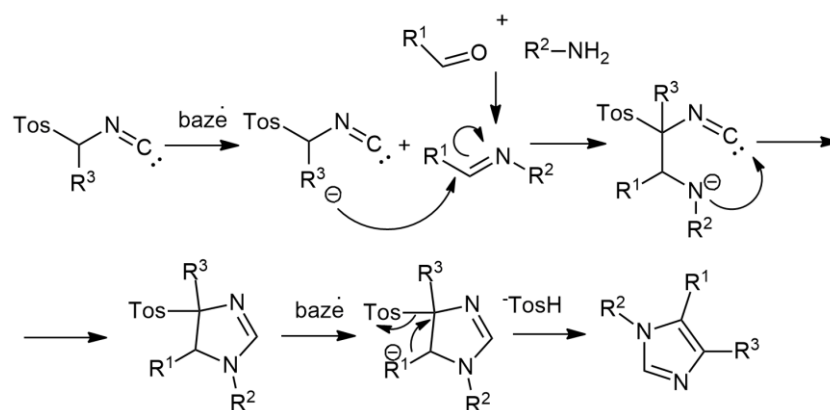
Dėl to TOSMIC chemija yra plačiai naudojama daugelio skirtingų heterociklų sistemų sintezėse. Naudojant van Leusen reakciją galima gauti 1,4,5-, 4,5-, 1,4-, 1,5-, 1-, 4- ir 5-pakeistus imidazolus [34].



1.3 pav. TOSMIC grupių savybės vykdant MCR van Leusen reakciją. Raudona – paliekanti grupė, mėlyna – α -protonas, žalia – cikloprijungime dalyvaujanti grupė.

Reakcijos mechanizmas susideda iš Schiff bazės susiformavimo, izocianido karbanijono prijungimo prie imino, žiedo uždarymo ir sulfoninės rūgšties pašalinimo. Tokiu būdu galima gauti daug potencialių vaistinių junginių, turinčių imidazolo struktūrą [37].

Reakcijos mechanizmas pateiktas 1.1 schemeje. Imidazolas gaunamas iš almidinų vykdant [3+2] ciklinio prijungimo reakciją su TOSMIC, kurios metu susiformuoja tarpinis 4-tozil-2-imidazolinas, iš kurio bazinėmis sąlygomis pašalinus *p*-TosOH grupę susidaro 1,4,5-pakeisti imidazolai [40].

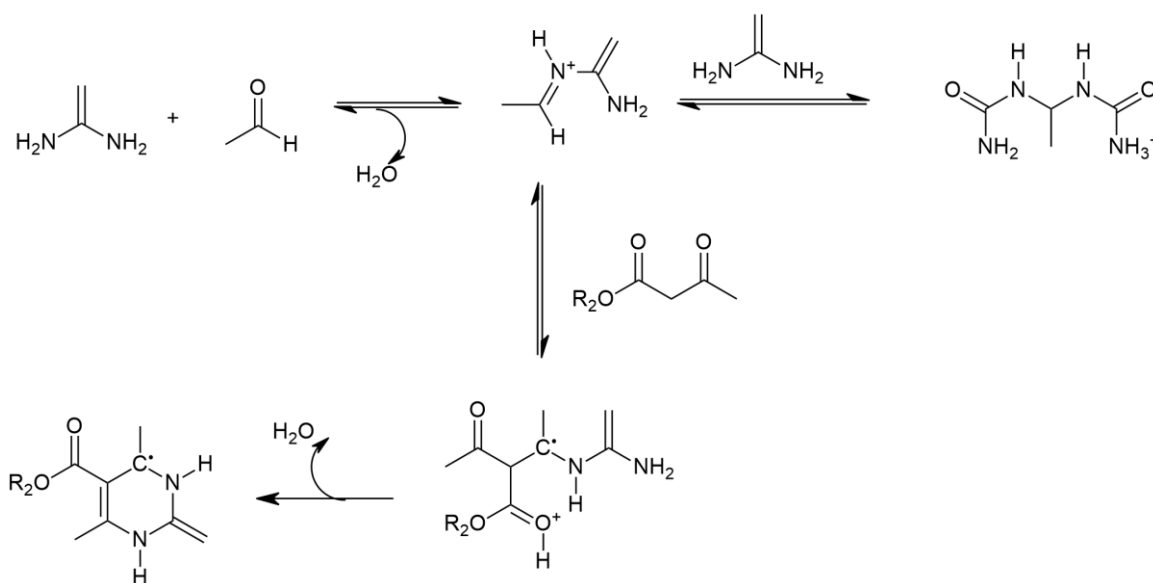


1.1 schema. Van Leusen reakcijos mechanizmas.

1.1.3. Biginelli reakcija

Biginelli reakcija yra trikomponentė reakcija tarp arilaldehido, etilacetoacetato ir karbamido. Biginelli reakcijos mechanizmas buvo aptartas įvairiose eksperimentinėse ir teoriniuose šaltiniuose. Yra nustatyti trys potencialūs reakcijos keliai. Pirmajame, imino kelyje (žr. 1.2 schema.), karbamidas ir arilaldehidas reaguoja tarpusavyje sudarydami tarpinį iminą. Antrajame, enamino kelyje, karbamidas ir etilacetoacetatas reaguoja sudarydami tarpinį enamimą. Galiausiai, trečiajame kelyje vyksta Knoevenagel reakcija tarp arilaldehido ir etilacetoacetato susiformuojant karbeno jonui.

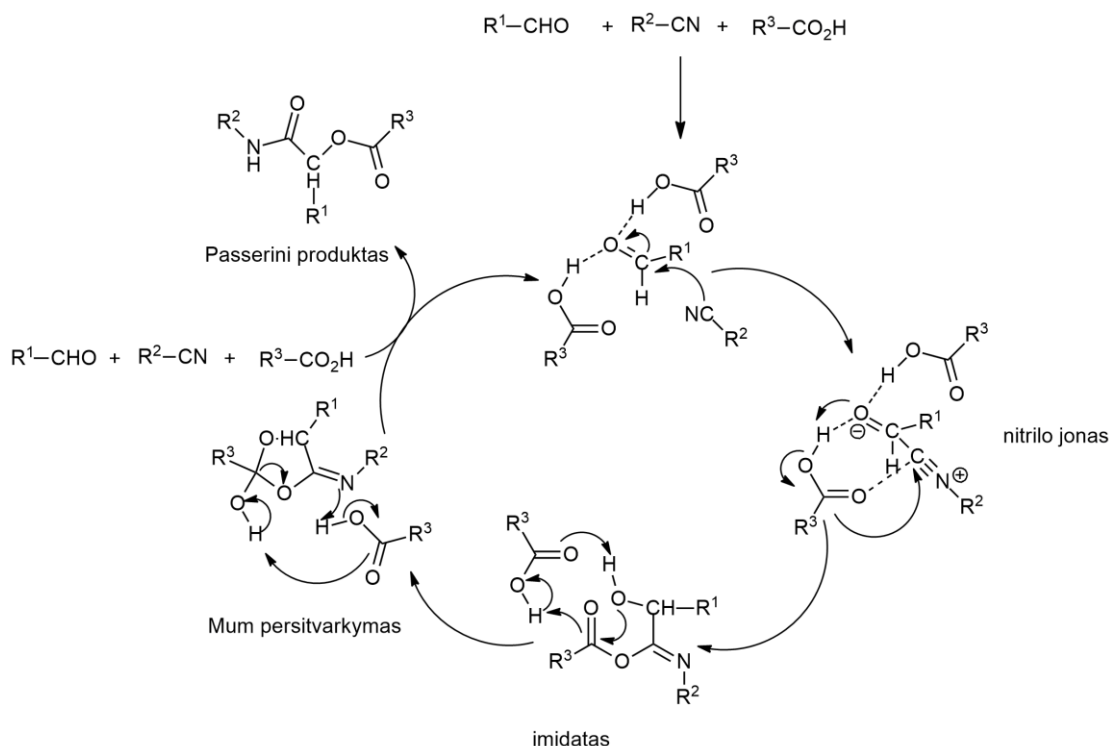
Detalesni eksperimentiniai tyrimai panaudojant tankio funkcinę teoriją (DFT) ir masės spektrometrijos duomenis parodė, kad Knoevenagel reakcija yra per lėta kad reikšmingai prisidėtų prie Biginelli produkto susiformavimo. Be to, teorinė analizė rodo, kad imino mechanizmas yra labiau tikėtinas kelias tiek kinetiniu, tiek termodinaminiu aspektu. Iš to galima daryti išvadą, kad imino kelias yra pagrindinis Biginelli reakcijos mechanizmas [41, 42].



1.2 schema. Biginelli multikomponentinės reakcijos imino kelio mechanizmas.

1.1.4. Passerini reakcija

Izocianidais pagrįstos multikomponentinės reakcijos žinomos jau 100 metų, pirmoji iš jų 1921 m. buvo atrasta M. Passerini ir kitų. Ši reakcija yra naudojama gauti daugybę skirtingų heterociklų, policiklų bei makrociklų. Klasikinė Passerini reakcija vyksta tarp trijų komponentų: aldehido arba ketono, izocianido ir karboksirūgšties (žr. 1.3 schema). Reakcija prasideda vykstant nukleofiliniam izocianido prijungimui prie protonuoto aldehido arba ketono susidarant nitrilio jonui, tada vyksta sąveika su karboksirūgštimi, kurios metu susidaro imidatas. Vykstant Mum persigrupavimui gaunamas aciloksikarboksamidas [43,44].

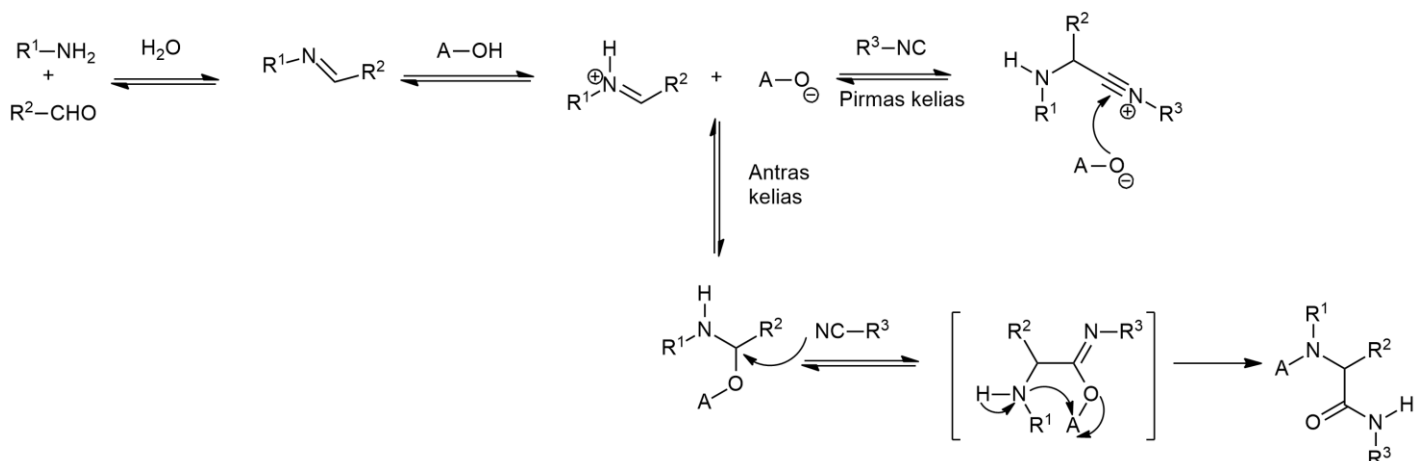


1.3 schema. Passerini reakcijos mechanizmas.

1.1.5. Ugi reakcija

Keturių komponentų Ugi reakcija buvo atrasta 1959 metais, I. V. Ugi ir kitų. Ugi reakcijos yra dažniausiai naudojamas būdas gauti β -laktamus, kuriuos suformuoti kitais būdais yra sudėtinga dėl Baeyer įtampos. Atliekant tipinę reakciją, aminos, karboksirūgštis, aldehidas arba ketonas, ir izocianidas reaguoja tarpusavyje per eilę grįžtamų transformacijų suformuodami mišrų anhidridą. Galutinis reakcijos produktas gaunamas atliekant negrįžtamą šio anhidrido transacilinimo reakciją arba atliekant solvolizės reakciją. Naudojant β -aminorūgšties substratą, galutinė intramolekulinė *O,N*-acilo migracija suformuoja *beta* β -laktamą. Tipiškai, naudojantis šiomis transformacijomis yra sudėtinga gauti gerą stereoselektyvumą [45].

Kaip įprasta multikomponentinėms reakcijoms, Ugi transformacijoms egzistuoja daugiau nei vienas galimas reakcijos kelias, tačiau jie visi yra konverguojantys ir sukuria tą patį produktą. Šiuo metu laikoma, kad Ugi keturių komponentų reakcija lygiagrečiai vyksta dviem būdais (žr. 1.4 schema) [46].

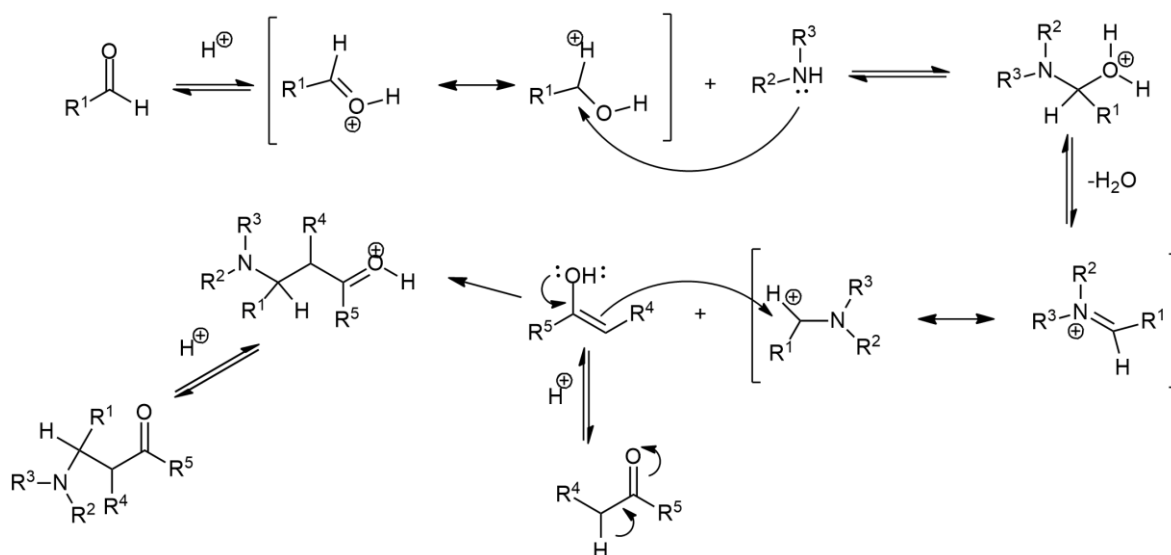


1.4 schema. Galimi keturkomponentės Ugi reakcijos mechanizmai, kai A arba karboksirūgštis arba fenolis.

Tradicinėje keturkomponentinėje Ugi reakcijoje karboksirūgštis naudojama surišti nitrilo joną. Vykdamt trijų komponentų Ugi reakciją be karboksirūgšties, vanduo tai pat gali sąveikauti kaip nukleofilas. Nitrilo grupės surišimas dažniausiai vykdomas rūgštinėmis sąlygomis [47].

1.1.6. Mannich reakcija

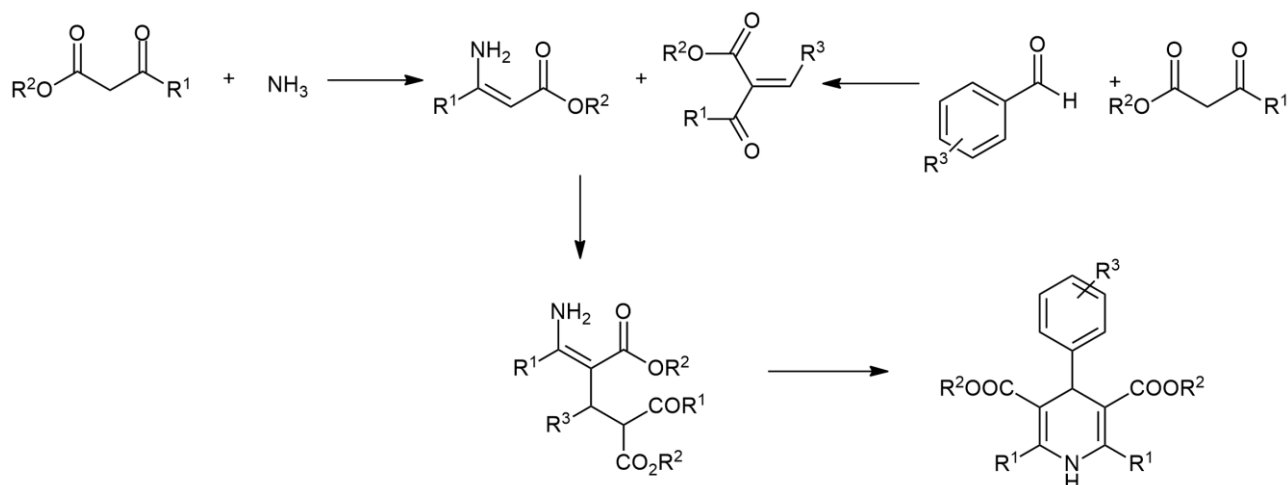
Klasikinė Mannich reakcija yra trijų komponentų kondensacija tarp struktūriškai įvairių substratų, turinčių bent vieną rūgštinį protoną, aldehidą ir aminą, iš kurių yra gaunama Mannich bazė (žr. 1.5 schema). Ši reakcija paprastai katalizuojama rūgštimi, bet katalizatorius nėra būtinas. Veikiant rūgštiniu katalizatoriumi, reakcijos pirmas žingsnis yra aminogrupės reakcija su protonuotu neenolizuojamu karboniljunginiu. Po prototropizmo ir dehidracijos suformuojamas imino jonas, kuris yra elektrofilas. Tada jis reaguoja su enolizuojamu junginiu (nukleofilu) per savo α -anglies atomą, suformuodamas Mannich bazę [48].



1.5 schema. Mannich trikomponentės reakcijos mechanizmas.

1.1.7. Hantzsch reakcija

Keturių komponentų Hantzsch reakcija buvo atrasta 1882 metais A. Hantzsch ir kitų. Tai reakcija tarp amoniako, aromatinio aldehido ir dviejų β -keto esterio molekulių. Šios reakcijos mechanizmas yra vienas sudėtingiausių iš visų multikomponentinių reakcijų. XXa. pradžioje buvo pasiūlyti penki galimi reakcijos mechanizmai. Šiomis dienomis yra žinoma, kad susidaro du tarpiniai produktai: enaminas, kuris susidaro iš amoniako ir etilacetoacetato, ir chalkonas, susidarantis tarp antros etilacetoacetato molekulės ir aromatinio aldehido. Šie tarpiniai produktai reaguoja tarpusavyje (žr. 1.6 schema), gaunant galutinį 1,4-dihidropirano junginį [49].



1.6 schema. Hantzsch reakcijos mechanizmas.

1.2. Multikomponentinės reakcijos ir žalioji chemija

Šių dienų organinėje chemijoje, kuriant bet kokią paprastą, naudingą ir praktiškai pritaikomą sintezės strategiją, būtina atsižvelgti į aplinkosauginius principus ir rekomendacijas. Klasikiniai būdai, kaip patobulinti reakcijas, yra naudoti naujus reagentus arba katalizatorius, arba, išanalizavus reakcijos mechanizmo detales, keisti jos sąlygas, pagreitinant reakciją ir padidinant jos išeigą. Žaliosios chemijos keliami iššūkiai nebūtinai sutelkia dėmesį į naujų metodų kūrimą, bet į alternatyvius tvarius variantus jau esamiems ir, svarbiausia, skirtingas sintezės strategijas, kurios leistų įtraukti aplinkosauginius aspektus kaip galima anksčiau sintezės proceso projektavime. Čia puikiai tinka multikomponentinės reakcijos (MCR), kadangi galutinį produktą sudaro didžioji dalis ar net visi pradinių medžiagų atomai, jos vyksta įprastomis sąlygomis, yra lengvai suderinamos su ekologiškais tirpikliais arba gali būti vykdomos ir be jų. Dėl to multikomponentės reakcijos yra ekonomiškos, pasižymi taršos prevencija, yra saugiau ir lengviau atliekamos, sumažėja energijos suvartojimas, E faktorius, reakcijos laikas, reaktoriaus tūris, reikalingos kapitalo investicijos [50, 51].

Dauguma tvarių multikomponentinių reakcijų buvo atlikta naudojant kaip tirpiklius vandenį, joninius skysčius, polietilenglikolį, biologinį pagrindą turinčius tirpiklius kaip glicerolį, etilaktatą, amfifilinius angliavandenius, vandeninį gliukoninės rūgšties tirpalą [52].

Vykdam MCR dažnai naudojami metalų katalizatoriai, tokie kaip Pd, Au, Cu, Ag, Fe ir kiti. Pavyzdžiui, sidabro ir aukso katalizatorių didelis giminingumas nesotiesiems angliavandeniliams leidžia vykdyti selektyvų nukleofilinį prijungimą prie šių sistemų įprastinėmis sąlygomis, tuo pačiu išvengiant itin reaktyvių karbkatijoninių tarpinių junginių. Aukso ir sidabru katalizuojamos cikloprijungimo reakcijos taip pat yra intensyviai plėtojama sritis. Svarbu ir tai, kad aukso ir sidabro

kompleksų reaktyvumas ir kitos savybės yra kontroliuojamos keičiant ligandus arba anijonus. Paladžio kompleksai taip pat yra efektyvūs katalizatoriai multikomponentinėse reakcijose, sintetinat tiek ciklinius, tiek ir aciklinius junginius. Kita vertus, Fe ir Cu katalizatoriai yra lengvai prieinami ir yra žymiai pigesni, lyginant su brangiųjų metalų, tokių kaip Pd, Au ir Ag katalizatoriais, nors jų katalitinės savybės ir yra prastesnės [53, 54, 55, 56].

Norint gauti *N*-heterociklinius junginius, kaip heterogeniniai katalizatoriai dar gali būti naudojami mišrūs metalų oksidai. Jie pasižymi tiek rūgštinėmis, tiek bazinėmis savybėmis, dideliu kristalinėje gardelėje esančiu deguonies judrumu, bei dalyvauja oksidacijos ir redukcijos reakcijose. Mišrūs metalų oksidai yra draugiški aplinkai, selektyvūs bei atlieka svarbų vaidmenį įvairiose organinėse reakcijose, naftos pramonėje, smulkiųjų cheminių medžiagų sintezėje. 30% heterogeninių katalizatorių, naudojamų pramonėje yra mišrūs metalų oksidai [57].

Dar multikomponentinėse reakcijose gali būti naudojami biokatalizatoriai, kurie yra ekologiškai tvarūs ir vis dažniau naudojami vaistinių medžiagų sintezėje. Jie taip pat išsiskiria savo enantioselektyvumu – gaunami enantiogryni produktai [58].

1.3. Multikomponentinių reakcijų taikymas medicininėje chemijoje

Multikomponentinės reakcijos geriausiai pritaikomos vaistinių medžiagų kūrimo stadijoje, kadangi jomis galima efektyviai sintetinti dideles grupes analogų, iš kurių po to galima atrinkti daugiausiai žadančius junginius panaudojant aukšto našumo atranką (angl. *high-throughput screening*), atlikti optimizaciją. Kitas svarbus multikomponentinių reakcijų aspektas yra jų ekologiškumas, kuris darosi vis svarbesnis vystant tvarią, mažai taršią farmacijos pramonę [59].

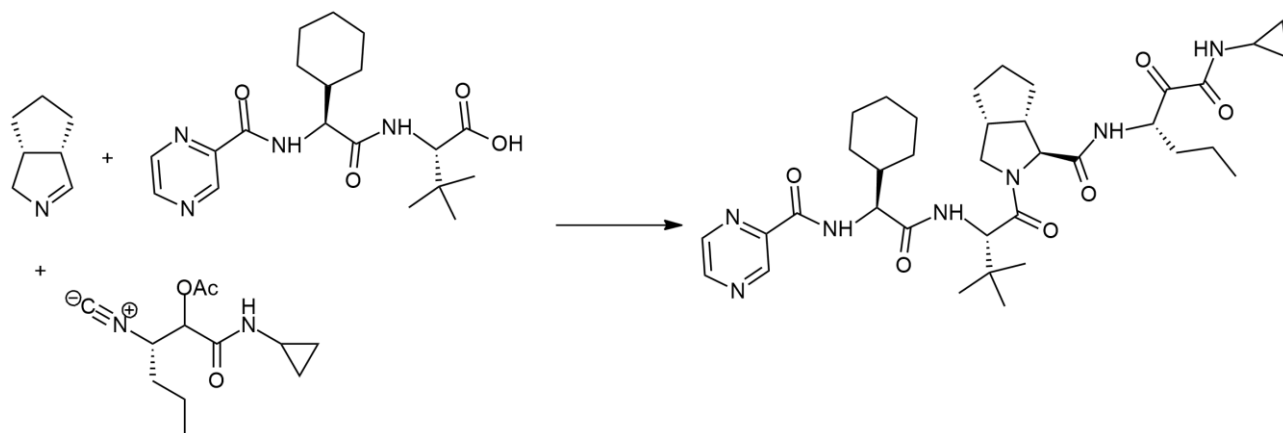
Kartu su aukšto našumo atranka, šios reakcijos gali būti svarbus įrankis racionaliam vaistinių medžiagų kūrimui, greitam ir vienareikšmiam biologiškai aktyvių junginių identifikavimui ir optimizavimui. Mažų organinių junginių molekulių bibliotekos yra turbūt reikalingiausia potencialių vaistinių kandidato molekulių klasė, nes standartiniai peptidai ir oligonukleotidai kol kas dar ribotai pritaikomi terapijoje. Paskutiniame dešimtmetyje, plėtojantis aukšto našumo biologinei atrankai, multikomponentinių reakcijų svarba vaistų kūrime buvo pripažinta. Tiek akademijos, tiek pramonės tyrėjai yra įdėję dideles pastangas į multikomponentinių reakcijų kūrimą ir plėtrą heterociklų bibliotekų generavimui. Organinės sintezės chemikų požiūriu, idealus reakcijos kelias struktūriškai sudėtingoms medžiagoms sintetinti turėtų apimti sekas, kuriose stereokontroliuojamas kelių anglies-anglies ryšių susidarymas vyksta vienu žingsniu, pradedant nuo paprastų komercinių ar lengvai prieinamų junginių [33].

Multikomponentinės reakcijos gali būti skirstomos į dvi subkategorijas: pagrįstas izocianidais ir ne. Passerini ir Ugi keturių komponentų reakcijos yra žinomiausios izocianidais pagrįstos reakcijos. Tenka pastebėti, kad farmacijoje izocianidais pagrįstos reakcijos turi prastą reputaciją dėl nepageidajamo kvapo, nestabilumo ir didelio toksiškumo [59, 60].

Izocianidais nepagrįstos reakcijos paprastai turi aktyvintą karbonilgrupę. Geriausiai žinomos šios subkategorijos reakcijos yra Hantzsch reakcija ir Biginelli reakcija [60].

Multikomponentinės reakcijos pasižymi trumpesnėmis, pigesnėmis pagrindinio junginio sintezėmis medicininėje chemijoje. Puikus pavyzdys yra neseniai patvirtintas HVC proteazių inhibitorius Incivek® (Telapreviras). Šio sudėtingo junginio gamybinis procesas buvo paremtas ilgu, daugumoje

linijiniu, daugybės stadijų sintezės metodu, atkartojančiu standartinių peptidų reakcijos procesą, siekiantį daugiau nei 20 sintezės žingsnių. Znabbet et al. sėkmingai supaprastino šį procesą (žr. 1.7 schema), sumažindami reikalingų žingsnių skaičių beveik per pusę, pasinaudodami biotransformacija ir dviem multikomponentinėmis reakcijomis kaip pagrindiniais optimizavimo elementais [61, 62].



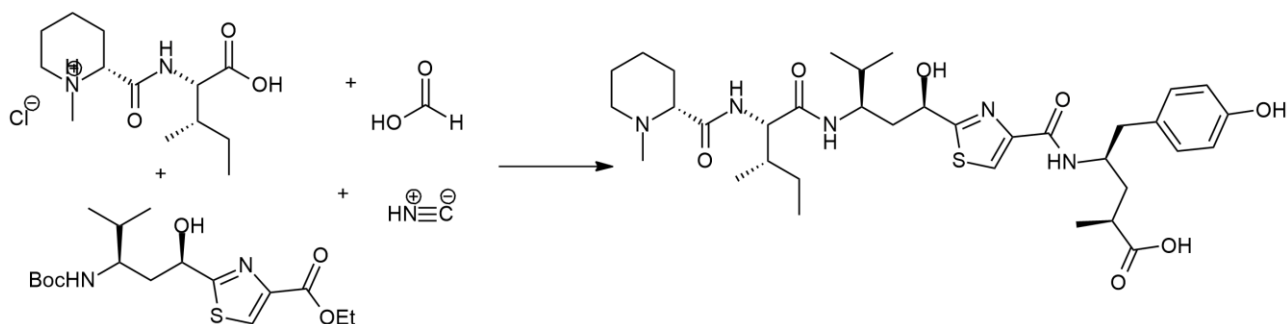
1.7 schema. Supaprastinta vaistinės medžiagos telapreviro sintezė.

Literatūroje sutinkami keli klasikiniai multikomponentinių reakcijų taikymai:

- Populiarus vietinis anestetikas lidokainas, ir kiti tos pačios klasės vaistai, gali būti sintetinamas panaudojant trijų komponentų Ugi reakciją [47].
- Kalcio kanalų blokatorius nifedipinas, vartojamas gydant anginą ir aukštą kraujo spaudimą, yra sintetinamas taikant Hantzsch multikomponentinę reakciją [63].
- Piperazino fragmentas ŽIV vaiste indinavire gali būti susintetintas pritaikant keturių komponentų Ugi reakciją [64].
- Antitrombozinis vaistas klopidoogrelis gali būti sintetinamas panaudojant trijų komponentų Ugi reakciją [65].
- Priešvėžinis vaistas bikaliutamidas yra gaminamas naudojant $TiCl_4$ tarpininkaujamą Passerini tipo reakciją [65].
- Vaistas prieš schistosomiazę, prazikvantelis, sintetinamas taikant Ugi-Pictet-Spengler seką [66].

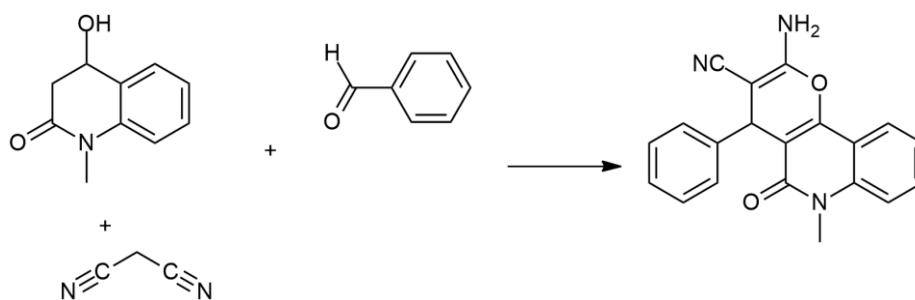
1.3.1. Priešvėžiniai vaistai

Dauguma vaistinių medžiagų sintetinamos pasiremiant natūralių produktų struktūromis. Pavyzdžiui, net 60 % antivėžinių vaistų yra kilę iš natūralių produktų. Geras efektyvaus multikomponentinių reakcijų pritaikymo pavyzdys yra tubugi-peptidai, skirti stipriomis citotoksinėmis savybėmis pasižymintio tubulizino analogų sintezei. Tubulizinais (žr. 1.8 schema) yra tetrapeptidiniai junginiai pirmiausiai išgauti iš miksobakterijų kultūrų, ir yra tubulino polimerizacijos inhibitoriai, kurie depolimerizuoja mikrotubules ir sustabdo mitozę. Šių junginių biologiniai tyrimai parodė, kad jie yra labai citotoksiški pikomoliarinėse koncentracijose prieš daugeliui vaistų atsparias vėžines ląsteles, pranašesni už jau žinomus inhibitorius, tokius kaip Taxol. Dėl šio itin didelio antivėžinio aktyvumo, į gaunamų junginių įvairovę orientuotos sintezės strategijos yra labai vertinamos siekiant būtent šios struktūros junginių optimizavimo [60, 67].



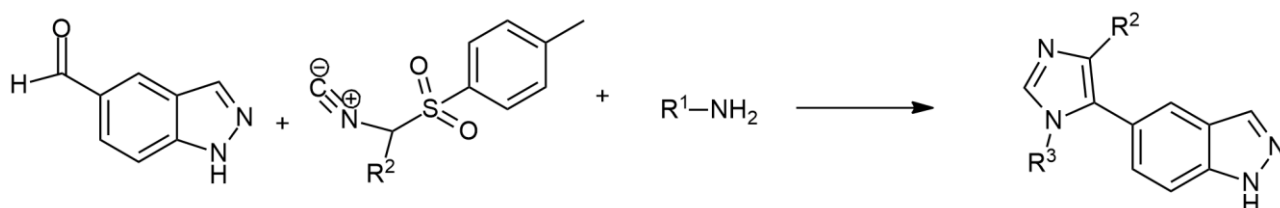
1.8 schema. Tubulizino sintezė.

Kitas pavyzdys yra antivėžines savybes turintys alkaloidai su pirano[2,3-*c*]chinolonų struktūra, kurie pasižymi aktyvumu prieš daugeliui vaistų atsparias vėžines ląsteles. Kai kurie iš šių junginių turi selektyvų citotoksinį poveikį prieš estrogenų receptorių teigiamas krūties vėžio ląsteles. Šios struktūros junginiai gali būti sintetinami panaudojant trijų komponentų reakcijas tarp piridono, aldehido ir malonitrilo (žr. 1.9 schema). Reakcijos pasižymi gera išeiga, o gauti produktai reakcijos metu išsikristalizuoja ir nereikalauja papildomo apdorojimo [60, 68].



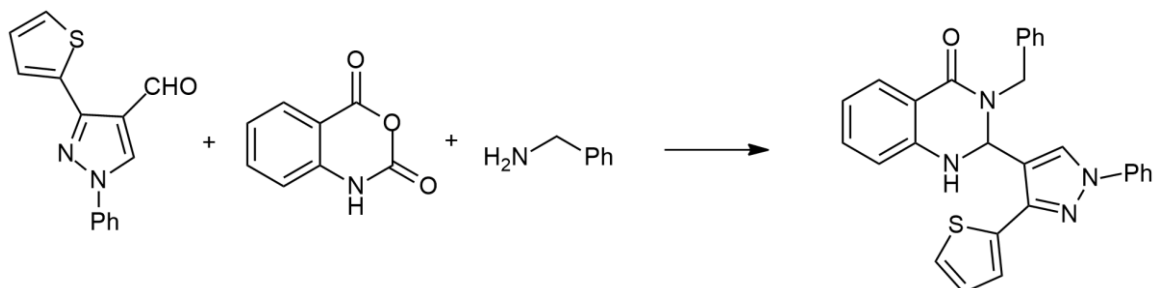
1.9 schema. Pirano[2,3-*c*]chinolonų sistemos sintezė.

Dar vienas būdas antivėžinių vaistų paieškoje yra naudoti jau žinomus biologiškai aktyvius kinazių inhibitorius kaip fragmentus tolimesnei selektyvių inhibitorių paieškai. Kinazės yra fermentai, kurie perkelia fosfato grupę iš didelės energijos donoro molekulės, kaip ATP, į taikinio substratą, kuris dažniausiai yra baltymas. Baltymų fosforilinimas yra būtinas daugumai biologinių procesų ir taip pat dalyvauja vykstant ląstelių dalinimuisi, todėl tai yra geras taikinyas antivėžiniams vaistams. Dauguma azoto atomus turinčių biciklinių aromatinių junginių yra kinazių inhibitoriai, kurie taip pat veikia kaip konkuruojantys antagonistai. Pavyzdžiui, naudojant indazol-5-karboksialdehidą kaip pradinį junginį su indazolo struktūra, iš jo galima gauti įvairias išvestines struktūras. Tarkim, vykdant multikomponentinę trijų stadijų van Leusen reakciją galima gauti įvairius imidazolil-indazolus (žr. 1.10 schema) [60, 69].



1.10 schema. Imidazolil-indazolų struktūros sintezė naudojant van Leusen MCR.

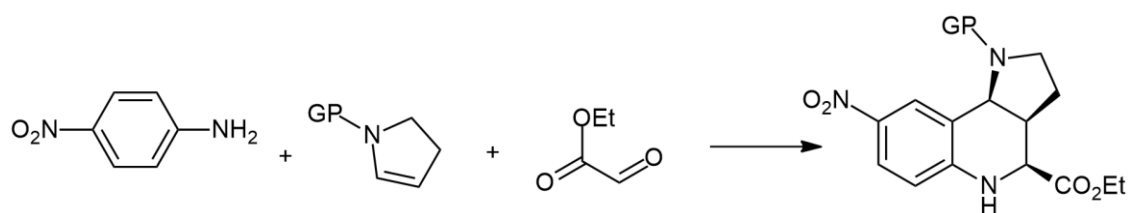
Kita dažna priešvėžinių junginių grupė – pirazolo dariniai, pasižymintys biologinių savybių įvairove, tarp jų ir vėžinių ląstelių augimo slopinimu. Vykiant trikomponentinę reakciją tarp 1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehido, izatoino anhidrido, benzilamino, buvo gauti junginiai (žr. 1.11 schema) pasižymintys aktyvumu prieš krūties vėžio MCF7, leukemijos MOLT-4, prostatos vėžio PC-3, inkstų vėžio UO-31, nesmulkialąstelinio plaučių vėžio EK VX ir leukemijos HL-60 ląsteles [70].



1.11 schema Pirazolo junginio sintezė atliekant MCR.

1.3.2. Antibakteriniai vaistai

Daugumos antibakterinių vaistų efektyvumas sparčiai sumažėjo, kai atsirado daugumai vaistų atsparios bakterijų atmainos, tokios kaip *staphylococcus aureus*, vankomicinui atsparios *enterococcus* ir penicilinui atsparios *streptococcus epidermis*. Dėl šios priežasties atsirado poreikis naujiems antibakteriniams junginiams. Šiuo atveju, vienas iš taikinių gali būti bakterinių riebiųjų rūgščių sintezės mechanizmai. Johnson ir kiti ištyrė, kad antibakteriniai ir antiparazitiniai junginiai su tetrahydrochinolino bazine struktūra gali selektyviai užblokuoti riebalų rūgščių biosintezės procesą bakterijose ir parazituose. Šiems junginiams sintetinti sėkmingai pritaikytos multikomponentinės reakcijos tarp *p*-nitroanilino, etilglioksalo ir 2,3-dihidropirolu su atitinkamai apsaugota *N*-grupe, reakcijos terpėje esant TFA rūgšties (žr. 1.12 schema) [60, 61, 71].

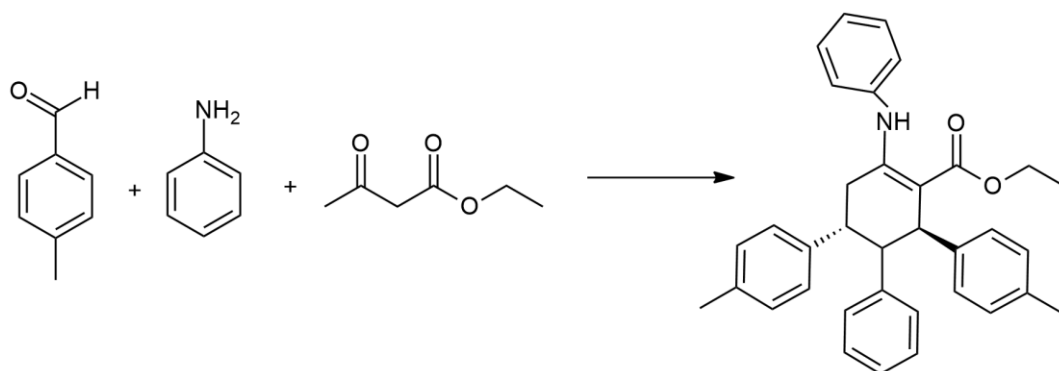


1.12 schema. Tetrahydrochinolino junginio sintezė atliekant MCR

1.3.3. Priešuždegiminiai vaistai

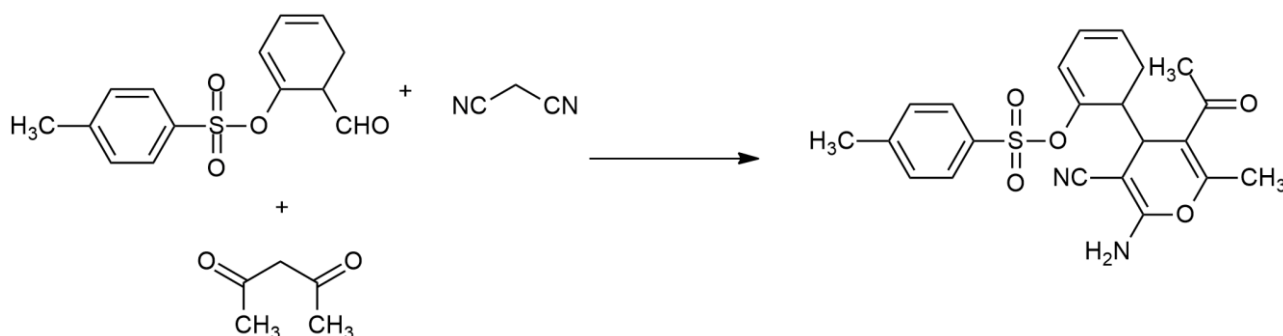
Bakterinė infekcija yra dažna uždegimo priežastis. Uždegimas yra biologinis procesas, sukliamas fizinio, cheminio, biologinio ar imunologinio stimuliavimo žmogaus organizme. Kartais uždegimas gali būti reikšminga indikacija daugeliui patologinių ligų, pavyzdžiui, Alzheimerio ligai, osteoartritui, reumatoidinio artritui, su nutukimu susijusioms ligoms.

Pavyzdžiui, atliekant Mannich trijų komponentų reakciją buvo gauti tetrahidropiridino junginiai (žr. 1.13 schema), pasižymintys geromis priešuždegiminėmis savybėmis, kurios buvo nustatytos su matricos melaproteinazėmis MMP-2 ir MMP-9, naudojant želatinos zimografijos nustatymo būdą [72].



1.13 schema. Tetrahidropiridino junginio sintezė atliekant Mannich MCR.

Šiomis savybėmis gali pasižymėti ir *4H*-pirano dariniai. Atliekant trikomponentę reakciją tarp tosiloksobenzaldehido, malonitrilo ir acetilacetono, buvo gautas junginys pasižymintis puikiomis priešuždegiminėmis savybėmis (žr. 1.14 schema) [73].

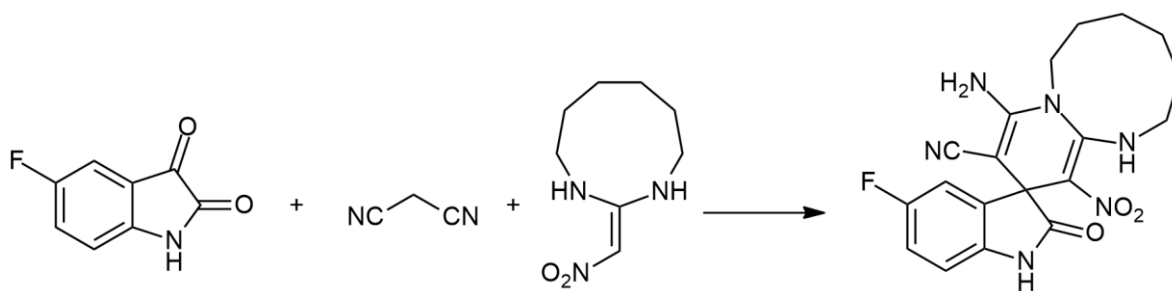


1.14 schema. *4H*-pirano junginio sintezė atliekant trikomponentę MCR.

1.3.4. CNS ligų gydymas

Alzheimerio liga yra viena iš aktualiausių šių laikų centrinės nervų sistemos ligų. Tai lėtinis centrinės nervų sistemos sutrikimas, sukiantis kognityvinės funkcijos ir kalbos problemų. Tiriant Alzheimerio liga sergančius pacientus buvo nustatyta, kad cholinerginių neuronų pažeidimai ir neuromediacijos praradimas yra pagrindinės kognityvinių gebėjimų sutrikimo priežastys. Šiuo metu terapijoje labiausiai prieinami cholinestrazės inhibitoriai, pavyzdžiui, donepezilas, rivastigminas ir galantaminas. Deja, žinomos problemos su jų saugumu, toleravimu ir farmakokinetinėmis savybėmis reiškia, kad reikalingos naujos, saugesnės terapijos priemonės [74, 75].

Oksindolo dariniai pasižymi tiek cholinestrazės inhibicija, tiek neuroapsauginėmis savybėmis, todėl tai yra junginių grupė, kuri susilaukė didelio dėmesio multikomponentinių reakcijų taikyme. Buvo iširta trijų komponentų ciklo-prisijungimo reakciją tarp izatino, triptofano ir 2-arilmetiliden-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ono, taip sukuriant įvairių spiropirolidinių biblioteką. Visos reakcijos pasižymėjo aukšta išeiga (74-86%). Net aštuoni iš dešimties tirtų junginių pasižymėjo gera cholinestrazės inhibicija, o vienas junginys parodė didesnę aktyvumą nei kontrolinis junginys, galantaminas (žr. 1.15 schema.) [75].

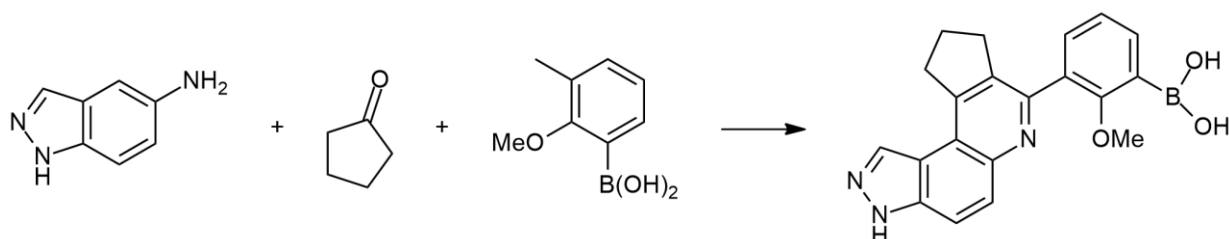


1.15 schema. Spiropirilidino junginio sintezė atliekant MCR.

Acetilcholinsterasės junginių grupės taip pat sumažina Alzheimerio ligos progresiją ir simptomus, pritaikomi ligos diagnostikai ir terapijai. Tokie junginiai gali būti gaunami atliekant multikomponentines Povarov reakcijas. Taip pat šio tipo reakcijos gali būti naudojamos ir su G baltymu susijusiems receptoriams susintetinti, kadangi gebama paruošti selektyvius agonistus ir antagonistus [76].

1.3.5. ROCK inhibitoriai

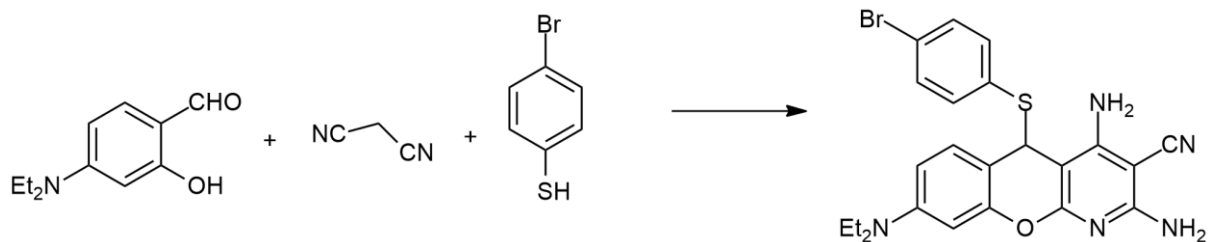
Su Rho susijusios baltymų kinazės (ROCK) randamos daugumoje suaugusio žmogaus audinių ir dalyvauja modifikuojant citoskeletą, baltymų sintezėje ir skaidyme ir autofagijos procese. Šiuo metu žinomas ribotas skaičius klinikinio naudojimo ROCK inhibitorių, tokių kaip vaistai fasudilas ir netarsudilas. Todėl ieškoma naujų potencialių ROCK inhibitorių. Pavyzdžiui 3*H*-pirazolo[4,3-*f*]chinolonai gaunami atliekant trikomponentę Povarov reakciją tarp indazol-5-amino, ketono ir aldehido. Vienas iš šių junginių (žr. 1.16 schema) pasižymėjo didesniu inhibiciniu poveikiu nei vaistas netarsudilas [77].



1.19 schema. 3*H*-pirazolo [4,3-*f*] chinolono junginio sintezė vykdant Povarov MCR.

1.3.6. Antifibrozinė terapija

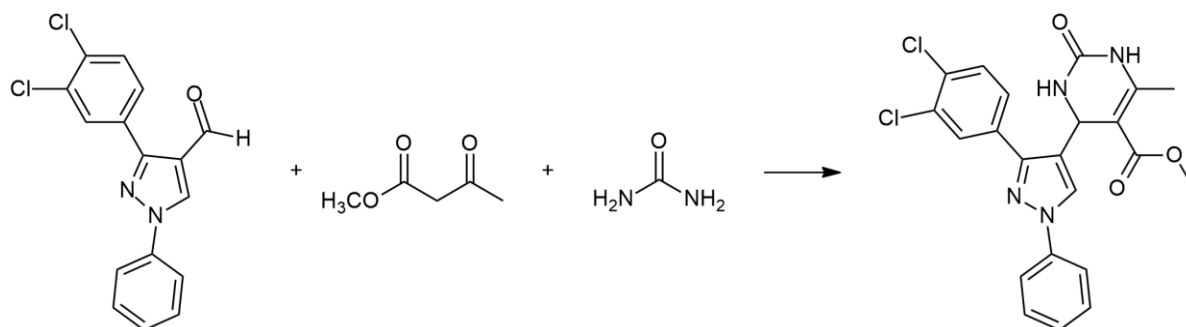
Kepenų fibrozė - tai kritinis atsakas į chronišką kepenų pažeidimą, tokį kaip hepatito C (HCV) virusinė infekcija. Negydoma, kepenų fibrozė gali sukelti cirozę ir kepenų ląstelių karcinomą (HCC). Kepenų fibrozės ir HCC prevencija išlieka kritiniu iššūkiu. Multikomponentinės reakcijos gali būti naudojamos naujiems junginiams atrasti. Pavyzdžiui, atliekant pseudo keturkomponentę reakciją tarp dviejų malonitrilo molekulių, tiofenolio ir 4-dietilaminosalicilaldehido, buvo gautas junginys (žr. 1.17 schema.), pasižymintis kepenų stelato ląstelių slopinimu ir sumažinantis NS3 ir NS5A baltymų kiekį Hepatito C subgenome dalyvaujančiose ląstelėse, o tai parodo galimą junginio vaidmenį HCV transliacijos bei replikacijos procesuose [78].



1.17 schema. 5-arilitio-5*H*-chromenopiridino junginio sintezė vykdant pseudoketurkomponentę MCR

1.3.7. Antioksidacinė terapija

Tyrimais parodyta, kad natūralios ar sintetinės kilmės antioksidantai gali turėti didelę reikšmę kaip terapiniai agentai. Daugėja eksperimentinių ir klinikinių įrodymų, kad oksidacinis stresas, kurį sukelia reaktyviosios deguonies ir azoto rūšys, yra susijęs su įvairiais sutrikimais ir kitomis ligomis, kurias sukelia jų smarkus reaktyvumas. Antioksidantai gali sumažinti arba slopinti oksidacinę žalą, nuslopindami laisvųjų radikalų susidarymą arba nutraukdami grandininę reakciją. Be to, antioksidantų naudojimas kaip konservantų maisto pramonėje arba odą apsaugančių priemonių kosmetikoje taip pat sulaukė didelio susidomėjimo. Dihidropirimidinonų junginiai be antibakterinių, antivirusinių, priešvėžinių ir priešuždegiminių savybių dar gali pasižymėti antioksidacinėmis savybėmis. Pavyzdžiui, junginys gautas iš 4-formilpirazolo atliekant 3 komponentų Biginelli reakciją (žr. 1.18 schema) turi gerą 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilo radikalų pašalinimo aktyvumą [79].

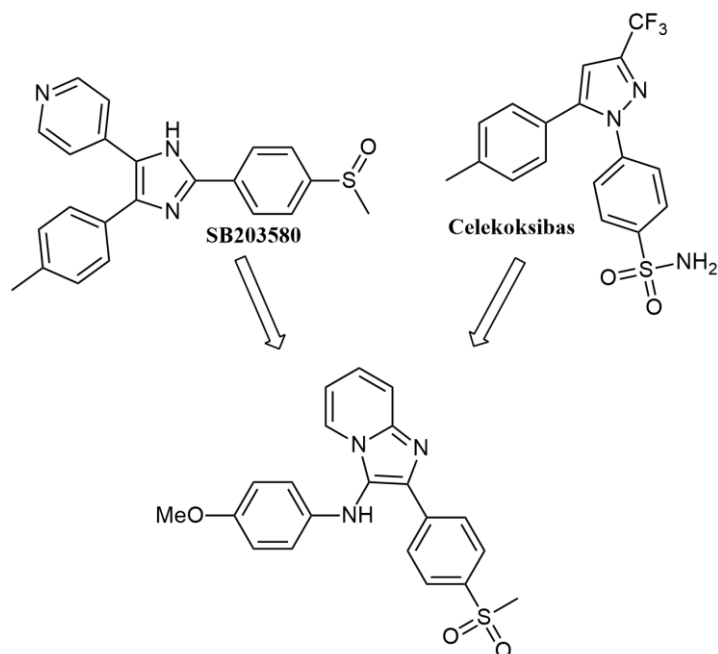


1.18 schema. Pirazolo junginio sintezė vykdant Biginelli MCR

1.3.8. Kiti pritaikymai

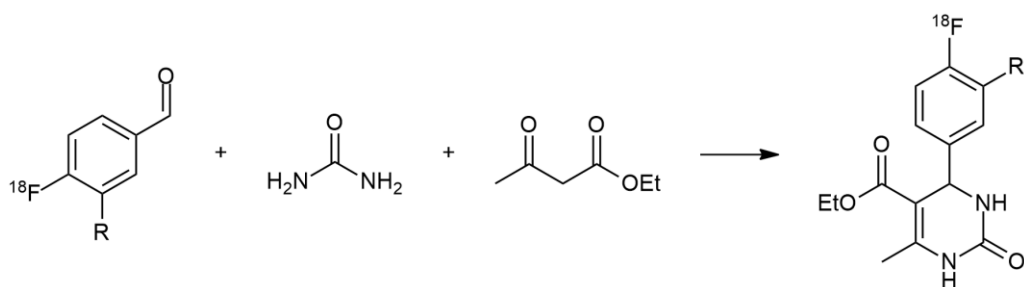
Dar vienas perspektyvus multikomponentinių reakcijų taikymas yra fluorescencinis molekulių žymėjimas, kuris leidžia stebėti biologiškai aktyvių junginių veiklą ląstelės viduje. Praktikoje yra žinomi keli fluorescenciniai dažai, tačiau naujų junginių su analogiškomis savybėmis atradimas yra problematiškas. Maža to, prijungiant fluorescencines grupes prie mažų molekulių, dažnai stipriai pakinta junginio savybės ir giminingumas. Šis efektas yra žymiai mažesnis su makromolekulėmis, pavyzdžiui, baltymais, ir čia gerai tinka multikomponentinių reakcijų mechanizmai [60, 80].

Kitas būdas pritaikyti multikomponentines reakcijas gali būti kelių biologiškai aktyvių elementų kombinacija į vieną molekulę. Molekulės yra sukuriamos taip, kad turėtų specifinius elementus iš jau žinomų vaistų. Pavyzdžiui, SB203580 ir celekoksibas yra vartojami prieš uždegimines ligas. Taikant molekulinės hibridizacijos strategijas, buvo sukurti junginiai (žr. 1.19 schema), kurie turi abiejų šių vaistų savybes [60, 81].



1.19 schema. Junginys turintis SB203580 ir celekoksibo savybių

Vienas iš retesnių, tačiau taip pat žymių multikomponentinių reakcijų pritaikymų vaistų kūrimo yra radioaktyviu elementu pažymėti junginiai. Jie yra dažniausiai taikomi pozitronų emisijos tomografijoje. Radioaktyviu elementu pažymėti junginiai spinduliuoja pozitronus, ir juos stebint galima sukurti tiriamo objekto atvaizdus, naudojamus molekulinio lygio diagnostikai, biologiniams tyrimams ir vaistų kūrimui. Dažniausiai naudojami pakankamai ilga, 110 min pusėjimo trukme pasižymintys radioaktyvūs ^{18}F atomai. Įprastiniams sintezės metodams toks laiko tarpas gali būti nepakankamai ilgas. Iš benzaldehido su prijungtu radioaktyviu ^{18}F , pritaikant keletą multikomponentinių reakcijų tipų, pavyzdžiui, Biginelli (žr. 1.20 schema), galima gauti platų spektrą įvairių junginių struktūrų [82].



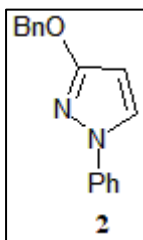
1.20 schema. Biginelli MCR vykstanti su radioaktyviu bezaldehidu

Apibendrinant, multikomponentinės reakcijos yra reakcijų rūšis, kai trys ar daugiau komponentų, turinčių ne mažiau kaip tris reakcijos centrus, reaguoja viename inde ir sudaro produktą. Plačiausiai žinomos klasikinės reakcijos yra Ugi, Passerini, van Leusen, Strecker, Hantzsch, Mannich ir Biginelli. Multikomponentinės reakcijos yra ekonomiškios, saugios, tvarios, atitinkančios žaliosios chemijos reikalavimus. Jos gali būti pritaikomos priešvėžinių, antibakterinių, priešuždegiminių vaistinių medžiagų sintezėje, vaistinių medžiagų CNS ligų gydymui, atifibrozei ir antioksidacinei terapijai, ROCK inhibitoriams gaminti ir daugelyje kitų sričių.

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

Medžiagų lydymosi taškai buvo nustatyti naudojantis BUCHI M-565 aparatu. IR spektrai buvo užrašyti su Bruker Vertex 70v FT-IR spektrometru, mėginiai supresuojami ir nuskaitomi, banginė skalė v sugraduota cm^{-1} . BMR spektrai užrašyti Bruker Avance III spektrometru (400MHz – ^1H BMR, 101 MHz – ^{13}C BMR, 400 MHz – ^{15}N BMR) 25 °C temperatūroje. Cheminiai poslinkiai nustatyti standartu laikant CDCl_3 (^1H BMR $\delta = 7,26$; ^{13}C BMR = 77,0). ^{15}N BMR spektrai užrašyti standartu naudojant nitrometaną. Reakcijos eiga buvo stebima plonasluoksnės chromatografijos būdu naudojant Merck firmos plokšteles padengtas silikageliu 60 F254. Medžiagas gryninant greitosios chromatografijos būdu, sorbentu naudotas silikagelis 60 Å Merck, 9385, 230–400. UV spektrai buvo užrašyti dvispinduliniu spektrometru Shimadzu UV-2600. Masių spektrai užrašyti naudojant Shimadzu LCMS 2020 SQ LC masių spektrometrą (EI, 70 eV). Fluorescencija buvo matuota FLS920 Edinburg Instruments fluorescencijos gyvavimo trukmės ir kvantinės išieigos spektrometru.

2.1. 3-benziloksi-1-fenil-1H-pirazolas (2)



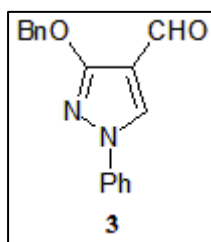
3-hidroksi-1-fenil-1H-pirazolas (**1**) (1,62 g, 10 mmol) ištirpinamas 5 ml abs. DMF argono atmosferoje kambario temperatūroje. Į reakcijos mišinį, šaldant iki 0 °C temperatūros, porcijomis sudedama 0,4 g 60% NaH (10 mmol). Po 15 min. maišymo į reakcijos mišinį sulašinama 1,26 ml benzilchlorido (11 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 1 val.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu, ekstrahuojamas etilacetatu ir perplaunamas sočiu NaCl tirpalu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na_2SO_4 , filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:12).

Išiga: 1,84 g (74%)

$t_{\text{yd}} = 70,5 - 71,5$ °C (lit. $t_{\text{yd}} = 71$ °C [43])

2.2. 3-benziloksi-1-fenil-1H-pirazol-4-karbaldehidas (3)

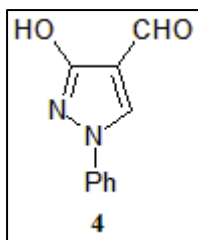


Į 4,64 ml DMF (60 mmol), šaldant ledo vonioje, sulašinama 5,07 ml POCl_3 (54,5 mmol). Mišinys maišomas 10 min. Į reakcijos mišinį sulašinama 2,722 g (10,9 mmol) 3-benziloksi-1-fenil-1H-pirazolo (**2**), ištirpinto 5 ml DMF. Reakcija vykdoma 70 °C temperatūroje 15 min., mišinys atvėsinaamas ir neutralizuojamas NaHCO_3 tirpalu. Susidarę kristalai filtruojami per Büchnerio piltuvą, perplaunami distiliuotu vandeniu ir džiovinami 60 °C temperatūroje.

Išiga: 2,718 g (90%)

$t_{\text{yd}} = 152,5 - 153,5$ °C (lit. $t_{\text{yd}} = 153-154$ °C [43])

2.3. 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-karbaldehidas (4)



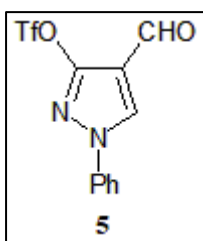
1,39 g 3-benziloksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehido (3) (5 mmol) ištirpinama 3 ml tolueno. Į reakcijos mišinį porcijomis sulašinama 3 ml TFA. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 48 val.

TFA ir toluenas nugarinami. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:2), o paskui metanolį su dichlormetanu (santykiu 1:10).

Išga: 0,924 g (92%)

$t_{\text{lyd}} = 196 - 197 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (lit. $t_{\text{lyd}} = 195-197 \text{ }^{\circ}\text{C}$ [43])

2.4. 1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol-3-trifluorometansulfonatas (5)



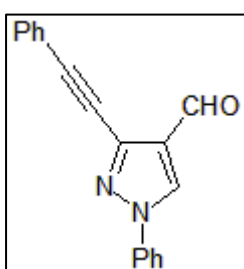
0,376 g 3-hidroksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehido (4) (2 mmol) ištirpinama 5 ml dichlormetano, argono atmosferoje. Į reakcijos mišinį sulašinama 0,95 ml trietilamino (7,2 mmol), porcijomis sulašinama 1 ml trifluorometansulfonio anhidrido (6 mmol). Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 30 min.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas dichlormetanu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na_2SO_4 , filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:3).

Išga: 0,427 g (67%)

$t_{\text{lyd}} = 73,5 - 74,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (lit. $t_{\text{lyd}} = 73-74 \text{ }^{\circ}\text{C}$ [43])

2.5. 1-fenil-3-(2-feniletinil)-1*H*-pirazol-4-karbaldehidas (6)



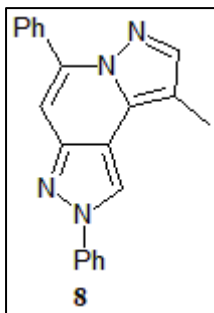
145 mg 1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol-3-trifluorometansulfonato (5) (0,45 mmol) ištirpinama abs. DMF, argono atmosferoje. Į reakcijos mišinį sulašinama 0,29 ml trietilamino (2,25 mmol), 0,07 ml fenilacetileno (0,67 mmol), suberiama 17 mg CuI (0,09 mmol) ir 31 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,045 mmol). Reakcija vykdoma $70 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 min. argono atmosferoje.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na_2SO_4 , filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:5).

Išga: 100 mg (81%)

$t_{\text{lyd}} = 135,5 - 136,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (lit. $t_{\text{lyd}} = 134-136 \text{ }^{\circ}\text{C}$ [43])

2.6. 2,5-difenil-9-metil-2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinas (8)



74 mg *p*-toluensulfonhidrazido (0,4 mmol) ištirpinama abs. etanolyje ir suberiama 109 mg 1-fenil-3-(2-feniletinil)-1*H*-pirazol-4-karbaldehido (**6**) (0,4 mmol) ir 10 mg AgOTf (0,04 mmol). Reakcijos stadija vykdoma 1 val., 70 °C. Į reakcijos mišinį sulašinama 0,06 ml propanalio (0,8 mmol) ir suberiama 228 mg kalio fosfato (1,2 mmol). Reakcijos stadija vykdoma 1 val.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojama etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas.

Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:10).

Išga: 70 mg (54%)

t_{lyd} = 85-86 °C

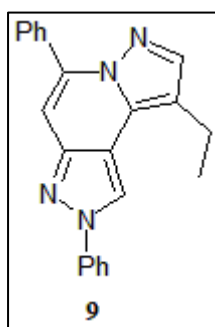
¹H BMR (400 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 2.46 (s, 3H, CH₃), 7.02 (s, 1H, 4-H), 7.36 – 7.39 (m, 1H, Ph), 7.46 – 7.58 (m, 5H, Ph), 7.75 (s, 1H, 8-H), 7.82 – 7.84 (m, 2H, Ph), 7.87 – 7.89 (m, 2H, Ph), 8.48 (s, 1H, 1-H).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 9.5 (CH₃), 103.1, 109.1, 112.3, 119.1, 120.0 (C_{x2}), 127.4, 128.3 (C_{x2}), 129.1, 129.4 (C_{x2}), 129.6 (C_{x2}), 132.5, 134.3, 140.0, 140.8, 141.2, 146.1

IR (ν, cm⁻¹): 3488, 3441 (N-H), 3057 (C-H_{arom}), 2962, 2930, 2867 (C-H_{alif}) 1657, 1597, 1504, 1392, 1382, 1329, 1202, (C=C, C-N), 1049, 956, 905, 870, 819, 747, 699 (C=C, monopakeisto benzeno).

MS m/z (%): 325 ([M + H]⁺, 100).

2.7. 9-etil-2,5-difenil-2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinas (9)



Metodas 1:

74 mg *p*-toluensulfonhidrazido (0,4 mmol) ištirpinama abs. etanolyje ir suberiama 109 mg 1-fenil-3-(2-feniletinil)-1*H*-pirazol-4-karbaldehido (**6**) (0,4 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val. 30 min, kambario temperatūroje. Tada suberiama 10 mg AgOTf (0,04 mmol) ir maišoma 30 min, 70 °C. Į reakcijos mišinį sulašinama 0,06 ml butanalio (0,8 mmol) ir suberiama 228 mg kalio fosfato (1,2 mmol). Reakcijos mišinys kaitinamas 70 °C dar 1 val.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:12).

Išga: 68 mg (50%)

Metodas 2:

74 mg *p*-toluensulfonhidrazido (0,4 mmol) ištirpinama abs. etanolyje ir suberiama 109 mg 1-fenil-3-(2-feniletinil)-1*H*-pirazol-4-karbaldehido (**6**) ir 10 mg AgOTf (0,04 mmol). Reakcijos mišinys

maišomas 1 val., 70 °C. Į reakcijos mišinį sulašinama 0,06 ml butanalio (0,8 mmol) ir suberiama 228 mg kalio fosfato (1,2 mmol). Reakcijos mišinys kaitinamas dar 1 val., 70 °C.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:12).

Išgaiga: 70 mg (52%)

*t*_{lyd}= 55-56 °C

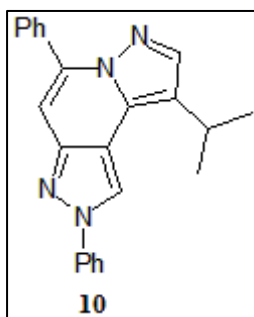
¹H BMR (400 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 1.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 2.89 (kv, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 7.03 (s, 1H, 4-H), 7.35 – 7.39 (m, 1H, Ph), 7.47 – 7.56 (m, 5H, Ph), 7.79 (s, 1H, 8-H), 7.83 – 7.85 (m, 2H, Ph), 7.87 – 7.89 (m, 2H, Ph), 8.46 (s, 1H, 1-H).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 14.1 (CH₃), 17.9 (CH₂), 103.2, 112.1, 116.1, 119.2, 120.0 (C_{x2}), 127.4, 128.2 (C_{x2}), 129.1, 129.4 (C_{x2}), 129.5 (C_{x2}), 131.7, 134.3, 139.8, 140.0, 140.8, 146.0.

IR (ν, cm⁻¹): 3127, 3055 (C-H_{arom}), 2965, 2942, 2865 (C-H_{alif}), 1656, 1597, 1525, 1500, 1437, 1393, 1366, 1330, 1216, 1154 (C=C, C-N), 1050, 950, 908, 839, 754, 689 (C=C, monopakeisto benzeno).

MS *m/z* (%): 339 ([M + H]⁺, 100).

2.8. 2,5-difenil-9-izopropil-2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinas (10)



Reakcija vykdoma analogiškai 2,5-difenil-9-metil-2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinui (8), propanalį pakeičiant pakeičiant 0,09 ml (0,8 mmol) 3-metilbutan-2-ono.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:12).

Išgaiga: 37 mg (26%)

*t*_{lyd}= 94-95 °C

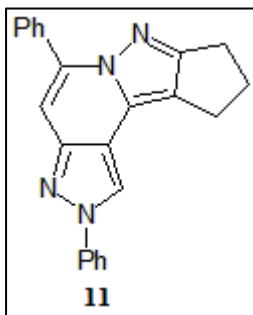
¹H BMR (400 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃), 3.23 – 3.12 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 6.63 (s, 1H, 4-H), 7.01 (s, 1H, 8-H), 7.37 – 7.40 (m, 1H, Ph), 7.45 – 7.56 (m, 5H, Ph), 7.86 – 7.88 (m, 2H, Ph), 7.92 – 7.94 (m, 2H, Ph), 8.45 (s, 1H, 1-H).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 23.0 (CH₃), 28.2 (CH), 95.2, 102.8, 112.2, 120.0 (C_{x3}), 127.5, 128.0 (C_{x2}), 129.0, 129.6 (C_{x2}), 129.7 (C_{x2}), 134.5, 135.0, 140.1, 140.7, 146.4, 160.9.

IR (ν, cm⁻¹): 3100, 3060 (C-H_{arom}), 2928, 2869 (C-H_{alif}), 1655, 1597, 1542, 1501, 1464, 1440, 1389, 1366, 1329, 1290, 1220 (C=C, C-N), 1049, 980, 956, 910, 827, 782, 754, 687 (C=C, monopakeisto benzeno).

MS *m/z* (%): 353 ([M + H]⁺, 100)

2.9. 2,5-difenil-2,8,9,10-tetrahidrociklopentan[3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazolo[4,3-*c*]piridinas (11)



Reakcija vykdoma analogiškai 2,5-difenil-9-metil-2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinui (**8**), propanalį pakeičiant 0,07 ml (0,8 mmol) ciklopentanono.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:8).

Išiga: 85 mg (61 %)

*t*_{lyd}= 179-180°C

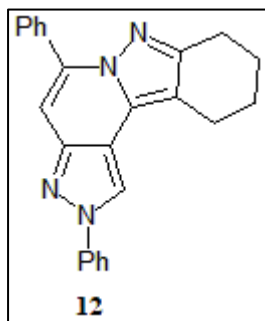
¹H BMR (400 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 2.52 – 2.59 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, C-9-CH₂-CH₂), 2.90 – 2.98 (m, 2H, C-8-CH₂-CH₂), 6.90 (s, 1H, 4-H), 7.34 – 7.37 (m, 1H, Ph), 7.41 – 7.57 (m, 5H, Ph), 7.83 – 7.86 (m, 4H, Ph), 8.36 (s, 1H, 1-H).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 23.2, 25.3, 30.0, 101.7, 112.1, 118.0, 119.7, 119.8(Cx2), 127.3, 128.2, 128.7(Cx2), 129.0, 129.4 (Cx2), 129.5 (Cx2), 134.9, 138.0, 141.6, 146.2, 163.4.

IR (ν, cm⁻¹): 3127, 3055 (C-H_{arom}), 2942, 2965, 2865 (C-H_{alif}), 1656, 1597, 1525, 1500, 1437, 1393, 1366, 1330, 1216, 1154 (C=C, C-N), 1050, 950, 908, 839, 754, 689 (C=C, monopakeisto benzeno).

MS *m/z* (%): 351 ([M + H]⁺, 100)

2.10. 2,5-difenil-8,9,10,11-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-*b*]indazolas (12)



Reakcija vykdoma analogiškai 2,5-difenil-9-metil-2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinui (**8**), propanalį pakeičiant 0,08 ml (0,8 mmol) cikloheksanono.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:12).

Išiga: 89 mg (61%)

*t*_{lyd}= 175-176 °C

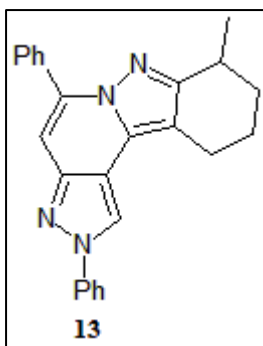
¹H BMR (400 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 1.87 – 1.99 (m, 4H, C-9-CH₂-CH₂; C-8-CH₂-CH₂), 2.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, C-9 C-CH₂), 2.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, C-8 C-CH₂), 6.94 (s, 1H, 4-H), 7.36 – 7.39 (m, 1H, Ph), 7.43 – 7.57 (m, 5H, Ph), 7.85 – 7.89 (m, 4H, Ph), 8.40 (s, 1H, 1-H).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 21.0, 23.3, 23.4, 23.9, 102.3, 109.4, 112.3, 119.1, 120.0, 127.3 (Cx2), 128.3(Cx2), 129.1, 129.5 (Cx2), 129.6 (Cx2), 131.40, 134.6, 140.1, 140.9, 146.3, 151.0.

IR (ν, cm⁻¹): 3124, 3100, 3052 (C-H_{arom}), 2955, 2919, 2869 (C-H_{alif}), 1659, 1597, 1524, 1484, 1441, 1389, 1370, 1331, 1209 (C-N, C=C), 1050, 954, 903, 822, 779, 755, 687 (C=C monopakeisto benzeno).

MS *m/z* (%): 365 ([M + H]⁺, 100)

2.11. 2,5-difenil-8-metil-8,9,10,11-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-b]indazolas (13)



Reakcija vykdoma analogiškai 2,5-difenil-9-metil-2H-dipirazolo[1,5-a:4',3'-c]piridinui (8), propanalį pakeičiant 0,1 ml (0,8 mmol) 2-metilcikloheksanonu.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:15).

Išgaiga: 76 mg (50%)

t_{lyd} = 185-186 °C

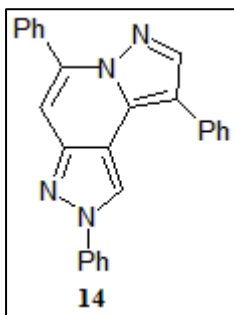
¹H BMR (400 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.52 – 1.59 (m, 1H, CH-CH₂), 1.78 – 1.87 (m, 1H, CH-CH₂), 2.07 – 2.12 (m, 2H, C-CH₂-CH₂), 2.80 – 2.92 (m, 2H, C-CH₂), 3.00 – 3.09 (m, 1H, CH), 6.98 (s, 1H, 4-H), 7.34 – 7.37 (m, 1H, Ph), 7.45 – 7.53 (m, 5H, Ph), 7.85 – 7.87 (m, 2H, Ph), 7.93 – 7.94 (m, 2H, Ph), 8.37 (s, 1H, 1-H).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 20.40, 21.3, 21.9, 29.6, 32.4, 102.2, 108.9, 112.3, 118.8, 119.8 (Cx2), 127.2, 128.0 (Cx2), 129.0, 129.5 (Cx2), 129.6 (Cx2), 131.1, 134.5, 140.1, 140.8, 146.3, 155.3.

IR (ν, cm⁻¹): 3045 (C-H_{arom}), 2923, 2864 (C-H_{alif}), 1667, 1597, 1543, 1502, 1461, 1437, 1388, 1332, 1213 (C-N, C=C), 1046, 950, 823, 754, 680 (C=C monopakeisto benzeno).

MS m/z (%): 379 ([M + H]⁺, 100)

2.12. 2,5,9-trifenil-2H-dipirazolo[1,5-a:4',3'-c]piridinas (14)



Reakcija vykdoma analogiškai 2,5-difenil-9-metil-2H-dipirazolo[1,5-a:4',3'-c]piridinui (8), propanalį pakeičiant 0,09 ml (0,8 mmol) acetofenono.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:15).

Išgaiga: 51 mg (33%)

t_{lyd} = 70-71 °C

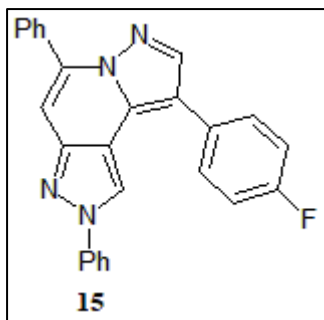
¹H BMR (400 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 7.07 (s, 1H, 4-H), 7.11 (s, 1H, 8-H), 7.46 – 7.30 (m, 4H, Ph), 7.51 – 7.56 (m, 5H, Ph), 7.85 – 7.87 (m, 2H, Ph), 7.94 – 7.96 (m, Hz, 2H, Ph), 7.98 – 8.00 (m, 2H, Ph), 8.47 (s, 1H, 1-H).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 95.6, 103.7, 112.1, 120.1 (Cx2), 120.3, 126.3 (Cx2), 127.6, 128.0 (Cx2), 128.2, 128.6 (Cx2), 129.1, 129.6 (Cx2), 129.8 (Cx2), 133.2, 134.2, 135.9, 140.0, 140.7, 146.2, 152.3.

IR (ν, cm⁻¹): 3127, 3055 (C-H_{arom}), 1656, 1597, 1525, 1500, 1437, 1393, 1366, 1330, 1216, 1156 (C-N, C=C), 1050, 950, 908, 839, 754, 689 (C=C monopakeisto benzeno).

MS m/z (%): 387 ([M + H]⁺, 100)

2.13. 2,5-difenil-9-(4-fluorfenil)-2H-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinas (15)



Reakcija vykdoma analogiškai 2,5-difenil-9-metil-2H-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinui (8), propanalį pakeičiant 0,1 ml (0,8 mmol) 4-fluoracetofenonu.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilacetatą ir heksaną

(santykiu 1:15).

Išiga: 32 mg (20%)

*t*_{lyd} = 158-159 °C

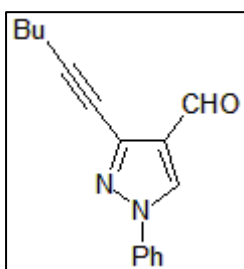
¹H BMR (400 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 7.00 (s, 1H, 4-H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph), 7.10 (s, 1H, 8-H), 7.38 – 7.41 (m, 1H, Ph), 7.58 – 7.50 (m, 5H, Ph), 7.92 – 7.83 (m, 4H, Ph), 7.95 – 7.97 (m, 1H, Ph), 8.46 (s, 1H, 1-H).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 95.4, 103.8, 112.0, 115.4, 115.6, 120.1, 120.3, 127.6, 127.9 (³*J* (4-FPh, C-2,6, F) = 8.2 Hz, C-2,6), 128.1, 129.2, 129.4 (⁴*J* (4-FPh, C-1, F) = 3.1 Hz, C-1), 129.7 (²*J* (4-FPh, C-3,5, F) = 13.0 Hz, C-3,5), 134.2, 136.0, 140.0, 140.7, 146.2, 151.3, 162.9 (¹*J* (4-FPh, C-6, F) = 247.0 Hz, C-6).

IR (ν, cm⁻¹): 3127, 3055 (C-H_{arom}), 1656, 1597, 1525, 1500, 1437, 1393, 1366, 1330, 1216, 1156 (C-N, C=C), 1050, 950, 908, 839, 754, 689 (C=C monopakeisto benzeno).

MS m/z (%): 405 ([M + H]⁺, 100)

2.14. 1-fenil-3-(2-heksin-1-il)-1H-pirazol-4-karbaldehidas (7)



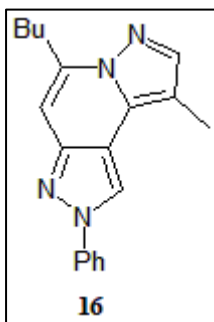
0,5 g 1-fenil-4-formil-1H-pirazol-3-trifluorometansulfonato (1,56 mmol) ištirpinama absoliučiam DMF, argono atmosferoje. Į reakcijos mišinį sulašinama 1 ml trietilamino (7,95 mmol), 0,27 ml heksino (2,34 mmol), suberiama 0,059 g CuI (0,312 mmol) ir 0,109 g Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,156 mmol). Reakcija vykdoma 70 °C 30 min.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:8).

Išiga: 0,307 g (78%)

Junginio R_f = 0,37 (etilacetatas/heksanas, 1:4) reikšmė sutampa su laboratorijoje turimo junginio pavyzdžio R_f reikšme.

2.15. 5-butil-2-fenil-9-metil-2H-dipirazolo[1,5-a:4',3'-c]piridinas (16)



78 mg *p*-toluensulfonhidrazido (0,4 mmol) buvo ištirpinti absoliučiam etanolyje ir suberiama 100 mg 1-fenil-3-(2-heksin-1-il)-1*H*-pirazol-4-karbaldehido (**7**) (0,4 mmol) ir 10 mg AgOTf (0,04 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1h, 70 °C. Į reakcijos mišinį sulašinama 0,06 ml propanolio (0,8 mmol) ir suberiama 254 mg kalio fostato (1,2 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1h.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:15).

Išga: 57 mg (47%)

*t*_{lyd}= 85-86 °C

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.58 – 1.42 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.79 – 1.87 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃), 3.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂-C), 6.79 (s, 1H, 4-H), 7.31 – 7.35 (m, 1H, Ph 4-H), 7.46 – 7.50 (m, 2H, Ph 3,5-H), 7.72 (s, 1H, 8-H), 7.82 – 7.83 (m, 2H, Ph, 2,6-H), 8.38 (s, 1H, 1-H).

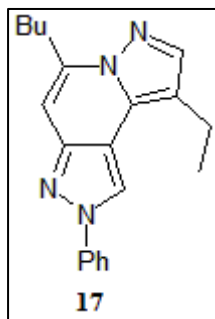
¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 9.4 (CH₃), 13.9 (CH₃-CH₂), 22.4 (CH₃-CH₂), 29.0 (CH₃-CH₂-CH₂), 31.0 (CH₂-C), 99.9 (C-4), 108.9 (C-9), 111.7 (C-9b), 118.8 (C-1), 119.8 (Ph C-2,6), 127.1 (Ph C-4), 129.5 (C-3,5), 132.0 (C-9a), 140.0 (Ph, C-3), 140.7 (C-8), 141.7 (C-5), 146.1 (C-3a).

¹⁵N BMR (400 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 223.68 (N-6), 223.78 (N-2), 282.49 (N-3), 282.81 (N-7).

IR (ν, cm⁻¹): 3101, 3077, 3041 (C-H_{arom}), 2952, 2931, 2880 (C-H_{alif}), 1664, 1596, 1555, 1503, 1462, 1379, 1227, 1202, 1165 (C-N, C=C), 1044, 951, 851, 819, 779, 757, 732, 690 (C=C monopakeisto benzeno).

MS *m/z* (%): 305 ([M + H]⁺, 100)

2.16. 5-butil-9-etil-2-fenil-2H-dipirazolo[1,5-a:4',3'-c]piridinas (17)



Reakcija vykdoma analogiškai 5-butil-9-metil-2-fenil-2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinui (**16**), propanalį pakeičiant 0,06 ml (0,8 mmol) butanalio.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:20).

Išga: 80 mg (63%)

*t*_{lyd}= 89-90 °C

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃-CH₂-C), 1.59 – 1.45 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.81 – 1.89 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.85 (q, *J* =

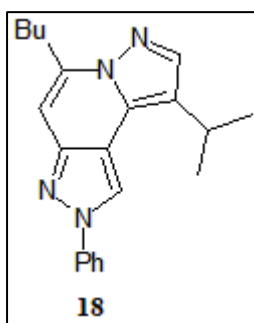
7.6 Hz, 2H, CH₃-CH₂-C), 3.10 – 3.13 (m, 2H, CH₂-CH₂-C), 6.82 (s, 1H, 4-H), 7.32 – 7.36 (m, 1H, Ph), 7.47 – 7.51 (m, 2H, Ph), 7.77 (s, 1H, 8-H), 7.83 – 7.85 (m, 2H, Ph), 8.39 (s, 1H, 1-H).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 13.9, 14.1, 17.9, 22.4, 29.0, 31.0, 100.0, 111.6, 116.0, 119.0, 119.9 (Cx2), 127.2, 129.5 (Cx2), 131.3, 139.3, 140.0, 141.8, 146.1.

IR (ν, cm⁻¹): 3052 (C-H_{arom}), 2941, 2865 (C-H_{alif}), 1667, 1570, 1502, 1460, 1388, 1331, 1217, 1184 (C-N, C=C), 1043, 949, 820, 756, 680 (C=C monopakeisto benzeno).

MS m/z (%): 319 ([M + H]⁺, 100)

2.17. 5-butil-9-izopropil-2-fenil-2H-dipirazolo[1,5-a:4',3'-c]piridinas (18)



Reakcija vykdoma analogiškai 5-butil-9-metil-2-fenil-2H-dipirazolo[1,5-a:4',3'-c]piridinui (16), propanalį pakeičiant 0,09 ml (0,8 mmol) 3-metilbutan-2-ono.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:15).

Išėiga: 34 mg (26%)

t_{lyd}= 104-105 °C

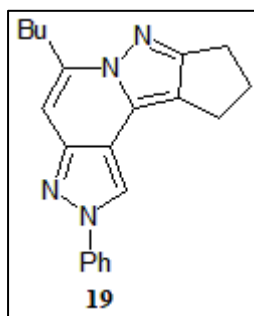
¹H BMR (400 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 1.37 (s, 3H, CH-CH₃), 1.39 (s, 3H, CH-CH₃), 1.58 – 1.46 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.83 – 1.90 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 3.13 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂-C), 3.25 – 3.16 (m, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H, CH₃-CH-CH₃), 6.55 (s, 1H, 4-H), 6.79 (s, 1H, 8-H), 7.33 – 7.37 (m, 1H, Ph), 7.48 – 7.52 (m, 2H, Ph), 7.82 – 7.84 (m, 2H, Ph), 8.39 (s, 1H, 1-H).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 14.0, 22.4, 23.1 (CH-CH₃), 28.2, 29.0, 31.0, 95.0, 99.3, 111.7, 119.7, 119.9 (Cx2), 127.2, 129.6 (Cx2), 134.4, 140.1, 142.0, 146.4, 160.6.

IR (ν, cm⁻¹): 2956, 2928, 2869 (C-H_{alif}), 1656, 1598, 1542, 1502, 1465, 1440, 1390, 1367, 1367, 1328, 1290, 1221 (C-N, C=C), 1059, 991, 956, 826, 781, 753, 686 (C=C monopakeisto benzeno).

MS m/z (%): 333 ([M + H]⁺, 100)

2.18. 5-butil-2-fenil-2,8,9,10-tetrahidrociklopenta[3,4]pirazolo[1,5-a]pirazolo[4,3-c]piridinas(19)



Reakcija vykdoma analogiškai 5-butil-9-metil-2-fenil-2H-dipirazolo[1,5-a:4',3'-c]piridinui (16), propanalį pakeičiant 0,07 ml (0,8mmol) ciklopentanono.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:20).

Išga: 69 mg (53%)

$t_{\text{lyd}} = 127\text{-}128\text{ }^{\circ}\text{C}$

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3), δ , m.d.: 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.56 – 1.43 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.89 – 1.78 (m, 2H, Bu, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.59 – 2.48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.97 – 2.85 (m, 4H, C- CH_2), 3.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Bu, $\text{CH}_2\text{-C}$), 6.70 (s, 1H, 4-H), 7.29 – 7.32 (m, 1H, Ph, 4-H), 7.44 – 7.48 (m, 2H, Ph, 3,5-H), 7.79 – 7.81 (m, 2H, Ph, 2,6-H), 8.27 (s, 1H, 1-H).

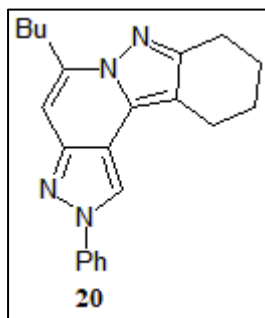
^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3), δ , m.d.: 13.9 (CH_3), 22.4 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 23.1 (C-9- CH_2), 25.0 (C-8- CH_2), 28.9 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 29.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 31.4 (Bu, $\text{CH}_2\text{-C}$), 98.3 (C-4), 111.5 (C-9b) 117.7 (C-9), 119.3 (C-1), 119.6 (Ph C-2,6), 127.0 (Ph C-4), 128.3 (C-9a), 129.4 (Ph, C-3,5), 140.1 (Ph C-1), 142.5 (C-5), 146.2 (C-3a), 162.8 (C-8).

^{15}N BMR (400 MHz, CDCl_3), δ , m.d.: 223.31 (N-2), 229.66 (N-6), 269.86 (N-7), 282.22 (N-3).

IR (ν , cm^{-1}): 3049 (C- H_{arom}), 2941, 2865 (C- H_{alif}), 1667, 1547, 1543, 1502, 1461, 1437, 1380, 1331, 1213, 1183 (C-N, C=C), 1042, 949, 822, 755, 693 (C=C monopakeisto benzeno).

MS m/z (%): 331 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100)

2.19. 5-butil-2-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-*b*]indazolas (20)



Reakcija vykdoma analogiškai 5-butil-9-metil-2-fenil-2H-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinui (16), propanalį pakeičiant 0,07 ml (0,8mmol) cikloheksanono.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na_2SO_4 , filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:15).

Išga: 0,065 g (47%)

$t_{\text{lyd}} = 178\text{-}179\text{ }^{\circ}\text{C}$

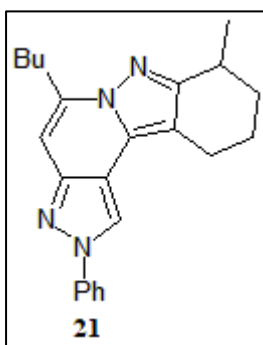
^1H BMR (400 MHz, CDCl_3), δ , m.d.: 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.58 – 1.44 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.84 (p, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.89 – 1.96 (m, 4H, C-8, C- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$; C-9, C- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.78 – 2.84 (m, 2H, C-9, C- CH_2), 2.89 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, C-8, C- CH_2), 3.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Bu, C- CH_2), 6.74 (s, 1H, 4-H), 7.29 – 7.33 (m, 1H, Ph), 7.45 – 7.48 (m, 1H, Ph), 7.80 – 7.82 (m, 2H, Ph), 8.30 (s, 1H, 1-H).

^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3), δ , m.d.: 14.0, 20.9, 22.3, 23.2, 23.4, 23.7, 28.8, 30.9, 98.8, 109.1, 111.6, 118.7, 119.7 (Cx2), 127.0, 129.4 (Cx2), 130.9, 140.0, 141.7, 146.2, 150.4

IR (ν , cm^{-1}): 3077 (C- H_{arom}), 2921, 2862 (C- H_{alif}), 1666, 1596, 1504, 1486, 1465, 1385, 1358, 1328, 1215, 1148 (C-N, C=C), 1039, 950, 814, 780, 760, 735, 692 (C=C monopakeisto benzeno).

MS m/z (%): 345 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100)

2.20. **5-butil-8-metil-2-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-*b*]indazolas (21)**



Reakcija vykdoma analogiškai 5-butil-9-metil-2-fenil-2H-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinui (**16**), propanalį pakeičiant 0,1 ml (0,8 mmol) 2-metilcikloheksanono.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:15).

Išgaiga: 50 mg (35%)

*t*_{lyd} = 108-109 °C

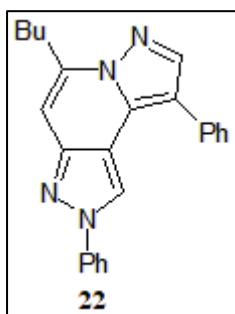
¹H BMR (400 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, Bu, CH₃), 1.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.46 – 1.63 (m, 3H Bu, CH₃-CH₂; CH-CH₂), 1.73 – 1.93 (m, 3H, Bu, CH₃-CH₂-CH₂; CH-CH₂), 1.98 – 2.16 (m, 2H, C-9, C-CH₂-CH₂), 2.74 – 2.91 (m, 2H C-9, C-CH₂), 3.03 – 3.11 (m, 2H, Bu, CH₂-C), 3.12 – 3.24 (m, 1H, CH), 6.75 (s, 1H, 4-H), 7.31 – 7.35 (m, 1H, Ph), 7.47 – 7.51 (m, 2H, Ph), 7.83 – 7.85 (m, 2H, Ph), 8.32 (s, 1H, 1-H)

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 14.0, 20.5, 21.3, 21.7, 22.4, 29.0, 29.5, 31.0, 32.3, 98.8, 108.7, 111.8, 118.6, 119.7 (Cx2), 127.0, 129.5 (Cx2), 130.6, 140.1, 142.1, 146.3, 155.0

IR (ν, cm⁻¹): 3130 (C-H_{arom}), 2957, 2914, 2851 (C-H_{alif}), 1667, 1595, 1503, 1486, 1456, 1436, 1386, 1372, 1316, 1215 (C-N, C=C), 1041, 950, 760, 692 (C=C monopakeisto benzeno).

MS *m/z* (%): 359 ([M + H]⁺, 100)

2.21. **5-butil-2,9-difenil-2H-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinas (22)**



Reakcija vykdoma analogiškai 5-butil-9-metil-2-fenil-2H-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinui (**16**), propanalį pakeičiant 0,09 ml (0,8 mmol) acetofenono.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilacetatą ir heksaną (santykiu 1:20).

Išgaiga: 32 mg (22%)

*t*_{lyd} = 115-116 °C

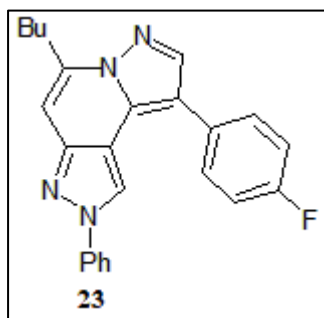
¹H BMR (400 MHz, CDCl₃), δ, m.d.: 1.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.60 – 1.49 (m, 2H, CH₃-CH₂), 1.88 – 1.96 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 3.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, C-CH₂), 6.88 (s, 1H, 4-H), 7.02 (s, 1H, 8-H), 7.35 – 7.39 (m, 2H, Ph), 7.45 – 7.49 (m, 2H, Ph), 7.50 – 7.54 (m, 2H, Ph), 7.84 – 7.86 (m, 2H, Ph), 8.00 – 8.02 (m, 2H, Ph), 8.45 (s, 1H, 1-H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3), δ , m.d.: 14.0. (CH_3), 22.5 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 29.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 31.2 ($\text{CH}_2\text{-C}$), 95.5, 100.5, 111.7, 120.0 ($\text{C}_{\text{x}2}$), 120.1, 126.2 ($\text{C}_{\text{x}2}$), 127.4, 128.1 ($\text{C}_{\text{x}2}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{x}2}$), 129.6 ($\text{C}_{\text{x}2}$), 133.5, 135.3, 140.1, 142.1, 146.4, 152.0.

IR (ν , cm^{-1}): 3049 (C-H_{arom}), 2922, 2865 (C-H_{alif}), 1665, 1597, 1527, 1500, 1442, 1369, 1319, 1217, 1182 (C=C , N-H), 1043, 949, 845, 820, 761, 736, 680 (C=C monopakeisto benzeno).

MS m/z (%): 367 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100)

2.22. 5-butil-9-(4-fluorofenil)-2-fenil-2H-dipirazolo[1,5-a:4',3'-c]piridinas (23)



Reakcija vykdoma analogiškai 5-butil-9-metil-2-fenil-2H-dipirazolo[1,5-a:4',3'-c]piridiniui (**16**), propanalį pakeičiant 0,1 ml (0,8 mmol) 4-fluoroacetofenono.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na_2SO_4 , filtruojami, tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilacetatą ir heksaną

(santykiu 1:15).

Išga: 35 mg (23%)

$t_{\text{lyd}} = 125\text{-}126\text{ }^\circ\text{C}$

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3), δ , m.d.: 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.59 – 1.51 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.87 – 1.95 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}$), 6.88 (s, 1H, 4-H), 6.96 (s, 1H, 8-H), 7.13 – 7.17 (m, 2H, Ph), 7.36 – 7.40 (m, 1H, Ph), 7.51 – 7.55 (m Hz, 2H, Ph), 7.84 – 7.86 (m, 2H, Ph), 7.95 – 7.99 (m, 2H, Ph), 8.46 (s, 1H, 1-H).

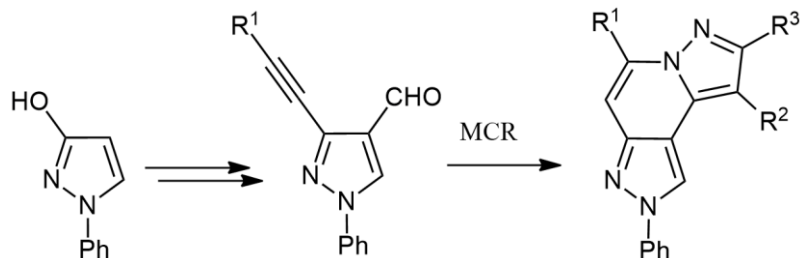
^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3), δ , m.d.: 14.0 (CH_3), 22.5 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 29.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 31.2 ($\text{CH}_2\text{-C}$), 95.3, 100.6, 111.6, 115.6 (2J (4-FPh, C-3,5, F) = 21.6 Hz, C-3,5), 120.1, 120.1, 127.5, 127.9 (3J (4-FPh, C-2,6, F) = 8.1 Hz, C-2,6), 129.6, 129.8 (4J (4-FPh, C-1, F) = 3.2 Hz, C-1), 135.4, 140.1, 142.0, 146.4, 151.2, 162.9 (1J (4-FPh, C-4, F) = 246.9 Hz, C-4).

IR (ν , cm^{-1}): 3049 (C-H_{arom}), 2922, 2865 (C-H_{alif}), 1665, 1597, 1527, 1500, 1442, 1369, 1319, 1217, 1182, 1161 (C=C , C-N , C-F), 1043, 949, 845, 820, 761, 736, 680 (CH=CH monopakeisto benzeno).

MS m/z (%): 385 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100)

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

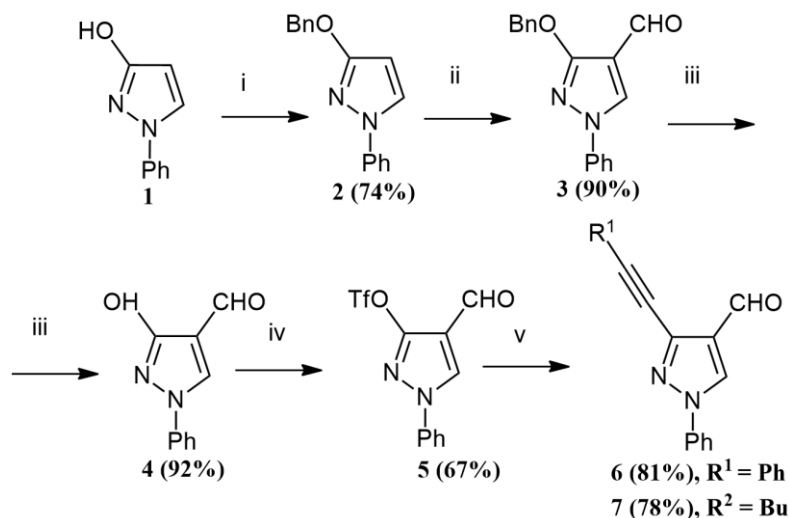
Šio darbo tikslas – iš 1-fenil-1*H*-pirazol-3-olio per eilę stadijų gauti 3-alkinil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehidus ir juos panaudoti naujos 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino sistemos sintezei (žr. 3.1. schema), pritaikius multikomponentinę reakciją (MCR). Taip pat ištirti gautų junginių optines savybes ir aptarti biologinio aktyvumo tyrimų rezultatus.



3.1. schema. 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino sistemą turinčių junginių sintezės planas

3.1. 3-alkinil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehidų sintezė

3-Alkinil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehidų sintezė pradėta vykdyti iš 1-fenil-1*H*-pirazol-3-olio (**1**) (žr. 3.2 schema.), hidroksigrupę pakeičiant apsaugine beziloksigrupe, pagal žinomą metodiką [25]. 1-Fenil-1*H*-pirazol-3-olis inertinėje argono atmosferoje paveikiamas NaH, išsiskiriant H₂ dujoms. Tada į reakcijos mišinį yra sulašinamas benzilchloridas, ir reakcijos vykdymo temperatūra keliama iki 60 °C. Verta paminėti, jog ši reakcija gali būti vykdoma ir kambario temperatūroje, tik tuomet vyksta gerokai lėčiau.



Reakcijų sąlygos ir reagentai: i: NaH (60%), C₆H₅CH₂Cl, DMF, Ar, 60 °C, 1 val.; ii: POCl₃, DMF, 70 °C, 15 min.; iii: TFA, toluenas, k.t., 48 val.; iv: TEA, Tf₂O, DCM, Ar, k.t., 30 min.; v: fenilacetilenas (**6**) arba heksinas (**7**), TEA, CuI, Pd(PPh₃)₂Cl₂, DMF, Ar, 70 °C, 15 min.

3.2 schema. 3-alkinil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehidų sintezė.

Pasibaigus reakcijai susidaro 3-benziloksi-1-fenil-1*H*-pirazolas (**2**) su 74% išeiga. Toliau Vilsmeier-Haack sąlygomis atliekama formilimo reakcija [25]. Jos metu šaldant sudaromas POCl₃ ir DMF kompleksas, kuriuo veikiamas 3-benziloksi-1-fenil-1*H*-pirazolas (**2**) 60 °C temperatūroje.

3-benziloksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehydas (**3**) gaunamas reakcijos metu susidariusį kompleksą paveikus sočiu NaHCO₃ tirpalu. Produkto išeiga 90%.

Siekiant toliau tęsti sintezę ir prijungti triflato grupę 3-čioje pirazolo žiedo padėtyje reikalinga pašalinti apsauginę benziloksigrupę. Debenzilinimo reakcija yra vykdoma kambario temperatūroje TFA pagalba toluene [25]. Produktas **4** gautas su 92% išeiga.

Triflato grupės prijungimas buvo vykdomas argono atmosferoje, su Tf₂O esant trietilaminui [25], gaunant produktą **5** su 67% išeiga.

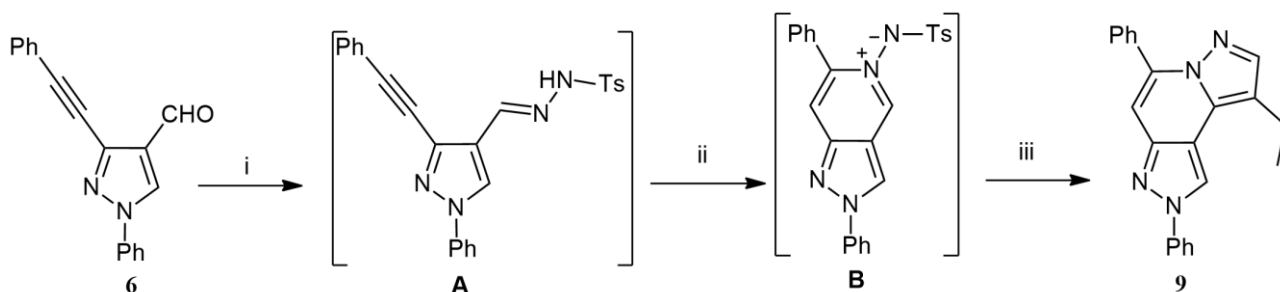
Toliau atliekama paladžiu katalizuojama Sonogashira kryžminio jungimo reakcija pagal klasikines sąlygas (acetilenas, TEA, CuI, Pd(PPh₃)₂Cl₂, DMF, Ar, 70 °C) [25], vykdamant reakciją su fenilacetilenu (**6**) arba heksinu (**7**), gaunant atitinkamus produktus **6** ir **7** su 81% bei 78% išeigomis.

3.2. 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino sistemos sintezė

Alkinilaldehidai yra plačiai organinėje sintezėje panaudojami junginiai, dažniausiai kaip universalus komponentas ciklizacijos reakcijoms. Yra išskirti keli galimi tokių ciklizacijos reakcijų mechanizmai: kai aldehido grupė veikia kaip elektrofilas, kuris aktyvuoja ciklizacijos reakciją; kai alkino grupė veikia kaip elektrofilas aktyvuoti ciklizacijos reakciją; aldehido deguonies atomas veikia kaip nukleofilas suformuoti skirtingus tarpinius junginius per 5-*egzo* arba 6-*endo*-dig reakcijos mechanizmus. Reakcijų metu susidaro penkianariai arba šešianariai karbociklai arba heterociklai [83].

Šioje sintezėje 3-alkinil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehydai **6** ir **7** yra panaudoti policiklinei 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino sistemai gauti. Remiantis jau anksčiau skelbta metodika [26] kaskadinė multikomponentinė reakcija buvo atlikta dviem metodikomis ir gauti tiksliniai produktai **8-23**. Reakcijos vykdymo metodikos pasirinkimo bandymai atlikti su karbaldehydu **6** ir butanaliu.

Pirmiausia reakcija buvo vykdoma per tris žingsnius (žr. 3.3 schema.), siekiant užtikrinti kad kiekvienas etapas įvyko sėkmingai. Pirmą šios reakcijos stadiją pradėta vykdyti kambario temperatūroje, absoliučiam etanolyje ištirpinant *p*-toluensulfonilhidrazidą, o tada suberiant 1-fenil-3-(2-feniletinil)-1*H*-pirazol-4-karbaldehydą. Antroje stadijoje, 70 °C, pridodant Luiso rūgšties AgOTf, kuri katalizuoja 6-*endo*-dig ciklizacijos procesą, susidarant piridino žiedui.



Reakcijos sąlygos ir reagentai: i: TsNHNH₂, EtOH, k.t., 1,5 val. ii: , AgOTf, 70 °C; 30 min iii: butanalis, K₃PO₄, 70 °C, 1 val.

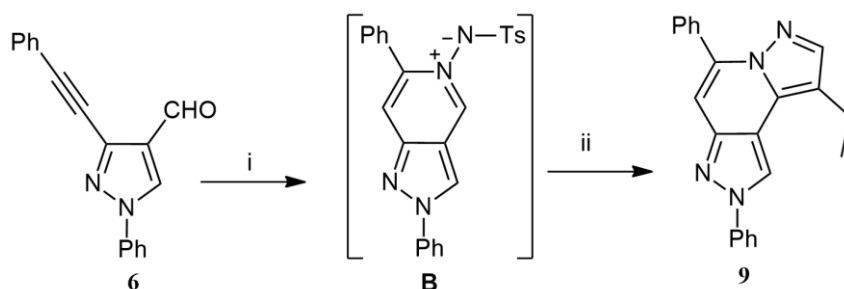
3.3 schema Trijų stadijų 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino sistemos sintezė

Tradicinės Luiso rūgštys, pavyzdžiui, AlCl₃ arba BF₃ pasižymi korozija ir polinkiu hidrolizuotis. Dauguma Luiso rūgštimis katalizuojamų reakcijų taip pat turi būti vykdomos griežtai bevandenėmis

reakcijomis sąlygomis. Šie trūkumai gali būti pašalinti, jei naudojami alternatyvūs metalų triflatai. Nustatyta, kad šie katalizatoriai yra stabilūs vandeninėje terpėje ir aktyvūs mažomis koncentracijomis, todėl yra ekonomiškесni ir efektyvesni [84]

Trečios stadijos metu buvo palaikoma ta pati 70° C temperatūra, ir buvo sulašinamas butanalis ir suberiamas kalio fosfatas, kuris reakcijoje naudojamas kaip bazė. Reakcijos metu susidaro antras pirazolo žiedas su dviem galimomis pakaitų grupėmis 8-toje ir 9-toje padėtyse. Buvo gauta 50 % išeiga. Ši ciklizacijos reakcija turi panašumų su klasikine multipakeistų pirazolų Knorr reakcija [85], tik Knorr reakcijos metu vietoj aldehidų arba ketonų naudojami 1,3-diketonai.

Kadangi visos stadijos vyko sėkmingai, buvo bandyta atlikti reakciją antru metodu, sumažinant žingsnių skaičių. Pirmas reakcijos etapas buvo vykdomas 70 °C, absoliučiam etanolyje ištirpinant *p*-toluensulfonilhidrazidą, 1-fenil-3-(2-feniletinil)-1*H*-pirazol-4-karbalhidą ir AgOTf. Kaip ir pirmame metode, 6-*endo*-dig ciklizacijos būdu susiformavo piridino žiedas. Antrasis žingsnis buvo atliekamas toje pačioje temperatūroje, pridedant butanolio, gaunant 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino sistemą (žr. 3.4 schema). Gauta 9-etil-2,5-difenil-2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino išeiga buvo 52%.

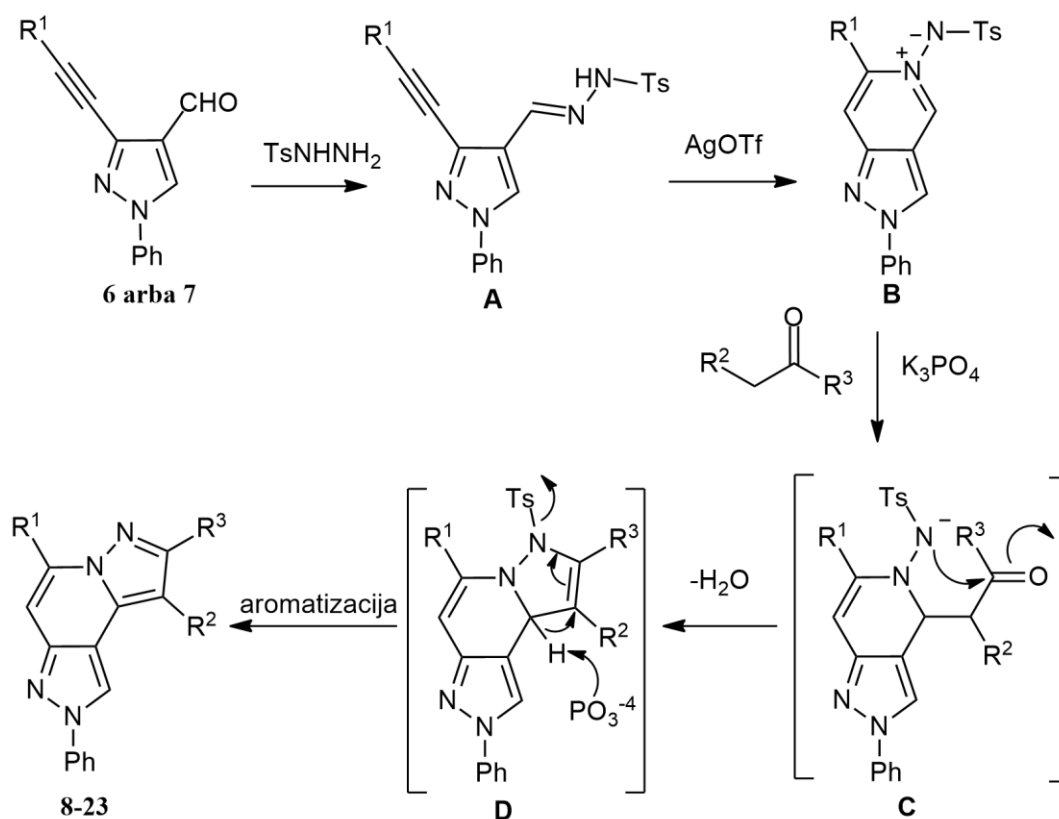


Reakcijos sąlygos ir reagentai: i: TsNHNH₂, EtOH, 70 °C, 1 val. ii: , AgOTf, butanalis, K₃PO₄, 70 °C, 1 val.

3.4 schema Trijų stadijų 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino sistemos sintezė

Kadangi abiejų metodų išeigos buvo analogiškos, o antrasis metodas reikalavo mažiau žingsnių, reakcijos vyko greičiau negu pirmuoju metodu, junginių **9-23** sintezę buvo pasirinkta atlikti antruoju metodu, dėl jo efektyvumo.

Įvairios junginių struktūros buvo gautos reakcijose naudojant šiuos aldehidus: propanalį, butanalį; ir šiuos ketonus: 3-metilbutan-2-oną, ciklopentanoną, cikloheksanoną, 2-metil-cikloheksanoną, acetofenoną ir 4-fluoracetofenoną. Produktų išeigos buvo gautos 20 – 63% ribose (žr. 3.6 schema, 3.1 lentelė), priklausomai nuo naudojamo aldehido ar ketono struktūros. Didžiausios išeigos buvo gautos su alifatiniais aldehidais junginių **8-9** ir **16-17** atveju, gaunant 47 – 63% išeigas, tada su cikliniais ketonais, junginiuose **11-13** bei **19-21**, kurių išeigos buvo 35 – 61%. Mažiausios - su aromatiniais ketonais junginiuose **14-15** ir **22-23**, kurių išeigos siekė vos 20 – 33%, ir su 3-metilbutan-2-onu **10** ir **18** junginiuose, gaunant 26% išeigas.

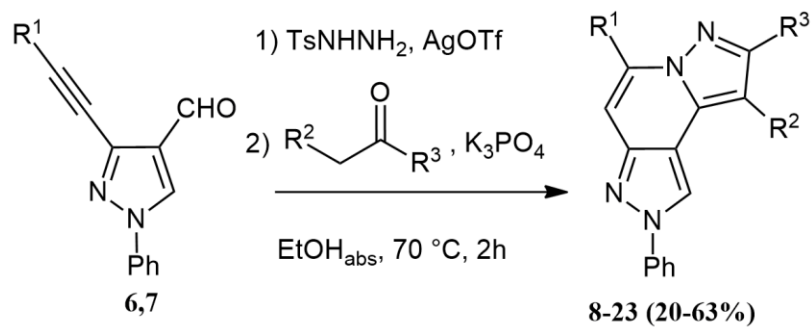


3.5 schema. 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino sistemos sintezės reakcijos mechanizmas

Pagal literatūroje [86] siūlomą reakcijos mechanizmą (žr. 3.5 schema) numanoma, kad reakciją sudaro šios stadijos:

- vyksta kondensacija su *p*-toluensulfonilhidrazidu gaunant junginį A (3.5 schema);
- sidabro triflatas, kaip Luiso rūgštis, katalizuoja 6-*endo*-dig ciklizacijos procesą. Jo metu per alkinilo grupę susiformuoja π -kompleksas, kuris aktyvuoja trigubąjį ryšį;
- *in situ* suformuotas aldehido arba ketono enolatas veikia junginį B (3.5 schema) susiformuojant junginiui C (3.5 schema);
- po intramolekulinės kondensacijos ir tolimesnės aromatizacijos gaunamas galutinis reakcijos produktas, turintis 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino sistemą.

Verta paminėti, kad multikomponentinė reakcija vykdyta neišskiriant tarpinių susidarančių produktų, taip sutrumpinant ilgą medžiagų išskyrimo procesą, reikalaujant mažiau apdorojimo procedūrų ir mažesnio sunaudojamo kiekio tirpiklių medžiagų gryninimui. Atsižvelgiant į tai, šis medžiagų sintezės būdas turi tiek ekologinių (žaliosios chemijos), tiek ir ekonominių pranašumų prieš alternatyvas. [50,51]

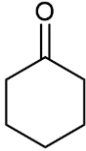
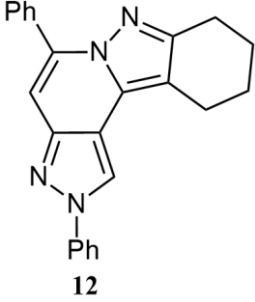
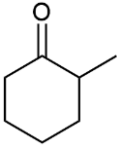
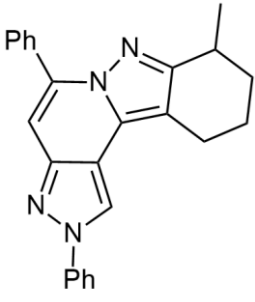
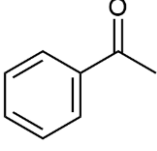
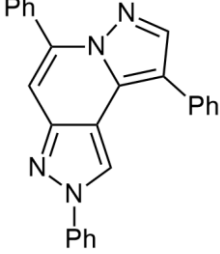
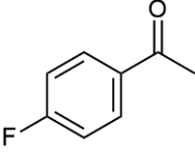
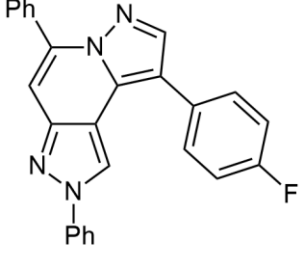
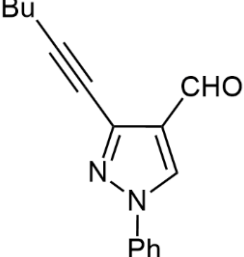
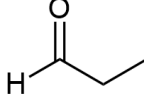
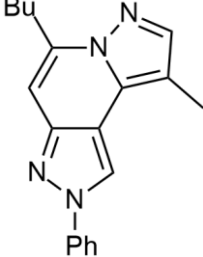


3.6 schema. 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino sistemos sintezė, vykdančią kaskadinę MCR

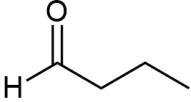
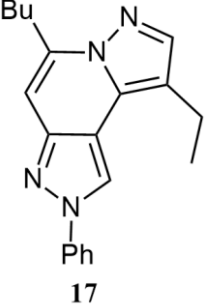
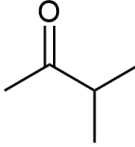
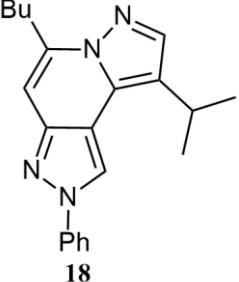
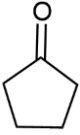
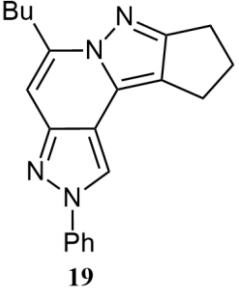
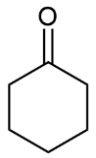
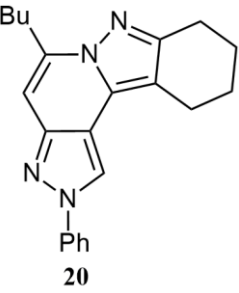
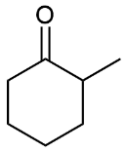
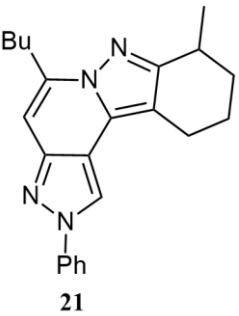
3.1 lentelė. Junginių **8-23** struktūros ir išeigos

Eil. Nr.	Pradinis junginys	Aldehidai arba ketonai	Produktas	Išeiga
1				49%
2				52%
3				26%
4				61%

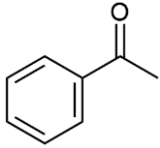
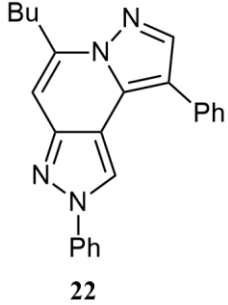
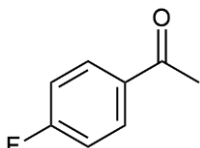
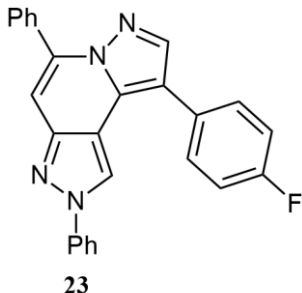
3.1 lentelės tęsinys

5			 <p>12</p>	61%
6			 <p>13</p>	50%
7			 <p>14</p>	33%
8			 <p>15</p>	20%
9			 <p>16</p>	47%

3.1 lentelės tęsinys

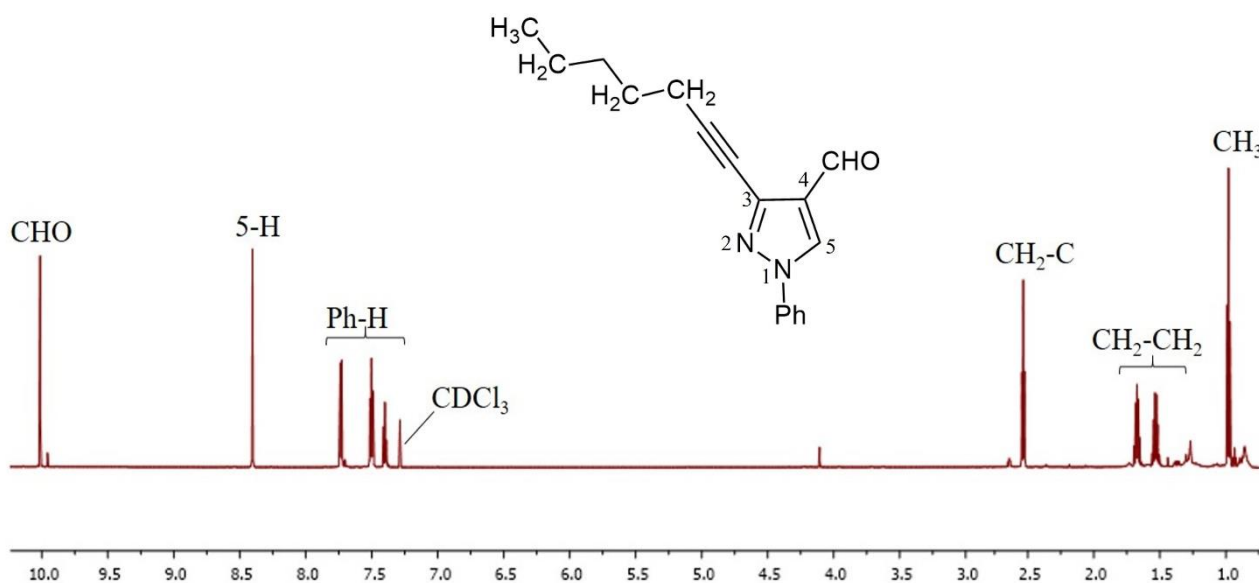
10			 <p style="text-align: center;">17</p>	63%
11			 <p style="text-align: center;">18</p>	26%
12			 <p style="text-align: center;">19</p>	53%
13			 <p style="text-align: center;">20</p>	47%
14			 <p style="text-align: center;">21</p>	35%

3.1 lentelės tęsinys

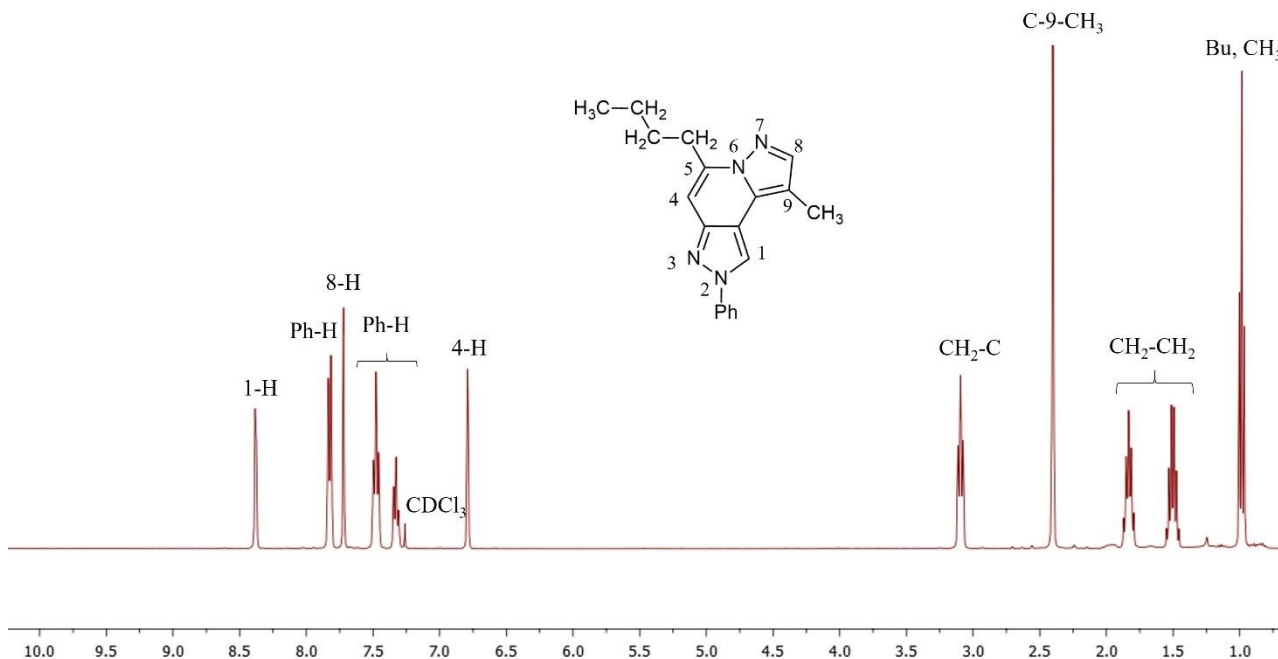
15			 <p style="text-align: center;">22</p>	22%
16			 <p style="text-align: center;">23</p>	23%

Susidariusių junginių struktūros buvo patvirtintos ^1H ir ^{13}C BMR ir IR spektroskopijos ir MS spektrometrijos metodais. 3.1 pav. ir 3.2 pav. atitinkamai pateikti junginių **7** ir **16** ^1H BMR spektrai.

Galima pastebėti, kad **7** junginio ^1H BMR spektre ties 9.99 m.d. yra formilgrupės protono signalas, ko nematome junginio **16** spektre. Galima padaryti išvadą, kad formilgrupės junginio **16** struktūroje nėra, *p*-toluensulfonhidrazidas prisijungė sėkmingai. Matome, kad junginio **16** spektre yra singletas ties 6.79 m.d, kuris priskiriamas 4-tos padėties protonui, įrodant, kad įvyko 6-*endo*-ciklizacijos procesas ir kitas singletas ties 7.72 m.d., priskiriamas 8-tos padėties protonui, įrodant, kad pirazolo žiedo ciklizacija įvyko. Taip pat galima pastebėti, kad junginio **16** spektre, skirtingai nuo junginio **7**, matomas singletas ties 2.40 m.d. Šis signalas rodo, kad yra metilpakaitas 9-toje padėtyje.



3.1 pav Junginio **7** ^1H BMR spektras

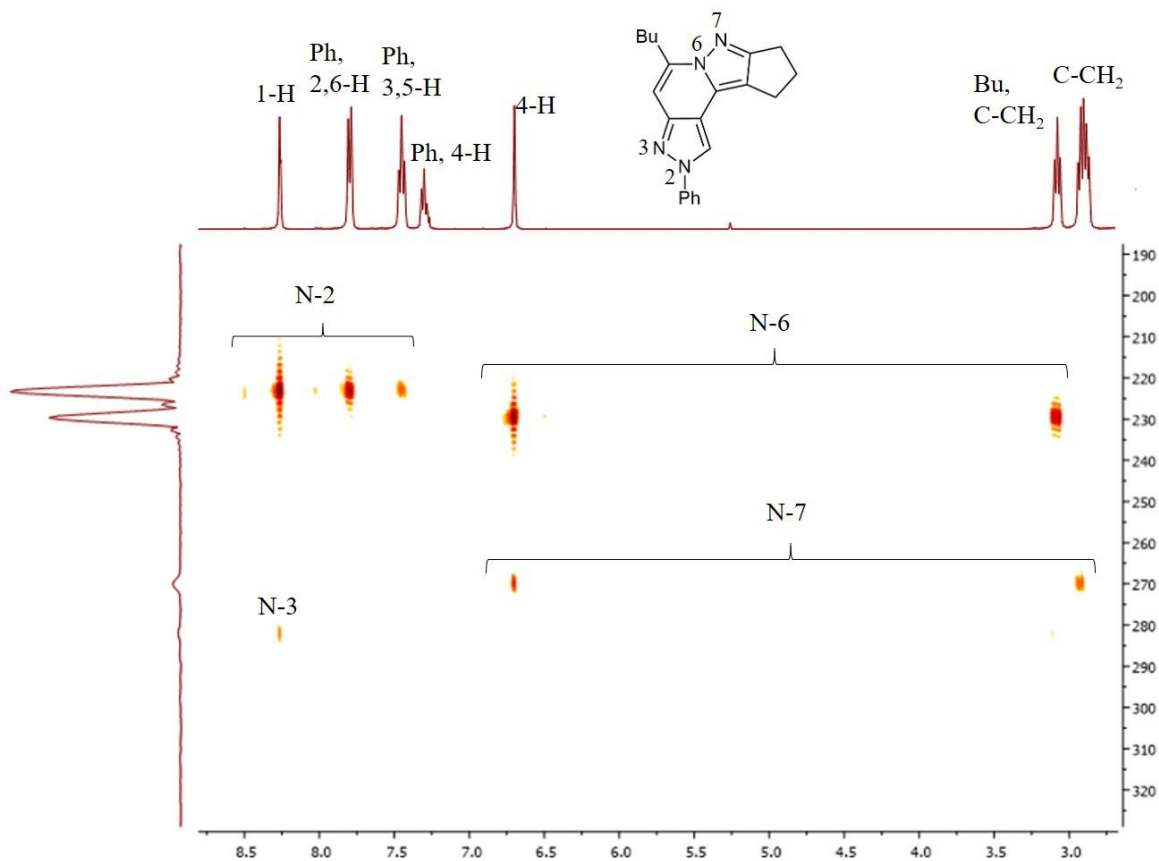


3.2 pav. Junginio 16 ^1H BMR spektras

Taip pat, *2H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino struktūros susidarymą patvirtina ^1H - ^{15}N HMBC spektrų duomenys. Viename iš gautų produktų, junginio 19 ^1H - ^{15}N HMBC spektre (3.3 pav.), matome keturis azoto signalus ir jų sąveikas su atitinkamais vandenilio protonais.

N-6 ir N-7 azoto atomai rodo sąveikas su 4-H protonu. Azoto atomo signalas, esantis ties 269.86 m.d. (N-7) ^1H - ^{15}N HMBC spektre, rodo sąveiką su 4-H ir ciklopentano fragmento protonais. Azoto atomo signalas ties 229.66 m.d. (N-6) rodo stiprią sąveiką tiek su 4-H, tiek su butilgrupės protonais.

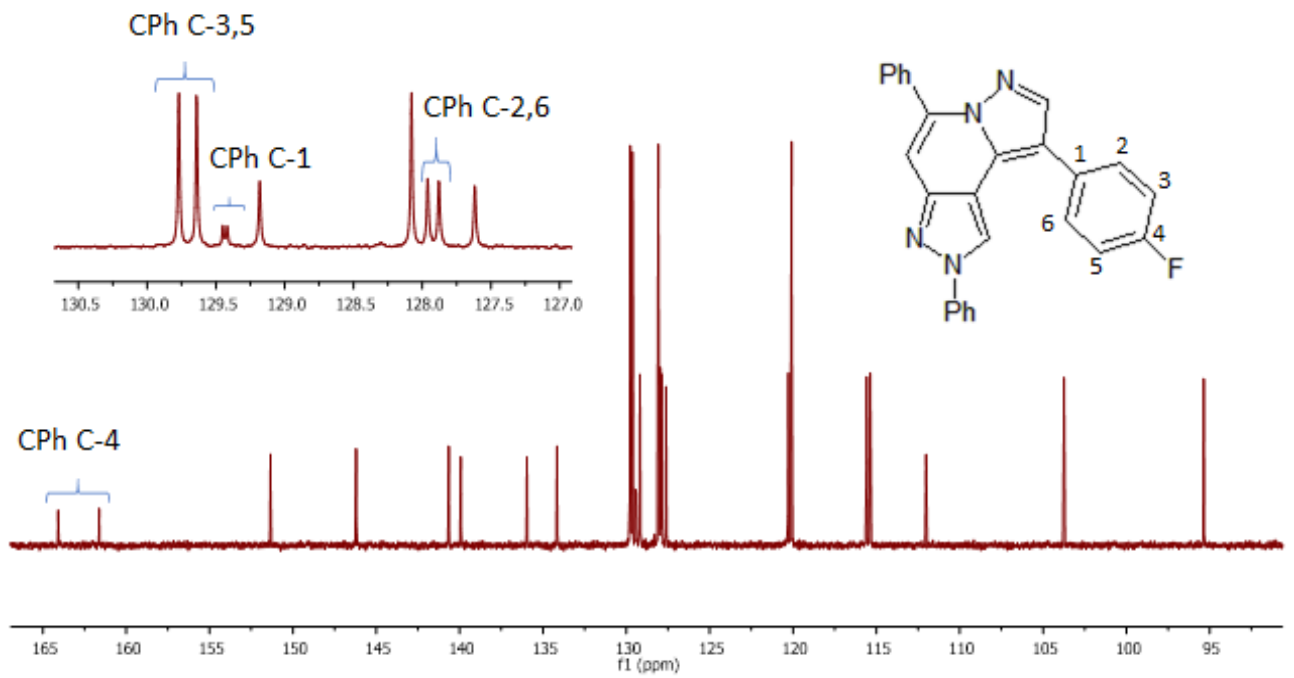
Stipri sąveika matoma tarp 1-H protono ir azoto atomo N-2, kurio signalas yra ties 223.31 m.d., taip pat N-2 atomas sąveikauja ir su fenilgrupių protonais. Azoto atomas N-3, kurio signalas fiksuojamas ties 282.22 m.d., rodo silpną sąveiką su pirazolo žiede esančiu *2H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino sistemos 1-H protonu.



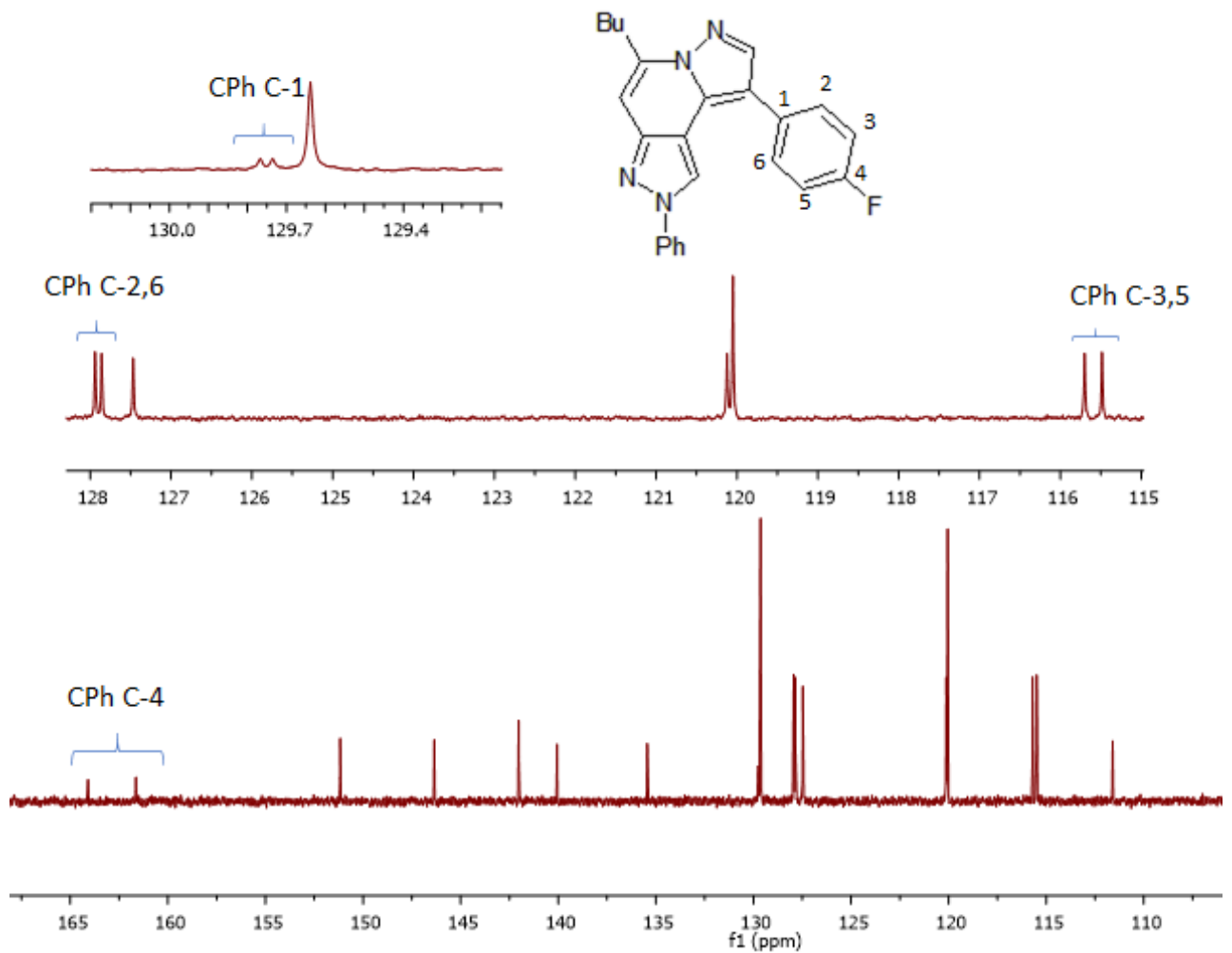
3.3 pav Junginio **19** ^1H - ^{15}N HMBC spektro fragmentas

Medicininėje chemijoje fluorpakaitą turintys junginiai yra sintetinami periodiškai, nes tokie junginiai gali pasižymėti didesniu biologiniu aktyvumu ir cheminiu, arba metaboliniu stabilumu [87]. Šiame darbe buvo gauti du junginiai, **15** ir **23**, turintys 4-fluorfenilpakaitus.

Junginių **15** ir **23** ^{13}C BMR spektruose stebima fluoro atomų įtaka, sąveiką su juo turinčių C atomų signalų išskaidymui. Šiuose spektruose yra stebimi C signalų dubletai, priskiriami pagal sąveikos konstantų reikšmes: CPh C-4 signalas stebimas (žr. 3.4 pav.) ties 162.9 m.d. ($^1J = 247.0$ Hz) junginyje **15** ir ties 162.8 m.d. ($^1J = 246.9$ Hz) (žr. 3.5 pav) junginyje **23**; ties 129.7 m.d. ($^2J = 13.0$ Hz) esantis signalas priskiriamas CPh C-3,5 junginyje **15** (žr. 3.4 pav), o ties 115.6 m.d. ($^2J = 21.6$ Hz) – junginyje **23** (žr. 3.5 pav), ties 127.9 m.d. ($^3J = 8.2$ Hz) esantis signalas priklauso CPh-2,6 junginiui **15** (žr. 3.4 pav.), o ties 127.9 m.d. ($^3J = 8.1$ Hz) junginiui **23** (žr. 3.5 pav.); CPh C-1 signalas stebimas (žr. 3.4 pav) ties 129.4 m.d. ($^4J = 3.1$ Hz) junginyje **15** ir ties 129.8 m.d. ($^4J = 3.2$ Hz) m.d. (žr. 3.5 pav) junginyje **23**.



3.4 pav. Junginio 15 ^{13}C BMR spektro fragmentas



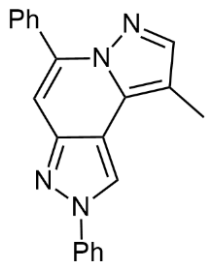
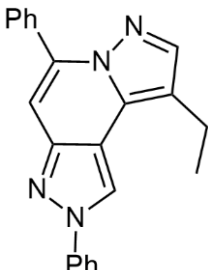
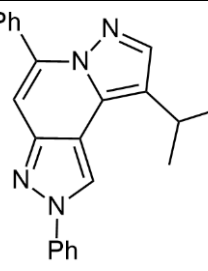
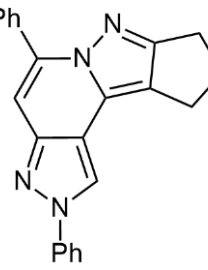
3.5 pav. Junginio 23 ^{13}C BMR spektro fragmentas

3.3. Junginių optinių savybių tyrimų rezultatai

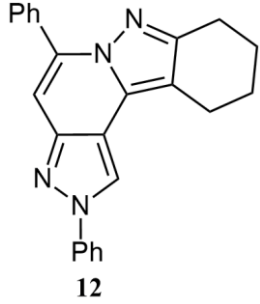
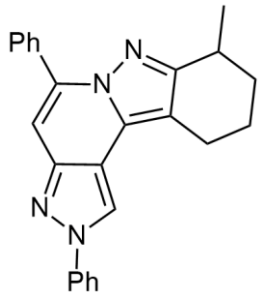
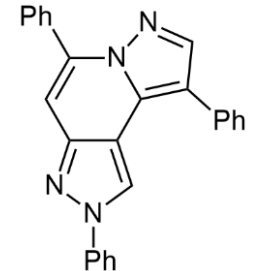
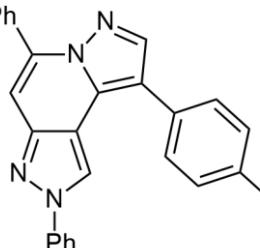
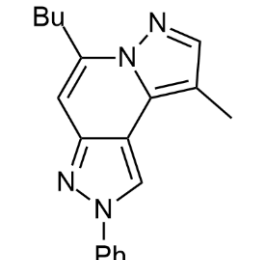
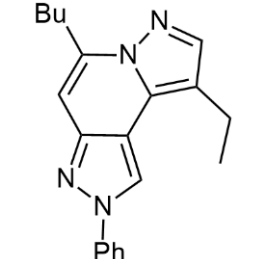
Fluorescuojantys junginiai gali būti panaudojami optoelektronikoje, dažų ir kosmetikos pramonėje. Medicinoje tokie junginiai yra pritaikomi kaip biologiniai žymekliai, kurių pagalba galima aptikti ir analizuoti molekules jų nepažeidžiant. Fluorescencinė vizualizacija leidžia užfiksuoti net ir pačias mažiausias organeles, ląstelių paviršių receptorių, viduląstelinis taikinius, stebėti ląstelių fiziologinius pokyčius, tokius kaip jonai, klampa, temperatūra ir fermentų įtaka. [88]

Tam tikri pirazolo junginiai gali pasižymėti fluorescencija dėl konjuguotos π -ryšių sistemos ir junginio struktūros planariškumo [89]. Pastebėjus, kad junginiai **8-23** pasižymi fluorescencija, buvo užrašyti jų tirpalų tetrahidrofurane elektromagnetiniai absorbcijos spektrai (žr. 3.2 lentelė). Junginių **8, 9, 11, 13, 15, 21** ir **23** absorbcijos maksimumo vertės buvo apie 200 nm, tuo tarpu, junginių **10, 16-20**, vertės buvo maždaug 230 nm. Pora junginių, **22** ir **14**, savo struktūroje turintys fenilpakaitus devintoje padėtyje, pasižymėjo ryškesniu batochrominiu poslinkiu, ir šių junginių absorbcijos maksimumo vertės buvo atitinkamai 253 nm ir 259 nm.

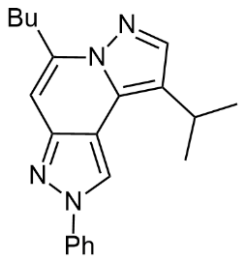
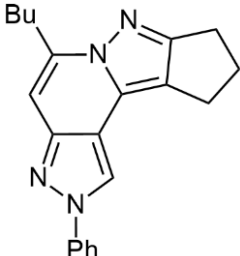
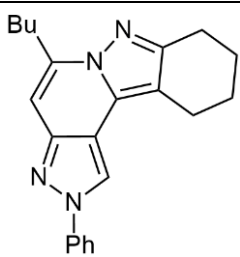
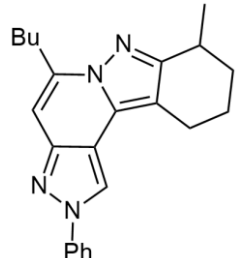
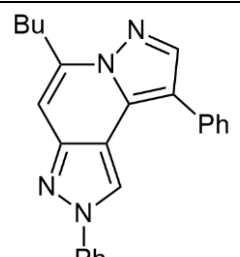
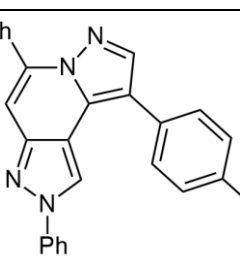
3.2 lentelė. UV absorbcijos ir fluorescencijos parametrai

Junginys	Struktūra	λ_{abs} , nm	$\epsilon \cdot 10^3$, mol ⁻¹ ·l·cm ⁻¹	λ_{em} , nm	Stokso poslinkis, nm	ϕ_f , %
8		344 241 208	1.03 1.7 2.11	404	60	42
9		345 255 241 206	1.23 1.71 1.93 2.52	404	59	41
10		332 234 206	2.25 3.09 2.92	377	45	65
11		346 245 206	2.45 3.54 3.95	398	52	44

3.2 lentelės tęsinys

12	 <p style="text-align: center;">12</p>	348 245 206	1.22 1.77 2.26	408	60	45
13		346 245 206	2.64 3.88 5.07	406	60	46
14		340 259	1.63 2.36	379 394	54	72
15		340 258 206	2.73 3.97 5.17	379 392	52	70
16		335 235	4.16 6.22	366 381	46	63
17		336 235	4.12 6.36	366 383	47	67

3.2 lentelės tęsinys

18		332 233	2.5 3.63	361 377	29	58
19		340 238 206	2.11 3.13 2.76	373 388	48	65
20		340 238 206	3.18 4.69 3.87	372 388	48	52
21		339 238 207	1.93 2.76 3.03	372 388	49	72
22		334 253 237	4.29 4.7 4.47	363 378	44	85
23		333 252 206	4.48 5.11 6.14	363 378	45	82

Tų pačių junginių fluorescencijos emisijos spektrų duomenys taip pat buvo gauti naudojant THF tirpalus. Emisijos bangos ilgio vertės buvo užfiksuotos 361-408 nm srityje, o apskaičiuotos Stokso poslinkių vertės siekė 29-60 nm. Didžiausios poslinkių vertės pastebėtos junginiuose **12**, **13**, **8**, kurios buvo lygios 60 nm, ir junginyje **9**, kurio vertė buvo 59 nm. Šiek tiek mažesnės vertės buvo gautos junginyje **14** – 54 nm, junginiuose **11** ir **15** – 52 nm. Pastebėta, kad didesni Stokso poslinkiai pasiekti

su junginiais **8-15**, turinčiais fenilpakaitą 5-oje padėtyje. Mažiausios Stokso poslinkių vertės gautos **22** ir **18** junginių atėju, kurios atitinkamai yra 44 nm ir 29 nm. Stokso poslinkių vertės žymiai sumažėja esant izopropilpakaitui 9-toje padėtyje.

Aromatiniai pakaitai devintoje ciklinės sistemos padėtyje turi didžiausią įtaką kvantinei išėigai. Lyginant junginius su fenil- (**14** ir **22**) ir 4-fluorofenilpakaitais (**15**, **23**), junginiai **14** ir **22** pasižymi didesne kvantine išėiga.

Yra žinoma, kad benzeno žiedas turi įtakos junginių fluorescencijai [90], visgi svarbu paminėti, kad junginiai su butilgrupe penktoje padėtyje pasižymėjo žymiai didesnėmis kvantinėmis išėigomis. Dar nustatyta, kad trumpėjant alifatinei grandinei, fluorescencijos savybės taip pat silpnėja. Mažiausios kvantinės išėigos vertės užfiksuotos junginių **8** ir **9**, turinčių metil-ir etilpakaitus, atitinkamai, 42% ir 41%.

Reikšmingiausi junginiai yra **14**, **15**, **21-23**. Jie rodo geriausią potencialą būti panaudoti kaip fluoroforai dėl savo aukštų kvantinių konstantų verčių.

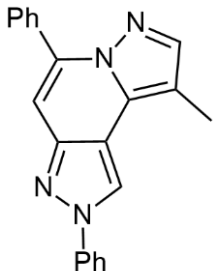
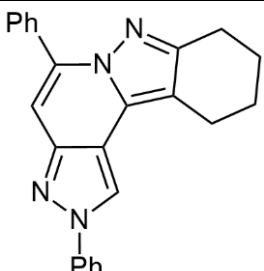
3.4. Junginių biologinio aktyvumo tyrimų rezultatų aptarimas

Pirazolo junginiai iš daugelio biologinių savybių, taip pat pasižymi priešvėžiniu aktyvumu, todėl buvo iširtas gautų junginių **8-23** (3.1 lentelė) aktyvumas prieš dviejų tipų vėžines ląsteles: lėtinės mielogeninės leukemijos K-562 ir ūminės mielogeninės leukemijos MV4-11. Tyrimus atliko mokslinė doc. dr. Vladimír Kryštof grupė (Augimo reguliatorių tyrimų laboratorija, Palacký universitetas, Olomoucas, Čekija), naudojant Calcein AM metodą [27]. Tyrimų eigoje buvo nustatyta IC₅₀ koncentracija, nurodanti kokio junginių kiekio reikės, norint sumažinti vėžinių ląstelių aktyvumą 50 %.

Didžiąjai daliai junginių **9-23** aktyviosios koncentracijos viršija junginių tirpumo ribas, todėl jos nebuvo nustatytos. Iš visų junginių, geriausiu biologiniu aktyvumu prieš K-562 ir MV4-11 vėžinių ląstelių grupes pasižymėjo junginys **8** (žr. 3.3 lentelė), kuris buvo aktyvus testuojant su abiem vėžinių ląstelių grupėmis, tiek aktyvumu prieš K-562, tiek prieš MV4-11, kai aktyvioji koncentracija atitinkamai yra 14,07 μM ir 19,59 μM. Nežymiu aktyvumu prieš MV4-11 vėžines ląsteles pasižymėjo ir junginys **12** (žr. 3.3 lentelė), kurio aktyvi koncentracija yra 23.90 μM.

Pagal šiuos duomenis, galima teigti, kad junginių aktyvumą padidina aromatiniai pakaitai, lyginant su alifatiniais. Siekiant toliau tobulinti naujos 2H-dipirazolo[1,5-a:4',3'-c]piridino sistemos efektyvumą prieš vėžines ląsteles, būtų verta įvesti junginių tirpumą gerinančių fragmentų.

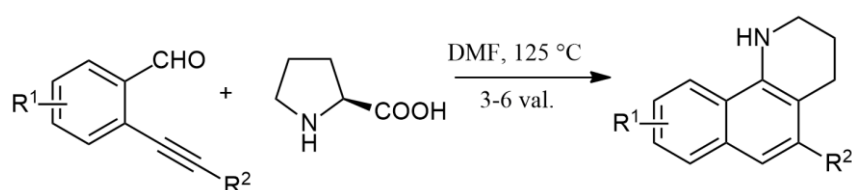
3.3 lentelė. Priešvėžinio aktyvumo tyrimo duomenys

Junginys	Struktūra	K-562, μM	MV4-11, μM
8		14,07	19,59
12		>25,00	23,90

3.5. 2,3,4,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-h]chinolino sintezės tyrimas

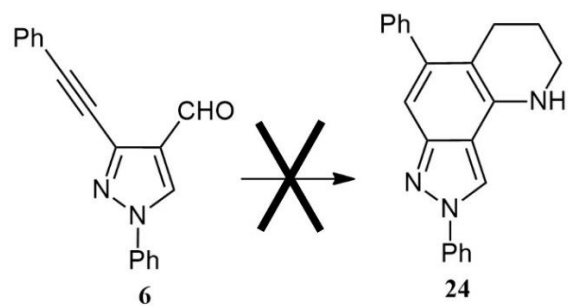
Plečiant naujų policiklinių pirazolo žiedą turinčių sistemų sintezės tyrimus iš 3-alkinil-1-fenil-1H-pirazol-4-karbaldehido **6** taip pat buvo bandyta gauti 2,3,4,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-h]chinolino sistemą (žr. 3.8 schema), remiantis žinoma metodika [91].

Yra žinoma, kad iš 2-alkiletinilbenzaldehydų buvo sintetinami 5-alkil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]chinolinai, reakciją vykdant su (*S*)-prolinu ir benzoine rūgštimi, ištirpintais DMF tirpiklyje, 100 °C temperatūroje, gaunant 53 % išeigą. Norint pagerinti išeigą buvo išbandomi kiti tirpikliai kaip DMSO, toluenas, bet jie neturėjo reikšmingo poveikio. Geriausi rezultatai buvo gaunami atliekant reakciją (žr. 3.7 schema) 125 °C temperatūroje, DMF tirpiklyje, o išeiga siekė 70% [91].



3.7 schema. 5-alkil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]chinolinų sintezė

Tuo tikslu, 1-fenil-3-(feniletinil)-1H-pirazol-4-karbaldehidą (**6**) bandyta veikti prolinu, o tada benzoine rūgštimi, reakciją atliekant argono atmosferoje, DMF tirpiklyje, esant 125 °C ir naudojant molekulinis sietus, siekiant užtikrinti, jog reakcijai nepakenktų drėgmė. Deja, aiškus produkto susidarymas nebuvo stebėtas ir šio junginio sintezės tyrimai nebuvo tęsiami.



Reakcijos sąlygos ir reagentai: prolinas, PhCOOH, DMF, 125° C, 30 min.

3. 8 schema 2,3,4,8-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*h*]chinolino sistemos sintezės bandymas

Išvados

1. Dideliu efektyvumu pasižyminčios multikomponentinės reakcijos gali būti taikomos įvairių, tarp jų ir vaistinių, medžiagų sintezei.
2. Iš 3-alkinil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehidų, *p*-toluensulfonilhidrazido ir įvairių karboniljunginių naudojant multikomponentinę reakciją galima gauti įvairius 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino darinius.
3. Geriausios multikomponentinės reakcijos išeigos buvo gautos, kai karbonildariniais naudoti alifatiniai ketonai ir aldehidai, išeigos vertės mažėjo pakeičiant juos aromatiniais ketonais arba 3-metilbutan-2-onu.
4. 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino dariniai pasižymi geromis optinėmis savybėmis. Aromatiniai pakaitai devintoje 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridino sistemos padėtyje pasižymi didžiausiu fluorescenciniu efektyvumu, o trumpėjant alifatinėms gradinėms efektyvumas mažėja. Kvantinės išeigos vertės su butilpakaitais 5-toje padėtyje gaunamos didesnės, lyginant su fenilpakaitais.
5. Nežymiu aktyvumu prieš K-562 ir MV4-11 vėžinių ląstelių linijų ląsteles pasižymi 2,5-difenil-9-metil-2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinas, o prieš MV4-11 2,5-difenil-8,9,10,11-tetrahydro-2*H*-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-*b*]indazolas.

Literatūros sąrašas

1. CHAUHAN, Alka; SHARMA, P. K.; KAUSHIK, Niranjana. Pyrazole: a versatile moiety. *Int. J. ChemTech Res*, 2011, 3.1: 11-17.
2. KUMAR, Vinod, et al. Pyrazole containing natural products: synthetic preview and biological significance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 69: 735-753.
3. ANSARI, Anam, et al. Biologically active pyrazole derivatives. *New Journal of Chemistry*, 2017, 41.1: 16-41.
4. RIZK, H. F.; IBRAHIM, S. A.; EL-BORAI, M. A. Synthesis, fastness properties, color assessment and antimicrobial activity of some azo reactive dyes having pyrazole moiety. *Dyes and Pigments*, 2015, 112: 86-92.
5. THAKER, B. T., et al. Synthesis and characterization of novel liquid crystalline compounds containing a pyrazole ring. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 2012, 552.1: 134-146.
6. TAYDAKOV, Ilya V., et al. Effective electroluminescent materials for OLED applications based on lanthanide 1,3-diketones bearing pyrazole moiety. *Journal of Luminescence*, 2016, 177: 31-39.
7. VIJESH, A. M., et al. New pyrazole derivatives containing 1, 2, 4-triazoles and benzoxazoles as potent antimicrobial and analgesic agents. *European journal of medicinal chemistry*, 2013, 62: 410-415.
8. DESAI, Nisheeth C.; RAJPARA, Kiran M.; JOSHI, Vivek V. Synthesis of pyrazole encompassing 2-pyridone derivatives as antibacterial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2013, 23.9: 2714-2717.
9. SUN, Jialong; ZHOU, Yuanming. Synthesis and antifungal activity of the derivatives of novel pyrazole carboxamide and isoxazolol pyrazole carboxylate. *Molecules*, 2015, 20.3: 4383-4394.
10. BALBI, Alessandro, et al. Synthesis and biological evaluation of novel pyrazole derivatives with anticancer activity. *European journal of medicinal chemistry*, 2011, 46.11: 5293-5309.
11. XU, Zhi, et al. Recent advances of pyrazole-containing derivatives as anti-tubercular agents. *European journal of medicinal chemistry*, 2017, 139: 429-440.
12. SAUDI, Milind, et al. Synthetic strategy and antiviral evaluation of diamide containing heterocycles targeting dengue and yellow fever virus. *European journal of medicinal chemistry*, 2016, 121: 158-168.
13. EL-MOGHAZY, Samir M., et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of some pyrazole derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 2012, 21.8: 1722-1733.
14. PASIN, J. S. M., et al. Antipyretic and antioxidant activities of 5-trifluoromethyl-4, 5-dihydro-1H-pyrazoles in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2010, 43.12: 1193-1202.
15. ABDEL-AZIZ, Mohamed; ABUO-RAHMA, Gamal El-Din A.; HASSAN, Alaa A. Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities. *European journal of medicinal chemistry*, 2009, 44.9: 3480-3487.
16. BONESI, Marco, et al. The synthesis and Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitory activity of chalcones and their pyrazole derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2010, 20.6: 1990-1993.
17. MAPES, Christopher M., et al. Practical and Scalable Synthesis of a Selective CCK1 Receptor Antagonist. *The Journal of organic chemistry*, 2010, 75.22: 7950-7953.

18. ANANDA, Hanumappa, et al. A trisubstituted pyrazole derivative reduces DMBA-induced mammary tumor growth in rats by inhibiting estrogen receptor- α expression. *Molecular and cellular biochemistry*, 2018, 449.1: 137-144.
19. MCCORMACK, Paul L. Celecoxib. *Drugs*, 2011, 71.18: 2457-2489.
20. KARINEN, Ritva, et al. A fatal intoxication with phenazone (antipyrine). *Forensic science international*, 2015, 248: e13-e15.
21. AGARWAL, Vikram; HANS, Nidhi; MESSERLI, Franz H. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2013, 15.6: 435-442.
22. CHEN, Ying, et al. Clinical pharmacology of axitinib. *Clinical pharmacokinetics*, 2013, 52.9: 713-725.
23. AJAYI, Stefanie, et al. Ruxolitinib. In: *Small Molecules in Hematology*. Springer, Cham, 2018. p. 119-132.
24. JANGA, Karthik Y., et al. Bioavailability enhancement of zaleplon via proliposomes: Role of surface charge. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 2012, 80.2: 347-357.
25. ARBAČIAUSKIENĖ, Eglė, et al. Synthesis of 3-substituted 1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehydes and the corresponding ethanones by Pd-catalysed cross-coupling reactions. *ARKIVOC: Online Journal of Organic Chemistry*, 2011.
26. HOLZER, Wolfgang, et al. Dipyrzolo [1, 5-a: 4', 3'-c] pyridines—a new heterocyclic system accessed via multicomponent reaction. *Beilstein journal of organic chemistry*, 2012, 8.1: 2223-2229.
27. ZARGANES-TZITZIKAS, Tryfon; CHANDGUDE, Ajay L.; DÖMLING, Alexander. Multicomponent reactions, union of MCRs and beyond. *The Chemical Record*, 2015, 15.5: 981-996.
28. ANNAMALAI, Venkatachalam R.; LINTON, Elizabeth C.; KOZLOWSKI, Marisa C. Design of a bisamidinium claisen rearrangement catalyst for monodentate substrates. *Organic letters*, 2009, 11.3: 621-624.
29. MILIŠIŪNAITĖ, Vaida, et al. 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*, 2018, 150: 908-919.
30. LI, Xuechen; DANISHEFSKY, Samuel J. New chemistry with old functional groups: on the reaction of isonitriles with carboxylic acids—a route to various amide types. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130.16: 5446-5448.
31. DÖMLING, Alexander; UGI, Ivar. The seven-component reaction. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1993, 32.4: 563-564.
32. ODIAN, George. *Principles of polymerization*. John Wiley & Sons, 2004.
33. HERAVI, Majid M., et al. Towards click chemistry: Multicomponent reactions via combinations of name reactions. *Tetrahedron*, 2018, 74.27: 3391-3457.
34. O SYDNES, Magne. One-pot reactions: a step towards greener chemistry. *Current Green Chemistry*, 2014, 1.3: 216-226.
35. TIETZE, Lutz F.; RACKELMANN, Nils. Domino reactions in the synthesis of heterocyclic natural products and analogs. *Pure and Applied Chemistry*, 2004, 76.11: 1967-1983.

36. ZHI, Sanjun; MA, Xiaoming; ZHANG, Wei. Consecutive multicomponent reactions for the synthesis of complex molecules. *Organic & biomolecular chemistry*, 2019, 17.33: 7632-7650.
37. DOMLING, Alexander; WANG, Wei; WANG, Kan. Chemistry and biology of multicomponent reactions. *Chemical reviews*, 2012, 112.6: 3083-3135.
38. DE MOLINER, Fabio; HULME, Christopher. Straightforward assembly of phenylimidazoquinoxalines via a one-pot two-step MCR process. *Organic letters*, 2012, 14.5: 1354-1357.
39. OLDENZIEL, Otto H.; VAN LEUSEN, Daan; VAN LEUSEN, Albert M. Chemistry of sulfonylmethyl isocyanides. 13. A general one-step synthesis of nitriles from ketones using tosylmethyl isocyanide. Introduction of a one-carbon unit. *The Journal of organic chemistry*, 1977, 42.19: 3114-3118.
40. ZHENG, Xunan; MA, Zhengning; ZHANG, Dawei. Synthesis of imidazole-based medicinal molecules utilizing the van leusen imidazole synthesis. *Pharmaceuticals*, 2020, 13.3: 37.
41. NAGARAJIAH, Honnappa; MUKHOPADHYAY, Arindam; MOORTHY, Jarugu Narasimha. Biginelli reaction: an overview. *Tetrahedron Letters*, 2016, 57.47: 5135-5149.
42. ALVIM, Haline GO, et al. Combined Role of the Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis (ACDC) and Ionic Liquid Effect for the Enantioselective Biginelli Multicomponent Reaction. *The Journal of organic chemistry*, 2018, 83.19: 12143-12153.
43. RAMOZZI, Romain; MOROKUMA, Keiji. Revisiting the Passerini reaction mechanism: existence of the nitrilium, organocatalysis of its formation, and solvent effect. *The Journal of organic chemistry*, 2015, 80.11: 5652-5657.
44. REZA KAZEMIZADEH, Ali; RAMAZANI, Ali. Synthetic applications of Passerini reaction. *Current Organic Chemistry*, 2012, 16.4: 418-450.
45. ROTSTEIN, Benjamin H., et al. Small heterocycles in multicomponent reactions. *Chemical reviews*, 2014, 114.16: 8323-8359.
46. ROCHA, Rafael O.; RODRIGUES, Marcelo O.; NETO, Brenno AD. Review on the Ugi multicomponent reaction mechanism and the use of fluorescent derivatives as functional chromophores. *ACS omega*, 2020, 5.2: 972-979.
47. VÁRADI, András, et al. Isocyanide-based multicomponent reactions for the synthesis of heterocycles. *Molecules*, 2016, 21.1: 19.
48. ALLOCHIO FILHO, Joao F., et al. Multicomponent Mannich reactions: General aspects, methodologies and applications. *Tetrahedron*, 2017, 73.50: 6977-7004.
49. COSTANZO, Paola; NARDI, Monica; OLIVERIO, Manuela. Similarity and Competition between Biginelli and Hantzsch Reactions: an Opportunity for Modern Medicinal Chemistry. *European Journal of Organic Chemistry*, 2020
50. SINGH, Maya Shankar; CHOWDHURY, Sushobhan. Recent developments in solvent-free multicomponent reactions: a perfect synergy for eco-compatible organic synthesis. *Rsc Advances*, 2012, 2.11: 4547-4592.
51. CIOC, Răzvan C.; RUIJTER, Eelco; ORRU, Romano VA. Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis. *Green Chemistry*, 2014, 16.6: 2958-2975.
52. GU, Yanlong. Multicomponent reactions in unconventional solvents: state of the art. *Green Chemistry*, 2012, 14.8: 2091-2128.

53. ABBIATI, Giorgio; ROSSI, Elisabetta. Silver and gold-catalyzed multicomponent reactions. *Beilstein journal of organic chemistry*, 2014, 10.1: 481-513.
54. SARANYA, Salim, et al. Palladium-catalyzed multicomponent reactions: an overview. *Organic & biomolecular chemistry*, 2019, 17.35: 8048-8061.
55. DIGHE, Shashikant U.; KOLLE, Shivalinga; BATRA, Sanjay. Iron-Catalysed Oxidative Ugi-Type Multicomponent Reaction Using (Arylmethyl) amines as Imine Precursors. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015, 2015.19: 4238-4245.
56. ZHANG, Jun, et al. Synthesis of β -hydroxysulfones through a copper (II)-catalyzed multicomponent reaction with the insertion of sulfur dioxide. *Organic Chemistry Frontiers*, 2019, 6.13: 2254-2259.
57. BHASKARUNI, Sandeep VHS, et al. A Review on multi-component green synthesis of N-containing heterocycles using mixed oxides as heterogeneous catalysts. *Arabian Journal of Chemistry*, 2020, 13.1: 1142-1178.
58. LAMBRUSCHINI, Chiara; BASSO, Andrea; BANFI, Luca. Integrating biocatalysis and multicomponent reactions. *Drug Discovery Today: Technologies*, 2018, 29: 3-9.
59. VAN DER HEIJDEN, Gydo; RUIJTER, Eelco; ORRU, Romano VA. Efficiency, diversity, and complexity with multicomponent reactions. *Synlett*, 2013, 24.06: 666-685.
60. SLOBBE, Paul; RUIJTER, Eelco; ORRU, Romano VA. Recent applications of multicomponent reactions in medicinal chemistry. *MedChemComm*, 2012, 3.10: 1189-1218.
61. YOUNUS, Hafiza Amna, et al. Multicomponent reactions (MCR) in medicinal chemistry: a patent review (2010-2020). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2021.
62. ZNABET, Anass, et al. A highly efficient synthesis of telaprevir by strategic use of biocatalysis and multicomponent reactions. *Chemical communications*, 2010, 46.42: 7918-7920.
63. BOSSERT, Friedrich; MEYER, Horst; WEHINGER, Egbert. 4-Aryldihydropyridines, a new class of highly active calcium antagonists. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1981, 20.9: 762-769.
64. ROSSEN, Kai, et al. An efficient asymmetric hydrogenation approach to the synthesis of the Crixivan® piperazine intermediate. *Tetrahedron Letters*, 1998, 39.38: 6823-6826.
65. KALINSKI, Cedric, et al. Multicomponent reactions as a powerful tool for generic drug synthesis. *Synthesis*, 2008, 2008.24: 4007-4011.
66. DÖMLING, Alexander; KHOURY, Kareem. Praziquantel and schistosomiasis. *ChemMedChem*, 2010, 5.9: 1420-1434.
67. PANDO, Orlando, et al. The multiple multicomponent approach to natural product mimics: Tubugis, N-substituted anticancer peptides with picomolar activity. *Journal of the American Chemical Society*, 2011, 133.20: 7692-7695.
68. KUMARI, Priti, et al. Stereoselective synthesis of natural product inspired carbohydrate fused pyrano [3, 2-c] quinolones as antiproliferative agents. *Organic & biomolecular chemistry*, 2018, 16.12: 2049-2059.
69. GRANT, S. K. Therapeutic protein kinase inhibitors. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2009, 66.7: 1163-1177.
70. INSUASTY, Daniel, et al. Synthesis of biologically active molecules through multicomponent reactions. *Molecules*, 2020, 25.3: 505

71. PATIL, Kiran N., et al. One pot multicomponent synthesis of highly functionalized tetrahydropyridine using copper (II) triflate as catalyst and their anti-inflammatory activity. *Chemical Data Collections*, 2019, 21: 100233.
72. DESAI, Nisheeth C.; JOSHI, Surbhi B.; JADEJA, Krunalsinh A. A one-pot multicomponent Biginelli reaction for the preparation of novel pyrimidinthione derivatives as antimicrobial agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2020, 57.2: 791-795.
73. KISHORE, Kranti G., et al. Insertion of Isocyanides into N– Si Bonds: Multicomponent Reactions with Azines Leading to Potent Antiparasitic Compounds. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, 55.31: 8994-8998
74. BRANDÃO, Pedro, et al. The application of isatin-based multicomponent-reactions in the quest for new bioactive and druglike molecules. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 113102.
75. SHARMA, Kamlesh. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics. *Molecular medicine reports*, 2019, 20.2: 1479-1487.
76. GHASHGHAEI, Ouldouz, et al. Recent advances of the Povarov reaction in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today: Technologies*, 2018, 29: 71-79.
77. VIVEKA, Shivapura, et al. Synthesis of new pyrazole derivatives via multicomponent reaction and evaluation of their antimicrobial and antioxidant activities. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 2015, 146.9: 1547-1555.
78. DAYAL, Neetu, et al. Potently inhibiting cancer cell migration with novel 3H-pyrazolo [4, 3-f] quinoline boronic acid ROCK inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, 2019, 180: 449-456.
79. PATIL, Renukadevi, et al. Novel 5-arylthio-5H-chromenopyridines as a new class of anti-fibrotic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2017, 27.5: 1129-1135.
80. LI, Lei, et al. Convergent 18 F radiosynthesis: A new dimension for radiolabelling. *Chemical Science*, 2011, 2.1: 123-131.
81. LAVIS, Luke D.; RAINES, Ronald T. Bright ideas for chemical biology. *ACS chemical biology*, 2008, 3.3: 142-155.
82. SERRY, Aya M., et al. One-pot synthesis of 4, 6-diaryl-2-oxo (imino)-1, 2-dihydropyridine-3-carbonitrile; a new scaffold for p38 α MAP Kinase Inhibition. *Journal of combinatorial chemistry*, 2010, 12.4: 559-565.
83. LI, Longlong, et al. 2-Alkynylaryl aldehydes (enynals) in organic synthesis. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2019, 361.9: 1958-1984.
84. LATOS, Piotr, et al. Water-tolerant trifloaluminate ionic liquids: new and unique lewis acidic catalysts for the synthesis of chromane. *Frontiers in chemistry*, 2018, 6: 535.
85. PEARCE, Adam J., et al. Multicomponent Pyrazole Synthesis from Alkynes, Nitriles, and Titanium Imido Complexes via Oxidatively Induced N–N Bond Coupling. *Journal of the American Chemical Society*, 2020, 142.9: 4390-4399.
86. YU, Xingxin; YE, Shengqing; WU, Jie. Facile Assembly of H-Pyrazolo [5, 1-a] isoquinolines via Silver Triflate-Catalyzed One-Pot Tandem Reaction of 2-Alkynyl-benzaldehyde, Sulfonohydrazide, and Ketone or Aldehyde. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2010, 352.11-12: 2050-2056.

87. BARNES-SEEMAN, David; BECK, Jeremy; SPRINGER, Clayton. Fluorinated compounds in medicinal chemistry: recent applications, synthetic advances and matched-pair analyses. *Current topics in medicinal chemistry*, 2014, 14.7: 855-864.
88. WYSOCKI, Laura M.; LAVIS, Luke D. Advances in the chemistry of small molecule fluorescent probes. *Current opinion in chemical biology*, 2011, 15.6: 752-759.
89. MAURYA, Hardesh K., et al. Photophysical and electrochemical studies of highly fluorescent pyrazole and imidazole containing heterocycles. *Dyes and Pigments*, 2017, 136: 686-696.
90. SARKAR, Aindrila; CHAKRAVORTI, Sankar. A study on the spectroscopy and photophysics of N-phenyl pyrrole and N-phenyl pyrazole. *Chemical physics letters*, 1995, 235.3-4: 195-201.
91. SAMALA, Srinivas, et al. Metal-Free Decarboxylative Cyclization/Ring Expansion: Construction of Five-, Six-, and Seven-Membered Heterocycles from 2-Alkynyl Benzaldehydes and Cyclic Amino Acids. *Angewandte Chemie*, 2015, 127.33: 9700-9703.

Publikacijų sąrašas

Mokslinių tyrimų rezultatų skelbimas konferencijose

1. ZAGORSKYTĖ, Inesa; ARBAČIAUSKIENĖ Eglė; ŠAČKUS Algirdas. Synthesis of 2*H*-dipirazolo[1,5-*a*:4'3'-*c*]pyridines. The (Extra)ordinary COINS 2021 book of abstracts, 2021, 45.
2. ZAGORSKYTĖ, Inesa; RAZMIENĖ Beatričė; ARBAČIAUSKIENĖ Eglė; ŠAČKUS Algirdas. 2*H*-Dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinų sintezės ir savybių tyrimas. Studentų mokslinės konferencijos „Chemija ir cheminė technologija 2021“ pranešimų medžiaga, 2021, 162.