

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"

**БРАТЕНКО**

**Михайло Калінінович**

УДК 547.491.4+547.771+547.239.1+547.775+547.779

**4-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ ПІРАЗОЛИ**

02.00.03- органічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора хімічних наук

Львів-2010

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі медичної хімії Буковинського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України

**Науковий консультант:**

доктор хімічних наук, професор  
**ВОВК Михайло Володимирович,**  
Інститут органічної хімії НАН України,  
завідувач відділу механізмів органічних реакцій

**Офіційні опоненти:**

доктор хімічних наук, професор  
**ОБУШАК Микола Дмитрович,**  
Львівський національний університет імені Івана Франка,  
завідувач кафедри органічної хімії

доктор хімічних наук, професор  
**БРОВAREЦЬ Володимир Сергійович,**  
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,  
завідувач відділу хімії біоактивних азотовмісних  
гетероциклічних основ

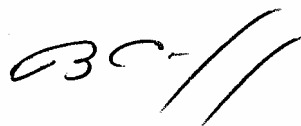
доктор хімічних наук, старший науковий співробітник  
**БАЛЬОН Ярослав Григорович,**  
Інститут ендокринології та обміну речовин  
імені В.П. Комісаренка АМН України,  
завідувач лабораторії органічного синтезу

Захист відбудеться "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2010 р. о 14 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" (79013, Львів, пл. Св.Юра 3/4, ауд. 240)

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного університету "Львівська політехніка" (вул. Професорська, 1)

Автореферат розісланий "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2010 р.

*Вчений секретар спеціалізованої  
вченої ради Д 35.052.01, д.т.н.*



*Скорохода В.Й.*

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Хімія піразолу впродовж своєї багаторічної історії привертала і продовжує привертати неослабну увагу дослідників. Загальновідома базова роль цієї гетероциклічної системи в створенні лікарських препаратів, пестицидів, барвників тощо. При цьому в останні десятиліття в розвитку хімії піразолу домінуючим є напрямок, пов'язаний із синтезом та вивченням властивостей їх функціональних похідних, чільне місце серед яких належить 4-функціонально заміщеним представникам. В їх ряду, зокрема, виявлена рідкісна для піразолів природна сполука – нуклеозидний антибіотик піразофуридин (піразоміцин). Окрім цього, похідні 4-амінопіразол-5-карбонових кислот є попередниками при отриманні антибіотика форміцину та селективного інгібітора 5 $\alpha$ -фосфодіестерази сілденафілу (віагри).

Без перебільшення можна вважати, що на сучасному етапі синтетична значимість 4-функціонально заміщених піразолів в першу чергу визначається станом досліджень їх карбофункціоналізованих представників. Саме сполуки такого типу, які містять альдегідні, карбоксильні, хлоро(окси-, тіа-, аміно)метильні та споріднені функції є найбільш ефективними для конструювання їх нових або важкодоступних похідних, серед яких на особливу увагу заслуговують піразоловмісні гетероциклічні ансамблі та конденсовані системи. В той же час наукові публікації, які стосуються такого роду функціональних похідних піразолу, як правило, не носять системного характеру і висвітлюють тільки вузькі аспекти їх синтезу, хімічної та біологічної поведінки. Власне тому виникла потреба в ґрунтовному та системному синтетичному і фізико-хімічному дослідженні 4-карбофункціоналізованих піразолів як моделей для виявлення особливостей структурної взаємодії „піразольне ядро-функція”, так і попередників для спрямованого синтезу нових типів гетероциклічних сполук, перспективних для раціонального пошуку речовин із комплексом біоактивності.

Таким чином, створення методів одержання 4-карбофункціоналізованих піразолів, вивчення їх хімічної будови, варіантів синтетичних перетворень, хімічних та біологічних властивостей є науково обґрунтованою і актуальною проблемою, яка має важливе теоретичне та практичне значення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалася в рамках наукової теми кафедри медичної хімії Буковинського державного медичного університету 2004-2009 р.р. „Синтез, хімічні властивості та біологічна активність нових типів 4-функціоналізованих піразолів” (№ держреєстрації 0105U004282)

**Мета і завдання дослідження.** Основна мета роботи полягала у створенні нових підходів до синтезу 1,3-дизаміщених 4-карбофункціоналізованих піразолів, дослідженні їх будови та реакційної

здатності, з'ясуванні меж синтетичного застосування для отримання нових гетероциклічних систем.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- Розробити нові та вдосконалити наявні методи синтезу 4-піразолокарбальдегідів із різноманітними замісниками в положенні 3 та фенільним і  $\beta$ -ціаноетильним замісниками в положенні 1 піразольного ядра.
- Знайти оптимальні умови високопродуктивного окиснення 4-піразолокарбальдегідів до піразол-4-карбонових кислот, розробити препаративні методи синтезу їх алкільних, алкенільних та алкінільних аналогів.
- Запропонувати зручні методи одержання 4-гідрокси (хлоро-, тіо-, аміно-) метилпіразолів та їх похідних.
- На основі синтезованих 4-функціонально заміщених піразолів здійснити синтез ансамблів піразоловмісних гетероциклічних систем та конденсованих гетероциклів.
- Встановити будову отриманих речовин за допомогою сучасних фізико-хімічних методів дослідження.
- Вивчити взаємозв'язок між структурою синтезованих сполук та їх біологічною активністю.

**Об'єкт дослідження:** 1,3-дизаміщені піразоли, функціоналізовані альдегідною, карбоксильною, алкенільною, алкінільною, хлоро(гідрокси)-метильною та спорідненими групами, а також їх похідні.

**Предмет дослідження:** реакції окиснення, відновлення та конденсації 4-формілпіразолів як метод одержання інших типів 4-карбофункціоналізованих піразолів та вивчення їх хімічних властивостей.

**Методи дослідження:** основні результати роботи отримано шляхом використання сучасних методів тонкого органічного синтезу, мікрохвильової активації, фізико-хімічних та медико-біологічних методів дослідження сполук. Планування синтезів здійснювалось з використанням електронних баз даних, насамперед Beilstein та Chemical Abstracts. Індивідуальність синтезованих речовин підтверджувалась методом ТШХ, а склад – результатами елементного аналізу. Дослідження будови проміжних і цільових сполук проводилось спектроскопічними методами, а саме: ІЧ-спектроскопія в таблетках KBr або органічних розчинниках; спектроскопія ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ .

**Наукова новизна одержаних результатів.** Показано, що формілювання гідразонів арил-, гетерил-, ароїлметилкетонів в умовах реакції Вільсмейера-Хаака є одним із найзручніших підходів для отримання синтетично перспективних 4-формілпіразолів, запропоновано найбільш вірогідну схему перебігу даної реакції.

Розроблена методологія синтетичного застосування 4-форміліпіразолів і продуктів їх конденсації з низкою NH- та CN- нуклеофілів для конструювання складних і водночас перспективних біоактивних молекул: піразоло[3,4-d]піридазинів, 4-піразолілметиламінів, 4-піразолілтіазолідин-4-онів, піразоліл-4-амінометилфосфонових кислот, піроло[2,3-d]піразолів, 5-(піразол-4-іл)-2-піразолінів, 4-(5-ізоксазоліл)піразолів, (піразол-4-іл)-3,4-дигідропіримідин-2-онів(тіонів) тощо.

Оптимізовано відомі та розроблено альтернативні високопродуктивні методи отримання 4-піразолкарбонів, піразол-4-оцтових, 3-(піразол-4-іл)пропанових, 3-(піразол-4-іл)пропенних, 3-(піразол-4-іл)пропінових, 3-(піразол-4-іл)-2-гідроксипропенних, 2-бензоїламіно-3-(піразол-4-іл)пропенних кислот та вивчено їх хімічні властивості.

Встановлено, що піразол-4-карбоніві кислоти та 4-амінометилпіразоли є зручними базовими системами для одержання високореакційних електрофільних реагентів: 4-ізоціанатопіразолів, 4-ізоціанатометилпіразолів, 4-карбонілізотіоціанатопіразолів, 4-ізотіоціанатометилпіразолів. Систематично досліджено поведінку отриманих електрофілів по відношенню до типових нуклеофільних реагентів. Знайдено, що продукти нуклеофільного приєднання 3-аміноізоксазолів до 4-карбонілізотіоціанатів перегруповуються у 5-(1,2,4-тіадіазол)аміди 4-піразолкарбоніві кислот.

Знайдена нова сфера препаративного застосування 4-піразолкарбоніві кислот, їх хлорангідридів та ізоціанатів, що містять в положенні 3 нафтильні замісники. Показано, що вони є зручними електрофільними реагентами для отримання конденсованих систем анельованих по *c* грані піразольного ядра: 4-оксо-2-фенілфеналено[1,2-*c*]піразолів та 2*H*-бензо[*h*]піразоло[4,3-*c*]ізохінолінів.

Відновленням доступних 2-бензоїламіно-3-(піразол-4-іл)пропенних кислот системою фосфор-йодоводнева кислота вперше синтезовані потенційно біоактивні 2-аміно-3-(піразол-4-іл)пропанові кислоти.

Конденсацією метилових естерів 3-бензоїл-4-піразолкарбоніві кислот з гідразинами синтезовані 3-феніл-1,6-дигідропіразоло[3,4-*d*]піридазин-6-они, а внутрішньомолекулярною циклізацією оксимів 3-бензоїл-4-піразолкарбоніві кислот хлористим тіонілом – 7-фенілпіразоло[3,4-*d*][1,2]оксазин-4(2*H*)-они.

Створено зручний і високопродуктивний підхід до синтезу важкодоступних високореакційних 4-хлорометилпіразолів, на основі яких вперше синтезовані перспективні реагенти: 4-піразолометилтрифенілфосфонієві солі, -тіоли, -тіо(ізотіо)ціанати, -азиди, -іміди.

На базі доступних 4- карбофункціоналізованих піразолів розроблено методи синтезу первинних амінів: 4-аміно-, 4-амінометилпіразолів, вторинних *N*-алкіламінометилпіразолів, третинних 4-*N,N*-диметиламінометилпіразолів, та їх четвертинних амонієвих солей, вивчено їх хімічні властивості та перспективи синтетичного застосування.

Запропоновано нову методологію синтезу біологічно активних 4,5-дигідро-2*H*-піразоло[3,4-с]хінолінів, яка ґрунтується на внутрішньо-молекулярному термічному арилюванні *N*-алкіл-[3-(2-хлорофеніл)-4-піразоліл]метиламінів.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає в розробці комплексного підходу до цілеспрямованої трансформації карбофункціоналізованих угруповань в положенні 4 піразольного ядра з метою конструювання біологічно активних ациклічних та гетероциклічних ансамблів і конденсованих систем.

Вдосконалено та розроблено препаративні методи синтезу 3-арил-(гетерил, бензоіл)-4-піразолкарбальдегідів, які є базовими об'єктами для одержання високореакційних синтонів та речовин з широким спектром біологічної активності.

У результаті дослідження реакцій приєднання 4-піразолальдімінів запропоновані препаративні методи синтезу 4-піразолілметиламінів, 4-піразолілметиламінофосфонових кислот, 4-піразолілтіазолідин-4-онів.

Розроблено нові, зручні препаративні підходи до синтезу 4-піразолілалкіл-, 4-піразолілалкеніл-, 4-піразолілалкінілкарбонових кислот, їх гідрокси- та амінофункціоналізованих аналогів.

Запропоновані зручні методи синтезу низки 4-гідрокси, -хлоро, -трифенілфосфоній, -тіоло, -тіоціанато, -ізоціанато, -ціано, азидометил-піразолів як високореакційних синтонів для пошуку біологічно активних сполук.

Запропоновано варіанти синтетичного застосування 3-бензоіл-піразолкарбальдегідів, 3-бензоіл-4-піразолкарбонових кислот для отримання конденсованих гетероциклічних систем: піразоло[3,4-*d*]піридазинів та піразоло[3,4-*d*][1,2]оксазин-4-онів.

Розроблено високопродуктивні методи синтезу гетероциклічних ансамблів з потенційною люмінофорною та біологічною активністю: (піразол-4-іл)-2-піразолінів, 4-(5-ізоксазоліл)піразолів, (піразол-4-іл)-2,3-дигідрофеналенонів, (піразол-4-іл)-3,4-дигідропіримідин-2-онів.

Експериментально виявлена антибактеріальна, мембраностабілізуюча, гемолітична, сперматоцидна, гербіцидна та рістрегулююча активність деяких типів вперше синтезованих 4-функціоналізованих похідних піразолу.

Методики отримання нових типів 4-карбофункціоналізованих піразолів відображено в монографії: Вовк М.В., Братенко М.К., Черноус В.О. 4-Функціональнозаміщені піразоли. Чернівці: Прут. – 2008.– 285с.

Метод одержання 4,5-дигідро-2*H*-піразоло[3,4-с]хінолінів захищено патентом України.

**Особистий внесок здобувача в одержанні наукових результатів** є вирішальним на всіх етапах досліджень і полягає у визначенні напрямку та

постановці задач дослідження, виконанні певного обсягу експериментальної частини, узагальненні результатів і формулюванні висновків, написанні наукових праць. Співавторами більшості публікацій є науковий консультант д.х.н., проф. М.В. Вовк та співробітники кафедри медичної хімії БДМУ к.х.н. В.О. Чорноус та О.І Панімарчук.

У виконанні синтетичної частини, яка стосується 4-ізоціанато, 4-ізотіоціанатометилпіразолів, а також 4-карбонілізотіоціанатопіразолів брала участь провідний інженер ІОХ НАН України Н.В. Мельниченко.

Дослідження антимікробної, протигрибкової та гемолітичної активності проведено на кафедрі мікробіології БДМУ у співпраці з д.м.н. І.Й. Сидорчуком та к.м.д. І.П. Бурденюком. Сперматоцидні властивості 4,5-дигідро-2*H*-піразоло[3,4-с]хінолінів досліджувались у співпраці із співробітниками кафедри клінічної фармакології, фармації та фармакотерапії Запорізького державного медичного університету асистентом Свинтозельським О.О. та професором Крайдашенком О.В.

Гербіцидна активність піразол-4-карбонових кислот досліджувались на кафедрі органічної та фармацевтичної хімії ЧНУ ім. Ю.Федьковича у співпраці з к.х.н. О.М. Букачук та н.с. Л.Я. Барановою. Рістрегулююча дія *N*-піразолілсечовин досліджувалась у відділі медико-біологічних проблем ІОХ НАН України у співпраці із к.б.н. В.С.Петренком.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації були представлені на XVIII-XXI Українських конференціях з органічної хімії (м. Дніпропетровськ, 1998 р., м. Львів, 2001 р., м. Одеса, 2004 р., м. Чернігів, 2007 р.), I-й Всеросійській конференції по хімії гетероциклів (Суздаль 2000 р.), Міжнародному симпозиумі, присвяченому 100-річчю з дня народження акад. А.В. Кірсанова (м. Київ 2002 р.), Міжнародних конференціях „Хімія азотовмісних гетероциклів” (Харків 2000, 2003, 2006, 2009 р.р.), українських конференціях „Актуальні питання органічної та елементоорганічної хімії і аспекти викладання органічної хімії у вищій школі” (м. Ніжин, 2002 р.), „Домбровські хімічні читання” (м. Чернівці 2005 р., м. Тернопіль, 2007 р.), Міжнародній конференції „Новые направления в химии гетероциклических соединений” (м. Кисловодськ, 2009 р.)

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опублікована 1 монографія, 51 стаття у фахових виданнях, тези 32 доповідей у збірках міжнародних та українських конференцій, отримано 1 патент на винахід України.

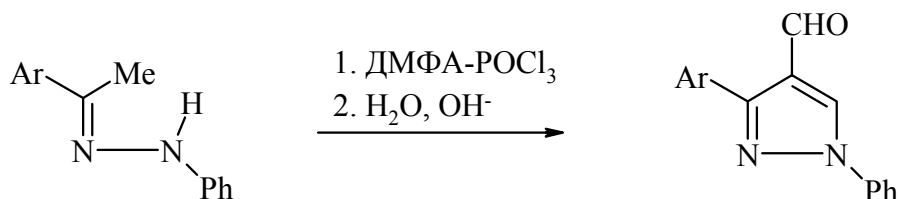
**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел (335 посилань), додатків та містить 32 рисунки і 131 таблицю.

Загальний обсяг дисертації складає 371 сторінку.

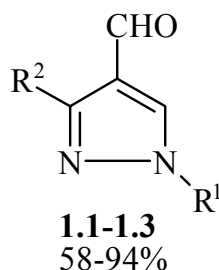
## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 1,3-ДИЗАМЩЕНИХ 4-ПІРАЗОЛКАРБАЛЬДЕГІДІВ

Базовими об'єктами нашого дослідження були вибрані 1,3-дизаміщені 4-формілпіразоли, декілька найпростіших представників яких раніше були отримані Кіра і співр. (Tetrahedron Lett. 1969, 109) – взаємодією гідразонів арилметилкетонів з реагентом Вільсмейєра-Хаака.



Ми суттєво вдосконалили таку методику, значно розширили спектр вихідних гідразонів і розробили загальні методи синтезу трьох типів альдегідів: 1-феніл-3-арил(гетерил)-4-формілпіразолів **1.1**, 1-(2-ціаноетил)-3-арил(гетерил)-4-формілпіразолів **1.2**, 1-арил-4-бензоіл-4-формілпіразолів **1.3**.



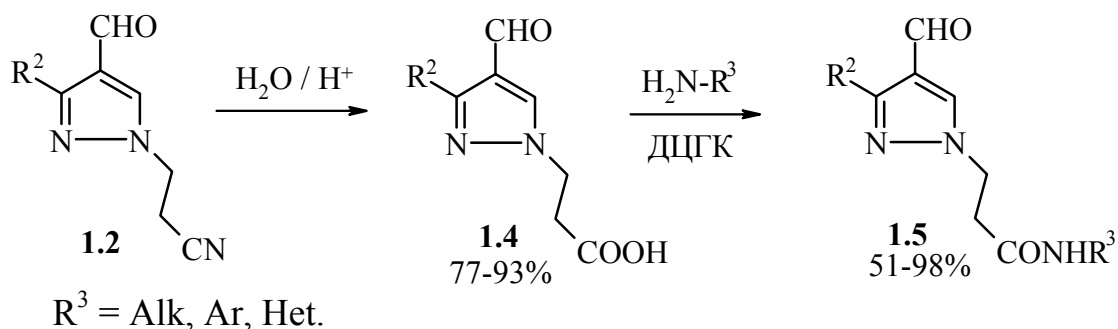
**1.1**,  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ , 3- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ , 2- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{EtC}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{CHF}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{N}_3\text{C}_6\text{H}_4$ , 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ , 3,4-( $\text{MeO}$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ , 3- $\text{NO}_2$ -4- $\text{MeOC}_6\text{H}_3$ , 3,4-( $\text{OCH}_2$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ , 1- $\text{C}_{10}\text{H}_7$ , 2- $\text{C}_{10}\text{H}_7$ , 1,2-( $\text{CH}_2$ ) $_2\text{C}_{10}\text{H}_5$ -5, 4- $\text{PhC}_6\text{H}_4$ , 2-тієніл, 5-метил-2-фурил, 5-(4-бромобеніл)-2-фурил, 5-(4-нітробеніл)-2-фурил, 5-хлоро-2-тієніл, 3-піридил, 4-піридил, 2-бензофурил, 3-кумарил.

**1.2**,  $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ , 3- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ , 3,4-( $\text{Me}$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ , 3,4-( $\text{MeO}$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ , 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{NO}_2$ -4-( $\text{MeO}$ ) $\text{C}_6\text{H}_3$ , 1- $\text{C}_{10}\text{H}_7$ , 2- $\text{C}_{10}\text{H}_7$ , 3,4-( $\text{OCH}_2$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ , 2-тієніл, 2-бензофурил, 3-кумарил, 4- $\text{PhC}_6\text{H}_4$ , 5-метил-2-фурил.

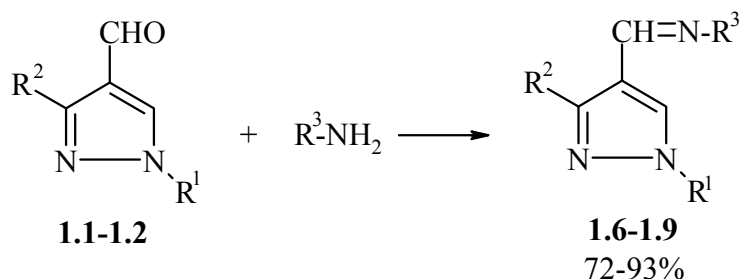
**1.3**,  $R^1 = \text{Ph}$ , 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ .  $R^2 = \text{PhCO}$ .

З метою одержання нових 4-формілпіразолів **1.4**, додатково функціалізованих в положенні 1 карбоксиетильним замісником, 1-(2-ціаноетил)-4-формілпіразоли **1.2** гідролізували киплячою концентрованою соляною кислотою. В свою чергу альдегіди **1.4** реагують з ароматичними амінами в присутності циклогексилкарбодііміду тільки по активованій карбоксильній групі з утворенням сполук **1.5**, із  $\beta$ -карбамоїлетильною групою в положенні 1 піразольного циклу.

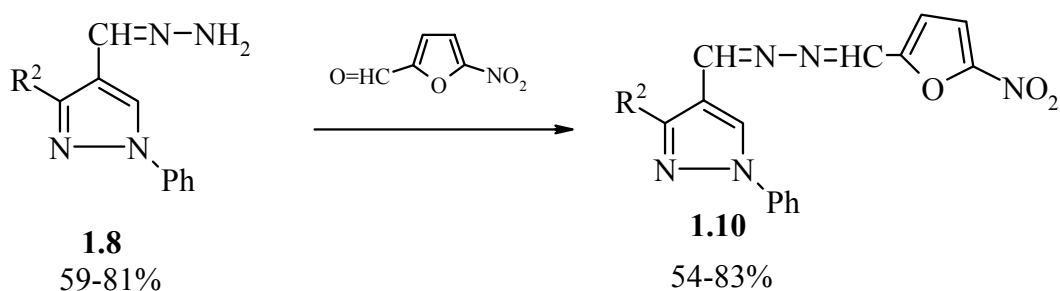


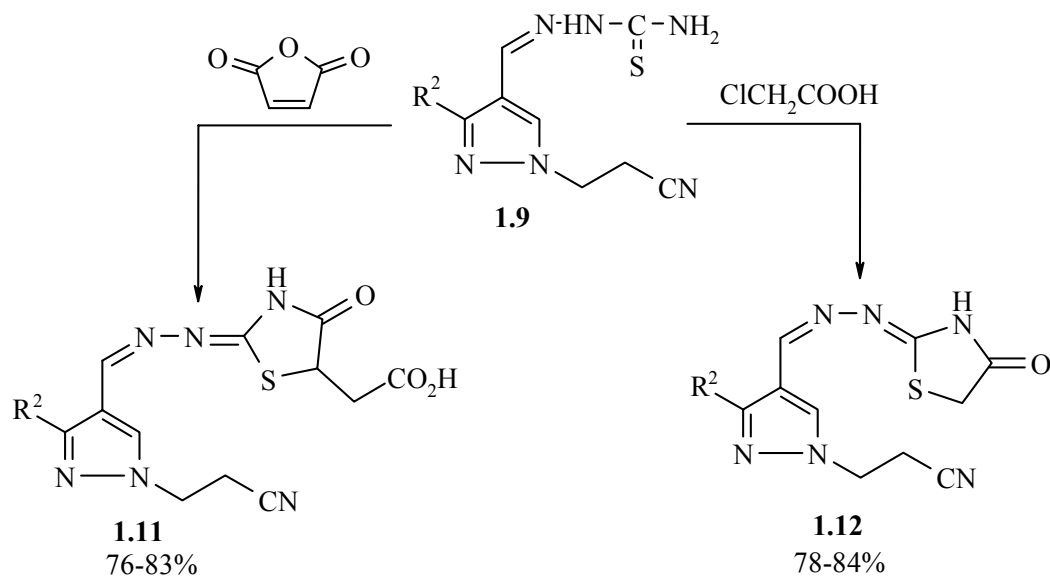


Для з'ясування меж синтетичного застосування 4-піразолокарбальдегідів **1.1-1.2** нами були досліджені їх реакції з різноманітними азотовмісними нуклеофілами: аліфатичними та ароматичними амінами, гідроксиламіном, гідразинами, тіосемикарбазидом, які супроводжувались утворенням з високими виходами продуктів конденсації **1.6-1.9**.



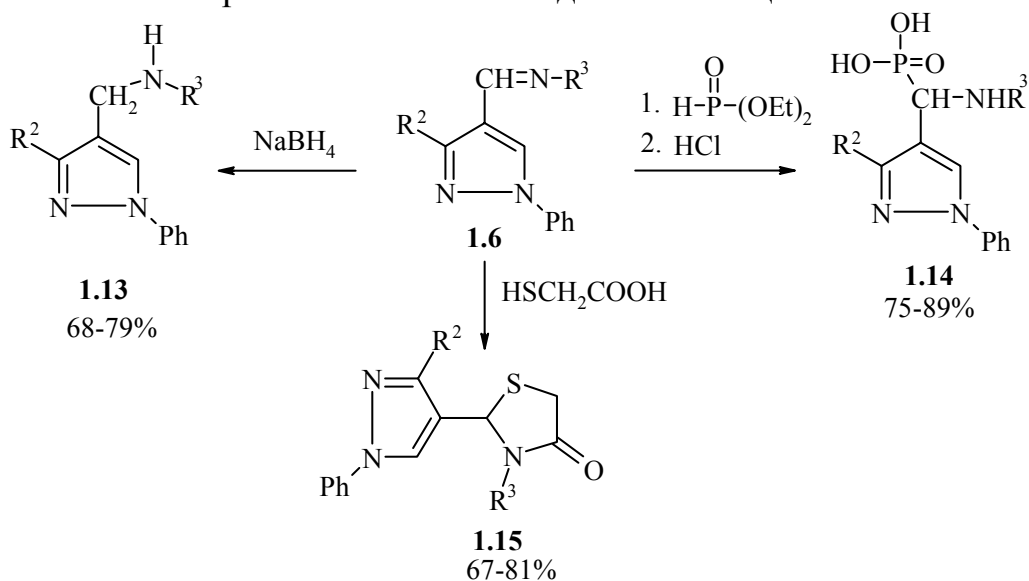
На основі сполук **1.8-1.9** було розроблено два підходи до піразоломісних несиметричних азинів, з фармакофорними 5-нітрофурильними та тіазолідиноновими фрагментами **1.10-1.12**. Синтез таких сполук був доцільним в ключі їх подальшого фармакологічного дослідження.





Альдіміни **1.6** виявились ефективними реагентами для отримання нових похідних піразолу, функціоналізованих ациклічними та гетероциклічними фрагментами. Зокрема, їх м'яке відновлення натрію борогідридом в етанольному розчині при кімнатній температурі дозволило отримати вторинні аміни **1.13**.

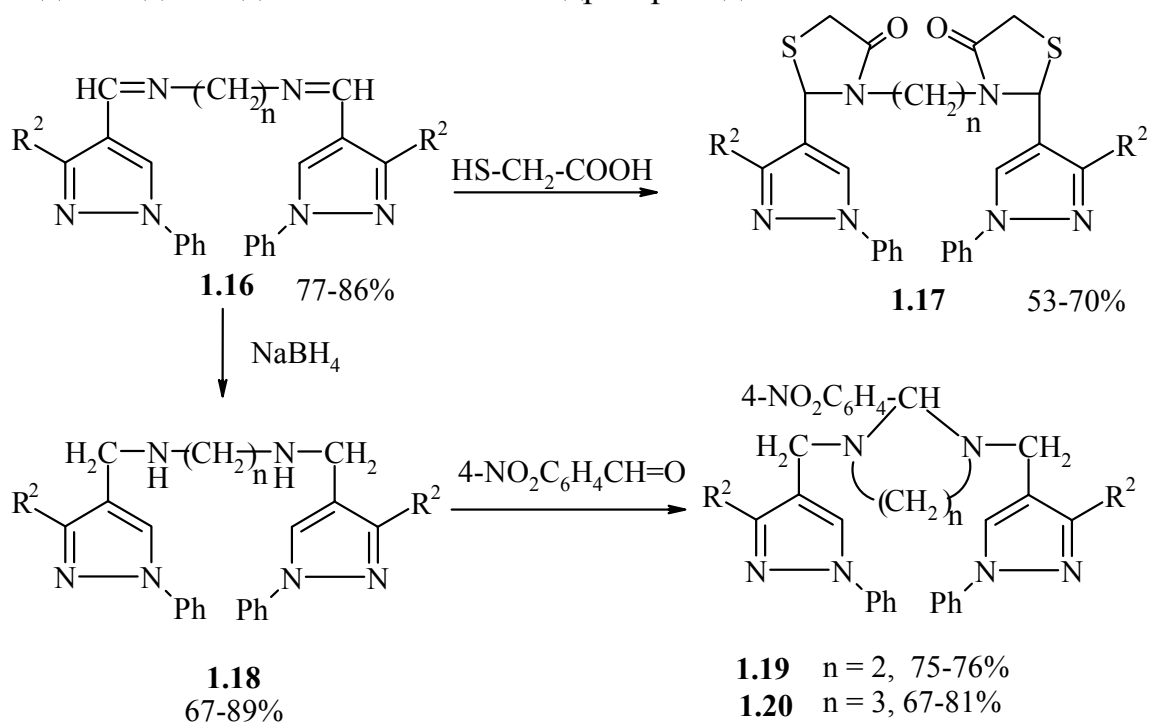
Підвищена цікавість до гетериламінометилфосфонових кислот, яка в значній мірі обумовлена їх використанням для отримання пептидилфосфонатів стала спонукальним моментом для дослідження приєднання до азометинів **1.6** діетилфосфіту, яке практично завершується протягом 4 год при кип'ятінні реагентів у толуолі. Кислотним гідролізом первинних продуктів – діетилових естерів бензиламіно(4-піразоліл)метилфосфонових кислот - синтезовані відповідні метилфосфонові кислоти **1.14**. В свою чергу, приєднання тіогліколевої кислоти до азометинів **1.6** супроводжується внутрішньомолекулярним ацилюванням аміногрупи з утворенням ансамблів **1.15** із піразольного та тіазолідинового циклів.



$R^3 = \text{Alk, Ar.}$

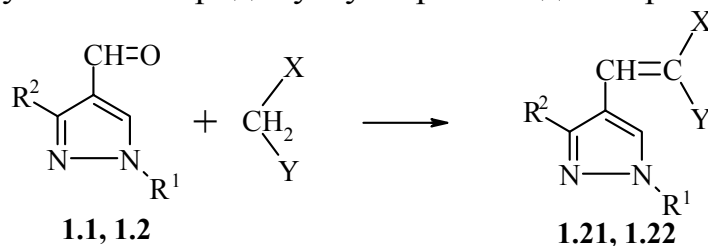
При використанні в аналогічній реакції біс(імінів) **1.16**, синтезованих із альдегідів **1.1** були одержані біс(тіазолідони) **1.17**, характерною особливістю ЯМР<sup>1</sup>H спектрів яких є подвоєння практично всіх сигналів. Така спектральна картина наочно підтверджує їх існування у вигляді двох діастереомерів, співвідношення між якими визначено нами на основі порівняння інтенсивності синглетів протонів у положенні 2 тіазолідинових циклів. Характерно, що різниця в хімічних зсувах таких протонів залежить від довжини поліметиленового містка, який з'єднує тіазолідинові фрагменти. Зокрема, у випадку n=2, вона становить 0.18-0.24 м.ч., натомість, для сполук з n=3, це значення зменшуються до 0,02-0,04 м.ч., що свідчить про „згасання” діастереомерності у міру віддалення між собою асиметричних центрів молекули.

Відновленням діімінів **1.16** борогідридом натрію в етанолі отримані N,N'-біс(4-піразолілметил)етан(пропан)діаміни **1.18** з виходом 67-79%, подальшою взаємодією яких з 4-нітробензальдегідом були синтезовані похідні імідазолідинів **1.19** та гексагідропіримідинів **1.20**.

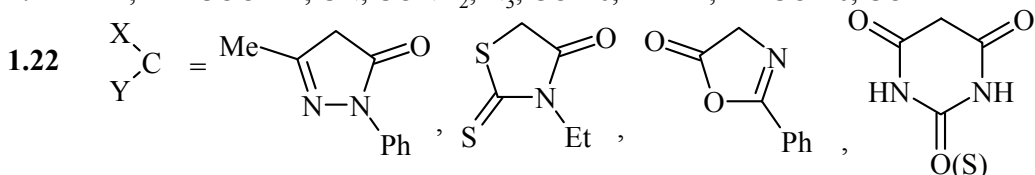


Зважаючи на значний синтетичний потенціал субстратів реакції Міхаеля 4-піразолкарбальдегіди **1.1**, **1.2** були випробувані в конденсації з C-нуклеофільними реагентами – похідними ціаноцтової кислоти (етилним естером, амідом, тіоамідом та малондинітрилом). Знайдено, що при нагріванні реагентів в етанолі у присутності каталітичної кількості піперидину з високими виходами утворюються поліфункціональні піразолілалкени **1.21**. 4-Піразолілкарбальдегіди **1.1** та **1.2** також відносно гладко конденсуються і з циклічними СН-кислотами: барбітуровою та тіо-барбітуровою кислотами у водно-оцтовому середовищі, а з N-

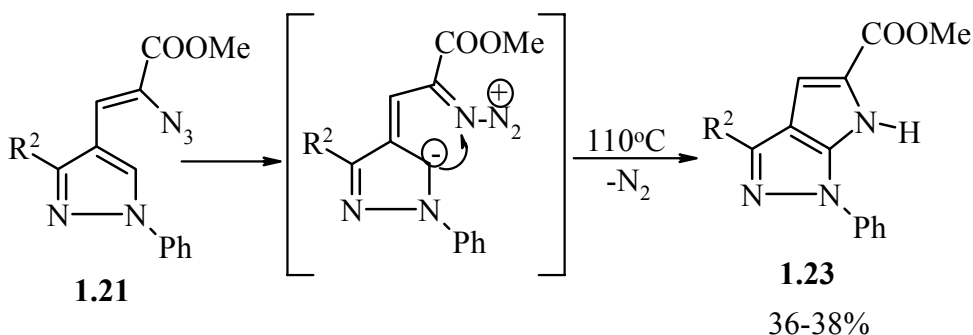
етилроданіном, 1-феніл-3-метилпіразолоном та N-фенілтіогідантоїном у спирті у присутності піперидину з утворенням дигетерилалкенів **1.22**.



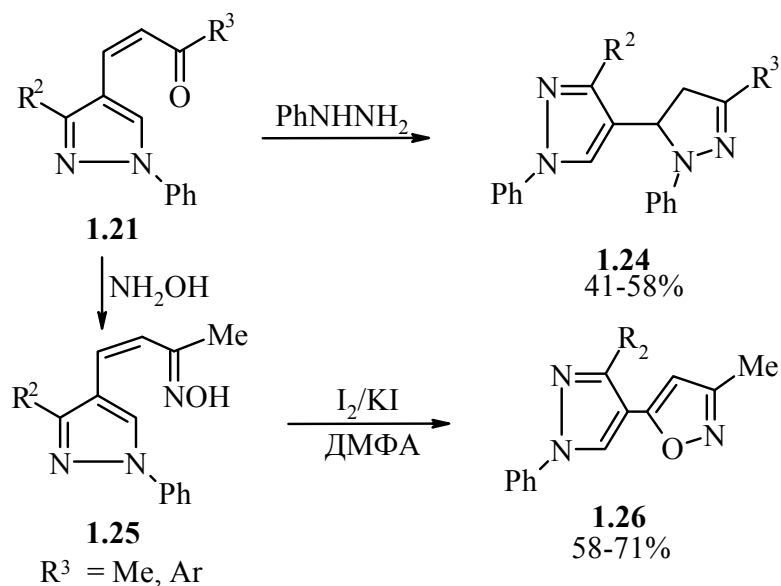
**1.21** X, Y = COOAlk, CN, CONH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, COMe; X = H, Y = COMe, COAr



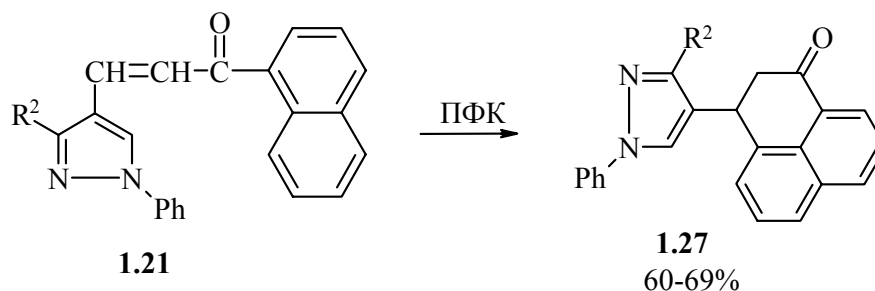
З метою синтезу конденсованих систем, в яких піразольний цикл анельований по *d* грані пірольним, була досліджена внутрішньо-молекулярна циклізація 3-(4-піразоліл)-2-азидоакрилатів за участю низькоелектрофільного положення 5 піразольного ядра. Встановлено, що сполуки **1.21** в результаті 4 год нагрівання в киплячому толуолі елімують азот і утворюють похідні 4-арил(гетерил)-6-фенілпіроло[2,3-*d*]піразолу **1.23**. Найімовірніше, анелювання реалізується шляхом попередньої синхронної перебудови спряженої  $\pi$ -електронної системи 4-алкеніл-піразолу.



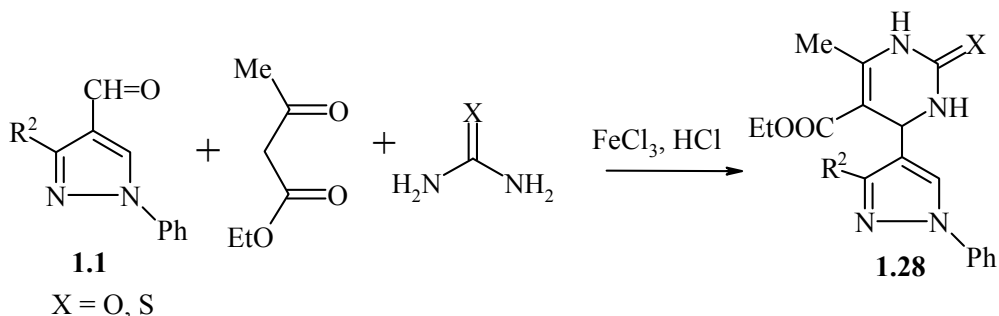
Відомо, що 1,3,5-триарилпіразоліни є активаторами органічних сцинтиляторів, які не вимагають присутності зміщувачів спектру і знаходять застосування в люмінісцентних фарбоутворюючих композиціях як донори енергії спектрального збудження. Використовуючи синтетичні можливості фрагменту -C(O)-CH=CH- піразоловмісних кетонів **1.21** доцільно було синтезувати нові типи гетероциклічних ансамблів. Знайдено, що піразолілвінілкетони **1.21** реагують з фенілгідразином при кип'ятінні в оцтовій кислоті з утворенням 5-(1-феніл-3-арил(гетерил)-4-піразоліл)-2-піразолінів **1.24** з виходами 41-58%. В свою чергу, окислювальною циклізацією оксимів ненасичених кетонів **1.25** системою I<sub>2</sub>-KI-NaHCO<sub>3</sub> в киплячому ДМФА одержані 5-піразолілзаміщені ізоксазоли **1.26**.



Ненасичені кетони **1.21**, отримані конденсацією 4-піразолкарбальдегідів з 1-ацетилнафталіном, при тривалому нагріванні в поліфосфорній кислоті зазнають внутрішньомолекулярного алкілювання по  $\alpha$ -положенню нафталінового циклу з утворенням 3-(3-арил-1-фенілпіразол-4-іл)-2,3-дигідрофеналенонів **1.27** з виходами 60-69%.



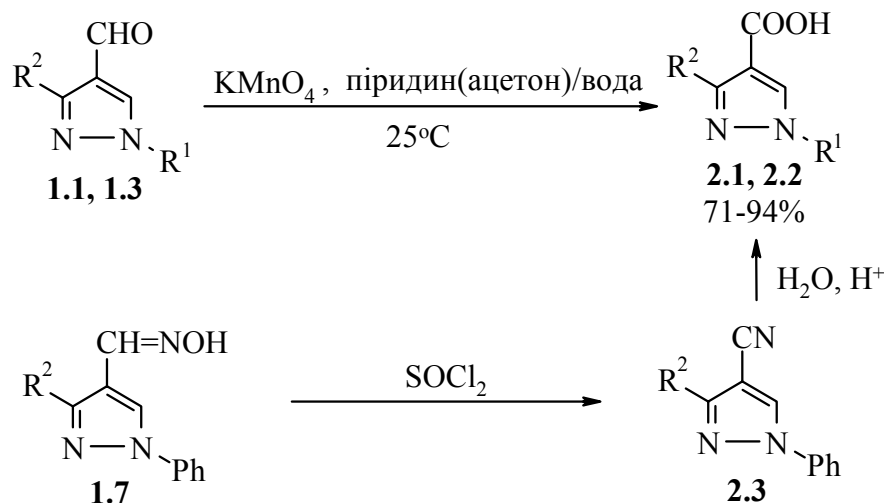
В останні десятиріччя похідні 3,4-дигідропіримідинів набули важливого значення в технології раціонального пошуку нових типів низькомолекулярних біорегуляторів. Однак, до наших досліджень сполуки такого типу із біофорним піразоловмісним фрагментом залишались невідомими. Нами знайдені умови, при яких піразолкарбальдегіди **1.1** вступають в мультикомпонентну конденсацію з  $\beta$ -кетоестерами та (тіо)сечовиною. Показано, що використання в цій реакції каталізатора  $\text{FeCl}_3$  приводить до 4-піразолізаміщених 3,4-дигідропіримідинів **1.28** з виходами 52-66%.



## 4-ПІРАЗОЛКАРБОНОВІ КИСЛОТИ, ЇХ АНАЛОГИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОХІДНІ

Нами розроблено два ефективні підходи синтезу 1,3-дизаміщених 4-піразолкарбонкових кислот **2.1**, **2.2**. Перший полягає у прямому окисненні формільної групи піразолів **1.1**, **1.3** перманганатом калію, а другим – в гідролітичному розщепленні 1,3-дизаміщених 4-ціанопіразолів **2.3**, отриманих дегідратацією оксимів **1.7**. Не дивлячись на те, що виходи кислот в результаті гідролізу їх нітрилів були високими, такий метод є менш привабливим через його багатостадійність.

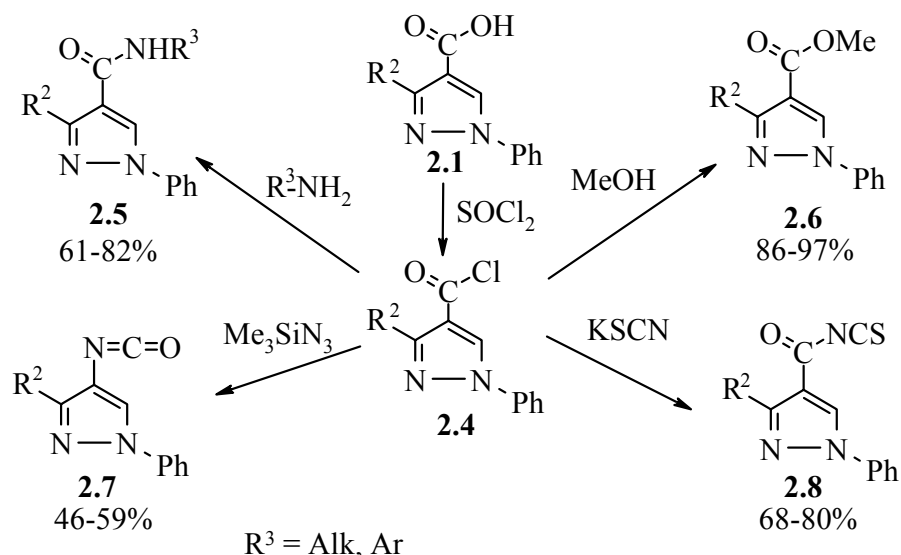
В результаті пошуку оптимальних систем розчинників для окиснення альдегідів до відповідних кислот було встановлено, що найкращим середовищем для проведення цієї реакції є суміш піридин-вода, 1:1, а для окиснення 3-бензоіл-4-піразолкарбальдегідів – ацетон-вода, в яких окиснення субстратів здійснюється при кімнатній температурі і завершується впродовж 1 год. Виходи цільових кислот складали 71-94%.



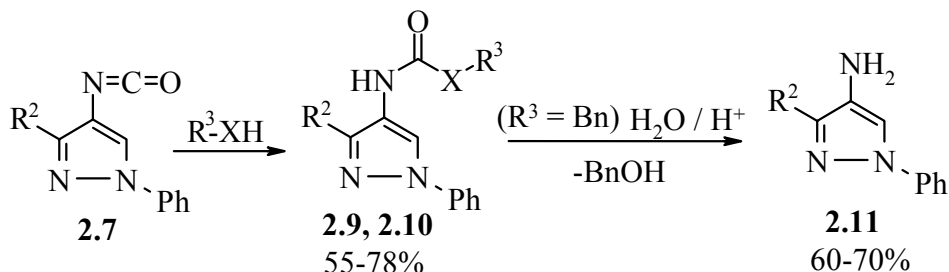
**2.1**, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Ar, Het; **2.2**, R<sup>1</sup> = Ar, R<sup>2</sup> = PhCO

Кислоти **2.1** гладко перетворюються в хлорангідриди **2.4**, відносна реакційна здатність яких в порівнянні з типовими ароїлхлоридами дещо понижена, що яскраво проявляється при ацилюванні первинних та вторинних аліфатичних і ароматичних амінів. Така поведінка хлорангідридів **2.4** очевидно пов'язана з наявністю об'ємних арильних (гетерильних) замісників в положенні 3 піразольного циклу, в результаті чого доступ нуклеофільних реагентів до електрофільної галогенокарбонільної групи затруднений.

На базі хлорангідридів **2.4** були синтезовані аміді **2.5** та естери **2.6** піразол-4-карбонкових кислот, а також 4-ізоціанатопіразоли **2.7** та 4-карбонілізотіоціанатопіразоли **2.8**.

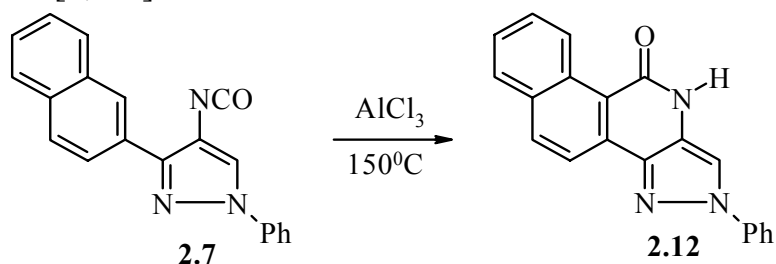


З метою синтезу нових потенційно біоактивних сполук були вивчені реакції 4-ізоціанатопіразолів **2.7** з амінами, спиртами та фенолами. Показано, що 2 год нагрівання ізоціанатів **2.7** з амінами в бензолі з високими виходами приводить до утворення N-4-піразоліл-N'-алкіл(арил)сечовин **2.9**. У свою чергу, реакція ізоціанатів із спиртами і фенолами, що супроводжується утворенням карбаматів **2.10** вимагає більш тривалого (4-5 год) нагрівання в бензолі в присутності каталітичних кількостей триетиламіну. Ще однією сферою синтетичного застосування 4-ізоціанатопіразолів **2.7** є отримання на їх основі відносно важкодоступних 1,3-дизаміщених 4-амінопіразолів **2.11** через стадію гідролізу проміжних карбаматів **2.10**.

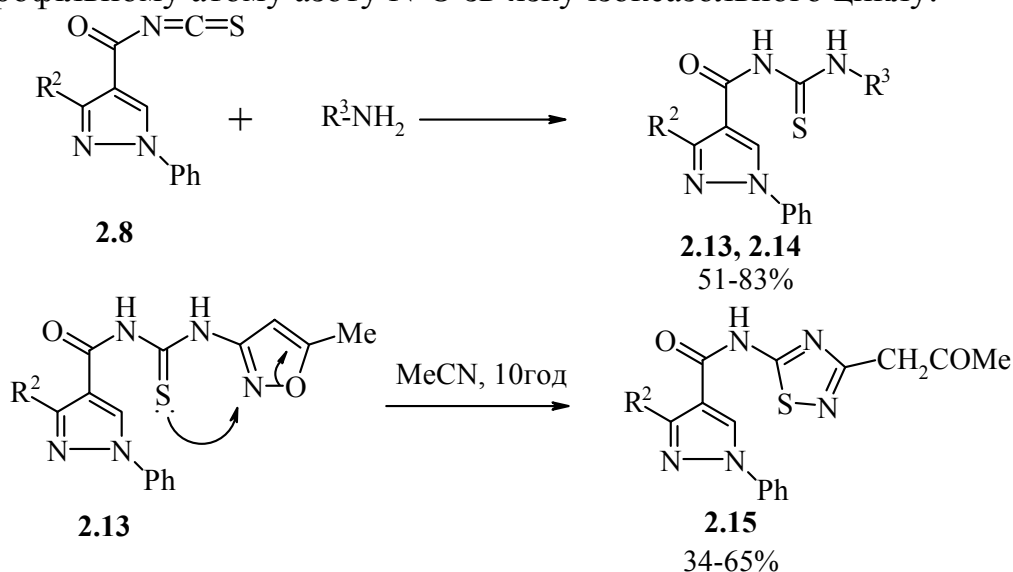


**2.9**, X = NH; **2.10**, X = O;  $R^3 = Alk, Ar$

При дослідженні хімічних властивостей 4-ізоціанатопіразолу **2.7** з 2-нафтильною групою в положенні 3 було виявлено її внутрішньо-молекулярне карбамоїлювання ізоціанатною групою. Показано, що в умовах реакції Фріделя-Крафтса сполука **2.7** перетворюється в 2H-бензо[h]піразоло[4,3-c]ізохінолін **2.12**.

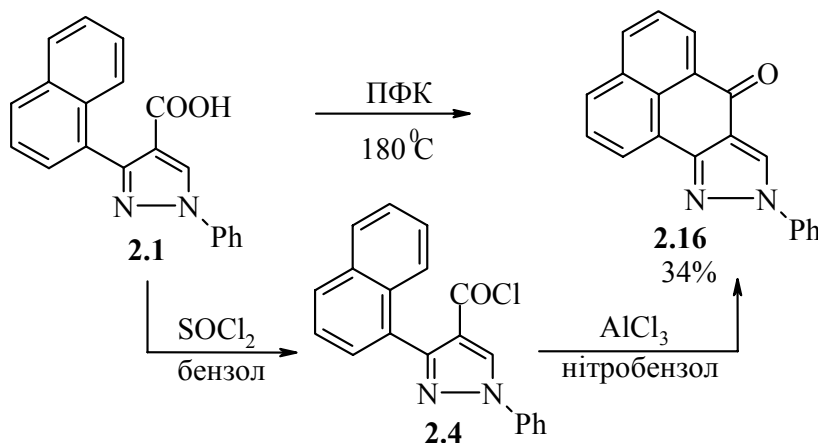


Відомо, що серед похідних ацилізотіоціанатів широке застосування як гербіциди, інсектициди та регулятори росту рослин знаходять N-ацилітіосечовини. З врахуванням високої фізіологічної активності 4-заміщених піразолів були вивчені реакції 4-піразолкарбонілізотіоціанатів **2.8** з амінами, гідразинами, гідразидами, та отримані відповідні тіосечовини **2.13** і тіосемикарбази **2.14**. В ряду тіосечовин, одержаних взаємодією ізотіоціанатів **2.8** з 3-аміно-5-метилізоксазолем має місце спонтанна рециклізація до 1,2,4-тіадіазолів **2.15**, найвірогідніше за рахунок нуклеофільної атаки атома сірки тіокарбонільної групи по електрофільному атому азоту N-O зв'язку ізоксазольного циклу.



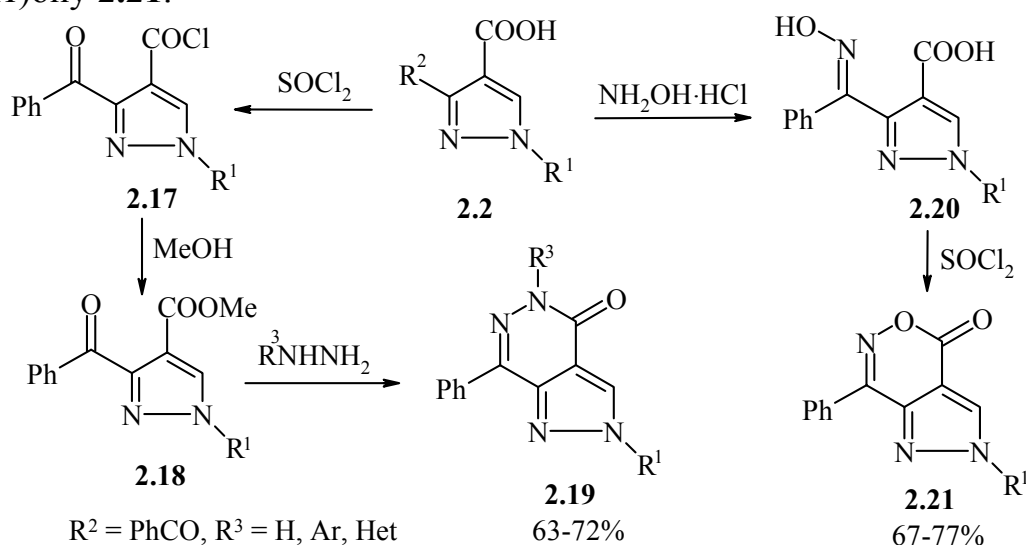
**2.13**,  $R^3 = \text{Alk, Ar, Het}$ ; **2.14**,  $R^3 = \text{NH}_2, \text{NHPH, NHC(O)Ar}$ .

Кислоти **2.1** ( $R^2 = \text{Ph, 2-тієніл}$ ) при нагріванні в поліфосфорній кислоті при  $180^\circ\text{C}$  декарбоксілюються з утворенням 4-незаміщених піразолів з виходом 48-69%. Натомість, у випадку кислоти, яка містить  $\alpha$ -нафтильний замісник, в цих же умовах відбувається внутрішньомолекулярне ацилювання положення 8 нафталенового циклу з утворенням 4-оксофеналено[2,3-с]піразолу **2.16**. Остання сполука була отримана зустрічним синтезом – внутрішньомолекулярним ацилюванням хлорангідриду **2.4** за Фріделем-Крафтсом.

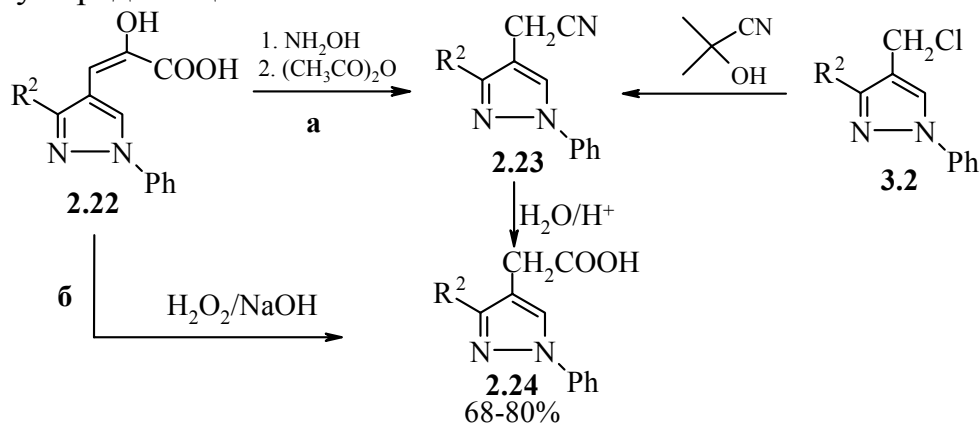




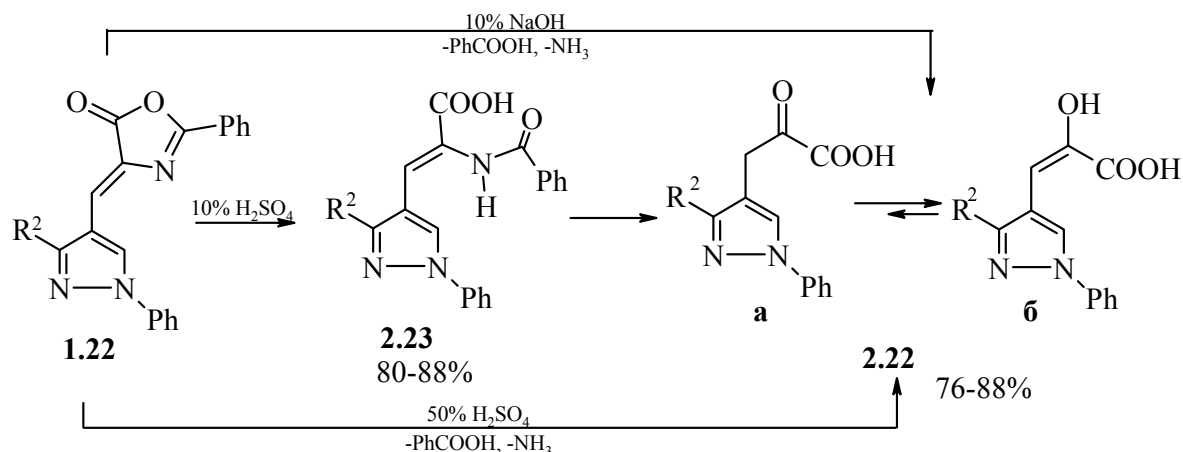
Наявність у структурі 1-арил-3-бензоїлпіразол-4-карбонових кислот **2.2** двох електрофільних груп створює сприятливі умови для їх подальшого використання в ролі перспективних попередників гетероциклізацій. Зокрема, з метою анелювання піразольного циклу по грані *c* був здійснений ланцюг перетворень кислот через хлорангідриди **2.17** до естерів **2.18**, конденсація яких з гідразингідратом або заміщеними гідразинами супроводжується утворенням раніше невідомих 1,6-дигідропіразоло[3,4-*d*]піридазинів **2.19**. При нагріванні оксимів **2.20** з тіонілхлоридом в толуолі має місце внутрішньомолекулярна конденсація оксимної та карбоксильної груп, результатом чого є утворення похідних гетероциклічної системи 2-арил-7-фенілпіразоло[3,4-*d*][1,2]оксазин-4Н(2Н)ону **2.21**.



Піразол-4-оцтові кислоти та їх похідні є сполуками з широким спектром біологічної активності. Нами розроблено два методи отримання 1,3-дизаміщених піразол-4-оцтових кислот **2.24**. Перший (спосіб а) полягає в кислотному гідролізі 4-піразоліацетонітрилів **2.23**, отриманих із оксимів 4-піразолпіровиноградних кислот або алкілюванням ацетонціангідриду хлорметилпіразолами **3.2**. Другий (з дещо нижчими виходами) (спосіб б) – окисненням 4-піразолілпіровиноградних кислот **2.22** пероксидом водню в лужному середовищі.

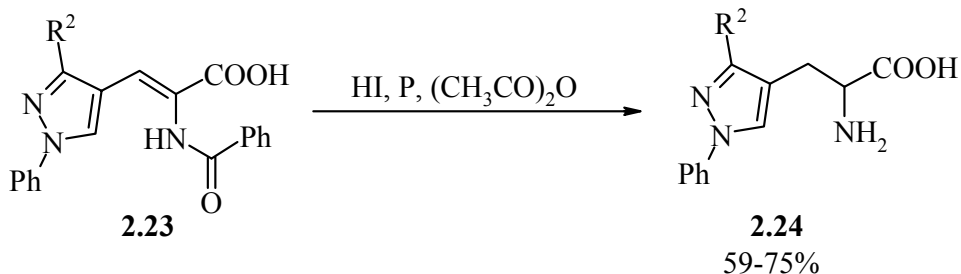


Вихідні 4-піразолілпірвиноградні кислоти **2.22** отримані кислотним або лужним гідролізом піразоліденазлактонів **1.22**.



Методом ЯМР<sup>1</sup>H та ІЧ спектроскопії встановлено, що піразолілпірвиноградні кислоти **2.22** як у розчині, так і у твердому стані існують у вигляді  $\alpha$ -гідроксипропенових кислот **2.22б** що, найімовірніше, пов'язано із участю протона гідроксигрупи в утворенні внутрішньомолекулярного зв'язку.

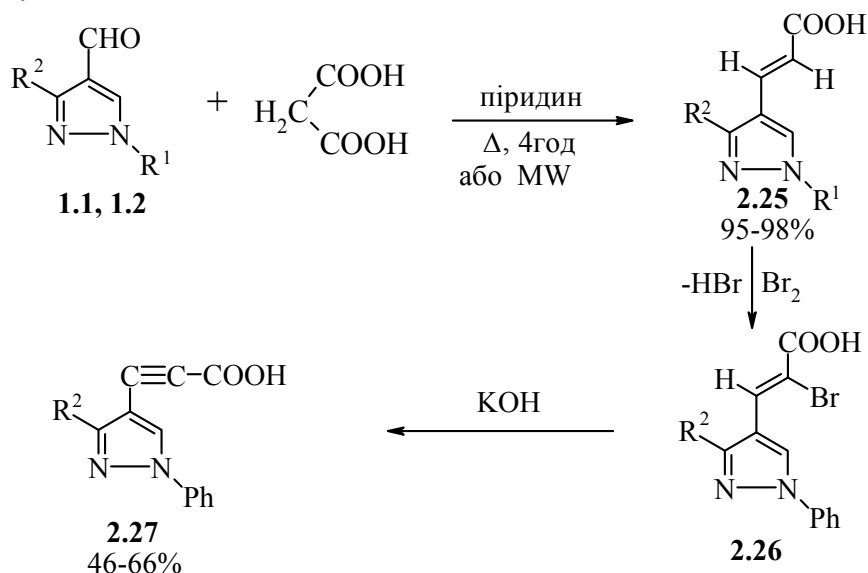
Відновленням 2-бензоїламіно-3-(піразол-4-)акрилових кислот **2.23** йодистоводневою кислотою в оцтовому ангідриді присутності червоного фосфору були синтезовані нові 2-аміно-3-(піразол-4)пропанові кислоти **2.24**.



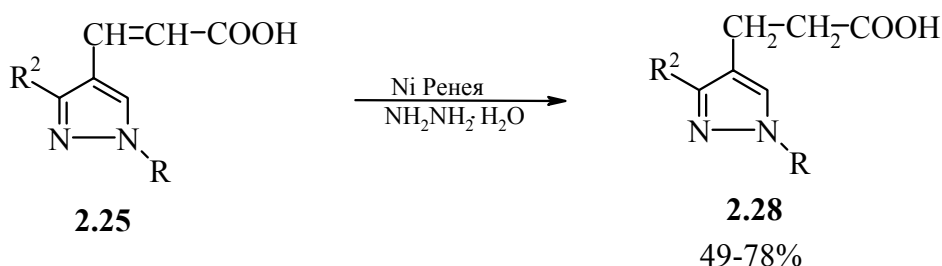
Для синтезу 3-арил(гетерил)піразол-4-пропенових кислот **2.25** був обраний як класичний варіант реакції Кновенагеля (конденсація 4-піразолкарбальдегідів **1.1** та **1.2** з малоновою кислотою в піридині в присутності каталітичних кількостей піперидину), так і застосування мікрохвильової активації. Показано, що остання методика є значно ефективнішою оскільки, по-перше, час проведення реакції скорочується до 5 хв., а по-друге, на порядок зменшуються витрати розчинника.

Кислоти **2.25** існують у формі Е-ізомерів, що підтверджується наявністю в спектрах ЯМР<sup>1</sup>H в діапазоні 6.36-6.53 м.ч. дублета  $\alpha$ -протона подвійного зв'язку з КССВ 17-18 Гц, при цьому дублетний сигнал  $\beta$ -протона подвійного зв'язку потрапляє в область поглинання ароматичних замісників у піразольному циклі.

3-(Піразол-4-іл)пропенові кислоти **2.25** є зручними вихідними сполуками для отримання 3-піразолілпропінових кислот, інформація про які у літературі обмежена прикладами двох сполук – 3-(1-фенілпіразол-іл)- і 3-(3,5-диметил-1-фенілпіразол-4-іл)пропіновою кислотами. Нами знайдено, що дегідробромовання 2-бром-3-(1-феніл-3-арилпіразол-4-іл)акрилових кислот **2.26**, синтезованих бромованням у хлороформі кислот **2.25** 10%-ним розчином гідроксиду калію, приводить до 3-(1-феніл-3-арилпіразол-4-іл)пропінових кислот **2.27**.



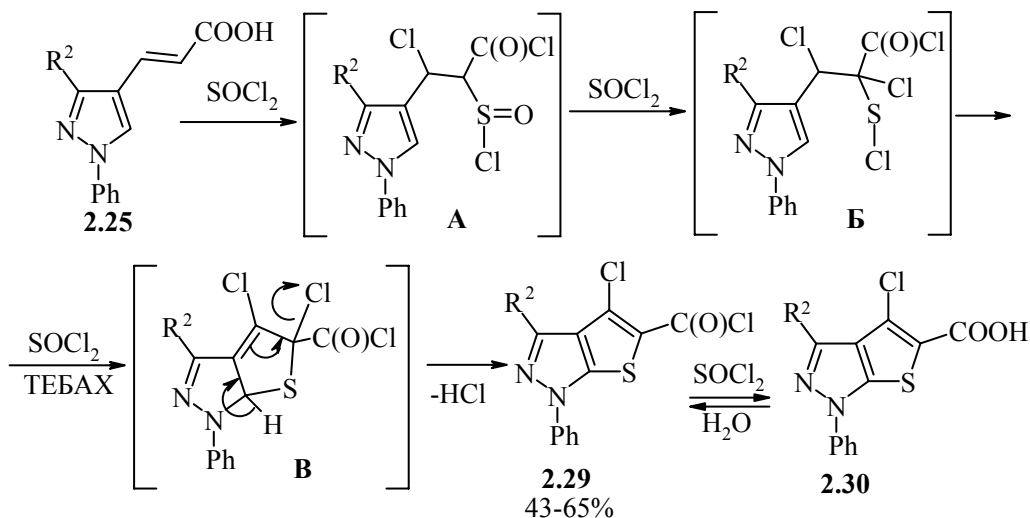
Ми показали можливість використання деяких піразоловмісних ненасичених кислот для отримання їх гідрованих аналогів **2.28**. Показано, що 3-(піразол-4-іл)пропенові кислоти **2.25**, які містять в положенні 3 ароматичні та гетероциклічні замісники при дії гідразингідрату в присутності каталітичних кількостей нікелю Ренея з високими виходами відновлюються до 3-[3-арил(гетерил)піразол-4-іл]пропанових кислот **2.28**.



На основі хлорангідридів кислот **2.25** та **2.28** синтезована низка потенційних біоактивних похідних – естерів, амідів, гідразидів.

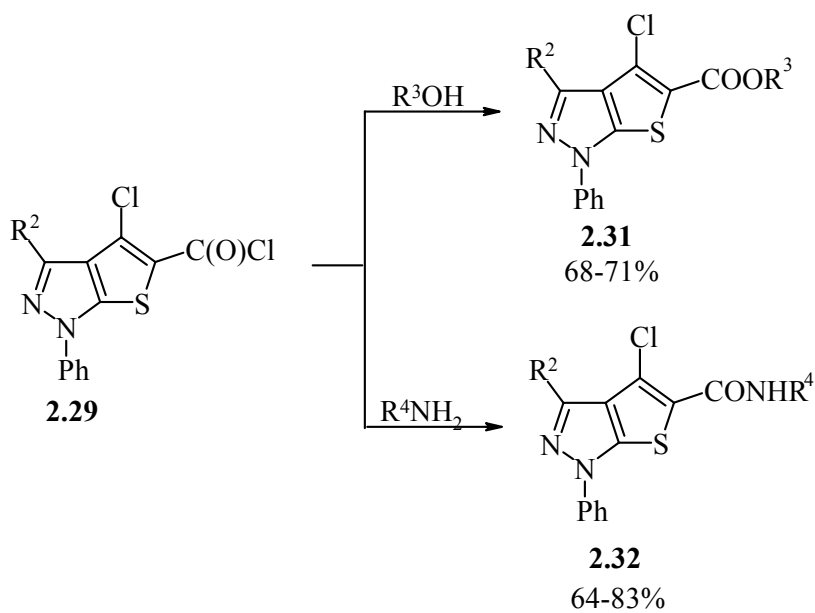
Ненасичені кислоти **2.25** виявились ефективними системами для нового процесу анелювання *d*-грані піразолу тіофеновим циклом. Знайдено, що їх нагрівання з 5-ти кратною кількістю тіонілхлориду в присутності ТЕБАХ при  $160^\circ\text{C}$  приводить до хлорангідридів 4-хлоро-1*H*-тієно[2,3-*d*]піразол-5-карбонових кислот **2.29** з виходами 43-65%. Такого роду взаємодія, яка, наймовірніше, здійснюється через інтермедіати **A-B**, є

раніше невідомим прикладом участі в процесі циклоутворення низькоелектрофільного положення 5 піразольного циклу.



Для додаткової очистки хлорангідридів була запропонована процедура їх гідролізу до кислот **2.30**, які затим при обробці хлористим тионілом знову переводились у цільові хлорангідриди **2.29**.

Хлорангідриди **2.29** використані для синтезу ряду важливих функціональних похідних – естерів **2.31** та амідів **2.32**.

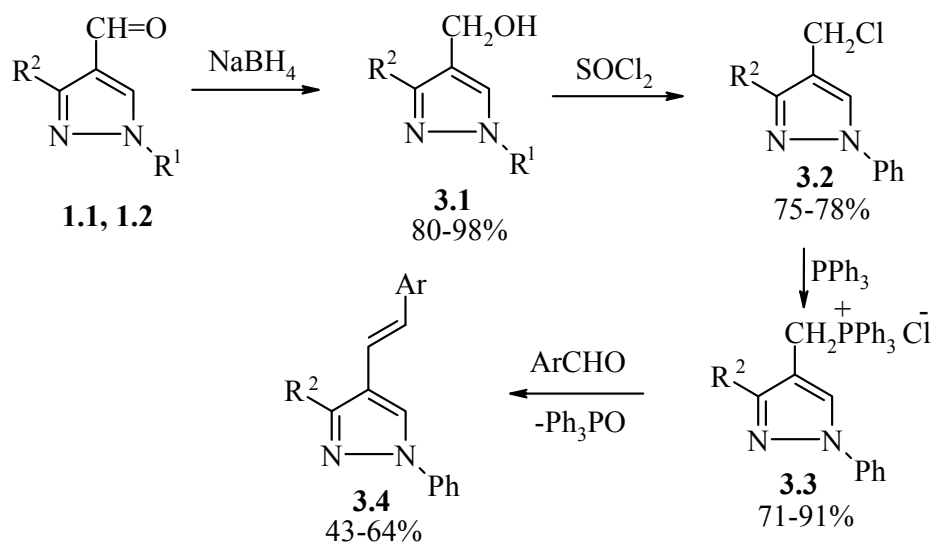


$\text{R}^3 = \text{Alk}, \text{Ar}; \text{R}^4 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}$ .

## СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 4-МЕТИЛФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПІРАЗОЛІВ

Ще однією синтетично важливою властивістю 4-формілпіразолів є відновлення альдегідної групи до гідроксильної. Встановлено, що альдегіди **1.1** та **1.2** при кімнатній температурі в розчині етанолу відновлюються борогідридом натрію до спиртів **3.1** з практично кількісними виходами. Останні були успішно застосовані для отримання високореакційних 4-хлорометилпіразолів **3.2**, оскільки, спроба їх синтезу за Бланом як правило приводить до дипіразолілметанів. Ми показали, що значно ефективнішим способом синтезу 4-хлорометилпіразолів є взаємодія 4-гідроксометилпіразолів **3.1** з хлористим тіонілом.

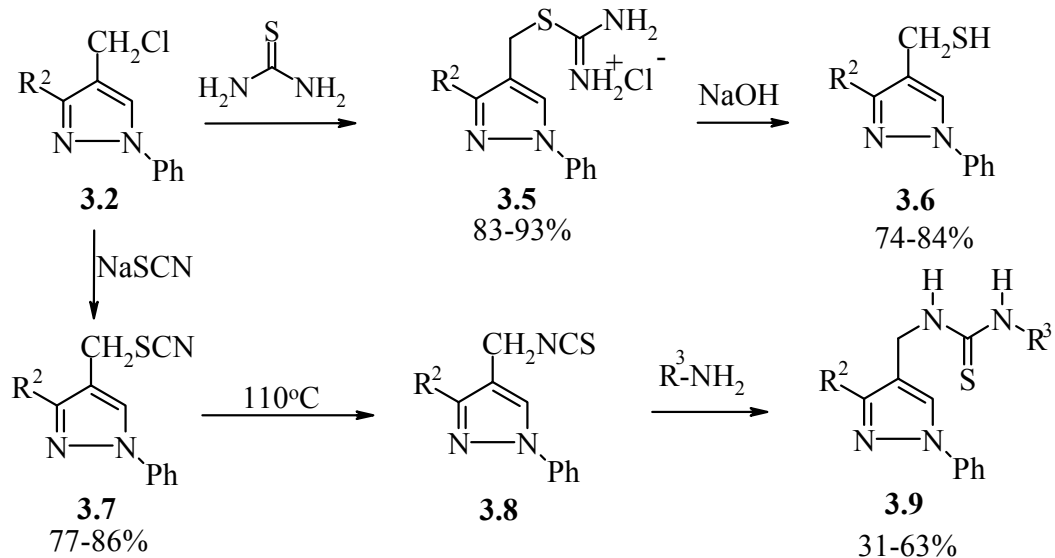
4-Хлорометилпіразоли **3.2** виявились ефективними алкілюючими реагентами різноманітних P, S, N-нуклеofilів. Зокрема, при їх взаємодії з трифенілфосфіном в киплячому толуолі були отримані трифенілфосфонієві солі **3.3**, як важливі напівпродукти для синтезу 4-піразолілалкенів **3.4**.



Нами розроблено зручний підхід для синтезу 4-тіометилфункціоналізованих піразолів, який ґрунтується на S-алкілюючій здатності 4-хлорометилпіразолів **3.2**. Показано, що вони гладко реагують з тіосечовиною при нагріванні в тетрагідрофурані з утворенням з високими виходами S-(4-піразолілметил)ізотіуронійхлоридів **3.5**, гідроліз яких водно-спиртовим розчином гідроксиду натрію приводить до 4-піразолілметантіолів **3.6**.

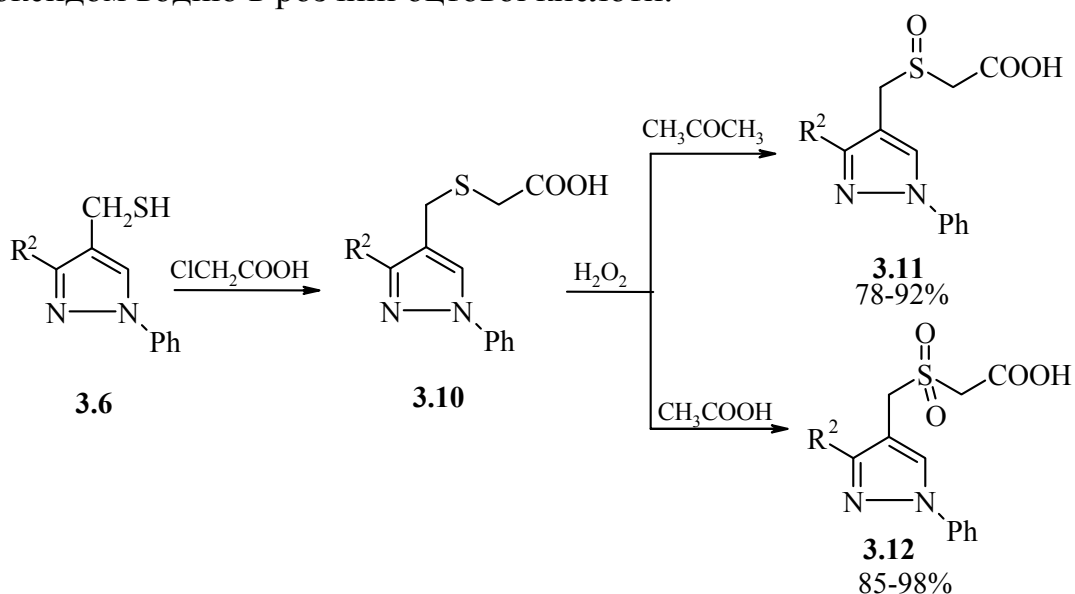
При дослідженні реакції 4-хлорометилпіразолів **3.2** з тіоціанатом натрію в киплячому ацетоні встановлено, що незважаючи на амбідентний характер нуклеофіла, вона перебігає регіоселективно і супроводжується утворенням 4-тіоціанатометилпіразолів **3.7**. Будова останніх підтверджена ІЧ спектрами в яких присутня смуга низької інтенсивності валентних коливань групи SCN в області 2160-2170  $\text{cm}^{-1}$ . 4-Тіоціанатометилпіразоли **3.7** при нагріванні в киплячому ксилолі ізомеризуються до 4-ізотіоціанато-

метилпіразолів **3.8**, які без додаткової очистки взаємодією з амінами та гідразинами перетворені у відповідні тіосечовини і тіосемикарбазиди **3.9**.



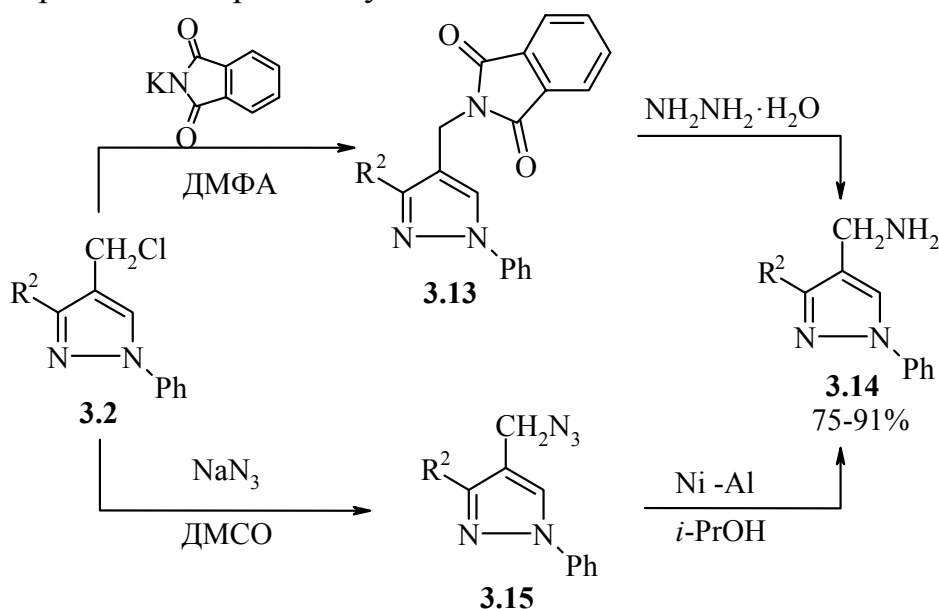
$\text{R}^3 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{NHAlk}, \text{NHAr}, \text{NHHet}, \text{NHC}(\text{O})\text{Ar}$ .

З метою отримання раніше невідомих 4-піразолілметилтіооцтових кислот нами була вивчена реакція алкілювання 4-меркаптометилпіразолів **3.6** монохлороцтовою кислотою. Встановлено, що вона гладко перебігає у спиртовому розчині луку з утворенням з виходами 67-73% 4-піразолілметилсульфанілоцтових кислот **3.10**. Опрацьовані оптимальні умови селективного перетворення кислот **3.10** до 4-піразолілметилсульфінілоцтових кислот **3.11** та 4-піразолілметилсульфонілоцтових кислот **3.12**. Показано, що при взаємодії ацетонових розчинів сполук **3.10** з 30%-ним пероксидом водню при кімнатній температурі утворюються кислоти **3.11**. В свою чергу, кислоти **3.12** отримані окисненням сполук **3.10** 30%-ним пероксидом водню в розчині оцтової кислоти.

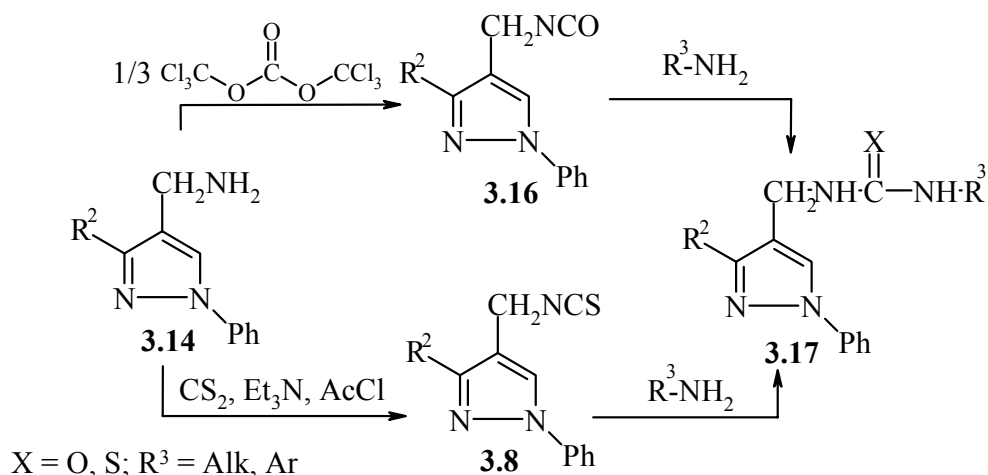


Характерною для сульфінілоцтових кислот **3.11** є нееквівалентність протонів обидвох метиленових груп, що обумовлено асиметричною природою сульфоксильної групи. В спектрах ЯМР<sup>1</sup>H вони проявляються у вигляді двох дублетів АВ-системи в діапазонах 3.63-3.98 м.ч. і 4.25-4.36 м.ч. відповідно. В той же час протони метиленових груп кислот **3.10** і **3.12** прописуються в спектрах ЯМР<sup>1</sup>H у вигляді синглетів.

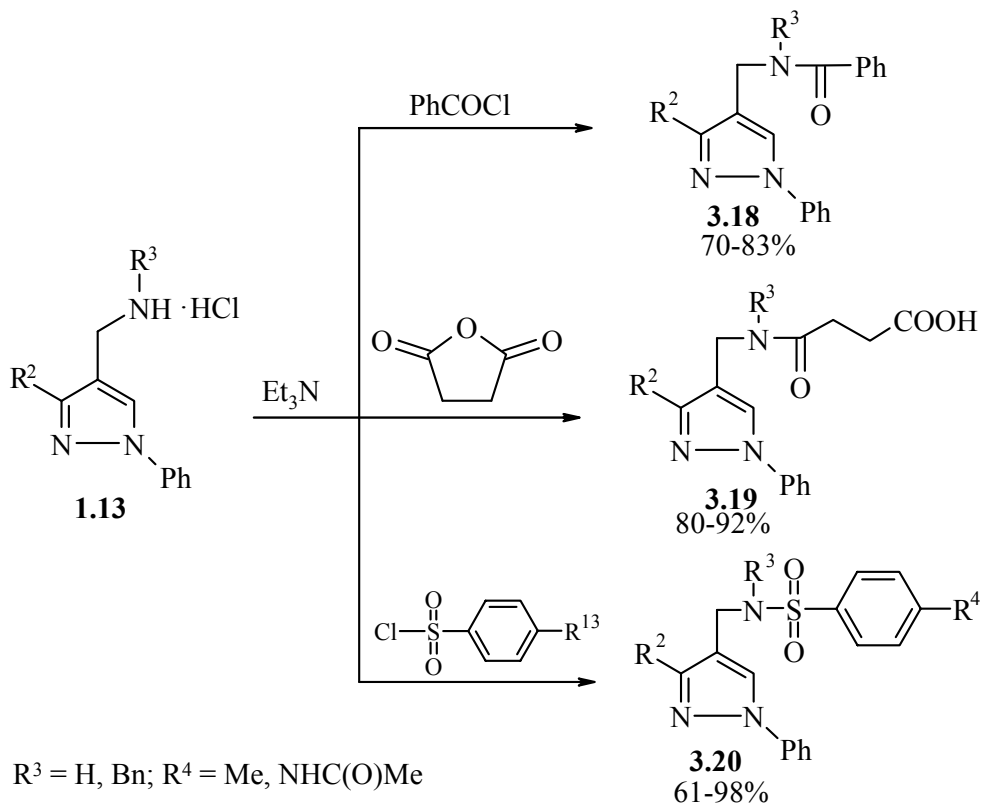
Нами запропоновано два препаративно зручних способи синтезу первинних 4-піразолілметиламінів **3.14**, які базуються на використанні 4-хлорометилпіразолів **3.2**. Першим за реакцією Габрієля з фталімідом калію в ДМФА з високими виходами отримані відповідні N-(4-піразоліл)метилфталіміди **3.13**, гідразіноліз яких приводить до цільових 1-феніл-3-арил(гетерил)-4-піразолілметиламінів **3.14**. В основі другого варіанту лежить відновлення 4-азидометилпіразолів **3.15**, отриманих взаємодією 4-хлорометилпіразолів **3.2** з азидом натрію, нікель-алюмінієвим сплавом в розчині ізопропанолу.



З врахуванням того, що гетерилметилізоціанати є малодослідженими, але водночас і високореакційними гетерокумуленами, ми використали 4-піразолілметиламіни **3.14** для отримання 4-ізоціанатометилпіразолів **3.16** та 4-ізоціанатометилпіразолів **3.8**. Для перетворення амінів **3.14** в ізоціанатометилпіразоли замість фосгену запропоновано використовувати значно зручніший і більш безпечний у роботі біс(трихлорометил)карбонат. Отримані ізоціанати **3.16** – в'язкі олієподібні рідини, які були очищені перегонкою в глибокому вакуумі або ідентифіковані у вигляді сечовин **3.17**. Ізоціанатометилпіразоли **3.8** були синтезовані взаємодією амінів **3.14** з сірковуглецем у присутності триетиламіну та ацетилхлориду.

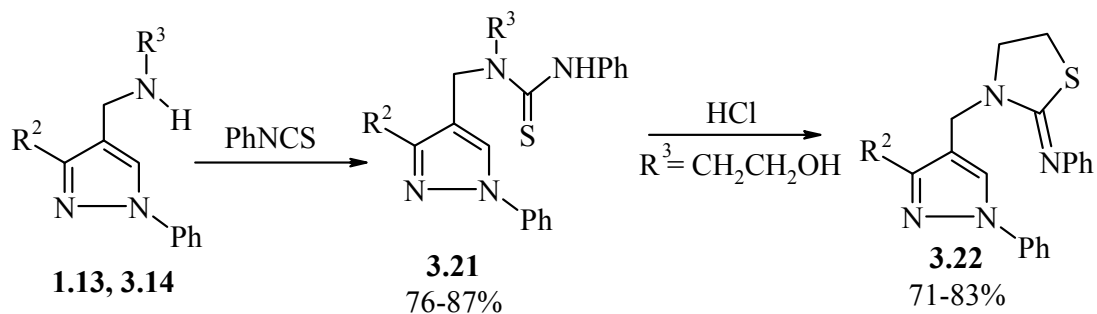


Нами детально досліджена хімічна поведінка первинних **3.14** та вторинних **1.13** амінів, отриманих відновленням відповідних альдімінів борогідридом натрію. Встановлено, що гідрохлориди амінів **3.14** і **1.13** легко ацилюються бензоїлхлоридом та ангідридами малеїнової і янтарної кислот при нагріванні у ацетонітрилі з утворенням амідів **3.18** та **3.19**. З врахуванням відомої хімотерапевтичної дії сульфаніламідних препаратів та виявленої серед піразолів високої антибактеріальної дії, з метою пошуку речовин з протимікробною активністю ми синтезували серію нових 4-карбофункціоналізованих піразолів **3.20** із сульфаніламідними групами в боковому ланцюзі. Взаємодією гідрохлоридів амінів **1.13** і **3.14** з бензолсульфохлоридами в киплячому ацетонітрилі в присутності триетиламіну з високими виходами отримані N-[(4-(піразоліл)метил]сульфаміди **3.20**.



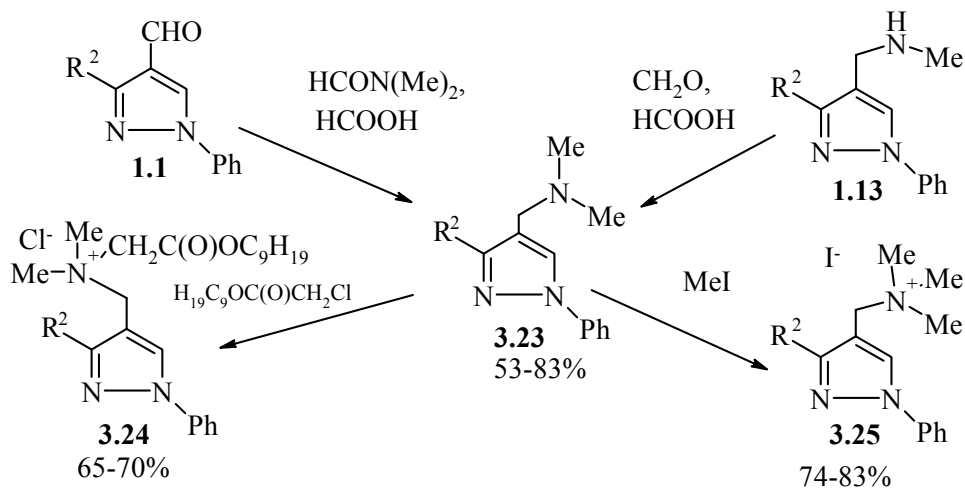


Аміни **1.13** та **3.14** достатньо гладко взаємодіють із ізотіоціанатами з утворенням відповідних тіосечовин **3.21**. Відомо, що наявність в структурі органічних молекул піразольного та тіазолідинового фрагментів дуже часто спричинює їх виражену біологічну активність. Нами розроблено препаративно зручний підхід до такого типу гетероциклічних ансамблів, який ґрунтується на циклізації тіосечовин **3.21**, які містять N-( $\beta$ -гідрокси)етильний фрагмент, до 3-[(4-піразоліл)метил]-2-феніліміно-1,3-тіазолідинів **3.22** з виходами 71-83%.

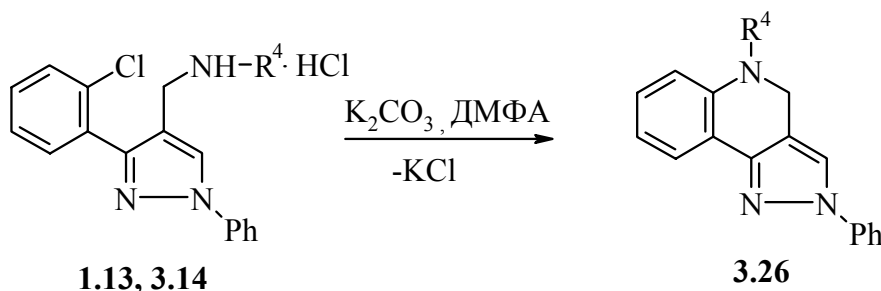


З метою синтезу третинних N,N-диметил-N-(піразол-4-іл)метил-амінів **3.23** вторинні аміни **1.13** з метильною групою були піддані відновлювальному метилюванню формальдегідом за Валлахом в розчині мурашиної кислоти. Ефективним методом отримання третинних амінів **3.23** також є пряма модифікація альдегідної групи до третинної аміногрупи при дії диметилформаміду та мурашиної кислоти за Лейкартом.

Відомо, що четвертинні амонійні солі з довгими ліпофільними ланцюгами, завдяки своїй біфільній природі схильні взаємодіяти з мембранами клітин і таким чином впливати на їх функції. З метою вивчення гомолітичної та бактерицидної дії піразоловмісних четвертинних амонійних солей та дослідження впливу піразольного циклу на такі типи активності аміни **3.23** взаємодією йодометаном та ноніловим естером хлороцтової кислоти у розчині бензолу при кімнатній температурі з високими виходами були перетворені у четвертинні амонійні солі **3.24** та **3.25**.



Ще одна властивість первинних і вторинних піразолілметиламінів лягла в основу нової синтетичної методології формування 4,5-дигідрохінолінового циклу внутрішньомолекулярним амінуванням *орто*-хлорфенільного ядра в N-[3-(2-хлорофеніл)-4-піразоліл]метиламіні та його N-алкільованих похідних. Знайдено, що 5 год нагрівання гідрохлоридів **1.13** та **3.14** в киплячому диметилформаміді в присутності надлишку поташу приводить до утворення цільових 2-феніл-4,5-дигідро-2*H*-піразоло[4,3-*c*]хінолінів **3.26** з виходами 58-69%.



Слід зазначити, що серед описаних в літературі 4,5-дигідро-2*H*-піразоло[4,3-*c*]хінолінів знайдені ефективні нестероїдні антиімплантантні агенти. Однак, методи синтезу небагаточисельних представників вказаної гетероциклічної системи є багатостадійними і включають аелювання піразольного циклу до дигідрохінолінової системи.

### БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 4-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПІРАЗОЛІВ

Проведене комплексне дослідження показало, що на характер і величину біологічної активності синтезованих сполук суттєво впливає тип функціональних замісників у положенні 4 піразольного циклу.

Зокрема, в ряду азинів **1.8**, **1.11** та **1.12** виявлені сполуки з вираженою бактерицидною активністю проти антибіотикорезистентних штамів патогенних бактерій. При введенні в молекулу фрагменту 5-нітрофурфуролу протимікробна дія значно зростає. Показово нижчою є ефективність проти досліджуваних типів мікроорганізмів піразолілтіазолідонів **1.15**, імідазолідинів **1.19**, гексагідропіримідинів **1.20** та 4-піразолілметилсульфаніламідів **3.20**, які, разом з тим, виявляють широкий спектр бактеріостатичної дії. Такий результат свідчить про значний вклад піразольного циклу в антимікробну активність досліджуваних систем. Найвищу бактерицидну активність показали піразоловмісні амонійні солі **3.24** – гетероциклічні аналоги етонію та декаметоксину, які в низьких концентраціях виявляють мембраностабілізуючу дію.

Експериментально підтверджено, що 2-феніл-4,5-дигідро-2*H*-піразоло[4,3-*c*]хіноліни **3.26** проявляють високу сперматоцидну активність, яка зростає із збільшенням їх розчинності у воді.

Гербіцидна активність виявлена в ряду 1-феніл-3-арил(гетерил)-піразол-4-карбонових кислот **2.1**.

## ВИСНОВКИ

1. Розроблені концептуальні засади наукового напрямку „Хімія 4-карбофункціоналізованих піразолів”, що включає створення нових та вдосконалення відомих методів отримання піразольних систем із різноманітними функціональними угрупованнями в положенні 4 циклу, обґрунтування та реалізацію оригінальних підходів до синтезу на їх основі гетероциклічних ансамблів та конденсованих гетероциклів.
2. Встановлено, що реакція Вільсмейєра-Хаака гідразонів арил-, гетерил-, ароїлметилкетонів є ефективним інструментом для одержання 3-арил(гетарил-, ароїл)-4-формілпіразолів. Оптимізовані умови та запропонована нова схема її перебігу.
3. Показано, що продукти конденсації 3-арил(гетарил)піразол-4-карбальдегідів із амінами – відповідні 4-імінопіразоли – можуть бути успішно використані для добування нових похідних піразоліл-метиламінів, піразоліл-4-амінометилфосфонових кислот та (піразол-4-іл)тіазолідинів. Циклоконденсація 3-бензоїл-4-формілпіразолів із гідразингідратом рекомендована як простий спосіб синтезу похідних піразоло[3,4-d]піридазинів.
4. Встановлено, що поліфункціональні (піразол-4-іл)алкени, отримані взаємодією піразол-4-карбальдегідів із C-нуклеофільними реагентами, є важливими попередниками в синтезі конденсованих піроло[2,3-d]піразолів та гетероциклічних ансамблів 5-(піразол-4-іл)-2-піразолінів, 4-(5-ізоксазоліл)піразолів, (піразол-4-іл)-3,4-дигідропіримідин-2-онів.
5. Розроблено та оптимізовано препаративні способи синтезу низки піразоловмісних карбонових кислот. Окисненням піразол-4-карбальдегідів перманганатом калію в системі піридин-вода та гідролітичним розщепленням 4-ціанопіразолів отримані піразол-4-карбонові кислоти. Гідролізом (піразол-4-іл)азлактонів з подальшим окисненням  $\alpha$ -гідрокси- $\beta$ -піразолілакрилових кислот або ж гідролізом 4-ціанометилпіразолів одержані піразол-4-оцтові кислоти. Конденсацією піразол-4-карбальдегідів з малоновою кислотою як в класичних умовах реакції Кновенагеля, так і в умовах мікрохвильової активації добуті 3-(піразол-4-іл)пропенові кислоти. Дегідробромованням 2-бром-3-(піразол-4-іл)пропенових кислот синтезовані 3-(піразол-4-іл)пропінові кислоти.
6. На основі піразол-4-карбонових кислот синтезовані нові високоелектрофільні реагенти – 4-ізоціанатопіразоли і 4-карбонілізотіоціанатопіразоли та вивчені їх реакції з типовими нуклеофілами. Серед їх продуктів – N-(4-піразолілкарбоніл)-N'-(3-метилізоксазол-5-іл)тіосечовин – знайдено нове перегруповання в N-(3-ацетоніл-1,2,4-тіадіазол)-5-іл)-4-карбоксаміди.
7. Знайдено нові термічні внутрішньомолекулярні циклізації 3-(1-нафтил)-1-фенілпіразол-4-карбонової кислоти та її хлорангідриду до 4-оксо-2-фенілфеналено[1,2-с]піразолу, а також до 2H-бензо[h]піразоло[4,3-с]ізохіноліну. Запропоновано зручний синтетичний підхід до

- хлорангідридів 3-арил-4-хлоро-1*H*-тієно[2,3-*d*]піразолкарбонових кислот, який ґрунтується на каталітичній конденсації піразол-4-пропенових кислот з тіонілхлоридом.
8. Відновленням 2-бензоїл-3-(піразол-4)пропенових кислот за допомогою системи фосфор-йодистоводнева кислота синтезовані раніше невідомі 2-аміно-3-(піразол-4)пропанові кислоти. Для їх аналогів – 2-оксо-3-(піразол-4)пропанових кислот виявлено факт кето-єнольної таутомерії.
  9. У синтетичну практику гетероциклічних сполук введені зручні та доступні реагенти – 4-хлорометилпіразоли, які двостадійним перетворенням легко отримуються із відповідних піразол-4-карбальдегідів. Показана їх висока алкілююча здатність по відношенню до низки P, S, N-нуклеofilів і розроблені способи одержання відповідних піразоловмісних фосфонієвих солей, тіолів, тіо(ізотіо)ціанатів, азидів, нітрilів та імідів.
  10. Розроблено препаративні методики синтезу 3-х типів 4-амінометилпіразолів: первинних – відновленням 3-арил(гетерил)-4-азидометилпіразолів нікелем Ренея або гідразинолізом N-[3-арил(гетерил)-4-піразолілметил]фталімідів; вторинних – відновленням N-алкілпіразолальдімінів; третинних – алкілюванням N-метил-N-піразолілметиламінів формальдегідом в мурашиній кислоті або видозміненою реакцією Лейкарта-Валлаха.
  11. Хімічною модифікацією 4-амінометилпіразолів отримані нові високоелектрофільні 4-метилізо(тіо)ціанатопіразоли та низка їх потенційних біоактивних похідних – амідн, сульфамідн, тіосечовини та четвертинні амонійні солі.
  12. Знайдена нова внутрішньомолекулярна циклоконденсація N-акіл-[3-(2-хлорофеніл)-4-піразоліл]метиламінів до похідних гетероциклічної системи 4,5-дигідро-2*H*-піразоло[3,4-*c*]хіноліну, яка є реалізацією принципу амінування *орто*-хлорозаміщеного фенільного ядра.
  13. Серед синтезованих 4-карбофункціональних піразолів та їх похідних виявлені сполуки із бактерицидною, мембраностабілізуючою, гербіцидною та рістстимулюючою дією. З'ясовано певні закономірності між їх структурою та біологічною активністю.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вовк М. В. 4-Функціонально заміщені піразоли / М. В. Вовк, **М. К. Братенко**, В. О. Черноус. – Чернівці: Прут, 2008. – 285 с. – ISBN 978-960-560-426-6.  
*Внесок дисертанта: підготовка розділів I, IX та X монографії.*
2. **Братенко М. К.** 4-Функціонально замещенные 3-гетерилпиразолы. I. 3-Гетерил-4-формилпиразолы / М. К. Братенко, И. Н. Чернюк, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 1997. – Т. 33, Вып. 9. – С. 1368–1370.  
*Внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних.*

3. **Братенко М. К.** Синтез и антимикробная активность N-ацилгидразонов 4-формилпиразола / М.К. Братенко, Н.П. Волошин, И.О. Петруник, Д.М. Ливак, М.В. Вовк // Хим.-фарм. журн. – 1998. – №6. – С.29–30.  
*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка первинного варіанту статті.*
4. **Братенко М. К.** Синтез и противомикробная активность новых азометинов, полученных из 4-формил-1-фенил-3-арил(гетерил)пиразолов / М.К. Братенко, И.И. Сидорчук, М.В. Халатурник, М.В. Вовк // Хим.-фарм. журн. – 1999. – №2. – С.24–25.  
*Внесок дисертанта: синтез вихідних сполук, інтерпретація спектральних даних.*
5. **Братенко М. К.** Полифункциональные пиразолы. 1. Синтез 3-арил-4-формил-1-(2-цианоетил)пиразолов и их 3-(5-метилфурил-2) замещенного аналога / М.К. Братенко, В.А. Черноус, Н.П. Волошин, М.В. Вовк // Химия гетероцикл. соед.– 1999. – №9. – С.1219–1221.  
*Внесок дисертанта: інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*
6. **Братенко М.К.** Синтез, протигрибкова і протимікробна активність гідразонів та азинів 1-феніл-3-Р-4-формілпіразолу / М. К. Братенко, М. В. Вовк, І. Й. Сидорчук // Фарм. журн. – 1999. – №1. – С.68 –71.  
*Внесок дисертанта: синтез сполук для біодосліджень, інтерпретація спектральних даних.*
7. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. II. Синтез и термическая циклизация метил-2-азидо-3-[3-арил(гетерил)-4-пиразолил]акрилатов / М.К. Братенко, М.В. Вовк, В.А. Черноус, Н.В. Мельниченко / Журн. орган. химии. – 1999. – Т.35, вып.12. – С.1849 –1851.  
*Внесок дисертанта: синтез цільових сполук, аналіз спектральних даних.*
8. **Братенко М. К.** Синтез, фізико-хімічні властивості та проти-бактеріальна активність нових піразол-4-іден похідних димедону і 3-фенілтіогідантоїну / М.К. Братенко, М.В. Вовк, В.О. Черноус, Н.П. Волошин, І.Й. Сидорчук // Фарм. журн. – 1999. – Т.35, №4. – С.58 –60.  
*Внесок дисертанта: синтез частини сполук, інтерпретація спектральних даних.*
9. **Братенко М. К.** Синтез та протимікробна активність несиметричних азинів 1-(2-ціанетил)-3-(гет)арил-4-формілпіразолу і 2-тіазолідин-4-ону / М.К. Братенко, В.О Черноус., Н.П. Волошин, М.В. Вовк // Фізіол. актив. речовини. – 1999. – Т.2, №28. – С.20 – 22.  
*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*
10. **Братенко М. К.** 1,4-Ди(1-фенил-4-формилпиразол-3-ил)бензол / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. К. Вовк // Укр. хим. журн. – 2000. – Т.66, №1. – С.53-55.  
*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, підготовка первинного варіанту статті.*
11. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. III. 3-Арил(гетерил)пиразол-4-карбоновые кислоты и их производные /

- М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2001. – Т.37, вып.4. – С.587 – 590.  
*Внесок дисертанта: постановка задачі, інтерпретація спектральних даних, узагальнення отриманих результатів.*
12. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. IV. 1-Фенил-3-арил(гетерил)-5-(4-пиразолил)-2-пиразолины / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2001. – Т.37, Вып.4. – С.591-594.  
*Внесок дисертанта: інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*
13. **Братенко М. К.** Полифункциональные пиразолы. 2. 1-Арил-3-бензоил-4-формил- и 4-карбоксопиразолы / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Химия гетероцикл. соед. – 2001. – №4. – С. 515-517.  
*Внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*
14. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. V. Бензиламино[3-арил(гетерил-4-пиразолил)]метилфосфоновые кислоты / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2001. – Т.37, Вып.4. – С. 594-597.  
*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, підготовка первинного варіанту статті.*
15. Вовк М. В. Внутримолекулярная циклизация 4-изоцианато-3-(2-нафтил)-1-фенил пиразола в условиях реакции Фриделя-Крафтса / М. В. Вовк, Мельниченко Н. В., Черноус В. А., **Братенко М. К.** // Хим. гетероцикл. соед. – 2002. – №9. – С. 1252-1254.  
*Внесок дисертанта: планування та проведення частини експерименту, аналіз та інтерпретація результатів досліджень.*
16. Вовк М. В. 4-Функционально замещенные 3-гетарилпиразолы. VI. 1,3-диарил-4-изоцианатопиразолы / М. В. Вовк, В. А. Черноус, Н. В. Мельниченко, **М. К. Братенко** // Журн. орган. химии. – 2001. – Т. 37, вып. 12. – С. 1828 – 1833.  
*Внесок дисертанта: планування, аналіз та інтерпретація результатів спектральних даних, написання статті.*
17. Черноус В. А. Синтез и антимикробные свойства гидразидов пиразол-4-карбоновых кислот и N-(4-пиразоил)гидразонов ароматических и гетероароматических альдегидов / В.А. Черноус, **М.К. Братенко**, М.В. Вовк, И.И. Сидорчук // Хим.-фарм. журн. - 2001. - Т. 35, №4. -С. 26-28.  
*Внесок дисертанта: планування та проведення частини експерименту, аналіз та інтерпретація результатів досліджень, написання статті.*
18. **Братенко М. К.** Синтез і хімічні перетворення 3-(піридил-3)-4-формілпіразолу та його похідних / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // Укр. хім. журн. – 2002. – Т68, №5. – С.46-51.  
*Внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, підготовка первинного варіанту статті.*
19. Черноус В. А. 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы VII. 3-Арил (гетерил)1-фенил-4-пиразолкарбонилизотиоцианаты / В.А.

- Чорноус, Мельниченко Н.В., **Братенко М.К.**, Вовк М.В. // Журн. орган. химии. - 2002. - Т. 38, вып. 3. - С. 426-431.  
*Внесок дисертанта: інтерпретація спектральних даних, підготовка первинного варіанту статті.*
20. **Братенко М. К.** Амідни та гідразиди 3-[4-[3-(піридил-3)]піразол]акрилових кислот / М. К. Братенко, В. О. Чорноус, М. В. Вовк // Укр. хім. журн. – 2002. – Т.68, №72. – С.46-49.  
*Внесок дисертанта: планування та проведення частини експерименту, аналіз та інтерпретація результатів досліджень.*
21. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. VIII. 3-Арил(гетерил)-4-гидрокси (хлор)метилпиразолы / М. К. Братенко, В. О. Чорноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2002. – Т.38, №3. – С.432-435.  
*Внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, підготовка статті до друку.*
22. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. IX. 3-Арил(гетерил)-4-тиоло(тиоцианато, изотиоцианато) метилпиразолы / М. К. Братенко, В. А. Чорноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2002. – Т 38, вып.4. – С.622-626.  
*Внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, підготовка первинного варіанту статті.*
23. Чорноус В. А. 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. X. Взаимодействие 3-арил-1- фенил-4-пиразолкарбонилизотиоцианатов с 3-амино-5-метилизоксазолом / В.А. Чорноус, Н.В. Мельниченко, **М.К. Братенко**, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2002. - Т.38, вып. 4.- С. 627-629.  
*Внесок дисертанта: планування, аналіз та інтерпретація результатів спектральних даних, написання статті.*
24. **Братенко М. К.** Термическая циклизация 3-(1-нафтил)-1-фенил-4-пиразолкарбоновой кислоты в полифосфорной кислоте / М. К. Братенко, В. А. Чорноус, М. В. Вовк // Химия гетероцикл. соед. - 2002. - № 9. - С. 1311-1312.  
*Внесок дисертанта: планування частини експерименту, аналіз та інтерпретація результатів досліджень.*
25. **Братенко М.К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. XVI. 3-(3-Арил(гетерил)пиразол-4-ил)пропеновые и пропановые кислоты / М. К. Братенко, В. А. Чорноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2002. – Т.38, вып.8. – С.1223-1229.  
*Внесок дисертанта: планування експерименту, аналіз та інтерпретація результатів досліджень, написання статті.*
26. **Братенко М. К.** Синтез та протимікробні властивості гідразидів та іліденгідразидів 2-бензоїламіно-3-(піразол-4-)акрилових кислот / М.К. Братенко, В.О. Чорноус, М.В. Вовк, І.Й. Сидорчук // Фарм. журн. – 2002. – № 2. – С.55-59  
*Внесок дисертанта: планування експерименту, написання первинного варіанту статті.*

27. Вовк М. В. Азлактоновий синтез 3-арил(гетерил)піразол-4-оцтових кислот та їх нітрилів / М. В. Вовк, В. О. Черноус, І. Ф. Цимбал, **М. К. Братенко** // Укр. хім. журн. – 2002. – Т.68, №11. – С. 59-64.  
*Внесок дисертанта: планування експерименту, аналіз результатів досліджень, написання статті.*
28. Черноус В. О. Синтез 2-аміно-3-(піразол-4-)пропанових кислот відновленням 2-бензоїламіно-3-(піразол-4-) акрилових кислот / Черноус В. О., **Братенко М. К.**, Вовк М. В. // Укр. хім. журн. – 2002. Т.68, №12. – С.93-94.  
*Внесок дисертанта: інтерпретація результатів спектральних даних, підготовка первинного варіанту статті.*
29. Черноус В. О. Синтез та гербіцидна активність нових 3-арилпіразол-4-карбонових кислот / В.О. Черноус, **М.К. Братенко**, О.М. Букачук Л.Я. Баранова, М.В. Вовк // Фізіол. актив. речовини. – 2002. –Т. 34, №2. – С. 20-22.  
*Внесок дисертанта: планування експерименту, написання первинного варіанту статті.*
30. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. XII. Хлорангидриды 4-хлортиено[2,3-с]пиразол-5-карбоновых кислот / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2003. – Т.39, вып.6. – С.942-945.  
*Внесок дисертанта: інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*
31. **Братенко М. К.** Полифункциональные пиразолы. 3. Синтез 3-(3-арил-4-формилпиразол-1-ил)пропановых кислот и их амидов / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Химия гетероцикл. соед. - 2004. - № 10. - С. 1483-1486.  
*Внесок дисертанта: інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*
32. Chornous V. O. Microwave-assisted synthesis of 3-(4-pyrazolyl)propenoic acids / V. O. Chornous, **M. K. Bratenko**, M. V. Vovk // Synth. Commun. – 2004. – Vol.34, №1. – P.79-83.  
*Внесок дисертанта: планування експерименту, аналіз та інтерпретація результатів досліджень.*
33. **Братенко М.К.** Синтез нових похідних піразоло[3,4-d]піридазину / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. К. Вовк // Журн. орган. фарм. хімії. – 2004. – Т.2, №6. – С.52-55.  
*Внесок дисертанта: постановка задачі, підготовка статті до друку.*
34. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. XIII. 3-Арил(гетерил)-4-(4-пиразолил)-3,4-дигидропиридин-2-(1H)-оны (тионы) / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2005. – Т.41, вып.1. – С.97-98.  
*Внесок дисертанта: виконання частини досліджень, інтерпретація спектральних даних.*
35. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. XIV. N-Бензил-N-[3-арил(гетерил)-4-пиразолил]метанамины и их



- производные / М.К. Братенко, О.И. Панимарчук, В.А. Черноус, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2005. – Т 41, вып.1. – С. 99-103.  
*Внесок дисертанта: планування частини експерименту, написання статті.*
36. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. XV. 3-Арил(гетерил)-1-фенил-4-пиразолилметиламины и гетерокумулены на их основе / М.К. Братенко, О.И. Панимарчук, Н.В. Мельниченко, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2005. – Т 41, вып.2. – С. 247-251.  
*Внесок дисертанта: планування, аналіз та інтерпретація результатів спектральних даних, написання статті.*
37. **Братенко М. К.** Синтез 2-арил-7-фенилпиразоло-[3,4-d[1,2]оксазин-4-(2H)онів / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // Укр.хім.журн. – 2005. – Т.71, №4. – С.113-115.  
*Внесок дисертанта: виконання частини досліджень, підготовка статті до друку.*
38. Chornous V.O. Convenient method for preparation of 4-amino-3-aryl(hetaryl)-1-phenylpyrazoles / V. O. Chornous, **М. К. Bratenko**, M. V. Vovk // Журн. орган. фарм. хім. – 2005. – Т.3, Вип. 1. – С.3-5.  
*Внесок дисертанта: планування та проведення частини експерименту, аналіз та інтерпретація результатів досліджень, написання статті.*
39. **Братенко М. К.** Синтез і протимікробна активність N[(4-піразоліл)метил] бензолсульфамідів / М.К. Братенко, В.О. Черноус, О.І.Панимарчук, М.В. Вовк, І.П. Бурденюк // Фарм. журн. – 2005. – №3. – С.73-76.  
*Внесок дисертанта: підготовка первинного варіанту статті.*
40. **Братенко М. К.** Синтез и противомикробная активность N-бензил-N-(4-пиразолилметил)бензолсульфамидов / М.К.Братенко, В.А.Черноус, О.И. Панимарчук, М.В. Вовк, И.П. Бурденюк // Хим.-фарм. журн. – 2006. – Т.40, №9. – С. 36-38.  
*Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, підготовка статті до друку.*
41. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3- гетерилпиразолы. XVI. 3-(3-Арилпиразол-4-ил)пропиновые кислоты / Братенко М. К., Черноус В. А., Вовк М. В. // Журн. орган. химии. – 2006. – Т.42, вып.5. – С.719-720.  
*Внесок дисертанта: підготовка статті до друку.*
42. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. XVII. 3-Арил-1-фенил-4-пиразолилметилсульфанил(сульфинил-, сульфонил)уксусные кислоты / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2006. – Т 42, вып.5. – С. 721-724.  
*Внесок дисертанта: аналіз спектральних даних, підготовка статті до друку.*
43. Черноус В. О. Синтез 1-арил-4-формилпиразолов из N-арилгидразонов ацетальдегида по Вильсмайеру-Хааку / В. О. Черноус, **М. К. Братенко**, М. В. Вовк // Химия гетероцикл. соед. – 2006. – №9. – С. 1428-1429.  
*Внесок дисертанта: планування, аналіз та інтерпретація результатів спектральних даних.*
44. **Братенко М. К.** Зручний метод синтезу 3-арилпіразол-4-оцтових кислот / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. фарм. хімії. – 2005. – Т3, №4. – С. 74-76.

*Внесок дисертанта: інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*

45. **Братенко М. К.** Полифункциональные пиразолы. 4. Синтез 3-[3-арил-1-(2-етоксикарбонил)пиразол-4-ил]пропеновых и пропановых кислот / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Химия гетероцикл. соед.– 2006. – №5. – С. 686-690.

*Внесок дисертанта: інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*

46. Вовк М. В. Синтез та рiстрегулююча активнiсть N-(1,3-тiазол-2-ил)-N'-(пiразол-4-ил)сечовин / М.В. Вовк, **М.К. Братенко**, В.О. Черноус, В.С. Петренко, В.В. Швартау, О.М. Денисенко // Журн. орган. та фарм. хiмiї. — 2006. — Т.4, вип. 3 (16). – С.63-67.

*Внесок дисертанта: планування експерименту, підготовка первинного варіанту статті.*

47. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. XVIII. Внутримолекулярная циклизация N-[3-(2-хлорфенил)-4-пиразолил] метиламина и его N- алкилпроизводных в 4,5-дигидро-2H-пиразоло[4,3-с]хинолины / М.К. Братенко, О.И. Панимарчук, В.А. Черноус, М.В. Вовк // Журн. орган. химии.– 2007. – Т.43, вып.8. – С. 1213-1216.

*Внесок дисертанта: постановка експериментальної задачі, підготовка статті до друку.*

48. Черноус В. О. Синтез, мембраностабілізуюча та бактерицидна активність четвертинних солей N,N-диметил-N-(пiразол-4-ил)метиламiнів / В.О. Черноус, О.І. Панiмарчук, **М.К. Братенко**, І.П. Бурденюк, І.Ф. Мешишен, М.В. Вовк // Журн. орган. фарм. хiм. – 2007.– Т. 5, № 3(19). – С.16-21.

*Внесок дисертанта: планування, аналіз та інтерпретація отриманих результатів.*

49. **Братенко М. К.** Синтез і протимікробна дія 1,3-біс(4-пiразолілметил)-2-(4-нiтрофеніл)імідазолiнів та гексагiдропіримідинiв / М.К. Братенко, О.І. Панiмарчук, В.О. Черноус, М.В. Вовк, І.П. Бурденюк // Фарм. журн. – 2007. – №5. – С.66-70.

*Внесок дисертанта: інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*

50. **Братенко М.К.** Синтез та бактерицидні властивості 2-пiразолiлзамiщених 1,3-тiазолiдин-4-онiв / М.К. Братенко, О.І. Панiмарчук, В.О. Черноус, М.В. Вовк, І.П. Бурденюк // Фарм. журн.- 2007. - №6.- С. 64-69.

*Внесок дисертанта: постановка завдання дослідження, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*

51. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. XIX. 3-Арил-4-(5-изоксазолил)пиразолы / М.К.Братенко, Ю.В. Кадельник, В.А.Черноус, М.В.Вовк // Журн. орган. химии.– 2008. – Т.44, вып.2. – С. 256-258.

*Внесок дисертанта: аналіз спектральних даних, підготовка статті до друку.*

52. **Братенко М. К.** Синтез похідних 3-[(4-піразоліл)метил]-2-феніліміно-1,3-тіазолідину / М.К. Братенко, А.М. Грозав, К.Г. Тащук., М.В. Вовк // Укр. хім. Журн. – 2009. – Т.75, №8. – С.119-123.

*Внесок дисертанта: інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*

53. Пат. 82734. Україна. МПК<sup>7</sup> C07D215/06, C07D231/54. 5-Алкіл-2-феніл-4,4-дигідро-2Н-піразоло[4,3-с]хіноліни та способи їх одержання / Вовк М.В., **Братенко М.К.**, Черноус В.О.; заявник і патентовласник Інститут органічної хімії НАН України. – №200605951; заявл. 30.05.2006; опубл. 2.05.2008, Бюл. №9. – 4 с.

*Внесок дисертанта: виконання частини експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка до друку.*

#### **Тези конференцій:**

54. **Братенко М. К.** Функціоналізовані 3-(гет)арилпіразоли / М. К. Братенко, П.В. Присяжнюк, Н. П. Волошин // XVIII Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Дніпропетровськ, 1998. – ч. 1. – С. 192.

55. Черноус В. О. Функціоналізовані піразоли. 1,3-Дизаміщені 4-піразолілізоціанати / В. О. Черноус, **М. К. Братенко**, І. Н. Чернюк // XVIII Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Дніпропетровськ, 1998. – ч. 2. – С. 416.

56. **Братенко М. К.** 3,4-Дикарбонилзамещенные пиразолы / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Халатурник, М.В. Вовк // I-ая Всероссийская конференция по химии гетероциклов: Тез. доп. – Суздаль, 2000. – С. 111.

57. Черноус В.А. Синтез пиразолил-4-карбонилзотиоцианатов и их гетероциклизации с енаминами / В.А. Черноус, **М. К. Братенко**, М. В. Вовк, П.В. Присяжнюк // I-ая Всероссийская конференция по химии гетероциклов: Тез. доп. – Суздаль, 2000. – С. 412.

58. **Братенко М. К.** 1,3-Дизаміщені 4-піразолілметилтрифенілфосфонійхлориди / М. К. Братенко, В. О. Черноус, П. В. Присяжнюк, М.В. Вовк // Хімія азотвмісних гетероциклів: Тез. доп. – Харків, 2000. – С. 109.

59. Черноус В. О. Синтез та антимікробна активність гідрзидів 1-феніл-3-арил(гетрил)піразол-4-карбонових кислот і їх похідних / В. О. Черноус, **М. К. Братенко**, І. Й. Сидорчук, М.В. Вовк // Хімія азотвмісних гетероциклів: Тез. доп. – Харків, 2000. – С. 110.

60. **Bratenko M. K.** 4-Isohiocyanatofunctionalized pyrazoles / M. K. Bratenko, V. O. Chornous, M. V. Vovk, V.A. Sukach // The International symposium devoted to the 100 anniversary of academician A. V. Kirsanov: Тез. доп. – Kyiv, 2002. – P. 104.

61. Черноус В. О. Внутрішньомолекулярна циклізація 1-(1-нафтил)-3-(4-піразоліл)попенонів у поліфосфорній кислоті / В. О. Черноус, **М. К. Братенко**, М. В. Вовк, П.В. Присяжнюк // XIX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Львів, 2001. – С. 124.

62. **Братенко М. К.** Синтез та потимікробні властивості нових піразолвмісних гідразонів 5-нітрофурфуролу та ваніліну / М. К. Братенко, В. О. Чорноус, М. В. Вовк // XIX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Львів, 2001. – С. 270.
63. Вовк М. В. Синтез та властивості гетерокумуленів ряду піразолу / Вовк М. В., Мельниченко Н. В., В. О. Чорноус, **М. К. Братенко** // XIX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Львів, 2001. – С. 427.
64. **Братенко М. К.** Новий синтез та деякі перетворення 3-Арил(гетерил)-4-оксиметилпіразолів / М. К. Братенко, В. О. Чорноус, М. В. Вовк // XIX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Львів, 2001. – С. 446.
65. **Братенко М. К.** Синтез 1-[2-ціано(карбоксі)етил]-4-формілпіразолів / М. К. Братенко, В. О. Чорноус, М. В. Вовк // XIX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Львів, 2001. – С. 447.
66. **Братенко М. К.** Хімія 4-піразолкарбальдегідів та їх похідних / М. К. Братенко, В. О. Чорноус, М. В. Вовк // Актуальні питання органічної та елементоорганічної хімії і аспекти викладання органічної хімії у вищій школі: Тез. доп. – Ніжин, 2002. – С. 25.
67. **Bratenko M. K.** The synthesis of 4-pyrazolmethylamines / M. K. Bratenko, O.I. Panimarchuk, V. O. Chornous, M.V. Vovk // International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles: Тез. доп. – Kharkiv, 2006. – P. 155.
68. **Bratenko M. K.** The aspects of 4-pyrazolecarbaldehydes synthetic use / M. K. Bratenko, V. O. Chornous, M. V. Vovk // International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles: Тез. доп. – Kharkiv, 2003. – P. 45.
69. **Братенко М. К.** Синтез потенційних хелатних лігандів – N,N'-біс[феніл(1-арил-4-карбоксіпіразоліл-3-)метил]етилендіамінів / М. К. Братенко, В. О. Чорноус, К. Г. Тащук, М.В. Вовк // XX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Одеса, 2004. – С. 123.
70. **Братенко М. К.** Створення комбінаторної бібліотеки на основі 1-(2-ціанетил)-3-арил(гетерил)піразол-4-карбальдегідів / М. К. Братенко, В. О. Чорноус, П. В. Присяжнюк, М.В. Вовк // XX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Одеса, 2004. – С. 124.
71. Панімарчук О.І. Синтез та бактерицидна активність нових сульфаніламідів ряду піразолу / О. І. Панімарчук, В. О. Чорноус, **М. К. Братенко**, М.В. Вовк // XX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Одеса, 2004. – С. 394.
72. Чорноус В.О. Ефективний синтез 1,3-дизаміщених 4-амінопіразолів / В. О. Чорноус, **М. К. Братенко**, М. В. Вовк // XX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Одеса, 2004. – С. 585.
73. Чорноус В. О. Тіоаміди піразол-4-карбонових та оцтових кислот / В. О. Чорноус, О. І. Панімарчук, **М. К. Братенко**, М.В. Вовк // XX

- Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Одеса, 2004. – С. 586.
74. **Братенко М. К.** Синтетичний потенціал 4-піразолкарбальдегідів / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // Домбровські хімічні читання: Тез. доп. – Чернівці, 2005. – С. 31.
75. Панімарчук О.І. Синтез та бактерицидна активність піразолвмісних четвертинних амонійних солей / О. І. Панімарчук, **М. К. Братенко**, В. О. Черноус, М.В. Вовк, К.Г. Ташук // Домбровські хімічні читання: Тез. доп. – Чернівці, 2005. – С. 105.
76. **Bratenko M. K.** New method of synthesis of 4,5-dihydro-2,4-pyrazolo[4,3-c]quinolines / M. K. Bratenko, O.I. Panimarchuk, V. O. Chornous, M. V. Vovk // International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles: Тез. доп. – Kharkiv, 2006. – P. 162.
77. Chornous V. O. Synthesis and properties of 1,3-disubstituted 4-pyrazolyldiazonium boronfluorides / V. O. Chornous, O.I. Panimarchuk, **М. К. Bratenko**, M.V. Vovk // International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles: Тез. доп. – Kharkiv, 2006. – P. 163.
78. **Братенко М. К.** 4-Піразолкарбальдегіди як прекурсори в синтезі піразолвмісних гетероциклів / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // III Всеукраїнська конференція „Домбровські читання”: Тез. доп. – Тернопіль, 2007. – С. 16.
79. Панімарчук О. І. Синтез і властивості 4-аміно- та 4-метиламінопіразолів / О. І. Панімарчук, **М. К. Братенко**, В. О. Черноус, М.В. Вовк // III Всеукраїнська конференція „Домбровські читання”: Тез. доп. – Тернопіль, 2007. – С. 27.
80. **Братенко М. К.** Методи синтезу азолів, розділених етиленовим мостиком / М. К. Братенко, В. О. Черноус, П. В. Присяжнюк // III Всеукраїнська конференція „Домбровські читання”: Тез. доп. – Тернопіль, 2007. – С. 58.
81. **Братенко М. К.** Синтез та антимікробні властивості піразолвмісних тіазолінонів / М. К. Братенко, В. О. Черноус, К. Г. Ташук, І.П. Бурденюк // III Всеукраїнська конференція „Домбровські читання”: Тез. доп. – Тернопіль, 2007. – С. 59.
82. Братенко М. К. Синтез 3-арил-4-(5-ізоксазоліл)піразолів / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // XXI Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Чернігів, 2007. – С. 108.
83. Панімарчук О. І. Синтез, бактерицидна та мембраностабілізуюча дія піразолвмісних амонійних солей / О. І. Панімарчук, **М. К. Братенко**, В. О. Черноус, М.В. Вовк // XXI Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Чернігів, 2007. – С. 259.
84. Barus M. M. New 3,4-Bifunctionally substituted pyrazoles / M. M. Barus, **М. К. Bratenko**, K. H. Taschuk, M.V Vovk // V International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles: Тез. доп. – Kharkiv, 2009. – P. 19.

85. Барус М. М. Экологически чистый синтез 1-арил-3,4-пирозолдикарбоновых кислот / М. М. Барус, М. К. Братенко, К. Г. Тащук, М. В. Вовк // Новые направления в химии гетероциклических соединений: Тез. доп. – Кисловодск, 2009. – С.261.

## АНОТАЦІЯ

### **Братенко М.К. 4-Карбофункціоналізовані піразоли - Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 - органічна хімія. – Національний університет “Львівська політехніка”, Львів, 2010.

Дисертація присвячена розробці комплексного підходу до цілеспрямованої трансформації карбофункціоналізованих угруповань в положенні 4 піразольного ядра з метою конструювання біологічно активних ациклічних та гетероциклічних ансамблів та конденсованих систем. Розроблена методологія синтетичного застосування 4-формілпіразолів та продуктів їх конденсації з низкою N- та C- нуклеофілів для побудови складних та перспективних біологічно активних молекул: піразоло[3,4-d]піридазинів, первинних, вторинних, третинних 4-піразолілметиламінів, 4-піразолілтіазолідин-4-онів, піразоліл-4-амінометилфосфонових кислот, піроло[2,3-d]піразолів, 5-(піразол-4-іл)-2-піразолінів, 4-(5-ізоксазоліл)піразолів, (піразол-4-іл)3,4-дигідропіримідин-2-онів(тіонів).

Оптимізовано відомі та розроблено альтернативні високопродуктивні методи отримання 4-піразолкарбонових, піразол-4-оцтових, 3-(піразол-4-іл)пропенових, 2-(бензоїламіно)-3-піразол-4-ілпропанових, 2-аміно-3-(піразол-4-іл)пропанових кислот та вивчено їх хімічні властивості і напрямки синтетичного застосування.

Встановлено, що піразол-4-карбонові кислоти та 4-амінометилпіразоли є зручними базовими системами для отримання високореакційних електрофільних реагентів: 4-ізоціанатопіразолів, 4-ізоціанатометилпіразолів, 4-карбонілізотіоціанатопіразолів, 4-ізотіоціанатометилпіразолів. Систематично досліджено поведінку отриманих електрофілів по відношенню до типових нуклеофільних реагентів.

Розроблено зручний і ефективний підхід до важкодоступних високореакційних 4-хлорометилпіразолів, на основі яких вперше отримані синтетично перспективні реагенти: 4-піразолілметилтрифенілфосфонієві солі, -тіоли, -тіо(ізотіо)ціанати, -азиди, -іміди, -ізоціанати, -ціаніди.

Запропоновано нову методологію синтезу біологічно активних 4,5-дигідро-2H-піразоло[4,3-c]хінолінів, яка ґрунтується на внутрішньо-молекулярному арилюванні N-алкіл[3-(2-хлорфеніл)-4-піразоліл]метиламінів.

**Ключові слова:** 4-карбофункціональні похідні піразолу, 4-піразолкарбальдегіди, 4-піразолкарбонові кислоти, 4-хлорометилпіразоли, 4-амінометилпіразоли, 4-гідроксиметилпіразоли, 3-(піразол-4-іл)пропенові кислоти.

## АННОТАЦІЯ

**Братенко М.К. 4-Карбофункціоналізовані піразоли** - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия. - Национальный университет "Львовская политехника", Львов, 2010.

Диссертация посвящена созданию комплексного подхода к целенаправленной трансформации карбофункціоналізованих группировок в положении 4 пиразольного ядра с целью конструирования биологически активных ациклических и гетероциклических систем. Разработана методология синтетического применения 4-формилпиразолов и продуктов их конденсации с рядом N- и C-нуклеофилов для создания сложных и перспективных биологически активных молекул: азинов, первичных, вторичных, третичных 4-пиразолилметиламинов, пиразолил-4-аминометилфосфоновых кислот, N-(4-пиразолилметил)сульфамидов, четвертичных аммониевых солей; ансамблей гетероциклических систем – 2-(4-пиразолил)тиазолидонов-5, 5-(пиразол-4-ил)-2-пиразолинов, 4-(5-изоксазолил)пиразолов, (пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиримидин-2-онов(тионов), 1,3-ди(4-пиразолилметил)имидазолидинов, 1,3-ди(4-пиразолилметил)гексагидропиримидинов, (пиразол-4-ил)2,3-дигидрофеналенонов; конденсированных гетероциклических систем - пиразоло[3,4-d]пиридазинов, пиразоло[3,4-d]оксазинов, пироло[2,3-d]пиразолов, 4-оксофеналено[2,3-c]пиразолов, бензо[h]пиразоло[4,3-c]изохинолинов, тиено[2,3-d]пиразолов.

Оптимизированы известные и разработаны альтернативные высокопроизводительные методы получения 4-пиразолкарбоновых, пиразол-4-уксусных, 3-(пиразол-4-ил)пропеновых, 3-(пиразол-4-ил)пропиновых, 2-[(бензоиламино)пиразол-4-ил]пропановых, 2-амино-3-(пиразол-4-ил)пропановых, 3-(пиразол-4-ил)-2-оксопропановых кислот. Изучены их химические свойства и пути синтетического применения.

Установлено, что пиразол-4-карбоновые кислоты и 4-аминометилпиразоли являются удобными базовыми системами для получения високореакционных электрофильных реагентов: 4-изоцианатопиразолов, 4-изоцианатометилпиразолов, 4-карбонилзотиоцианатопиразолов, 4-изотиоцианатометилпиразолов. Систематически исследовано поведение полученных электрофилов по отношению к классическим нуклеофильным реагентам.

Разработан удобный и высокопроизводительный подход к синтезу труднодоступных високореакционных 4-хлорметилпиразолов, использова-

ние которых позволило впервые получить синтетически перспективные реагенты: 4-пиразолилметил-трифенилфосфониевые соли, -тиолы, -тио(изотио)цианаты, -азиды, -имиды, -изоцианаты, -цианиды и изучить их химические свойства.

Конденсацией 4-меркаптометилпиразолов с монохлоруксусной кислотой синтезированы ранее неизвестные 4-пиразолилметилсульфанилуксусные кислоты, для которых отработаны оптимальные условия превращения в 4-метилсульфинилуксусные и 4-метилсульфонилуксусные кислоты.

Предложена новая методология синтеза биологически активных 4-дигидро-2H-пиразоло[4, 3-с]хинолинов, которая базируется на внутримолекулярном арилировании N-алкил[3-(2-хлорфенил)-4-пиразолил]метиламинов.

Среди синтезированных соединений выявлены вещества с высокой антимикробной, мембраностабилизирующей, сперматоцидной а также гербицидной и рострегулирующей активностью.

**Ключевые слова:** 4-карбофункционализованные производные пиразола, 4-пиразолкарбальдегиды, 4-пиразолкарбоновые кислоты, 4-хлорометилпиразолы, 4-аминометилпиразолы, 4-гидроксиметилпиразолы, 3-(пиразол-4-ил)пропеновые кислоты.

## ANNOTATION

### **Bratenko M.K. 4-Carbofunctionalized pyrazoles. – Manuscript.**

Dissertation for a Doctor of Sciences Degree in Chemistry by speciality 02.00.03 – Organic Chemistry. – Lviv Polytechnic National University, Lviv, 2010.

The dissertation deals with issues of developing an integrated approach to the purposeful transformation carbofunctionalized groups with the pyrazole nucleus position 4 in order to design biologically active acyclic and heterocyclic ensembles and condensed systems. The following methodology of the use of synthetic 4-formylpyrazoles and products of their condensation with a N and C nucleophiles for the construction of complex and promising biologically active molecules has been developed: pyrazolo[3,4-d]pyridazines, primary, secondary, tertiary, 4-pyrazolylmethylamines, 4-pyrazolylthiazolidin-4-ones, pyrazolyl-4-aminomethylphosphonic acids, pyrrolo[2, 3-d] pyrazoles, 5-(pyrazol-4-yl)-2-pyrazolines, 4-(5-isoxazole)pyrazoles, (pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrimidine-2(thiones). Optimized known and developed alternative methods of obtaining high-performance 4-pyrazolecarboxylic, pyrazol-4-acetic, 3-(pyrazol-4-yl)propenoic, 2-[(benzoylamino)pyrazol-4-yl] propanoic, amino-3-(pyrazol-4-yl)propanoic acid. Their chemical properties and the direction of synthetic applications has been studied. It has been established that pyrazole-4-carboxylic acid and 4-aminomethylpyrazoles are convenient systems for basic highly reactive electrophilic reagents: 4-isocyanatopyrazoles 4-isothiocyanatomethyl-



pyrazoles, 4-carbonylthiocyanatopyrazoles, 4-isothiocyanatomethylpyrazoles. A systematic study of the behavior obtained electrophiles in relation to the classical nucleophiles has been performed. A convenient and highly productive approach to the synthesis of highly reactive 4-chloromethylpyrazoles, the use of which has allowed for the first time to obtain synthetically promising reagents has been developed: 4-pyrazolymethyltriphenylphosphones salts, -thiols, thio-(isothio)cyanates, -azido, -imides, isocyanates, -cyanides. A new method for the synthesis of biologically active 4-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-c]quinolines which is based on the intramolecular arylation N-alkyl [3-(2-chlorophenyl)-4-pyrazolyl]methylamine has been developed.

**Key words:** 4-carbosubstituted derivatives of pyrazole, 4-pyrazolecarbaldehydes, 4-pyrazolecarboxylic acid, 4-chloromethylpyrazoles, 4-aminomethylpyrazoles, 4-hydroxymethylpyrazoles, 3-(pyrazol-4-yl)propenoic acid.