

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ „ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

**БАРУС МАРІАННА МАРИНІВНА**

УДК 547.771 + 547.412.11 + 547.233 + 547.491.3 + 547.824

**ЕСТЕРИ 4-ФОРМІЛПІРАЗОЛ-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ У  
СИНТЕЗІ НОВИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТА  
КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛУ**

02.00.03- органічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Львів - 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі медичної та фармацевтичної хімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» Міністерства охорони здоров'я України

**Науковий керівник:** доктор хімічних наук, професор  
**Вовк Михайло Володимирович,**  
Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ,  
заступник директора з наукової роботи,  
завідувач відділу механізмів органічних реакцій

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор  
**Лубенець Віра Ільківна,**  
Національний університет "Львівська політехніка" МОН України,  
професор кафедри технології біологічно активних  
сполук, фармації та біотехнології

доктор хімічних наук, професор  
**Матійчук Василь Степанович,**  
Львівський національний університет ім. І. Франка МОН України,  
професор кафедри органічної хімії

Захист відбудеться «4» березня 2016 р. о 16<sup>00</sup> год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" за адресою: 79013, м. Львів, пл. Св. Юра, 3/4, ауд. 240

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету „Львівська політехніка” за адресою: 79013, м Львів, вул. Професорська, 1.

Автореферат розісланий «2» лютого 2016 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



О. Г. Будішевська

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Незважаючи на значні успіхи у розробці методів синтезу гетероциклічних сполук та вивченні їх хімічних властивостей, подальші дослідження у цій галузі органічної хімії спрямовані на пошук та створення біоактивних сполук на основі хімічної модифікації перспективних структурних блоків. Переконливим доказом цього є той факт, що понад 80 % із 1070 найчастіше вживаних лікарських препаратів є представниками гетероциклічних систем. В ряду нітрогеновмісних гетероциклів особлива роль належить сполукам піразолу, які є основою багатьох високоефективних медичних препаратів, зокрема, нестероїдних протизапальних засобів „Лозанолак” та „Целекоксіб”, а також засобів захисту рослин „Біксафен”, „Седоксан”, „Ізопіразам”.

Сучасні тенденції інтенсивного розвитку хімії піразолу в першу чергу пов'язані із здобутками в області поліфункціональних піразольних субстратів, які є ключовими об'єктами для конструювання нових біоактивних об'єктів. Саме тому дослідження, спрямовані на створення методів одержання 3,4-біфункціональних піразолів з метою розробки на їх базі нових конденсованих та гібридних структур для біомедичного скринінгу є науково обґрунтованою та актуальною проблемою.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалася в рамках наукових тем кафедри медичної та фармацевтичної хімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» „Синтез функціоналізованих азолів, як базових систем для спрямованого пошуку фармакологічно активних сполук” (№ державної реєстрації 0110U003080) та „Молекулярний дизайн біоактивних систем на основі функціоналізованих азолів” (№ державної реєстрації 0115U002770).

### **Мета і задачі дослідження.**

Мета роботи полягала у розробці на основі естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот їх 3,4-біфункціональних похідних, як перспективних системних блоків для отримання конденсованих та гібридних піразольних структур, дослідженні їх будови, фізичних і хімічних властивостей та біологічної активності.

Для досягнення поставленої мети передбачалось вирішити наступні завдання:

- Розробити нові та удосконалити відомі методи синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот.
- Розкрити синтетичний потенціал базових естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот для отримання низки нових типів конденсованих піразоло[4,3-*d*]піримідинів, тієно[3,4-*c*]піразолонів, піразоло[3,4-*e*][1,2,3]-триазоло[1,5-*a*][1,3]діазепінів, піразоло[3,4-*d*][1,3]оксазінів та гібридних систем.
- Провести біологічний скринінг деяких типів синтезованих сполук.

*Об'єкт дослідження:* методи синтезу, хімічні, біологічні властивості 3,4-біфункціональних піразолів та їх конденсованих і гібридних похідних.

*Предмет дослідження:* естери 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та їх функціоналізовані похідні.

**Методи дослідження:** Основні результати роботи отримано шляхом використання методів органічного синтезу, сучасних фізико-хімічних та медико-біологічних методів дослідження сполук. Планування синтезу здійснювалось з допомогою електронних баз даних Beilstein та Chemical Abstracts. Індивідуальність отриманих сполук доводилась методами ТШХ та хроматомас-спектрометрії, а склад – результатами елементного аналізу. Структура проміжних і цільових сполук встановлювалась методами ІЧ-, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  спектроскопії та хроматомас-спектрометрії. Антимікробну дію досліджуваних речовин вивчали на тест-культурах мікроорганізмів з використанням одноразових полістиролових планшетів за допомогою методу двократних серійних розведень. Гіпоглікемічну активність отриманих сполук досліджували на білих безпородних мишах обох статей масою 20-30 г.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Удосконалено метод одержання деяких відомих та розроблено новий підхід до синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот, що зробило їх доступними об'єктами для хімічних та біологічних досліджень.

Досліджена реакційна здатність естерної групи у положенні 3 піразольного циклу у поєднанні із альдегідною, карбоксильною, гідроксиметильною та хлорометильною групами в четвертому положенні і показано, що така комбінація замісників приводить до надзвичайно цікавих п'яти-, шести- та семичленних гетероциклічних систем.

Запропоновано новий спосіб одержання 1-арил-3,4-піразолдикарбонових кислот, який ґрунтується на одночасному окисненні та омиленні естерів 1-арил-4-формілпіразол-3-карбонових кислот розчином пероксиду водню у лужному середовищі.

Розроблено препаративно зручний спосіб одержання 4-дифлуорометил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот, який передбачає флуорування альдегідної групи етилових естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот діетиламіносультрифуртрифлуоридом з подальшим лужним гідролізом естерної групи.

Шляхом послідовної перефункціоналізації етоксикарбонільної групи до карбоксильної та хлорометильної групи до меркаптометильної естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот із їх подальшою внутрішньомолекулярною циклоконденсацією розроблено ефективний метод синтезу 2,4-дигідро-6*H*-тієно[3,4-*c*]піразол-6-онів.

Показано, що етилові естери 1-арил-4-ізоціанатопіразол-3-карбонових кислот є новими зручними реагентами для синтезу потенційно біоактивних 6-алкіл-2-арил-2*H*-піразоло[4,3-*d*]піримідин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів.

Розроблено метод синтезу етилових естерів 4-(азидометил)піразол-3-карбонових кислот та встановлено, що їх тандемна конденсація із ціаноацетамидами є ефективним варіантом однореакторного синтезу похідних раніше невідомої гетероциклічної системи піразоло[3,4-*e*][1,2,3]тріазоло[1,5-*a*][1,3]діазепінів.

Циклоконденсацією етил 4-формілпіразол-3-карбоксилатів із етилацетоацетатом та амонію ацетатом або сечовиною синтезовані відповідно 4-[(3-етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилати та

4-[(3-етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-3,4-дигідропіримідин-5-карбоксилати, які відзначаються протибактеріальною та протигрибковою активністю.

Встановлено, що етилові естери 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонової кислоти є зручними субстратами у синтезі біоперспективних 1-алкіл(арил)-3-[4-(гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовин, який реалізується через стадії *in situ* генерованих 4-гідроксиметил-3-ізоціанатопіразолів та піразолооксазинонів.

Алкілуванням *N*-диметиламіноалкіл-*N'*-[4-(гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовин естерами хлороцтової кислоти із ліпофільними спиртовими залишками, синтезовані нові катіоногенні *N*-алкіл(диметилалкоксиацетиламонійхлорид)-*N'*-[4-(гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовини із вираженою антимікробною активністю.

Здійснено синтез нових гібридних структур із 1,3-тіазолідинового та піразольного циклів, який ґрунтується на взаємодії 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та їх етилових естерів із тіосемикарбазидом та подальшою циклоконденсацією утворених 4-піразолілтіосемикарбазонів із дітилацетилен-дикарбоксилатом. Встановлено, що синтезовані 5-[(1-арил-1*H*-піразол-4-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они викликають гіпоглікемічний дозозалежний ефект у мишей, який суттєво перевищує цукрознижувальну дію референтного препарату піоглітазону.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає у розробленні методів синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот – ефективних реагентів для гетероциклізацій, які можуть бути використані для створення комбінаторних бібліотек піразоловмісних сполук з метою дослідження їх біологічної активності.

Запропоновано препаративно зручний та екологічно безпечний спосіб одержання естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот. Виявлено, що етилові естери 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот є ефективними субстратами для конструювання сполук із вираженими протимікробними та гіпоглікемічними властивостями.

**Особистий внесок здобувача.** Аналіз та систематизація літературних даних, експериментальна частина роботи, аналіз та інтерпретація спектральних даних, висновки щодо структури синтезованих речовин зроблені особисто здобувачем.

Постановка завдань та обговорення результатів досліджень проводились разом із науковим керівником д.х.н., професором М. В. Вовком та д.х.н., професором М. К. Братенком. Синтез 4-дифлуорометил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот здійснено у співпраці з к.х.н. А. В. Бездудним. Дослідження протимікробної та протигрибкової активності синтезованих сполук проведено у співпраці з к.м.н., доц. Д. В. Ротар та к.м.н. І. П. Бурденюком, а гіпоглікемічної дії - д.м.н. О. К. Ярошем, к.х.н. Р. В. Родіком та пров. інж. О. М. Денисенко.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації були представлені на IV Українській конференції “Домбровські хімічні читання” (м. Львів, 2010 р.), XXII та XXIII Українських конференціях з органічної хімії (м. Ужгород, 2010 р., м. Чернівці, 2013 р.), V Міжнародній конференції “Хімія азотовмісних гетероциклів” (м. Харків, 2009 р.), Міжнародній конференції “Новые

направлення в хімії гетероциклічних сполук” (м. Кисловодськ, Росія, 2009 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 статей, з яких 5 статей у фахових виданнях України та 6 статей в іноземних виданнях, тези 5 доповідей на конференціях та отримано 1 патент України на винахід та 2 патенти України на корисну модель

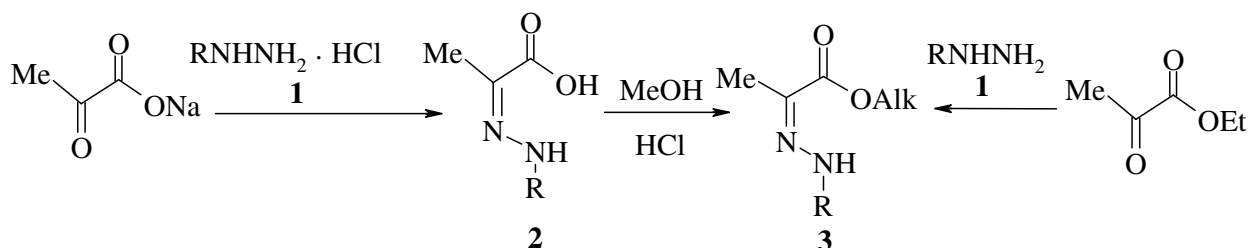
**Структура і обсяг роботи.** Дисертація складається зі вступу, 4 розділів, висновків, списку використаної літератури, що нараховує 215 найменувань. Основний зміст викладений на 171 сторінці, містить 57 таблиць та 2 рисунки.

У першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються методів одержання, хімічних властивостей та біологічної активності естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот. Другий розділ присвячений розкриттю синтетичного потенціалу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та їх похідних. Предметом третього розділу є літературна довідка щодо біоперспективності досліджуваного типу речовин та вивчення біологічного потенціалу синтезованих сполук. У четвертому розділі описано методи та результати експерименту.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

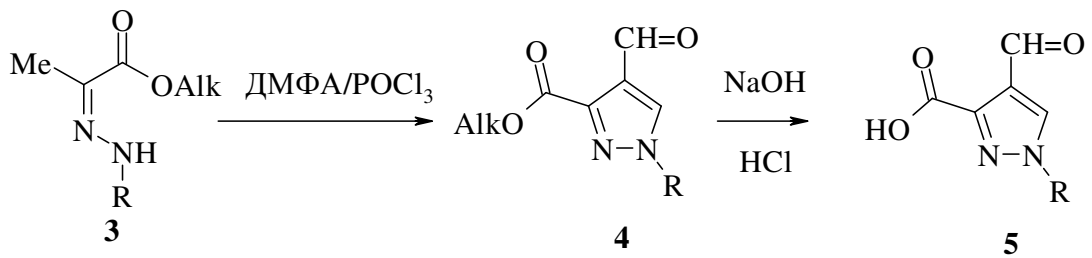
### СИНТЕЗ ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ 4-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛ-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Нами розроблено вдосконалений метод синтезу N-арилгідразонів естерів пірвіноградної кислоти. Показано, що для цієї цілі більш зручним є використання замість самої малостійкої кислоти або її дорогого естеру стабільної і дешевої натрієвої солі, яка у водному середовищі гладко реагує із гідрохлоридами арилгідразинів **1** із утворенням гідразонів **2**. Останні без додаткової очистки в насиченому хлороводнем розчині метанолу перетворені в гідразони метилового естеру пірвіноградної кислоти **3** (спосіб а). Низка N-метил та N-арилгідразонів етилових естерів **3** також була отримана класичним методом (спосіб б) із етилового естеру пірвіноградної кислоти із використанням гідразинів **1**.



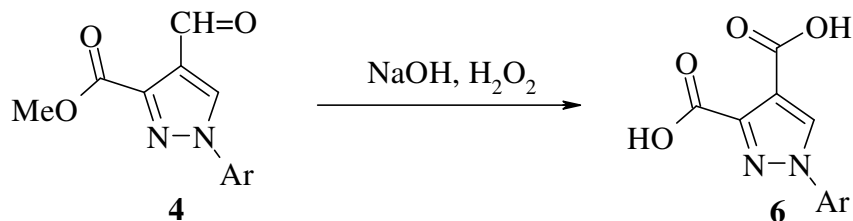
**1-3**, Alk = Me, Et; R = Me, Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOMe, 2-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>

Як метилові, так і етилові естери в умовах реакції Вільсмейєра-Хаака піддавались циклізації до альдегідоестерів **4**, гідролізом яких отримані кислоти **5**.



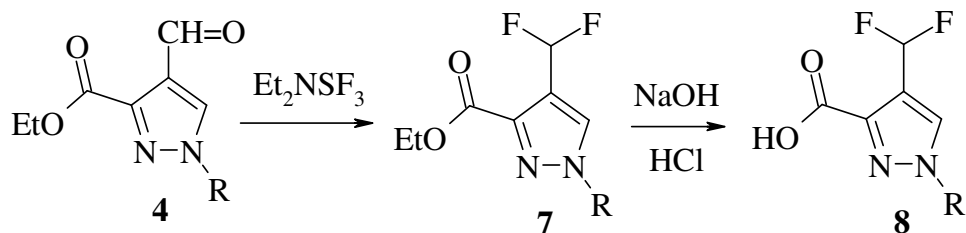
**4**, Alk = Me, R=Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOMe (д), 2-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>; Alk=Et, R=Me, Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>; **5**, R = Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH, 2-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>

Для синтезу піразол-3,4-дикарбонових кислот запропоновано екологічно привабливий підхід, який базується на використанні доступних алкілових естерів 1-арил-4-форміліпіразол-3-карбонових кислот **4**. Знайдено, що альдегідоестери **4** при послідовній обробці водним розчином NaOH при 40-50°C і 30%-ним перексидом водню при кімнатній температурі легко перетворюються в 1-арилпіразол-3,4-дикарбонові кислоти **6** із практично кількісними виходами.



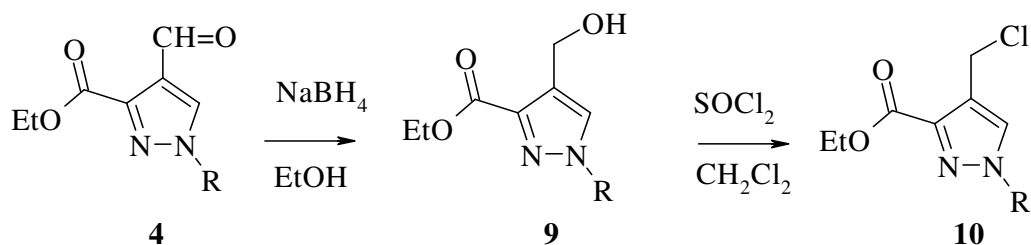
**4**, Ar = Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO(O)CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>; **6**, Ar=Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-HO(O)CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>

З урахуванням біофорного характеру дифлуорометильної групи, актуальним завданням є її введення у структуру піразольного фрагмента. Субстратами для такої реакції були обрані етил 4-форміліпіразол-3-карбоксилати **4**, які взаємодіють із диетиламіносурфуртрифлуоридом в м'яких умовах із утворенням із виходами 68-75% 4-дифлуорометилпіразол-3-карбоксилатів **7**. В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах останніх області 9-10 м.ч. відсутні синглети СН-протонів формільної групи і наявні триплети протонів групи CHF<sub>2</sub> в діапазоні 7.12-7.18 м ч. Обробка отриманих естерів 10%-ним розчином натрій гідроксиду при кімнатній температурі, а затім подальше підкислення реакційної суміші 20%-ною хлоридною кислотою дозволяє гладко перевести їх у відповідні кислоти **8**, які були виділені із виходами 86-92%.



**4**, R = Me, Ph, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **7-8**, R=Me, Ph, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

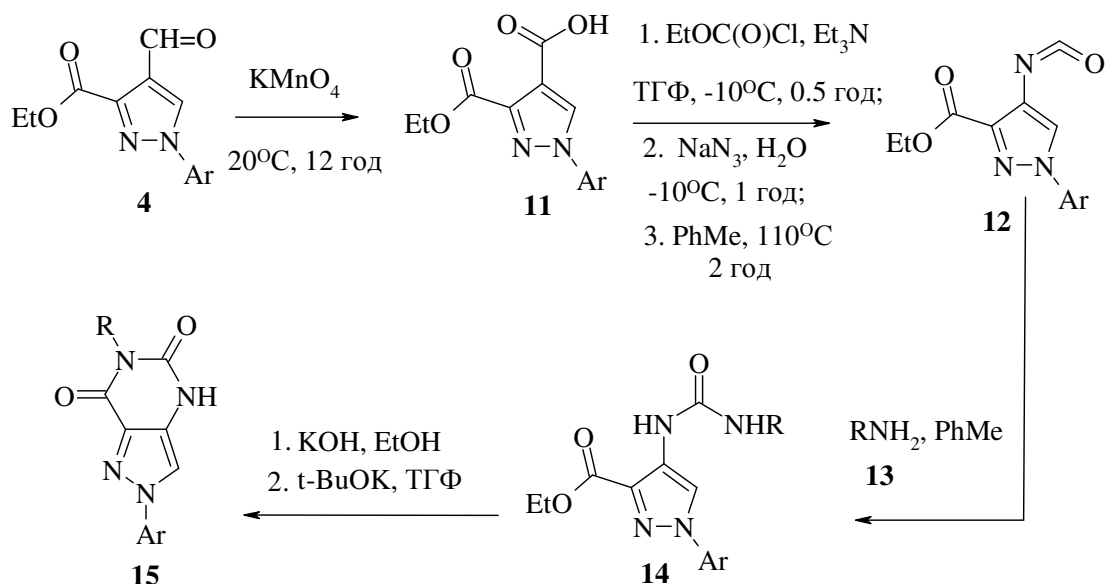
Естери 4-гідрокси(хлоро)метилпіразол-3-карбонових кислот видаються ефективними синтетичними блоками для подальших різноманітних перетворень, і в першу чергу, гетероциклізацій. Розроблений нами препаративний метод отримання 4-гідроксиметилпохідних **9** включає в себе селективне відновлення альдегідної групи альдегідоестерів **4** натрій боргідридом в етанолі. Сполуки **9** при обробці хлористим тіонілом в дихлорометані легко перетворюються в 4-хлорометилпохідні **10**.



**4**, R = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **9**, R = Me, Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **10**, R=Me, Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

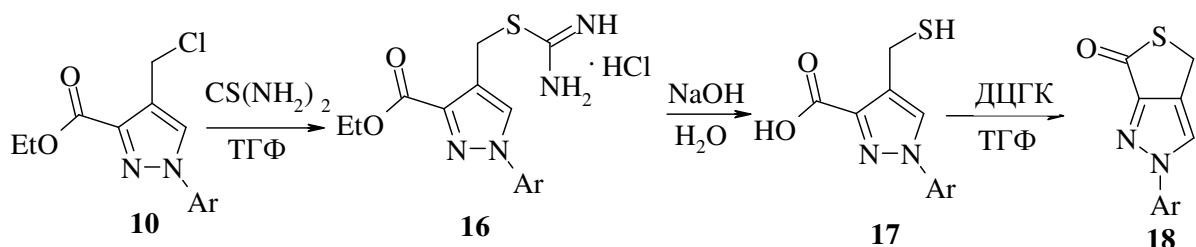
Синтетичний потенціал отриманих біфункціональних похідних піразолу був наглядно розкритий на низці оригінальних гетероциклізацій. Зокрема, для конструювання біоперспективних 6-алкіл-2-арилпіразоло[4,3-*d*]піримідин-5,7-діонів **15** нами запропонований варіант, який передбачає використання в ролі ключових будівельних блоків етилових естерів 4-ізоціанатопіразол-3-карбонової кислоти **12**. Останні гладко утворюються модифікованою реакцією Курціуса із 3-етоксикарбонілпіразол-4-карбонових кислот **11**, синтезованих у свою чергу окисненням доступних естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот **4**. Показано, що використання 4-ізоціанатопіразолів **12** має суттєву перевагу порівняно із описаними в літературі 4-амінопіразолами, оскільки дозволяє при взаємодії з первинними амінами одержувати широкий набір піразолілсечовин **14**, в тому числі і тих, що містять в уреїдному фрагменті N-алкілфункціоналізовані замісники. Наявність останніх є принципово важливим для подальшої різноманітної модифікації піразоло[4,3-*d*]піримідинової системи.





**11-12**, Ar = Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **14**, Ar = Ph, R = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, PhCH<sub>2</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, *цикло*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = PhCH<sub>2</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;  
**15**, Ar = Ph, R = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, PhCH<sub>2</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, PhCH<sub>2</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

Нами запропоновано новий варіант тієноанелювання до піразольного циклу і продемонстрована легкість побудови тієно[3,4-*c*]піразольного циклу на базі естерів 4-хлорометилпіразол-3-карбонових кислот **10**. Їх взаємодією із тиосечовиною майже з кількісним виходом одержані тиуронієві солі **16**, лужний гідроліз яких дає 4-сульфанілметилпіразол-3-карбонові кислоти **17**. Останні представляють собою модель біфункціональної електрофільно-нуклеофільної системи і під дією конденсуючого реагента дициклогексилкарбодііміду (ДЦГК) в ТГФ піддаються внутрішньомолекулярній циклізації із утворенням 2,4-дигідро-6*H*-тієно[3,4-*c*]піразол-6-онів **18** з виходами 63-77 %.

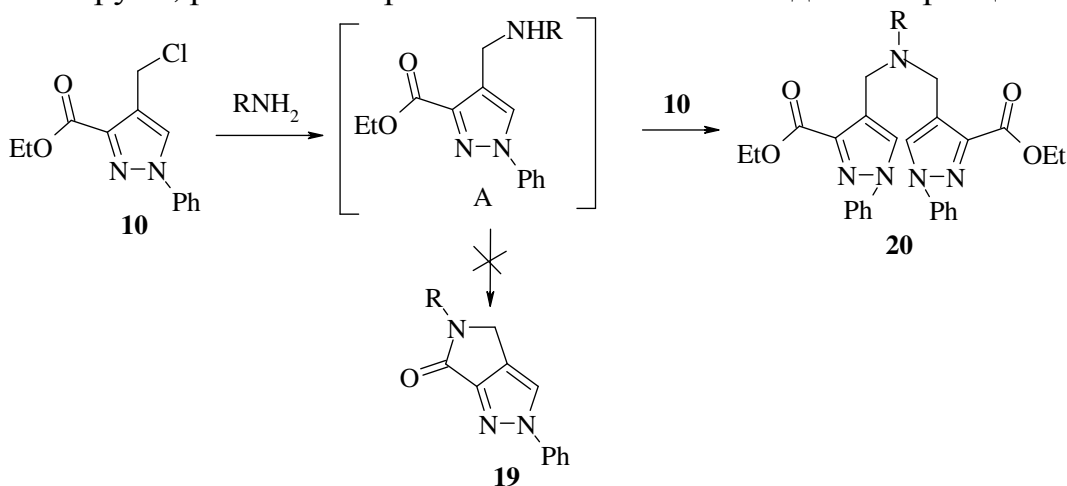


**17-19** Ar = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Можна було очікувати, що при взаємодії етилового естеру 1-феніл-4-хлорометилпіразол-3-карбонової кислоти **10** з аміаком та первинними аліфатичними амінами матиме місце первинне N-алкілювання з утворенням амінів типу **A**, подальше внутрішньомолекулярне N-ацилювання яких буде приводити до

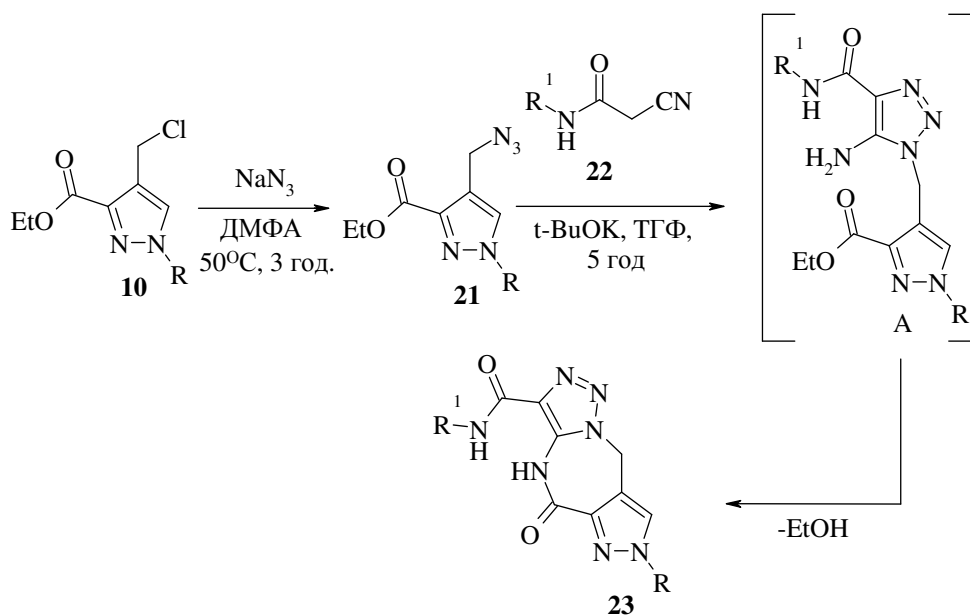
формування 4,5-дигідропіроло[3,4-с]піразолів **19**. Одначе, як виявилось, реакція вказаного 4-хлорметилпіразолу із 25%-ним водним аміаком або амінами в розчині киплячого ацетонітрилу, незалежно від співвідношення реагентів, приводить до біс(піразолілметил)амінів **20**. У препаративному плані найбільш оптимальним є співвідношення реагента **10** та амінів або аміаку 2:1, при якому виходи цільових сполук сягають 80%. Виявлена схема взаємодії, найочевидніше, зумовлена недостатньою електрофільністю етоксикарбонільної групи проміжних сполук типу **A**, що створює вагомні перешкоди для замикання піролідинового циклу. Натомість, за рахунок їх підвищеної, порівняно з вихідними амінами, основності відбувається вторинне N-алкілювання.

Зазначимо, що аміни **20** є структурними аналогами піразольних триподів - відомих комплексоутворювачів іонів важких і лужних металів. Наявність у них етоксикарбонільних замісників, котрі можуть бути легко перетворені в полярні карбоксильні групи, робить їх перспективними об'єктами для екстракції катіонів.



**20**, R = H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$

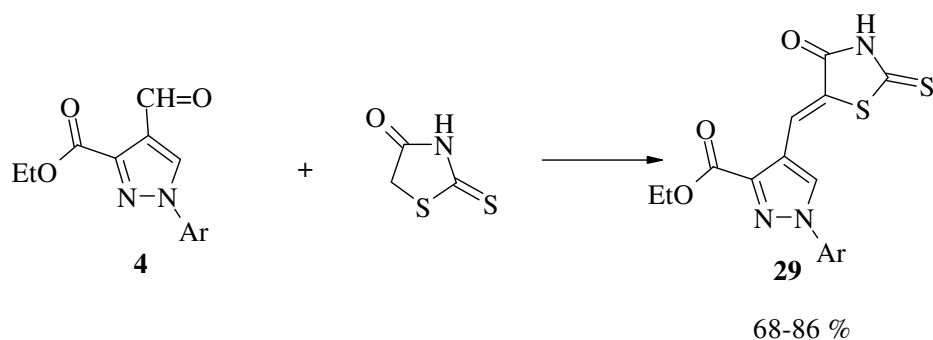
Естери 4-(азидометил)піразол-3-карбонових кислот **21**, які практично із кількісними виходами отримуються із хлорометилпохідних **10**, реагують з ціаноацетамідами **22** у киплячому ТГФ у присутності калій *трет*-бутилату і утворюють з виходами 53-67 % аміді піразоло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]діазепін-3-карбонових кислот **23**. Знайдене перетворення є прикладом тандемної реакції, яка розпочинається із циклоприєднання до азидогрупи генерованого з ціаноацетаміду карбаніона і утворення проміжного поліфункціонального триазолу **A**, схильного до формування діазепінового циклу за рахунок внутрішньомолекулярної атаки триазольної аміногрупи на етоксикарбонільну групу піразольного циклу.



**21**, R = Me, Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **23**, R = Me, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); R = Ph, R<sup>1</sup> = H, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

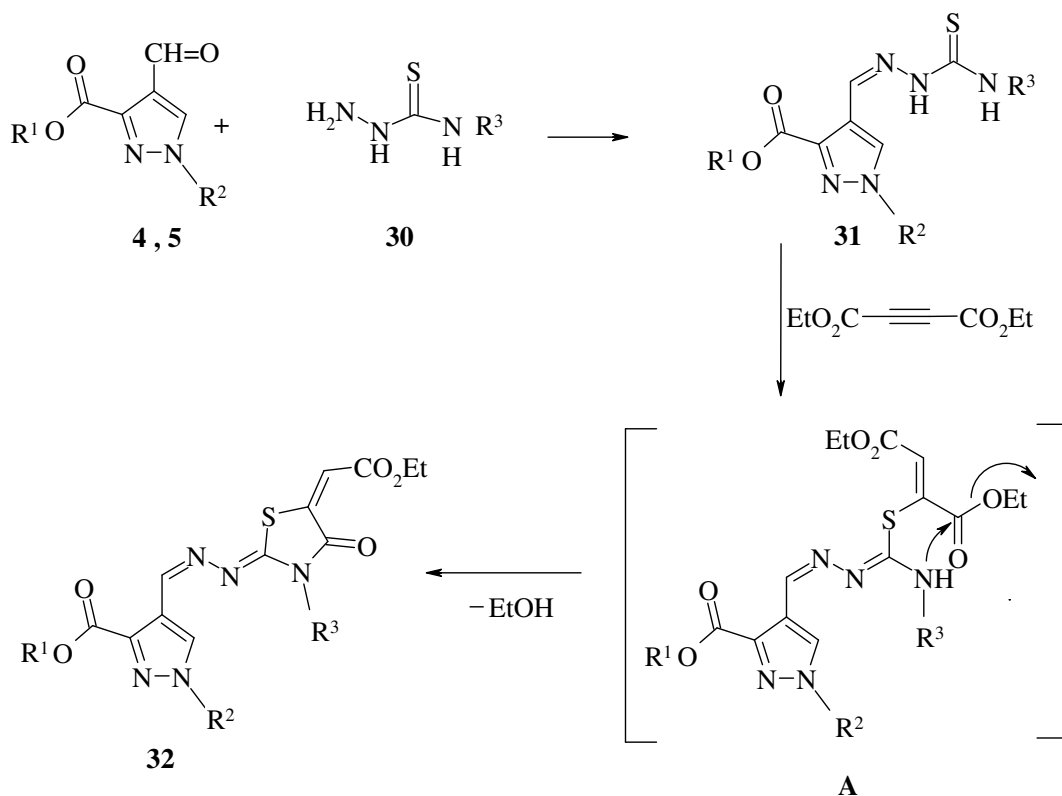
Розглянуті вище гетероциклізації ґрунтувались на попередній структурній модифікації положення 4 піразольного циклу. Не менш важливими є синтетичні блоки, отримані за рахунок додаткової модифікації положення 3. Так, гідразинолізом естерів **9** одержані гідрази **24**, взаємодія яких із натрій нітритом у суміші хлоридної та оцтової кислот приводить до піразоїлазидів **25** - стійких за кімнатної температури сполук. Нагрівання останніх впродовж 2 год в киплячому толуені з алкіл(арил)амінами **26** приводить до 1-заміщених 3-[(4-гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовин **27** із виходами 69-83% (спосіб а). В цій реакції спочатку відбувається термічне перетворення піразоїлазидів за Курциусом у 3-ізоціанатопіразоли **A**, які одразу ж приєднують відповідні аміни. Наявність останніх може певним чином відобразитися на поведінці *in situ* генерованих ізоціанатів. Так, за відсутності у реакційній суміші амінів стає можливою внутрішньомолекулярна циклізація за участю ізоціанатної та гідроксиметильної груп, що приводить до 1-заміщених піразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин-6(4*H*)-онів **28** - представників маловивченої бігетероциклічної системи. Сполуки **28** характеризуються відносною лабільністю оксазинового циклу і при взаємодії з амінами **26** у киплячому хлороформі відбувається його розкриття і утворення сечовин **27** (спосіб б). Цей факт є доказом того, що в умовах перебігу реакції цільові сполуки **27** можуть утворюватися за рахунок безпосередньої взаємодії амінів **26** як із ізоціанатами **A**, так із оксазинами **28**. Розроблений метод дозволяє використовувати найрізноманітніші аміни, що важливо при формуванні фокусованих бібліотек цільових сполук для біологічного скринінгу.





**29**, Ar = Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

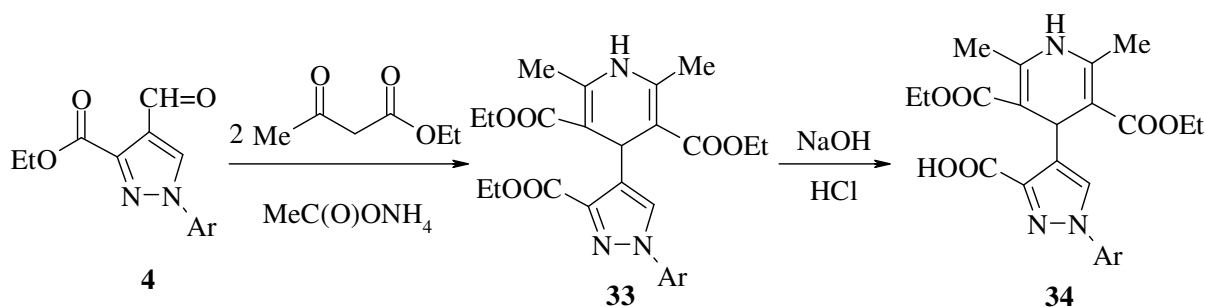
Взаємодія отриманих із альдегідів **4**, **5** і тіосемикарбазидів **30** піразолітїосемикарбазонів **31** із діетилацетилендикарбоксилатом у киплячому етанолі через стадію проміжних сполук **A** приводить до 1,3-тіазолідиновмісних поліфункціональних похідних піразолу **32** з виходами 73-95 %.



**4**, R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **5**, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **30**, R<sup>3</sup> = H, 4-F<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **31**, **32**, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = 4-F<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = Et, R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = 4-F<sub>2</sub>HCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Результати дослідження гіпоглікемічної дії синтезованих гібридних сполук **29** та **32** показують, що вони здатні впливати на вуглеводний обмін, про що свідчать показники вмісту глюкози в крові на різних етапах після введення речовин. Практично всі сполуки знижували концентрацію глюкози, але з різною силою.

4-Формілпіразол-3-карбоксилати **4** виявились активними в трикомпонентній реакція Ганча і реагують із 2-кратним надлишком етилацетоацетату за наявності амонію ацетату при нагріванні в етанолі із утворенням діетил 4-[(3-етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-1,4-дигідропіридиндикарбоксилатів **33** із виходами 66-71 %. Подальша спроба омилення трьох етоксикарбонільних груп дією надлишку натрій гідроксиду завершується тільки гідролізом піразольної естерної групи і утворенням відповідних кислот **34**.

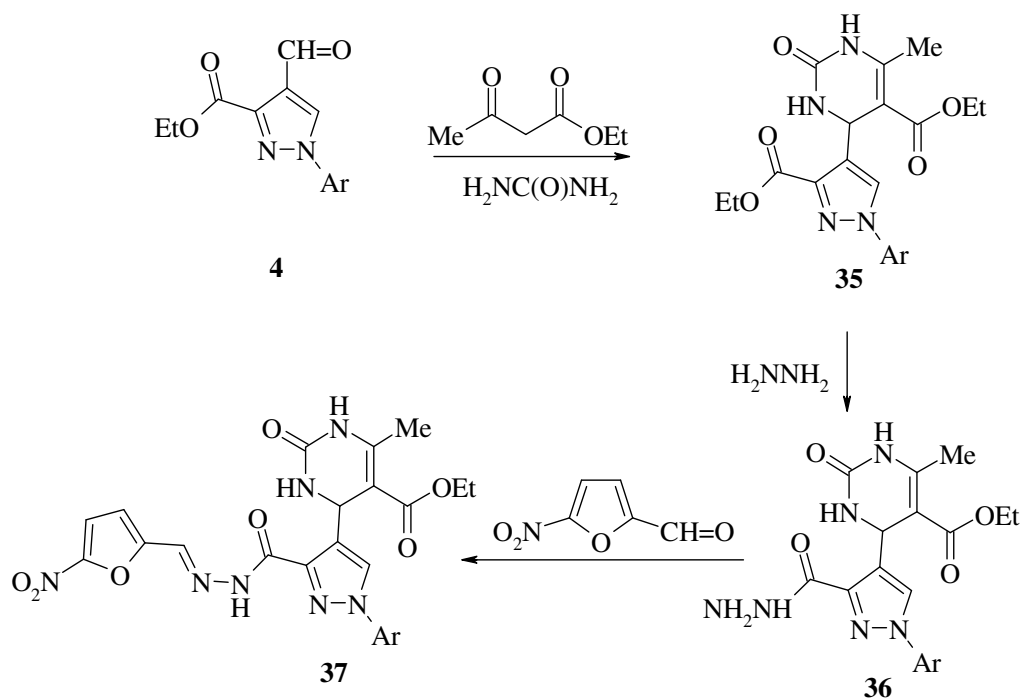


**4, 33, 34** Ar = Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Скринінг протимікробної активності сполук **33**, показав, що вони ефективно діють на штам *Ps. aeruginosa* (МБсК - 62.5 мкг/мл). Речовини **33** та **34** також показали значення фунгіцидної та фунгістатичної дії по відношенню до музейного та клінічних штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida* (МФсК, МФцК – 125 мкг/мл) та клінічного штаму *C. albicans I* (МФсК, МФцК – 62,5 мкг/мл).

Кислотнокаталізована конденсація Біджинеллі альдегідокарбоксилатів **4** із еквімолярною кількістю етилацетоацетату та надлишком сечовини у киплячому етанолі дозволила отримати етил 4-[3-(етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинкарбоксилати **35** із виходами 79-91 %. Взаємодія останніх із надлишком гідразин-гідрату також реалізується за участю лише естерної групи піразольного циклу і приводить до гідразидів **36**, конденсацією яких із 5-нітрофурфуролом одержані гідразони **37**.

Аналіз результатів мікробіологічного дослідження синтезованих сполук показує наявність у кожної з них широкого спектру антимікробної активності. При цьому найвища чутливість до інгібуючої дії препаратів характерна для грамнегативних бактерій, найчутливішим виявився клінічний капсулоутворюючий штам *Kl. pneumonia*. Особливо слід відзначити 4-піразолілпіримідини **35** та **36**, які містять відповідно у 3-му положенні піразольного циклу естерне та гідразидне угруповання і виявляють найвищу мінімальну інгібуючу дію (МБсК - 31.25 мкг/мл) проти *Kl. pneumonia*.

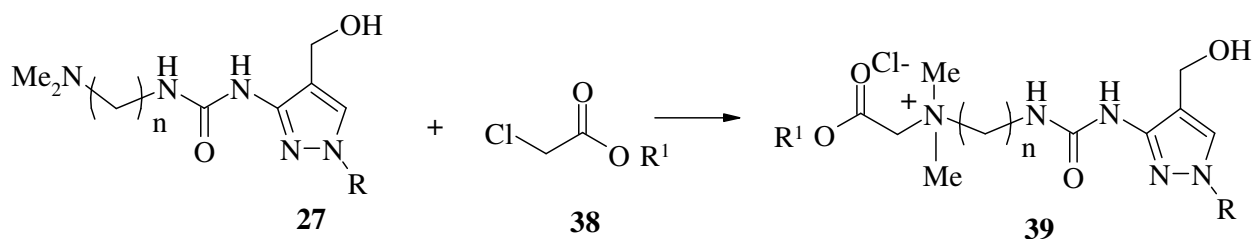


**4, 35-37**, Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Нами синтезовані раніше невідомі поліфункціональні піразоловмісні системи, в яких четвертинні амонійні замісники, що містять гідрофобні вуглеводневі ланки, зв'язані із гетероциклічним ядром через уреїдний фрагмент, та проведено їх біоскринінг на виявлення антимікробних властивостей.

Базовими об'єктами для подальшої кватернізації були обрані синтезовані нами N-диметиламіноалкіл-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовини **27**, наявність у структурі яких гідроксиметильного та уреїдного угруповань може істотно впливати для надання їм комплексу біологічної активності. Як алкілюючі реагенти використовували естери хлорооцтової кислоти **38** із ліпофільними спиртовими залишками, кількість атомів вуглецю в яких складала від 7 до 14.

Встановлено, що 5 год нагрівання реагентів у киплячому ацетонітрилі приводить до утворення із виходами 56-61 % N-алкіл(диметилалкоксиацетил-амонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин **39** – нових катіоногенних функціональних похідних піразолу.



**27**, R = Me, n = 2, 3; R = Ph, n = 2, 3; **38**, R<sup>1</sup> = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>, C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>;  
**39**, n = 2; R = Me, R<sup>1</sup> = C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>; R = Ph, R<sup>1</sup> = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>; n = 3, R = Me, R<sup>1</sup> = C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>; R = Ph, R<sup>1</sup> = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>, C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>

Аналіз мікробіологічного дослідження синтезованих сполук виявив наявність у кожної з них широкого спектру антимікробної активності. При цьому більш висока чутливість до інгібуючої дії препаратів характерна для грампозитивних мікроорганізмів, особливо для кокової групи бактерій. Зокрема, мінімальні концентрації сполук, які інгібували ріст тест-культур *St. Aureus* та *S.  $\beta$ -haemolyticus*, знаходились в межах 0.007-1.644 ммоль/л. В той же час культура дріжджоподібних грибів роду *Candida* була менш чутливою до дії досліджуваних похідних піразолу, мінімальні фунгістатичні концентрації яких становили 0.057-0.822 ммоль/л. Варто відзначити і чутливість вегетативної форми спороутворюючого тест-мікроорганізму – *B.anthracooides*, для якої бактеріостатична дія препаратів сягала 0.822 ммоль/л. Значно нижчу активність проявили досліджувані четвертинні амонійні солі відносно грамнегативних бактерій ентерильної групи : *E. coli*, *Proteus vulgaris* та *Pseudomonas aeruginosa*. Мінімальні концентрації сполук, які пригнічували ріст цих мікроорганізмів становили 0.215-1.983 ммоль/л.

## ВИСНОВКИ

Розроблена методологія молекулярного дизайну 3,4 – біфункціональних піразолів як ключових об'єктів для синтезу полігетероциклічних анельованих та гібридних систем, досліджена їх структура, фізичні, хімічні та біологічні властивості.

1. Запропоновано метод синтезу N-арилгідразонів піравиноградної кислоти як синтонів реакції Вільсмейера-Хаака, який ґрунтується на використанні легкодоступної, натрієвої солі піравиноградної кислоти.

2. Розроблено ефективний спосіб отримання 1-арил-3,4-піразолдикарбонових кислот, який передбачає окислювальне омилення естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот лужним розчином пероксиду водню.

3. Селективним флуоруванням альдегідної групи етилових естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот діетиламіносультрифлуоридом та подальшим гідролізом естерної групи отримані 4-дифлуорметил-1*H*-піразол-3-карбонові кислоти – перспективні синтез блоки для дизайну біоактивних сполук.

4. Вперше синтезовані додатково функціоналізовані відповідно гідроксиметильною та етоксикарбонільною групою 3- та 4-ізоціанатопіразоли та розкрито їх потенціал в одержанні біоперспективних піразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин-6(4*H*)-онів та піразоло[4,3-*d*]піримідин-5,7[4*H*,6*H*]діонів.

5. На основі етилових естерів 4-хлорометилпіразол-3-карбонових кислот одержані нові 4-меркаптометилпіразол-3-карбонові кислоти, внутрішньо-молекулярною циклоконденсацією яких синтезовані 2,4-дигідро-6*H*-тієно[3,4-*c*]-піразол-6-они.

6. Знайдена тандемна реакція естерів 4-азидометилпіразол-3-карбонових кислот із ціаноацетоамідами, яка використана для конструювання раніше невідомої гетероциклічної системи піразоло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]діазепінів.

7. Встановлено, що 4-[(3-етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилати та 4-[(3-етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-3,4-дигідропіримідин-



5-карбоксилати, синтезовані із естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот відповідно реакціями Ганча та Біджінеллі, виявляють протибактеріальну та протигрибкову активність.

8. Алкілуванням N-диметиламіноалкіл-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин естерами хлороцтової кислоти із ліпофільними спиртовими залишками, одержані нові катіоногенні похідні - N-алкіл(диметилалкоксиацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин, які характеризуються вираженою протимікробною дією.

9. Взаємодією 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та їх етилових естерів із тіосемикарбазидом та подальшою циклоконденсацією утворених 4-піразолілтіосемикарбазонів із діетилацетилендикарбоксилатом синтезовані сполуки 5-[(1-арил-1H-піразол-4-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они, які викликають гіпоглікемічний дозозалежний ефект у мишей, що суттєво перевищує цукрознижувальну дію референтного препарату піоглітазону.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Братенко М. К. Полифункциональные пиразолы. 5. Препаративный синтез 1-арил-4-формилпиразол-3-карбоновых кислот / М. К. Братенко, **М. М. Барус**, М. В. Вовк // Химия Гетероцикл. Соед. - 2009. - № 12 - С. 1817 - 1822.  
*Особистий внесок дисертанта: синтетична частина роботи, узагальнення результатів.*
2. Братенко М. К. Полифункциональные пиразолы. 6. Удобный метод синтеза 1-арил-1H-пиразол-3,4-дикарбоновых кислот / М. К. Братенко, **М. М. Барус**, М. В. Вовк // Химия Гетероцикл. Соед. - 2010. - № 2 - С. 243 - 247.  
*Особистий внесок дисертанта: синтез вихідних та цільових сполук, підготовка первинного варіанту статті.*
3. Братенко М. К. Полифункциональные пиразолы. 7. Этиловые эфиры 1-арил-4-формилпиразол-3-карбоновой кислоты в синтезе 2-арил-2,4-дигидро-6H-тиено-[3,4-с]пиразол-6-онов / М. К. Братенко, **М. М. Барус**, М. В. Вовк // Химия Гетероцикл. Соед. - 2012. - № 10 - С. 1657 - 1661.  
*Особистий внесок дисертанта: синтез цільових сполук, підготовка первинного варіанту статті.*
4. Братенко М. К. Полифункциональные пиразолы. 8. Синтез 6-алкил-2-арил-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5,7(4H,6H)-диононов на основе этиловых эфиров 1-арил-4-изоцианатопиразол-3-карбоновых кислот / М. К. Братенко, **М. М. Барус**, М. В. Вовк // Химия Гетероцикл. Соед. - 2013. - № 9 - С. 1443 - 1450.  
*Особистий внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, підготовка первинного варіанту статті.*
5. Братенко М. К. Полифункциональные пиразолы. 9. Синтез 1-алкил(арил)-3-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]мочевин / М. К. Братенко, **М. М. Барус**, Д. В. Ротар, М. В. Вовк // Химия Гетероцикл. Соед. - 2014. - № 9 - С. 1359 - 1365.  
*Особистий внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних, підготовка статті до друку.*

6. Братенко М. К. Полифункциональные пиразолы. 10. Синтез 5-оксо-4,5,7,9-тетрагидропиразоло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]дiazепин-3-карбоксамидов тандемной реакцией этиловых эфиров 4-(азидометил)пиразол-3-карбоновых кислот с цианацетамидами / М. К. Братенко, **М. М. Барус**, М. В. Вовк // Химия Гетероцикл. Соед. – 2014. - № 12 - С. 1857 - 1861.  
*Особистий внесок дисертанта: синтез цільових сполук, підготовка статті до друку.*
7. Братенко М. К. Синтез та дослідження антимікробної активності N-алкіл(диметилалкоксіацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин / М. К. Братенко, **М. М. Барус**, І. П. Бурденюк, М. В. Вовк // Журн. орган. та фарм. хімії. - 2014. - Т. 12, № 4. - С. 44-48.  
*Особистий внесок дисертанта: синтез N-алкіл(диметилалкоксіацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл-3]сечовин, інтерпретація спектральних даних, формулювання висновків.*
8. Братенко М. К. Синтез та гіпоглікемічна активність похідних 4-піразоліден-3-карбонових кислот, екзофункціоналізованих гідразиніліден-1,3-тіазолідиновим фрагментом / М. К. Братенко, **М. М. Барус**, О. М. Денисенко, Р. В. Родік, М. В. Вовк, О. К. Ярош // Журн. орган. та фарм. хімії. - 2015. - Т. 13, № 1. - С. 37-43.  
*Особистий внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, підготовка первинного варіанту статті.*
9. Братенко М. К. Синтез 4-дифторометил-1H-піразол-3-карбонових кислот / М. К. Братенко, **М. М. Барус**, А. В. Бездудний, М. В. Вовк // Наук. вісник Чернівецького університету. - Зб. наук. праць. - Вип. 722. - „Хімія”. - Чернівці: „Рута”. - 2014. - С. 22-25.  
*Особистий внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних, підготовка первинного варіанту статті*
10. Братенко М. К. Алкілювання аміаку та первинних аліфатичних амінів етил 1-феніл-4-хлорометил-1H-піразол-3-карбоксилатом / М. К. Братенко, **М. М. Барус**, М. В. Вовк // Наук. вісник Чернівецького університету. - Зб. наук. праць. - Вип. 581. - „Хімія”. - Чернівці: „Рута”. - 2011. - С. 17-20.  
*Особистий внесок дисертанта: синтез цільових сполук, підготовка статті до друку.*
11. Братенко М. К. Синтез та протимікробна дія нових 4-піразоловмісних 1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилатів і 3,4-дигідропіримідин-5-карбоксилатів / М. К. Братенко, **М. М. Барус**, Д. В. Ротар, М. В. Вовк // Наук. вісник Чернівецького університету. - Зб. наук. праць. - Вип. 753. - „Хімія”. - Чернівці: „Рута”. - 2015. - С. 15-22.  
*Особистий внесок дисертанта: синтез 4-піразоловмісних 1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилатів і 3,4-дигідропіримідин-5-карбоксилатів, підготовка статті до друку.*
12. Патент на винахід №89004. Спосіб одержання 1-арил-3,4-піразолдикарбонових кислот / М. В. Вовк, М. К. Братенко, **М. М. Барус**. - № а 2008 13927; Заявл. 03.12.2008; Опубл. 12.10.2009. Бюл. № 19.

*Особистий внесок дисертанта: розробка методу синтезу 1-арил-3,4-піразолдикарбонових кислот та оформлення патенту.*

13. Патент на корисну модель №85107. Похідні 2-арил-2H-піразоло[4,3-d]-піримідин-5,7(4H,6H)-діонів / М. В. Вовк, М. К. Братенко, **М. М. Барус**. - № u 2013 05979; Заявл. 14.05.2013; Опубл. 11.11.2013. Бюл. № 21.

*Особистий внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, підготовка первинного варіанту патенту.*

14. Патент на корисну модель №92648. 5-[(1-арил-3R-1H-піразол-4-іл)метилен]-2-тіоксо1,3-тіазолідин-4-они, які виявляють гіпоглікемічну активність / М. В. Вовк, О. К. Ярош, О. М. Денисенко, М. К. Братенко, **М. М. Барус**, В. І. Кальченко. - № u 2014 03307; Заявл. 01.04.2014; Опубл. 26.08.2014. Бюл. № 16.

*Особистий внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, підготовка первинного варіанту патенту.*

15. **Барус М. М.** 1-Феніл-4-гідроксиметил-3-(1-арил-2-меркапто-1,3,4-триазол-5-іл)піразоли / **М. М. Барус**, П. В. Присяжнюк, М. К. Братенко, М. В. Вовк // Тези доп. IV Української конференції „Домбровські хімічні читання 2010”. - Львів. - 2010. - С. 41.

16. **Барус М. М.** Циклоацилювання 4-піразоліденімінів / **М. М. Барус**, Н. В. Панасенко, М. К. Братенко, М. В. Вовк // Тези доп. XXII Української конференції з органічної хімії. - Ужгород. - 2010. - С. 161

17. **Барус М. М.** Новий варіант цілеспрямованого синтезу піразоло[4,3-d]піримідин-5,7-діонів / **М. М. Барус**, М. К. Братенко, М. В. Вовк // Матеріали XXIII Укр. конф. з органічної хімії. – Чернівці. – 2013. – С. 20.

18. **Барус М. М.** Экологически чистый синтез 1-арил-3,4-пиразолдикарбоновых кислот / **М. М. Барус**, М. К. Братенко, К. Г. Тащук, М. В. Вовк // Материалы I Международной конференции “Новые направления в химии гетероциклических соединений”. - Кисловодск. - 2009. - С. 261.

19. **Barus M. M.** New 3,4-bifunctionally substituted pyrazoles/ **M. M. Barus**, М. К. Bratenko, К. Н. Tfshchuk, М. V. Vovk // Abstracts of V International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles. - Kharkiv. - 2009. - P. 19.

## АНОТАЦІЯ

**Барус М. М. Естери 4-формілпіразол-3-карбонових кислот у синтезі нових функціональних та конденсованих похідних піразолу.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. Національний університет „Львівська політехніка” Міністерства освіти і науки України, Львів, 2016.

Дисертація присвячена розробленню методів синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот і одержанню на їх базі нових функціональних та конденсованих похідних.

Удосконалений варіант синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та запропоновані ефективні підходи до їх функціональних похідних, синтетичний потенціал яких використаний для отримання нових типів конденсованих піразоло

[4,3-*d*]піримідинів, тієно[3,4-*c*]піразолонів, піразоло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]діазепінів, піразоло[3,4-*d*][1,3]оксазинів та гібридних систем.

Серед низки синтезованих 5-[(1-арил-1*H*-піразол-4-іл)метилєн]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-онів, *N*-алкіл (диметилалкоксоацетиламонійхлорид)-*N*'-[4-(гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовин, 4-[(3-етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів та 4-[(3-етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-3,4-дигідропіримідин-5-карбоксилатів знайдені речовини із гіпоглікемічною, бактерицидною та протигрибковою активністю відповідно.

**Ключові слова:** реакція Вільсмейєра-Хаака, естери 4-формілпіразол-3-карбонових кислот, 3,4-біфункціональні похідні піразолу, циклоконденсація, синтез, піразоловмісні конденсовані системи, біологічна активність.

## АННОТАЦІЯ

**Барус М. М. Эфиры 4-формилпиразол-3-карбоновых кислот в синтезе новых функциональных и конденсированных производных пиразола.** - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия. - Национальный университет „Львовска политехника” Министерства образования и науки Украины, Львов, 2016.

Диссертация посвящена разработке методов синтеза эфиров 4-формилпиразол-3-карбоновых кислот и получению на их основе новых функциональных и конденсированных производных, важных как объектов для химических и биологических исследований.

Реакция одновременного окисления и омыления эфиров 4-формилпиразол-3-карбоновых кислот перекисью водорода в щелочной среде предложена в качестве удобного метода синтеза 3,4-пиразолдикарбоновых кислот.

Фторированием альдегидной группы этиловых эфиров 4-формилпиразол-3-карбоновых кислот диэтиламиносульфуртрифторидом разработан препаративно удобный способ получения эфиров 4-дифторометил-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот, щелочным гидролизом которых получены соответствующие кислоты.

Разработан эффективный метод синтеза 2,4-дигидро-6*H*-тиєно[3,4-*c*]піразол-6-онов путём последовательной перефункционализации 4-хлорметильной группы эстеров 4-формилпиразол-3-карбоновых кислот в меркаптометильную с дальнейшей внутримолекулярной циклоконденсацией.

Показано, что эфиры 1-арил-4-изоцианатопиразол-3-карбоновых кислот являются удобными строительными блоками для синтеза потенциально биологически активных 6-алкіл-2-арил-2*H*-піразоло[4,3-*d*]піримідин-5,7(4*H*,6*H*)-дионов.

Тандемной конденсацией этиловых эфиров 4-(азидометил)піразол-3-карбонових кислот из цианацетамидами осуществлён однореакторный синтез производных ранее неизвестной гетероциклической системы піразоло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]діазепінов.

Трёхкомпонентной циклоконденсацией этил 4-формилпиразол-3-карбоксилатов с этилацетоацетатом и аммония ацетатом или мочевиной синтезированы соответственно 4-[(3-етоксикарбонил)-4-пиразолил]-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилаты и 4-[(3-етоксикарбонил)-4-пиразолил]-3,4-дигидропириимидин-5-карбоксилаты, которые проявляют антимикробные свойства.

Установлено, что эфиры 4-гидроксиметилпиразол-3-карбоновых кислот через стадию *in situ* генерированных 4-гидроксиметил-3-изоцианатопиразолов и пиразолооксазинонов могут быть использованы для синтеза 1-алкил(арил)-3-[4-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-3-ил]мочевин.

Алкилированием *N*-диметиламиноалкил-*N'*-[4-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-3-ил]мочевин эфирами хлоруксусной кислоты получены *N*-алкил(диметилалкоксиацетиламмонийхлорид)-*N'*-[4-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-3-ил]мочевины с выраженной антимикробной активностью.

Синтезированы новые гибридные структуры из пиразольного и тиазолидинового циклов - 5-[(1-арил-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-оны, которые вызывают гипогликемический дозозависимый эффект у мышей, существенно превышающий сахаропонижающее действие референтного препарата пиоглитазона.

**Ключевые слова:** реакция Вильсмейера-Хаака, эфиры 4-формилпиразол-3-карбоновых кислот, 3,4-бифункциональные производные пиразола, циклоконденсация, синтез, пиразолсодержащие конденсированные системы, биологическая активность.

## SUMMARY

**Barus M. M. Esters of 4-formylpyrazol-3-carboxylic acids in synthesis of new functional and fused pyrazole derivatives.** – Manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Chemical Sciences in specialty 02.00.03 – organic chemistry. Lviv Polytechnic National University of Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2016.

This dissertation is dedicated to the development of synthesis methods of 4-formyl-carboxylic acids esters and producing of new functional and fused derivatives based on these compounds.

A variant of 4-formylpyrazole-3-carboxylic acids esters synthesis was improved, and effective approaches to their functional derivatives were proposed.

The synthetic potential of these derivatives was used to produce new types of fused pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidines, thieno[3,4-*c*]pyrazolones, pyrazolo[3,4-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,3]diazepines, pyrazolo[3,4-*d*][1,3]oxazines, and hybrid systems.

Among the series of synthesized 5-[(1-aryl-1*H*-pyrazole-4-yl)methylene]-2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-ones, *N*-alkyl(dimethylalkoxyacetylammonium)-*N'*-[4-(hydroxylmethyl)-1*H*-pyrazole-3-yl]ureas, 4-[(3-ethoxycarbonyl)-4-pyrazolyl]-1,4-dihydro-3,5-pyridinedi-carboxylates, and 4-[(3-ethoxycarbonyl)-4-pyrazolyl]-3,4-dihydropyrimidine-5-carboxylates compounds with hypoglycemic, bactericidal, and antifungal activity were found.

**Keywords:** Vilsmeier-Haack reaction, esters of 4-formylpyrazole-3-carboxylic acids, 3,4-bifunctional pyrazole derivatives, cyclocondensation, synthesis, pyrazole-containing fused systems, biological activity.

Підписано до друку 15.01.2016. Формат 60 x 84/16. Папір офсетний.

Гарнітура Times New Roman. Друк офсетний

Ум.-друк. арк. 0,9.

Тираж 100. Зам. №185-2014.

Віддруковано СПД Лівак У.М. Реєстр № ІФ-28

58018, м.Чернівці, вул. Головна 246/302. Тел. 543474