

VILNIAUS UNIVERSITETAS
VALSTYBINIS MOKSLINIŲ TYRIMŲ INSTITUTAS FIZINIŲ IR
TECHNOLOGIJOS MOKSLŲ CENTRAS

RITA MAŽEIKAITĖ

**TIOFENO, INDOLO IR PIRAZOLO FRAGMENTŲ
TURINČIŲ JUNGINIŲ SINTEZĖS METODŲ PAIEŠKA**

Daktaro disertacija

Fiziniai mokslai, Chemija (03P)

Vilnius 2015

Disertacija rengta 2010 – 2014 metais Valstybiniame mokslinių tyrimų institute fizinių ir technologijos mokslų centre.

Mokslinis vadovas – dr. Linas Labanauskas (Valstybinis mokslinių tyrimų institutas fizinių ir technologijos mokslų centras, fiziniai mokslai, chemija – 03P).

Mokslinis konsultantas – prof. dr. Inga Čikotienė (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P).

Turinys

1.	Naudojamų sutrumpinimų sąrašas.....	4
2.	Įvadas.....	5
3.	Literatūros apžvalga	10
3.1	Tiofeno darinių sintezės apžvalga.....	10
3.2	Pakeistų 3-[(piperazin-1-il)alkil]-1 <i>H</i> -indolo darinių sintezė	14
3.3	1 <i>H</i> -Pirazolo darinių sintezė.....	23
4.	Rezultatai ir jų aptarimas.....	34
4.1	2,3-Dipakeistų tiofeno darinių sintezė	34
4.2	Pakeistų 4-(1 <i>H</i> -indol-3-il)butilpiperazino darinių sintezė	37
4.3	Piridino fragmentą turinčių tarpinių junginių, skirtų 1 <i>H</i> -pirazolo darinių modifikavimui, sintezė	44
4.4	Pakeistų 1 <i>H</i> -pirazolo darinių sintezė	47
5.	Darbo rezultatai ir išvados.....	67
6.	Eksperimentinė dalis	69
7.	Literatūros sąrašas	141
	Disertacijos tema paskelbtų publikacijų sąrašas.....	148
	Curriculum vitae	150

1. Naudojamų sutrumpinimų sąrašas

BMR – Branduolių magnetinio rezonanso spektroskopija
DCC – *N,N'*-dicikloheksilkarbodiimidis
DCM – dichlormetanas
DIPA – *N,N*-diizopropilamidas
DIPEA – *N,N*-diizopropiletilaminas
DMA – dimetilaminas
2-DMAE – 2-dimetilaminoetanolis
DMAP – 4-dimetilaminopiridinas
DME – 1,2-dimetoksietanas
DMF – dimetilformamidas
DMSO – dimetilsulfoksidas
DC-MS – dujų chromatografija su masių detekcija
HRMS – aukštos skiriamosios gebos masių spektroskopija
LDA – ličio diizopropilamidas
LTMP – ličio tetrametilpiperididas
MB – mikrobangos
NBS – *N*-bromosukcinimidas
NCS – *N*-chlorsukcinimidas
NIS – *N*-jodsukcinimidas
NMP – *N*-metilpirolidonas
PCy₃ – tricikloheksilfosfinas
PPA – polifosforo rūgštis
TEA – trietilaminas
TFA – trifluoroacto rūgštis
THF – tetrahidrofuranas
THP – tetrahidropiranas
TLC – plonasluoksnė chromatografija
UV – ultravioletiniai spinduliai

2. Įvadas

Tiofeno, indolo, pirazolo fragmentus turintys dariniai dažnai pasižymi vertingomis praktikoje taikomomis savybėmis. Tiofeno, sujungto su elektronoakceptoriniais pakaitais pagrindu, konstruojami šviesą spinduliuojantys elementai [1]. Taip pat tiofeno fragmentas pasitaiko ir biologiniu aktyvumu pasižyminčiuose junginiuose [2]. Indolo fragmentą turinčių heterociklinių junginių pagrindu dažnai kuriami vaistai [3]. Paskutiniu metu susidomėta hidroksamo rūgštimis, pavyzdžiui, Panobinostat (LBH-589) [4] yra eksperimentinis preparatas, veikiantis kaip neselektyvus histadono deacilazės (HDAC) inhibitorius. Pirazolo fragmentas taip pat labai dažnai pasitaiko biologiniu aktyvumu pasižyminčių junginių [5], [6], o jų metalų kompleksai gali būti panaudojami ne tik naujų kuriamų organinių šviesą spinduliuojančių (OLED) medžiagų struktūrose [7], bet ir pereinamųjų metalų katalizuojamose C-C ryšio sudarymo reakcijose [8]. 2-Formil- arba 2-nitroalkinildariniai yra labai vertingi naujų heterociklinių sistemų kūrimui [9], [10] arba gerai žinomų heterociklų, pvz., indolų [11] arba chinolinų [12] sintezei.

Darbą sukoncentravome į tris pagrindines kryptis: 2,3-dipakeitų tiofeno darinių, pakeistų 3-[4-(piperazin-1-il)butil]-1*H*-indolo darinių ir 3-pakeistų pirazolo naujų darinių sintezę ir efektyvių sintezės metodų paiešką. Tačiau žinomi šių klasių junginių sintezės metodai turi trūkumų, todėl mes suformulavome tris pagrindinės išskylančias problemas ir galimus jų sprendimo būdus:

1. 2,3-Dipakeisti tiofeno dariniai dažnai sintetinami iš 3-halogen-2-pakeistų tiofeno darinių, kurie gaunami modifikuojant 3-halogentiofenų 2-ąją tiofeno žiedo padėtį. Tačiau dažnai tai sukelia papildomų problemų, nes pakeitimas gali vykti ir 5-ojoje tiofeno žiedo padėtyje. Todėl selektyvus 3-pakeistų tiofeno darinių 2-osios padėties modifikavimas galimas panaudojant ličio organinius junginius, tačiau su sąlyga, kad 3-ojoje padėtyje yra *orto*-orientuojanti funkcinė grupė. Todėl 2,3-dipakeistų tiofeno darinių sintezė priimtinau atrodo panaudojant 2-halogentiofenus, kurių blokuojant 5-ąją

tiofeno žiedo padėtį galima selektyviai įvesti nitrogrupę į 3-ąją padėtį. O esant nitrogrupei 3-ojoje tiofeno žiedo padėtyje, atsivertų platesnės galimybės ne tik 2-osios, bet ir 3-osios tiofeno žiedo padėčių modifikavimui. Taip pat pavykus pritaikyti 2-halogen-3-nitrotiofenus Suzuki-Miyaura kryžminio jungimosi reakcijai, gautus produktus būtų galima pritaikyti 4*H*-tieno[3,2-*b*]indolo fragmentą turinčių darinių sintezei ir tolimesniam jų modifikavimui.

2. 3-[(Piperazin-1-il)alkil]-1*H*-indolo dariniai dažnai sintetunami vykdant mono-pakeistų piperazinių reakcijas su 1*H*-indol-3-il-alkilhalogenidais, mezilatais arba tozilatais, tačiau šis metodas yra labai apribotas mono-pakeistų piperazinių įvairove ir jų sintezės ypatybėmis. Mus labiausiai domino 3-[4-(piperazin-1-il)butil]-1*H*-indolo dariniai, net tik dėl savo struktūrinio panašumo į Panobinostat (LBH-589), bet ir dėl to, kad 3-[(piperazin-1-il)alkil]-1*H*-indolo darinių, turinčių ilgesnę, nei trijų metilengrupių grandinę, sintezė nėra pilnai ištyrinėta. Ko gero pats patraukliausias 3-[4-(piperazin-1-il)butil]-1*H*-indolo darinių sintezės metodas yra modifikuojant komerciškai prieinamą 4-(1*H*-indol-3-il)butano rūgštį. O modifikuojant laisvą piperazino žiedo NH grupę, būtų galima susintetinti didesnę įvairovę pakeistų 3-[4-(piperazin-1-il)butil]-1*H*-indolo darinių.

3. Elektrofilinis pavadavimas pirazoluose dažniausiai vyksta 4-ojoje pirazolo žiedo padėtyje, todėl 3-pakeisti pirazolo dariniai su laisva pirazolo žiedo NH grupe dažniausiai sintetunami formuojant pirazolo žiedą iš 1,3-dikarbonilinių junginių ir hidrazino darinių [13]. Šiuo atveju dažnai susidaro regioizomerai, dėl to tikslinių produktų išskyrimas būna sudėtingas. Deja, ne visi 1,3-dikarboniliniai junginiai prieinami. 3-Halogen- arba 3-metaloorganiniai pirazolo dariniai kartais modifikuojami panaudojant pereinamųjų metalų katalizuojamas kryžminio jungimosi reakcijas. 3-Br(Cl arba I)-1*H*-pirazolo dariniai yra komerciškai prieinami, tačiau labai brangūs, o 4- arba 5-pakeistų 3-halogen-1*H*-pirazolo darinių labai mažai, nes jų sintezė gana komplikauta. Norint pritaikyti 4- arba 5-pakeistus 3-halogen-1*H*-pirazolo darinius kryžminio jungimosi reakcijoms, būtina apsaugoti laisvą pirazolo žiedo NH grupę dėl galimo kompleksavimosi su pereinamaisiais metalais. Todėl dažniausiai

pereinamųjų metalų katalizuojamos reakcijos atliekamos panaudojant *N*-alkil-, aril-, benzil- ir kitomis grupėmis pakeistus pirazolo darinius, kurios yra nepašalinamos arba pašalinamos gana griežtomis sąlygomis. Tačiau pavykus surasti efektyvius 4- arba 5-pakeistų 3-halogen-1*H*-pirazolo darinių sintezės metodus ir pavykus pritaikyti *t*-butoksikarbonil-, 2-etoksietil-, 2-tetrahidropirano arba kitas švelniomis rūgštinėmis arba bazinėmis sąlygomis pašalinamas apsaugines grupes, atsivertų platesnės galimybės sintetinant pirazolo darinius su laisva NH grupe.

Atsižvelgus į išskylančias problemas, susijusias su 2,3-dipakeistų tiofeno, pakeistų 3-[4-(piperazin-1-il)butil]-1*H*-indolo ir 3-, 4- ir/arba 5-pakeistų-1*H*-pirazolo darinių sinteze suformulavome šiuos darbo tikslus ir uždavinius:

Pagrindinis darbo tikslas:

Sukurti naujus arba patobulinti žinomus 2,3-dipakeisto tiofeno, piperazino žiede pakeisto 3-[4-(piperazin-1-il)butil]-1*H*-indolo ir 1*H*-pirazolo darinių sintezės metodus.

Darbo uždaviniai:

1. Sukurti naujus arba patobulinti žinomus 2-halogen-3-nitrotiofeno darinių sintezės metodus, pritaikyti paladžio katalizuojamos Suzuki-Miyaura kryžminio jungimosi reakcijos sąlygas 4*H*-tieno[3,2-*b*]indolo sintezei iš susintetintų 2-halogen-3-nitrotiofeno darinių.
2. Sukurti universalų 3-[4-(piperazin-1-il)butil]-1*H*-indolo sintezės būdą ir funkcionalizuojant laisvą piperazino žiedo NH grupę, susintetinti seriją 3-[4-(piperazin-1-il)butil]-1*H*-indolo darinių, turinčių pakaitą piperazino žiede, priešvėžinio aktyvumo tyrimams.
3. Susintetinti seriją pakeistų 2-halogenpiridino darinių, skirtų kryžminio jungimo reakcijų su pirazolo dariniais tyrimams.
4. Surasti efektyvius pakeistų 3- ir 4-halogen-1*H*-pirazolo darinių sintezės metodus. Parinkti tinkamą apsauginę grupę pirazolo žiedo NH grupei ir

susintetinti seriją pakeistų *N*-apsaugotų 3-halogenpirazolo darinių, skirtų tolimesniam pirazolo žiedo funkcionalizavimo tyrimui.

5. Pritaikyti paladžio katalizuojamas kryžminio jungimosi reakcijas efektyviai 3-pakeistų pirazolo darinių sintezei.

Darbo mokslinis naujumas ir praktinė nauda:

1. Optimizuotas 2-halogen-3-nitrotiofenų sintezės metodas ir 2-brom-3-nitrotiofeno Suzuki-Miyaura kryžminio jungimosi su fenilboronio rūgštimi reakcija, ištyrinėtas 4*H*-tieno[3,2-*b*]indolo sintezės pagrindinis šalutinis produktas.
2. Optimizuotas 3-[4-(1-piperazinil)butil]-1*H*-indolo sintezės metodas ir ištirtos 3-[4-(1-piperazinil)butil]-1*H*-indolo piperazino žiedo NH grupės alkilavimo įvairiais alkilhalogenidais galimybės.
3. Iš susintetintų 3-[4-(1-piperazinil)butil]-1*H*-indolo *N*-piperazinil-alkilesterių susintetintos hidroksamo rūgštys ir ištirtas jų priešvėžinis aktyvumas.
4. Surasti selektyvūs ir efektyvūs 3-jod(brom arba nitro)-4-brom(jod arba nitro)-1*H*-pirazolo ir 1-etoksietil-3-, 4- arba 5-1*H*-pirazolkarbaldehidų sintezės metodai.
5. Nustatyta, kad etoksietilgrupė efektyviai apsaugo pirazolo žiedo N-H jungtį ir produktai gali būti panaudojami kryžminio jungimo, Grignardo ir ličio organinių junginių reakcijose. Apsaugant 3,4- arba 3,4,5-pakeistus pirazolo darinius vyksta apsauginės grupės migracija, susidarant stabiliausiam padėties izomerui. Surastos optimalios 4-pakeistų 1-etoksietil-1*H*-pirazol-5-karbaldehidų etoksietilgrupės migracijos sąlygos, susidarant 4-pakeistiems 1-etoksietil-1*H*-pirazol-3-karbaldehidams.
6. Nustatyta, kad vykdant 1-(1-etoksietil)-3,4-dijod-1*H*-pirazolo Grignardo tipo reakciją su etilmagnio bromidu, -10 °C temperatūroje, dominuoja 4-ojoje pirazolo žiedo padėtyje esančio jodo atomo pakeitimas.

7. Susintetintiems 1-etoksietil-3-jod-1*H*-pirazolo dariniams pritaikytos Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijos sąlygos ir nustatyti šios reakcijos taikymo apribojimai.
8. Ištirtos Negishi kryžminio jungimosi reakcijos pritaikymo galimybės 2-(1*H*-pirazol-5-il)piridino darinių sintezei, panaudojant 1-etoksietil-1*H*-pirazolo arba piridino cinko organinius junginius.
9. Išplėtos *N*-apsaugotų ir atvertos laisvą N-H grupę turinčių 3-aril- ir 3-alkinilpirazolų sintezės galimybės.

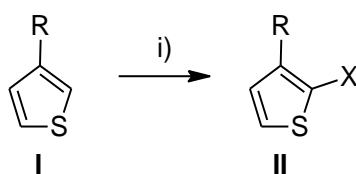
Pagrindiniai disertacijos ginamieji teiginiai:

1. Negishi ir Sonogashira kryžminio jungimo reakcijas galima pritaikyti 3-pakeistų 1*H*-pirazolo darinių sintezei iš atitinkamų *N*-apsaugotų 1*H*-pirazolo darinių.
2. 1*H*-pirazolų kryžminio jungimo reakcijose, Grignardo reakcijose ir ličio organinių junginių reakcijose N-H jungties apsaugai galima panaudoti etoksietilgrupę. Etoksietilgrupės pritaikymas atveria kelius naujų pakeistų 1*H*-pirazolo darinių su laisva NH grupe sintezei.
3. Etoksietilgrupė švelniai rūgštinėmis sąlygomis linkusi migruoti, sudarydama stabilesnį izomerą. Ši migracija, esant katalitiniam TFA kiekiui ir 0,1 ekvivalentui etilvinileterio, vyksta beveik kiekybiškai ir atveria kelius naujų 3,5-dipakeistų-1*H*-pirazolo darinių sintezei.

3. Literatūros apžvalga

3.1 Tiofeno darinių sintezės apžvalga

Dažniausiai 3-pakeisti-2-halogen-tiofeno dariniai sintetinami halogeninant 3-pakeistus tiofeno darinius į 2-ąją žiedo padėtį (Schema 3.1-1, Lentelė 3.1-1). Reakcijos atliekamos kaitinant 3-pakeistus tiofeno darinius **I** atitinkamuose tirpikliuose su *N*-halogensukcinimidais, arba panaudojant ličio organinius junginius. Priklausomai nuo pakaito 3-ojoje tiofeno žiedo padėtyje, 3-pakeistų 2-halogeniofenu **II** išeigos sintetinant šiais metodu siekia 56 – 98 %.



R = alkil, NHCOCH₃, NHBoc arba NHCOOEt .

X = Br, Cl arba I.

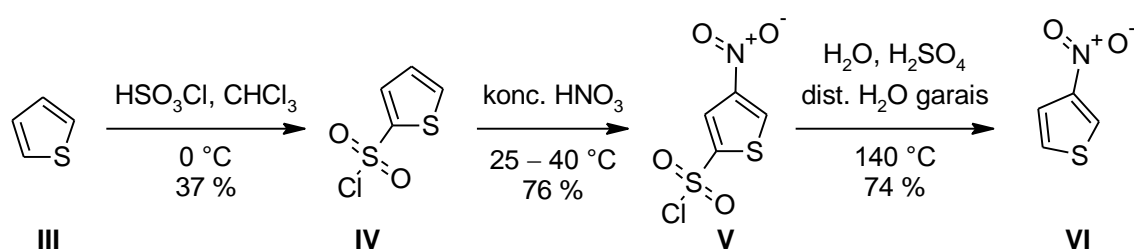
Schema 3.1-1

Lentelė 3.1-1. 3-Pakeistų-2-halogeniofeno darinių **II** sintezė (Schema 3.1-1).

Lit.	R	X	i)	Išeiga, %
[14]	C ₈ H ₁₇	Br	NBS, AcOH, 15 °C, 2 val.	98
[15]	NHCOCH ₃	Cl	NCS, CHCl ₃ Δ, 1 val.	74
[16]	NHBoc	I	NIS, CCl ₄ , Δ, 2 val.	71
[15]	NHCOCH ₃	I	ICl, AcOH, H ₂ O, 80 °C, 45 min.	56
[17]	NHCOOEt	I	<i>n</i> -BuLi, I ₂ THF, -78 °C	84
[17]	NHBoc	I	<i>n</i> -BuLi, I ₂ THF, -78 °C	82

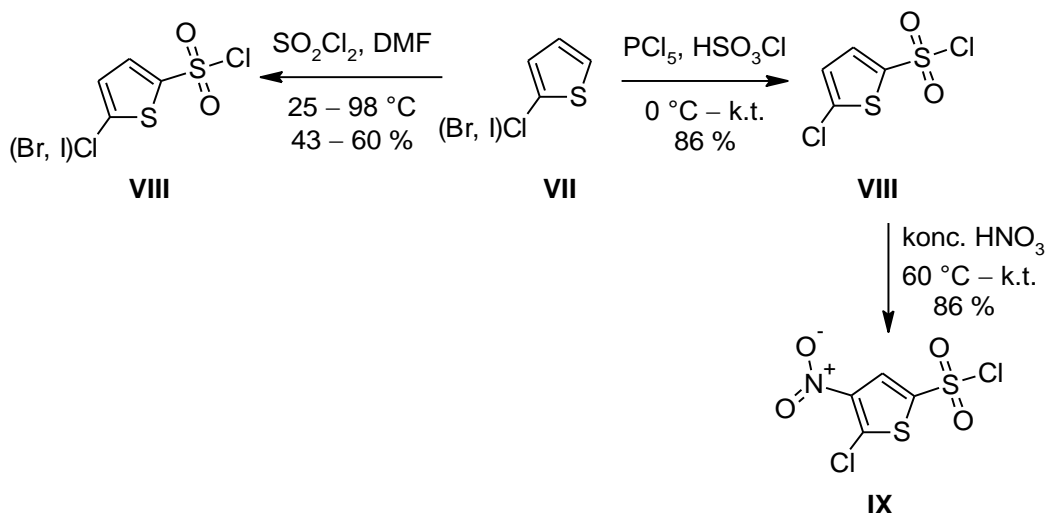
Ko gero vienas paprasčiausių ir selektyviausių 3-nitrotiofeno (**VI**) sintezės metodų yra aprašytas dar 1957 metais [18] A. Ballat su bendraautoriais. Tiofen-2-sulfonilchloridas (**IV**) nitrinamas į 4-ąją tiofeno žiedo padėtį ir

susidaro 4-nitrotiofeno-2-sulfonilchloridui (V, išeiga 76 %), turintis tam tikrą kiekį 5-nitroizomero (Schema 3.1-2). Vėliau sulfonilchlorilgrupė šalinama ir išskiriamas 3-nitrotiofeną (VI, išeiga 74 %). Limituojantis šios sekos žingsnis yra tiofeno (III) chlorsulfoninimas, kadangi sulfonilchloridą IV autoriams pavyko išskirti tik 37 % išeiga. Tačiau mums nepavyko surasti literatūros duomenų apie selektyvų 3-nitrotiofeno halogeninimą į 2-ąją tiofeno žiedo padėtį.



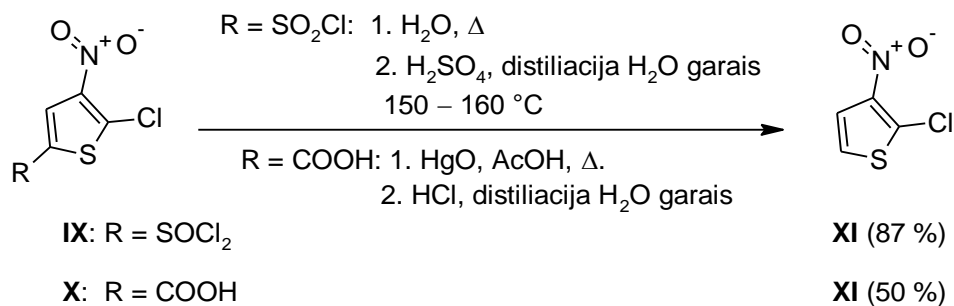
Schema 3.1-2

Nitrogrupė labiau orientuoja į 3-ąją, o ne 2-ąją padėtį, todėl vėlesnėje literatūroje pasiūlytas 2-halogen-3-nitrotiofenų sintezės metodas, paremtas 2-halogen-5-tosio žiedo padėties blokavimu lengvai pašalinama grupe. Literatūroje [19] aprašyta sulfonilchlorido panaudojimo galimybė. Reakciją atliekant dimetilformamide, 25 – 98 °C temperatūroje, 2-halogen-5-chlorsulfodariniai VIII išskiriami 43 – 60 % išeigomis (Schema 3.1-3). Hunt su bendraautoriais [20] vėliau aprašė 2-chlortiofeno-5-sulfonilchlorido VIII sintezę panaudojant chlorsulfoninę rūgštį ir fosforo pentachloridą. Reakcija atliekama 0 °C – kambario temperatūroje ir tikslinis produktas VIII išskiriamas net 86 % išeiga. Jį nitrinant rūgštančioje azoto rūgštyje 60 °C temperatūroje, 5-chlor-4-nitrotiofeno-2-sulfonilchloridas (IX) išskiriamas 86 % išeiga.



Schema 3.1-3

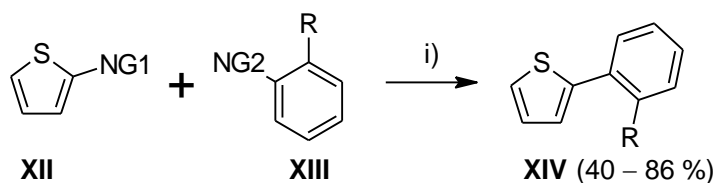
Literatūroje [21] aprašytas ne tik sulfonilchloridinės, bet ir karboksilo grupės panaudojimo galimybės 2-chlor-3-nitrotiofeno (**XI**) sintezėje. Tačiau 2-chlor-3-nitrotiofenas gaunamas aukštesne išeiga iš 5-chlor-4-nitrotiofeno-2-sulfonilchlorido (**IX**), negu iš 5-chlor-4-nitrotiofeno-2-karboksirūgšties (**X**) (87 % vietoje 50 %) (Schema 3.1-4).



Schema 3.1-4

Pakeisti 2-ariltiofeno dariniai dažniausiai sintetunami pritaikant paskutiniu metu labai paplitusias paladžio katalizuojamas C-C ryšio sudarymo reakcijas. O 2-(2-nitro(azido)fenil)tiofeno dariniai **XIV** gali būti sintetunami keliais būdais: Ullmanno tipo 2-tiofen-vario reakcija su *o*-jodnitrobenzenu piridine [22] (Schema 3.1-5, Lentelė 3.1-2), aktyvuoto tiofeno žiedo 2-osios padėties C-H ryšio reakcija su *orto*-nitroanilinu [23] arba

orto-bromnitrobenzenu [24], 2-tiofenboronio rūgšties reakcija su *orto*-azidobrombenzenu [25] arba 2-bromtiofeno Suzuki-Miyaura kryžminio jungimosi reakcija su *orto*-nitrofenilboronio rūgštimi [26].



NG1 = Cu, H, B(OH)₂ arba Br;

NG2 = I, NH₂, Br arba B(OH)₂;

R = NO₂ arba N₃;

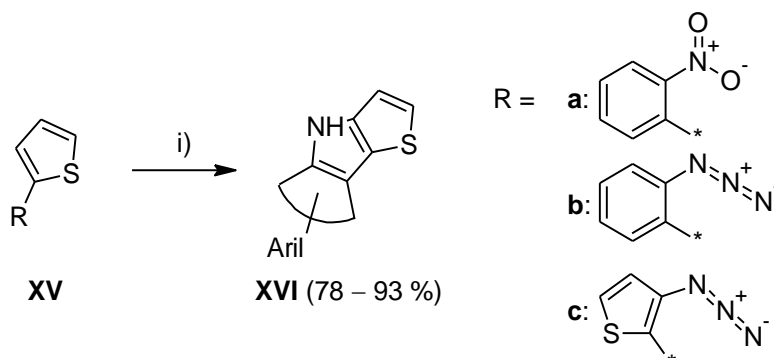
Schema 3.1-5

Lentelė 3.1-2. 2-(2-Nitro(azido)fenil)tiofeno darinių XIV sintezė (Schema 3.1-5).

Lit.	NG1	NG2	R	i)	Išeiga, %
[22]	Cu	I	NO ₂	Piridinas, 4 °C, 3,5 val.	56
[23]	H	NH ₂	NO ₂	PhONO, Δ, 2 val.	58
[24]	H	Br	NO ₂	CH ₃ COOK, Pd(PPh ₃) ₄ , DMA, 150 °C, 12 val.	53
[25]	B(OH) ₂	Br	N ₃	Pd(PPh ₃) ₄ , NaHCO ₃ , DME, 100 °C, 6 val.	40
[26]	Br	B(OH) ₂	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ , NaHCO ₃ , DMF : H ₂ O (1 : 1), MB, 15 min.	86

4*H*-Tieno[3,2-*b*]indolo **XVI** žiedo formavimo reakcijos dažniausiai atliekamos iš 2-(2-azidoaril)tiofenų **XV** terminės intramolekulinės ciklizacijos būdu (Schema 3.1-6, Lentelė 3.1-3). Kaitinant azidus **XV** trietoksifosfine [26],

1,2-dichlorbenzene [25], dekaline [27] arba chlorbenzene [28] 132 – 180 °C temperatūroje gaunami 4*H*-tieno[3,2-*b*]indolai **XVI** 78 – 93 % išeigomis.



Schema 3.1-6

Lentelė 3.1-3. 4*H*-tieno[3,2-*b*]indolo XVI darinių sintezė (Schema 3.1-6)

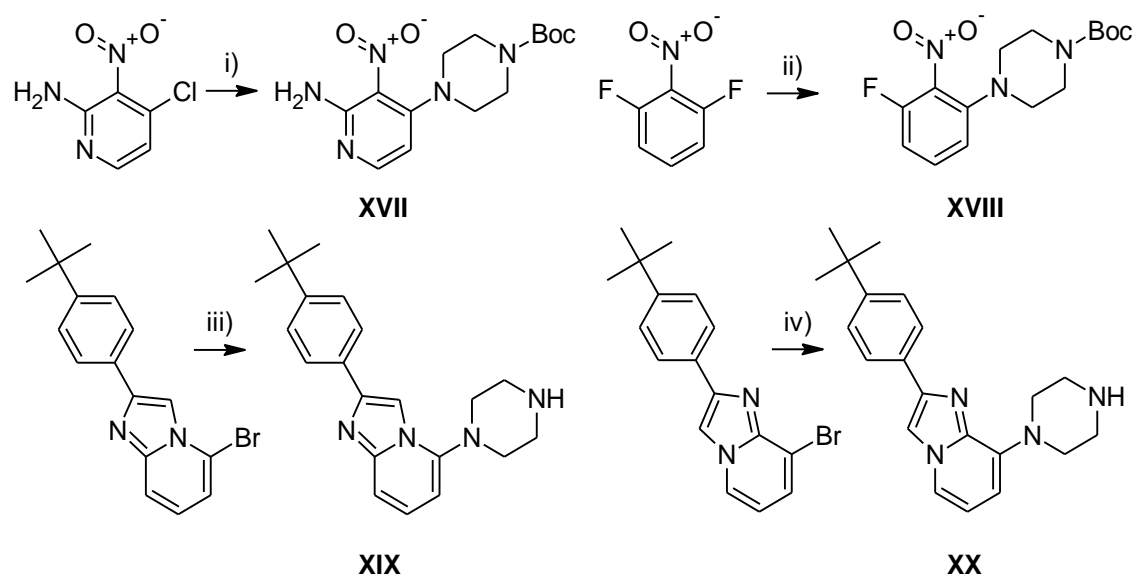
Lit.	R	i)	Išėiga, %
[26]	a	P(OEt) ₃ , 0,25 val. MB, 210 °C	78
[25]	b	1,2-dichlorbenzenas, 160 °C	85
[27]	b	Dekalinas, 135 – 180 °C	93
[28]	c	Chlorbenzenas 132 °C	87 – 90

3.2 Pakeistų 3-[(piperazin-1-il)alkil]-1*H*-indolo darinių sintezė

3-[(Piperazin-1-il)alkil]-1*H*-indolo darinių sintezę galima sugrupuoti į mono-arilpiperazino darinių sintezę ir mono-alkilpiperazino darinių sintezę.

Mono-arilpiperazino dariniai gali būti sintetinami dvejais būdais: formuojant piperazino žiedą arba vykdant piperazino arilinimo reakciją. Piperazino žiedo formavimas dažniausiai atliekamas kondensuojant arilaminus su di(2-chloretil)aminu. O piperazino arilinimas atliekamas panaudojant arilhalogenidus pritaikant paladžio katalizuojamas reakcijas arba standartiniais arilaminų sintezės metodais.

2010 metais D. M. Vera su grupe [29], ieškodami 2-(4-*t*-butilfenil)-8-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridino darinių sintezės metodų, išbandė, ko gero, visus galimus arilpiperazinių sintezės metodus. *N-t*-butoksikarbonil-apsaugoto piperazino arilinimas gali būti atliekamas dimetilsulfoksido, tačiau produktas **XVII** išskiriamas tik 13 % išeiga, o baze panaudojant dietilaminą, tikslinis produktas **XVIII** išskiriamas 68 % išeiga (Schema 3.2-1). Arilbromido reakcija su piperazino pertekliumi atliekama dimetilsulfoksido, 160 °C temperatūroje, tačiau tikslinio produkto **XIX** išeigos autoriai nenurodė. O monoarilpiperazinas **XX** susintetintas net 76 % išeiga, panaudojus paladžio katalizuojamą Buchwald-Hartwig kryžminio jungimosi reakciją.

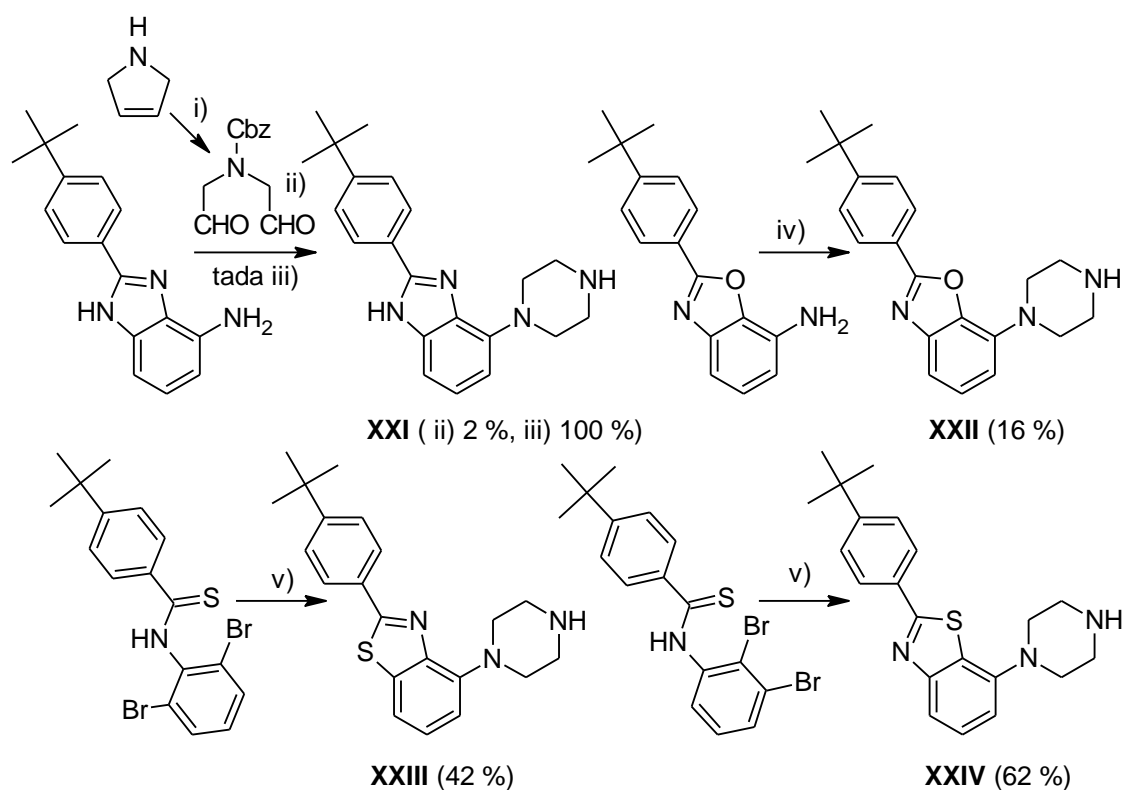


- i) Boc-piperazinas, DMSO, tada kristalinimas, 13 %;
- ii) Boc-piperazinas, dietilaminas, DMSO, 68%;
- iii) Piperazinas, DMSO, 160 °C, išeiga nenurodyta;
- iv) Piperazinas, Pd₂(dba)₃, NaOtBu, *o*-bifenil(*t*Bu)₂P, toluenas, 100 °C, 76 %;

Schema 3.2-1

Dar vienas išbandytas arilpiperazinių sintezės metodas yra piperazino žiedo formavimas, kuris dažniausiai atliekamas kondensuojant pirminius arilaminus su di(2-halogenetil)aminais. Autoriai išbandė alternatyvų kondensacijos metodą panaudojant benzil[bis(2-oksietil)amino]acetatą, kurį

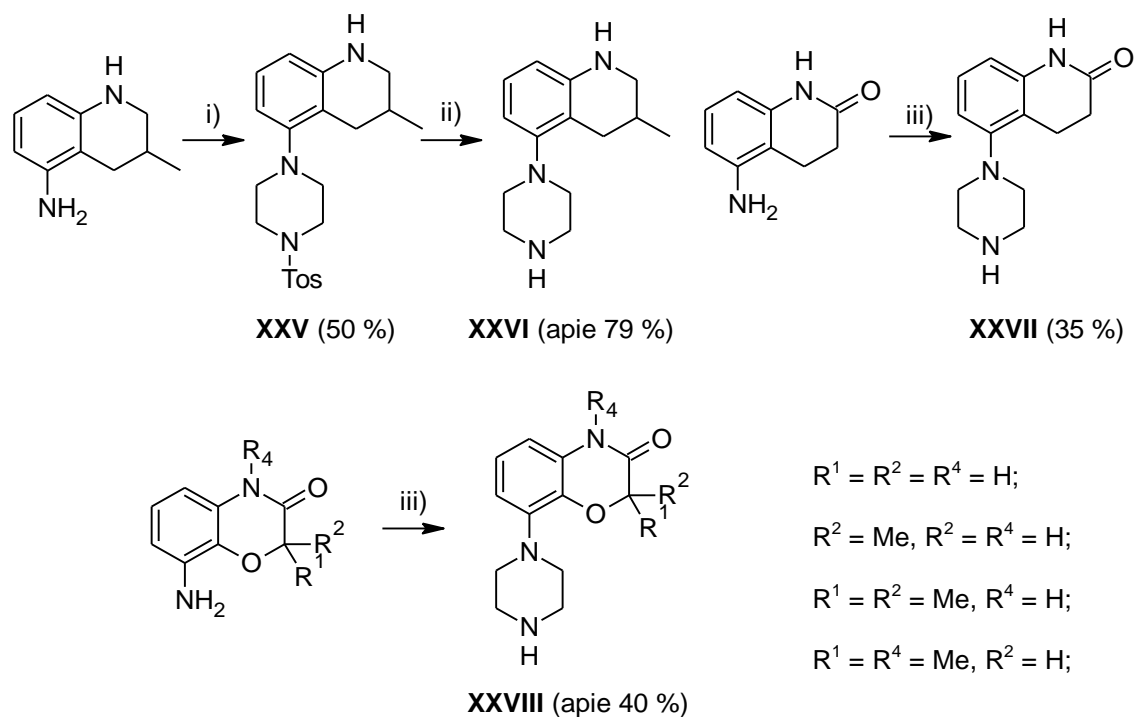
autoriai sintetino pirmiausiai apsaugant 2,5-dihidro-1*H*-pironą benzilacetatine grupe, tada oksiduojant ozonu. Gautas produktas tuomet veikiamas atitinkamu aminu ir susidaro *N*-aril-*N*-Cbz apsaugotas piperazino darinys, tačiau detalesnio sintezės aprašymo autoriai nepateikė o suminė benzil[bis(2-oksietil)amino]acetato sintezės ir piperazino žiedo formavimo reakcijų išeiga tesiekė 2 %. O Cbz apsauginės grupės pašalinimo reakcija vyksta sėkmingai, produktas **XXI** išskirtas 100 % išeiga (Schema 3.2-2). Atliekant arilamino kondensaciją su di(2-chloretil)amino hidrochloridu *n*-butanolio ir chlorbenzeno mišinyje, baze panaudojant kalio karbonatą, tikslinis produktas **XXII** susidarė tik 16 % išeiga. Tačiau pritaikius Buchwald-Hartwig kryžminio jungimosi reakciją, kurios metu vyksta ir benzotiazolo žiedo formavimas, piperazinai **XXIII** ir **XXIV** išskiriami atitinkamai 42 % ir 62 % išeigomis.



- i) Benzilchloroformatas, tada O₃; ii) *N*-apsaugotas dialdehidai iš stadijos i);
 iii) H₂, Pd/C, MeOH, 100 %; iv) (ClCH₂CH₂)₂NH-HCl, K₂CO₃, PhCl, *n*-BuOH;
 v) Pd₂(dba)₃, Cs₂CO₃, *o*-bifenil(*t*Bu)₂P, NaO*t*Bu, piperazinas, dioksanas su toluenu, 80 °C;

Schema 3.2-2

P. Smid su bendraautoriais [30] formavo arilpiperazino žiedą chlorbenzene, 140 °C temperatūroje, 144 valandas (Schema 3.2-3), panaudodami *N,N*-di(2-chloretil)-*p*-toluensulfonamidą. *p*-Tozilgrupe apsaugotas arilpiperazino darinys susintetintas 50 % išeiga. O apsauginė grupė pašalinama stipriai rūgštinėmis sąlygomis susidarant mono-arilpiperazinui **XXVI** 79 % išeiga. Kitas aprašytas metodas, yra panaudojant di(2-chloretil)amino hidrochloridą, tačiau arilpiperazinai **XXVII** ir **XXVIII** gaunami tik 35 – 40 % išeigomis virinant pradinius junginius chlorbenzene 66 – 72 valandas.



i) $(ClCH_2CH_2)_2N-Tos$, chlorbenzenas, 140 °C, 144 val.;

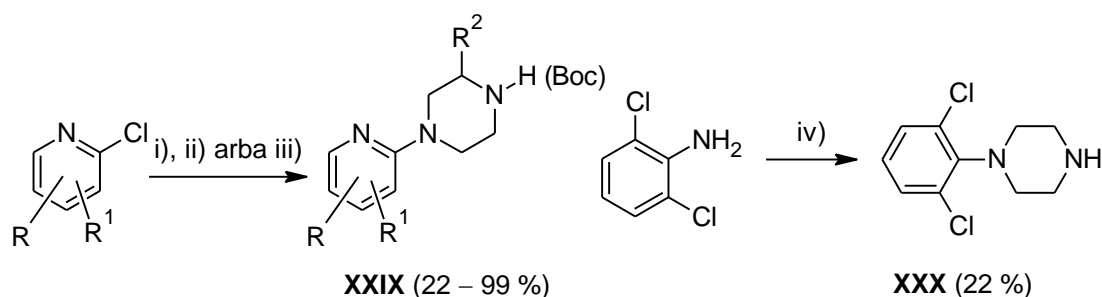
ii) 6M HCl, Δ , 18 val.;

iii) $(ClCH_2CH_2)_2N^*HCl$, chlorbenzenas, Δ , 66 – 72 val.;

Schema 3.2-3

V. I. Ognyanov su bendraautoriais [31] sintetino 2-piridinil-1-piperazinus iš mono- arba dipakeistų 2-chlorpiridinių ir neapsaugotų arba *t*-butoksidkarbonil-apsaugotų piperazinių (Schema 3.2-4). Junginius **XXIX** autoriai sintetino

dimetilformamide, *N*-metilpirolidone arba 3-metilbutanolyje 120 – 240 °C temperatūros ribose, nenaudodami arba naudodami mikrobangas, o baze panaudodami kalio karbonatą, *N,N*-diizopropilaminą arba natrio hidrokarbonatą. Junginiai **XXIX** išskiriami 22 – 99 % išeigomis. Taip pat autoriai paminėjo 2,6-dichloranilino kondensacijos su di(2-chloretil)amino hidrochloridu galimybę, reakciją atliekant 200 °C temperatūroje be tirpiklio. Tačiau junginys **XXX** išskirtas tik 22 % išeiga.



i) Cu, K₂CO₃, DMF, 120 °C;

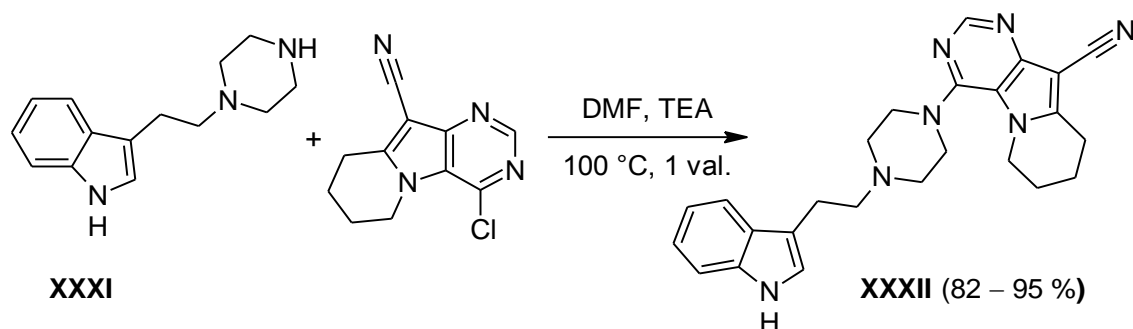
ii) *N,N*-diizopropiletilaminas, NMP, 240 °C, MB;

iii) NaHCO₃, 3-metilbutanolis, 170 °C, MB;

iv) 1. (ClCH₂CH₂)₂N*HCl, 200 °C, MB; 2. 1N NaOH;

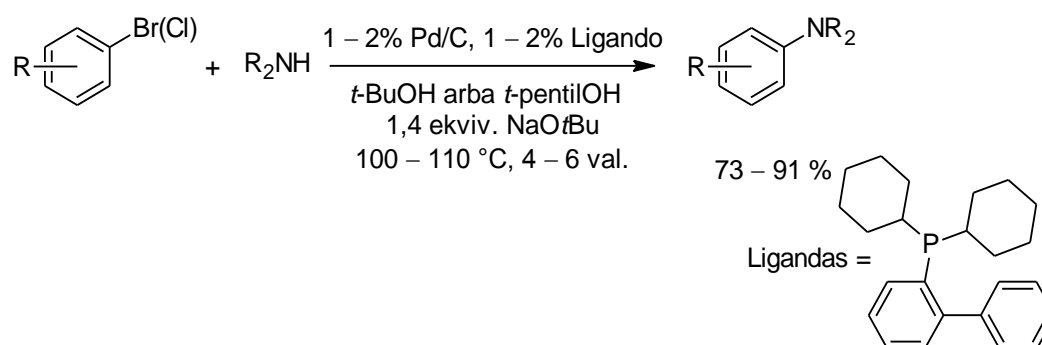
Schema 3.2-4

S. Wang [32] aprašė indoliletilpiperazino **XXXI** arilinimą (Schema 3.2-5). Reakciją atliekant dimetilformamide, baze panaudojant trietilaminą. Jau po 1 valandos maišymo 100 °C temperatūroje arilindoliletilpiperazinas **XXXII** išskiriamas 82 – 95 % išeigomis.



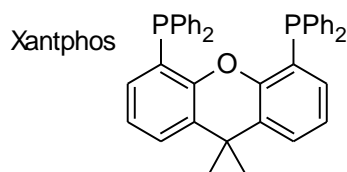
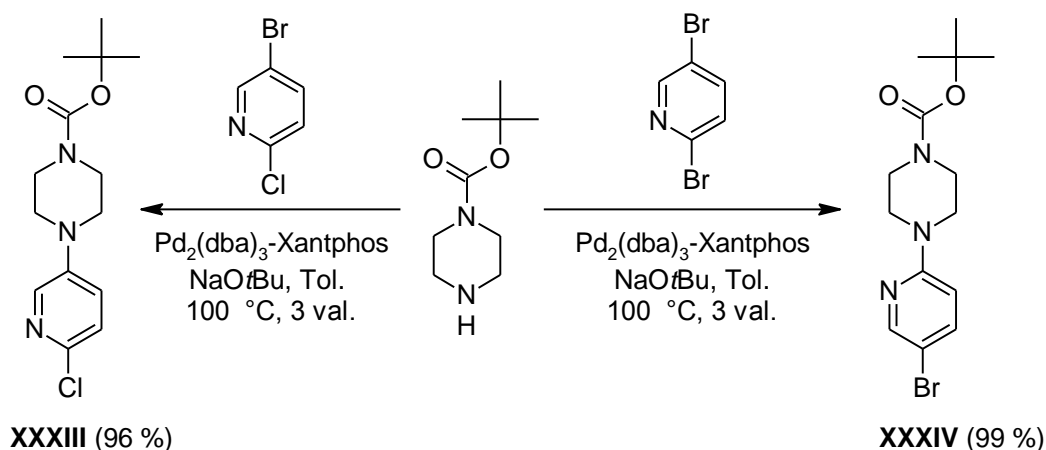
Schema 3.2-5

A. Komaromi su Z. Novak [33] tyrinėjo Pd/C katalizuojamą Buchwald – Hartwig arilaminų sintezę (Schema 3.2-6). Tirpikliais autoriai rekomendavo panaudoti *t*-BuOH arba *t*-pentanolį, kadangi šiuose tirpikliuose, lyginant su kitais alkoholiais, susidaro mažiausias kiekis šalutinio difenildarinio. Taip pat autoriai nustatė, kad yra svarbu ne tik 10% Pd/C katalizatoriaus gamintojas (t. y., gamybos technologija) bet jo tipas. Didelę reikšmę turi ir naudojamas ligandas. Šioms reakcijoms geriausiai tinka didelis ir elektrono-perteklinis dicikloheksilbifenilfosfino ligandas. Autoriai nustatė, kad arilbromidų panaudojimo atveju reakcijai *t*-BuOH užtenka po 1 mol % katalizatoriaus ir ligando bei žemesnės temperatūros. Tačiau arilchloridų panaudojimo atveju, reikalingos griežtesnės sąlygos: naudojama po 2% ligando ir katalizatoriaus, tirpikliu naudojamas *t*-pentanolis ir reakcija atliekama aukštesnėje temperatūroje.



Schema 3.2-6

J. Ji, T. Li ir W. Bunnelle [34] aprašė selektyvų dihalogenpiridinių monoamininimo būdą, panaudojant paladžio-Xantphos kompleksą (Schema 3.2-7). Reaguojant *N*-Boc apsaugotam piperazinui su 5-brom-2-chlorpiridinu, baze panaudojant natrio *t*-butoksidą ir reakciją atliekant toluene 100 °C temperatūroje, pagrinde susidaro 5-pakeistas-2-chlorpiridinas **XXXIII** 96% išeiga. O 2,5-dibrompiridino panaudojimo atveju pakeičiamas tik vienas bromo atomas piridino žiede ir susidaro išimtinai 2-pakeistas-5-brompiridinas **XXXIV** 99 % išeiga.

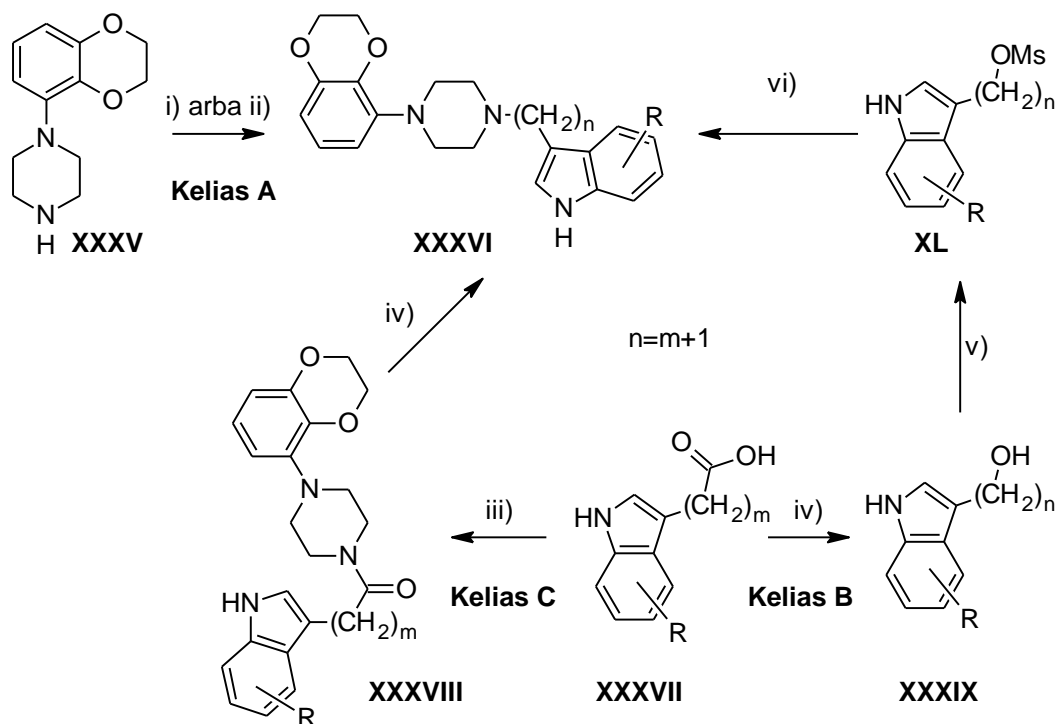


Schema 3.2-7

Anksčiau minėtame P. Smid straipsnyje [30] aprašyti ne tik arilpiperazinių sintezės metodai, bet ir pakeistų 3-indolilalkilpiperazinių sintezė. Alkilgrupės ilgis siekė 1-5 CH₂ grupes (Schema 3.2-8).

Indolilalkilpiperazinai, turintys vieną CH₂ grupę sintetinami Mannich reakcijos būdu (Kelias A), reaguojant piperazinui **XXXV** su indolu ir formaldehidu etanolyje. Susidariusio tikslinio indolimetilpiperazino **XXXVI** (n = 1) išeiga tesiekė tik 33 %. O alkilinant piperaziną **XXXV** 3-(3-brometil)indolu baze panaudojant *N,N*-diizopropiletilaminą, esant kalio jodido acetonitrile, indoliletilpiperazinas **XXXVI** (n = 2) gaunamas puikia 99 % išeiga.

Tačiau junginiai **XXXVI**, turintys tris, keturias arba penkias CH₂ grupes, sintetinami iš indolilalkilirūgščių **XXXVII** dviem būdais. Kelias B: Redukuojant rūgščių **XXXVII** karboksigrupę ličio aliuminio hidridu iki alkoholių **XXXIX**, kurie vėliau paverčiami į mezilatus **XL** ir panaudojami monopakeisto piperazino **XXXV** alkilinimui. Kelias C: Acilinant piperaziną **XXXV** rūgštimis **XXXVII**, tada redukuojant susidariusių amidų **XXXVIII** karbonilinę grupę ličio aliuminio hidridu.



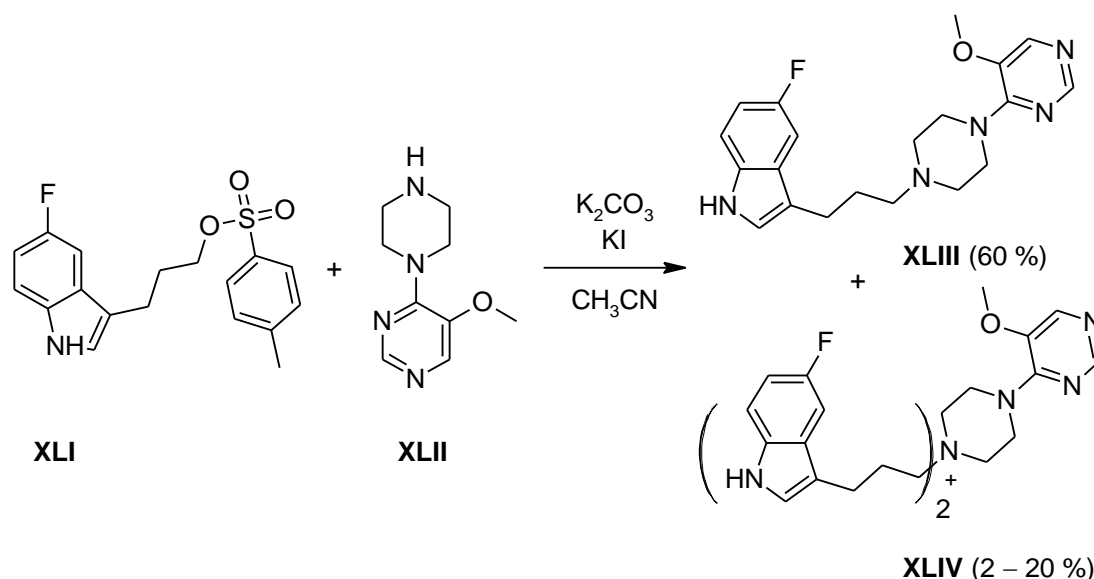
- i) $n = 1$: CH_2O , indolas, EtOH, Δ , 18 val., 33 %;
- ii) $n = 2$: 3-(2-brometil)indolas, CH_3CN , KI, DIPEA, Δ , 18 val., 99 %;
- iii) $n = 5$: Jung. **XXXV**, THF, DCC, k.t. 18 val., 80 % tada iv) 45 %;
- iv) LiAlH_4 , THF, Δ , 2 val. 45 %;
- v) Mezilchloridas, DIPEA, EtOAc, k.t.;
- vi) jung. **XXXV**, CH_3CN , KI, DIPEA, Δ , 18 val. $n = 4$: 25 %, $n = 3$: 30 - 83 %;

Schema 3.2-8

Keliu B autoriai pagrinde sintetino indolilpropilpiperazinus **XXXVI** ($n = 3$), tačiau nenurodė nei redukcijos, nei mezilinimo reakcijų išeių. Mezilatų **XL** reakcijų su piperazinu **XXXV**, baze panaudojant *N,N*-diizopropiletilaminą esant kalio jodido acetonitrile, metu gaunami indolilpropilpiperazinais **XXXVI** ($n = 3$) 30 – 83 % išeigomis. O indolilbutilpiperazino **XXXVI** ($n = 4$) išeiga tesiekė 25 %. Keliu C autoriai sintetino tik indolilpentilpiperazina **XXXVI** ($n = 5$). Piperazinui **XXXV** reaguojant su indolilpentano rūgštimi tetrahidrofurane esant *N,N*-dicikloheksilkarbodiimido gaunamas amidas **XXXVIII** 80 % išeiga, tada redukuojant karbonilinę grupę ličio aliuminio

hidridu tetrahidrofurane gaunamas indolilpentilpiperazinas **XXXVI** ($n = 5$) 45 % išeiga.

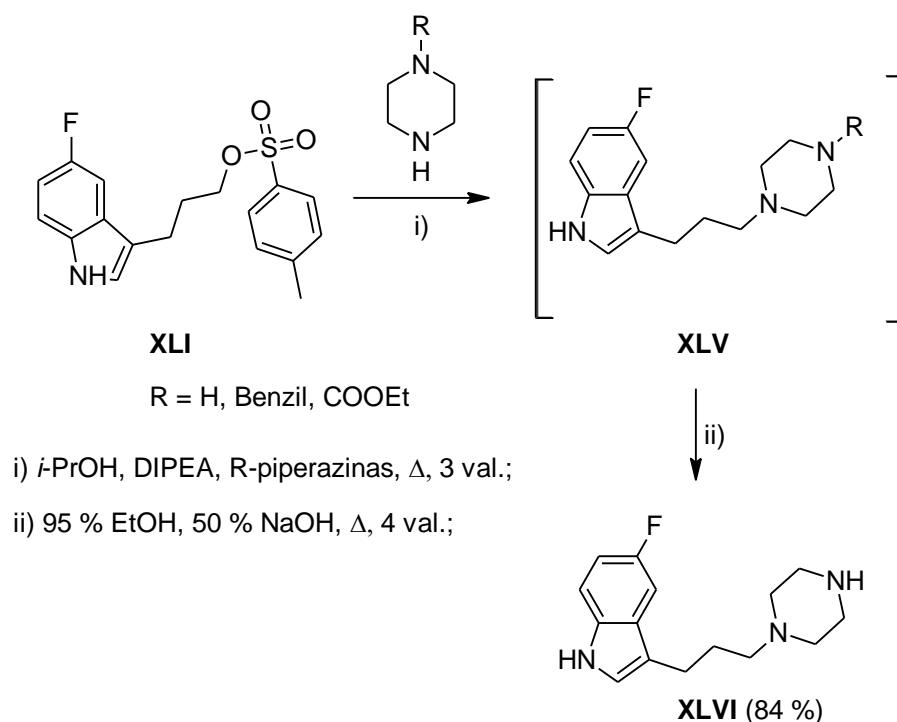
N. G. Anderson su bendraautoriais [35] aprašė 5-fluor-3-[3-[4-(5-metoksi-4-pirimidinil)-1-piperazinil]-propil]-1*H*-indolo dihidrochlorido sintezės metodų, pritaikomų darbui su dideliais medžiagų kiekiais, paiešką. Nustatyta, kad piperaziną **XLII** alkilinant indolilpropiltozilatą **XLI** ir baze panaudojant kalio karbonatą esant kalio jodido acetonitrile, susidaro indolilpropilpiperazinas **XLIII** 60 % išeiga (Schema 3.2-9). Tačiau pagrindinis šios sintezės trūkumas buvo sunkiai pašalinamos ketvirtinės amonio druskos **XLIV** susidarymas (2 – 20 %).



Schema 3.2-9

Todėl autoriai pabandė sintetinti junginį **XLIII** kita seka, pradedant nuo indolilpropilpiperazino, kurio įvairūs sintezės keliai buvo tyrinėjami. Išbandžius tozilatą **XLI** reakciją panaudojant 10 ekvivalentų piperazino, susidarė sunkiai atskiriamas mono- ir dialkilintų piperazinų mišinys santykiu 90:10 (Schema 3.2-10). *N*-benzilpiperazino alkilimas tozilatą **XLI** buvo sėkmingas, tačiau benzilgrupės pašalinimas katalitinio hidrinimo būdu vyksta labai lėtai. *N*-karbetoksipiperazinas su tozilatą **XLI** 2-propanolyje esant *N,N*-diizopropiletilamino reagavo taip pat gerai, o junginio **XLV** deblokavimo

reakcija vyksta gana lengvai virinant vandeniniame natrio šarmo (45 ekv.) tirpale. Indolilpropilpiperazino **XLVI** bendra išeiga siekė net 84 %.



Schema 3.2-10

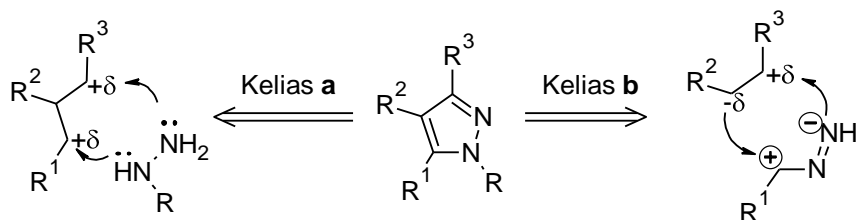
3.3 1*H*-Pirazolo darinių sintezė

Paskutiniu metu labai susidomėta pakeistų pirazolo darinių sinteze, todėl publikuojamų mokslinių straipsnių ir apžvalgų, aprašančių įvairių pirazolo darinių chemiją, gausėja.

2011 m. S. Fustero apžvalgoje [13] apibendrinami įvairių pirazolo darinių sintezės literatūros duomenys, publikuoti 2000 – 2010 metais. Aprašoma eilė pirazolo žiedą formavimo būdų, kuriuos galima sugrupuoti į dvi pagrindines kryptis:

1. Dviejų C-N ryšių formavimas vykdant 1,3-dikarbonilinių arba jų 1,3-diektrofilinių analogų ciklokondensacijos reakciją su hidraziniais (Schema 3.3-1, kelias **a**).

2. Vieno C-N ir vieno C-C ryšio formavimas, vykdant 1,3-dipolinių junginių intermolekulinę [3+2]-cikloprisijungimo reakciją (Schema 3.3-1, kelias b).



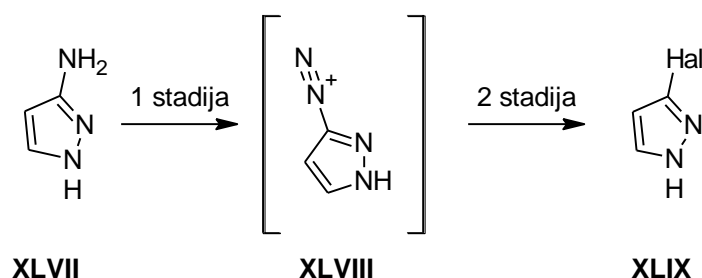
Schema 3.3-1

Taip pat paskutiniu metu atsiranda ir eilė naujų, modernių 3(5)-, 3,5- ir 3,4,5-pakeistų pirazolo darinių sintezės metodų, pvz., metalų aktyvuojama alkinų intramolekulinė 5-egzo-/endo-dig ciklizacija ar daugiakomponentės “vieno puodo“ reakcijos, kurių metu sujungiamos dvi arba daugiau atskirų molekulių ir sudaromi du ir daugiau cheminių ryšių, neišskyrinėjant tarpinių junginių.

Tobulinant įvairius sintezės metodus, paskutiniu metu plačiai tyrinėjamos pirazolo darinių modifikavimo galimybės pritaikant pereinamųjų metalų katalizuojamas C-N arba C-C ryšių sudarymo reakcijas. Pirmoji šių sintezės sekų stadija dažniausiai yra pirazolo halogendarinių sintezė. Kaip žinoma, elektrofilinis pavadavimas geriausiai vyksta 4-ojoje pirazolo žiedo padėtyje. Todėl Y. L. Janin apžvalgoje [36] apibendrina literatūrą daugiausiai tik apie 3/5-halogenpirazolo darinių sintezę ir jų modifikavimą.

Minėtoje apžvalgoje aprašyta gausybė 3-, 4-, arba 5-halogenpirazolo darinių sintezės metodų bei jų pritaikymo C-C ryšio sudarymo reakcijoms galimybių. Tačiau iš šios apžvalgos norėtume atkreipti dėmesį tik į 3-halogen-1*H*-pirazolo (**XLIX**) darinių sintezę Sandmeyer reakcijos būdu (Schema 3.3-2). Apžvalgoje cituojami nepakeistų 3-halogenpirazolo **XLIX** darinių sintezės metodai įvairiomis sąlygomis sudarant diazonio druską **XLVIII** iš 3-amino-1*H*-pirazolo (**XLVII**) yra gana sunkiai pritaikomi, kadangi susidariusių produktų išeigos labai žemos arba nenurodytos (Lentelė 3.3-1). Tačiau, esant pakaitams

4-ojoje arba 5-ojoje pirazolo žiedo padėtyse, 3-halogenpirazolo **XLIX** dariniai gali būti sintetinami geromis išeigomis.



Schema 3.3-2

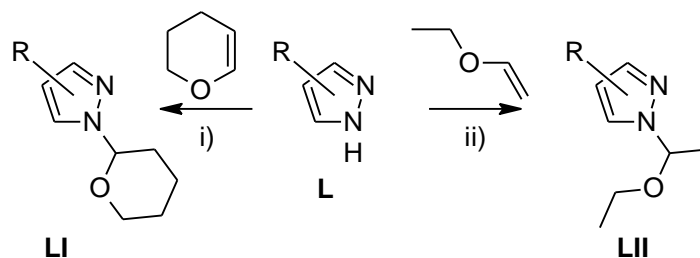
Lentelė 3.3-1. 3-Halogen-1H-pirazolo darinių XLIX sintezė (Schema 3.3-2).

Eil. Nr.	1 Stadija	2 Stadija	Hal	Išeiga, %
1.	<i>i</i> -C ₅ H ₁₁ ONO, HBF ₄	NaF/KF, 25 °C	F	0,3
2.	NaNO ₂ , HBF ₄ , H ₂ SO ₄ , -10 °C	NaBF ₄ , UV, -30 °C	F	N*
3.	<i>i</i> -C ₅ H ₁₁ ONO, HCl	CuCl, HCl, -10 °C	Cl	32
4.	<i>i</i> -C ₅ H ₁₁ ONO, HBr	CuBr, HBr, 0 °C	Br	27
5.	NaNO ₂ , HCl, 0 °C	KI, H ₂ O, 0 °C	I	N*
6.	<i>i</i> -C ₅ H ₁₁ ONO, HCl	NaI, H ₂ O, 50 °C	I	6

* N – nenurodyta.

Žinoma, kad norint pritaikyti pirazolo darinius organometalinėms reakcijoms, būtina apsaugoti laisvą pirazolo žiedo N-H grupę. Literatūra apie pirazolo halogendarinių pritaikymą pereinamųjų metalų katalizuojamoms kryžminio jungimosi reakcijoms labai gausi. Tačiau vyrauja nuorodos apie pirazolų, turinčių benzil-, alkil-, fenil-, piridinil- ir kitas sunkiai pašalinamas ar visai nepašalinamas grupes prie pirazolo žiedo azoto atomo. Lengvai pašalinamų apsauginių grupių, pvz., 2-tetrahidropirano arba 1-etoksietilgrupės, panaudojimas literatūroje mažai ištyrinėtas.

Pirazolo žiedo laisvos NH grupės apsaugojimas tetrahidropirano arba etoksietilgrupėmis vyksta gana lengvai, panaudojant katalitinį kiekį trifluoroacto arba druskos rūgšties (Schema 3.3-3, Lentelė 3.3-2). *N*-apsaugotų produktų **LI** arba **LII** išeigos siekia net 98 – 100 %. Tačiau dažniausiai šios grupės naudojamos paties pirazolo ar 4-pakeistų pirazolo darinių **L** apsaugai, susidarant vieninteliam galimam padėties izomerui.

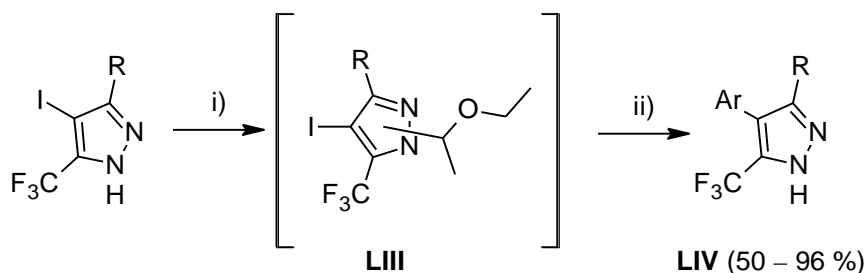


Schema 3.3-3

Lentelė 3.3-2. 1-(Tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo darinių **LI ir 1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo darinių **LII** sintezė (Schema 3.3-3)**

i) arba ii)	Produktas			
	R	LI arba LII	Išeiga, %	Lit.
i) TFA, Δ, tirpiklis nenurodytas	H	LI	100	[37]
i) TFA, toluenas, 80 °C, 2 val.	3-fenil	LI	98	[38]
i) TFA, toluenas, 80 °C, 14 val.	H	LI	90	[38]
ii) konc. HCl, benzenas, 30 – 40 °C, 2 val.	4-I	LII	95	[39]
ii) 30 % HCl dietileteryje, benzenas, 50 °C, 3 val.	4-I	LII	98	[40]
ii) 4 M HCl dioksane, toluenas, 35 – 40 °C, 0,5 val.	4-I	LII	98	[41]
ii) 3,1 M HCl dioksane, dichlormetanas, k.t. 3 val.	4-Br	LII	97	[41]

M. S. Ermolenko su bendraautoriais [42] susidariusių *N*-etoksietilapsaugoto pirazolo padėties izomerų mišinio **LIII** neišskyrinėjo (Schema 3.3-4), o panaudojo Suzuki-Miyaura kryžminio jungimosi reakcijoje, po to atliko deblokavimą. Tripakeisti pirazolo dariniai **LIV** išskirti 50 – 96 % išeigomis.



i) Etilvinileteris, piridino *p*-toluensulfonatas, CH_2Cl_2 ; 0,5 val. k.t.;

ii) a: $\text{ArB}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{XPhos}$ (1 : 2), dioksanas : H_2O , 80 °C;

b: 6M HCl, 80 °C;

R = OEt, H;

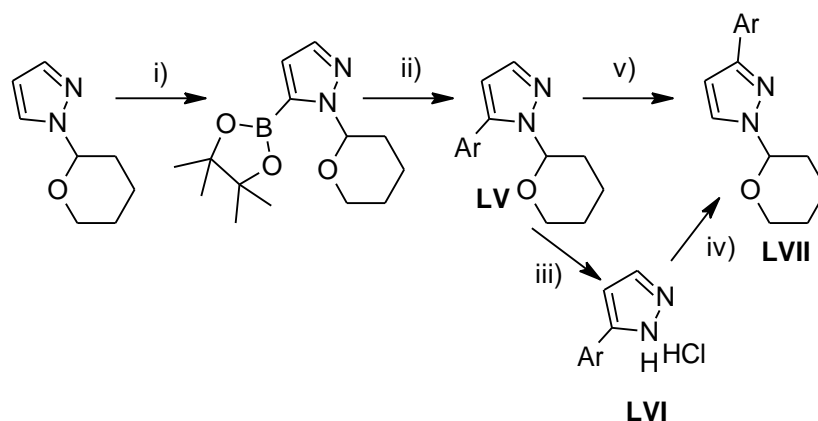
Ar = C_6H_5 , 2- ClC_6H_4 , 3- ClC_6H_4 , 4- ClC_6H_4 , 2- MeOC_6H_4 ,

3- MeOC_6H_4 , 4- MeOC_6H_4 , 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$;

Schema 3.3-4

M. McLaughlin su bendraautoriais [43] aprašė 3,4,5-tripakeistų pirazolo darinių sintezę panaudojant tetrahidropiraną, kuris ne tik apsaugo laisvą pirazolo NH grupę, bet ir veikia kaip *orto*-nukreipiančioji grupė reakcijose su ličio organiniais junginiais. Junginius **LV** autoriai sėkmingai susintetino Suzuki-Miyaura kryžminio jungimosi reakcijos būdu. Panaudojant *N*-THP-5-pirazolboronio rūgšties pinakolio esterį (Schema 3.3-5), kuris susidaro litinant *N*-THP-apsaugotą pirazolą į 5-ąją pirazolo žiedo padėtį. Tačiau norint atlikti antrąją litinimo reakciją į 5-ąją pirazolo žiedo padėtį būtina deblokuoti pirazolą **LV**, susidariusius hidrochloridui **LVI** ir vėl apsaugoti THP grupe, gaunant norimus 1-THP-apsaugotus-3-arilpirazolus **LVII**. Anksčiau autoriai pastebėjo kad esant 3-ojoje pirazolo žiedo padėtyje arilgrupei, termodinamiškai

palankiausia yra 1-oji padėtis, į kurią THP grupės įvedimas vyksta selektyviai. Sąlygomis, analogiškoms naudojamoms THP grupės įvedimui, autoriams pavyko atlikti pergrupavimą ir susintetinti pirazolus **LVII** tiesiai iš pirazolo darinių **LV** 68 – 86 % išeigomis, tokiu būdu išvengiant deblokavimo/apsaugojimo stadijų.



Ar = 4-F-C₆H₄, 2-Me-C₆H₄, 3-CN-C₆H₄, 3-piridinas, 4-CN-C₆H₄;

Hal = Cl, Br, I;

i) *n*-BuLi, B(O-*i*-Pr)₃, pinakolis;

ii) Ar-Hal, Pd(dba)₂/PCy₃ * HBF₄, K₃PO₄, 1,4-dioksanas, 80 °C;

iii) HCl, MeOH; Bendra ii) ir iii) išeiga 81 – 85 %;

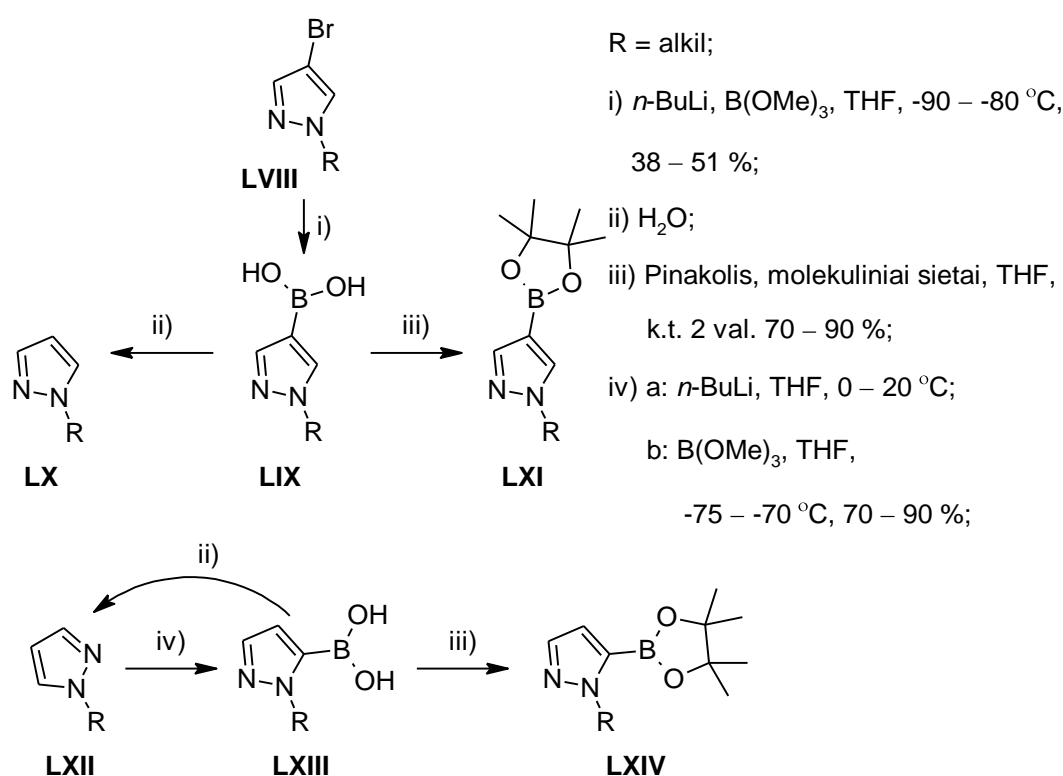
iii) a: Na₂CO₃; b: 3,4-dihidro-2*H*-piranas (1 ekviv.), TFA, toluenas, 60 °C;

iv) 3,4-dihidro-2*H*-piranas (1 ekviv.), TFA, toluenas, 60 °C; 68 – 86 %;

Schema 3.3-5

A. V. Ivachtchenko su bendraautoriais [44] ieškojo tinkamų 1-alkil-1*H*-pirazol-5-il ir 1-alkil-1*H*-pirazol-4-il-boronio rūgščių sintezės metodų. Nustatyta, kad sintetinti 4-boronio rūgštis **LIX** iš atitinkamų 4-brompirazolų **LVIII** vykdant halogeno ličio apsikeitimo reakciją geriausia -90 – -80 °C temperatūros ribose (Schema 3.3-6). Aukštesnėje temperatūroje (-45 – -50 °C) pradeda vykti pašalinės reakcijos, pvz., ličio migracija ar konkuruojanti tiesioginio litinimo reakcija į 5-ąją pirazolo žiedo padėtį. O 5-boronio rūgštis autoriai sintetino litinant 1-alkilpirazolus **LXII** į 5-ąją pirazolo žiedo padėtį

n-butilličiu. Abejais atvejais ličio dariniai buvo veikiami trimetilboratu, susidarant atitinkamoms 4- ir 5-pirazolboronio rūgštims (išeigos 38 – 51 % ir 40 – 60 %). Taip pat autoriai pastebėjo, kad boronio rūgštys **LIX** ir **LXIII** yra nestabilios – esant vandens labai greitai vyksta deborinimas ir susidaro *N*-alkilpirazolai **LX** arba **LXII**. Deborinimo pavyksta išvengti, susintetinus iš atitinkamų boronio rūgščių **LIX** arba **LXIII** jų pinakolio esterius **LXI** ir **LXIV** (išeigos 70 – 90 %), kurie yra žymiai stabilesni ir nepakinta net po 6 mėnesių, laikant juos 5 – 10 °C temperatūroje.

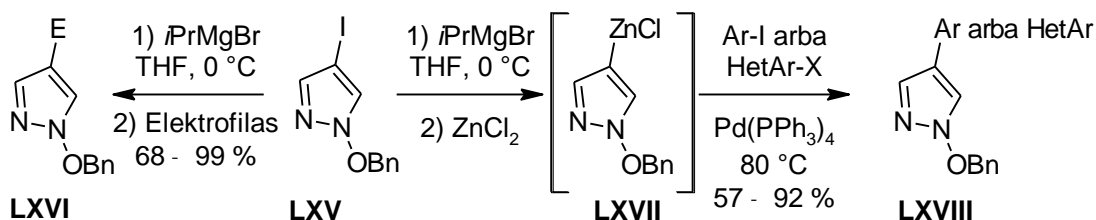


Schema 3.3-6

M. Schnürch ir bendraautorių [45] 2006 m. apžvalgoje apibendrinamos 1995 – 2005 m. publikuotos azolų su dviem ir daugiau heteroatomų kryžminio jungimosi reakcijos, aprašyti pagrindiniai aspektai ir pirazolo fragmentą turinčių junginių ne tik Negishi, Suzuki-Miyaura, Stille, Sonogashira C-C ryšio sudarymo reakcijos, bet ir C-N ryšio sudarymo reakcijos panaudojant

fenilboronio rūgštis. Negishi kryžminio jungimosi reakcija panaudojant pirazolo cinko organinius junginius, kol kas lieka mažiausiai ištyrinėta.

Cituojamame J. Felding straipsnyje [46] minima jodo-magnio apsikeitimo reakcijos panaudojimo galimybė sintetinant 4-pakeistus 1-benziloksi-1*H*-pirazolus **LXVI** ir **LXVIII** iš 4-jod-1-benziloksi-1*H*-pirazolo (**LXV**) (Schema 3.3-7). Veikiant 4-jod-1-benziloksi-1*H*-pirazolą (**LXV**) 2-propilmagnio bromidu 0 °C temperatūroje, susidaro 1-benziloksi-1*H*-pirazolil-4-magnio bromidas, kurį veikiant atitinkamais elektrofilais gaunami 4-formil-, 4-trimetilsilil-, 4-tributilstanil- ir kiti pirazolo dariniai **LXVI** (išeigos 68 – 99 %). O aril- arba heteroarilpakaitai į 4-ąją pirazolo žiedo padėtį įvedami vykdant Pd(PPh₃)₄ katalizuojamą cinko organinio junginio **LXVII** reakciją su ariljodidais arba arilhalogenidais. Pirazolo darinių **LXVIII** išeigos siekia 57 – 92 %. Aktyvus cinko organinis junginys **LXVII** šviežiai paruošiamas prieš kiekvieną reakciją iš 4-jodpirazolo **LXV**, pirmiausia vykdant jodo-magnio apsikeitimą, tada permetalinant cinko chlorido tirpalu.



E = CHO, PhCH(OH), PhCO, CN, TMS, Ph₂PO, Bu₃Sn;

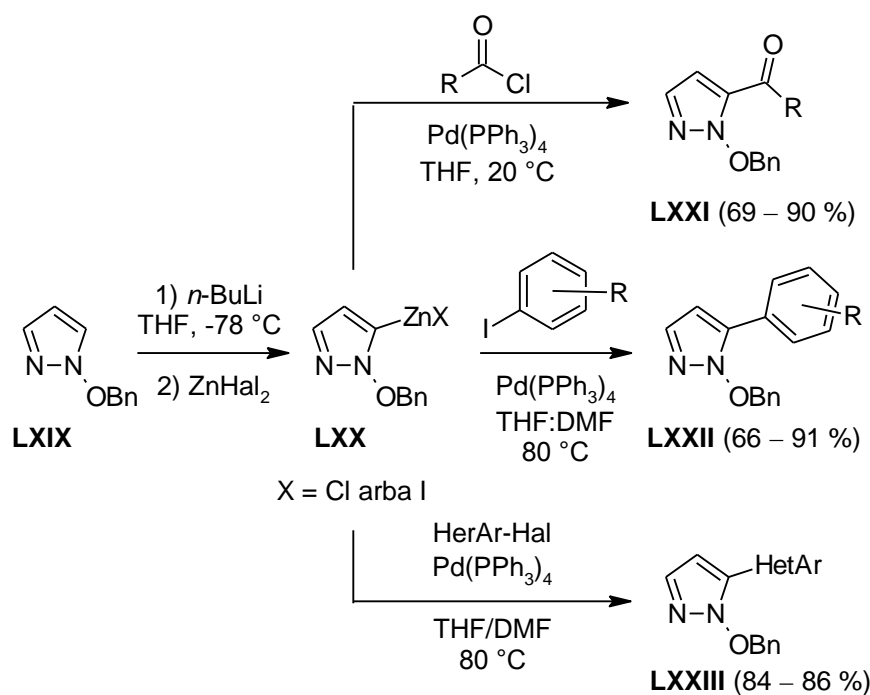
Ar = 4-CH₃-C₆H₄, 2-NH₂-C₆H₄, 4-NH₂-C₆H₄, 2-OMe-C₆H₄,
4-OMe-C₆H₄, 2-NO₂-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄;

HetAr-X = **LXV**, 2-jodtiofenas, 2-brompiridinas;

Schema 3.3-7

J. Kristensen, M. Bergtup ir P. Vedsø [47] aprašė 5-acil- (**LXXI**), 5-aril- (**LXXII**) ir 5-heteroarilpakeistų (**LXXIII**) 1-benziloksi-1*H*-pirazolo darinių sintezę kombinuojant *orto*-litinimo-permetalavimo ir Negishi kryžminio jungimosi reakciją (Schema 3.3-8). 1-Benziloksi-1*H*-pirazolas (**LXIX**) litinamas į 5-ąją padėtį *n*-butilličiu tada vykdomas permetalavimas cinko jodidu

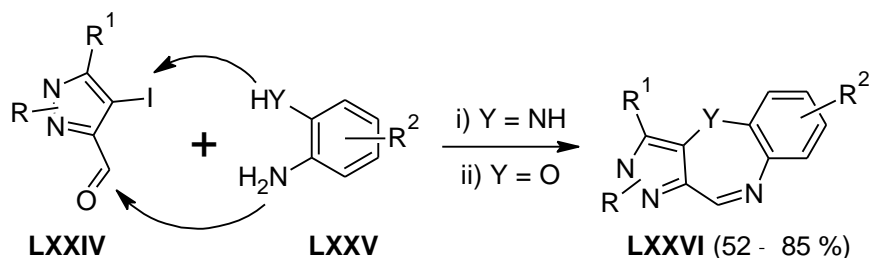
arba cinko chloridu (reakcija vykdoma $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje), o susidaręs cinko organinis junginys **LXX** reagavo su acilchloridais $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, katalizatoriumi panaudojant $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Alifatiniai ($\text{R} = \text{Me}, t\text{-Bu}, \text{CH}=\text{CH}_2$) ir aromatiniai ($\text{R} = \text{Ph}$) ketonai **LXXI** susidarė $69 - 90\%$ išeigomis. Arilinimo ir heteroarilinimo reakcijos atliekamos panaudojant ariljodidus ($\text{R} = 2\text{-F}, 2\text{-NO}_2, 2\text{-NH}_2, 2\text{-OMe}, 4\text{-OH}, 2\text{-CHO}$) arba heteroarilhalogenidus (2-jodtiofeną, 1-(benziloksi)-5-jodpirazolą arba 2-brompiridiną). Reakcijos atliekamos katalizatoriumi panaudojant $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje tetrahidrofurano ir dimetilformamido mišinyje (1 : 2). 1-Benziloksi-5-pakeisti pirazolo dariniai **LXXII** arba **LXXIII** gaunami atitinkamai $66 - 91\%$ arba $84 - 86\%$ išeigomis.



Schema 3.3-8

Daugiafunkciniai pirazolo dariniai panaudojami ir naujų heterociklinių sistemų kūrimui. M. Nayak su S. Batra [48] aprašė vario jodido katalizuojamas pakeistų 4-jodpirazolkarbadehidų **LXXIV** reakcijas su 1,2-fenilendiaminiais arba 2-aminofenoliais **LXXV** (Schema 3.3-9). Pirmiausia aldehydinė grupė reaguoja su amino grupe, tada vyksta vario katalizuojama intramolekulinė C-N arba C-O kryžminio jungimosi reakcija ir susidaro kondensuoti produktai

LXXVI 52 – 85 % išeigomis. Autoriai, ieškodami tinkamiausių sintezės sąlygų nustatė, kad pirazolui **LXXIV** ($R = R^1 = \text{Ph}$) reaguojant su 2-aminoanilinu **LXXV** ($Y = \text{NH}$), katalizatoriumi panaudojant vario jodidą, ligandu – L-proliną, baze – kalio fosfatą ir reakciją atliekant dimetilsulfoksido, gaunamas tikslinis produktas **LXXIV** ($R = R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}, Y = \text{N}$) 76 % išeiga. Vykdamt analogišką reakciją be ligando, išeiga buvo aukštesnė (85 %). Tačiau **LXXIV** ($R = R^1 = \text{Ph}$) reakcijos su 2-aminofenoliu **LXXV** ($Y = \text{O}$), esant vario jodido ir cezio karbonato toluene, tikslinio produkto **LXXVI** ($R = R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}, Y = \text{O}$) išeiga be ligando buvo tik 34 %, o ligandu panaudojus 1,10-fenantroliną – 72 %.



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

$R^1 = p\text{-(H, Cl arba Me)-fenil}, \text{H};$

$R^2 = \text{H}, 3\text{-Cl}, 3\text{-Me}, 3,4\text{-diCl}, 4\text{-Cl}, 3\text{-F}, 4\text{-Me};$

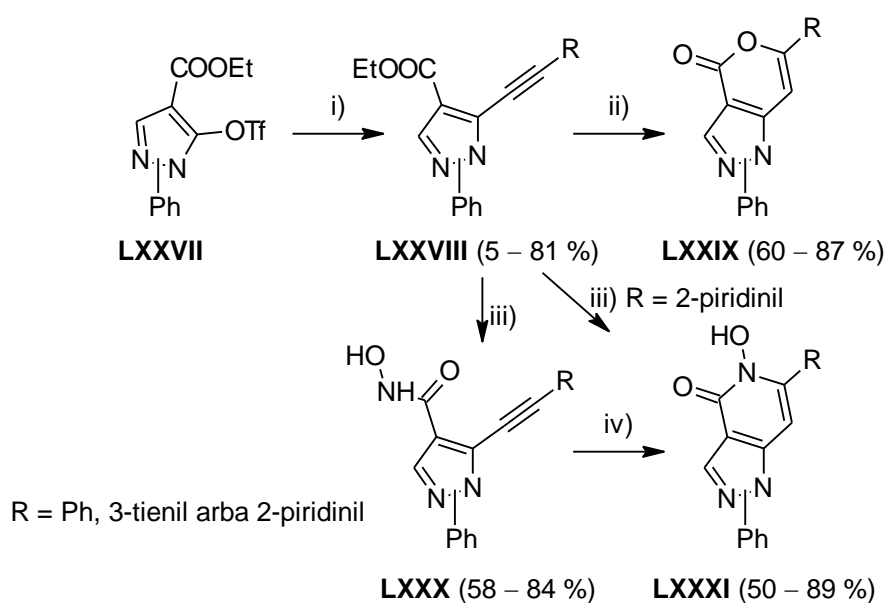
i) $\text{CuI}, \text{K}_3\text{PO}_4, \text{DMSO}, 90\text{ }^\circ\text{C}, 36 \text{ val.};$

ii) $\text{CuI}, \text{Cs}_2\text{CO}_3, 1,10\text{-fenantrolinas}, \text{toluenas}, 90\text{ }^\circ\text{C}, 24 \text{ val.};$

Schema 3.3-9

E. Arbačiauskienė su bendraautoriais [49] aprašė Sonogashira reakcijos ir intramolekulinės ciklizacijos pritaikymo kondensuotų pirazolo sistemų sintezei galimybę (Schema 3.3-10). Autoriai tyrė etil-1-fenil-1*H*-pirazolo-4-karboksilatų (**LXXVII**), turinčių 3-ojoje arba 5-ojoje padėtyje trifluormetilsulfonylgrupę, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizuojamą kryžminio jungimosi reakciją. Panaudojant fenil- arba 3-tienilacetenus gaunami produktai **LXXVIII** 80 ir 40 % išeigomis. Tačiau 2-piridinilacetileno panaudojimo atveju ir triflatinei grupei esant 5-tojoje pirazolo žiedo padėtyje, junginių **LXXVIII** išeiga tebuvo

32 %, o triflatinei grupei esant 3-ojoje padėtyje išeiga krito net iki 5 %. Gautus 3,4- ir 4,5-difunkcinius pirazolo darinius **LXXVIII** autoriai panaudojo naujų heterociklinių sistemų kūrimui. Kaitinant junginius **LXXVIII** polifosforo rūgštyje 100 °C temperatūroje, vos per 10 minučių vyksta 6-*endo*-dig žiedo užsidarymo reakcija ir susidaro junginiai **LXXIX** (išeigos 60 – 87 %). Virindami esterius **LXXVIII** natrio metoksido su hidroksilamino hidrochloridu, autoriai susintetino hidroksamo rūgštis **LXXX** 58 – 84 % išeigomis. Tačiau 5-ojoje padėtyje esant 2-piridinilacetileninei grupei, vietoj tikėtos hidroksamo rūgšties išskirtas ciklizacijos produktas **LXXXI** (1-Ph, R = 2-piridinil) 50 % išeiga. O virinant metanolyje rūgštis **LXXX** esant trietilamino, susidaro cikliniai junginiai **LXXXI** 69 – 89 % išeigomis.



i) R-CCH, PdCl₂(PPh₃)₂, TEA, CuI, DMF, 55 – 80 °C, 2 – 24 val.;

ii) PPA, 100 °C, 10 min.;

iii) NH₂OH·HCl, NaOMe, Δ, 10 min.;

iv) TEA, MeOH, Δ, 2 – 24 val.;

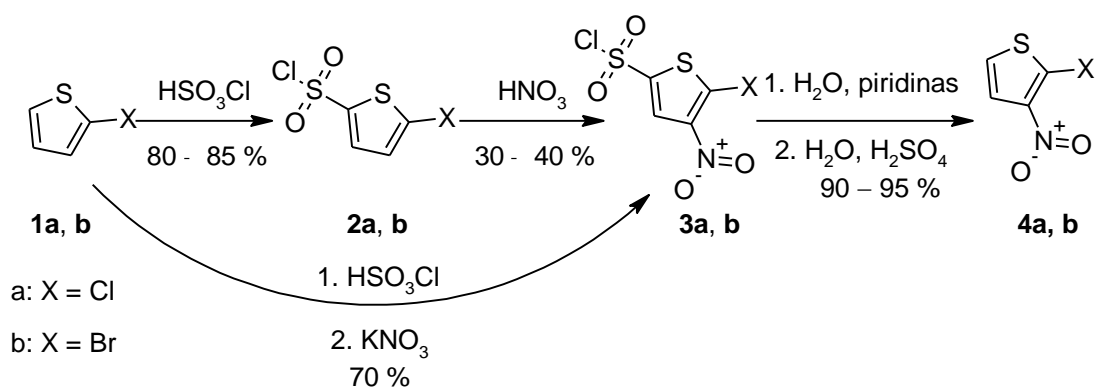
Schema 3.3-10

4. Rezultatai ir jų aptarimas

4.1 2,3-Dipakeistų tiofeno darinių sintezė

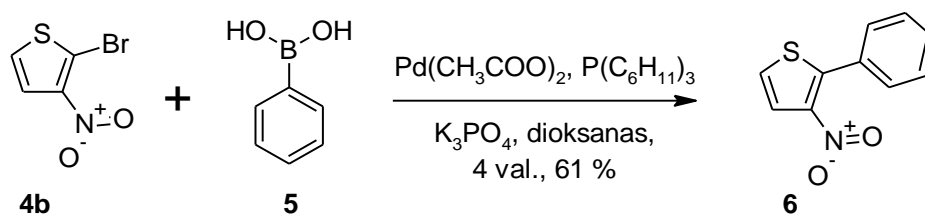
Literatūroje 4*H*-tieno[3,2-*b*]indolo tipo junginiai sintetunami atliekant 2-nitrofenilboronio rūgščių Suzuki-Miyaura kryžminio jungimosi reakciją su arilhalogenidais [26], tada atliekant susidariusių *ortho*-nitrobiarilų redukcine ciklizacijos reakciją [26], [50]. Kadangi 2-nitrofenilboronio rūgštys yra gerokai brangesnės už 3- arba 4-nitrofenilboronio rūgštis ir yra gana ribotas jų pasirinkimas, nuspręsta patyrinėti 2-brom-3-nitrotiofeno sintezės ir jo panaudojimo galimybes.

2-Chlor(brom)tiofenai **1a** ir **1b** (Schema 4.1-1), pagal literatūroje [21] pasiūlytą metodiką, buvo veikiami chlorsulfonine rūgštimi, išskiriami 5-chlor(brom)thiofeno-2-sulfonilchloridai **2a** ir **2b** (išeigos 80 – 85 %), vėliau nitrinami į 4-ąją padėtį rūgstančioje azoto rūgštyje ir išskiriami 5-chlor(brom)-4-nitrotiofeno-2-sulfonilchloridai **3a** ir **3b** (išeigos 30 – 40 %). Šią schemą pavyko gerokai supaprastinti, neišskyrinėjant sulfochloridų **2a** ir **2b**, o pridėdant į chlorsulfoninimo reakcijos mišinį kalio nitrato. Nitro junginių **3a** ir **3b** išeigos pagerėjo iki 70 %. Sulfochloridinė grupė buvo šalinama hidrolizuojant iki sulfonrūgšties, tada virinant (150 – 155 °C) praskiestoje sieros rūgštyje ir nudistiliuojant susidariusius junginius **4a** ir **4b** su vandens garais (išeigos 90 – 95 %).



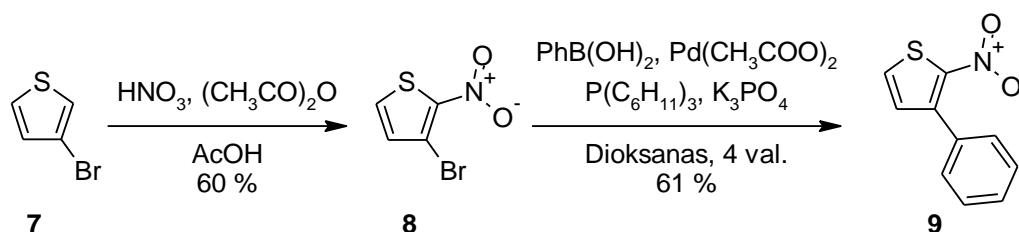
Schema 4.1-1

Literatūroje aprašomi keli 2-aril-3-nitrotiofenų sintezės metodai, pagrįsti tiofeno žiedo [51] arba 2-ojoje padėtyje esančio heterociklinio fragmento [52] formavimu arba menkai selektyviu 2-ariltiofeno nitrinimu į 3-ąją tiofeno žiedo padėtį [53]. Todėl priimtinausiu 3-nitro-2-feniltiofeno (**6**) sintezės metodu atrodo Suzuki-Miyaura kryžminio jungimosi reakcija, panaudojant tetrakis(trifenilfosfino)paladžio(0) katalizatorių [54]. Tačiau nustatyta, kad 2-brom-3-nitrotiofeno (**4b**) reakcija su fenilboronio rūgštimi (**5**) sėkmingai vyksta ir katalizatoriumi panaudojant paladžio acetatą, o ligandu tricikloheksilfosfiną. 3-Nitro-2-feniltiofenas (**6**) išskirtas 61 % išeiga (Schema 4.1-2).



Schema 4.1-2

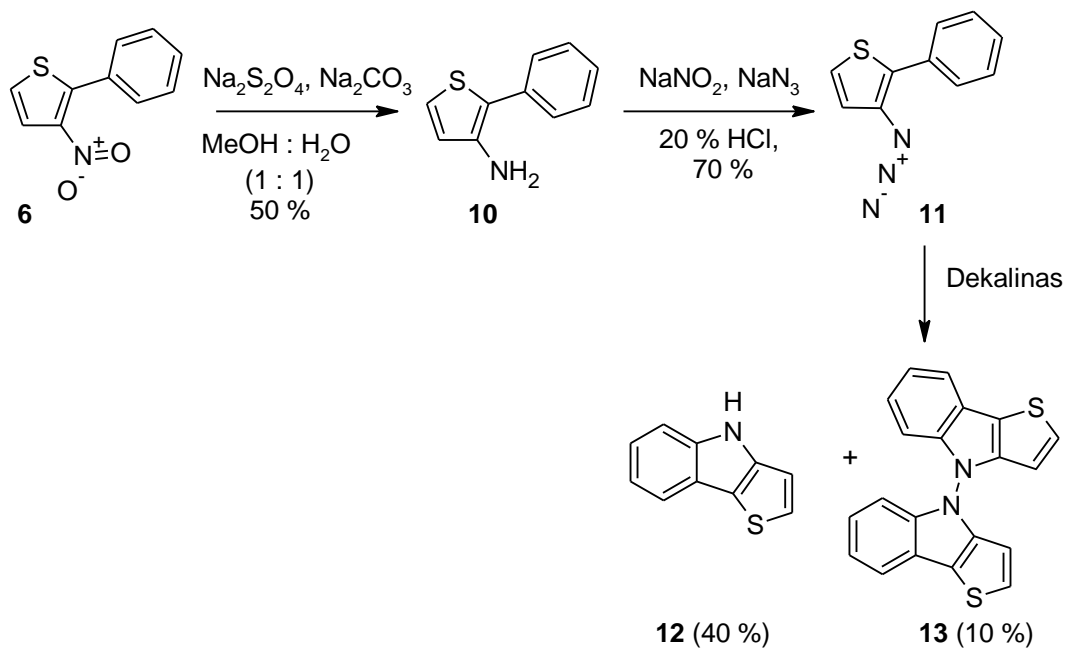
Surastų Suzuki-Miyaura sąlygų taikymo galimybių tyrimui nitrinant 3-bromtiofeną (**7**) pagal literatūroje aprašytą metodiką [55] (Schema 4.1-3) buvo susintetintas junginio **4b** izomeras 3-brom-2-nitrotiofenas (**8**) (išeiga 60 %). 2-Nitro-3-feniltiofeno (**9**) išeiga iš gauto 3-brom-2-nitrotiofeno (**8**) buvo 61 %.



Schema 4.1-3

Tiofenų **6** ir **9** bei jų darinių panaudojimo galimybių tyrimo metu atlikta žinomo junginio **12** sintezė iš 3-nitro-2-feniltiofeno (**6**). Redukuojant junginio **6** nitrogrupę natrio ditionitu ir natrio karbonatu metanolio ir vandens mišinyje, buvo išskirtas aminas **10** 50 % išeiga (Schema 4.1-4). Azidas **11** susintetintas

70 % išeiga iš amino **10** pagal standartinę Sandmeyer reakcijos procedūrą. Po to azidas **11** ciklizuojamas virinant dekaline, o susidaręs 4*H*-tieno[3,2-*b*]indolas (**12**) išskirtas iš reakcijos mišinio 40 % išeiga. Tačiau nustatyta, kad vyksta ne tik ciklizacija, bet ir susidariusio 4*H*-tieno[3,2-*b*]indolo (**12**) dimerizacija. Iš reakcijos mišinio buvo išskirta net 10 % junginio **13**.

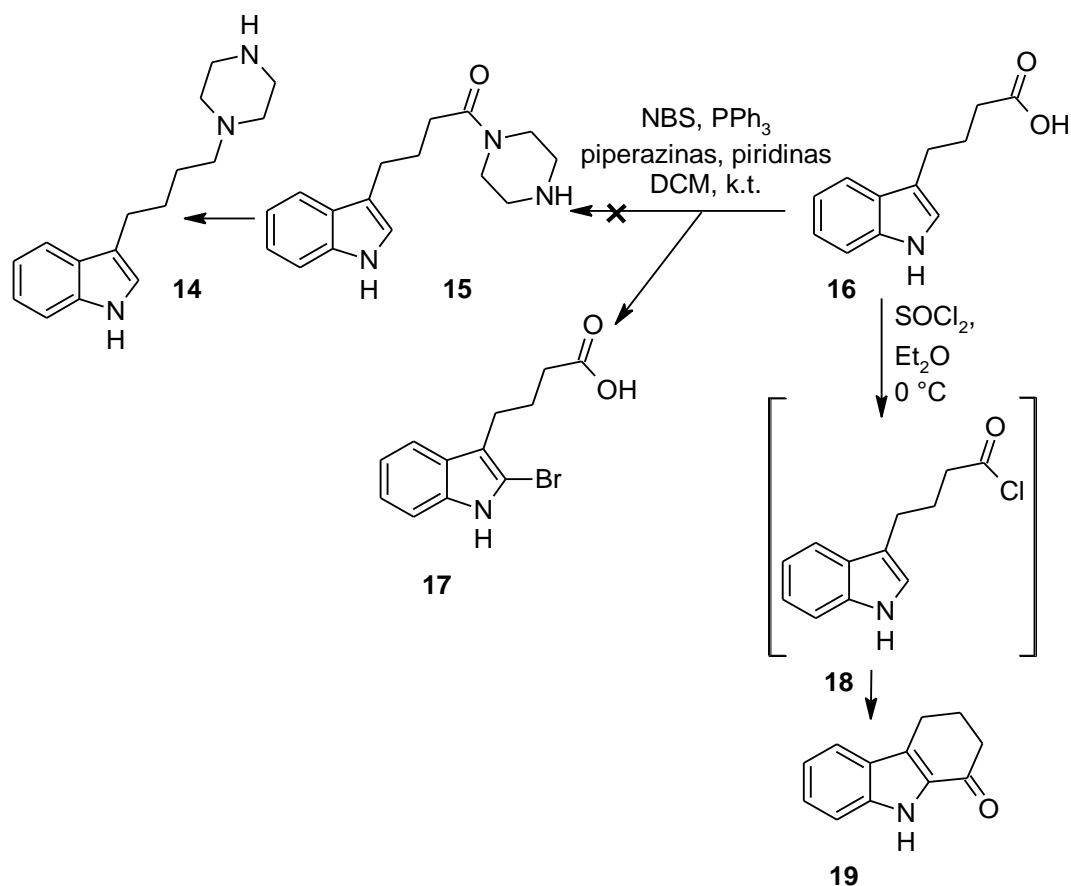


Schema 4.1-4

Apibendrinus gautus tiofeno darinių rezultatus, įvertinus susintetintų junginių gana žemas sumines išeigas, atsižvelgus į 4*H*-tieno[3,2-*b*]indolo (**12**) dimerizaciją terminės ciklizacijos metu, buvo nuspręsta, kad šios junginių klasės junginiai kartu su UAB „Tiksloji sintezė“ vykdomame projekte „Inovatyvūs tiofeno junginiai OLED technologijai bei fotovoltainei konversijai (saulės baterijoms) neperspektyvūs ir tolimesni tyrimai nutraukti. Tačiau, bendradarbiaujant su Vilniaus Universiteto Prof. Dr. I. Čikotienės laboratorija, 2-brom-3-nitrotiofeniui buvo pritaikytos Sonogashira reakcijos sąlygos, o gauti 2-alkinil-3-nitrotiofeno dariniai, panaudojus AuCl_3 arba $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ katalizę, ciklizuoti į naują tieno[2,3-*c*]izoksazolo heterociklinę sistemą turinčius junginius.

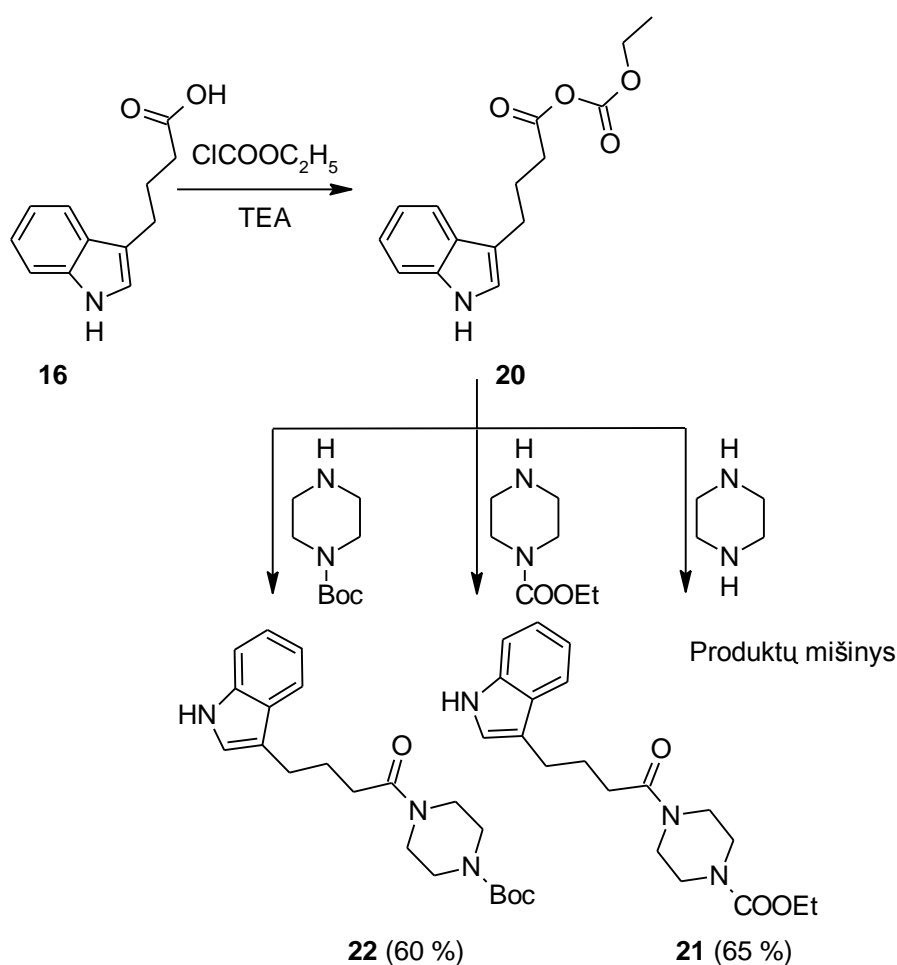
4.2 Pakeistų 4-(1*H*-indol-3-il)butilpiperazino darinių sintezė

Literatūroje minima, kad monoacilpiperazinai gali būti susintetinti švelniomis sąlygomis ir aukšta (iki 95 %) išeiga [56] reaguojant atitinkamoms rūgštims su piperazino pertekliumi, esant *N*-bromosukcinimido ir trifenilfosfino. Todėl mes tikėjomės susintetinti 4-(1*H*-indol-3-il)butilpiperaziną (**14**) iš 4-(1*H*-indol-3-il)butano rūgšties (**16**) per dvi stadijas. Tačiau įvyko indolo žiedo elektrofilinis brominimas ir vietoje laukto 3-(4-okso-4-piperazin-1-ilbutil)-1*H*-indolo (**15**) susidarė 4-(2-brom-1*H*-indol-3-il)butano rūgštis (**17**) (Schema 4.2-1). Kita išbandyta sintezės schema – 4-(1*H*-indol-3-il)butanoilchlorido (**18**) reakcija su piperazino pertekliumi. Junginį **18** bandyta susintetinti veikiant rūgštį **16** tionilo chloridu. Tačiau acilchloridas **18** [57] pasirodė esąs labai nestabilus ir iš karto ciklizavosi į 2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-1-oną (**19**) [58].



Schema 4.2-1

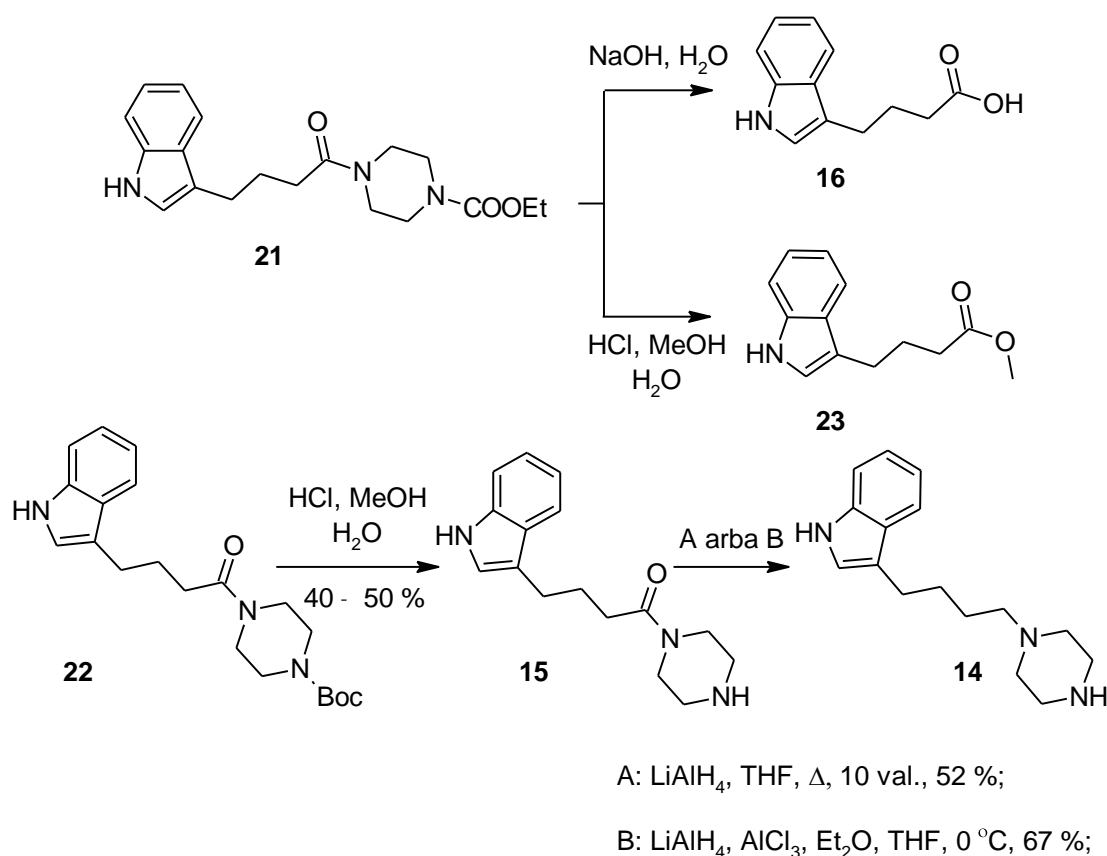
Todėl buvo išbandytas kitas, švelnesnis monoacilpiperazinių sintezės būdas, pagrįstas mišrių anhidridų panaudojimu [59]. Etil-4-(1*H*-indol-3-il)butanoilkarbonatas (**20**) susintetintas veikiant rūgštį **16** etilchloroformatu esant trietilamino (Schema 4.2-2). Junginiui **20** reaguojant su trigubu piperazino pertekliumi, susidarė įvairių produktų mišinys, kuriame monoacilpiperazino nustatyti nepavyko. Tačiau veikiant junginį **20** etilpiperazin-1-karbolsilatu arba *t*-butilpiperazin-1-karboksilatu, buvo sėkmingai susintetinti 1-apsaugoti 4-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]piperazinai **21** ir **22** (išeigomis atitinkamai 60 ir 65 %).



Schema 4.2-2

Deja, bandant hidrolizuoti junginį **21** tiek bazinėmis, tiek rūgštinėmis sąlygomis, susidarė pradinė rūgštis **16** arba jos metilesteris **23** ir nemažas kiekis šalutinių dervėjimo produktų (Schema 4.2-3). Matyt, abiejų junginio **21**

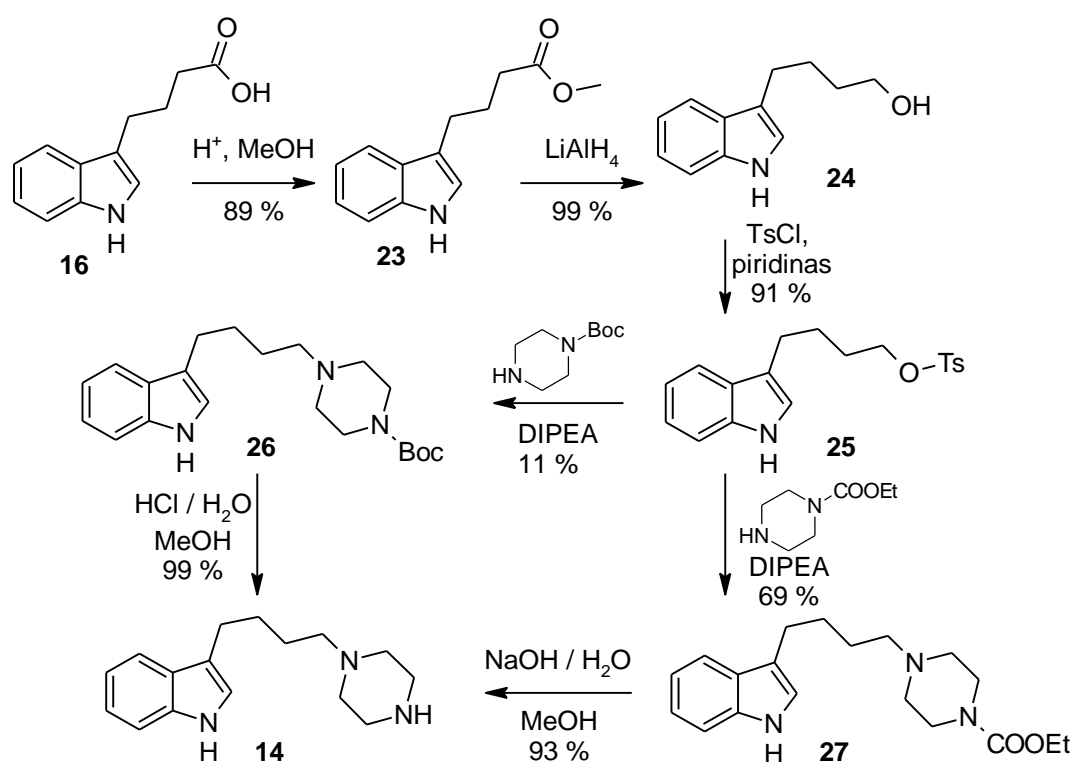
amidinių ryšių stiprumas buvo panašus. Tuo tarpu *t*-butil-4-[4-(1*H*-indol-3-il)butanoil]piperazino-1-karboksilato (**22**) hidrolizė katalitiniu kiekiu druskos rūgšties metanolyje buvo sėkminga ir dirbant su miligraminiais medžiagų kiekiais junginio **15** išeiga buvo kiekybinė. Tačiau, dirbant su didesniais junginio **22** kiekiais, produkto **15** išeiga tesiekė 50 %. Taip pat buvo išskirtas ir apčiuopiamas pradinės rūgšties **16** kiekis. Matomai reakcingumą skirtumas tarp amidinių junginio **22** grupių ir šiuo atveju buvo nepakankamas, todėl jo selektyvi hidrolizė pasirodė sunkiai atkartojama. Junginio **15** karbonilinė grupė buvo redukuojama ličio aluminio hidridu, tačiau 3-[4-(1-piperazinil)butil]-1*H*-indolo (**14**) išeiga buvo netikėtai maža ir tesiekė 52 %. Ją pavyko pakelti iki 67 %, pridėjus į reakcijos mišinį ekvimoliarinį kiekį aluminio chlorido.



Schema 4.2-3

Kadangi suminė 4-(1*H*-indol-3-il)butilpiperazino (**14**) reakcijų išeiga iš 4-(1*H*-indol-3-il)butano rūgšties (**16**) tesiekė 20 % ir hidrolizės stadiją buvo

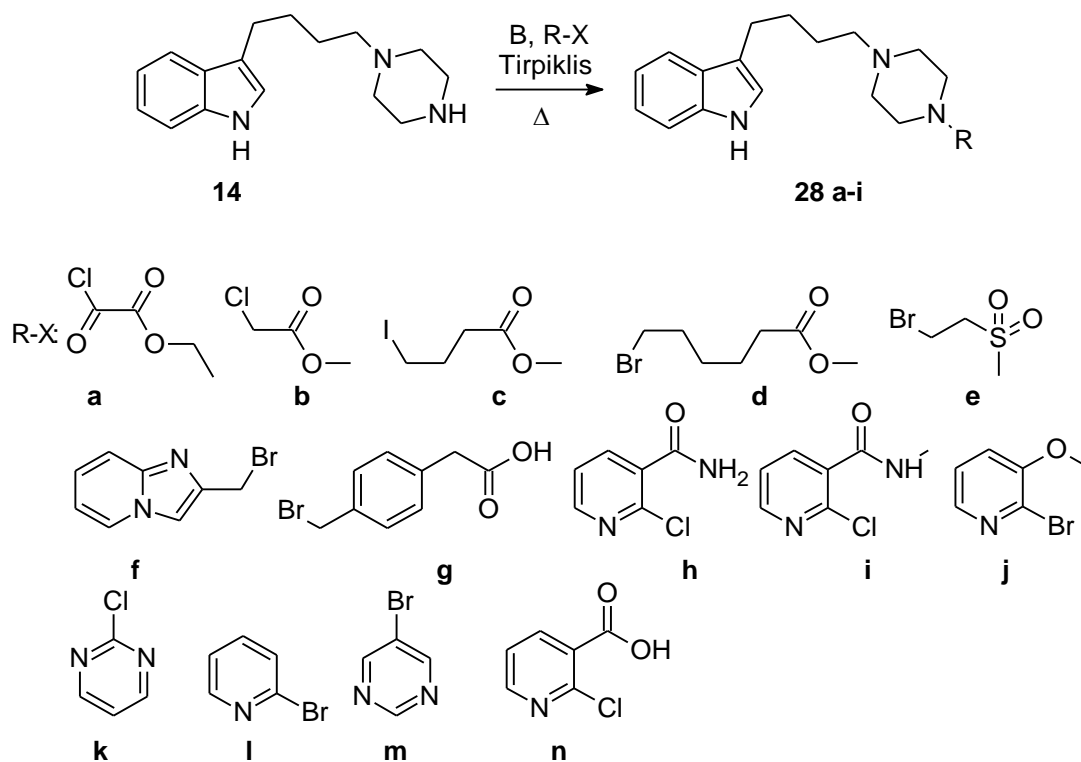
sunku atkartoti, nuspręsta išbandyti kitą junginio **14** sintezės būdą, pagrįstą 4-(1*H*-indol-3-il)butan-1-olio (**24**) modifikavimu. Alkoholis **24** buvo sintetinamas rūgtį **10** esterifikuojant pagal Fischerį metanoliu (išeiga 89 %) ir susidariusį metilesterį **23** redukuojant ličio aliuminio hidridu (išeiga 99 %) (Schema 4.2-4). Alkoholis **24** buvo tozilinamas etilacetate esant piridino ir susidarė 3-(1*H*-indol-3-il)butil-4-metilbenszensulfonatas (**25**) 91 % išeiga, kuris naudojamas *N*-apsaugotų piperazinių alkilimo reakcijoms. Labai nustebino netikėtai žema *t*-butil-4-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]piperazino-1-karboksilato (**26**) išeiga (tik 11 %), nors analogiško junginio – etil-4-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]piperazino-1-karboksilato (**27**) išeiga tomis pačiomis sąlygomis buvo neblogo (69 %). Junginių **27** ir **26** hidrolizės išeigos buvo puikios (93 – 99 %). Pagal šią schemą 3-[4-(1-piperazinil)butil]-1*H*-indolo (**14**) suminė penkių stadijų išeiga siekė net 52 %.



Schema 4.2-4

Susintetintas 4-(1*H*-indol-3-il)butil]piperazinas (**14**) buvo alkilinas arba arilinas įvairiais alkil- arba arilhalogenidais. Alkilimo reakcijos buvo

atliekamos acetonitrile, esant *N,N*-diizopropiletilamino arba kalio karbonato. Alkildariniai **28a-g** išskirti aukštomis 70 – 96 % išeigomis (Schema 4.2-5, Lentelė 4.2-1). Tačiau arilinimas įvairiais halogenpiridinais arba halogenpirimidinais buvo nesėkmingas. Reakcijos nevyko arba produktų **28h,i** išeigos buvo labai žemos netgi bandant pritaikyti paladžio katalizę.



Schema 4.2-5

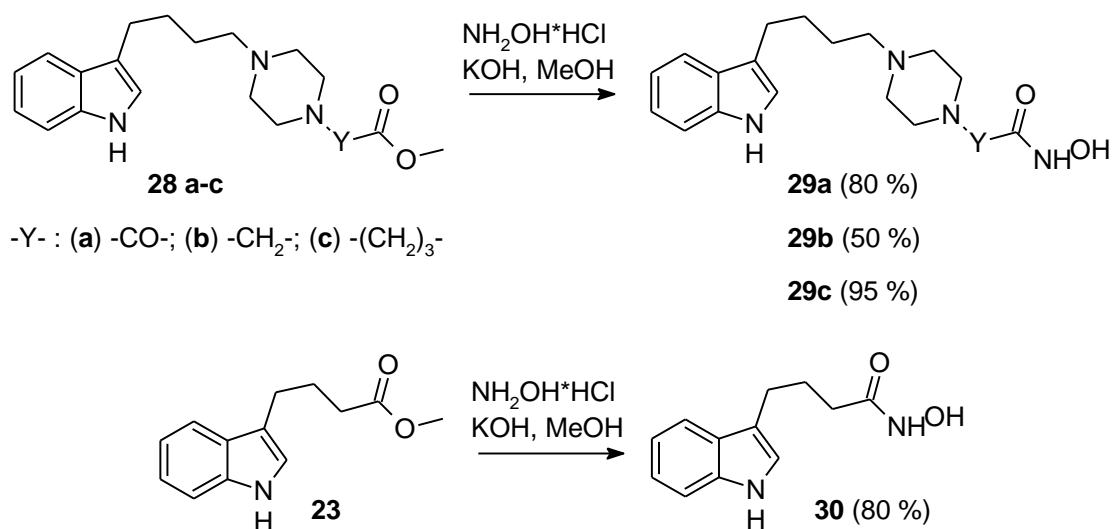
Lentelė 4.2-1. 3-[4-(Piperazinil-1-il)butil]-1*H*-indolo 14 arilinimas arba alkilnimas susidarant junginiams 28a-i (Schema 4.2-5).

R-X	Tirpiklis	Bazė	Laikas	Produktas	Išeiga, %
a	CH ₃ CN	DIPEA	3 val.	28a	95
b	CH ₃ CN	DIPEA	3 val.	28b	70
	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	5 val.		80
c	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	4 val.	28c	95
d	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	6 val.	28d	96
e	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	4 val.	28e	90
f	CH ₃ CN	DIPEA	4 val.	28f	95
g	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	10 val.	28g	80
h	CH ₃ CN	DIPEA	30 val.	28h	31
i	CH ₃ CN	DIPEA	30 val.	28i	22
j	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	48 val.	28j	0
	NaOtBu, Pd ₂ (dba) ₃ , PCy ₃ , toluenas, Δ, 30 val.				
k	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃ ,	48 val.	28k	0
l	DMF	TEA	100 °C, 5 val.	28l	0
	CH ₃ CN	DIPEA	30 val.		
	CH ₃ CN	DMAP	30 val.		
m	CH ₃ CN	DIPEA	30 val.	28m	0
	CH ₃ CN	TEA	30 val.		
	<i>i</i> -PrOH	K ₂ CO ₃	30 val.		
	Toluenas*	NaOtBu	30 val.		
n	CH ₃ CN	DIPEA	30 val.	28n	0
	DMF**	K ₂ CO ₃	30 val.		
	Toluenas*	NaOtBu	30 val.		

* Katalizatoriumi naudojamas Pd(OAc)₂;

** Priedu naudojama Cu milteliai;

Susintetinti indolilbutilpiperazino esteriai **28a-c** ir **23** buvo veikiami hidroksilamino hidrochloridu metanolyje kambario temperatūroje, esant kalio šarmo (Schema 4.2-6). Atitinkamos hidroksamo rūgštys **29a-c** ir **30** susidarė 50 – 95 % išeigomis.



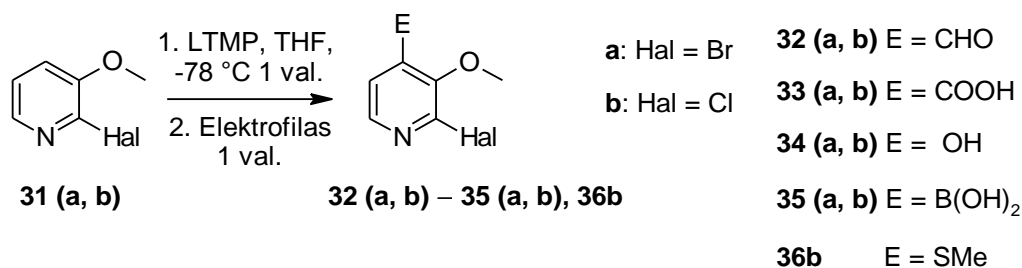
Schema 4.2-6

Junginių **29a-c** struktūra panaši į šiuo metu pradedamą naudoti priešvėžinį preparatą Pabinostat (LBH-589) [4]. Jų sintezė suplanuota ir atlikta tikintis iš šių junginių panašaus poveikio. Tačiau, ištyrus junginių **29 a-c** ir **30** *in vitro* priešvėžinį aktyvumą, matomai dėl savybių ir molekulės geometrijos skirtumų, visos hidroksamo rūgštys **29 a-c** ir **30** pasirodė visiškai neaktyvios prieš testuojamas žmogaus kietojo auglio vėžinių ląstelių linijas (HeLa (gimdos kaklelio), Ishikawa (endometriumo), SW1573 (plaučių karcinomos ląstelės), T-47D (krūties vėžio ląstelės) ir WiDr (gaubtinės žarnos)).

4.3 Piridino fragmentą turinčių tarpinių junginių, skirtų 1H-pirazolo darinių modifikavimui, sintezė

1H-Pirazolopiridinių metalų kompleksų spinduliuojamos šviesos bangos ilgis priklauso nuo panaudoto metalo ir nuo pakaitų piridino žiede [7]. Todėl naujų 1H-pirazolopiridinių įvairiausių darinių sintezės metodų paieška yra svarbus uždavinys. 4-Pakeistų piridino darinių sintezei dažnai naudojamas 4-nitropiridino N-oksido nitrogrupės pakeitimas kitomis grupėmis. Tačiau buvo nustatyta, kad 2-brom-3-metoksipiridino N-oksido nitrinimas vyksta neselektyviai, susidaro 4- ir 6-nitrodarinių mišinys. Todėl buvo nuspręsta patyrinėti 2-brom(chlor)-3-metoksipiridinių **31a** ir **31b** ketvirtosios piridino žiedo padėties funkcionalizavimo galimybes panaudojant ličio amidus.

Piridino žiede esant halogeno atomui, priklausomai nuo *o*-orientuojančios grupės prigimties 2,3-dipakeistų piridino darinių litinimui į 4-ąją padėtį gali būti panaudojami LDA, LTMP arba kitos ličio bazės [60]. Nustatyta, kad piridino **31a** litinimui į 4-ąją žiedo padėtį naudojant LDA, reakcija vyksta neselektyviai, susidaro 4- ir 6-pakeistų darinių mišinys. O LTMP panaudojimo atveju pakeičiamas tik 4-ojoje piridino žiedo padėtyje esantis vandenilio atomas. Litinant 2-brom(chlor)-3-metoksipiridinus **31a** ir **31b** *in situ* paruoštu LTMP ir susidariusius ličio darinius veikiant atitinkamais elektrofily, buvo sėkmingai susintetinti 2-halogen-3-metoksi-4-pakeisti piridino dariniai **32a,b** – **35a,b** ir **36b**, 51 – 92 % išeigomis (Schema 4.3-1, Lentelė 4.3-1).

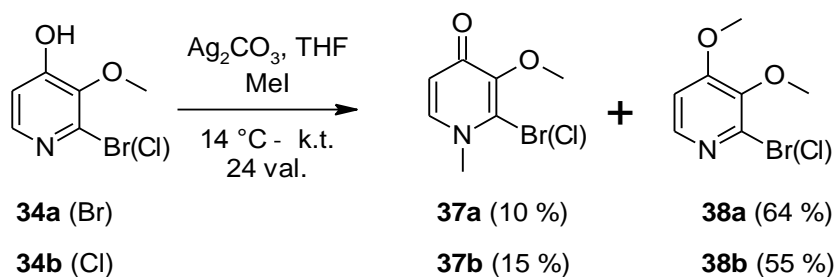


Schema 4.3-1

Lentelė 4.3-1. 2-Halogen-3-metoksi-4-pakeistų piridino darinių 32a, b – 35a, b ir 36b sintezė (Schema 4.3-1)

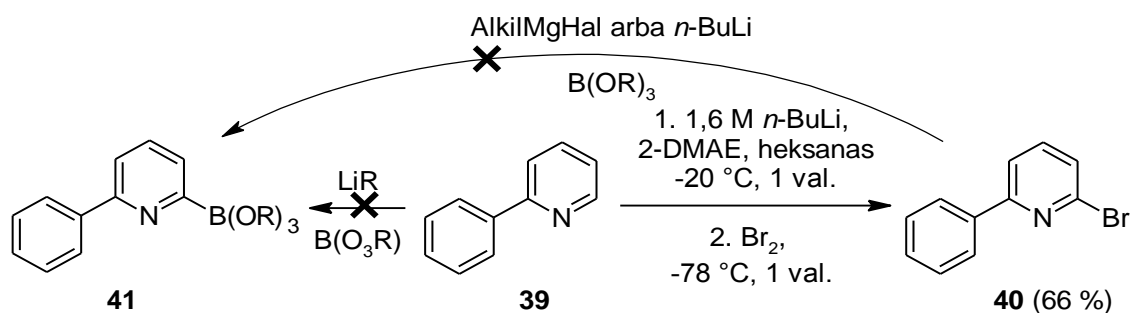
Prad. Jung. Nr.	Hal	Elektrofilas	Prod. Nr.	E	Išėja, %
31a	Br	DMF	32a	CHO	50
31b	Cl		32b	CHO	54
31a	Br	CO ₂	33a	COOH	51
31b	Cl		33b	COOH	58
31a	Br	B(OMe) ₃ tada	34a	OH	88
31b	Cl	AcOOH	34b	OH	92
31a	Br	B(OMe) ₃	35a	B(OH) ₂	59
31b	Cl		35b	B(OH) ₂	66
31b	Cl	(SMe) ₂	36b	SMe	60

Kadangi 2-brom(chlor)-3-metoksi-4-hidroksipiridinų **34a** ir **34b** metilinimas įprastinėmis metilinimo sąlygomis (jodmetanas arba dimetilsulfatas įvairiuose tirpikliuose bazinėmis sąlygomis) vyko tik prie azoto atomo, norint metilinti 4-ojoje padėtyje esančios hidroksigrupę, teko ištyrinėti metilinimo reakciją. Nustatyta, kad alkiliniui panaudojus sidabro karbonatą [61], kuris veikia ne tik kaip bazė bet ir kompleksuojasi su piridino žiedo azoto atomu, pagrinde vyksta hidroksigrupės metilinimo reakcija (Schema 4.3-2). Tačiau iš reakcijos mišinio išskiriama 10 – 15 % 2-halogen-3-metoksi-1-metilpiridin-4(1*H*)-ono **37(a, b)**, o 2-halogen-3,4-dimetoksipiridinai **38a** ir **38b** gaunami 55 – 64 % išėigomis.



Schema 4.3-2

2-Brom-6-fenilpiridinas (**40**) buvo sėkmingai susintetintas iš 2-fenilpiridino (**39**) pagal literatūroje aprašytą metodiką [62] (Schema 4.3-3). Siekiant pritaikyti šį junginį Suzuki-Miyaura kryžminio jungimosi reakcijoms su halogenpirazolo dariniais, buvo nuspręsta susintetinti boronio rūgštį **41**. Tačiau, analogiškėmis sąlygomis atlikus piridino **39** litinimo reakciją ir veikiant susidariusį ličio darinį įvairiais boratais (trimetilboratu, triizopropilboratu arba *i*-propoksiboroniorūgšties pinakolio esteriu), junginys **41** visiškai nesusidarė. Buvo padaryta prielaida, kad boratai mažiau reakcingi junginio **39** ličio darinio – 2-dimetilaminoetanolio komplekso atžvilgiu, negu bromas ir nutarta šio komplekso panaudojimo išvengti. Buvo bandoma junginio **39** ličio darinį susintetinti iš 2-brom-6-fenilpiridino (**40**) panaudojant *n*-butillitį ir po to jį paveikti boratais. Tačiau norimas junginys **41** ir šiuo atveju nesusidarė. DC-MS analizės duomenimis reakcijos mišinyje liko nepakitęs pradinis junginys **40** ir halogeno redukcijos produktas **39** (santykiu 1 : 1). Iš šio santykio galima daryti prielaidą, kad ličio darinio išeiga neviršijo 50 %, o boronio rūgštis nesusidarė arba buvo nestabili ir hidrolizavosi reakcijos mišinio apdorojimo sąlygomis.

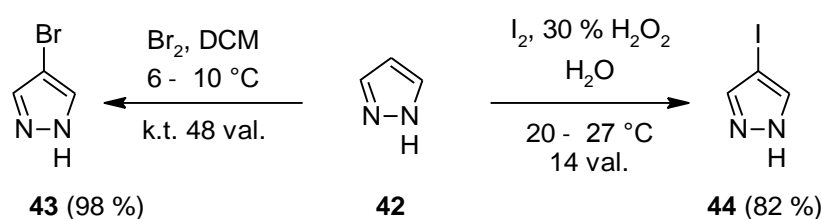


Schema 4.3-3

Buvo bandoma susintetinti junginį **41** ir panaudojus Grignardo reagento reakciją su trialkilboratais. Tačiau junginys **40** nereagavo nei su magniu, nei su alkilmagnio halogenidais. Visais atvejais tepavykdavo išskirti tik nepakitusį pradinį junginį **40**.

4.4 Pakeistų 1*H*-pirazolo darinių sintezė

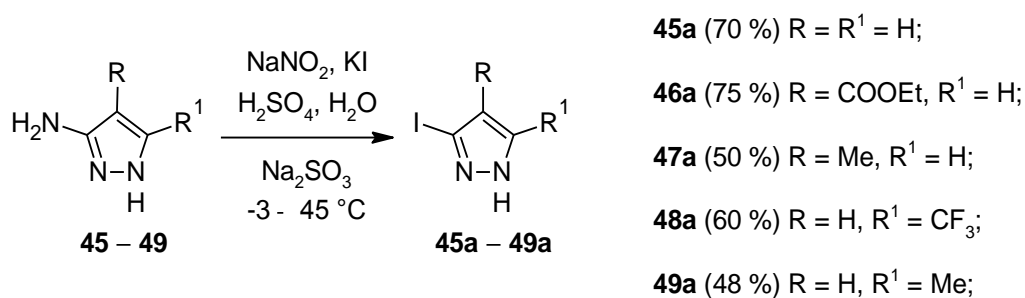
Pirazolo darinių sintezė buvo pradėta nuo 1-*H*-pirazolo (**42**) halogeninimo į 4-ąją padėtį (Schema 4.4-1). 4-Brom-1*H*-pirazolas (**43**) [63] ir 4-jod-1*H*-pirazolas (**44**) [64] sintetinti pagal minimaliai modifikuotas literatūroje nurodytas metodikas. Gauti produktai **43** ir **44** išskirti tokiomis pačiomis arba aukštesnėmis išeigomis (98 % ir 82 % vietoje nurodytų 100 % ir 63 % atitinkamai).



Schema 4.4-1

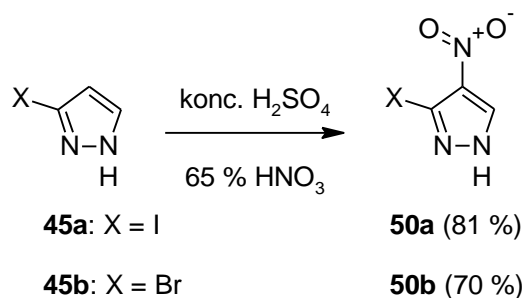
Pakeistų 3-jod-1*H*-pirazolo **45a** – **49a** darinių sintezė buvo atliekama iš atitinkamų 3-amino-1*H*-pirazolų **45** – **49** (Schema 4.4-2), pritaikant Sandmeyerio reakciją – vieną seniausiai žinomų aromatinių darinių sintezės būdų iš atitinkamų aminų. Ši reakcija susideda iš dviejų žingsnių: diazonio druskos sintezės iš aromatinio amino ir jos pakeitimo reakcijos norimu nukleofilu. Dažniausiai, norint įvesti bromo atomą naudojamas ekvivalentinis arba perteklinis vario(I) bromido kiekis, o norint įvesti jodo atomą pakanka kalio jodido.

Aminų **45** – **49** diazotinimas buvo atliekamas pagal modifikuotą diazonio druskų sintezės protokolą. Nustatyta, kad diazotinimo reakciją patogiau atlikti praskiestoje sieros rūgštyje, kadangi reakcija gali būti atliekamas aukštesnėje temperatūroje (-3 – 0 °C), taip pat susidariusi diazonio druska yra stabilesnė. Produktai **45a** – **49a** susintetinti 48 – 75 % išeigomis (Schema 4.4-2). Tačiau nustatyti, kodėl 3-jod-4-metil-1*H*-pirazolo (**47a**) ir 3-jod-5-metil-1*H*-pirazolo (**49a**) išeigos buvo žemos, nepavyko.



Schema 4.4-2

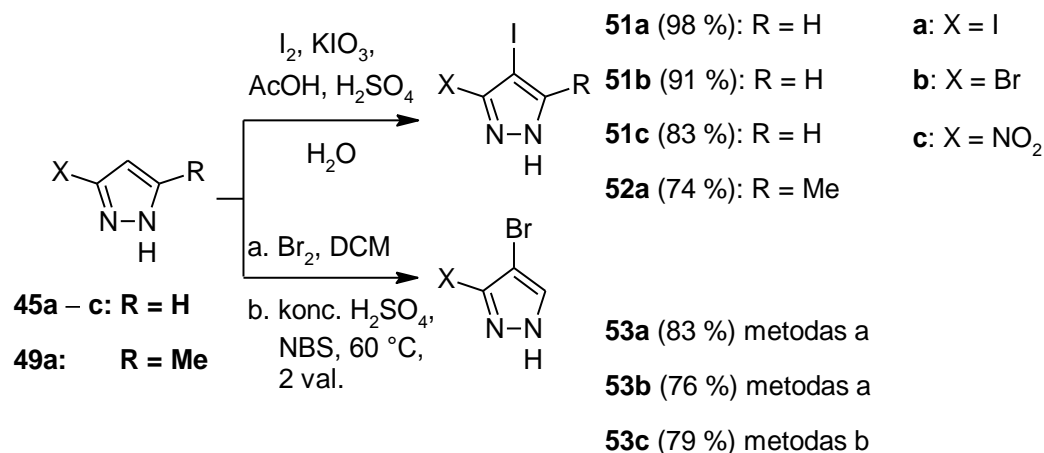
3,4-Dipakeisti pirazolo dariniai buvo sintetinami funkcionalizuojant 3-pakeistų 1*H*-pirazolo darinių 4-ąją padėtį. Nitrinant 3-halogen-1*H*-pirazolo darinius **45a** ir **45b** koncentruotoje sieros rūgštyje 65 % azoto rūgštimi, buvo susintetinti 3-jod-4-nitro- ir 3-brom-4-nitro-1*H*-pirazolai **50a** ir **50b** (išeigos 81 ir 70 %, Schema 4.4-3).



Schema 4.4-3

3-Pakeistų pirazolų **45a-c** jodinimas į 4-ąją padėtį buvo atliktas pagal modifikuotą 4-jod-3-nitro-1*H*-pirazolo (**51c**) sintezės metodiką, aprašytą literatūroje [65] (Schema 4.4-4). Nustatyta, kad siūlomas papildomas tirpiklis tetrachlormetanas reakcijos eigai įtakos neturi, todėl jo atsisakyta. 4-Jodpirazolo dariniai **51a-c** ir **52a** buvo susintetinti 74 – 98 % išeigomis. Tiesioginis 3-pakeistų pirazolo darinių **45a,b** brominimas į 4-ąją padėtį buvo sėkmingai atliktas pagal patobulintą 4-brom-1*H*-pirazolo (**43**) sintezės metodiką ir junginiai **53a** ir **53b** susintetinti 83 ir 76 % išeigomis. Tačiau, brominant 3-nitro-1*H*-pirazolą (**45c**), prireikė panaudoti griežtesnes sintezės sąlygas. 4-Brom-3-

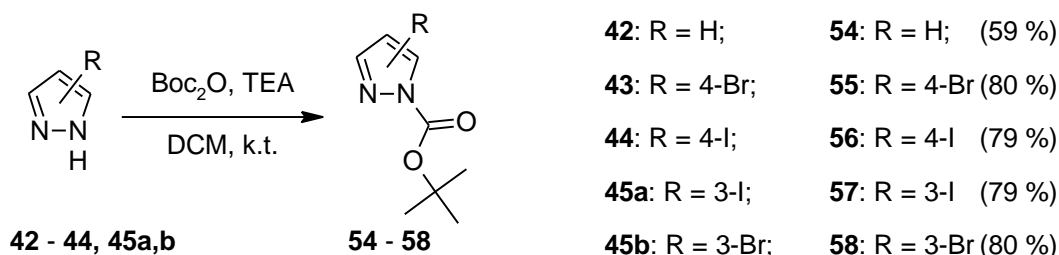
nitro-1*H*-pirazolas (**53c**) sėkmingai susintetintas 79 % išeiga panaudojus *N*-bromosukcinimidą koncentruotoje sieros rūgštyje, 60 °C temperatūroje.



Schema 4.4-4

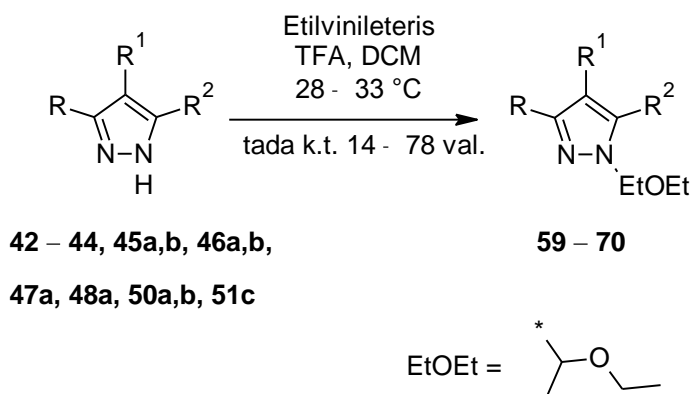
1*H*-Pirazolo dariniai sudaro stabilius kompleksus su pereinamaisiais metalais [66] o žiedo NH grupė pasižymi rūgštingumu. Todėl tyrinėjant pirazolo darinių reakcijas su metaloorganiniais reagentais ir kryžminio jungimosi reakcijas, būtina apsaugoti laisvą pirazolo žiedo NH grupę. Apsaugojimui buvo pasirinktos *t*-butoksikarbonil- (Boc) ir etoksietilgrupės (EtOEt).

N-Boc-apsaugoti pirazolo dariniai **54** – **58** susintetinti 59 – 80 % išeigomis naudojant di-*t*-butildikarbonatą (Schema 4.4-5). Tačiau vėlesni tyrimai parodė, kad apsauginė *t*-butoksikarbonilgrupė ribotai pritaikoma reakcijoms su magnio organiniais junginiais ir ličio organiniais junginiais. Taip pat paaiškėjo kad ši apsauginė grupė dažnai yra nestabili DC-MS analizės sąlygomis. Junginio **54** susidarymą patvirtina ¹H BMR, ¹³C BMR spektroskopijų ir DC-MS analizės duomenys. Nors junginių **55** – **58** susidarymą ir grynumą patvirtina plonasluoksnės chromatografijos analizė, ¹H BMR ir ¹³C BMR spektroskopijos duomenys o DC-MS spektruose matėsi priemaišų atsiradimas ir pagrindinio junginio molekulinis jonas be *t*-butoksikarbonilgrupės. Junginiai **54** – **58** išskirti 59 – 80 % išeigomis.



Schema 4.4-5

NH grupės apsaugai dažnai naudojama etoksietilgrupė, įvedama švelniai rūgštinėmis sąlygomis. Pirazolo dariniai veikiami etilvinileteriu benzene arba toluene, 30 – 50 °C temperatūroje, esant katalitiniam kiekiui druskos rūgšties [40] [41] [39], arba kambario temperatūroje dichlormetane. Pabandžius apsaugoti 4-brom-1*H*-pirazolą (**43**) etilvinileteriu dichlormetane, kambario temperatūroje esant katalitiniam kiekiui druskos rūgšties dioksaninio tirpalo, kaip rekomenduojama literatūroje, pastebėta, kad reakcijos mišinys palaipsniui šyla ir reakcija suintensyvėja nuo 27 – 29 °C temperatūros, o po to tampa nekontroliuojama nuo 33 – 35 °C. Nepaisant to, kad išeiga siekė 90 %, šios sintezės sąlygos buvo nepritaikomos didesnės apimties sintezėms. Tačiau reakcijos eigą pavyko sulėtinti ir paversti kontroliuojama lašinant etilvinileterį 28 – 33 °C temperatūroje į reakcijos mišinį, panaudojant katalitinį kiekį trifluoracto rūgšties. Pritaikius šį modifikuotą sintezės būdą, 1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo dariniai **59** – **70** susintetinti 43 – 93 % išeigomis (Schema 4.4-6, Lentelė 4.4-1).

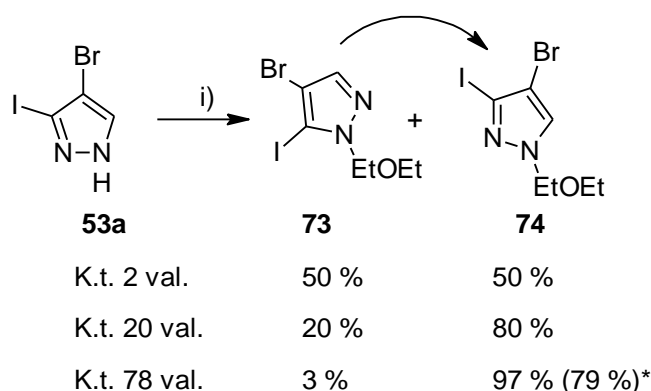
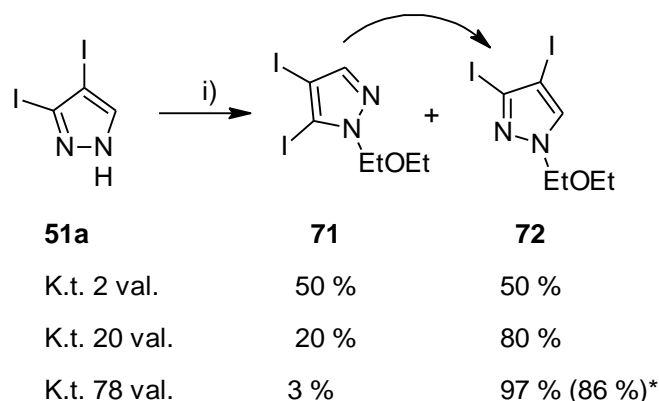


Schema 4.4-6

Lentelė 4.4-1. 1-(1-Etoksietil)-1*H*-pirazolo darinių 59 – 70 sintezė
(Schema 4.4-6)

Pradinis junginys				Laikas, val.	Produkto Nr.	Išeiga, %
Nr.	R	R ¹	R ²			
42	H	H	H	14	59	93
43	H	Br	H	14	60	73
44	H	I	H	14	61	93
45a	I	H	H	14	62	92
45b	Br	H	H	14	63	86
46a	I	COOEt	H	14	64	43
46b	Br	COOEt	H	24	65	83
47a	I	Me	H	78	66	80
48a	I	H	CF ₃	14	67	75
50a	I	NO ₂	H	14	68	77
50b	Br	NO ₂	H	24	69	75
51c	NO ₂	I	H	14	70	80

Reaguojant 3,4-dijod-1*H*-pirazolui (**51a**) ir 4-brom-3-jod-1*H*-pirazolui (**53a**) su etilvinileteriu, TLC ir DC-MS duomenimis, pilna konversija buvo pasiekta po 2 valandų maišymo kambario temperatūroje. Bet susidarė abu galimi padėties izomerai: 1-(1-etoksietil)-4,5-pakeisti-1*H*-pirazolai **71**, **73** ir 1-(1-etoksietil)-3,4-pakeisti-1*H*-pirazolai **72**, **74** santykiu 50 % : 50 % (Schema 4.4-7). Tačiau toliau maišant reakcijos mišinį kambario temperatūroje, buvo pastebėtas reakcijos mišinio sudėties kitimas. DC-MS analizės duomenimis, po 20 valandų maišymo kambario temperatūroje abiem atvejais izomerų santykis buvo 20 % : 80 %, o po 78 valandų – 3 % : 97%. Iš šių duomenų matome, kad vyksta apsauginė grupės migracija susidarant stabilesniems izomerams **72** ir **74**, kuriuos pavyko išskirti atitinkamai 86 % ir 79 % išeigomis.

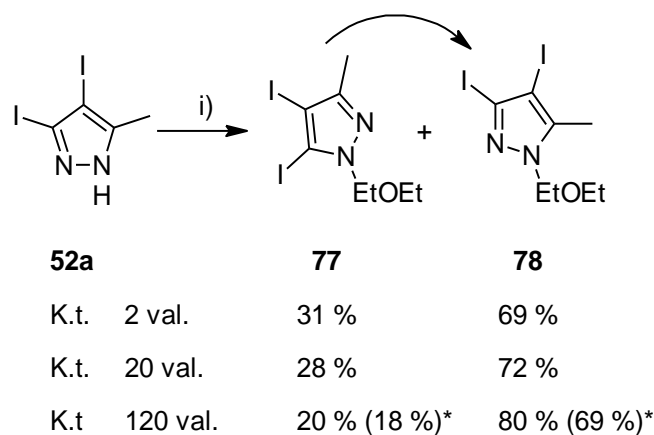
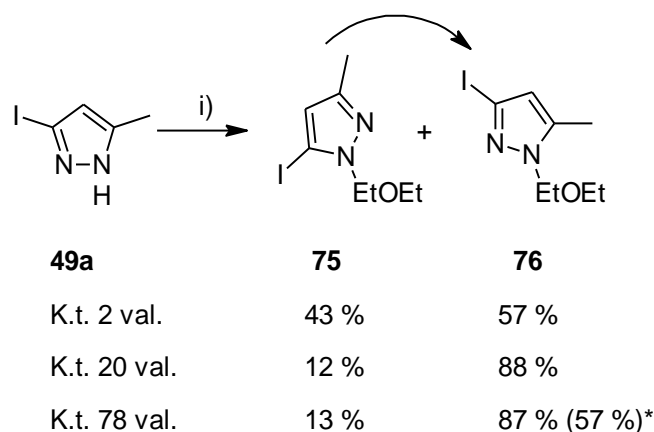


i): Etilvinileteris, DCM, TFA, 28 - 33 °C →k.t.

* Produktų santykis DC-MS analizės duomenimis, išskirto junginio išėiga pateikiama skliausteliuose.

Schema 4.4-7

Tačiau esant metilgrupei 5-ojoje pirazolo žiedo padėtyje, apsauginės grupės migracija vyksta nepilnai (Schema 4.4-8). DC-MS analizės duomenimis, analogiškomis sąlygomis reaguojant 3-jod-5-metil-1*H*-pirazolui (**49a**) su etilvinileteriu, 5- ir 3-izomerų **75** ir **76** santykis išliko 13 : 87 %, o 3,4-dijod-5-metil-1*H*-pirazolui (**52a**) izomerų **75** ir **76** santykis – 20 : 80 % net ir po 120 valandų maišymo kambario temperatūroje. Papildomas 5 valandų virinamas susidariusių izomerų santykio nepakeitė.

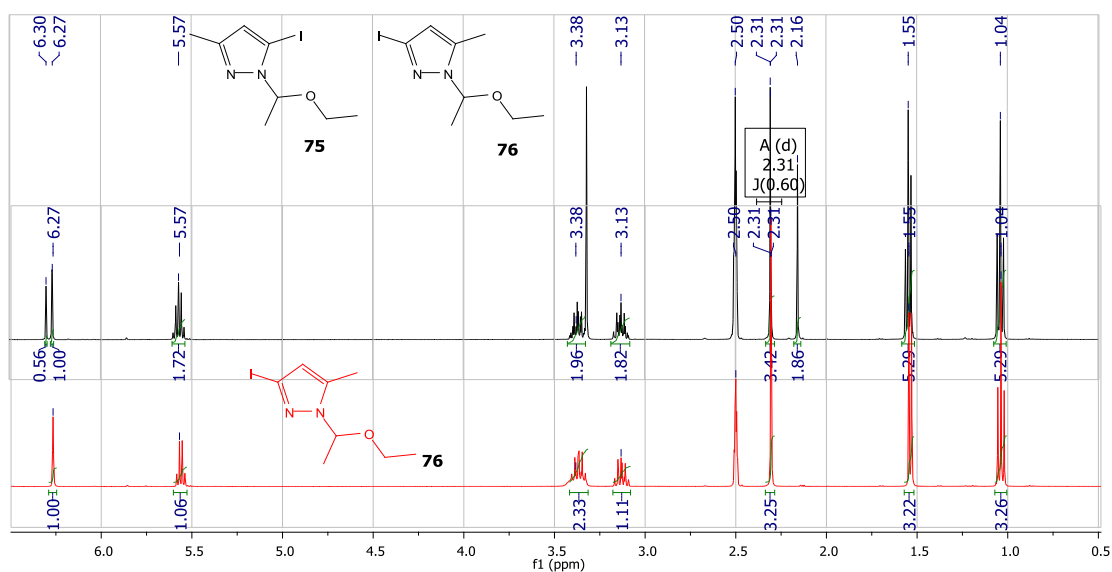


i): Etilvinileteris, DCM, TFA, 28 - 33 °C → k.t.

* Produktų santykis DC-MS analizės duomenimis, išskirto junginio išėiga pateikiama skliausteliuose.

Schema 4.4-8

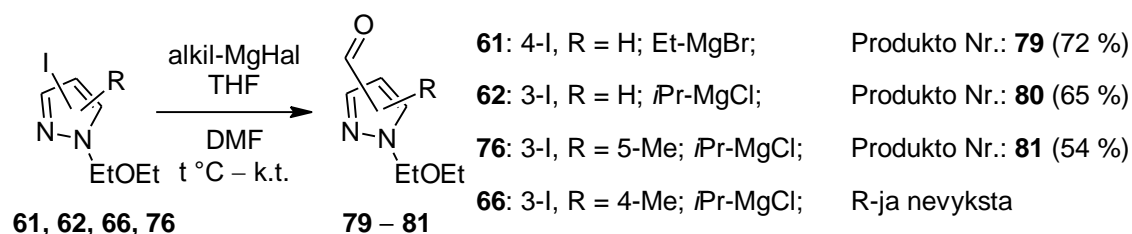
Junginių **75** ir **76** reakcijos mišinio po 2 valandų ir išskirto 3-jodizomero **76** ¹H-BMR spektruose (Paveikslas 4.4-1) labiausiai matyti 3-ojoje arba 5-ojoje padėtyse esančios metilgrupės signalų poslinkių ir multiplietiškumo skirtumai. 4-ojoje padėtyje esančių protonų signalų poslinkio skirtumas tesudaro 0,03 m.d. Metilgrupei esant 3-ojoje padėtyje, jos signalas yra dubletas (2,16 m.d., $J = 0,6$ Hz), o jai esant 5-ojoje padėtyje – singletas (2,31 m.d.). Toks pat metilgrupių signalo poslinkių skirtumas yra ir junginių **77** (2,22 m.d.) ir **78** (2,39 m.d.) atveju.



Paveikslas 4.4-1

1-(1-etoksietil)-4-brom-1*H*-pirazolo (**60**) bromo atomas pasirodė visiškai neaktyvus Grignardo reagentų atžvilgiu. Tačiau 1-(1-etoksietil)-4-jod-1*H*-pirazolas (**61**) lengvai reaguoja su etilmagnio bromidu, o paveikus susidariusį Grignardo reagentą dimetilformamidu, susidaro aldehidas **79** [40] (išeiga 72 %). Siekiant palyginti chemines savybes ir įvertinti Grignardo reagentų pritaikymo galimybes sintetinant 1*H*-pirazolo 4- ir 3-karbaldehidus, 1-(1-etoksietil)-4-jod-1*H*-pirazolas (**61**), 1-(1-etoksietil)-3-jod-1*H*-pirazolas (**62**), 1-(1-etoksietil)-3-jod-5-metil-1*H*-pirazolas (**76**), 1-(1-etoksietil)-3,4-dijod-1*H*-pirazolas (**72**) ir 1-(1-etoksietil)-3,4-dijod-5-metil-1*H*-pirazolas (**78**) buvo veikiami alkilmagnio halogenidais, o vėliau apdorojami dimetilformamidu. Kadangi Grignardo reagento reakcija su dimetilformamidu vyksta akimirksniu, susidariusio pirazolo aldehido kiekis atspindi susidariusį metalinto pirazolo kiekį. Deja, 3-joddarinys **62** visiškai neragavo su etilmagnio bromidu, o naudojant 2-propilmagnio bromidą su ličio bromidu, tepavyko pasiekti tik 25 % konversiją ir 19 % 3-karbaldehido **80** išeigą (Schema 4.4-9, Lentelė 4.4-2). Tačiau 2-propilmagnio chlorido panaudojimo atveju pradinio junginio konversija siekia net 90 % (DC-MS analizės duomenimis), o išskirto 1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazol-3-karbaldehido (**80**) išeiga pasiekė 65 %. Analogiškomis sąlygomis buvo susintetintas ir 1-(1-etoksietil)-5-metil-1*H*-pirazolo-3-karbaldehidas (**81**), tačiau šiuo atveju

konversija tesiekia 70 %, o aldehidas **81** išskirtas 54 % išeiga. O 1-(1-etoksietil)-3-jod-4-metil-1*H*-pirazolas (**66**) visiškai nereagavo net su 2-propilmagnio chloridu.



Schema 4.4-9

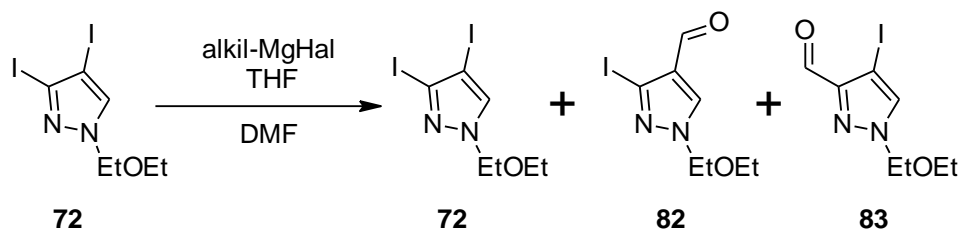
Lentelė 4.4-2. 1-(1-Etoksietil)-1*H*-pirazolo karbaldehidų **79 – 81** sintezė (Schema 4.4-9)

Pradinis junginys			Alkil-MgHal	t, °C	Prod. Nr.	CHO padėtis	Konversija, % (išeiga, %)*
Nr.	I	R					
61	4-I	H	Et-MgBr	0	79	4-CHO	85 (72)
62	3-I	H	Et-MgBr	0	80	3-CHO	0
62	3-I	H	<i>i</i> -Pr-MgBr LiBr	-8	80	3-CHO	25 (19)
62	3-I	H	<i>i</i> -Pr-MgCl	-5 – 0	80	3-CHO	90 (65)
76	3-I	5-Me	<i>i</i> -Pr-MgCl	-5 – 0	81	3-CHO	70 (54)

* Pradinio junginio konversija DC-MS analizės duomenimis, išskirto junginio išeiga pateikiama skliausteliuose.

Iš šių rezultatų galima buvo tikėtis, kad veikiant 3,4-dijodpirazolą **72** etilmagnio bromidu reaguos tik 4-ojoje padėtyje esantis jodo atomas. Tačiau, DC-MS analizės duomenimis, nors 1-(1-etoksietil)-3,4-dijod-1*H*-pirazolas (**72**) su etilmagnio bromidu +5 °C temperatūroje visiškai sureagavo jau po 30 minučių, paveikus gautą Grignardo reagentą dimetilformamidu susidarė abu galimi izomerai – 1-(1-etoksietil)-3-jod-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidas (**82**) ir

1-(1-etoksietil)-4-jod-1*H*-pirazolo-3-karbaldehydas (**83**) santykiu 1 : 1 (Schema 4.4-10, Lentelė 4.4-3). Atliekant šią reakciją žemesnėse temperatūrose, selektyviau pakeičiamas jodo atomas, esantis 4-ojoje pirazolo žiedo padėtyje (-10 °C produktų **82** su **83** santykis 3 : 1, -20 °C – 3,5 : 1, -40 °C – 4 : 1). Tačiau tokiu atveju ne visas dijoddarinys **72** sureaguoja su etilmagnio bromidu – -10 °C temperatūroje net po dviejų valandų lieka 10 % pradinio **72**, -20 °C – 26 %, o -40 °C – 36 %. Vietoje etilmagnio bromido panaudojus 2-propilmagnio bromidą, -2 – 2 °C, tesureaguoja 50 % junginio **72** (izomerų **82** ir **83** santykis 1 : 1), o panaudojus 2-propilmagnio chloridą, reakcija visiškai nevyksta.



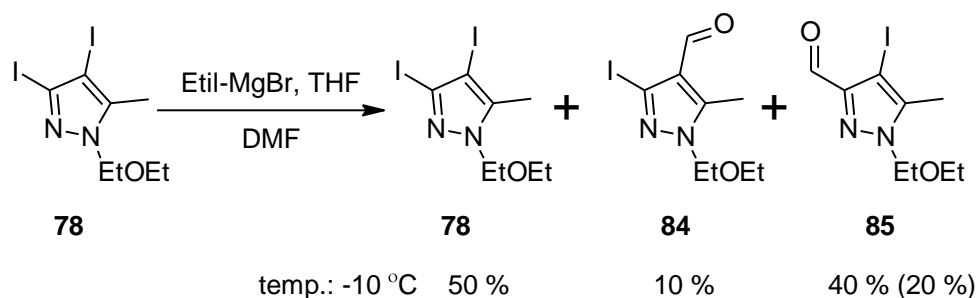
Schema 4.4-10

Lentelė 4.4-3. 1-(1-Etoksietil)-3,4-dijod-1*H*-pirazolo (72**) reakcijos su alkilmagnio halogenidais (Schema 4.4-10)**

Eil. Nr.	Alkil-MgHal	Reakcijos temperatūra	Reakcijos mišinio sudėtis	
			Junginių Nr.	Junginių santykis %, (išeiga %)*
1.	Et-MgBr	+5 °C	82 : 83	45 : 55
2.	Et-MgBr	-5 °C	82 : 83 : 72	42 : 41 : 17
3.	Et-MgBr	-10 °C	82 : 83 : 72	65 (55) : 25 (10) : 10
4.	Et-MgBr	-20 °C	82 : 83 : 72	57 : 17 : 26
5.	Et-MgBr	-40 °C	82 : 83 : 72	50 : 13 : 37
6.	<i>i</i> -Pr-MgBr	-2 – 2 °C	82 : 83 : 72	25 : 25 : 50
7.	<i>i</i> -Pr-MgCl	-2 – 2 °C	82 : 83 : 72	0 : 0 : 100

* Junginių santykis DC-MS analizės duomenimis, išskirto junginio išeiga pateikiama skliausteliuose.

Artimas diiodido **72** analogas – 1-(1-etoksietil)-3,4-diod-5-metil-1*H*-pirazolas (**78**) reagavo labai skirtingai. Paveikus jį etilmagnio bromidu -10 °C temperatūroje, DC-MS analizės duomenimis po 2 valandų liko nesureagavę net 50 % pradinio pirazolo **78**, o jodo pakeitimas labiau vyko ne 4-ojoje pirazolo žiedo padėtyje, o 3-iojoje. Susidariusių izomerų 1-(1-etoksietil)-3-jod-5-metil-1*H*-pirazol-4-karbaldehido (**84**) ir 1-(1-etoksietil)-4-jod-5-metil-1*H*-pirazol-3-karbaldehido (**85**) santykis buvo 1 : 4 (Schema 4.4-11). Dėl savybių panašumo gryną aldehydą **85** tepavyko išskirti 20 % išeiga. O junginį **84** tepavyko išskirti tik 76 % grynumo (24 % sudarė izomeras **85**). Užrašius izomerų **84** ir **85** ¹H-BMR spektrus nustatyta, kad aldehydinei grupei esant 4-ojoje pirazolo žiedo padėtyje, 5-ojoje padėtyje esančios metilgrupės signalas yra 2,60 m.d. (junginys **84**). O aldehydinei grupei esant 3-ojoje padėtyje, metilgrupės signalas yra 2,41 m.d. (junginys **85**).



*Produktų santykis DC-MS analizės duomenimis, išskirto junginio išeiga pateikiama skliausteliuose.

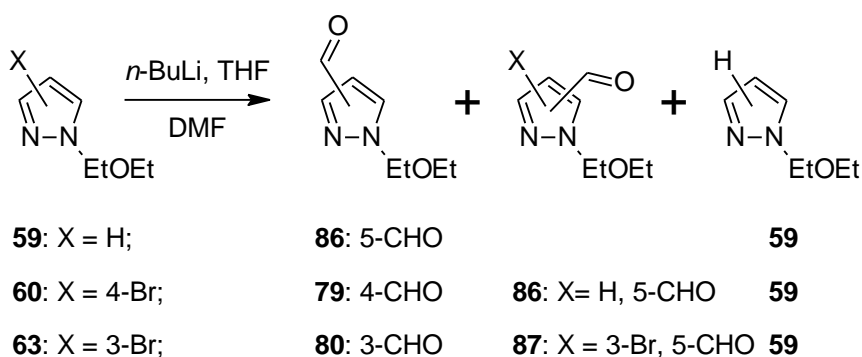
Schema 4.4-11

Kitas pirazolo aldehydų sintezės būdas pagrįstas ličio organinių junginių panaudojimu. Negausiuose literatūros šaltiniuose paminėta, kad veikiant *N*-pakeistą pirazolą *n*-butilličiu, litinimas vyksta į 5-ąją pirazolo žiedo padėtį [44], [43], o vykdant halogeno – ličio apsikeitimo reakciją [44], galima sintetinti ir 4-ojoje padėtyje turinčius pakaitą pirazolo darinius. Duomenų apie pirazolo žiedo 3-osios padėties funkcionalizavimą panaudojant ličio organinius junginius literatūroje visai nėra. Todėl atrodo svarbu ištirti 3-ojoje, 4-ojoje ir 5-ojoje

padėtyse pakeistų pirazolo darinių sintezės galimybes panaudojant ličio organinius junginius.

Priklausomai nuo organinio junginio savybių, reakcija su *n*-butilličiu gali būti atliekama nuo -20 °C iki -78 °C ir žemesnėse temperatūrose. Siekiant nustatyti optimalias 1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo (**59**) litinimo sąlygas, į atšaldytą iki -20, -40 ar -78 °C pirazolo **59** tirpalą tetrahidrofurane, buvo sulašinamas 2,5 M *n*-butilličio tirpalas *n*-heksane, po 30 minučių maišymo toje pačioje temperatūroje sulašinamas dimetilformamidas, o dar po 30 minučių maišymo toje pačioje temperatūroje reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Remiantis DC-MS analizės duomenimis nustatyta, kad atliekant litinimo reakciją -20 ir -40 °C temperatūroje, reakcijos mišinyje aptinkama 5 – 6 % pradinio pirazolo **59** ir susidaro neidentifikuojamų šalutinių produktų (Schema 4.4-12, Lentelė 4.4-4). Tačiau, atliekant šią reakciją -78 °C temperatūroje, aptinkama tik 0,5 % pradinio pirazolo **59**. Iš šių duomenų galima teigti, kad vykdant litinimo reakciją žemesnėje temperatūroje susidaro stabilus ličio darinys. O šią reakciją atliekant aukštesnėje temperatūroje susidaręs ličio dalinys nėra visiškai stabilus, todėl vyksta pašalinės reakcijos kurių metu susidaro šalutiniai produktai ir regeneruojasi junginys **59**.

Tačiau, net ir atlikus reakciją palankiausiomis sąlygomis, junginio **86** išeiga tesiekė 65 % , nes paaiškėjo, kad jis dalinai skyla vakuuminės distiliacijos metu.



Schema 4.4-12

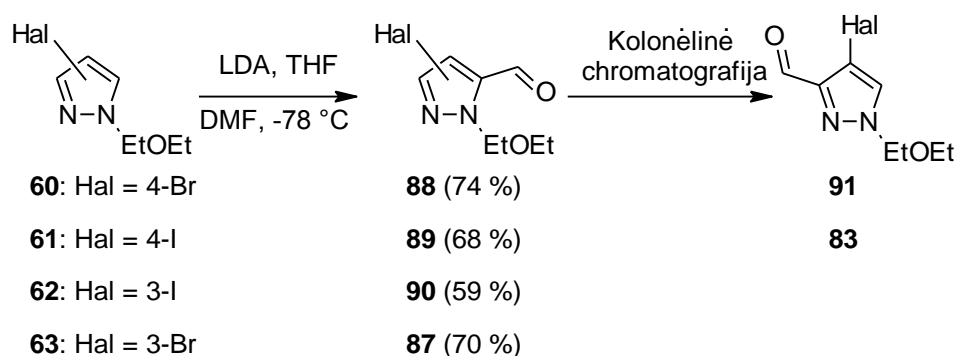
Vykiant 4-brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo (**60**) bromo – ličio apskeitimo reakciją -78 °C temperatūroje nustatyta, kad susidaro ne tik tikslinis 1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidas (**79**) (Lentelė 4.4-4), bet vyksta dalinė halogeno redukcija ir tiesioginis litinimas į 5-ąją padėtį susidarant 1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo-5-karbaldehidui (**86**). O halogeno ličio apskeitimo reakcijos produktas **79** išskiriamas tik 40 % išeiga. Vykiant 3-brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo (**63**) bromo – ličio apskeitimo reakciją -78 °C temperatūroje, daugiausiai susidarė redukcijos produktas **59** (51 %), taip pat liko pradinio junginio **63** (6 %) ir neidentifikuojami šalutiniai reakcijos produktai. Siekiant išvengti jų susidarymo, išbandytos švelnesnės sąlygos. Tačiau atliekant šią reakciją -95 °C temperatūroje, susidarė ne tik aldehidas **80** (55 %), bet ir tiesioginio litinimo produktas – 3-brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo-5-karbaldehidas (**87**) (10 %). Reakciją atliekant -105 °C temperatūroje, jo kiekis išaugo iki 16 %.

Lentelė 4.4-4. 1-(1-Etoksietil)-1*H*-pirazolo darinių 50, 60 ir 62 reakcijos su *n*-butilličiu (Schema 4.4-12)

Pradinis junginys		T., °C	Produktas			Prod. 59, %*	Prad. Jung., %*
Nr.	X		Nr.	CHO	% *		
59	H	-78	86	5-CHO	99,5 (65)	0,5	
59	H	-40	86	5-CHO	90	5	
59	H	-20	86	5-CHO	82	6	
60	4-Br	-78	79	4-CHO	57 (40)	15	5
			86	5-CHO	5		
63	3-Br	-78	80	3-CHO	0	51	6
63	3-Br	-95	80	3-CHO	55	28	0
			87	3-Br, 5-CHO	10		
63	3-Br	-105	80	3-CHO	55	17	12
			87	3-Br, 5-CHO	16		

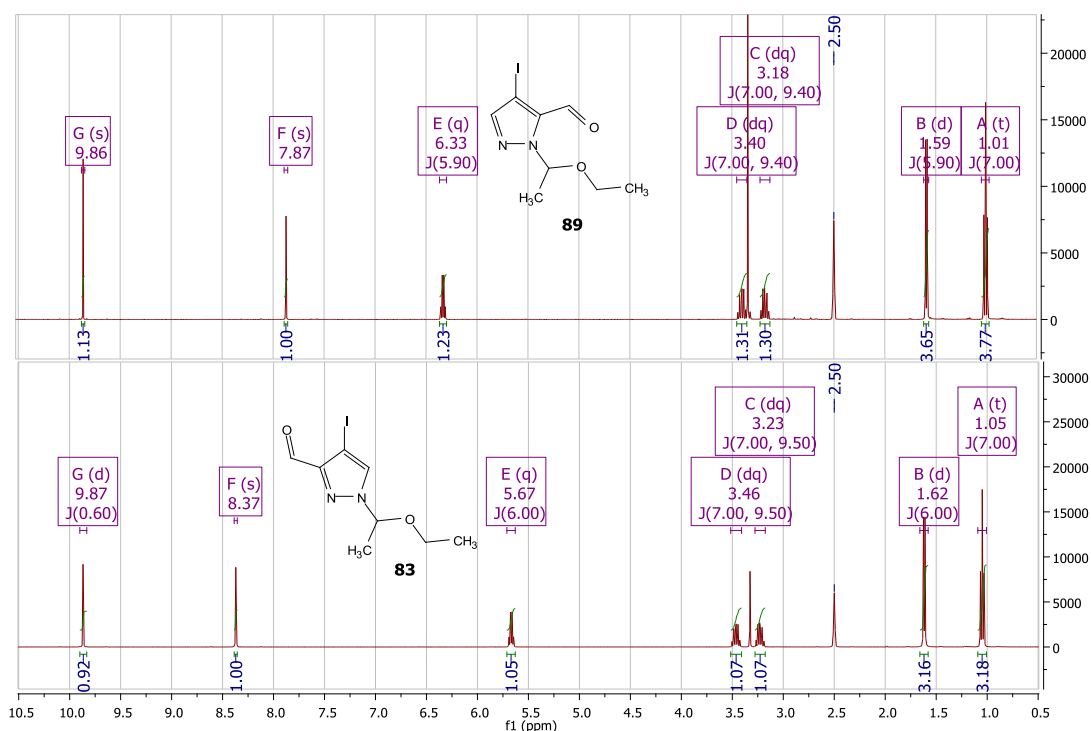
* Junginių santykis DC-MS analizės duomenimis, išskirto junginio išeiga pateikiama skliausteliuose.

Siekiant patikimiau identifikuoti susidariusius izomerinius reakcijų produktus (**82** ir **83** Schema 4.4-10) bei galimus šalutinius junginius (**87** Schema 4.4-12) BMR ir DC-MS analizės metodais, alternatyviais būdais buvo susintetinti junginių **83** ir **87** etalonai. Veikiant 3- ir 4-halogen-1*H*-pirazolus **60** – **63** į 5-ąją pirazolo žiedo padėtį ličio diizopropilamidu, o po to dimetilformamidu, 59 – 74 % išeigomis susintetinti 3- ir 4-halogen-5-1*H*-pirazolkarbaldehydai **87** – **90**, (Schema 4.4-13).



Schema 4.4-13

Gryninat apsaugotus 4-halogen-5-1*H*-pirazolkarbaldehydus **88** ir **89** chromatografiškai buvo pastebėta, kad vyksta apsauginės grupės migracija ir jie virsta 4-halogen-3-1*H*-pirazolkarbaldehydais **91** bei **83**. Palyginus izomerų **89** ir **83** ¹H-BMR spektrus DMSO-*d*₆ (Paveikslas 4.4-2) matyti, kad aldehydinei grupei esant 5-ojoje padėtyje, apsauginės etoksietilgrupės NCH protono cheminis poslinkis yra 6,33 m.d. o pirazolo žiedo protono – 7,87 m.d., o aldehydinei grupei esant 3-ojoje padėtyje – atitinkamai 5,67 m.d. ir 8,37 m.d..

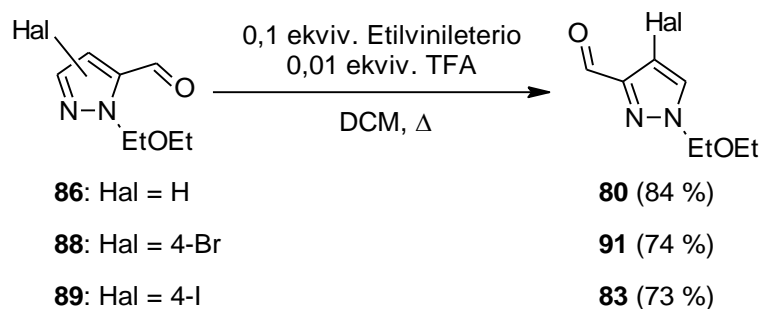


Paveikslas 4.4-2

Ir N-H jungties apsaugojimas etoksietilgrupe, ir deblokavimas vyksta rūgštinėmis sąlygomis. Matyt, kolonelinei chromatografijai naudojamo silikagelio rūgštingumo pakanka inicijuoti apsauginės grupės migraciją į palankesnę padėtį. Net sekant pirazol-1*H*-5-karbaldehidų **87** – **90** sintezės eigas ar vertinant jų grynumą plonasluoksnės chromatografijos metodu, galima pastebėti ir papildomų neidentifikuojamų priemaišų atsiradimą, tuo tarpu DC-MS analizė jų buvimo neparodo. Etoksietilgrupės migracijos problemą pavyko išspręsti, laikant plonasluoksnės chromatografijos plokšteles dichlormetano ir trietilamino mišinio (95 % ir 5 %) garuose arba apdorojus šiuo mišiniu silikageliu užpildytą chromatografijos koloną prieš pat junginių gryninimą. Papildomų signalų rinkiniai atsiranda ir rašant ¹H-BMR spektrus pastovėjusiame deuteruotame chloroforme.

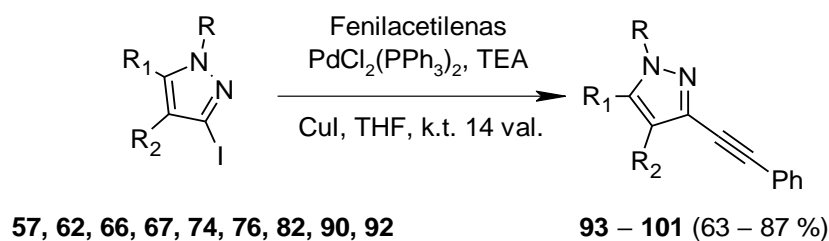
Pastebėjus, kad etoksietilgrupė linkusi migruoti prie toliau nuo elektronų akceptorinio pakaito esančio azoto atomo, tapo svarbu ištirti šią reakciją ir surasti sąlygas, kuriomis ji vyktų kiekybiškai. Tokiu atveju atsivertę iki šiol neaprašyta galimybė sintetinti 3,5-dipakeistus pirazolo darinius panaudojant

n-butillitį. Pavyko nustatyti, kad virinant junginius **86**, **88** arba **89** su 0,1 ekvivalentu etilvinileterio ir 0,01 ekvivalentu trifluoroacto rūgšties dichlormetane, vyksta praktiškai kiekybinė apsauginės grupės migracija. Susidarę junginiai **80**, **83** ir **91** išskirti 73 – 84 % išeigomis (Schema 4.4-14).



Schema 4.4-14

Susintetinti *N*-apsaugoti 3-jod-1*H*-pirazolai **57**, **62**, **66**, **67**, **74**, **76**, **82**, **90** ir **92** buvo sėkmingai pritaikyti Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijai su fenilacetilenu. Nustatyta, kad panaudojus įprastinį katalizatorių ir bazę reakcija įvyksta net kambario temperatūroje. Junginius **93** – **101** pavyko susintetinti 63 – 87 % (Schema 4.4-15, Lentelė 4.4-5).

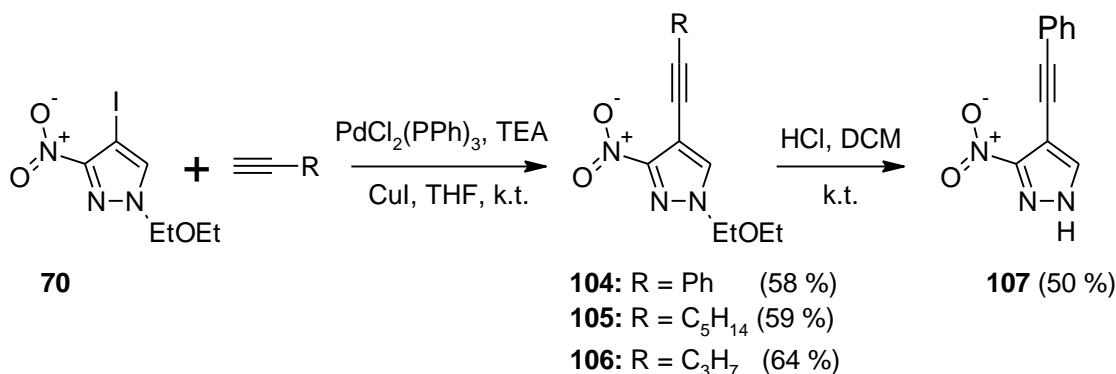


Schema 4.4-15

Lentelė 4.4-5. *N*-apsaugotų-3-jod-1*H*-pirazolo darinių Sonogashira kryžminio jungimosi reakcija su fenilacetilenu (Schema 4.4-15)

Pradinis junginys				Produkto Nr.	Išeiga, %
Nr	R	R ¹	R ²		
57	Boc	H	H	93	65
62	EtOEt	H	H	94	63
66	EtOEt	H	Me	95	70
67	EtOEt	CF ₃	H	96	73
74	EtOEt	H	Br	97	64
76	EtOEt	Me	H	98	63
82	EtOEt	H	CHO	99	87
90	EtOEt	CHO	H	100	80
92	Me	H	H	101	82
64	EtOEt	H	COOEt	102	0
68	EtOEt	H	NO ₂	103	0

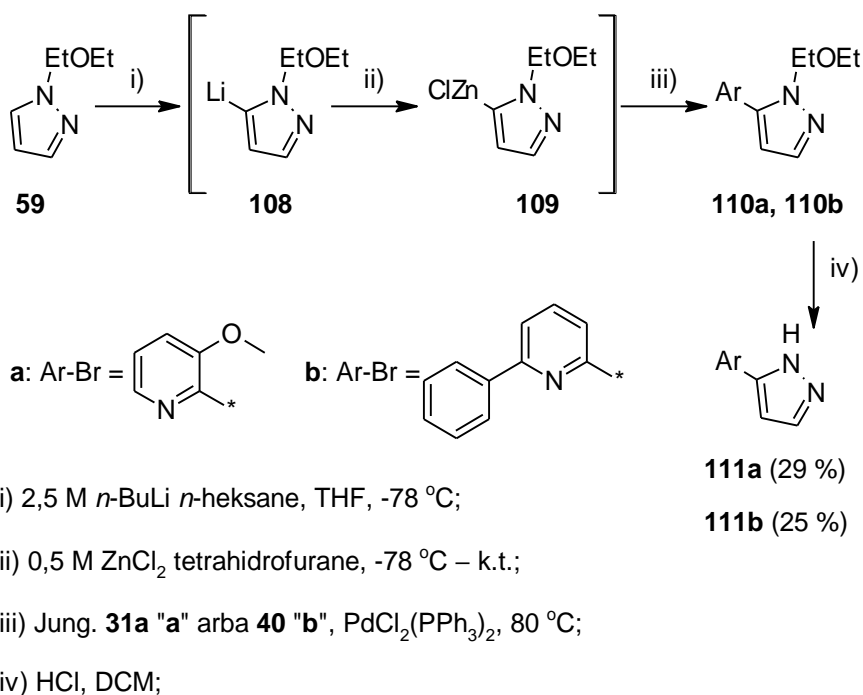
Deja, apsaugoti 3- ir 4-brom-1*H* pirazolai, taip pat ir 3-jod-1*H*-pirazolo dariniai, turintys 4-ojoje padėtyje etoksikarbonil- (**64**) arba nitrogrupes (**68**), visiškai nereagavo su fenilacetilenu įvairiomis reakcijos sąlygomis. Palyginimui buvo sėkmingai atlikta 1-(1-etoksietil)-3-jod-4-nitro-1*H*-pirazolo (**68**) padėties izomero 1-(1-etoksietil)-4-jod-3-nitro-1*H*-pirazolo (**70**) Sonogashira kryžminio jungimosi reakcija su skirtingais acetilenuis. Reakcijos produktai **104** – **106** susintetinti 58 – 64 % išeigomis (Schema 4.4-16). Taip pat buvo atlikta susintetinto junginio **104** deblokavimo reakcija, tačiau 3-nitro-4-(feniletinil)-1*H*-pirazolas **107** išskirtas tik 50 % išeiga.



Schema 4.4-16

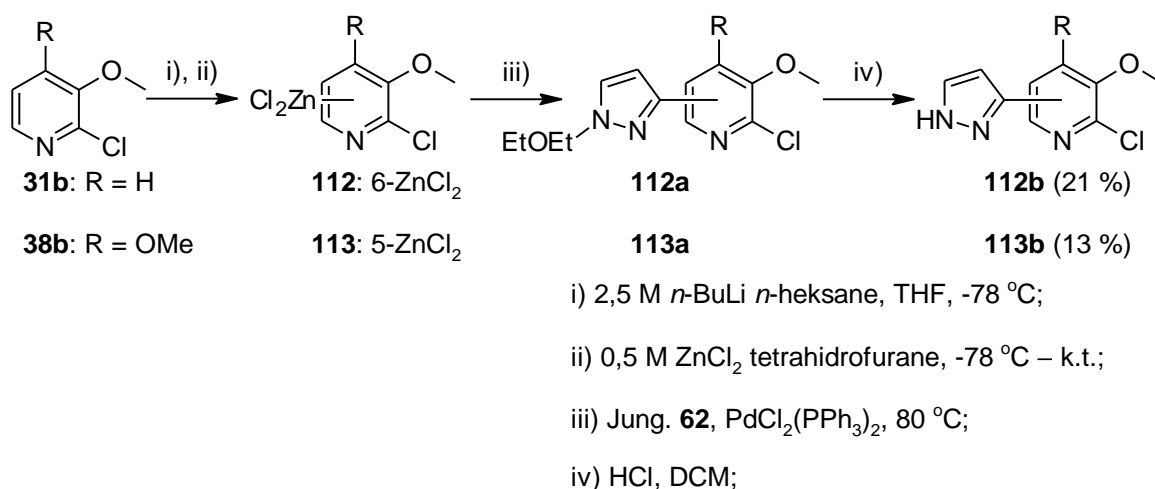
Negishi kryžminio jungimosi reakcijoje dalyvauja tik halogenidai ir jų cinko organiniai dariniai. Cinko organiniai junginiai paruošiami *in situ* iš ličio arba magnio organinio darinio, o boronio rūgščių panaudojimo išvengiama, todėl ši reakcija potencialiai gali būti labai plačiai pritaikoma įvairių struktūrų sintezei. Kadangi 1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo (**59**) tiesioginis litinimas vyksta sėkmingai, šis junginys buvo panaudotas Negishi reakcijos galimybių tyrimui 3-aryl-1*H*-pirazolo darinių sintezėje.

1-(1-etoksietil)-5-aryl-1*H*-pirazolo dariniai **110a** ir **110b** buvo sėkmingai susintetinti veikiant 1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolą (**59**) *n*-butiličiu, po to susidariusį junginį **108** (Schema 4.4-17) apdorojant šviežiai paruoštu cinko chlorido tirpalu tetrahidrofurane, o susidariusį aktyvų cinko organinį darinį **109** veikiant 2-brom-3-metoksipiridinu (**31a**) arba 2-brom-6-fenilpiridinu (**40**), katalizatoriumi panaudojant bis(trifenilfosfino)paladžio(*II*)dichloridą. Tačiau pradinių junginių konversijos tesiekė apie 50 % ir blokuotų produktų **110a** ir **110b** išgryninti nepavyko, todėl buvo pašalinta jų apsauginė grupė. Deblokuotus 1*H*-pirazolo darinius **111a** ir **111b** pavyko išskirti, tačiau jų išeigos tesiekė tik 29 ir 25 %.



Schema 4.4-17

Palyginimui 3-(1*H*-pirazolil)piridinai buvo susintetinti ir piridino cinko organinius junginius veikiant 1-(1-etoksietil)-3-jod-pirazolu (**62**) (Schema 4.4-18). Kaip ir buvo tikėtasi, veikiant 2-chlor-3-metokspiridiną (**31b**) *n*-butilličiu, vyksta ne chloro-ličio apsikeitimas, o tiesioginis litinimas į 6-ąją piridino žiedo padėtį. Tačiau pradinių junginių konversija, DC-MS analizės duomenimis, vėlgi tesiekė 50 %, o deblokuotą produktą **112b** tepavyko išskirti tik 21 % išeiga.



Schema 4.4-18

Panaudojus analogiškai reakcijai 2-chlor-3,4-dimetoksipiridiną (**38b**) nustatyta, kad vyksta ne tiesioginė litinimo reakcija į 6-ąją piridino žiedo padėtį o *orto*-litinimas į 5-ąją. Tačiau, kaip ir ankstesniuose Negishi kryžminio jungimosi reakcijų eksperimentuose, mums nepavyko pasiekti pilnos pradinių junginių konversijos (tik apie 60 %) ir 2-chlor-3,4-dimetoksi-5-(1*H*-pirazol-3-il)piridiną (**113b**) tepavyko išskirti tik 13 % išeiga.

5. Darbo rezultatai ir išvados

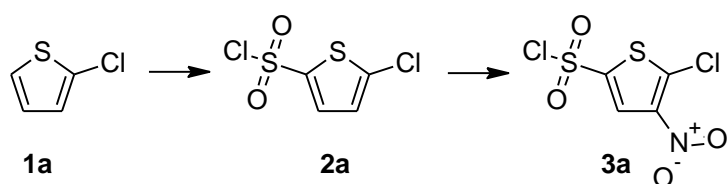
1. Optimizuoti 2-halogen-3-nitrotiofenų sintezės metodas ir 2-brom-3-nitrotiofeno Suzuki-Miyaura kryžminio jungimosi su fenilboronio rūgštimi reakcija. 2-Fenil-3-nitrotiofenas panaudotas 4*H*-tieno[3,2-*b*]indolo sintezei ir nustatyta, kad terminės 3-azido-2-feniltiofeno ciklizacijos metu vyksta ir susidariusio 4*H*-tieno[3,2-*b*]indolo dimerizacija į 4,4'-bitieno[3,2-*b*]indolą.
2. Optimizuotas 3-[4-(1-piperazinil)butil]-1*H*-indolo sintezės metodas ir iširtos 3-[4-(1-piperazinil)butil]-1*H*-indolo piperazino žiedo NH grupės alkilavimo įvairiais alkilhalogenidais galimybės.
3. Iš susintetintų 3-[4-(1-piperazinil)butil]-1*H*-indolo *N*-alkilesterių susintetintos hidroksamo rūgštys, iširtas jų *in vitro* priešvėžinis aktyvumas. Nustatyta, kad šios hidroksamo rūgštys neaktyvios prieš testuojamas žmogaus vėžinių ląstelių linijas.
4. Surasti selektyvūs ir efektyvūs 3-jod(brom arba nitro)-4-brom(jod arba nitro)-1*H*-pirazolo darinių sintezės metodai.
5. Nustatyta, kad etoksietilgrupė efektyviai apsaugo 1*H*-pirazolo žiedo N-H jungtį. 3,4- arba 3,4,5-pakeistų 1*H*-pirazolo darinių atveju vyksta apsauginės grupės migracija, susidarant stabiliausiam padėties izomerui.
6. Surasti efektyvūs 1-etoksietil-1*H*-pirazol-3-, 4- arba 5-karbaldehidų sintezės metodai. Nustatyta, kad vykdant 1-(1-etoksietil)-3,4-dijod-1*H*-pirazolo Grignardo tipo reakciją su etilmagnio bromidu -10 °C temperatūroje, dominuoja 4-tojoje pirazolo žiedo padėtyje esančio jodo atomo pakeitimas.
7. Nustatytos optimalios 1-etoksietil-1*H*-pirazolo darinių reakcijos su *n*-butilličiu ir ličio diizopropilamidu sąlygos. Nustatyta, kad vykdant 3-brom-1-etoksietil-1*H*-pirazolo reakciją su *n*-butilličiu žemesnėje, nei -78 °C temperatūroje, vyksta ne tik ličio-halogeno apsikeitimas, bet ir tiesioginis litinimas į 5-ąją pirazolo žiedo padėtį.
8. Surastos optimalios 4-pakeistų 1-etoksietil-1*H*-pirazol-5-karbaldehidų izomerizacijos į 4-pakeistus 1-etoksietil-1*H*-pirazol-3-karbaldehidus sąlygos.

9. Pritaikytos Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijos sąlygos susintetintiems 1-etoksietil-3-jod-1*H*-pirazolo dariniams. Nustatyta, kad 4-ojoje 1*H*-pirazolo žiedo padėtyje esant nitro- arba etoksikarbonilgrupėms, minėta reakcija nevyksta.
10. Ištirtos Negishi kryžminio jungimosi reakcijos pritaikymo galimybės 2-(1*H*-pirazol-5-il)piridino darinių sintezei, panaudojant 1-etoksietil-1*H*-pirazolo arba piridino cinko organinius junginius.

6. Eksperimentinė dalis

Susintetintų junginių lydymosi temperatūros nustatytos atviruose kapiliaruose Mel-Temp 1202D prietaisu ir yra nekoreguotos. IR spektrai užrašyti Perkin-Elmer FT-IR spektrofotometru Spectrum BX II kalio bromide arba nujole. ^1H ir ^{13}C BMR spektrai užrašyti Varian Unity Inova 300 (300 ir 75 MHz atitinkamai) arba Bruker Ascend 400 (400 ir 100 MHz atitinkamai) spektrometrais vidiniu standartu naudojant likutinius CDCl_3 arba $\text{DMSO-}d_6$ tirpiklių signalus. Signalų cheminiai poslinkiai pateikti δ (TMS) skalėje (m.d.). Masių spektrai (MS) užrašyti naudojantis dujų chromatografu su masių detekcija (DC-MS) Shimadzu DC-MS QP2010 Ultra su automatinio įleidimo sistema Shimadzu Auto Injector AOC-20i, naudojant Restec Rtx-1701 w/Integra-Guard kolonėlę (30 m, 0.25 mm ID, 0.25 μm sluoksnio storis). Aukštos skiriamosios gebos masių spektrai (HRMS) užrašyti Dual-ESI Q-TOF 6520 masės spektrometru (Agilent Technologies). Susintetintų medžiagų grynumas ir reakcijų eiga kontroliuota plonasluoksnės chromatografijos (TLC) metodu, naudojant TLC silica gel 60 F254 plokšteles (Merck). Kolonėlinės chromatografijos atliktos, naudojant silica gel 60 (0.040-0.063 mm) (Roth). Tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje naudojantis rotaciniu garintuvu.

5-Chlor-4-nitrotiofeno-2-sulfonilchloridas (3a)



Metodas A:

5-Chlortiofen-2-sulfonilchloridas (2a): Į 22 ml (0,336 mol) chlorsulfoninės rūgšties lėtai, 0 – 3 °C temperatūros ribose, sulašinama 10 g (0,084 mol) 2-chlortiofeno (1a). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą, tada labai atsargiai išpilamas ant 150 g ledo. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 50 ml), organiniai sluoksniai sujungiami,

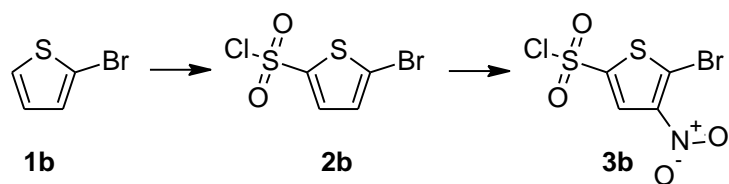
plaunama vandeniu (2×50 ml), džiovinama bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Gautas 5-chlortiofen-2-sulfonilchloridas (**2a**) naudojamas kitoje stadijoje be papildomo valymo. Išeiga 10 g (54 %). Lit. [67] lyd. t. 26 – 28 °C. $^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,07 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H, CH), 7,73 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H, CH).

5-Chlor-4-nitrotiofen-2-sulfonilchloridas (3a): Į 35 ml rūkstančios azoto rūgšties, 20 – 32 °C temperatūros ribose, sulašinamas junginys **2a** (7 g, 0,0323 mol). Reakcijos mišinys maišomas 40 °C temperatūroje 3 valandas, aušinamas, išpilamas į 150 ml vandens ir 50 g ledo mišinį. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (3×50 ml), organiniai sluoksniai sujungiami, plaunama vandeniu (2×50 ml), džiovinama bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, gautas 5-chlor-4-nitrotiofen-2-sulfonilchloridas (**3a**) kristalinamas iš heksano. Išeiga 4,24 g (50 %), lyd. t. 49 – 51 °C. Lit. [68] lyd. t. 50 – 52 °C. $^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8,34 (s, 1H, CH).

Metodas B:

Į 84,5 ml (1,272 mol) chlorsulfoninės rūgšties lėtai, 0 – 3 °C temperatūros ribose, sulašinama 25 g (0,211 mol) 2-chlortiofeno (**1a**). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą. Tada porcijomis 0 – 3 °C ribose suberiamas kalio nitratas (25,7 g, 0,254 mol) ir maišomas 0 °C temperatūroje 2 valandas. Reakcijos mišinys labai atsargiai išpilamas į maišomą 200 ml vandens ir 100 g ledo mišinį. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (2×100 ml), organiniai sluoksniai sujungiami, plaunama vandeniu (2×100 ml), džiovinama bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, gautas 5-chlor-4-nitrotiofen-2-sulfonilchloridas (**3a**) kristalinamas iš heksano. Išeiga 38,7 g (70 %).

5-Brom-4-nitrotiofen-2-sulfonilchloridas (3b)



Metodas A:

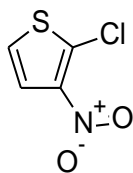
5-Bromtiofen-2-sulfonilchloridas (2b): Junginys **2b** sintetinamas iš 2-bromtiofen-2-sulfonilchlorido (**1b**) (100 g, 0,613 mol) ir chlorsulfoninės rūgšties (250 ml, 3,7 mol) pagal junginio **2a** (metodas A) sintezės metodiką. Reakcijos mišinys lėtai, maišant išpilamas ant 1500 g ledo. Produktas filtruojamas, plaunamas vandeniu. Gautas produktas **2b** kitoje stadijoje naudojamas be papildomo valymo. Išeiga 132,4 g (82,6 %). Lit. [69] lyd. t. 44 – 46 °C. ¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): 7,21 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, CH), 7,68 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, CH).

5-Brom-4-nitrotiofen-2-sulfonilchloridas (3b): Junginys **3b** sintetinamas iš 5-bromtiofen-2-sulfonilchlorido (**2b**) (25 g, 0,096 mol) ir rūkstančio azoto rūgšties (100 ml) pagal junginio **3a** (metodas A) sintezės metodiką. Produktas kristalinamas ir heksano. Išeiga 9 g (30,7 %), lyd. t. 80 – 85 °C. Lit. [70] lyd. t. 89 °C. ¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): 8,32 (s, 1H, CH).

Metodas B:

5-Brom-4-nitrotiofen-2-sulfonilchloridas (3b): Junginys **3b** sintetinamas iš 2-bromtiofen-2-sulfonilchlorido (**1b**) (25 g, 0,153 mol), chlorsulfoninės rūgšties (63 ml, 0,95 mol) ir kalio nitrato (18,5 g, 0,18 mol) pagal junginio **3a** (metodas B) sintezės metodiką. Produktas **3b** kristalinamas iš heksano. Išeiga 32,9 g (70 %).

2-Chlor-3-nitrotiofenas (4a)

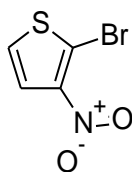


Į virinamą 1,2 g (4,58 mmol) junginio **3a** suspensiją 5 ml vandens sulašinama 0,1 ml (1,24 mmol) piridino (nuosėdos ištirpsta, reakcijos mišinys

pasidaro skaidrus). Reakcijos mišinys virinamas 2 valandas, aušinamas iki kambario temperatūros.

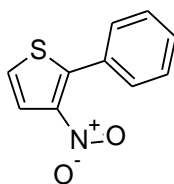
Atskirai surenkama distiliavimo vandens garais aparatūra, naudojama trikaklė 50 ml distiliavimo kolba su termometru (panardintu į distiliavimosi mišinį) ir lašintuvu. Distiliavimo kolboje sumaišoma 10 ml koncentruotos sieros rūgštis su 10 ml vandens, užvirinama ($\Delta = 153\text{ }^{\circ}\text{C}$) ir sulašinamas anksčiau paruoštas reakcijos mišinys. Produktas distiliuojamas su vandens garais, į distiliavimo kolbą periodiškai pridedama vandens palaikant $153\text{ }^{\circ}\text{C}$ virimo temperatūrą. Produktas **4a** ekstrahuojamas iš distiliato dichlormetanu ($2 \times 20\text{ ml}$), džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Išeiga 0,52 g (69 %), lyd. t. $48 - 50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Lit. [67] $49 - 50\text{ }^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,18 (d, $J = 6,2\text{ Hz}$, 1H, CH), 7,60 (d, $J = 6,2\text{ Hz}$, 1H, CH).

2-Brom-3-nitrotiofenas (4b)



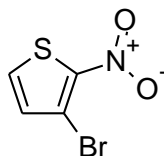
Junginys **4b** sintetinamas iš 5-brom-4-nitrotiofen-2-sulfonilchlorido (**3b**) (4,9 g, 0,016 mol) pagal 2-chlor-3-nitrotiofeno (**4a**) sintezės metodiką. Naudojama 0,5 ml (6,2 mmol) piridino, vandens ir koncentruotos sieros rūgštis mišinys (50 ml su 50 ml) distiliacijai vandens garais. Išeiga 3 g (90 %), lyd. t. $77 - 80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Lit. [70] lyd. t. $78\text{ }^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,35 (d, $J = 6,1\text{ Hz}$, 1H, CH), 7,61 (d, $J = 6,1\text{ Hz}$, 1H, CH).

3-nitro-2-feniltiofenas (6)



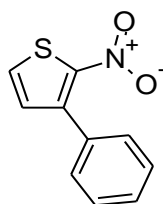
Į maišomą argono atmosferoje, 2-brom-3-nitrotiofeno (**4b**) (1 g, 4,8 mmol), fenilboronio rūgšties (**5**) (0,675 g, 5,5 mmol), kalio fosfato (2,344 g, 11 mmol) ir paladžio acetato (32,3 mg, 0,14 mmol) mišinį dioksane (6 ml), pašildytą iki 50 °C temperatūros, sulašinamas tricikloheksilfosfinas (80 mg, 0,288 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 4 valandas, aušinamas iki kambario temperatūros. Pilama 10 ml vandens, produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 5 ml), organiniai sluoksniai sujungiami, plaunama vandeniu (1 × 5 ml), džiovinama bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, gautas 3-nitro-2-feniltiofenas (**6**) kristalinamas iš heksano. Išeiga 0,6 g (60,9 %), lyd. t. 101 – 102 °C. Lit. [53] lyd. t. 101,5 – 102,5 °C. ¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): 7,31 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, CH). 7,56 – 7,45 (m, 5H, Ar-H), 7,69 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, CH).

3-Brom-2-nitrotiofenas (**8**)



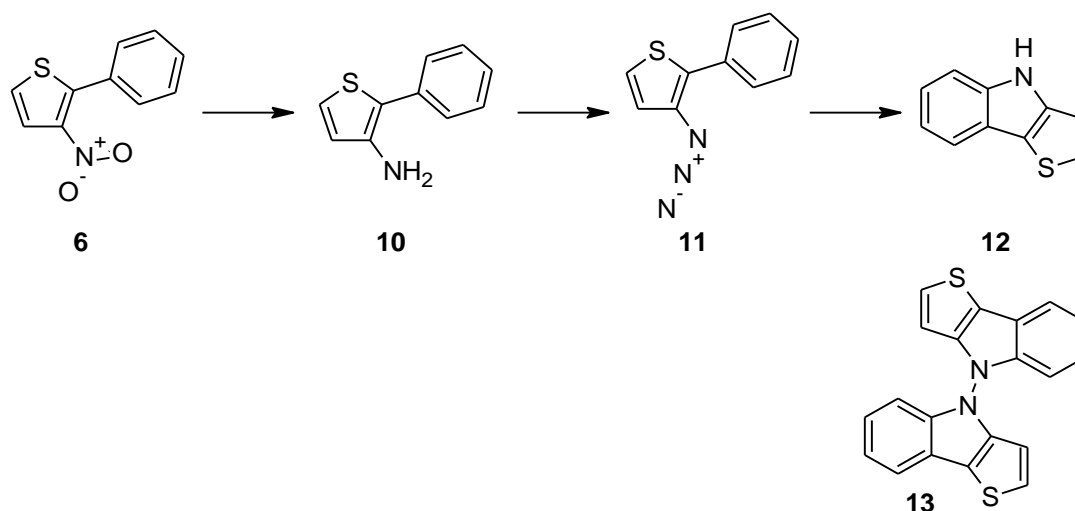
Į 120 ml (2 mol) acto rūgšties ir 23 ml (70 %, 0,98 mol) azoto rūgšties mišinį, atšaldytą iki 5 °C temperatūros, sulašinama 64 ml (0,7 mol) acto anhidrido. Tada sulašinamas 3-bromtiofeno (**7**) (50 g, 0,307 mol) tirpalas acto anhidride (104 ml, 1,1 mol), neleidžiant reakcijos mišiniui sušilti daugiau kaip iki 5 °C temperatūros. Reakcijos mišinys maišomas 5 °C temperatūroje 3 valandas, išpilamas į 150 g ledo ir 200 ml vandens mišinį. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 100 ml), organiniai sluoksniai sujungiami, plaunama vandeniu (1 × 100 ml), sočiu druskos vandeniniu tirpalu (1 × 50 ml), džiovinama bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, gautas 3-brom-2-nitrotiofenas (**8**) kristalinamas iš 2-propanolio. Išeiga 38,3 g (60 %), lyd. t. 78 – 79 °C. Lit. [55] lyd. t. 80 °C. ¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): 7,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, CH), 7,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, CH).

2-Nitro-3-feniltiofenas (9)



Junginys **9** sintetintas iš 3-brom-2-nitrotiofeno (**8**) (1 g, 4,8 mmol) pagal 3-nitro-2-feniltiofenas (**6**) sintezės metodiką. Gautas 2-nitro-3-feniltiofenas (**9**) kristalinamas iš heksano. Išeiga 0,6 g (60,9 %), lyd. t. 139 – 140 °C. Lit. [53] lyd. t. 141,5 – 142,5 °C. ¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): 7,07 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, CH), 7,50 – 7,47 (m, 5H, ArH), 7,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, CH).

4,4'-Bitieno[3,2-*b*]indolas (11) ir 4*H*-tieno[3,2-*b*]indolas (12)

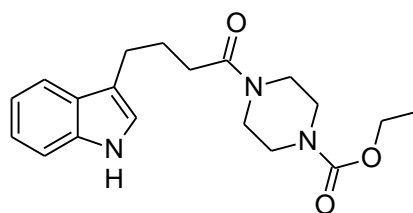


2-Feniltiofen-3-aminas (10): Į verdantį 3-nitro-2-feniltiofeno (**6**) (0,952 g, 4,64 mmol) tirpalą metanolyje (10 ml) sulašinamas natrio ditionito (7,08 g, 42 mmol) ir natrio karbonato (1,54 g, 14,5 mmol) tirpalas vandenyje (50 ml). Reakcijos mišinys virinamas 2 valandas, aušinamas iki kambario temperatūros. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (2 × 10 ml), organiniai sluoksniai sujungiami, džiovinama bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Gautas produktas naudojamas kitoje sintezėje be papildomo valymo. TLC heksanas su eteriu (2 : 1) *R*_f = 0,3. Išeiga 0,38 g (50 %).

3-Azido-2-feniltiofenas (11): Į 2-feniltiofen-3-amino (**10**) (0,38 g, 2,17 mmol) tirpalą 20 % druskos rūgštyje (3 ml) ataušintą iki 0 °C temperatūros sulašinamas natrio nitrito (0,166 g, 2,4 mmol) tirpalas 1 ml vandens. Po 1 valandos maišymo 0 °C temperatūroje sulašinamas natrio azido (0,158 g, 2,43 mmol) tirpalas 1 ml vandens, reakcijos mišinys maišomas 0 – 5 °C temperatūroje 1 valandą, pilama į 5 ml vandens. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 5 ml), organiniai sluoksniai sujungiami, plaunama sočiu sodos tirpalu (1 × 5 ml), džiovinama bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, gautas 3-azido-2-feniltiofenas (**11**) naudojamas kitoje sintezėje be papildomo valymo. TLC heksanas su eteriu (2 : 1) $R_f = 0,9$. Išeiga 0,4 g (91,7 %).

4*H*-tieno[3,2-*b*]indolas (12): 3-azido-2-feniltiofeno (**11**) (0,4 g, 1,99 mmol) tirpalas dekaline (10 ml) lėtai šildomas iki 170 °C temperatūros (nuo 130 °C temperatūros pradeda skirtis dujos, šildymas stabdomas kai reakcijos mišinys nustoja burbuliuoti). Reakcijos mišinys aušinamas, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Produktai gryninami kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas etilacetatas heksane). Junginio **12** išeiga 0,14 g (40 %), lyd. t. 114 – 116 °C. Lit. [25] lyd. t. 115 °C. ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 7,08 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, tieno-CH), 7,22 – 7,15 (m, 1H, indolo-CH), 7,30 – 7,24 (m, 1H, indolo-CH), 7,36 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, tieno-CH), 7,45 (m, 1H, indolo-CH), 7,75 (m, 1H, indolo-CH), 8,20 (pl. s. 1H, NH). **4,4'-Bitieno[3,2-*b*]indolas (13):** išskirta 10 %. ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 7,23 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, 2 × tieno-CH), 7,50 – 7,37 (m, 7H, Ar-H), 7,87 – 7,81 (m, 3H, Ar-H).

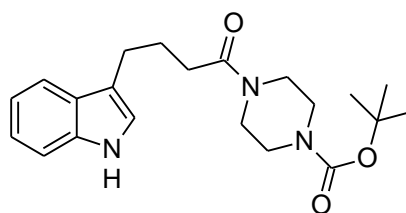
Etil-4-[4-(1*H*-indol-3-il)butanoil]-1-piperazinkarboksilatas (21)



Į maišomą 4-(1*H*-indol-3-il)butano rūgštis (**16**) (1 g, 4,9 mmol) ir trietilamino (0,5 g, 4,9 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (10 ml) sulašinamas etilchlorkarbonato (0,54 g, 4,9 mmol) tirpalas tetrahidrofurane (10 ml), 0 – 3 °C ribose. Susidaro balto nuosėdos, reakcijos mišinys paliekamas maišytis 0 – 3 °C temperatūroje 1 valandą. Nuosėdos (trietilamino hidrochloridas) filtruojamos, plaunamos 10 ml tetrahidrofurano, filtratas naudojamas sekančiame žingsnyje, neišskiriant tarpinio produkto **20**.

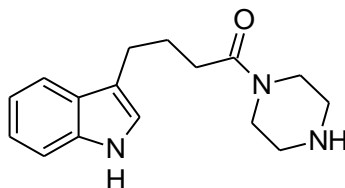
Filtratas sulašinamas į etilpiperazin-1-karboksilato (1,2 g, 7,35 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (10 ml), 0 – 3 °C ribose ir paliekama maišytis kambario temperatūroje per naktį. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos 5 ml tetrahidrofurano, filtratas koncentruojamas sumažintame slėgyje. Likutis tirpinamas 5 ml dichlormetano, plaunamas sočiu sodos tirpalu (2 × 5 ml), vandeniu (1 × 5 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Produktas **21** kristalinamas iš tolueno ir heksano mišinio. Išeiga 1,1 g (65 %). ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 2,07 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂), 2,4 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 3,29 – 3,30 (m, 2H, CH₂), 3,37 – 3,45 (m, 4H, 2 × CH₂), 3,58 – 3,61 (m, 2H, CH₂), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 6,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H), 8,18 (pl. s, 1H, NH). ¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 14,9, 27,2, 29,8, 37,4, 44,6, 45,9, 46,3, 46,7, 61,5, 111,5, 116,0, 118,7, 119,1, 122,0, 122,3, 128,2, 136,6, 155,6, 171,5. Elementinė sudėtis % apsk. (C₁₉H₂₅N₃O₃): C, 66,45; H, 7,34; N, 12,24. Rasta: C, 66,71; H, 7,31; N, 12,35.

***t*-Butil-4-[4-(1*H*-indol-3-il)butanoil]-1-piperazinkarboksilatas (**22**)**



t-Butil-4-[4-(1*H*-indol-3-il)butanoil]-1-piperazinkarboksilatas (22) sintetinamas pagal etil-4-[4-(1*H*-indol-3-il)butanoil]-1-piperazinokarboksilato (21) sintezės metodiką iš 4,9 mmol 4-(1*H*-indol-3-il)butano rūgšties (16), naudojamas *t*-butilpiperazin-1-karboksilato (7,35 mmol) vietoje etilpiperazin-1-karboksilato. Produkto 22 išeiga 1,1 g (60 %), lyd. t. 58 – 60 °C. ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,46 (s, 9H, 3 × CH₃), 2,07 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂), 2,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 3,32 – 3,40 (m, 4H, 2 × CH₂), 3,56 – 3,60 (m, 4H, 2 × CH₂), 7,00 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,19 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar-H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H), 8,04 (pl. s, 1H, NH). ¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 25,8, 26,6, 28,4, 36,9, 44,7, 46,3, 47,4, 47,5, 81,1, 111,6, 115,3, 118,0, 119,3, 121,8, 121,0, 127,9, 135,7, 155,6, 171,9. Elementinė sudėtis %: apsk. (C₂₁H₂₉N₃O₃): C, 67,90; H, 7,87; N, 11,31. Rasta: C, 67,59; H, 7,64; N, 11,42.

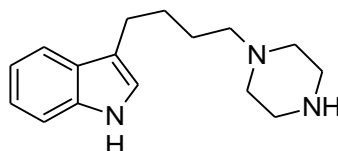
3-[4-Okso-4-(1-piperazinil)butil]-1*H*-indolas (15)



Į junginio 22 (1,1 g, 3 mmol) tirpalą 15 ml metanolio sulašinamas 1 ml koncentruotos druskos rūgšties. Po 1,5 valandos virinimo reakcijos mišinys aušinamas iki kambario temperatūros, pridedama 5 ml vandens, neutralinama sočiu sodos tirpalu. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (2 × 5 ml). Organiniai sluoksniai sujungiami, plaunama vandeniu (2 × 5 ml), džiovinama bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Produktas 15 gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas metanolis). Išeiga 0,4 g (50 %). ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 2,10 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,77 – 2,88 (m, 6H, 3 × CH₂), 3,32 – 3,38 (m, 2H, CH₂), 3,69 – 3,65 (m, 2H, CH₂), 7,00 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,10 (m, 1H, Ar-H), 7,07 – 7,12 (m, 1H, Ar-H), 7,15 – 7,20 (m, 1H, Ar-H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,25 (pl. s, 1H, NH). ¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃):

25,1, 30,0, 36,1, 42,1, 46,1, 47,5, 109,7, 112,3, 118,3, 119,4, 121,3, 121,9, 129,5, 136,6, 171,4. Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₆H₂₁N₃O): C, 70,82; H, 7,80; N, 15,49. Rasta: C, 70,66; H, 7,68; N, 15,38.

3-[4-(1-Piperazinil)butil]-1*H*-indolas (14)



Metodas A:

(3-[4-Okso-4-(1-piperazinil)butil]-1*H*-indolo (15) redukcija nenaudojant aliuminio chlorido: Į maišomą ličio aliuminio hidrido (0,1 g, 2,7 mmol) ir tetrahidrofurano (5 ml) suspensiją sulašinama junginio **15** (0,4 g, 1,5 mmol) tirpalas tetrahidrofurane (10 ml). Reakcijos mišinys virinamas 10 valandų, aušinamas, gėsinamas acetonu (5 ml) ir 5 °C temperatūros 10 % kalio šarmo vandeniniu tirpalu (20 ml). Susidarę nuosėdos filtruojamos, plaunamos tetrahidrofuranu, filtratas koncentruojamas sumažintame slėgyje. Likutis tirpinamas dichlormetano ir vandens (3 ml : 2 ml) mišinyje. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (2 × 2 ml), džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Produktas **14** gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: etilacetatas). Išeiga 0,2 g (52 %), lyd. t. 143 – 144 °C. ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,61 – 1,82 (m, 5H, 2 × CH₂, NH), 2,45 – 2,83 (m, 12H, 5 × NCH₂, Ar-CH₂), 7,00 – 7,01 (m, 1H, Ar-H), 7,12 – 7,25 (m, 2H, Ar-H), 7,38 – 7,41 (m, 1H, Ar-H), 7,61 – 7,65 (m, 1H, Ar-H), 8,05 (pl. s, 1H, NH). ¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 27,2, 30,3, 36,5, 45,6, 52,8, 54,4, 110,7, 112,5, 119,2, 119,3, 121,0, 122,9, 129,9, 136,4. Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₆H₂₃N₃): C, 74,67; H, 9,01; N, 16,33. Rasta: C, 75,01; H, 8,72; N, 16,28.

Metodas B:

(3-[4-Okso-4-(1-piperazinil)butil]-1*H*-indolo (15) redukcija naudojant aliuminio chloridą: Į 0 °C temperatūros ličio aliuminio hidrido (0,9 g, 24,3 mmol) ir tetrahidrofurano (50 ml) suspensiją sudedama aliuminio

chlorido (1,1 g, 8,1 mmol) suspensija eteryje (50 ml), neleidžiant reakcijos mišinio temperatūrai pakilti aukščiau kaip iki 3 °C. Į gautą mišinį, tame pačiame temperatūrų intervale sulašinamas junginio **15** (2,2 g, 8,1 mmol) tirpalas tetrahidrofurane (50 ml). Po 30 min maišymo 3 °C temperatūroje reakcijos mišinys gesinamas vandeniu (2 ml) ir 25 % natrio šarmo vandeniniu tirpalu (4 ml), maišoma papildomas 2 valandas. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos tetrahidrofuranu, filtratas koncentruojamas sumažintame slėgyje. Produktas gryninamas anksčiau (junginio **14** sintezės metodas A) aprašytu būdu. Išeiga 1,4 g (67 %).

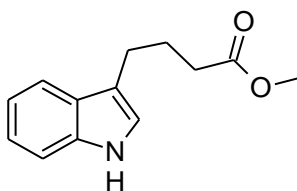
Metodas C:

(*t*-Butil-4-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]-1-piperazinkarboksilato (26) hidrolizė): Junginio **26** (1,3 g, 3,6 mmol) ir koncentruotos druskos rūgšties (1 ml) tirpalas metanolyje (5 ml) virinamas 2 valandas. Reakcijos mišinys aušinamas iki kambario temperatūros, pridedama 50 ml vandens, neutralinama sočiu sodos tirpalu iki 8 – 9 pH. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 10 ml). Organiniai sluoksniai sujungiami, plaunama vandeniu (2 × 5 ml), džiovinama bevandeniu natrio sulfatu. Tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje. Išeiga 1 g (99 %).

Metodas D:

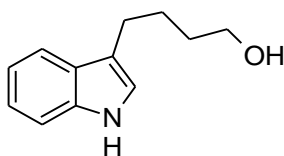
(Etil-4-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]-1-piperazinkarboksilato (27) hidrolizė): Į junginio **27** (82 g, 0,25 mol) tirpalą etanolyje (850 ml) sulašinamas 50 % natrio šarmo (880 g, 22 mol NaOH) tirpalas vandenyje. Reakcijos mišinys virinamas 4 valandas, aušinamas. Etanolis nugarinamas sumažintame slėgyje, likutis ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 150 ml), organiniai sluoksniai sujungiami, plaunama vandeniu (3 × 100 ml), džiovinama bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: etilacetatas). Išeiga 59 g (93%).

Metil-4-(1*H*-indol-3-il)butanoatas (**23**)



4-(1*H*-indol-3-il)butano rūgštis (**16**) (90 g, 0,443 mol) ir koncentruotos druskos rūgštis (10 ml) tirpalas metanolyje (1 L) virinamas 3 valandas. Reakcijos mišinys aušinamas, metanolis nugarinamas sumažintame slėgyje. Gautas produktas kristalinamas iš 2-propanolio. Išeiga 86 g (89 %), lyd. t. 58 – 60 °C. Lit. [71] 59 – 60 °C. ¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1,79 – 1,93 (m, 2H, CH₂), 2,41 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂), 2,73 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂), 3,67 (s, 3H, CH₃), 6,98 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,07 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,13 (s, 1H, Ar-H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar-H), 10,81 (pl. s, 1H, NH). ¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 18,6, 30,2, 36,1, 51,4, 110,1, 112,3, 119,2, 119,2, 120,7, 122,5, 129,4, 135,8, 174,1.

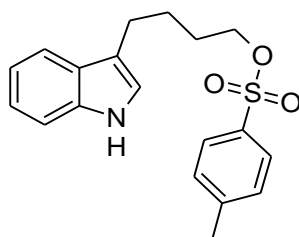
4-(1*H*-Indol-3-il)butan-1-olis (**24**)



Į sausą tetrahidrofuraną (750 ml), 25 – 40 °C temperatūroje, mažomis porcijomis sudedamas ličio aliuminio hidridas (18 g, 0,473 mol), tada sulašinamas metil-4-(1*H*-indol-3-il)butanoato (**23**) (86 g, 0,394 mol) tirpalas tetrahidrofurane (750 ml) (lašinama atsargiai, reakcija egzoterminė). Po 10 min virinimo, reakcijos mišinys aušinamas iki 15 °C, atsargiai gesinama acetonu (apie 300 ml, kol susidaro smulkios pilkos spalvos nuosėdos) ir 5 °C temperatūros 10 % kalio šarmo vandeniniu tirpalu (250 ml, kol susidaro baltos nuosėdos). Susidarę nuosėdos filtruojamos, plaunamos tetrahidrofuranu, filtratas koncentruojamas sumažintame slėgyje. Likutis tirpinamas dichlormetano ir vandens (300 ml : 200 ml) mišinyje. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (2 × 200 ml), džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu,

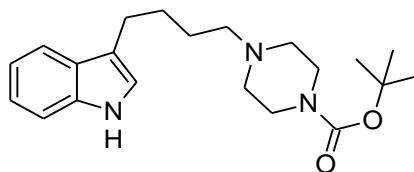
tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Gautas produktas **24** naudojamas kitoje sintezėje be papildomo gryninimo. Analitinis kiekis junginio **24** gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: metanolis). Išeiga 74 g (99 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,54 – 1,65 (m, 2H, CH_2), 1,75 – 1,84 (m, 2H, CH_2), 2,58 (s, 1H, OH), 2,65 – 2,73 (m, 2H, CH_2), 3,61 – 3,75 (m, 2H, CH_2O), 7,01 – 7,02 (m, 1H, Ar-H), 7,12 – 7,24 (m, 2H, $2 \times \text{Ar-H}$), 7,37 – 7,40 (m, 1H, Ar-H), 7,59 – 7,62 (m, 1H, Ar-H), 8,04 (pl. s, 1H, NH). ^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 30,3, 36,1, 35,4, 62,9, 112,0, 112,9, 119,7, 120,0, 121,1, 123,0, 131,0, 138,1. Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$): C, 76,16; H, 7,99; N, 7,40. Rasta: C, 76,32; H, 7,81; N, 7,33.

4-(1*H*-Indol-3-il)butil-4-metilbenzensulfonatas (**25**)



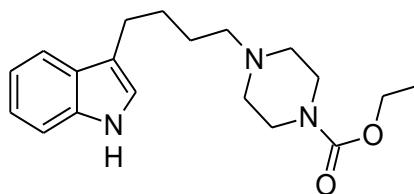
Į maišomą 4-(1*H*-indol-3-il)butan-1-olio (**24**) (74 g, 0,391 mol) ir piridino (60 ml, 0,78 mol) tirpalą etilacetate (1 L) sudedamas 4-toluensulfonilchloridas (112 g, 0,587 mol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 dienas. Reakcijos mišinys plaunamas vandeniu (2×300 ml), 20 % sieros rūgšties vandeniniu tirpalu (2×200 ml) ir sočiu natrio hidrokarbonato vandeniniu tirpalu (2×200 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Gauti balti kristalai plaunami karštu heksanu (2×200 ml). Išeiga 125 g (91 %), lyd. t. 64 – 66 °C. lit. [72] 65 – 66 °C. ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,69 – 1,78 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2,46 (s, 3H, CH_3), 2,70 – 2,81 (m, 2H, CH_2), 2,65 – 2,73 (m, 2H, CH_2), 4,01 – 4,08 (m, 2H, CH_2O), 6,94 – 6,97 (m, 1H, Ar-H), 7,11 – 7,16 (m, 1H, Ar-H), 7,18 – 7,41 (m, 1H, Ar-H), 7,33 – 7,42 (m, 3H, $3 \times \text{Ar-H}$), 7,52 – 7,57 (m, 1H, Ar-H), 7,82 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $2 \times \text{Ar-H}$), 8,00 (s, 1H, NH).

***t*-Butil-4-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]-1-piperazinokarboksilatas (26)**



Maišomas junginio **25** (7,5 g, 21,9 mmol), *t*-butilpiperazin-1-karboksilato (6,1 g, 32,8 mmol) ir *N,N*-diizopropiletilamino (4,3 g, 32,8 mmol) mišinys 2-propanolyje (50 ml) virinamas 10 valandų. Reakcijos mišinys aušinamas, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Gautas mišinys tirpinamas dichlormetano ir vandens mišinyje (30 ml : 50 ml), organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (1 × 50 ml), džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: etilacetatas su heksanu (1 : 1)). Išeiga 1,3 g (11 %), lyd. t. 123 – 125 °C. ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,46 (s, 9H, 3 × CH₃), 1,56 – 1,66 (m, 2H, CH₂), 1,71 – 1,81 (m, 2H, CH₂), 2,42 – 2,52 (m, 6H, 3 × CH₂), 2,78 – 2,86 (m, 2H, CH₂), 3,44 – 3,48 (m, 2H, CH₂), 3,66 – 3,69 (m, 2H, CH₂), 6,99 – 7,01 (m, 1H, Ar-H), 7,11 – 7,16 (m, 1H, Ar-H), 7,19 – 7,24 (m, 1H, Ar-H), 7,37 – 7,40 (m, 1H, Ar-H), 7,61 – 7,64 (m, 1H, Ar-H), 8,05 (pl. s, 1H, NH). ¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 27,2, 28,4, 29,8, 34,9, 41,5, 44,3, 45,9, 47,0, 80,5, 111,3, 115,8, 119,0, 118,8, 121,9, 122,5, 127,9, 136,6, 154,5. Elementinė sudėtis %: apsk. (C₂₁H₃₁N₃O₂): C, 70,55; H, 8,74; N, 11,75. Rasta: C, 70,69; H, 8,58; N, 11,62.

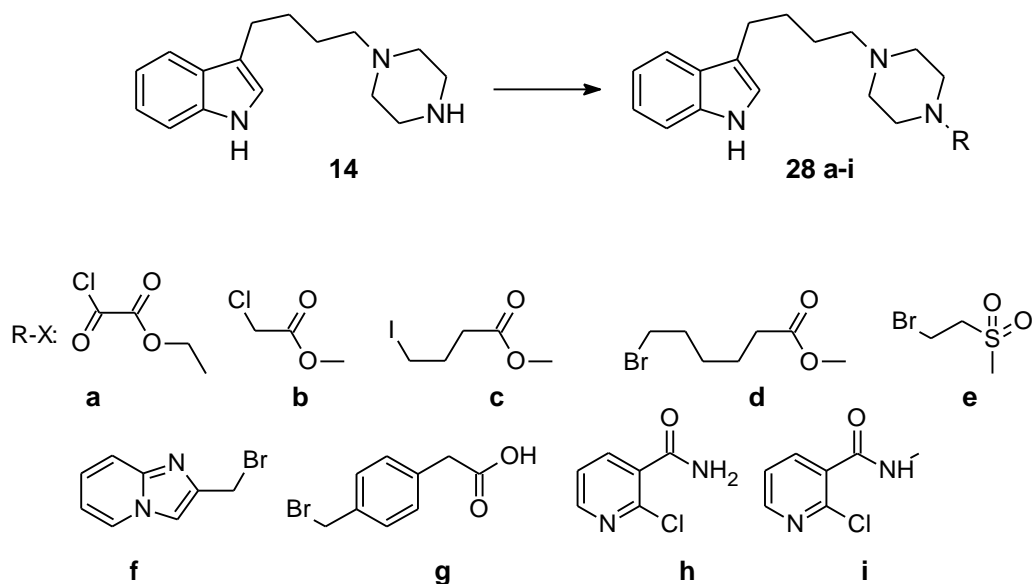
Etil-4-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]-1-piperazinkarboksilatas (27)



Etil-4-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]-1-piperazinkarboksilatas (27) sintetinamas pagal junginio **26** sintezės metodiką iš 21,9 mmol 4-(1*H*-indol-3-il)butil-4-metilbensulfonato (**25**), naudojamas etilpiperazin-1-karboksilatas (32,8 mmol) vietoje *t*-butilpiperazin-1-karboksilato. Išeiga 5 g (69 %). ¹H BMR

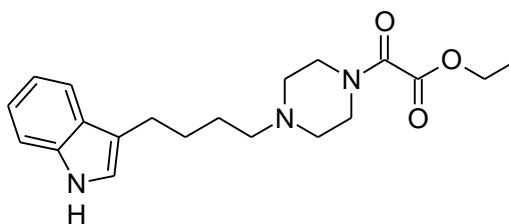
(300 MHz, CDCl₃): 1,27 (t, *J* = 6 Hz, 3H, CH₃), 1,52 – 1,62 (m, 2H, CH₂), 1,68 – 1,75 (m, 2H, CH₂), 2,41 – 2,51 (m, 6H, 3 × CH₂), 2,77 – 2,85 (m, 2H, CH₂), 3,44 – 3,48 (m, 2H, CH₂), 3,66 – 3,69 (m, 2H, CH₂), 4,12 (q, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂), 6,99 – 7,01 (m, 1H, Ar-H), 7,10 – 7,15 (m, 1H, Ar-H), 7,18 – 7,23 (m, 1H, Ar-H), 7,38 – 7,41 (m, 1H, Ar-H), 7,62 – 7,63 (m, 1H, Ar-H), 8,03 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 14,7, 27,2, 29,8, 35,1, 41,8, 44,6, 45,9, 46,7, 61,2, 111,5, 116,0, 118,7, 119,1, 122,0, 122,3, 128,2, 136,6, 155,6. Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₉H₂₇N₃O₂): C, 69,27; H, 8,26; N, 12,76. Rasta: C, 68,98; H, 8,07; N, 12,54.

Bendra junginių 28a-i sintezės metodika (Schema 4.2-5)



Į junginio **14** (0,1 g, 0,388 mmol) tirpalą acetonitrile (2 ml) pridedama 1,55 mmol atitinkamos bazės (*N,N*-diizopropililaminas arba kalio karbonatas) ir 0,388 mmol atitinkamo halogendarinio **a-i**. Reakcijos mišinys virinamas atitinkamą laiko tarpą, aušinamas, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis paskirstomas tarp vandens ir dichlormetano (2 ml : 3 ml), organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu (2 × 3 ml), džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, produktai gryninami kolonėlinės chromatografijos metodu.

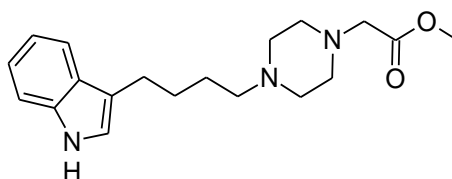
Etil-[4-(1*H*-indol-3-ilbutil)piperazin-1-il](okso)acetatas (28a)



Etil-[4-(1*H*-indol-3-ilbutil)piperazin-1-il](okso)acetatas (28a)

sintetinamas pagal bendrą junginių **28a-i** sintezės metodiką. Baze naudojamas *N,N*-diizopropiletilaminas, halogenidu 2-chlor-oksoacetatas (**a**), reakcijos trukmė 3 valandos. Eliuentas metanolis, $R_f = 0,8$. Išeiga 0,132 g (95 %). IR, cm^{-1} : 1652 (CO), 1738 (CO), 3401 (NH). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 1,57 – 1,67 (m, 2H, CH_2), 1,72 – 1,82 (m, 2H, CH_2), 2,43 – 2,52 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2,79 – 2,84 (m, 2H, CH_2), 3,45 – 3,49 (m, 2H, CH_2), 3,66 – 3,69 (m, 2H, CH_2), 4,36 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 6,99 – 7,01 (m, 1H, Ar-H), 7,11 – 7,16 (m, 1H, Ar-H), 7,19 – 7,24 (m, 1H, Ar-H), 7,37 – 7,40 (m, 1H, Ar-H), 7,61 – 7,64 (m, 1H, Ar-H), 8,09 (pl. s, 1H, NH). ^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,3, 25,3, 26,6, 28,1, 41,4, 46,2, 52,4, 53,2, 58,4, 62,4, 111,4, 116,7, 119,1, 119,3, 121,4, 122,1, 127,7, 136,6, 160,3, 163,0. Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$): C, 67,20; H, 7,61; N, 11,76. Rasta: C, 67,51; H, 7,47; N, 11,63.

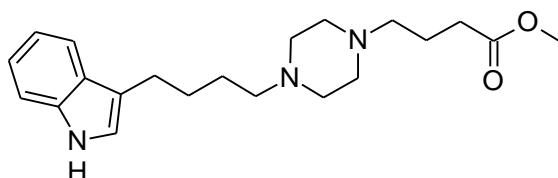
Metil-[4-(1*H*-indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]acetatas (28b)



Metil-[4-(1*H*-indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]acetatas (**28b**) sintetinamas pagal bendrą junginių **28a-i** sintezės metodiką. Baze naudojamas kalio karbonatas, halogenidu metil-2-chloracetatas (**b**), reakcijos trukmė 5 valandos. Eliuentas metanolis $R_f = 0,6$. Išeiga 0,106 g (80 %), lyd. t. 160 – 162 °C. IR, cm^{-1} : 1736 (CO), 3515 (NH). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,61 – 1,82 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2,45 – 2,83 (m, 12H, $6 \times \text{CH}_2$), 3,26 (s, 2H, CH_2), 3,76 (s, 3H, CH_3), 7,00 – 7,01 (m, 1H, Ar-H), 7,11 – 7,24 (m, 2H, $2 \times \text{Ar-H}$), 7,37 – 7,40 (m, 1H, Ar-

H), 7,61 – 7,64 (m, 1H, Ar-H), 8,08 (pl. s, 1H, NH). ¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 25,3, 26,7, 28,2, 41,0, 52,0, 53,1, 58,6, 59,6, 111,3, 116,7, 119,2, 119,3, 121,4, 122,1, 127,8, 136,6, 171,0. Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₉H₂₇N₃O₂): C, 69,27; H, 8,26; N, 12,76. Rasta: C, 68,96; H, 7,97; N, 13,02.

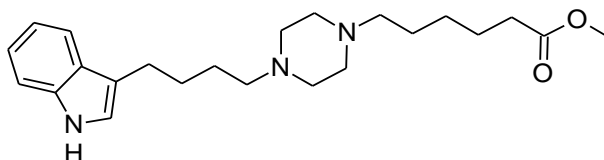
Metil-4-[4-(1*H*-indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]butanoatas (28c)



Metil-4-[4-(1*H*-indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]butanoatas (28c)

sintetinamas pagal bendrą junginių **28a-i** sintezės metodiką. Baze naudojamas kalio karbonatas, halogenidu metil-4-jodbutanoatas (**c**), reakcijos trukmė 4 valandos. Eliuentas etilacetatas su metanoliu (1 : 1), R_f = 0,4. Išeiga 0,132 g (95 %), lyd. t. 55 – 57 °C. IR, cm⁻¹: 1724 (CO), 3554 (NH). ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,57 – 1,89 (m, 7H, 3,5 × CH₂), 2,35 – 2,55 (m, 13H, 6,5 × CH₂), 2,81 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 3,70 (s, 3H, CH₃), 6,99 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,11 – 7,15 (m, 1H, Ar-H), 7,18 – 7,23 (m, 1H, Ar-H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar-H), 8,08 (pl. s, 1H, NH). ¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 22,4, 25,3, 27,0, 28,4, 32,3, 51,8, 53,3, 53,5, 57,9, 58,9, 111,3, 116,9, 119,2, 119,3, 121,4, 122,1, 127,5, 136,4, 174,3. Elementinė sudėtis %: apsk. (C₂₁H₃₁N₃O₂): C, 70,55; H, 8,74; N, 11,75. Rasta: C, 70,67; H, 8,52; N, 11,63.

Metil-4-[4-(1*H*-indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]heksanoatas (28d)

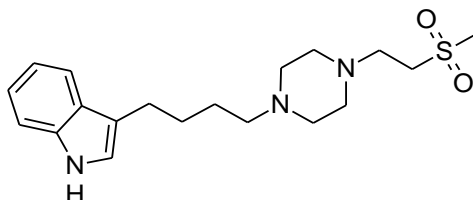


Metil-4-[4-(1*H*-indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]heksanoatas (28d)

sintetinamas pagal bendrą junginių **28a-i** sintezės metodiką. Baze naudojamas kalio karbonatas, halogenidu metil-6-bromheksanoatas (**d**), reakcijos trukmė 6 valandos. Eliuentas etilacetatas su metanoliu (1 : 1), R_f = 0,5. Išeiga 0,143 g (96

%), lyd. t. 109 – 111 °C. IR, cm^{-1} : 1737 (CO), 3489 (NH). ^1H BMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,27 – 1,78 (m, 12H, $6 \times \text{CH}_2$), 2,32 – 2,37 (m, 2H, CH_2), 2,44 – 2,83 (m, 12H, $6 \times \text{CH}_2$), 3,69 (s, 3H, CH_3), 7,01 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, Ar-H), 7,07 – 7,33 (m, 2H, $2 \times \text{Ar-H}$), 7,34 – 7,44 (m, 1H, Ar-H), 7,66 – 7,56 (m, 1H, Ar-H), 8,19 (pl. s, 1H, NH). ^{13}C BMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 25,0, 25,2, 26,1, 26,2, 27,2, 28,0, 34,2, 51,8, 52,3, 52,5, 58,2, 58,3, 111,4, 116,4, 119,1, 119,3, 121,3, 122,1, 127,7, 136,6, 174,3. Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$): C, 71,65; H, 9,15; N, 10,90. Rasta: C, 71,76; H, 8,93; N, 11,12.

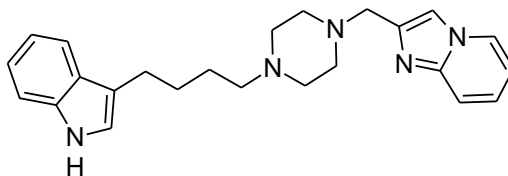
3-({4-[2-(Metilsulfonyl)etil]piperazin-1-il}butil)-1*H*-indolas (28e)



3-({4-[2-(Metilsulfonyl)etil]piperazin-1-il}butil)-1*H*-indolas (28e)

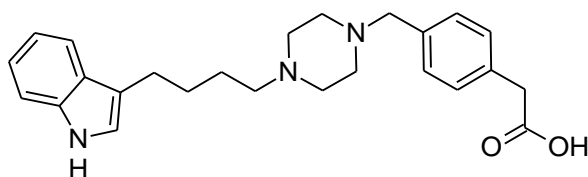
sintetinamas pagal bendrą junginių **28a-i** sintezės metodiką. Baze naudojamas kalio karbonatas, halogenidu 1-brom-2-(metilsulfonyl)etanas (**e**), reakcijos trukmė 4 valandos. Eliuentas metanolis $R_f = 0,65$. Išeiga 0,127 g (90 %), lyd. t. 104 – 105 °C. IR, cm^{-1} : 3415 (NH). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,59 – 1,82 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2,40 – 2,58 (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2$), 2,79 – 2,84 (m, 2H, CH_2), 2,88 – 2,92 (m, 2H, CH_2), 3,07 (s, 3H, CH_3), 3,14 – 3,18 (m, 2H, CH_2), 7,00 – 7,01 (m, 1H, Ar-H), 7,11 – 7,25 (m, 2H, $2 \times \text{Ar-H}$), 7,38 – 7,40 (m, 1H, Ar-H), 7,62 – 7,65 (m, 1H, Ar-H), 8,00 (pl. s, 1H, NH). ^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 25,3, 27,0, 28,3, 42,7, 52,0, 52,5, 53,2, 53,4, 58,7, 111,3, 116,9, 119,2, 119,3, 121,4, 122,1, 127,8, 136,6. Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$): C, 62,78; H, 8,04; N, 11,56. Rasta: C, 62,53; H, 7,85; N, 11,69.

2-[[4-(1*H*-Indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]metil]imidazo[1,2-*a*]piridinas (28f)



2-[[4-(1*H*-Indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]metil]imidazo[1,2-*a*]piridinas (**28f**) sintetinamas pagal bendrą junginių **28a-i** sintezės metodiką. Baze naudojamas *N,N*-diizopropiletilaminas, halogenidu 2-(brommetil)imidazo[1,2-*a*]piridinas (**f**), reakcijos trukmė 4 valandos. Eliuentas metanolis su trupučiu 25% amonio hidroksido (10 : 1), $R_f = 0,8$. Išeiga 0,143 g (95 %). IR, cm^{-1} : 3401 (NH). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,57 – 1,80 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2,39 – 2,82 (m, 12H, $6 \times \text{CH}_2$), 3,76 (s, 2H, CH_2), 6,78 (td, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H, Ar-H), 6,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,10 – 7,23 (m, 3H, $3 \times \text{Ar-H}$), 7,35 – 7,38 (m, 1H, Ar-H), 7,54 (s, 1H, Ar-H), 7,57 – 7,64 (m, 2H, $2 \times \text{Ar-H}$), 8,08 (dt, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H, Ar-H), 8,19 (pl. s, 1H, NH). ^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 25,3, 27,1, 28,4, 53,4, 53,5, 56,8, 58,9, 111,2, 111,3, 112,4, 116,9, 117,7, 119,2, 119,2, 121,4, 122,0, 124,4, 125,7, 127,8, 136,6, 144,6, 145,3. Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5$): C, 74,38; H, 7,54; N, 18,07. Rasta: C, 74,22; H, 7,73; N, 18,31.

4-[[4-(1*H*-Indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]metil]fenilacto rūgštis (28g)

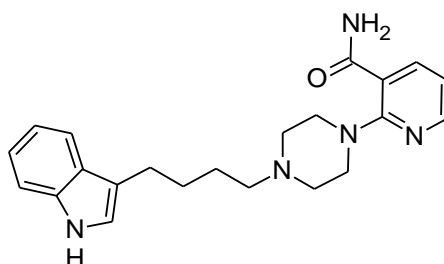


4-[[4-(1*H*-Indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]metil]fenilacto rūgštis (**28g**) sintetinamas pagal bendrą junginių **28a-i** sintezės metodiką. Baze naudojamas kalio karbonatas, halogenidu 2-(4-(brommetil)fenil)acto rūgštis (**g**), reakcijos trukmė 10 valandų. Eliuentas metanolis, $R_f = 0,3$. Išeiga 0,125 g (80 %), lyd. t. 146 – 148 °C. IR, cm^{-1} : 1736 (CO), 2926 (OH), 3415 (NH). ^1H BMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,42 – 1,70 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2,27 – 2,35 (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2$), 2,66 – 2,71 (m, 2H, CH_2), 3,41 (s, 2H, CH_2), 3,52 (s, 2H, CH_2), 6,94 – 7,10 (m, 3H,

3 × Ar-H), 7,18 – 7,23 (m, 4H, 4 × Ar-H), 7,32 (m, 1H, Ar-H), 7,50 – 7,52 (m, 1H, Ar-H), 10,76 (pl. s, 1H, NH). ¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 25,3, 26,9, 28,5, 41,6, 53,4, 53,5, 58,4, 62,6, 112,0, 115,3, 118,7, 119,0, 121,4, 122,8, 127,9, 129,4, 129,8, 134,7, 137,0, 137,1, 173,6. Elementinē sudētis %: apsk. (C₂₅H₃₁N₃O₂): C, 74,04; H, 7,70; N, 10,36, Rasta: C, 74,37; H, 7,54; N, 10,53.

2-[4-(1*H*-Indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]piridino-3-karboksamidas

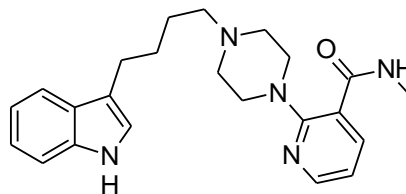
(28h)



2-[4-(1*H*-Indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]piridino-3-karboksamidas (28h)

sintetinamas pagal bendrā junginū **28a-i** sintezēs metodikā. Baze naudojamas *N,N*-diizopropiletilaminas, halogenidu 2-chlornikotinamidas (**h**), reakcijas trukmē 30 valandū. Eliuents etilacetatas su metanolu (11 : 1). Išeiga 0,045 g (31 %), lyd. t. 152 – 153 °C. IR, cm⁻¹: 1667 (CO), 3198 (NH), 3269 (NH), 3369 (NH). ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,61 – 1,85 (m, 4H, CH₂), 2,46 – 2,51 (m, 2H, CH₂), 2,62 – 2,65 (m, 4H, 2 × CH₂), 2,81 – 2,86 (m, 2H, CH₂), 3,28 – 3,31 (m, 4H, 2 × CH₂), 6,04 (s, 1H, NH), 7,01 – 7,02 (m, 1H, Ar-H), 7,09 – 7,25 (m, 3H, 3 × Ar-H), 7,37 – 7,40 (m, 1H, Ar-H), 7,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H), 8,11 (s, 1H, NH), 8,33 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,43 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,48 (pl. s, 1H, NH). ¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 25,3, 27,0, 28,2, 51,7, 53,7, 58,8, 111,3, 116,8, 119,1, 119,2, 119,3, 121,1, 121,4, 122,1, 127,8, 136,6, 140,5, 150,5, 161,1, 168,2. Elementinē sudētis %: apsk. (C₂₂H₂₇N₅O): C, 70,00; H, 7,21; N, 18,55. Rasta: C, 70,21; H, 7,41; N, 18,62.

2-[4-(1*H*-Indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]-*N*-metilpiridino3-karboksamidas (28i)

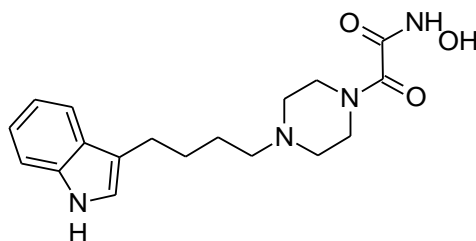


2-[4-(1*H*-Indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]-*N*-metilpiridino3-karboksamidas (**28i**) sintetinamas pagal bendrą junginių **28a-i** sintezės metodiką. Baze naudojamas *N,N*-diizopropiletilaminas, halogenidu 2-chlor-*N*-metilnikotinamidas (**i**), reakcijos trukmė 30 valandų. Eliuentas etilacetatas su metanolium (11 : 1). Išėiga 0,33 g (22 %). IR, cm⁻¹: 1654 (CO), 3277 (NH), 3407 (NH). ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,62 – 1,86 (m, 4H, 2 × CH₂), 2,47 – 2,52 (m, 2H, CH₂), 2,61 – 2,63 (m, 4H, 2 × CH₂), 2,81 – 2,86 (m, 2H, CH₂), 3,04 (s, 3H, CH₃), 3,25 – 3,28 (m, 4H, 2 × CH₂), 7,02 – 7,03 (m, 1H, Ar-H), 7,08 – 7,25 (m, 3H, 3 × Ar-H), 7,38 – 7,41 (m, 1H, Ar-H), 7,65 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar-H), 8,03 (s, 1H, NH), 8,31 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,34 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,56 (pl. s, 1H, NH). ¹³C BMR (75MHz, CDCl₃): 25,3, 26,4, 27,0, 28,2, 51,4, 53,8, 58,8, 111,3, 116,9, 119,1, 119,2, 119,3, 121,4, 121,7, 122,1, 127,8, 136,6, 140,2, 149,9, 160,5, 166,8. Elementinė sudėtis %: apsk. (C₂₃H₂₉N₅O): C, 70,56; H, 7,47; N, 17,89. Rasta: C, 70,72; H, 7,61; N, 18,11.

Bendra hidroksamo rūgščių 29a-c ir 30 sintezės metodika

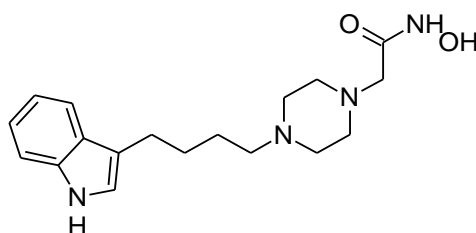
Į 0,2 g atitinkamo esterio (**28a-c** arba **23**) tirpalą 4 ml metanolio pridedama 10 ekvivalentų hidroksilamino hidrochlorido ir 10 ekvivalentų kalio šarmo. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje nurodytą laiko tarpą. Nuosėdos filtruojamos, plaunamos 4 ml metanolio. Filtratas nugarinamas sumažintame slėgyje, produktai gryninami kolonėlinės chromatografijos metodu.

***N*-Hidroksi-2-{4-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]piperazin-1-il}-2-
oksoacetamidas (**29a**)**



N-Hidroksi-2-{4-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]piperazin-1-il}-2-
oksoacetamidas (**29a**) sintetinamas pagal bendrą hidroksamo rūgščių **29a-c** ir **30**
sintezės metodiką iš esterio **28a**. Reakcijos trukmė 48 valandos, eliuentas
metanolis, $R_f = 0,6$. Išeiga 1,6 g (80 %), lyd. t. 180 – 182 °C. IR, cm^{-1} : 1594
(CO), 1654 (CO), 3215 (OH), 3320 (NH), 3434 (NH). ^1H BMR (300 MHz,
 CDCl_3): 1,58 – 1,83 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2,41 – 2,47 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2,79 – 2,84
(m, 2H, CH_2), 3,42 – 3,45 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 4,47 (s, 2H, NHOH), 7,01 – 7,02
(m, 1H, Ar-H), 7,11 – 7,16 (m, 1H, Ar-H), 7,19 – 7,24 (m, 1H, Ar-H), 7,37 –
7,41 (m, 1H, Ar-H), 7,62 – 7,65 (m, 1H, Ar-H), 8,00 (pl. s, 1H, NH). ^{13}C BMR
(75 MHz, CDCl_3): 25,3, 26,9, 28,2, 44,3, 53,0, 58,7, 111,3, 116,8, 119,2, 119,3,
121,4, 122,1, 127,8, 136,6, 158,2, 169,8. Elementinė sudėtis %: apsk.
($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$): C, 62,77; H, 7,02; N, 16,27. Rasta: C, 63,02; H, 7,15; N, 16,52.

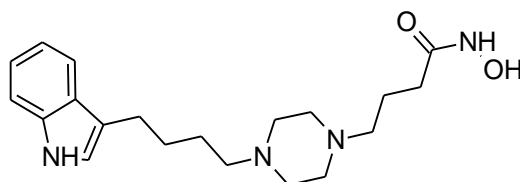
***N*-Hidroksi-2-{4-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]piperazin-1-il}acetamidas
(**29b**)**



N-Hidroksi-2-{4-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]piperazin-1-il}acetamidas
(**29b**) sintetinamas pagal bendrą hidroksamo rūgščių **29a-c** ir **30** sintezės
metodiką iš esterio **28b**. Reakcijos trukmė 24 valandos, eliuentas metanolis,
 $R_f = 0,3 - 0,5$. Išeiga 1 g (50 %), lyd. t. 192 – 194 °C. IR, cm^{-1} : 1668 (CO), 3265
(NH). ^1H BMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,64 – 1,80 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2,59 –

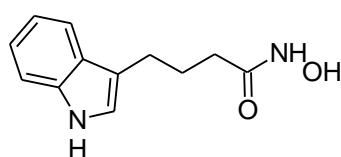
3,07 (m, 12H, 6 × CH₂), 3,38 (s, 2H, CH₂), 6,98 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,05 – 7,10 (m, 1H, Ar-H), 7,16 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, Ar-H), 7,34 – 7,37 (m, 1H, Ar-H), 7,53 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar-H), 8,89 (pl. s, 1H, NH), 10,63 (pl. s, 1H, CONH arba OH), 10,88 (pl. s, 1H, CONH arba OH). ¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 24,6, 27,7, 30,9, 49,9, 51,5, 56,1, 58,4, 112,1, 114,5, 118,8, 119,0, 121,5, 123,1, 127,8, 137,0, 165,9. Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₈H₂₄N₄O₂): C, 65,43; H, 7,93; N, 18,96. Rasta: C, 65,73; H, 7,85; N, 19,13.

***N*-Hidroksi-4-[4-(1*H*-indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]butanamidas (29c)**



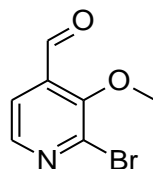
N-Hidroksi-4-[4-(1*H*-indol-3-ilbutil)piperazin-1-il]butanamidas (29c) sintetinamas pagal bendrą hidroksamo rūgščių **29a-c** ir **30** sintezės metodiką iš esterio **28c**. Reakcijos trukmė 15 valandų, eliuentas metanolis, *R_f* = 0,4 – 0,5. Išeiga 1,95 g (95 %), lyd. t. 160 – 162 °C. IR, cm⁻¹: 1654 (CO), 3245 (OH), 3407 (NH). ¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1,54 – 1,73 (m, 6H, 3 × CH₂), 1,91 – 2,01 (m, 2H, CH₂), 2,34 – 2,39 (m, 2H, CH₂), 2,56 – 2,72 (m, 12H, 6 × CH₂), 6,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,12 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, Ar-H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H), 10,44 (pl. s, 2H, NHOH), 10,84 (pl. s, 1H, NH). ¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 22,6, 25,1, 25,8, 28,2, 30,8, 52,0, 52,3, 57,3, 57,4, 112,0, 115,0, 118,7, 119,0, 121,5, 122,9, 127,8, 137,0, 169,6. Elementinė sudėtis. Apsk. (C₂₀H₃₀N₄O₂): C, 67,01; H, 8,44; N, 15,63. Rasta: C, 67,21; H, 8,59; N, 15,31.

***N*-Hidroksi-4-(1*H*-indol-3-il)butanamidas (30)**



N-Hidroksi-4-(1*H*-indol-3-il)butanamidas (**30**) sintetinamas pagal bendrą hidroksamo rūgščių **29a-c** ir **30** sintezės metodiką iš esterio **23**. Reakcijos trukmė 15 valandų, eliuentas etilacetatas, $R_f = 0,4$. Išeiga 1,6 g (80 %), lyd. t. 123 – 125 °C. Lit. [73] 123 – 124 °C. ^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 1,84 – 1,94 (m, 2H, CH₂), 2,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 2,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 6,69 – 7,13 (m, 3H, 3 × Ar-H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, Ar-H), 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar-H), 8,7 (pl. s, 1H, NH), 10,40 (pl. s, 1H, CONH arba OH), 10,80 (pl. s, 1H, CONH arba OH).

2-Brom-3-metoksipiridin-4-karbaldehidus (**32a**)

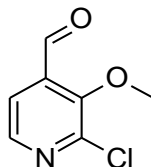


Į 15 g 2-brom-3-metoksipiridino (**31a**) (0,08 mol) tirpalą sausame tetrahydrofurane (30 ml) įdedama 0,5 g kalcio hidrido ir maišoma kambario temperatūroje 18 valandų.

Į atšaldytą iki -78 °C tetrahydrofuraną (250 ml), argono atmosferoje, sulašinamas 1,6 M *n*-butilličio tirpalas *n*-heksane (54,8 ml, 0,088 mol) -78 – -75 °C ribose, tada sulašinamas 2,2,6,6-tetrametilpiperididas (16,3 ml, 0,096 mol), reakcijos mišinys nusidažo geltonai. Po 1 valandos maišymo -78 – -75 °C ribose sulašinamas anksčiau paruoštas piridino **31a** tirpalas tetrahydrofurane. Reakcijos mišinys nusidažo tamsiai raudona spalva, maišoma -78 °C temperatūroje 1,5 valandos. Tada, tame pačiame temperatūrų intervale sulašinama 9,3 ml dimetilformamido (0,12 mol), reakcijos mišinys nušviesėja, maišoma -78 °C 2 valandas. Paliekama sušilti iki kambario temperatūros, maišoma kambario temperatūroje 3 valandas. Reakcijos mišinys šaldomas iki 5 °C ir gesisamas 100 ml vandens. Organinis sluoksnis atskiriamas, produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 50 ml), organiniai sluoksniai sujungiami, plaunama vandeniu (1 × 50 ml), džiovinama bevandeniu natrio sulfatu, tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje. Gautas produktas kristalinamas iš heksano. Išeiga 8,6 g (50 %), lyd. t. 70 – 72 °C. ^1H -BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 4,01 (s,

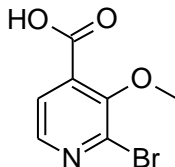
3H, CH₃), 7,68 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, CH), 8,39 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, CH), 10,28 (d, 1H, CHO). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 64,1, 121,7, 136,7, 139,5, 146,6, 154,5, 189,7.

2-Chlor-3-metoksipiridin-4-karbaldehydas (32b)



2-Chlor-3-metoksipiridin-4-karbaldehydas (**32b**) sintetinamas pagal 2-brom-3-metoksipiridin-4-karbaldehido (**32a**) sintezės metodiką iš 0,09 mol 2-chlor-3-metoksipiridino (**31b**). Išeiga 8,3 g (54 %), lyd. t. 73 – 75 °C (iš heksano). ¹H-BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 4,02 (s, 3H, CH₃), 7,67 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H, CH), 8,39 (dd, $J = 4,9, 0,6$ Hz, 1H, CH), 10,31 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H, CHO). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 63,7, 121,3, 137,0, 145,6, 146,8, 153,2, 189,5.

2-Brom-3-metoksipiridin-4-karboksi rūgštis (33a)

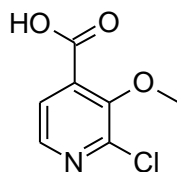


Į 30 g 2-brom-3-metoksipiridino (**31a**) (0,16 mol) tirpalą sausame tetrahidrofurane (60 ml) įdedama 1 g kalcio hidrido ir maišoma kambario temperatūroje 18 valandų.

Į atšaldytą iki -78 °C temperatūros tetrahidrofuraną (500 ml) argono atmosferoje sulašinamas 2,5 M *n*-butilličio tirpalas *n*-heksane (70 ml, 0,176 mol) -78 – -75 °C ribose, tada sulašinamas 2,2,6,6-tetrametilpiperididas (32,5 ml, 0,19 mol), reakcijos mišinys nusidažo geltonai. Po 1 valandos maišymo -78 °C temperatūroje tame pačiame temperatūrų intervale sulašinamas anksčiau paruoštas piridino **31a** tirpalas tetrahidrofurane. Reakcijos mišinys nusidažo tamsiai raudona spalva, maišoma -78 °C temperatūroje 1,5 valandos. Tada vietoje argono leidžiama CO₂ srovė (apie 12 L), reakcijos mišinys nušviesėja,

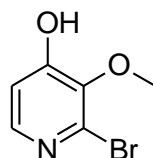
maišoma -78 °C temperatūroje 2 valandas. Paliekama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma kambario temperatūroje 3 valandas. Reakcijos mišinys šaldomas iki 5 °C ir gesinamas 240 ml 10 % druskos rūgšties tirpalu. Organinis sluoksnis atskiriamas, produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 100 ml), organiniai sluoksniai sujungiami, plaunama vandeniu (1 × 50 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje. Gautas produktas kristalinamas iš 2 % vandeninio druskos rūgšties tirpalo. Išeiga 19 g (51 %), lyd. t. 181 – 183 °C. IR, cm⁻¹: 3505 (OH), 1710 (CO). ¹H-BMR (400 MHz, CDCl₃): 3,87 (s, 3H, CH₃), 7,64 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, Ar-CH), 8,26 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, Ar-CH), 13,94 (pl. s. 1H, COOH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 62,9, 124,5, 139,9, 142,0, 147,0, 149,8, 164,9.

2-Chlor-3-metoksipiridin-4-karboksi rūgštis (33b)



2-Chlor-3-metoksipiridin-4-karboksi rūgštis (**33b**) sintetinama pagal 2-brom-3-metoksipiridin-4-karboksi rūgšties (**33a**) sintezės metodiką iš 0,09 mol 2-chlor-3-metoksipiridino (**31b**). Išeiga 8,6 g (58 %). Lyd. t. 73 – 75 °C (2 % HCl tirpalo H₂O). ¹H-BMR (400 MHz, CDCl₃): 3,88 (s, 3H, CH₃), 7,63 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H, Ar-CH), 8,28 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H, Ar-CH), 13,98 (pl. s. 1H, COOH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 62,4, 124,0, 136,5, 145,1, 146,2, 150,0, 165,7.

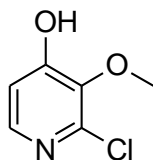
2-Brom-3-metoksi-4-hidroksipiridinas (34a)



Į 800 g 2-brom-3-metoksipiridino (**31a**) (4,255 mol) tirpalą sausame tetrahidrofurane (1,5 L) įdedama 10 g kalcio hidrido ir maišoma kambario temperatūroje 18 valandų.

Į atšaldytą iki $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tetrahidrofuraną (7 L) argono atmosferoje sulašinamas 2,5 M *n*-butilličio tirpalas *n*-heksane (2 L, 5 mol) $-78 - -75\text{ }^{\circ}\text{C}$ ribose, tada sulašinamas 2,2,6,6-tetrametilpiperididas (935 ml, 5,5 mol), reakcijos mišinys nusidažo geltonai. Po 1 valandos maišymo $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje tame pačiame temperatūrų intervale sulašinamas anksčiau paruoštas piridino **31a** tirpalas tetrahidrofurane. Reakcijos mišinys nusidažo tamsiai raudona spalva, maišoma $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 1,5 valandos. Tada sulašinama 1,4 L $\text{B}(\text{OMe})_3$ (12,5 mol), reakcijos mišinys nušviesėja, maišoma $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2 valandas. Galiausiai $-78 - -50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ribose sulašinama 1150 ml peracto rūgšties (šviežiai paruošta iš 440 ml 50 % H_2O_2 ir 710 ml acto anhidrido). Paliekama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma kambario temperatūroje 3 valandas. Reakcijos mišinys gėsinamas natrio ditionito (500 g, 2,24 mol) tirpalu vandenyje (iki 5 L), rūgštinama 35 % druskos rūgšties vandeniniu tirpalu iki $\text{pH} = 5$. Organinis sluoksnis atskiriamas, produktas ekstrahuojamas dichlormetanu ($4 \times 2\text{ L}$), organiniai sluoksniai sujungiami, plaunama sočiu sodos tirpalu ($1 \times 2\text{ L}$). Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje. Gautas produktas kristalinamas iš tolueno. Išeiga 762 g (88 %), lyd. t. $144 - 146\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR, cm^{-1} : 2605 (OH). ^1H -BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3,75 (s, 1H, CH_3), 6,88 (d, $J = 5,4\text{ Hz}$, 1H, CH), 7,83 (d, $J = 5,4\text{ Hz}$, 1H, CH), 11,24 (s, 1H, OH). ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 60,0, 113,2, 136,9, 141,8, 145,5, 158,1.

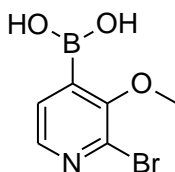
2-Chlor-3-metoksi-4-hidroksipiridinas (**34b**)



2-Chlor-3-metoksi-4-hidroksipiridinas (**34b**) sintetinamas pagal 2-brom-3-metoksi-4-hidroksipiridino (**34a**) sintezės metodiką iš 0,21 mol 2-chlor-3-metoksipiridino (**31b**). Išeiga 31,2 g (92 %), lyd. t. $118 - 120\text{ }^{\circ}\text{C}$ (iš tolueno). IR, cm^{-1} : 2655 (OH). ^1H -BMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3,76 (s, 3H, CH_3), 6,88

(d, $J = 5,5$ Hz, 1H, CH), 7,84 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, CH), 11,20 (s, 1H, OH). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 60,1, 112,9, 128,2, 140,3, 144,6, 158,5.

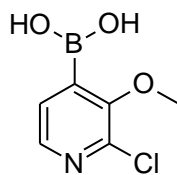
2-Brom-3-metoksipiridino-4-boronio rūgštis (35a)



Į 30 g 2-brom-3-metoksipiridino (**31a**) (0,16 mol) tirpalą sausame tetrahidrofurane (60 ml) įdedama 1 g kalcio hidrido ir maišoma kambario temperatūroje 18 valandas.

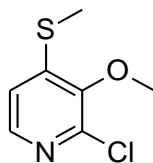
Į atšaldytą iki -78 °C temperatūros tetrahidrofuraną (500 ml), argono atmosferoje, sulašinamas 2,5 M *n*-butilličio tirpalas *n*-heksane (70 ml, 0,176 mol) -78 – -75 °C ribose, tada sulašinamas 2,2,6,6-tetrametilpiperididas (32,5 ml, 0,19 mol), reakcijos mišinys nusidažo geltonai. Po 1 valandos maišymo -78 °C temperatūroje, tame pačiame temperatūrų intervale sulašinamas anksčiau paruoštas piridino **31a** tirpalas tetrahidrofurane. Reakcijos mišinys nusidažo tamsiai raudona spalva, maišoma -78 °C temperatūroje 1,5 valandos. Tada sulašinama 39 ml $\text{B}(\text{OMe})_3$ (0,45 mol), reakcijos mišinys nušviesėja, po 2 valandų maišymo -78 °C temperatūroje pilama 30 ml metanolio su vandeniu (1 : 2) mišinio ir paliekama sušilti iki kambario temperatūros. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, pilama 600 ml vandens, filtruojama, filtratas rūgštinamas iki 4 pH su 35 % druskos rūgšties vandeniniu tirpalu, susidarę nuosėdos filtruojamos, plaunamos parūgštintu iki pH 4 vandeniu. Išeiga 22 g (59 %), lyd. t. 159 – 161 °C. ^1H -BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 3,84 (s, 3H, CH_3), 7,35 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, CH), 8,04 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, CH), 8,70 (s, 2H, OH). ^1H -BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 3,76 (s, 3H, CH_3), 6,88 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, CH), 7,84 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, CH), 11,20 (s, 1H, OH). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 61,0, 128,0, 135,9, 143,9, 155,1, 171,2.

2-Chlor-3-metoksipiridino-4-boronio rūgštis (35b)



2-Chlor-3-metoksipiridin-4-boronio rūgštis (**35b**) sintetinama pagal 2-brom-3-metoksipiridin-4-boronio rūgšties (**35a**) sintezės metodiką iš 0,21 mol 2-chlor-3-metoksipiridino (**31b**). Išeiga 26 g (66 %), lyd. t. 150 – 153 °C (persodinant iki 6 pH druskos rūgšties vandeninio tirpalo). IR, cm⁻¹: 3083 (OH), 3549 (OH). ¹H-BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,84 (s, 3H, CH₃), 7,34 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H, CH), 8,06 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H, CH), 8,64 (pl. s, 2H, OH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 60,4, 127,4, 140,0, 142,7, 153,4 (6-toji anglis yra persiklojusi).

2-Chlor-3-metoksi-4-(metilsulfanil)piridinas (36b)

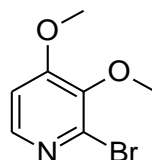


Į 100 g 2-chlor-3-metoksipiridino (**31b**) (0,70 mol) tirpalą sausame tetrahydrofurane (300 ml) įdedama 5 g kalcio hidrido ir maišoma kambario temperatūroje 18 valandų.

Į atšaldytą iki -78 °C tetrahydrofaną (250 ml) argono atmosferoje sulašinamas 2,5 M *n*-butilličio tirpalas *n*-heksane (306 ml, 0,77 mol) -78 – -75 °C ribose, tada sulašinamas 2,2,6,6-tetrametilpiperididas (142 ml, 0,84 mol), reakcijos mišinys nusidažo geltonai. Po 1 valandos maišymo -78 °C temperatūroje, tame pačiame temperatūrų intervale sulašinamas anksčiau paruoštas piridino **31b** tirpalas tetrahydrofurane. Reakcijos mišinys nusidažo tamsiai raudona spalva, maišoma -78 °C temperatūroje 1,5 valandos. Tada sulašinama 78,5 ml dimetildisulfido (0,87 mol), reakcijos mišinys nušviesėja, maišoma -78 °C temperatūroje 2 valandas. Paliekama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma kambario temperatūroje 3 valandas. Reakcijos mišinys šaldomas iki 5 °C temperatūros ir gėsinamas 250 ml vandens ir 250 ml sotaus

amonio chlorido tirpalu. Organinis sluoksnis atskiriamas, produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (3×500 ml), organiniai sluoksniai sujungiami, plaunama vandeniu (1×250 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje. Gautas produktas distiliuojamas sumažintame slėgyje. Išeiga 68 g (60 %), vir. t. 103 °C (0,5 Torr). ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 2,44 (s, 3H, CH_3), 3,90 (s, 3H, CH_3), 6,96 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, Ar-H), 8,03 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, Ar-H). ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 13,8, 59,9, 118,3, 144,3, 144,6, 147,2, 148,2.

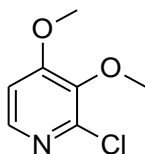
2-Brom-3,4-dimetoksipiridinas (38a)



Į šviežiai paruošto sauso sidabro karbonato (863 g, 3,12 mol) suspensiją tetrahidrofurane (2,5 L) argono atmosferoje, tamsoje, supilamas 2-brom-3-metoksi-4-hidroksipiridino (**34a**) (454 g, 2,2 mol) tirpalas tetrahidrofurane (5 L). Po 3 valandų maišymo kambario temperatūroje, aušinama iki 13 °C ir sulašinamas jodmetanas (194 ml, 3,12 mol) 11 – 13 °C ribose (lašinant MeI argonas užsukamas). Maišoma kambario temperatūroje 24 valandas. Reakcijos mišinys filtruojamas, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Produktas **38a** kristalinamas 0 °C temperatūroje iš heksano su toluenu (2 : 1). Išeiga 314 g (64,8 %), lyd. t. 30 – 33 °C. ^1H -BMR (400 MHz, CDCl_3): 3,85 (s, 3H, CH_3), 3,90 (s, 3H, CH_3), 6,81 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, CH), 7,99 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H, CH). ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 56,2, 60,7, 107,8, 137,6, 143,1, 145,9, 159,7.

2-Brom-3-metoksi-1-metilpiridin-4(1H)-ono (37a) išskirta 10 %, lyd. t. 125 – 128 °C. IR, cm^{-1} : 1618 (CO). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 3,79 (s, 3H, CH_3), 3,90 (s, 3H, CH_3), 6,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, CH), 7,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, CH).

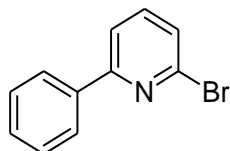
2-Chlor-3,4-dimetoksipiridinas (38b)



2-Chlor-3,4-dimetoksipiridinas (**38b**) sintetinamas pagal 2-brom-3,4-dimetoksipiridino (**38a**) sintezės metodiką iš 0,38 mol 2-chlor-3-metoksi-4-hidroksipiridino (**34b**). Produktas kristalinamas iš heksano su etilacetatu (naudojama minimalus kiekis etilacetato). Išeią 36 g (55 %), lyd. t. 44 – 45 °C. Lit. [74] lyd. t. 43 – 44 °C. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 3,87 (s, 3H, CH₃), 3,92 (s, 3H, CH₃), 6,81 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, Ar-CH), 8,03 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, Ar-CH). ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 56,4, 60,9, 107,5, 141,8, 145,2, 145,9, 160,3.

2-Chlor-3-metoksi-1-metilpiridin-4(1*H*)-ono (37b) išskirta 15 %. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,93 (s, 3H, CH₃), 6,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-CH), 7,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-CH). ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 42,88, 59, 8, 117,5, 135,4, 138,7, 147,2, 173,5.

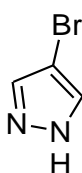
2-Brom-6-fenilpiridinas (40)



Į 2-dimetilaminoetanolio (58,3 ml, 0,58 mol) tirpalą 400 ml heksane, atšaldytą iki -5 °C temperatūros, argono atmosferoje, -5 – -3 °C ribose, sulašinamas 2,5 M *n*-butiličio tirpalas heksane (464 ml, 1,16 mol). Po 30 min maišymo -5 °C temperatūroje sulašinamas 2-fenilpiridino (30 g, 0,19 mol) tirpalas 100 ml heksano. Reakcijos mišinys nusidažo raudonai, maišoma 30 min -5 – 0 °C temperatūroje. Aušinama iki -78 °C ir sulašinamas bromo (35,5 ml, 0,7 mol) tirpalas 50 ml heksano, palaikant -78 – -75 °C ribas. Reakcijos mišinys maišomas dar 30 min -78 °C temperatūroje, tada paliekama sušilti iki kambario temperatūros. Reakcijos mišinys gesinamas 250 ml vandens, beriama natrio sulfito, kol išnyksta bromo spalva. Organinis sluoksnis atskiriamas, koncentruojamas sumažintame slėgyje. Vandėnėnis sluoksnis

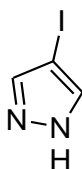
ekstrahuojamas dichlormetanu (3×100 ml), dichlormetano ekstraktas sujungiamas su koncentratu, plaunama 15 % druskos rūgšties vandeniniu tirpalu (2×50 ml), džiovinama bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Produktas kristalinamas iš heksano. Išeiga 30 g (66 %), lyd. t. 46 – 47 °C. Lit. [62] lyd. t. 44 – 46 °C. ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 7,51 – 7,38 (m, 4H, Ar-H), 7,59 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, Py-C4-H), 7,68 (dd, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 1H, Ar-H), 8,02 – 7,96 (m, 2H, Ar-H).

4-Brom-1H-pirazolas (43)



Į 1H-pirazolo (42) (600 g, 8,82 mol) tirpalą dichlormetane (10 L) sulašinama 455 ml bromo (8,82 mol) 6 – 10 °C temperatūros ribose. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 48 valandas. Pilta 2 L sotaus sodos tirpalo, organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 2 L vandens, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, gautas produktas naudojamas kitoje stadijoje be papildomo gryninimo. Analitinis kiekis kristalintas iš heksano. Išeiga 1266 g (97,6 %), lyd. t. 87 – 91 °C. Lit. [75] 90,5 – 92,5 °C. ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 7,64 (s, 2H, $2 \times \text{CH}$), 9,62 (s, 1H, NH).

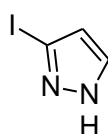
4-Jod-1H-pirazolas (44)



Į 1H-pirazolo (44) (10 g, 0,147 mol) tirpalą vandenyje (60 ml) sudedama 18,6 g (0,073 mol) jodo ir lašinamas 30 % vandenilio peroksido vandeninis tirpalas (10 ml, 0,088 mol) 20 – 27 °C ribose. Reakcijos mišinys paliekamas maišytis kambario temperatūroje per naktį. Į reakcijos mišinį pilama 100 ml

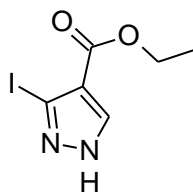
10 % natrio sulfito vandeninio tirpalo (kol tirpalas pasidaro šviesiai geltonos spalvos), produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (2 × 50 ml), organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (3 × 50 ml), džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, gautas produktas naudojamas kitoje stadijoje be papildomo gryninimo. Analitinis kiekis kristalintas iš heksano. Išeiga 23 g (82 %), lyd. t. 98 – 101 °C. Lit. [39] 106 – 108 °C. ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 7,68 (s, 2H, 2 × CH), 11,20 (s, 1H, NH).

3-Jod-1H-pirazolas (45a)



Į -3 – -1 °C temperatūros 3-amino-1H-pirazolo (**45**) (10 g, 0,12 mol) tirpalą praskiestoje sieros rūgštyje (25,5 ml, 0,48 mol H₂SO₄ : 110 ml H₂O) lašinamas natrio nitrito (8,4 g, 0,121 mol) tirpalas vandenyje (36 ml), reakcijos mišinys maišomas -3 °C temperatūroje 30 min. Tada supilamas kalio jodido (39,8 g, 0,24 mol) tirpalas vandenyje (110 ml), reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Porcijomis beriamas natrio sulfitas (7,56 g, 0,06 mol), neleidžiant reakcijos mišinio temperatūrai pakilti aukščiau kaip iki 45 °C. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (5 × 50 ml), plaunama vandeniu (2 × 50 ml), džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, produktas kristalinamas iš heksano. Išeiga 16 g (70 %), lyd. t. 53 – 56 °C. Lit. [76] 72 – 73 °C (iš vandens). ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 6,56 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, CH), 7,57 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, CH), 8,83 (s, 1H, CH).

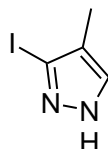
Etil-3-jod-1H-pirazolo-4-karboksilatas (46a)



Etil-3-jod-1H-pirazol-4-karboksilatas (**46a**) sintetinamas iš 0,323 mol etil-3-amino-1H-pirazol-4-karboksilato (**46**) pagal 3-jod-1H-pirazolo (**45a**)

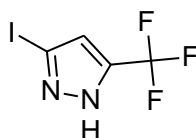
sintezēs metodikā. Išeiga 64 g (75 %), lyd. t. 104 – 108 °C (iš tolueno). IR, cm⁻¹: 1717 (CO), 3138 (NH). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 8,13 (s, 1H, CH), 10,69 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 14,3, 60,7, 117,7, 124,0, 135,2, 161,8.

3-Jod-4-metil-1*H*-pirazolas (47a)



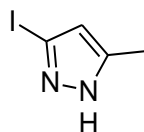
3-Jod-4-metil-1*H*-pirazolas (47a) sintetinamas iš 0,31 mol 3-amino-4-metil-1*H*-pirazolo (47) pagal 3-jod-1*H*-pirazolo (45a) sintezēs metodikā. Išeiga 32 g (50 %), lyd. t. 166 – 167 °C (iš tolueno). IR, cm⁻¹: 3148 (NH). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,92 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H, CH₃), 7,49 (s, 1H, CH), 12,97 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 11,0, 120,0, 128,8, 130,1.

3-Jod-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazolas (48a)



3-Jod-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazolas (48a) sintetinamas iš 0,066 mol 5-(trifluormetil)-1*H*-pirazolo-3-amino (48) pagal 3-jod-1*H*-pirazolo (45a) sintezēs metodikā. Išeiga 10,4 g (60 %), lyd. t. 74 – 78 °C (iš heksano). IR, cm⁻¹: 3134 (NH). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 6,75 (s, 1H, Ar-CH), 11,44 (pl. s, 1H, NH). ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 77,4, 104,3, 113,3, 116,3, 119,0, 121,6, 124,3, 130,2.

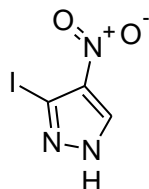
3-Jod-5-metil-1*H*-piazololas (49a)



3-Jod-5-metil-1*H*-piazololas (49a) sintetinamas iš 0,103 mol 3-amino-5-metil-1*H*-piazololas (49) pagal 3-jod-1*H*-pirazolo (45a) sintezēs metodikā. Išeiga

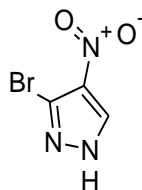
10,3 g (48 %), lyd. t. 163 – 164 °C (iš tolueno), lit. [77] 165 – 166 °C. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 2,40 (s, 3H, CH₃), 6,21 (s, 1H, Ar-H), 9,51 (s, 3H, NH). ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 11,4, 142,5, 113,4, 94,6.

3-Jod-4-nitro-1*H*-pirazolas (50a)



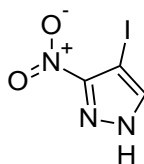
Į 3-Jod-1*H*-pirazolo (**45a**) (10 g, 0,056 g) tirpalą koncentruotoje sieros rūgštyje (26 ml) 19 – 26 °C temperatūroje sulašinama 65 % azoto rūgštis (5 ml). Reakcijos mišinys kaitinamas 50 °C temperatūroje 4 valandas. Aušinama iki kambario temperatūros, reakcijos mišinys plona srovele išpilamas į 200 ml vandens. Produktas ekstrahuojamas etilacetatu (4 × 50 ml) plaunamas vandeniu (1 × 50 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, produktas kristalinamas iš tolueno. Išeiga 10 g (81 %), lyd. t. 177 – 180 °C. IR, cm⁻¹: 1330 (NO₂), 1499 (NO₂), 3115 (NH). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,87 (s, 1H, CH), 14,31 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): esant 20 mg junginio **50a** tirpalui 0,75 ml DMSO-*d*₆, nei vienos anglies signalas ¹³C BMR spektre nestebimas.

3-Brom-4-nitro-1*H*-pirazolas (50b)



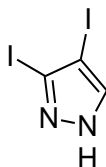
3-Brom-4-nitro-1*H*-pirazolas (**50b**) sintetinamas pagal 3-jod-4-nitro-1*H*-pirazolo (**50a**) sintezės metodiką iš 0,034 mol 3-brom-1*H*-pirazolo (**45b**). Išeiga 4,5 g (70 %), lyd. t. 148 – 150 °C (iš tolueno). IR, cm⁻¹: 1338 (NO₂), 1523 (NO₂), 3304 (NH). ¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8,97 (s, 1H, CH), 14,35 (s, 1H, NH).

4-Jod-3-nitro-1*H*-pirazolas (51c)



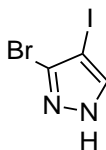
Į 3-nitro-1*H*-pirazolo (**45c**) (20 g, 0,177 mol) tirpalą acto rūgštyje (160 ml) pilama 36 ml vandens, 8,8 ml (0,165 mol) koncentruotos sieros rūgšties, 18 g (0,08 mol) jodo ir 7,6 g (0,0354 mol) kalio jodato (KIO₃). Reakcijos mišinys kaitinamas 80 – 85 °C temperatūroje 4 valandas. Aušinama iki kambario temperatūros, reakcijos mišinys plona srovele išpilamas į 300 ml vandens. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu. Išeiga 35 g (83 %), lyd. t. 218 – 222 °C (toluenas su minimaliu kiekiu 2-propanolio). Lit. [65] 227 – 228 °C. IR, cm⁻¹: 1326 (NO₂), 1553 (NO₂), 3131 (NH). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,25 (s, 1H, CH), 14,28 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 55,9, 136,2, 139,2.

3,4-Dijod-1*H*-pirazolas (51a)



3,4-Dijod-1*H*-pirazolas (**51a**) sintetinamas pagal 4-jod-3-nitro-1*H*-pirazolo (**51c**) sintezės metodiką iš 3-jod-1*H*-pirazolo (**45a**) (20 g, 0,104 mol). Išeiga 31,4 g (97,7 %), lyd. t. 165 – 167 °C (iš benzeno). lit. [78] 160 °C. IR, cm⁻¹: 3126 (NH). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,90 (s, 1H, CH), 13,51 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 71,6, 108,5, 135,7.

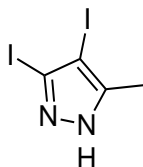
3-Brom-4-Jod-1*H*-pirazolas (51b)



3-Brom-4-jod-1*H*-pirazolas (**51b**) sintetinamas pagal 4-jod-3-nitro-1*H*-pirazolo (**51c**) sintezės metodiką iš 0,272 mol 3-brom-1*H*-pirazolo (**45b**). Išeiga

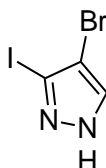
68 g (91 %), lyd. t. 148 – 149 °C (iš tolueno). IR, cm^{-1} : 3142 (NH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 7,97 (s, 1H, CH), 13,51 (s, 1H, NH). ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 64,0, 132,4, 136,5.

3,4-Dijod-5-metil-1*H*-pirazolas (52a)



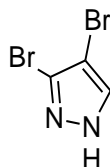
3,4-dijod-5-metil-1*H*-pirazolas (**52a**) sintetinamas pagal 4-jod-3-nitro-1*H*-pirazolo (**51c**) sintezės metodiką iš 3-jod-5-metil-1*H*-pirazolo (**49a**) (10 g, 0,048 mol). Išeiga 11,8 g (73,5 %), lyd. t. 167 – 169 °C (iš tolueno). Lit. [79] 177 – 179 °C IR, cm^{-1} : 3122 (NH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 2,24 (s, 3H, CH_3), 13,29 (s, 1H, NH).

4-Brom-3-jod-1*H*-pirazolas (53a)



4-Brom-3-jod-1*H*-pirazolas (**53a**) sintetinamas iš 3-jod-1*H*-pirazolo (**45a**) pagal 4-brom-1*H*-pirazolo (**43**) sintezės metodiką. Išeiga (83 %), lyd. t. 153 – 155 °C (iš tolueno). IR, cm^{-1} : 3145 (NH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 7,96 (s, 1H, CH), 13,58 (s, 1H, NH). ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 101,6, 102,6, 131,1.

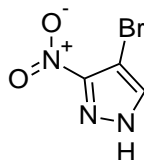
3,4-Dibrom-1*H*-pirazolas (53b)



3,4-Dibrom-1*H*-pirazolas (**53b**) sintetinamas iš 3-brom-1*H*-pirazolo (**45b**) (5 g, 0,034 mol) pagal 4-brom-1*H*-pirazolo (**43**) sintezės metodiką. Išeiga

5,8 g (75,5 %), lyd. t. 140 – 142 °C (iš tolueno). Lit. [80] 133 – 133,5 °C. IR, cm^{-1} : 3157 (NH). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8,07 (s, 1H, Ar-H), 13,55 (s, 1H, NH). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 94,8, 127,2, 131,5.

4-Brom-3-nitro-1H-pirazolas (53c)

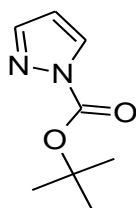


Į 3-nitro-1H-pirazolo (**45c**) (5 g, 0,044 mol) tirpalą koncentruotoje sieros rūgštyje (14 ml), porcijomis suberiamas *N*-bromsukcinimidas (8,7 g, 0,049 mol). Reakcijos mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 2 valandas. Ataušintas iki kambario temperatūros reakcijos mišinys išpilamas į 60 ml vandens, kristalai filtruojami, plaunami vandeniu iki neutralios terpės. Išėiga 6,74 g (79,4 %), lyd. t. 188 – 189 °C (vandens). Lit. [81] lyd. t. 200 °C. ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8,34 (s, 1H, Ar-H), 14,35 (s, 1H, NH). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 88,7, 134,2, 152,4.

Bendra *N*-Boc apsaugotų pirazolo darinių 54 – 58 sintezės metodika

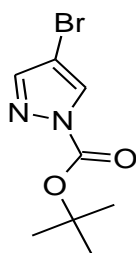
Į pirazolo **42 – 44** arba **45a,b** (1 ekviv.) ir trietilamino (1,5 ekviv.) tirpalą dichlormetane (reakciją atliekant iš 50 mmol pirazolo **42 – 44** arba **45a,b**, naudojama 50 ml dichlormetano), kambario temperatūroje, sulašinamas di-*t*-butildikarbonatas (1,2 ekviv.). Po 24 valandų maišymo kambario temperatūroje dichlormetanišis tirpalas plaunamas sočiu natrio hidrokarbonato vandeniniu tirpalu (2 × 25 ml / 50 ml dichlormetano), vandeniu (1 × 25 ml / 50 ml dichlormetano). Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje.

***t*-Butil-1*H*-pirazol-1-karboksilatas (54)**



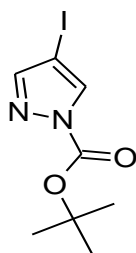
t-Butil-1*H*-pirazol-1-karboksilatas (**54**) sintetinamas pagal bendrą *N*-Boc apsaugotų pirazolo darinių **54** – **58** sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,069 mol 1*H*-pirazolo (**42**). Produktas gryninamas vakuuminės distiliacijos būdu. Išeiga 6,8 g (59 %), vir. t. 48 °C (1,5 mbar). Lit. [82] vir. t. 130 °C (2 mmHg). IR, cm⁻¹: 1771 (CO). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,58 (s, 9H, 3 × CH₃), 6,53 (dd, *J* = 2,8, 1,6 Hz, 1H, Ar-**H**), 7,80 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H, Ar-**H**), 8,26 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H, Ar-**H**). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 27,9, 85,2, 109,5, 131,7, 144,4, 147,6. MS, *m/z* (%) = 168 (4), 109 (19), 95 (7), 57 (100).

***t*-Butil-4-brom-1*H*-pirazol-1-karboksilatas (55)**



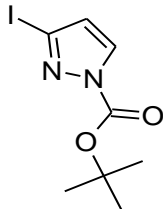
t-Butil-4-brom-1*H*-pirazol-1-karboksilatas (**55**) sintetinamas pagal bendrą *N*-Boc apsaugotų pirazolo darinių **54** – **58** sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,068 mol 4-brom-1*H*-pirazolo (**43**). Produktas kristalinamas iš heksano. Išeiga 13,4 g (79,6 %), lyd. t. 43 – 45 °C. IR, cm⁻¹: 1757 (CO). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,57 (s, 9H, 3 × CH₃), 7,94 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H, Ar-**H**), 8,54 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H, Ar-**H**). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 27,8, 86,1, 97,2, 131,7, 144,7, 146,5. MS, *m/z* (%) = 148 : 146 (M⁺-Boc : M⁺-Boc, 100 : 100), 121 (21), 119 (21), 94 (13), 92 (13), 67 (12), 40 (33). HRMS apsk. (C₈H₁₁BrN₂NaO₂): [M+Na]⁺ = 268,9896, rasta 268,9896.

***t*-Butil-4-jod-1*H*-pirazol-1-karboksilatas (56)**



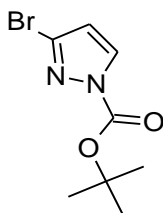
t-Butil-4-jod-1*H*-pirazol-1-karboksilatas (**56**) sintetinamas pagal bendrą *N*-Boc apsaugotų pirazolo darinių **54** – **58** sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,052 mol 4-jod-1*H*-pirazolo (**44**). Produktas kristalinamas iš heksano. Išeiga 12 g (78,5%), lyd. t. 72 – 74 °C. IR, cm⁻¹: 1755 (CO). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,57 (s, 9H, 3 × CH₃), 7,89 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H, Ar-**H**), 8,46 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H, Ar-**H**). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 27,9, 63,8, 86,0, 135,9, 146,4, 148,8. MS, *m/z* (%) = 194 (M⁺-Boc, 100), 167 (2), 128 (2), 67 (17), 40 (24). HRMS apsk. (C₈H₁₁IN₂NaO₂): [M+Na]⁺ = 316,9757, rasta 316,9757.

***t*-Butil-3-jod-1*H*-pirazol-1-karboksilatas (57)**



t-Butil-3-jod-1*H*-pirazol-1-karboksilatas (**57**) sintetinamas pagal bendrą *N*-Boc apsaugotų pirazolo darinių **54** – **58** sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,052 mol 3-jod-1*H*-pirazolo (**45a**). Produktas kristalinamas iš heksano. Išeiga 12 g (78,5%), lyd. t. 82 – 84°C. IR, cm⁻¹: 1755 (CO). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,57 (s, 9H, 3 × CH₃), 6,76 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, Ar-**H**), 8,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, Ar-**H**). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 27,9, 86,1, 104,6, 118,2, 133,6, 146,4. MS, *m/z* (%) = 194 (M⁺-Boc, 100), 167 (25), 128 (2), 40 (36). HRMS apsk. (C₈H₁₁IN₂NaO₂): [M+Na]⁺ = 316,9757, rasta 316,9757.

***t*-Butil-3-brom-1*H*-pirazol-1-karboksilatas (58)**

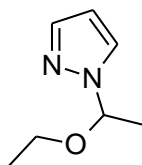


t-Butil-3-brom-1*H*-pirazol-1-karboksilatas (58) sintetinamas pagal bendrą *N*-Boc apsaugotų pirazolo darinių 54 – 58 sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,136 mol 3-brom-1*H*-pirazolo (45b). Produktas kristalinamas iš heksano. Išeiga 27 g (80,4 %), lyd. t. 33 – 35 °C. IR, cm⁻¹: 1754 (CO). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,58 (s, 9H, 3 × CH₃), 6,72 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, Ar-**H**), 8,30 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H, Ar-**H**). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 27,8, 86,3, 112,6, 131,8, 134,1, 146,4. MS, *m/z* (%) = 148 : 146 (M⁺-Boc : M⁺-Boc, 100 : 100), 121 (21), 119 (21), 67 (9), 40 (51). HRMS apsk. (C₈H₁₁BrN₂NaO₂): [M+Na]⁺ = 268,9896, rasta 268,9896.

Bendra *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodika

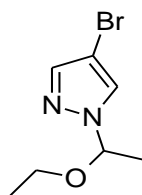
Į 1*H*-pirazolo darinio 42 – 44, 45a,b, 46a,b, 47a, 48a, 50a,b arba 51c (1 ekviv.) ir trifluoracto rūgšties (0,01 ekviv.) tirpalą dichlormetane (1 L dichlormetano / 1 mol 1*H*-pirazolo darinio), 28 – 32 °C temperatūros ribose sulašinamas etilvinileteris (1,27 ekviv.). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 12 – 78 valandų. Dichlormetaninis tirpalas plaunamas sočiu natrio hidrokarbonato vandeniniu tirpalu (1 × 250 ml naudojant 1 L dichlormetano), vandeniu (1 × 250 ml naudojant 1 L dichlormetano). Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje.

1-(1-Etoksietil)-1*H*-pirazolas (59)



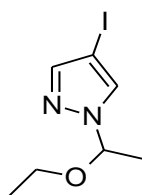
1-(1-Etoksietil)-1*H*-pirazolas (**59**) sintetinamas pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 20,48 mol 1*H*-pirazolo (**42**), maišoma kambario temperatūroje 14 valandų. Produktas gryninamas vakuuminės distiliacijos metodu. Išeiga 2686 g (93 %), vir. t. 52 °C (9 mbar). Lit. [83] vir. t. 71 – 74°C (20 mm Hg). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,02 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, CHCH₃), 3,14 (dq, *J* = 9,6, 7,1 Hz, 1H, CHHCH₃), 3,44 – 3,36 (m, 1H, CHHCH₃), 5,55 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H, NCH), 7,89 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,49 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, Ar-H). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,2, 21,7, 63,3, 86,4, 106,2, 128,3, 139,1. MS, *m/z* (%) = 140 (1), 125 (2), 96 (49), 73 (12), 45 (100).

4-Brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolas (**60**)



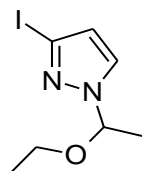
4-Brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolas (**60**) sintetinamas pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,136 mol 4-brom-1*H*-pirazolo (**43**), maišoma kambario temperatūroje 14 valandų. Produktas gryninamas vakuuminės distiliacijos metodu. Išeiga 21,8 g (73,3 %), vir. t. 55 °C (2,6 mbar). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,03 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, CHCH₃), 3,19 (dq, *J* = 9,6, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 3,41 (dq, *J* = 9,6, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 5,52 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H, NCH), 7,60 (s, 1H, Ar-H), 8,18 (s, 1H, Ar-H). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,1, 21,5, 63,6, 87,4, 93,1, 128,8, 139,5. MS, *m/z* (%) = 220 : 218 (5 : 5), 176 (16), 174 (16), 148 (12), 146 (12), 94 (13), 73 (74), 45 (100). HRMS apsk. (C₇H₁₁BrN₂NaO): [M+Na]⁺ = 240,9947, rasta 240,9946.

4-Jod-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolas (61)



4-Jod-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolas (**61**) sintetinamas pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 9,43 mol 4-jod-1*H*-pirazolo (**44**), maišoma kambario temperatūroje 14 valandų. Produktas gryninamas vakuuminės distiliacijos metodu. Išeiga 2327 g (93 %), vir. t. 70 °C (2,2 mbar). Lit. [39] vir. t. 74 – 76°C (0,5 Torr). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,03 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, CHCH₃), 3,17 (dq, *J* = 9,6, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 3,40 (dq, *J* = 9,6, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 5,54 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H, NCH), 7,58 (s, 1H, Ar-H), 8,13 (s, 1H, Ar-H). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,1, 21,5, 58,5, 63,6, 87,0, 133,0, 144,0. MS, *m/z* (%) = 266 (31), 222 (42), 194 (48), 72 (91), 45 (100). HRMS apsk. (C₇H₁₁IN₂NaO): [M+Na]⁺ = 288,9808, rasta 288,9809.

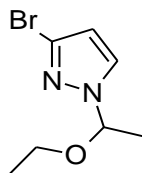
3-Jod-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolas (62)



3-Jod-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolas (**62**) sintetinamas pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,26 mol 3-jod-1*H*-pirazolo (**45a**), maišoma kambario temperatūroje 14 valandų. Produktas gryninamas vakuuminės distiliacijos metodu. Išeiga 70 g (92 %), vir. t. 72 °C (1,8 mbar). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,03 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, CHCH₃), 3,17 (tt, *J* = 9,6, 5,4 Hz, 1H, CHHCH₃), 3,45 – 3,36 (m, 1H, CHHCH₃), 5,54 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H, NCH), 6,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Ar-H). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,2, 21,6, 63,6, 86,9, 96,3, 114,9, 131,2. MS, *m/z* (%) = 266

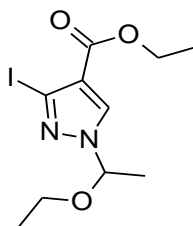
(7), 222 (41), 207 (14), 193 (11), 95 (26), 73 (56), 45 (100). HRMS apsk. (C₇H₁₁IN₂NaO): [M+Na]⁺ = 288,9808, rasta 288,9809.

3-Brom-1-(1-etoksietil)-1H-pirazolas (63)



3-Brom-1-(1-etoksietil)-1H-pirazolas (**63**) sintetinamas pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,136 mol 3-brom-1H-pirazolo (**45b**), maišoma kambario temperatūroje 14 valandų. Produktas gryninamas vakuuminės distiliacijos metodu. Išeiga 25,5 g (85,6 %), vir. t. 68 °C (3,6 mbar). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,04 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, CHCH₃), 3,19 (dq, *J* = 9,6, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 3,38-3,46 (m, 1H, CHHCH₃), 5,52 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H, NCH), 6,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Ar-H). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,1, 21,5, 63,6, 87,1, 108,8, 125,3, 131,6. MS, *m/z* (%) = 220 : 218 (2 : 2), 176 (16), 174 (16), 161 (10), 159 (10), 148 (9), 146 (9), 94 (12), 73 (96), 45 (100). HRMS apsk. (C₇H₁₁BrN₂NaO): [M+Na]⁺ = 240,9947, rasta 240,9946.

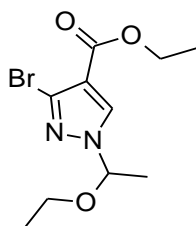
Etil-1-(1-etoksietil)-3-jod-1H-pirazol-4-karboksilatas (64)



Etil-1-(1-etoksietil)-3-jod-1H-pirazol-4-karboksilatas (**64**) sintetinamas pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,0188 mol etil-3-jod-1H-pirazolo-4-karboksilato (**46a**), maišoma kambario temperatūroje 14 valandų. Produktas kristalinamas iš heksano su etilacetatu (10 : 1). Išeiga 2,67 g (43 %), lyd. t. 65 – 67 °C. IR, cm⁻¹: 1713 (CO). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 1,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,40 (t, *J* = 7,1

Hz, 3H, COOCH₂CH₃), 1,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, CHCH₃), 3,57 – 3,37 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 5,53 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H, NCH), 8,02 (s, 1H, Ar-H). ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 14,3, 14,8, 22,3, 60,5, 64,9, 88,7, 97,5, 118,4, 131,1, 161,7. MS, *m/z* (%) = 338 (6), 294 (49), 221 (25), 167 (50), 73 (99), 45 (100). HRMS apsk. (C₁₀H₁₅IN₂NaO₃): [M+Na]⁺ 361,0019, rasta 361,0018.

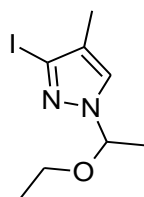
Etil-3-brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo-4-karboksilatas (65)



Etil-3-brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo-4-karboksilatas (65)

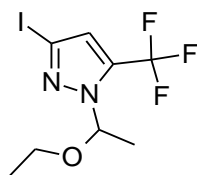
sintetinamas pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,023 mol etil-3-brom-1*H*-pirazolo-4-karboksilato (**46b**), maišoma kambario temperatūroje 24 valandas. Produktas kristalinamas iš heksano su toluenu (20 : 1). Išeiga 5,5g (82,8 %), lyd. t. 66 – 67 °C. IR, cm⁻¹: 1703 (CO). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,05 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃), 1,58 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, CHCH₃), 3,23 (dq, *J* = 9,5, 7,0 Hz, 1H, OCHHCH₃), 3,45 (dq, *J* = 9,5, 7,0 Hz, 1H, OCHHCH₃), 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 5,59 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H, NCH), 8,57 (s, 1H, Ar-H). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 14,6, 15,1, 21,3, 60,5, 64,0, 87,8, 113,1, 127,3, 135,5, 161,3, MS, *m/z* (%) = 292 : 290 (0,4 : 0,4), 248 (16), 246 (16), 233 (12), 231 (12), 167 (25), 73 (99), 45 (100). HRMS apsk. (C₁₀H₁₅BrN₂NaO₃): [M+Na]⁺ 313,0158, rasta 313,0156.

1-(1-Etoksietil)-3-jod-4-metil-1*H*-pirazolas (66)



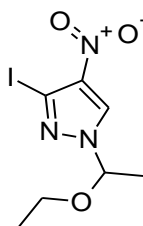
1-(1-Etoksietil)-3-jod-4-metil-1*H*-pirazolas (**66**) sintetinamas pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,0192 mol 3-jod-4-metil-1*H*-pirazolo (**47a**), maišoma kambario temperatūroje 78 valandas. Produktas gryninamas gradientinės kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: etilacetatas su heksanu). Išeiga 4,3 g (80 %). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,03 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, CHCH₃), 1,92 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H, CH₃), 3,17 (dq, *J* = 9,5, 7,1 Hz, 1H, CHHCH₃), 3,39 (dq, *J* = 9,5, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 5,45 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H, NCH), 7,69 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H, Ar-H). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 11,2, 15,2, 21,6, 63,5, 86,9, 101,8, 121,1, 127,9. MS, *m/z* (%) = 280 (13), 236 (34), 221 (15), 208 (39), 109 (36), 93 (11), 73 (49), 45 (100). HRMS apsk. (C₈H₁₃IN₂NaO): [M+Na]⁺ 302,9965, rasta 302,9964.

1-(1-Etoksietil)-3-jod-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazolas (**67**)



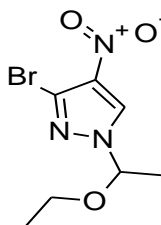
1-(1-Etoksietil)-3-jod-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazolas (**67**) sintetinamas pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,02 mol 3-jod-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazolo (**48a**), maišoma kambario temperatūroje 14 valandų. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu. Išeiga 5g (74,9 %). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,62 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, CHCH₃), 3,20 (dq, *J* = 9,4, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 3,46 (dq, *J* = 9,3, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 5,81 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H, NCH), 7,08 (s, 1H, Ar-H), ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,1, 21,4, 26,8, 63,7, 87,1, 87,2, 114,2 (2 signalai), 120,1, 122,7, 143,3, 143,7. MS, *m/z* (%) = 334 (0,4), 289 (7), 262 (6), 163 (18), 73 (100), 45 (74). HRMS apsk. (C₈H₁₀F₃IN₂NaO): [M+Na]⁺ = 356,9682, rasta 356,9685.

1-(1-Etoksietil)-3-jod-4-nitro-1*H*-pirazolas (68)



1-(1-Etoksietil)-3-jod-4-nitro-1*H*-pirazolas (**68**) sintetinamas pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,021 mol 3-jod-4-nitro-1*H*-pirazolo (**50a**), maišoma kambario temperatūroje 14 valandų. Produktas kristalinamas iš heksano su etilacetatu (10 : 1). Išeiga 5,01 g (77 %), lyd. t. 82 – 84 °C. IR, cm⁻¹: 1335 (NO₂), 1500 (NO₂). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,69 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, CHCH₃), 3,62 – 3,45 (m, 2H, CH₂CH₃), 5,54 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H, NCH), 8,33 (s, 1H, Ar-H). ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 14,8, 22,4, 65,5, 90,1, 92,5, 127,5, 139,4. MS, *m/z* (%) = 311 (2), 266 (4), 223 (25), 73 (100), 45 (92). HRMS apsk. (C₇H₁₀IN₃NaO₃): [M+Na]⁺ 333,9659, rasta 333,9658.

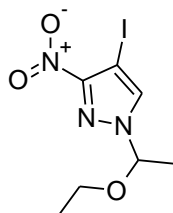
3-Brom-1-(1-etoksietil)-4-nitro-1*H*-pirazolas (69)



3-Brom-1-(1-etoksietil)-4-nitro-1*H*-pirazolas (**69**) sintetinamas pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,026 mol 3-brom-4-nitro-1*H*-pirazolo (**50b**), maišoma kambario temperatūroje 24 valandas. Produktas kristalinamas iš heksano su toluenu (20 : 1). Išeiga 5,2 g (75 %), lyd. t. 59 – 60 °C. IR, cm⁻¹: 1335 (NO₂), 1520 (NO₂). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,61 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, CHCH₃), 3,37 – 3,27 (m, 1H, CHHCH₃), 3,49 (dq, *J* = 9,5, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 5,62 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H, NCH), 9,18 (s, 1H, Ar-H). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,0, 21,1, 64,4, 88,9, 122,3, 132,7, 133,1. MS,

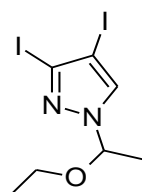
m/z (%) = 266 : 264 (0,2 : 0,2), 220 (6), 218 (6), 177 (10), 175 (10), 73 (100), 45 (95). HRMS apsk. ($C_7H_{10}BrN_3NaO_3$): $[M+Na]^+$ 285,9798, rasta 285,9797.

1-(1-Etoksietil)-4-jod-3-nitro-1*H*-pirazolas (70)



1-(1-Etoksietil)-4-jod-3-nitro-1*H*-pirazolas (70) sintetinamas pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,042 mol 4-jod-3-nitro-1*H*-pirazolo (51c), maišoma kambario temperatūroje 14 valandų. Produktas kristalinamas iš heksano su etilacetatu (10 : 1). Išeiga 10,4 g (80 %), lyd. t. 84 – 85 °C. IR, cm^{-1} : 1364 (NO_2), 1562 (NO_2). 1H BMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1,07 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,61 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 3,28 (dq, $J = 9,5, 7,0$ Hz, 1H, $CHHCH_3$), 3,49 (dq, $J = 9,5, 7,0$ Hz, 1H, $CHHCH_3$), 5,66 (q, $J = 5,9$ Hz, 1H, NCH), 8,49 (s, 1H, Ar-H). ^{13}C BMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): 15,1, 21,4, 57,32, 64,5, 89,2, 138,4, 155,1. MS, m/z (%) = 311 (9), 267 (11), 223 (2), 73 (100), 45 (80). HRMS apsk. ($C_7H_{10}IN_3NaO_3$): $[M+Na]^+$ 333,9659, rasta 333,9654.

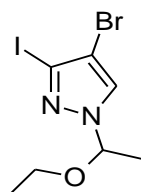
1-(1-Etoksietil)-3,4-dijod-1*H*-pirazolas (72)



1-(1-Etoksietil)-3,4-dijod-1*H*-pirazolas (72) sintetinamas pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,047 mol 3,4-dijod-1*H*-pirazolo (51a), maišoma kambario temperatūroje 72 valandas. Produktas kristalinamas iš heksano. Išeiga 15,8 g (85,9 %), lyd. t. 55 – 57 °C. 1H BMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1,04 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 3,20 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H, $CHHCH_3$), 3,41 (dq,

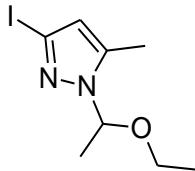
$J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H, **CHHCH₃**), 5,53 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, **NCH**), 8,08 (s, 1H, **Ar-H**). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,1, 21,5, 63,9, 73,1, 87,5, 108,5, 135,2. MS, m/z (%) = 392 (33), 320 (61), 221 (21), 72 (74), 45 (100). HRMS apsk. (C₇H₁₀I₂N₂NaO): [M+Na]⁺ = 414,8775, rasta 414,8768.

4-Brom-1-(1-etoksietil)-3-jod-1*H*-pirazolas (74)



4-Brom-1-(1-etoksietil)-3-jod-1*H*-pirazolas (**74**) sintetinamas pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,037 mol 4-brom-3-jod-1*H*-pirazolo (**53a**), maišoma kambario temperatūroje 78 valandas. Produktas kristalinamas iš heksano. Išeiga 10,03 g (78,6 %), lyd. t. 59 – 60 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,04 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CHCH₃), 3,21 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H, **CHHCH₃**), 3,42 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H, **CHHCH₃**), 5,52 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, **NCH**), 8,19 (s, 1H, **Ar-H**). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,1, 21,4, 63,9, 87,9, 102,6, 102,7, 130,5. MS, m/z (%) = 346 : 344 (8 : 8), 302 (11), 300 (11), 175 (10), 73 (92), 45 (100). HRMS apsk. (C₇H₁₀BrIN₂NaO): [M+Na]⁺ = 366,8913, rasta 366,8916.

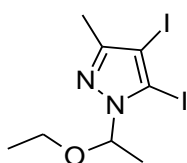
1-(1-Etoksietil)-3-jod-5-metil-1*H*-pirazolas (76)



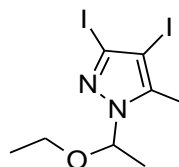
1-(1-Etoksietil)-3-jod-5-metil-1*H*-pirazolas (**76**) sintetinamas pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,048 mol 3-jod-5-metil-1*H*-pirazolo (**49a**), maišoma kambario temperatūroje 78 valandas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu, eliuentas heksanas su dichlormetanu (1 : 2, R_f = 0,45). Išeiga 7,7 g (57

%). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,04 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CHCH_3), 2,31 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H, Ar- CH_3), 3,13 (dq, $J = 9,3$, 7,0 Hz, 1H, CHHCH_3), 3,37 (dq, $J = 9,3$, 7,0 Hz, 1H, CHHCH_3), 5,56 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, NCH), 6,27 (s, 1H, Ar-H). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 10,3, 14,7, 20,7, 62,4, 84,1, 95,7, 114,3, 141,2. MS, m/z (%) = 280 (13), 236 (49), 221 (34), 208 (47), 109 (41), 73 (65), 45 (100). HRMS apsk. ($\text{C}_8\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{NaO}$): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 302,9965$, rasta 302,9965.

1-(1-Etoksietil)-4,5-dijod-3-metil-1*H*-pirazolas (77) ir 1-(1-etoksietil)-3,4-dijod-5-metil-1*H*-pirazolas (78)



77



78

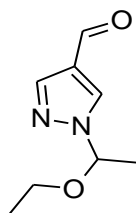
1-(1-Etoksietil)-4,5-dijod-3-metil-1*H*-pirazolas (**77**) ir 1-(1-etoksietil)-3,4-dijod-5-metil-1*H*-pirazolas (**78**) sintetinami pagal bendrą *N*-EtOEt apsaugotų pirazolo darinių sintezės metodiką. Reakcija atliekama iš 0,015 mol 3,4-dijod-5-metil-1*H*-pirazolo (**52a**), maišoma kambario temperatūroje 120 valandų. Produktai atskirti kolonėlinės chromatografijos metodu, eliuentas heksanas su dichlormetanu (1 : 1).

1-(1-Etoksietil)-4,5-dijod-3-metil-1*H*-pirazolo (77) $R_f = 0,4$, išeiga 1,1 g (18 %), lyd. t. 50 – 51 °C. ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,04 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,54 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H, CHCH_3), 2,22 (s, 3H, Ar- CH_3), 3,14 (dq, $J = 9,3$, 7,0 Hz, 1H, CHHCH_3), 3,38 (dq, $J = 9,3$, 7,0 Hz, 1H, CHHCH_3), 5,66 (q, $J = 5,9$ Hz, 1H, NCH). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 14,7, 14,7, 21,0, 62,8, 77,3, 86,8, 96,9, 151,8. MS, m/z (%) = 406 (15,2), 362 (12), 334 (100), 235 (27), 73 (39), 45 (59). HRMS apsk. ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{I}_2\text{N}_2\text{NaO}$): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 428,8931$, rasta 428,8938.

1-(1-Etoksietil)-3,4-dijod-5-metil-1*H*-pirazolo (78) $R_f = 0,45$, išeiga 4,2 g (69 %), lyd. t. 44 – 45 °C. ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,04 (t, $J = 7,0$

Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,53 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CHCH₃), 2,39 (s, 3H, Ar-CH₃), 3,15 (dq, $J = 9,3, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH₃), 3,43 – 3,33 (m, 1H, CHHCH₃), 5,62 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, NCH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 12,5, 14,7, 20,6, 62,7, 76,0, 85,6, 107,4, 142,4. MS, m/z (%) = 406 (24), 362 (16), 334 (100), 235 (26), 73 (38), 45 (58). HRMS apsk. (C₈H₁₂I₂N₂NaO): [M+Na]⁺ = 428.8931, rasta 428.8935.

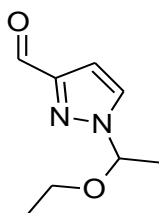
1-(1-Etoksietil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidas (79)



Į virinamą magnio (258 g, 10,75 mol) suspensiją tetrahidrofurane (6 L) lėtai sulašinamas brometanas (865 ml, 11,58 mol). Po 1 valandos virinimo reakcijos mišinys aušinamas iki 0 °C. Palaikant 0 – 2 °C temperatūrą sulašinamas junginio **61** (2,2 kg, 8,27 mol) tirpalas tetrahidrofurane (3 L). Po 1,5 valandos maišymo 0 °C temperatūroje sulašinamas dimetilformamidas (955 ml, 12,4 mol) ir paliekama sušilti iki kambario temperatūros per naktį. Reakcijos mišinys gesinamas sočiu amonio chlorido tirpalu vandenyje (6 L), organinis sluoksnis atskiriamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Produktas ekstrahuojamas iš vandeninio tirpalo dichlormetanu (3 × 3 L). Organiniai sluoksniai ir sukonzentruotas likutis sujungiami, plaunama vandeniu (2 × 2 L), džiovinama bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Produktas gryninamas vakuuminės distiliacijos metodu. Išeiga 1000 g (72 %), vir. t. 87 °C (2 mbar). IR, cm⁻¹: 1686 (CO). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,68 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CHCH₃), 3,38 (dq, $J = 9,4, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH₃), 3,50 (dq, $J = 9,4, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH₃), 5,55 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, NCH), 7,98 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H, Ar-H), 9,90 (s, 1H, CHO). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,05 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,61 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CHCH₃), 3,23 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH₃), 3,46 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH₃), 5,64 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H,

NCH), 8,04 (s, 1H, Ar-H), 8,66 (s, 1H, Ar-H), 9,84 (s, 1H, CHO). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,1, 21,6, 63,9, 87,4, 124,5, 133,8, 140,0, 185,4. MS, *m/z* (%) = 168 (1), 153 (1), 124 (59), 95 (22), 73 (60), 45 (100). HRMS apsk. (C₈H₁₂N₂NaO₂): [M+Na]⁺ 191,0791, rasta 191,0793.

1-(1-Etoksietil)-1*H*-pirazolo-3-karbaldehidas (80)



Metodas A:

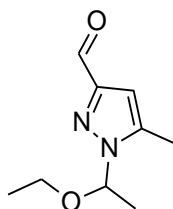
Į virinamą magnį (0,12 g, 4,9 mmol) 18 ml tetrahydrofurano, argono atmosferoje, supilamas 2-brometanas (0,028 ml, 0,38 mmol), kai reakcija prasideda, lašinamas 2-chlorpropanas (0,48 ml, 5,3 mmol). Po 1 valandos virinimo reakcijos mišinys aušinamas iki -5 °C temperatūros. Palaikant -5 – 0 °C temperatūrą sulašinamas junginio **62** (1 g, 3,4 mmol) tirpalas tetrahydrofurane (9 ml). Po 1 valandos maišymo 0 °C temperatūroje sulašinamas dimetilformamidas (0,92 ml, 5,3 mmol) ir paliekama sušilti iki kambario temperatūros. Reakcijos mišinys gesinamas sočiu amonio chlorido tirpalu vandenyje (10 ml), organinis sluoksnis atskiriamas. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 10 ml), organiniai sluoksniai sujungiami, plaunama vandeniu (1 × 10 ml), džiovinama bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu (4 : 1), R_f = 0,5). Išeiga 0,41 g (65 %). IR, cm⁻¹: 1699 (CO). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,69 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, CHCH₃), 3,34 (dq, *J* = 9,4, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 3,50 (dq, *J* = 9,4, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 5,59 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H, NCH), 6,87 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, Ar-CH), 7,65 (dd, *J* = 2,6, 0,7 Hz, 1H, Ar-H), 9,98 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H, CHO). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,05 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, CHCH₃), 3,22 (dq, *J* = 9,6, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 3,52 – 3,42 (m, 1H, CHHCH₃), 5,70 (q, *J* = 6,0

Hz, 1H, NCH), 6,84 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, Ar-H), 8,12 (dd, $J = 2,5, 0,6$ Hz, 1H, Ar-H), 9,92 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H, CHO). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 14,7, 21,2, 63,5, 87,40, 105,7, 130,7, 150,6, 186,9. MS, m/z (%) = 168 (2), 153 (3), 139 (30), 124 (83) 73 (99), 45 (100). HRMS apsk. ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_2$): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 191,0791, rasta 191,0791.

Metodas B:

1-(1-Etoksietil)-1*H*-pirazolo-5-karbaldehido (**86**) (2 g, 12 mmol), trifluoracto rūgštis (0,009 ml, 0,12 mmol) ir etilvinileterio (0,12 ml, 1,2 mmol) tirpalas dichlormetane (10 ml) virinamas 3 valandas. Reakcijos mišinys aušinamas iki kambario temperatūros. Dichlormetanas plaunamas sočiu natrio hidrokarbonato tirpalu (1×5 ml), vandeniu (1×5 ml), džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, produktas gryninamas gradientinės kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu). Išeiga 1,7 g (84,3 %).

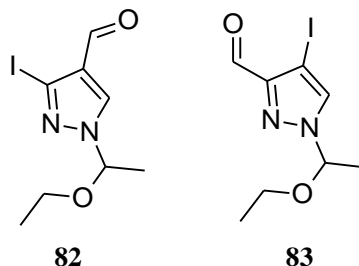
1-(1-Etoksietil)-5-metil-1*H*-pirazolo-3-karbaldehidas (**81**)



1-(1-Etoksietil)-5-metil-1*H*-pirazolo-3-karbaldehidas (**81**) sintetinamas pagal 1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo-3-karbaldehido (**80**) (metodas A) sintezės metodiką iš 3,6 mmol 1-(1-etoksietil)-3-jod-5-metil-1*H*-pirazolo (**76**). Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu (4 : 1) $R_f = 0,4$). Išeiga 0,35 g (54 %). IR, cm^{-1} : 1699 (CO). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,62 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CHCH_3), 2,39 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H, Ar- CH_3), 3,18 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH_3), 3,43 (dq, $J = 9,3, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH_3), 5,74 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, NCH), 6,58 (s, 1H, Ar-H), 9,83 (s, 1H, CHO). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 10,8, 14,7, 20,6, 62,8, 85,2, 105,1, 141,4, 149,8, 187,0. MS, m/z (%)

= 167 (3), 153 (20), 138 (48), 123 (22), 111 (16), 73 (69), 45 (100). HRMS apsk. ($C_9H_{14}N_2NaO_2$): $[M+Na]^+ = 205,0947$, rasta 205,0948.

1-(1-Etoksietil)-3-jod-1H-pirazolo-4-karbaldehidas (82) ir 1-(1-etoksietil)-4-jod-1H-pirazolo-3-karbaldehidas (83)



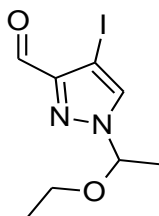
1-(1-Etoksietil)-3-jod-1H-pirazolo-4-karbaldehidas (**82**) ir 1-(1-etoksietil)-4-jod-1H-pirazolo-3-karbaldehidas (**83**) sintetinami pagal 1-(1-etoksietil)-1H-pirazolo-4-karbaldehido (**79**) sintezės metodiką iš 0,01 mol 1-(1-etoksietil)-3,4-dijod-1H-pirazolo (**72**). Junginio **72** tirpalas tetrahydrofurane ir dimetilformamidas lašinami $-10 - -8$ °C temperatūroje. Produktai atskiriami gradientinės kolonėlinės chromatografijos metodu (heksanas su etilacetatu).

1-(1-Etoksietil)-3-jod-1H-pirazolo-4-karbaldehidas (82): eliuentas: heksanas su etilacetatu (4 : 1), $R_f = 0,5$, išeiga 1,65 g (55 %). IR, cm^{-1} : 1682 (CO). 1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 3,25 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H, $CHHCH_3$), 3,47 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H, $CHHCH_3$), 5,64 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, NCH), 8,60 (s, 1H, Ar-H), 9,69 (s, 1H, CHO). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 15,1, 21,5, 64,1, 87,9, 100,4, 124,6, 135,4, 185,5. MS, m/z (%) = 294 (5), 250 (62), 221 (11), 73 (100), 45 (96). HRMS apsk. ($C_8H_{11}IN_2NaO_2$): $[M+Na]^+ 316,9757$, rasta 316,9759.

1-(1-Etoksietil)-4-jod-1H-pirazolo-3-karbaldehidas (83): eliuentas: heksanas su etilacetatu (4 : 1), $R_f = 0,6$, išeiga 0,3 g (10 %), lyd. t. 46 – 47 °C. IR, cm^{-1} : 1703 (CO). 1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,63 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 3,24 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H, $CHHCH_3$), 3,47 (dq, $J = 9,5, 7,0$ Hz, 1H, $CHHCH_3$), 5,68 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, NCH), 8,37 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H, Ar-H), 9,88 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H, CHO). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 15,1, 21,5, 59,6, 64,2, 88,48, 136,6, 148,3, 186,5. MS,

m/z (%) = 294 (23), 265 (21), 250 (14), 221 (7), 73 (89), 45 (100). HRMS apsk. ($C_8H_{11}IN_2NaO_2$): $[M+Na]^+$ 316,9757, rasta 316,9760.

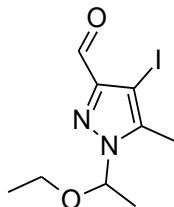
1-(1-Etoksietil)-4-jod-1*H*-pirazolo-3-karbaldehidas (83)



83

1-(1-Etoksietil)-4-jod-1*H*-pirazolo-3-karbaldehidas (83) sintetinamas pagal 1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo-3-karbaldehido (80) (Metodas B) sintezės metodiką iš 0,007 1-(1-etoksietil)-4-jod-1*H*-pirazolo-5-karbaldehido (89). Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu). Išeiga 1,5 g (72,9 %).

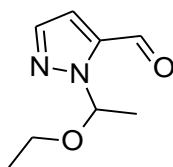
1-(1-Etoksietil)-4-jod-5-metil-1*H*-pirazolo-3-karbaldehidas (85)



1-(1-Etoksietil)-4-jod-5-metil-1*H*-pirazolo-3-karbaldehidas (85) sintetinamas pagal 1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido (79) sintezės metodiką iš 1,2 mmol 1-(1-etoksietil)-3,4-dijod-5-metil-1*H*-pirazolo (78). Junginio 78 tirpalas tetrahidrofurane ir dimetilformamidas lašinami -10 – -8 °C temperatūroje. Produktai atskiriami gradientinės kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu (8 : 1), $R_f = 0,4$). Išeiga 0,194 g (20 %). IR, cm^{-1} : 1698 (CO). 1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,61 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 2,41 (s, 3H, Ar- CH_3), 3,20 (dq, $J = 9,3, 7,0$ Hz, 1H, $CHHCH_3$), 3,44 (dq, $J = 9,3, 7,0$ Hz, 1H, $CHHCH_3$), 5,81 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, NCH), 9,83 (s, 1H, CHO). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 11,1, 14,7, 20,5, 62,3, 63,1, 86,6, 143,6, 147,3, 186,1. MS, m/z (%) = 308 (28),

279 (27), 264 (24), 236 (28), 108 (2), 73 (87), 45 (100). HRMS apsk. (C₉H₁₃IN₂NaO₂): [M+Na]⁺ = 330,9914, rasta 330,9917.

1-(1-Etoksietil)-1*H*-pirazolo-5-karbaldehidas (86)

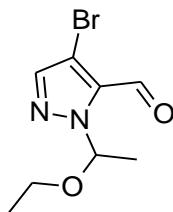


Į atšaldytą iki -78 °C temperatūros 1-(1-etokasietil)-1*H*-pirazolo (**59**) (644 g, 4,6 mol) tirpalą tetrahidrofurane (6 L) sulašinamas 2,5 M *n*-butillicio tirpalas *n*-heksane (2 L, 5 mol) palaikant -78 – -73 °C temperatūrą. Po 1 valandos maišymo -78 °C temperatūroje sulašinamas dimetilformamidas (424 ml, 5,5 mol) palaikant -78 – -73 °C, tada paliekama sušilti iki kambario temperatūros per naktį. Reakcijos mišinys aušinamas iki 5 °C temperatūros, gesinamas sočiu amonio chlorido tirpalu (5 L). Organinis sluoksnis atskiriamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Produktas ekstrahuojamas iš vandeninio tirpalo dichlormetanu (2 × 2,5 L). Organiniai sluoksniai ir sukonzentruotas likutis sujungiami, plaunama vandeniu (2 × 2 L), džiovinama bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Produktas gryninamas vakuuminės distiliacijos metodu. Išeiga 500 g (65 %), vir. t. 56 °C (1,3 mbar). IR, cm⁻¹: 1690 (CO). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, CHCH₃), 3,29 (dq, *J* = 9,3, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 3,47 (dq, *J* = 9,3, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 6,33 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H, NCH), 6,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,63 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar-H), 9,99 (s, Hz, 1H, CHO). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,02 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,64 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, CHCH₃), 3,16 (dq, *J* = 9,4, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 3,41 (dq, *J* = 9,4, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 6,30 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H, NCH), 7,14 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,74 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar-H), 10,02 (s, 1H, CHO). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,2, 21,6, 63,3, 85,3, 115,1, 140,0, 140,4, 182,0. MS, *m/z* (%) = 168 (1), 153 (2), 139 (37), 124 (22), 73 (80), 45 (100). HRMS apsk. (C₈H₁₂N₂NaO₂): [M+Na]⁺ 191,0791, rasta 191,0793.

Bendra 1-(1-etokasietil)-3/4-halogen-1*H*-pirazolo-5-karbaldehidų sintezės metodika

Į atšaldytą iki $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros tetrahidrofuraną (naudojama 40 ml tetrahidrofurano, reakciją atliekant iš 0,019 mol pradinio pirazolo **60** – **63**), argono atmosferoje, sulašinamas 2,5 M *n*-butilličio tirpalas *n*-heksane (1,1 ekviv.) tada diizopropilaminas (1,2 ekviv.) palaikant -78 – $-73\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrą. Po 30 min maišymo $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje sulašinamas pirazolo **60** – **63** (1 ekviv.) tirpalas tetrahidrofurane (naudojama 5 ml tetrahidrofurano, reakciją atliekant iš 0,019 mol pirazolo **60** – **63**), maišoma toje pačioje temperatūroje 30 min. Tada -78 – $-73\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros intervale sulašinamas dimetilformamidas (1,3 ekviv.) ir paliekama sušilti iki kambario temperatūros. Reakcijos mišinys aušinamas iki $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, gesinamas sočiu amonio chlorido tirpalu (naudojama 12 ml sotaus amonio chlorido tirpalo, reakciją atliekant iš 0,019 mol pirazolo **60** – **63**). Organinis sluoksnis atskiriamas, produktas ekstrahuojamas dichlormetanu ($3 \times 10\text{ ml}$), organiniai sluoksniai sujungiami, plaunama vandeniu ($2 \times 10\text{ ml}$), džiovinama bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje.

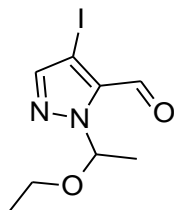
4-Brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo-5-karbaldehidas (**88**)



4-Brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo-5-karbaldehidas (**88**) sintetinamas pagal bendrą 1-(1-etokasietil)-3/4-halogen-1*H*-pirazolo-5-karbaldehidų sintezės metodiką iš 0,0137 mol 4-brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo (**60**). Produktas kristalinamas iš heksano $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, kambario temperatūroje produktas alyvos formoje. Išeiga 2,5 g (73,9 %). IR, cm^{-1} : 1689 (CO). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,03 (t, $J = 7,0\text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3), 1,61 (d, $J = 5,9\text{ Hz}$, 3H, CHCH_3), 3,22 (dq, $J = 9,5, 7,0\text{ Hz}$, 1H, CHHCH_3), 3,43 (dq, $J = 9,5, 7,0\text{ Hz}$, 1H, CHHCH_3), 6,31 (q, $J = 5,9\text{ Hz}$, 1H, NCH), 7,92 (s, 1H, Ar-**H**), 9,95 (s,

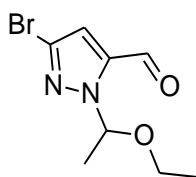
1H, CHO). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,1, 21,3, 63,6, 85,8, 102,8, 135,6, 141,0, 180,7. MS, *m/z* (%) = 248 : 246 (3 : 3), 219 : 217 (12 : 12), 189 : 187 (1 : 1), 73 (100), 45 (82). HRMS apsk. (C₈H₁₁BrN₂NaO₂): [M+Na]⁺ = 268,9897, rasta 268,9896.

1-(1-Etoksietil)-4-jod-1*H*-pirazol-5-karbaldehydas (89)



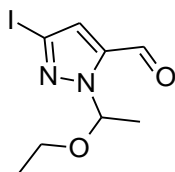
1-(1-Etoksietil)-4-jod-1*H*-pirazol-5-karbaldehydas (89) sintetinamas pagal bendrą 1-(1-etoksietil)-3/4-halogen-1*H*-pirazol-5-karbaldehydų sintezės metodiką iš 0,113 mol 1-(1-etoksietil)-4-jod-1*H*-pirazolo (61). Produktas kristalinamas iš heksano. Išeiga 22,6 g (68 %), lyd. t. 53 – 54 °C. IR, cm⁻¹: 1687 (CO). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 1,17 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,71 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, CHCH₃), 3,33 (dq, *J* = 9,3, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 3,49 (dq, *J* = 9,3, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 6,48 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H, NCH), 7,72 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H, Ar-H), 9,90 (s, 1H, CHO), ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,02 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, CHCH₃), 3,18 (dq, *J* = 9,4, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 3,41 (dq, *J* = 9,4, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 6,34 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H, NCH), 7,88 (s, 1H, Ar-H), 9,87 (s, 1H, CHO). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,2, 21,3, 63,5, 71,4, 85,3, 137,3, 145,9, 182,0. MS, *m/z* (%) = 294 (14), 265 (2), 250 (15), 235 (4), 223 (9), 73 (94), 45 (100). HRMS apsk. (C₈H₁₁IN₂NaO₂): [M+Na]⁺ 316,9757, rasta 316,9760.

3-Brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazol-5-karbaldehydas (87)



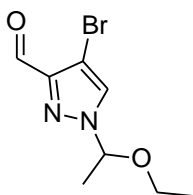
3-Brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazol-5-karbaldehydas (**87**) sintetinamas pagal bendrą 1-(1-etokasietil)-3/4-halogen-1*H*-pirazol-5-karbaldehydų sintezės metodiką iš 9,13 mmol 3-brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo (**63**). Produktas kristalinamas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu. Išeiga 1,54 g (70 %). IR, cm^{-1} : 1690 (CO). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,04 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,65 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H, CHCH_3), 3,21 (dq, $J = 9,4, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH_3), 3,33 (dq, $J = 9,4, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH_3), 6,27 (q, $J = 5,9$ Hz, 1H, NCH), 7,33 (s, 1H, Ar-H), 9,94 (s, 1H, CHO). ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 15,2, 21,5, 63,6, 85,8, 119,7, 126,5, 143,2, 180,3. MS, m/z (%) = 249 :247 (0,2 : 0,2), 219 : 217 (5 : 5), 189 : 187 (3 : 3), 73 (100), 45 (94). HRMS apsk. ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{NaO}_2$): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 268,9896$, rasta 268,9897.

1-(1-Etoksietil)-3-jod-1*H*-pirazolo-5-karbaldehydas (**90**)



1-(1-Etoksietil)-3-jod-1*H*-pirazol-5-karbaldehydas (**90**) sintetinamas pagal bendrą 1-(1-etoksietil)-3(4)-halogen-1*H*-pirazol-5-karbaldehydų sintezės metodiką iš 0,019 mol 1-(1-etoksietil)-3-jod-1*H*-pirazolo (**62**). Produktas kristalinamas iš heksano. Išeiga 3,29 g (59 %), lyd. t. 70 – 72 °C. IR, cm^{-1} : 1686 (CO). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,62 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H, CHCH_3), 3,20 (dq, $J = 9,4, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH_3), 3,43 (dq, $J = 9,4, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH_3), 6,25 (q, $J = 5,9$ Hz, 1H, NCH), 7,32 (s, 1H, Ar-H), 9,95 (s, 1H, CHO). ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 15,1, 21,6, 63,6, 85,8, 97,5, 122,4, 142,2, 181,3. MS, m/z (%) = 294 (5), 265 (7), 250 (25), 235 (5), 123 (11), 73 (100), 45 (96). HRMS apsk. ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{NaO}_2$): $[\text{M}+\text{Na}]^+ 316,9757$, rasta 316,9760.

4-Brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazol-3-karbaldehydas (91)

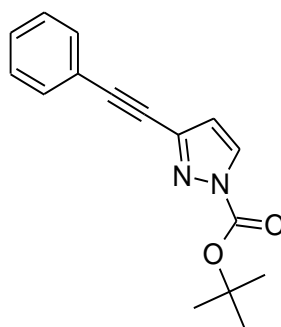


4-Brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazol-3-karbaldehydas (**91**) sintetinamas pagal 1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazol-3-karbaldehydo (**80**) (Metodas B) sintezės metodiką iš 1,87 mmol 4-brom-1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazol-5-karbaldehydo (**88**). Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu (6 : 1), $R_f = 0,4$). Išeiga 0,343 g (74 %). IR, cm^{-1} : 1704 (CO). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,62 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CHCH_3), 3,25 (dq, $J = 9,5, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH_3), 3,48 (dq, $J = 9,5, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH_3), 5,66 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, NCH), 8,44 (s, 1H, Ar-H), 9,89 (s, 1H, CHO). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 14,6, 21,0, 63,8, 88,4, 93,7, 131,7, 145,5, 185,5. MS, m/z (%) = 249 : 246 (4 : 4), 219 : 217 (15 : 15), 176 : 174 (2 : 2), 73 (100), 45 (98). HRMS apsk. ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{NaO}_2$): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 268,9892$, rasta 268,9896.

Bendra Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijos metodika

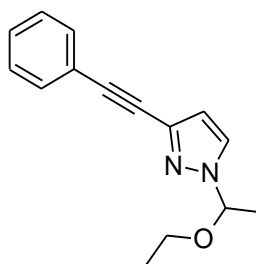
Pirazolo **57**, **62**, **66**, **67**, **70**, **74**, **76**, **82**, **90** arba **92** (1 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14,04 mg, 0,02 mmol) ir trietilamino (0,25 g, 2,5 mmol) mišinys 2 ml tetrahidrofurano prapučiamas argonu, sulašinamas atitinkamas acetilenas (1,2 mmol) ir sudedamas vario (I) jodidas (1,9 mg, 0,01 mmol). Reakcijos mišinys maišomas argono atmosferoje, kambario temperatūroje per naktį. Pilama 5 ml vandens, organinis sluoksnis atskiriamas, produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (2×5 ml). Organiniai sluoksniai sujungiami, plaunama 5 ml vandens, džiovinama bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje.

***t*-Butil-3-(feniletinil)-1*H*-pirazol-1-karboksilatas (93)**



t-Butil-3-(feniletinil)-1*H*-pirazol-1-karboksilatas (**93**) sintetinamas pagal bendrą Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijos metodiką iš *t*-butil-3-jod-1*H*-pirazolo-1-karboksilato (**57**) ir fenilacetileno. Produktas gryninamas gradientinės kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu). Išeiga 0,174 g (64,9 %), lyd. t. 89 – 91 °C. IR, cm⁻¹: 1756 (CO), 2222 (CC). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,60 (s, 9H, CH(CH₃)₃), 6,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, CH) 7,53 – 7,44 (m, 3H, Ar-CH), 7,64 – 7,58 (m, 2H, Ar-CH), 8,38 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, CH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 27,9, 82,0, 86,2, 91,5, 112,8, 121,6, 129,4, 130,0, 132,0, 132,8, 138,6, 146,9. MS, *m/z* (%) = 168 (M⁺-Boc, 100), 139 (36), 114 (14), 84 (6). HRMS apsk. (C₁₆H₁₆N₂NaO₂): [M+Na]⁺ 291,1104, rasta 291,1103.

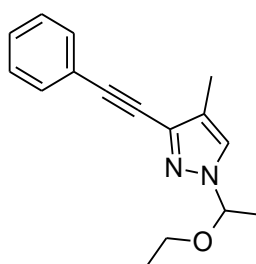
1-(1-Etoksietil)-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolas (94)



1-(1-Etoksietil)-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolas (**94**) sintetinamas pagal bendrą Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijos metodiką iš 1-(1-etoksietil)-3-jod-1*H*-pirazolo (**62**) ir fenilacetileno. Produktas gryninamas gradientinės kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu). Išeiga 0,15 g (62,5 %), lyd. t. 89 – 91 °C. IR, cm⁻¹: 2122 (CC). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,05 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,61 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, CHCH₃),

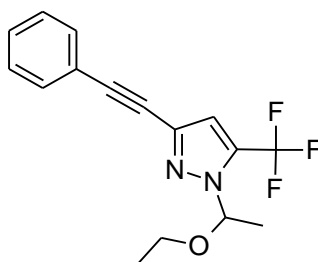
3,21 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H, **CHHCH₃**), 3,44 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H, **CHHCH₃**), 5,58 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, **CHCH₃**), 6,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, **CH**) 7,47 – 7,41 (m, 3H, Ar-**CH**), 7,59 – 7,53 (m, 2H, Ar-**CH**), 8,01 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, **CH**). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,2, 21,6, 63,7, 83,6, 87,1, 89,4, 110,3, 122,4, 129,3, 129,4, 129,7, 131,7, 133,7. MS, m/z (%) = 240 (29), 196 (33), 168 (100), 139 (20), 73 (21), 45 (58). HRMS apsk. (C₁₅H₁₆N₂NaO): [M+Na]⁺ 263,1155, rasta 263,1154.

1-(1-Etoksietil)-4-metil-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolas (95)



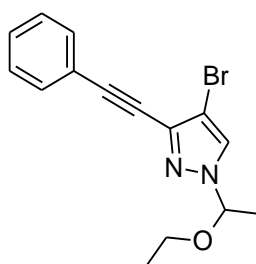
1-(1-Etoksietil)-4-metil-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolas (95) sintetinamas pagal bendrą Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijos metodiką iš 1-(1-etoksietil)-4-metil-3-jod-1*H*-pirazolo (66) ir fenilacetileno. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu). Išeiga 0,177 g (69,7 %). IR, cm⁻¹: 2218 (CC). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,05 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,57 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CHCH₃), 2,11 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H, CH₃), 3,20 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH₃), 3,42 (dq, $J = 9,6, 7,1$ Hz, 1H, CHHCH₃), 5,49 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, CHCH₃), 7,46 – 7,41 (m, 3H, Ar-**CH**), 7,59 – 7,53 (m, 2H, Ar-**CH**), 7,81 (s, 1H, Ar-**CH**). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 9,1, 15,2, 21,6, 63,6, 82,5, 87,0, 91,9, 119,9, 122,6, 127,6, 129,3, 129,3, 131,7, 134,0. MS, m/z (%) = 254 (21), 210 (20), 182 (100), 128 (7), 77 (4), 73 (9), 45 (30). HRMS apsk. (C₁₆H₁₈N₂NaO): [M+Na]⁺ 277,1311, rasta 277,1312.

1-(1-Etoksietil)-3-(feniletinil)-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazolas (96)



1-(1-Etoksietil)-3-(feniletinil)-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazolas (96) sintetinamas pagal bendrą Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijos metodiką iš 1-(1-etoksietil)-3-jod-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazolo (67) ir fenilacetileno. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu). Išeiga 0,225 g (73 %). IR, cm^{-1} : 2227 (CC). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,63 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H, CHCH_3), 3,25 (dq, $J = 9,2, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH_3), 3,52 – 3,42 (m, 1H, CHHCH_3), 5,76 (q, $J = 5,9$ Hz, 1H, CHCH_3), 7,29 (s, 1H, CH) 7,54 – 7,42 (m, 3H, Ph- CH), 7,62 – 7,56 (m, 2H, Ph- CH). ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 15,0, 21,7, 64,0, 81,5, 87,6, 90,7, 112,6, 121,6, 129,36, 129,44, 129,9, 131,95, 131,99, 134,3. MS, m/z (%) = 308 (15), 264 (22), 236 (100), 188 (9), 73 (57), 45 (89). HRMS apsk. ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}$): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 331,1029, rasta 331,1030.

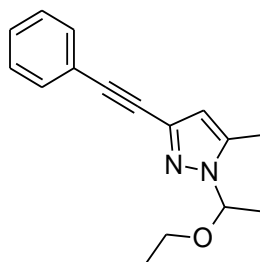
4-Brom-1-(1-etoksietil)-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolas (97)



4-Brom-1-(1-etoksietil)-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolas (97) sintetinamas pagal bendrą Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijos metodiką iš 4-brom-1-(1-etoksietil)-3-jod-1*H*-pirazolo (74) ir fenilacetileno. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu). Išeiga 0,204 g (64 %). IR, cm^{-1} : 2224 (CC). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CHCH_3), 3,24 (dq, $J = 9,5, 7,0$

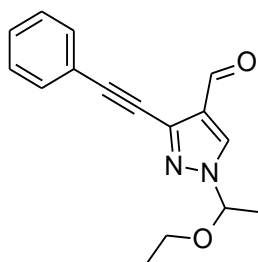
Hz, 1H, **CHHCH₃**), 3,46 (dq, $J = 9,5, 7,0$ Hz, 1H, **CHHCH₃**), 5,55 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, **CHCH₃**), 7,50 – 7,42 (m, 3H, Ph-**CH**), 7,64 – 7,53 (m, 2H, Ph-**CH**), 8,35 (s, 1H, Ar**H**). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,1, 21,4, 64,0, 80,6, 88,1, 92,8, 97,8, 121,8, 129,4, 129,8, 130,1, 131,9, 134,4. MS, m/z (%) = 320 : 318 (16 : 16), 248 (94), 246 (100), 194 (7), 139 (16), 73 (30), 45 (64). HRMS apsk. (C₁₅H₁₅BrN₂NaO): [M+Na]⁺ 341,0260, rasta 341,0257.

1-(1-Etoksietil)-5-metil-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolas (98)



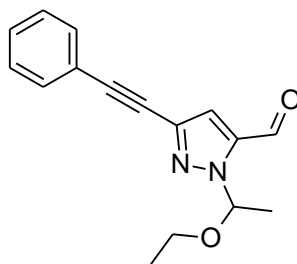
1-(1-Etoksietil)-5-metil-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolas (**98**) sintetinamas pagal bendrą Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijos metodiką iš 1-(1-etoksietil)-5-metil-3-jod-1*H*-pirazolo (**76**) ir fenilacetileno. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu). Išeiga 0,16 g (63 %). IR, cm⁻¹: 2220 (CC). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,05 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₂**CH₃**), 1,58 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CH**CH₃**), 2,35 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H, **CH₃**), 3,15 (dq, $J = 9,3, 7,0$ Hz, 1H, **CHHCH₃**), 3,39 (dq, $J = 9,3, 7,0$ Hz, 1H, **CHHCH₃**), 5,62 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, **CHCH₃**), 6,34 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H, Ar-CH) 7,45 – 7,39 (m, 3H, Ar-**CH**), 7,57 – 7,50 (m, 2H, Ar-**CH**). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 10,6, 14,7, 20,6, 62,4, 83,4, 84,3, 88,8, 109,6, 122,0, 128,8, 128,8, 131,2, 132,6, 139,6. MS, m/z (%) = 254 (10), 210 (23), 182 (100), 152 (7), 127 (4), 73 (8), 45 (21). HRMS apsk. (C₁₆H₁₈N₂NaO): [M+Na]⁺ = 277,1311, rasta 277.1308.

1-(1-Etoksietil)-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehydas (99)



1-(1-Etoksietil)-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehydas (**99**) sintetinamas pagal bendrą Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijos metodiką iš 1-(1-etoksietil)-3-jod-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido (**82**) ir fenilacetileno. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu). Išeiga 0,231 g (86,2 %), lyd. t. 72 – 74 °C. IR, cm^{-1} : 1683 (CO), 2222 (CC). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,08 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,63 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H, CHCH_3), 3,28 (dq, $J = 9,5, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH_3), 3,50 (dq, $J = 9,5, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH_3), 5,67 (q, $J = 5,9$ Hz, 1H, CHCH_3), 7,50 – 7,45 (m, 3H, Ph-**CH**), 7,66 – 7,62 (m, 2H, Ph-**CH**), 8,75 (s, 1H, **ArH**), 9,95 (s, 1H, **CHO**). ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 15,1, 21,5, 64,2, 80,8, 88,0, 93,1, 121,7, 124,7, 129,3, 130,0, 132,1, 133,8, 135,1, 184,6. MS, m/z (%) = 268 (25), 239 (5), 209 (81), 196 (65), 195 (65), 139 (15), 73 (52), 45 (100). HRMS apsk. ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2$): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 291,1104, rasta 291,1105.

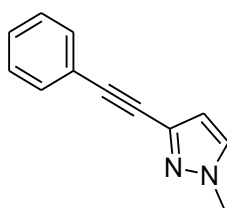
1-(1-Etoksietil)-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolo-5-karbaldehydas (100)



1-(1-Etoksietil)-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolo-5-karbaldehydas (**100**) sintetinamas pagal bendrą Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijos metodiką iš 1-(1-etoksietil)-3-jod-1*H*-pirazolo-5-karbaldehido (**90**) ir fenilacetileno. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu). Išeiga 0,215 g (80 %), lyd. t. 64 – 65 °C. IR, cm^{-1} : 1690

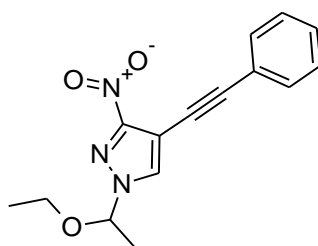
(CO), 2225 (CC). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,05 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,66 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H, CHCH_3), 3,24 (dq, $J = 9,4, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH_3), 3,46 (dq, $J = 9,4, 7,0$ Hz, 1H, CHHCH_3), 6,32 (q, $J = 5,9$ Hz, 1H, CHCH_3), 7,38 (s, 1H, **CH**) 7,49 – 7,44 (m, 3H, Ph-**CH**), 7,63 – 7,57 (m, 2H, Ph-**CH**), 10,01 (s, 1H, **CHO**). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 15,2, 21,6, 63,6, 81,9, 86,1, 90,3, 117,7, 121,8, 129,3, 129,8, 131,9, 134,4, 141,0, 181,8. MS, m/z (%) = 268 (17), 239 (10), 196 (100), 139 (18), 73 (34), 45 (67). HRMS apsk. ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2$): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 291,1104, rasta 291,1103.

1-Metil-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolas (101)



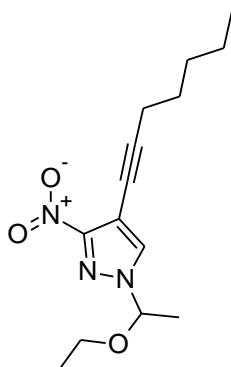
1-Metil-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolas (**101**) sintetinamas pagal bendrą Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijos metodiką iš 3-jod-1-metil-1*H*-pirazolo (**92**) ir fenilacetileno. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu). Išeiga 0,15 g (82 %). IR, cm^{-1} : 2346 (CC). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 3,87 (s, 3H, **CH**₃), 6,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, CH), 7,45 – 7,40 (m, 3H, Ph-**CH**), 7,56 – 7,51 (m, 2H, Ph-**CH**), 7,78 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, **CH**). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 39,4, 83,7, 89,1, 110,0, 122,6, 129,3, 131,7, 132,2, 133,4, 133,8. MS, m/z (%) = 182 (100), 154 (16), 127 (18), 91 (22), 42 (13). HRMS apsk. ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Na}$): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 205,0736, rasta 205,0734.

1-(1-Etoksietil)-3-nitro-4-(feniletinil)-1*H*-pirazolas (104)



1-(1-Etoksietil)-3-nitro-4-(feniletinil)-1*H*-pirazolas (**104**) sintetinamas pagal bendrą Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijos metodiką iš 1-(1-etoksietil)-4-jod-3-nitro-1*H*-pirazolo (**70**) ir fenilacetileno. Produktas kristalinamas iš heksano su toluenu (10 : 1). Išeiga 0,165 g (58 %), lyd. t. 108 – 111 °C. IR, cm⁻¹: 1345 (NO₂), 1523 (NO₂), 2231 (CC). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,10 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,64 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, CHCH₃), 3,38 – 3,28 (m, 1H, CHHCH₃), 3,53 (dq, *J* = 9,5, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 5,70 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H, CHCH₃), 7,49 – 7,45 (m, 3H, Ph-CH), 7,58 – 7,53 (m, 2H, Ph-CH), 8,70 (s, 1H, CH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 15,1, 21,5, 64,6, 78,5, 89,4, 93,8, 100,1, 122,2, 129,36, 129,38, 129,8, 131,8, 135,6. MS, *m/z* (%) = 285 (22), 240 (6), 213 (57), 105 (94), 73 (52), 45 (100). HRMS apsk. (C₁₅H₁₅N₃NaO₃): [M+Na]⁺ 308,1006, rasta 308,1011.

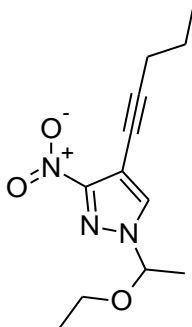
1-(1-Etoksietil)-4-(hept-1-in-1-il)-3-nitro-1*H*-pirazolas (**105**)



1-(1-Etoksietil)-4-(hept-1-in-1-il)-3-nitro-1*H*-pirazolas (**105**) sintetinamas pagal bendrą Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijos metodiką iš 1-(1-etoksietil)-4-jod-3-nitro-1*H*-pirazolo (**70**) ir *n*-pentilacetileno. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu). Išeiga 0,164 g (59 %). IR, cm⁻¹: 1342 (NO₂), 1527 (NO₂), 2246 (CC). ¹H BMR (DMSO-*d*₆): 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃), 1,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 1,38 – 1,27 (m, 2H, CH₂), 1,46 – 1,37 (m, 2H, CH₂), 1,55 (dq, *J* = 14,1, 6,9 Hz, 2H, CH₂), 1,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, CHCH₃), 2,45 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH₂), 3,28 (dq, *J* = 9,5, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 3,49 (dq, *J* = 9,5, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 5,63 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H, CHCH₃), 8,51 (s, 1H, CH). ¹³C BMR

(DMSO-*d*₆): 14,3, 15,1, 19,2, 21,4, 22,1, 28,0, 30,8, 64,5, 69,3, 89,2, 96,0, 100,9, 135,2, CNO₂ signalo nesimato. HRMS apsk. (C₁₄H₂₁N₃NaO₃): [M+Na]⁺ 302.1475, rasta 302.1477.

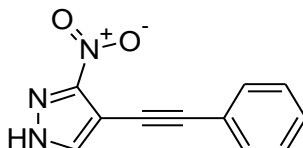
1-(1-Etoksietil)-3-nitro-4-(pent-1-in-1-il)-1*H*-pirazolas (106)



1-(1-Etoksietil)-3-nitro-4-(pent-1-in-1-il)-1*H*-pirazolas (106)

sintetinamas pagal bendrą Sonogashira kryžminio jungimosi reakcijos metodiką iš 1-(1-etoksietil)-4-jod-3-nitro-1*H*-pirazolo (70) ir *n*-propilacetileno. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu). Išeiga 0,12 g (64 %). IR, cm⁻¹: 1341 (NO₂), 1526 (NO₂), 2244 (CC). ¹H BMR (DMSO-*d*₆): 1,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, C₂H₄CH₃), 1,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,62 – 1,51 (m, 5H, CHCH₃ ir CCH₂CH₂), 2,44 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, CCH₂), 3,28 (dq, *J* = 9,5, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 3,49 (dq, *J* = 9,5, 7,0 Hz, 1H, CHHCH₃), 5,64 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H, CHCH₃), 8,51 (s, 1H, CH). ¹³C BMR (DMSO-*d*₆): 13,7, 15,1, 21,2, 21,4, 21,9, 64,5, 69,5, 89,2, 95,9, 100,9, 135,3, CNO₂ signalo nesimato. HRMS apsk. (C₁₂H₁₇N₃NaO₃): [M+Na]⁺ 274,1162, rasta 274.1165.

3-Nitro-4-(feniletinil)-1*H*-pirazolas (107)



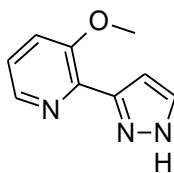
1-(1-Etoksietil)-3-nitro-4-(feniletinil)-1*H*-pirazolas (104) (100 mg, 0,35 mmol) maišomas su koncentruota druskos rūgštimi (1 ml) ir 1 ml dichlormetano kambario temperatūroje per naktį. Bazinama sočiu sodos vandeniniu tirpalu iki

pH 5, sluoksniai atskiriami, vandeninis sluoksnis plaunamas dichlormetanu (2×2 ml). Organiniai sluoksniai sujungiami, džiovinama bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos pagalba (eliuentas: dichlormetanas, $R_f = 0,3$). Išeiga, 40 mg (53,5 %), lyd. t. 150 °C (skyla). IR, cm^{-1} : 1387 (NO_2), 1531 (NO_2), 2232 (CC). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 7,49 – 7,42 (m, 3H, Ar-CH), 7,58 – 7,50 (m, 2H, Ar-CH), 8,48 (s, 1H, CH), 14,34 (s, 1H, NH). ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 78,5, 93,0, 98,6, 121,9, 128,9, 129,1, 131,3, 135,8. HRMS apsk. ($\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{NaO}_2$): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 236,0430$, rasta 236.0431.

Bendra Negishi kryžminio jungimosi reakcijos metodika

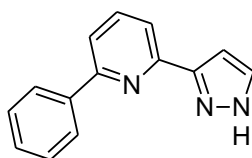
Į pradinio litanamo junginio **59**, **31b** arba **38b** (1 ekviv.) tirpalą tetrahidrofurane (reakciją atliekant iš 0,014 mol pradinio junginio **59**, **31b** arba **38b** – naudojama 15 ml tetrahidrofurano), argono atmosferoje, -78 °C temperatūroje, sulašinama 1,1 ekvivalentas 2,5 M *n*-butiličio tirpalo *n*-heksane. Po 30 minučių maišymo toje pačioje temperatūroje sulašinamas šviežiai paruoštas 0,5 M cinko chlorido tirpalas tetrahidrofurane (1,2 ekviv.), ir paliekama atšilti iki 0 °C temperatūros. 0 °C temperatūroje sudedamas atitinkamo halogenido (1,3 ekviv.) tirpalas 5 ml tetrahidrofurano (litanant junginį **59** (Schema 4.4-17) – halogenidu naudojamas 2-brom-3-metoksipiridinas (**31a**) arba 2-brom-6-fenilpiridinas (**40**) o litanant piridinus **31b** arba **38b** (Schema 4.4-18) halogenidu naudojamas pirazolas **62**) ir $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,02 ekviv.). Tada reakcijos mišinys virinamas 18 valandų argono atmosferoje. Aušinama iki 0 °C temperatūros, sulašinama 10 % druskos rūgšties vandeninio tirpalo (30 ml), maišoma kambario temperatūroje 1 valandą. sluoksniai atskiriami, vandeninis sluoksnis plaunamas dichlormetanu (2×15 ml), bazinamas kalio karbonatu iki pH = 8, produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (3×20 ml). Organiniai sluoksniai sujungiami, džiovinama bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje.

3-Metoksi-2-(1*H*-pirazol-3-il)piridinas (**111a**)



3-Metoksi-2-(1*H*-pirazol-3-il)piridinas (**111a**) sintetinamas iš 7,14 mmol 1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo (**59**) pagal bendrą Negishi kryžminio jungimosi reakcijos metodiką, halogenidu naudojant 2-brom-3-metoksipiridiną (**31a**). Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (gradientas: CH₂Cl₂→MeOH, plonasluoksnės chromatografijos eliuentas: heksanas su etilacetatu (1 : 1) R_f = 0,1). Išeiga 0,36 g (29 %), lyd. t. 103 – 105 °C. IR, cm⁻¹: 3286 (NH). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,96 (s, 3H, OCH₃), 6,89 (s, 1H, Ar-H), 7,36 (dd, *J* = 8,4, 4,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,57-7,59 (m, 2H, Ar-H), 8,22 (dd, *J* = 4,6, 1,2 Hz, 1H, Ar-H), 13,25 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 56,1, 104,6, 106,6, 115,0, 119,9, 124,0, 128,6, 139,8, 141,1. MS, *m/z* (%) = 175 (100), 147 (41), 132 (10), 120 (18), 104 (18), 90 (23), 78 (20). HRMS apsk. (C₉H₉N₃NaO): [M+Na]⁺ = 198,0638, rasta 198,0636.

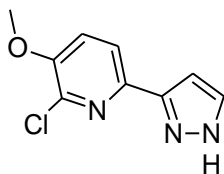
2-Fenil-6-(1*H*-pirazol-3-il)piridinas (**111b**)



2-Fenil-6-(1*H*-pirazol-3-il)piridinas (**111b**) sintetinamas iš 7,14 mmol 1-(1-etoksietil)-1*H*-pirazolo (**59**) pagal bendrą Negishi kryžminio jungimosi reakcijos metodiką, halogenidu naudojant 2-brom-6-fenilpiridiną (**40**). Produktas kristalinamas iš heksano su etilacetatu (3 : 1). Išeiga 0,4 g (25 %), lyd. t. 160 – 161 °C. IR, cm⁻¹: 3219 (NH). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 6,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H, Ar-H, NH), 7,55 – 7,44 (m, 3H, Ar-H), 7,72 – 7,65 (m, 3H, Ar-H), 7,82 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H), 8,09 (ddd, *J* = 4,4, 3,6, 1,9 Hz, 2H, Ar-H). ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 103,4, 118,3, 119,6, 127,0, 128,8, 129,3, 137,7, 138,4, 138,9, 144,3, 148,5, 157,0. MS, *m/z* (%) = 221 (100), 192 (25), 165 (7), 127 (6),

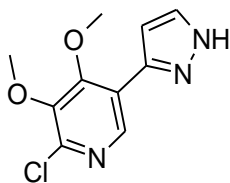
96 (7), 83 (4). HRMS apsk. (C₁₄H₁₁N₃Na): [M+Na]⁺ = 244,0845, rasta 244,0845.

2-Chlor-3-metoksi-6-(1*H*-pirazol-3-il)piridinas (**112b**)



2-Chlor-3-metoksi-6-(1*H*-pirazol-3-il)piridinas (**112b**) sintetinamas iš 7,0 mmol 2-chlor-3-metoksipiridino (**31b**) pagal bendrą Negishi kryžminio jungimosi reakcijos metodiką, halogenidu naudojant 1-(1-etoksietil)-3-jod-1*H*-pirazolą (**6ĉ**). Produktas kristalinamas iš heksano su toluenu (10 : 1). Išeiga 0,3 g (20,6 %), lyd. t. 125 – 127 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,78 (s, 3H, OCH₃), 6,91 (s, 1H, Ar-H), 7,92 – 7,93 (m, 2H, Ar-H), 8,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H, Ar-H), 13,37 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 60,2, 106,1, 121,6, 130,5, 136,7, 143,8, 144,5, 146,0, 148,4. MS, *m/z* (%) = 209 (35), 180 (9), 144 (5), 117 (3), 73 (100), 45 (86). HRMS apsk. (C₉H₈ClN₃NaO): [M+Na]⁺ = 232,0248, rasta 232,0246.

2-Chlor-3,4-dimetoksi-5-(1*H*-pirazol-5-il)piridinas (**113b**)



2-Chlor-3,4-dimetoksi-5-(1*H*-pirazol-5-il)piridinas (**113b**) sintetinamas iš 7,14 mmol 2-chlor-3,4-dimetoksipiridino (**38b**) pagal bendrą Negishi kryžminio jungimosi reakcijos metodiką, halogenidu naudojant 1-(1-etoksietil)-3-jod-1*H*-pirazolą (**62**). Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: heksanas su etilacetatu (1 : 1), R_f = 0,5). Išeiga 0,22 g (13 %), lyd. t. 130 – 132 °C. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 3,97 (s, 3H, OCH₃), 4,12 (s, 3H, OCH₃), 6,76 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, Ar-H), 7,69 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, Ar-H), 8,54 (s, 1H, Ar-H), 11,39 (pl. s, 1H, NH). ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 61,1 (2

× OCH₃), 104,9, 114,3, 120,9, 135,5, 143,4, 145,2, 145,8, 157,1. MS, *m/z* (%) = 239 (100), 224 (29), 193 (26), 160 (7), 144 (11), 135 (12), 118 (13), 105 (12), 92 (28), 62 (15). HRMS apsk. (C₁₀H₁₀ClN₃NaO₂): [M+Na]⁺ = 262,0354, rasta 262,0357.

7. Literatūros sąrašas

- [1] B. H. Sohn ir H. J. Lim. US Patentas 7,541,736 B2, 2009.
- [2] M. Al-Sail, M. S. Bashandy, S. I. Al-qasoumi ir M. M. Ghoram, *European Journal of Medicinal Chemistry*, t. 46, pp. 137-141, 2011.
- [3] M. S. Chambers, L. J. Street, S. Goodacre, S. C. Hobbs, P. Hunt, R. A. Jelly ir et. all., *J. Med. Chem.*, t. 42, pp. 691-705, 1999.
- [4] N. Martinet ir P. Bertrand, *Cancer Management and Research*, pp. 117-141, 2011.
- [5] S. R. Stauffer, Y. R. Huang, Z. D. Aron, C. J. Coletta, J. S. Benita, B. S. Katzenellenbogen ir J. A. Katzellenenbogen, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, t. 9, pp. 151-161, 2001.
- [6] V. Kumar, K. Kaur, G. Kumar Gupta ir A. Kumar Sharma, *European Journal of Medicinal Chemistry*, t. 69, pp. 735-753, 2013.
- [7] J. Burschka, A. Dualeh, F. Kessler, E. Branoff, N. L. Cevey-Ha, C. Yi, M. K. Nazeeuddin ir M. Gratzel, *JACS*, t. 133, pp. 18042-18045, 2011.
- [8] S. O. Ojwach ir J. Darkwa, *Inorganic Chimika Acta*, t. 363, pp. 1947-1964, 2010.
- [9] H. C. Ouyang, R. Y. Tang, P. Zhong, X. G. Zhang ir J. H. Li, *J. Org. Chem.*, t. 76, pp. 223-228, 2011.
- [10] J. Barluenga, H. Vazquez-Villa, A. Ballesteros ir J. M. Gonzalez, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 125, pp. 9028-9029, 2003.
- [11] H. Tokuyama, T. Mokido, Y. Han-ya ir T. Fukuyama, *Heterocycles*, t. 72, pp. 191-197, 2007.
- [12] K. Okuma, S. Ozaki, J. Seto, F. Nagahora ir K. Shioji, *Heterocycles*, t. 81, pp. 935-942, 2010.

- [13] S. Fustero, M. Sanchez-Rosello, P. Barrio ir A. Simon-Fuentes, *Chem. Rev.*, t. 111, p. 6984, 2011.
- [14] J. A. Letizia, S. Cronin, R. P. Ortiz, A. Facchetti, M. A. Ratner ir T. J. Marks, *Chemistry - A European journal*, t. 16, pp. 1911-1928, 2010.
- [15] E. Campaigne ir P. A. Monroe, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 76, pp. 2447-2450, 1954.
- [16] D. Wensbo, U. Annby ir S. Gronowitz, *Tetrahedron*, t. 51, pp. 10323-10342, 1995.
- [17] D. Brugier, F. Outurquin ir C. Paulmier, *Tetrahedron*, t. 56, pp. 2985-2993, 2000.
- [18] A. Balatt, S. Bach ir L. Kresch, *J. Org. Chem.*, t. 22, nr. 12, pp. 1693-1695, 1957.
- [19] T. Sone, Y. Abe, N. Sato ir M. Ebina, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, t. 58, pp. 1063-1064, 1985.
- [20] C. A. Hunt, P. J. Mallorga, S. R. Michelson, H. Schwam, J. M. Sondey, R. L. Smith, M. F. Sugrue ir K. L. Shepard, *J. Med. Chem.*, t. 37, pp. 240-247, 1994.
- [21] C. D. Hurt, K. L. Kreuz, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 74, pp. 2965-2970, 1952.
- [22] M. Nilsson ir C. Ullenius, *Acta Chemica Scandinavica*, pp. 2379-2388, 1970.
- [23] J. W. Barton, D. J. Lapham ir D. J. Rowe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, pp. 131-133, 1985.
- [24] A. Ohta, Y. Akira, T. Ohkuwa, M. Chiba, R. Fukunaga, A. Miyafuji, T. Nakata ir N. Tani, *Heterocycles*, t. 31, pp. 1951-1958, 1990.
- [25] M. Pudlo, D. Csanyi, F. Moreau, G. Hajos, Z. Riedl ir J. Sapi, *Tetrahedron*, t. 63, nr. 41, pp. 10320-10329, 2007.

- [26] P. Appukkuttan, E. Van der Eycken ir W. Dehaen, *SYNLETT*, pp. 127-133, 2005.
- [27] P. A. S. Smith ir J. H. Boyer, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 73, pp. 2626-2629, 1951.
- [28] P. Zanirato, P. Spagnolo ir G. Zanardi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, pp. 2551-2554, 1983.
- [29] M. D. Vera, J. T. Lundquista IV, M. V. Chengalvala, J. E. Cottom, I. B. Feingold, L. M. Garrick, D. M. Green, D. B. Hauze ir et. all, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, t. 20, nr. 8, pp. 2512-2515, 2010.
- [30] P. Smid, K. A. C. Coolen, H. G. Keizer, R. Hes, J. P. Moes, A. P. Hartog ir et. all, *J. Med. Chem.*, t. 48, pp. 6855-6869, 2005.
- [31] V. I. Ognyanov, C. Balan, A. W. Bannon, Y. Bo, C. Dominguez, C. Fotsch, V. K. Gore ir et. all, *J. Med. Chem.*, t. 49, pp. 3719-3742, 2006.
- [32] S. Wang, A. Folkes, I. Chuckowree, X. Cockcroft, S. Sohal, W. Miller, J. Milton, S. Wren ir et. all, *J. Med. Chem.*, t. 47, pp. 1329-1338, 2004.
- [33] A. Komaromi ir Z. Novak, *Adv. Synth. Catal.*, t. 352, pp. 1523-1532, 2010.
- [34] J. Ji, T. Li ir H. Bunnelle, *Org. Lett.*, t. 5, pp. 4611-4614, 2003.
- [35] N. G. Anderson, T. D. Ary, J. L. Berg, P. J. Bernot, Y. Y. Chan, C. K. Chen, M. L. Davies ir et. all, *Organic Process Research and Development*, t. 1, pp. 300-310, 1997.
- [36] Y. L. Janin, *Chem. Rev.*, t. 112, pp. 3924 - 3958, 2012.
- [37] A. L. Gerard, A. Bouillon, C. Mahatsekake, V. Collot ir S. Rault, *Tetrahedron Letters*, t. 47, pp. 4665 - 4669, 2006.

- [38] A. D. Velankar, G. Quintini, A. Prabhu, A. Weber, G. Hunaeus, B. Volland, M. Wuest ir et. all, *Bioorg. Med. Chem.*, t. 18, pp. 4547 - 4559, 2010.
- [39] S. F. Vasilevsky, S. V. Klyatskaya, E. V. Tretyakov ir J. Elguero, *Heterocycles*, t. 60, pp. 879 - 886, 2003.
- [40] I. Taydakov, S. S. Krasnoselskiy ir T. Y. Dutova, *Synthetic Communications*, t. 41, pp. 2430 - 2434, 2011.
- [41] Q. Lin, D. Meloni, Y. Pan, M. Xia, J. Rodgers, S. Shepards, M. Li, L. Galya, B. Metcalf, T. Y. Yue, P. Liu ir J. Zhou, *Org. Lett.*, t. 11, pp. 1999 - 2002, 2009.
- [42] M. S. Ermolenko, S. Guillou ir Y. L. Janin, *Tetrahedron*, t. 69, pp. 257 - 263, 2013.
- [43] M. McMaughlin, K. Marcantonio, C. Chen ir I. W. Davies, *J. Org. Chem.*, t. 73, pp. 4309 - 4312, 2008.
- [44] A. V. Ivachtchenko, D. V. Kravchenko, V. I. Zheludeva ir D. G. Pershin, *J. Heterocyclic Chem.*, t. 41, pp. 931 - 939, 2004.
- [45] M. Schnurch, R. Flasik, A. F. Khan, M. Spina, M. D. Mihovilovic ir P. Stanetty, *Eur. J. Org. Chem.*, pp. 3283 - 3307, 2006.
- [46] J. Feldig, J. Kristensen, T. Bjerregaard, L. Sander, P. Vedso ir M. Begtrup, *J. Org. Chem.*, t. 64, pp. 4196 - 4198, 1999.
- [47] J. Kristense, M. Begtrup ir P. Vedso, *Synthesis*, pp. 1604 - 1608, 1998.
- [48] M. Nayak ir S. Batra, *Adv. Synth. Catal.*, t. 352, pp. 3431 - 3437, 2010.
- [49] E. Arbačiauskienė, G. Vilkauskaitė, A. Šačkus ir W. Holzer, *Eur. J. Org. Chem.*, pp. 1880 - 1890, 2011.
- [50] J. H. Smitrovich ir I. W. Davies, *Org. Lett.*, t. 6, pp. 533 - 535, 2004.

- [51] C. J. O'Connor, M. D. Roydhouse, A. M. Przybyl, M. D. Wall ir J. M. Southern, *JOC*, t. 75, nr. 8, pp. 2534-2538, 2010.
- [52] U. Koch, B. Attenni, S. Malancona, S. Colarusso, I. Conte ir ir. kt., *J. Med. Chem.*, t. 49, pp. 1693-1705, 2006.
- [53] S. Gronowitz ir N. Gjos, *Acta Chemica Scandinavica*, pp. 2823-2833, 1967.
- [54] Y. Yoshikawa, K. Tomiya, H. Katsuta, H. Kawashima ir ir kt..US Patent Patentas 5,747,518, 1998.
- [55] R. G. R. Bacon ir D. S. Hamilton, *J. Chem. Soc. Perkin Transaction 1*, pp. 1970-1975, 1974.
- [56] B. P. Bandgar ir S. V. Bettigeri, *Synth. Commun.*, t. 34, p. 2017, 2004.
- [57] S. Mohamed ir A. Capretta, *Tetrahedron*, t. 56, p. 8063, 2000.
- [58] L. Maingot, F. Thuaud, D. Sissouma, S. Collet, A. Guigant ir M. Evain, *Synlett*, p. 263, 2008.
- [59] H. W. Stewart, R. J. Turner, J. J. Denton, S. Kushner, L. M. Brancone, W. L. McEven, R. I. Hewitt ir Y. Subbarow, *J. Org. Chem.*, t. 13, p. 134, 1948.
- [60] J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Volume 23, 2002.
- [61] G. C. Hopkins, J. P. Jonak, H. Minnemeyer ir H. Tieckelmann, *J. Org. Chem.*, t. 32, pp. 4040-4044, 1967.
- [62] L. Vandromme, H. U. Reising, S. Groper ir J. P. Rabe, *Eur. J. Org. Chem.*, pp. 2049 - 2055, 2008.
- [63] H. Ichikawa, M. Nishioka, M. Arimato ir Y. Usami, *Heterocycles*, t. 81, nr. 6, pp. 1509 - 1516, 2010.
- [64] M. M. Kim, R. T. Ruck, D. Zhao ir M. A. Huffman, *Tetrahedron Letters*, t. 49, pp. 4026-4028, 2008.

- [65] B. V. Lyalin, V. A. Petrosyan ir B. I. Ugrak, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, t. 59, nr. 8, pp. 1549-1555.
- [66] S. Bieller, A. Haghiri, M. Bolte, J. W. Bats, M. Wagner ir H. W. Lerner, *Inorganica Chimica Acta*, t. 359, nr. 5, pp. 1559-1572, 2006.
- [67] N. I. Astrakhantseva, V. G. Zhiryakov, P. I. Abramenko, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, t. 11, pp. 1364-1366, 1975.
- [68] C. A. Obafemi, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, t. 13, pp. 119-131, 1982.
- [69] T. Sone, Y. Abe, N. Sato ir M. Ebina, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, t. 58, pp. 1063-1064, 1985.
- [70] L. Carpanelli, *Annali di Chimica (Rome, Italy)*, t. 51, pp. 181 - 191, 1961.
- [71] J. Perregart, E. Moltzen ir C. Sanchez, *J. Med. Chem.*, t. 38, p. 1998, 1995.
- [72] J. S. L. Ibaceta-Lizana, A. H. Jackson, N. Prasitpan ir P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc.*, p. 1221, 1987.
- [73] V. Kayumov, Y. I. Smushkevich ir N. N. Suvorov, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, t. 9, p. 695, 1973.
- [74] E. V. Dehmlow ir H. J. Schulz, *Tetrahedron Letters*, t. 26, pp. 4903 - 4906, 1985.
- [75] M. K. Ehlert, S. J. Rettig, A. Storr, R. C. Thompson ir J. Trotter, *Can. J. Chem.*, t. 69, pp. 432-439, 1991.
- [76] H. Reimlinger, A. Overstraeten ir H. G. Viehe, *Chemische Berichte*, t. 94, nr. 4, pp. 1036-1041, 1961.
- [77] R. Miethchen, R. Randow, R. Listemann, J. Hildebrandt ir K. Kohlheim, *J. f. prakt. Chem.*, pp. 799 - 805, 1989.
- [78] C. He, J. Zhang ir J. M. Shreeve, *Chem. Eur. J.*, t. 19, nr. 23, pp. 7503-7599, 2013.

- [79] D. Giles, E. W. Parnell ir J. D. Renwick, *J. Chem. Soc. (C)*, pp. 1179 - 1184, 1966.
- [80] L. Birkofer ir M. Franz, *Chemische Berichte*, t. 100, nr. 8, pp. 2681-2684, 1967.
- [81] V. M. Vinogradov, T. I. Cherkasov, I. L. Dalinger ir S. A. Shevelev, *Russian Chemical Bulletin*, t. 42, pp. 1552-1554, 1993.
- [82] C. Kashima, S. Tsuruoka ir S. Mizuhara, *Tetrahedron*, t. 55, pp. 14679-14688, 1998.
- [83] S. Trofimenko, *JACS*, pp. 5118-5126, 1970.

Disertacijos tema paskelbtų publikacijų sąrašas

Straipsniai ISI referuojamuose žurnaluose:

1. I. Cikotienė, R. Sazinas, R. Mazeikaite, L. Labanauskas. Unexpected regioselectivity in cycloisomerization of 2-alkynyl-3-nitro-thiophenes. *SynLett.*, 20, 3027-3030 (2010).
2. L. Labanauskas, R. Mazeikaite, G. Urbelis, O. Gedrimaitė, J. Sudzius, I. Cikotienė. Synthesis of 1-substituted 4-[4-(1*H*-indol-3-yl)butyl]piperazines. *ARKIVOC*, iv, 363-376 (2013).
3. R. Mazeikaite, J. Sudzius, G. Urbelis, L. Labanauskas. Synthesis of substituted-3-iodo-1*H*-pyrazole derivatives and their further modification under Sonogashira cross-coupling reaction conditions. *ARKIVOC*, vi, 54-71 (2014).

Tarptautinių ir nacionalinių konferencijų pranešimų medžiagoje:

1. R. Mažeikaitė, L. Labanauskas, O. Gedrimaitė. 3-(4-Piperazinil-1-ilbutil)-1*H*-indolo darinių sintezė. „Organinė Chemija“ mokslinės konferencijos: chemija ir cheminė technologija pranešimų medžiaga, p. 7, 2011 m. Kaunas, Lietuva.
2. R. Mažeikaitė, L. Labanauskas, G. Urbelis, R. Striela, J. Sūdžius, B. Ugrak. 3- ir 5- pakeistų pirazolo darinių sintezės būdų paieška. *Organinė Chemija*, mokslinės konferencijos: chemija ir cheminė technologija pranešimų medžiaga, p. 9, 2012 m. Kaunas, Lietuva.
3. R. Mažeikaitė, L. Labanauskas, J. Sūdžius, G. Urbelis, R. Striela. Development of synthetic methods for pyrazole and pyridine derivatives. International Conference on Organic Synthesis: *Balticum Organicum Syntheticum 2012*. Program and Abstracts, p. 117, 2012 m. Tallin, Estonia.
4. R. Mažeikaitė, L. Labanauskas, G. Urbelis, I. Čikotienė. Pakeistų pirazolo darinių sintezė pritaikant paladžio katalizuojamas reakcijas. *Organinė*

Chemija, mokslinės konferencijos pranešimų medžiaga, p. 65, 2013 m. Kaunas, Lietuva.

5. R. Mažeikaitė, L. Labanauskas, G. Urbelis, J. Sūdžius. Synthesis of substituted 2-(1*H*-pyrazol-3(5)-yl)pyridine compounds via Negishi cross coupling reaction. Tarptautinė konferencija “Chemija 2013”, tezių elektroninė versija (atskiri tezių dokumentai be puslapių) 2013 m. Vilnius, Lietuva.
6. R. Mažeikaitė, L. Labanauskas, G. Urbelis, J. Sudzius. Synthesis of substituted 1-(1-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazole derivatives and their reactions in Sonogashira cross coupling reaction. International Conference of Lithuania Chemical Society “Chemistry and Chemical technology”, Conference proceedings, electronic version, p. 263, 2014 m., Kaunas, Lietuva.
7. Mažeikaitė R., Labanauskas L., Sūdžius J., Urbelis G., Striela R. Synthesis of substituted-3/4-halogeno pyrazole derivatives and their application in palladium-catalyzed reactions. 8th Biennial International conference on Organic Synthesis: Balticum Organicum Syntheticum. Program and Abstract book, p. 98, 2014 m. Vilnius, Lietuva.

Žodiniai pranešimai Valstybinio mokslinių tyrimų instituto Fizinių ir technologijos mokslų centro doktorantų ir jaunųjų mokslininkų konferencijoje FizTech:

1. R. Mažeikaitė, L. Labanauskas. Tiofeno, piridino ir indolo darinių sintezė. 1-oji FTMC doktorantų ir jaunųjų mokslininkų konferencija FizTech 2010, tezių elektroninė versija p. 36. 2010 m., Vilnius, Lietuva.
2. R. Mažeikaitė, L. Labanauskas. 3-[4-(Piperazinil-1-il)butil]-1*H*-indolo piperazino žiedo NH grupės funkcionalizavimas. 2-oji FTMC doktorantų ir jaunųjų mokslininkų konferencija FizTech 2011, tezių elektroninė versija, p. 29. 2011 m., Vilnius, Lietuva.
3. R. Mažeikaitė, L. Labanauskas. 3- Ir 5-arilpirazolo darinių sintezės būdų paieška. 3-oji FTMC doktorantų ir jaunųjų mokslininkų konferencija FizTech 2012, tezių elektroninė versija, p. 12. 2012 m., Vilnius, Lietuva.

Curriculum vitae

Vardas, Pavardė: Rita Mažeikaitė

Gimimo data: 1985 metai 28 Kovo, Veiveriai, Prienų rajonas

Išsilavinimas:

2003 Baigta Veiverių Tomo Žilinsko vidurinė mokykla (nuo 2006 metų mokyklai suteiktas gimnazijos statusas).

2003 – 2007 Vilniaus Universitetas, Chemijos fakultetas, bakalauro laipsnis.

2007 – 2009 Vilniaus Universitetas, Chemijos fakultetas, magistro laipsnis.

2010 – 2014 Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Fizinių ir technologijos mokslų centras, Chemijos institutas, doktorantūros studijos.

Darbo patirtis:

2009 05 – 2014 10 Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Fizinių ir technologijos mokslų centras, Chemijos institutas, inžinierė.

2014 10 – dabar Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Fizinių ir technologijos mokslų centras, Chemijos institutas, jaunesnioji mokslo darbuotoja.

2011 11 – dabar UAB “Crea-Chim”, vadybininkė.

Kalbos:

Anglų, Rusų (pagrindai).