

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**



МАТЕРІАЛИ

101 – ї

підсумкової наукової конференції

професорсько-викладацького персоналу

Вищого державного навчального закладу України

«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

10, 12, 17 лютого 2020 року

Чернівці – 2020

УДК 001:378.12(477.85)

ББК 72:74.58

М 34

Матеріали 101 – ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 р.) – Чернівці: Медуніверситет, 2020. – 488 с. іл.

ББК 72:74.58

У збірнику представлені матеріали 101 – ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м.Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 р.) із стилістикою та орфографією у авторській редакції. Публікації присвячені актуальним проблемам фундаментальної, теоретичної та клінічної медицини.

Загальна редакція: професор Бойчук Т.М., професор Іващук О.І.,
доцент Безрук В.В.

Наукові рецензенти:

професор Братенко М.К.

професор Булик Р.Є.

професор Гринчук Ф.В.

професор Давиденко І.С.

професор Дейнека С.Є.

професор Денисенко О.І.

професор Заморський І.І.

професор Колоскова О.К.

професор Коновчук В.М.

професор Пенішкевич Я.І.

професор Сидорчук Л.П.

професор Слободян О.М.

професор Ткачук С.С.

професор Тодоріко Л.Д.

професор Юзько О.М.

професор Годованець О.І.

ISBN 978-966-697-843-4

© Буковинський державний медичний
університет, 2020



хронобіологічної організації та участі в цьому шишкоподібного тіла, яке світлові сигнали перетворює в гуморальні і завдяки цьому має здатність регулювати біоритми ниркових процесів.

СЕКЦІЯ 5 АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

Barus M.M.

IMPROVED METHOD FOR THE SYNTHESIS OF 1-ARYL-4-FORMYLPYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACIDS

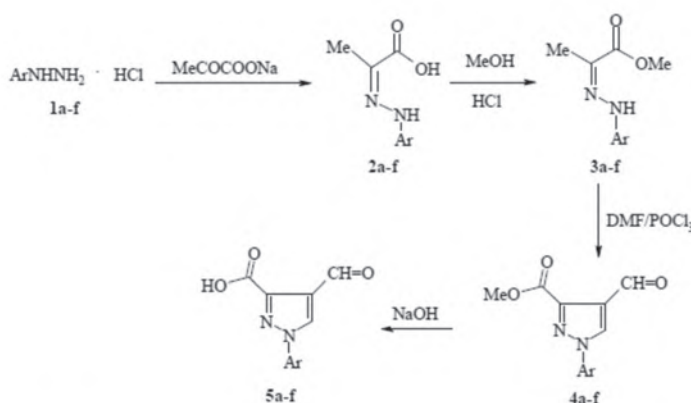
*Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry
Higher State Educational Institution of Ukraine
«Bukovinian State Medical University»*

Polyfunctional pyrazole-3-carboxylic acids are of interest for chemical and biological investigation. In particular, esters and amides of 4-halo(nitro)-1-glucosylpyrazole-3-carboxylic acid show clear antiviral and antitumor activity. Fungicidal activity has been observed in 1-(2,4-dinitrophenyl)-4-formylpyrazole-3-carboxylate which have also been used in the synthesis of the potential calcium channel blockers 4-(3-carboxypyrazol-4-yl)-1,4-dihydropyridines.

The synthesis of a series of 5-substituted 4-formylpyrazole-3-carboxylic acids *via* formylation of the corresponding 3-ethoxycarbonylpyrazol-5-ones and also by reduction of 4-[oxo(phenyl)acetyl]-1,5-diphenyl-pyrazole-3-carboxylic acid, or of a Vilsmeier-Haack reagent of 4-formylpyrazole-3-carboxylic acid is limited to examples using only the 4-nitro- and 2,4-dinitrophenylhydrazones of alkyl pyruvate and, because of the marked acceptor properties of the aryl substituents, its universality cannot be judged. It should also be noted that the N-arylhydrazones of pyruvates are generally obtained from acids least stable on storage with subsequent esterification of the carboxyl group.

In this study we have carried out an improved method for synthesizing pyruvic acid N-arylhydrazones. It was found that the stable and cheap sodium salt could be used in place of the acid and this readily reacts with the arylhydrazine hydrochlorides **1a-f** in aqueous solution to give the hydrazones **2a-f**. Without further purification the latter were treated with a solution of HCl in methanol to form the methyl pyruvate hydrazones **3a-f**.

Scheme



Under Vilsmeier-Haack conditions compounds **3a-f** are cyclized to the methyl 1-aryl-4-formylpyrazole-3-carboxylates **4a-f**. By analogy with methyl ketone hydrazones it is likely that initial attack by the Vilsmeier-Haack reagent occurs at the most nucleophilic nitrogen atom of the hydrazones **3a-f** with a subsequent C-formylation of the methyl group to form the pyrazole ring functionalized by an N,N-dimethyliminium group.

Hydrolysis of the latter gives the target aldehydes **4a-f** in 74-81% yields. It should also be noticed that, in contrast to the 4-nitro- and 2,4-dinitrophenylhydrazones of the alkyl pyruvates,



compounds **3a-f** can be used with a 2.5-fold rather than 8-fold excess of POCl_3 and reaction time is shortened from 4 to 2 h.

Since a carboxyl function is more acceptable than an ester for subsequent modification the esters **4a-f** were converted using basic hydrolysis to the acids **5a-f** in close to quantitative yields. Moreover, in the case of compound **4e** the aryl substituent ester group is also hydrolyzed to form the diacid **5e**.

Bratenko M.K.

**MODERN ORGANIC SYNTHESIS OF
 PYRAZOLO[3,4-*e*][1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]DIAZEPINE-3-CARBOXAMIDES**

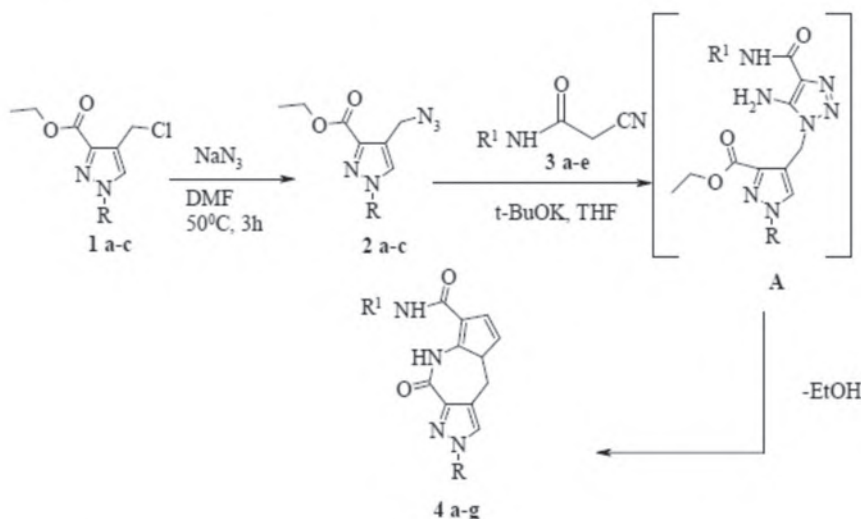
*Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry
 Higher State Educational Institution of Ukraine*

«Bukovinian State Medical University»

Tandem reactions are an effective tool in modern organic synthesis that has been successfully used to construct a variety of acyclic, carbo- and heterocyclic systems. In the field of heterocyclic compound chemistry, for instance, tandem condensation of alkyl 2-azidobenzoates with activated acetonitriles is a basis for efficient synthesis of [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinazoline derivatives, such as the known selective serotonin 5-HT₆ receptor antagonists and inhibitors of the biosynthesis of teichoic acid, a component of a cell wall of many gram-positive bacteria. Among the azidobenzoate pyrazole analogs such transformations are described only for ethyl 5-azido-1-methyl-4-pyrazolecarboxylate, reaction of which with activated nitriles gave 3-substituted pyrazolo[4,3-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. To us it seemed worthwhile to exploit the synthetic potential of tandem reactions of other pyrazole functional derivatives with cyanoacetic acid amides to obtain new condensed heterocyclic compounds.

In this work, 4-(azidomethyl) pyrazole-3-carboxylic acid esters **2a-c**, formed in essentially quantitative yields by reacting 4-chloromethylpyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester **1a-c** with sodium azide in DMF solution at 50°C, were studied as potential substrates for tandem condensation reactions.

Scheme



1a, 2a, 4a,b R = Me; 1b, 2b, 4c-e R = Ph; 1c, 2c, 4f,g R = 4-BrC₆H₄; 3a, 4c R₁ = H;
 3b, 4d R₁ = Ph; 3c, 4a R₁ = 4-ClC₆H₄; 3d, 4b,e,f R₁ = 4-MeC₆H₄; 3e, 4g R₁ = 4-MeOC₆H₄

A characteristic of compounds **2a-c** is the location of the azide group in the γ -position relative to the ester group, which is an important prerequisite for the formation of a seven-membered heterocyclic system. Of the compounds with this placement of substituents, only 2-azidobenzylacetate have been previously used in cyclocondensation with cyanoacetamide.