

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"

БРАТЕНКО

Михайло Калінінович

УДК 547.491.4+547.771+547.239.1+547.775+547.779

4-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ ПІРАЗОЛИ

02.00.03- органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Львів-2010

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий консультант:

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

Офіційні опоненти:

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

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

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

Захист відбудеться "26" квітня 2010 р. о 14 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" (79013, Львів, пл. Св.Юра 3/4, ауд. 240)

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

Автореферат розісланий "22" березня 2010 р.

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

Скорохода В.Й.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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

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

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

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

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

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

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Загальний обсяг дисертації складає 371 сторінку.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 1,3-ДИЗАМІЩЕНИХ 4-ПІРАЗОЛКАРБАЛЬДЕГІДІВ

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

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

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

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

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

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

Підвищена цікавість до гетериламінометилфосфонових кислот, яка в значній мірі обумовлена їх використанням для отримання пептидилфосфонатів стала спонукальним моментом для дослідження приєднання до азометинів **1.6** діетилфосфіту, яке практично завершується протягом 4 год при кип'ятінні реагентів у толуолі. Кислотним гідролізом первинних продуктів – діетилових естерів бензиламіно(4-піразоліл)метилфосфонових кислот - синтезовані відповідні метилфосфонові кислоти **1.14**. В свою

чергу, приєднання тіогліколевої кислоти до азометинів **1.6** супроводжується внутрішньомолекулярним ацилюванням аміногрупи з утворенням ансамблів **1.15** із піразольного та тіазолідинового циклів.

При використанні в аналогічній реакції біс(імінів) **1.16**, синтезованих із альдегідів **1.1** були одержані біс(тіазолідони) **1.17**, характерною особливістю ЯМР¹H спектрів яких є подвоєння практично всіх сигналів. Така спектральна картина наочно підтверджує їх існування у вигляді двох діастереомерів, співвідношення між якими визначено нами на основі порівняння інтенсивності синглетів протонів у положенні 2 тіазолідинових циклів. Характерно, що різниця в хімічних зсувах таких протонів залежить від довжини поліметиленового містка, який з'єднує тіазолідинові фрагменти. Зокрема, у випадку $n=2$, вона становить 0.18-0.24 м.ч., натомість, для сполук з $n=3$, це значення зменшуються до 0,02-0,04 м.ч., що свідчить про „згасання” діастереомерності у міру віддалення між собою асиметричних центрів молекули.

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

Зважаючи на значний синтетичний потенціал субстратів реакції Міхаеля 4-піразолкарбальдегіди **1.1**, **1.2** були випробувані в конденсації з C-нуклеофільними реагентами – похідними ціаноцтової кислоти (етилним естером, амідом, тіоамідом та малонодинітрилом). Знайдено, що при нагріванні реагентів в етанолі у присутності каталітичної кількості піперидину з високими виходами утворюються поліфункціональні піразолілалкени **1.21**. 4-Піразолілкарбальдегіди **1.1** та **1.2** також відносно гладко конденсуються і з циклічними СН-кислотами: барбітуровою та тіо-барбітуровою кислотами у водно-оцтовому середовищі, а з N-етилроданіном, 1-феніл-3-метилпіразолоном та N-фенілтіогідантоїном у спирті у присутності піперидину з утворенням дигетерилалкенів **1.22**.

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

Відомо, що 1,3,5-триарилпіразоліни є активаторами органічних сцинтиляторів, які не вимагають присутності зміщувачів спектру і знаходять застосування в люмінісцентних фарбоутворюючих композиціях як донори енергії спектрального збудження. Використовуючи синтетичні можливості

фрагменту $-C(O)-CH=CH-$ піразоловмісних кетонів **1.21** доцільно було синтезувати нові типи гетероциклічних ансамблів. Знайдено, що піразолілівнілкетони **1.21** реагують з фенілгідразином при кип'ятінні в оцтовій кислоті з утворенням 5-(1-феніл-3-арил(гетерил)-4-піразоліл)-2-піразолінів **1.24** з виходами 41-58%. В свою чергу, окислювальною циклізацією оксимів ненасичених кетонів **1.25** системою $I_2-KI-NaHCO_3$ в киплячому ДМФА одержані 5-піразолілзаміщені ізоксазоли **1.26**.

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

В останні десятиріччя похідні 3,4-дигідропіримідинів набули важливого значення в технології раціонального пошуку нових типів низькомолекулярних біорегуляторів. Однак, до наших досліджень сполуки такого типу із біофорним піразоловмісним фрагментом залишались невідомими. Нами знайдені умови, при яких піразолкарбальдегіди **1.1** вступають в мультикомпонентну конденсацію з β -кетоестерами та (тіо)сечовиною. Показано, що використання в цій реакції каталізатора $FeCl_3$ приводить до 4-піразолілзаміщених 3,4-дигідропіридинів **1.28** з виходами 52-66%.

4-ПІРАЗОЛКАРБОНОВІ КИСЛОТИ, ЇХ АНАЛОГИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОХІДНІ

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

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

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

нуклеофільних реагентів до електрофільної галогенокарбонільної групи затруднений.

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

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

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

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

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

Наявність у структурі 1-арил-3-бензоїлпіразол-4-карбонових кислот **2.2** двох електрофільних груп створює сприятливі умови для їх подальшого використання в ролі перспективних попередників гетероциклізацій. Зокрема, з метою анелювання піразольного циклу по грані *c* був

здійснений ланцюг перетворень кислот через хлорангідриди **2.17** до естерів **2.18**, конденсація яких з гідразингідратом або заміщеними гідразинами супроводжується утворенням раніше невідомих 1,6-дигідропіразоло[3,4-d]піридазинів **2.19**. При нагріванні оксимів **2.20** з тіонілхлоридом в толуолі має місце внутрішньомолекулярна конденсація оксимної та карбоксильної груп, результатом чого є утворення похідних гетероциклічної системи 2-арил-7-фенілпіразоло[3,4-d][1,2]оксазин-4Н(2Н)ону **2.21**.

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

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

Методом ЯМР¹Н та ІЧ спектроскопії встановлено, що піразолілпіровиноградні кислоти **2.22** як у розчині, так і у твердому стані існують у вигляді α -гідроксопропенових кислот **2.22б** що, найімовірніше, пов'язано із участю протона гідроксигрупи в утворенні внутрішньомолекулярного зв'язку.

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

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

Кислоти **2.25** існують у формі Е-ізомерів, що підтверджується наявністю в спектрах ЯМР¹Н в діапазоні 6.36-6.53 м.ч. дублета α -протона подвійного зв'язку з КССВ 17-18 Гц, при цьому дублетний сигнал β -протона подвійного зв'язку потрапляє в область поглинання ароматичних замісників у піразольному циклі.

3-(Піразол-4-іл)пропенові кислоти **2.25** є зручними вихідними сполуками для отримання 3-піразолілпропінових кислот, інформація про які у літературі обмежена прикладами двох сполук – 3-(1-фенілпіразол-іл)- і 3-(3,5-диметил-1-фенілпіразол-4-іл)пропіновою кислотами. Нами знайде-

но, що дегідробромування 2-бром-3-піразол-4-іл)акрилових кислот **2.26**, синтезованих бромованням у хлороформі кислот **2.25** 10%-ним розчином гідроксиду калію, приводить до 3-(1-феніл-3-арилпіразол-4-іл)пропінових кислот **2.27**.

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

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

Ненасичені кислоти **2.25** виявились ефективними системами для нового процесу анілювання *d*-грані піразолу тіофеновим циклом. Знайдено, що їх нагрівання з 5-ти кратною кількістю тіонілхлориду в присутності ТЕБАХ при 160°C приводить до хлорангідридів 4-хлоро-1*H*-тіено[2,3-*d*]піразол-5-карбонових кислот **2.29** з виходами 43-65%. Такого роду взаємодія, яка, найімовірніше, здійснюється через інтермедіати **A-B**, є раніше невідомим прикладом участі в процесі циклоутворення низькоелектрофільного положення 5 піразольного циклу.

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

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

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 4-МЕТИЛФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПІРАЗОЛІВ

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

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

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

При дослідженні реакції 4-хлорометилпіразолів **3.2** з тіоціанатом натрію в киплячому ацетоні встановлено, що незважаючи на амбідентний характер нуклеофіла, вона перебігає регіоселективно і супроводжується утворенням 4-тіоціанатометилпіразолів **3.7**. Будова останніх підтверджена ІЧ спектрами в яких присутня смуга низької інтенсивності валентних коливань групи SCN в області 2160-2170 см⁻¹. 4-Тіоціанатометилпіразоли **3.7** при нагріванні в киплячому ксилолі ізомеризуються до 4-ізотіоціанатометилпіразолів **3.8**, які без додаткової очистки взаємодією з амінами та гідразинами перетворені у відповідні тіосечовини і тіосемикарбази **3.9**.

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

Характерною для сульфінілоцтових кислот **3.11** є нееквівалентність протонів обидвох метиленових груп, що обумовлено асиметричною природою сульфоксильної групи. В спектрах ЯМР¹H вони проявляються у вигляді двох дублетів АВ-системи в діапазонах 3.63-3.98 м.ч. і 4.25-4.36 м.ч. відповідно. В той же час протони метиленових груп кислот **3.10** і **3.12** прописуються в спектрах ЯМР¹H у вигляді синглетів.

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

З врахуванням того, що гетерилметилізоціанати є малодослідженими, але водночас і високореакційними гетерокумуленами, ми використали

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

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

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

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

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

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

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

БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 4-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПІРАЗОЛІВ

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

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

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

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

ВИСНОВКИ

1. Розроблені концептуальні засади наукового напрямку „Хімія 4-карбофункціоналізованих піразолів”, що включає створення нових та вдосконалення відомих методів отримання піразольних систем із різноманітними функціональними угрупованнями в положенні 4 циклу, обґрунтування та реалізацію оригінальних підходів до синтезу на їх основі гетероциклічних ансамблів та конденсованих гетероциклів.

2. Встановлено, що реакція Вільсмейєра-Хаака гідразонів арил-, гетерил-, ароїлметилкетонів є ефективним інструментом для одержання 3-арил(гетарил-, ароїл)-4-формілпіразолів. Оптимізовані умови та запропонована нова схема її перебігу.
3. Показано, що продукти конденсації 3-арил(гетарил)піразол-4-карбальдегідів із амінами – відповідні 4-імінопіразоли – можуть бути успішно використані для добування нових похідних піразолілметиламінів, піразоліл-4-амінометилфосфонових кислот та (піразол-4-іл)тіазолідинів. Циклоконденсація 3-бензоїл-4-формілпіразолів із гідразингідратом рекомендована як простий спосіб синтезу похідних піразоло[3,4-d]піридазинів.
4. Встановлено, що поліфункціональні (піразол-4-іл)алкени, отримані взаємодією піразол-4-карбальдегідів із C-нуклеофільними реагентами, є важливими попередниками в синтезі конденсованих піроло[2,3-d]піразолів та гетероциклічних ансамблів 5-(піразол-4-іл)-2-піразолінів, 4-(5-ізоксазоліл)піразолів, (піразол-4-іл)-3,4-дигідропіримідин-2-онів.
5. Розроблено та оптимізовано препаративні способи синтезу низки піразоловмісних карбонових кислот. Окисненням піразол-4-карбальдегідів перманганатом калію в системі піридин-вода та гідролітичним розщепленням 4-ціанопіразолів отримані піразол-4-карбонові кислоти. Гідролізом (піразол-4-іл)азлактонів з подальшим окисненням α -гідрокси- β -піразолілакрилових кислот або ж гідролізом 4-ціанометилпіразолів одержані піразол-4-оцтові кислоти. Конденсацією піразол-4-карбальдегідів з маленовою кислотою як в класичних умовах реакції Кновенагеля, так і в умовах мікрохвильової активації добути 3-(піразол-4-іл)пропенові кислоти. Дегідробромованням 2-бром-3-(піразол-4-іл)пропенових кислот синтезовані 3-(піразол-4-іл)пропінові кислоти.
6. На основі піразол-4-карбонових кислот синтезовані нові високоелектрофільні реагенти – 4-ізоціанатопіразоли і 4-карбонілізотіоціанатопіразоли та вивчені їх реакції з типовими нуклеофілами. Серед їх продуктів – N-(4-піразолілкарбоніл)-N'-(3-метилізоксазол-5-іл)тіосечовин – знайдено нове перегрупування в N-(3-ацетоніл-1,2,4-тіадіазол)-5-іл)-4-карбоксаміди.
7. Знайдено нові термічні внутрішньомолекулярні циклізації 3-(1-нафтил)-1-фенілпіразол-4-карбоненової кислоти та її хлорангідриду до 4-оксо-2-фенілфеналено[1,2-с]піразолу, а також до 2H-бензо[h]піразоло[4,3-с]ізохіноліну. Запропоновано зручний синтетичний підхід до хлорангідридів 3-арил-4-хлоро-1H-тієно[2,3-d]піразолкарбонових кислот, який ґрунтується на каталітичній конденсації піразол-4-пропенових кислот з тіонілхлоридом.
8. Відновленням 2-бензоїл-3-(піразол-4)пропенових кислот за допомогою системи фосфор-йодистоводнева кислота синтезовані раніше невідомі 2-аміно-3-(піразол-4)пропанові кислоти. Для їх аналогів – 2-оксо-3-(піразол-4)пропанових кислот виявлено факт

кетоснольної таутомерії.

9. У синтетичну практику гетероциклічних сполук введені зручні та доступні реагенти – 4-хлорометилпіразоли, які двостадійним перетворенням легко отримуються із відповідних піразол-4-карбальдегідів. Показана їх висока алкілююча здатність по відношенню до низки Р, S, N-нуклеофілів і розроблені способи одержання відповідних піразоловмісних фосфонієвих солей, тіолів, тіо(ізотіо)ціанатів, азидів, нітрилів та імідів.
10. Розроблено препаративні методики синтезу 3-х типів 4-амінометилпіразолів: первинних – відновленням 3-арил(гетерил)-4-азидометилпіразолів нікелем Ренея або гідразінолізом N-[3-арил(гетерил)-4-піразолілметил]фталімідів; вторинних – відновленням N-алкілпіразолальдмінів; третинних – алкілюванням N-метил-N-піразолілметиламінів формальдегідом в мурашиній кислоті або видозміненою реакцією Лейкарта-Валлаха.
11. Хімічною модифікацією 4-амінометилпіразолів отримані нові високоелектрофільні 4-метилізо(тіо)ціанатопіразоли та низка їх потенційних біоактивних похідних – аміді, сульфаміді, тіосечовини та четвертинні амонійні солі.
12. Знайдена нова внутрішньомолекулярна циклоконденсація N-акіл-[3-(2-хлорофеніл)-4-піразоліл]метиламінів до похідних гетероциклічної системи 4,5-дигідро-2H-піразоло[3,4-с]хіноліну, яка є реалізацією принципу амінування *орто*-хлорозаміщеного фенільного ядра.
13. Серед синтезованих 4-карбофункціональних піразолів та їх похідних виявлені сполуки із бактерицидною, мембраностабілізуючою, гербіцидною та рістстимулюючою дією. З'ясовано певні закономірності між їх структурою та біологічною активністю.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вовк М. В. 4-Функціонально заміщені піразоли / М. В. Вовк, **М. К. Братенко**, В. О. Черноус. – Чернівці: Прут, 2008. – 285 с. – ISBN 978-960-560-426-6.
Внесок дисертанта: підготовка розділів I, IX та X монографії.
2. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. I. 3-Гетерил-4-формилпиразолы / М. К. Братенко, И. Н. Чернюк, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 1997. – Т. 33, Вып. 9. – С. 1368–1370.
Внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних.
3. **Братенко М. К.** Синтез и антимикробная активность N-ацилгидразонов 4-формилпиразола / М.К. Братенко, Н.П. Волошин, И.О. Петруник, Д.М. Ливак, М.В. Вовк // Хим.-фарм. журн. – 1998. – №6. – С.29–30.
Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, інтерпретація

спектральних даних, підготовка первинного варіанту статті.

4. **Братенко М. К.** Синтез и противомикробная активность новых азометинов, полученных из 4-формил-1-фенил-3-арил(гетерил)пиразолов / М.К. Братенко, И.И. Сидорчук, М.В. Халатурник, М.В. Вовк // Хим.-фарм. журн. – 1999. – №2. – С.24–25.
Внесок дисертанта: синтез вихідних сполук, інтерпретація спектральних даних.
5. **Братенко М. К.** Полифункциональные пиразолы. 1. Синтез 3-арил-4-формил-1-(2-цианоетил)пиразолов и их 3-(5-метилфурил-2) замещенного аналога / М.К. Братенко, В.А. Черноус, Н.П. Волошин, М.В. Вовк // Химия гетероцикл. соед.– 1999. – №9. – С.1219–1221.
Внесок дисертанта: інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.
6. **Братенко М.К.** Синтез, протигрибкова і протимікробна активність гідразонів та азинів 1-феніл-3-Р-4-формілпіразолу / М. К. Братенко, М. В. Вовк, І. Й. Сидорчук // Фарм. журн. – 1999. – №1. – С.68 –71.
Внесок дисертанта: синтез сполук для біодосліджень, інтерпретація спектральних даних.
7. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. II. Синтез и термическая циклизация метил-2-азидо-3-[3-арил(гетерил)-4-пиразолил]акрилатов / М.К. Братенко, М.В. Вовк, В.А. Черноус, Н.В. Мельниченко / Журн. орган. химии. – 1999. – Т.35, вып.12. – С.1849 –1851.
Внесок дисертанта: синтез цільових сполук, аналіз спектральних даних.
8. **Братенко М. К.** Синтез, фізико-хімічні властивості та проти-бактеріальна активність нових піразол-4-іден похідних димедону і 3-фенілтіогідантоїну / М.К. Братенко, М.В. Вовк, В.О. Черноус, Н.П. Волошин, І.Й. Сидорчук // Фарм. журн. – 1999. – Т.35, №4. – С.58 –60.
Внесок дисертанта: синтез частини сполук, інтерпретація спектральних даних.
9. **Братенко М. К.** Синтез та протимікробна активність несиметричних азинів 1-(2-ціанетил)-3-(гет)арил-4-формілпіразолу і 2-тіазолідин-4-ону / М.К. Братенко, В.О Черноус., Н.П. Волошин, М.В. Вовк // Фізіол. актив. речовини. – 1999. – Т.2, №28. – С.20 – 22.
Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.
10. **Братенко М. К.** 1,4-Ди(1-фенил-4-формилпиразол-3-ил)бензол / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. К. Вовк // Укр. хим. журн. – 2000. – Т.66, №1. – С.53-55.
Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, підготовка первинного варіанту статті.
11. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. III. 3-Арил(гетерил)пиразол-4-карбоновые кислоты и их производные / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2001. – Т.37, вып.4. – С.587 – 590.
Внесок дисертанта: постановка задачі, інтерпретація спектральних даних, узагальнення отриманих результатів.
12. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. IV. 1-Фенил-3-арил(гетерил)-5-(4-пиразолил)-2-пиразолины / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2001. – Т.37, Вып.4. – С.591-594.

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

13. **Братенко М. К.** Полифункциональные пиразолы. 2. 1-Арил-3-бензоил-4-формил- и 4-карбоксопиразолы / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Химия гетероцикл. соед. – 2001. – №4. – С. 515-517.
Внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.
14. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. V. Бензиламино[3-арил(гетерил-4-пиразолил)]метилфосфоновые кислоты / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии.– 2001. – Т.37, Вып.4. – С. 594-597.
Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, підготовка первинного варіанту статті.
15. Вовк М. В. Внутримолекулярная циклизация 4-изоцианато-3-(2-нафтил)-1-фенил пиразола в условиях реакции Фриделя-Крафтса / М. В. Вовк, Мельниченко Н. В., Черноус В. А., **Братенко М. К.** // Хим. гетероцикл. соед. – 2002. – №9. – С. 1252-1254.
Внесок дисертанта: планування та проведення частини експерименту, аналіз та інтерпретація результатів досліджень.
16. Вовк М. В. 4-Функционально замещенные 3-гетарилпиразолы. VI. 1,3-диарил-4-изоцианатопиразолы / М. В. Вовк, В. А. Черноус, Н. В. Мельниченко, **М. К. Братенко** // Журн. орган. химии. – 2001. – Т. 37, вып. 12. – С. 1828 – 1833.
Внесок дисертанта: планування, аналіз та інтерпретація результатів спектральних даних, написання статті.
17. Черноус В. А. Синтез и антимикробные свойства гидразидов пиразол-4-карбоновых кислот и N-(4-пиразоил)гидразонов ароматических и гетероароматических альдегидов / В.А. Черноус, **М.К. Братенко**, М.В. Вовк, И.И. Сидорчук // Хим.-фарм. журн. - 2001. - Т. 35, №4. -С. 26-28.
Внесок дисертанта: планування та проведення частини експерименту, аналіз та інтерпретація результатів досліджень, написання статті.
18. **Братенко М. К.** Синтез і хімічні перетворення 3-(піридил-3)-4-формілпіразолу та його похідних / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // Укр. хім. журн. – 2002. – Т.68, №5. – С.46-51.
Внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, підготовка первинного варіанту статті.
19. Черноус В. А. 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы VII. 3-Арил (гетерил)1-фенил-4-пиразолкарбонилизотиоцианаты / В.А. Черноус, Мельниченко Н.В., **Братенко М.К.**, Вовк М.В. // Журн. орган. химии. - 2002. - Т. 38, вып. 3. - С. 426-431.
Внесок дисертанта: інтерпретація спектральних даних, підготовка первинного варіанту статті.
20. **Братенко М. К.** Амиди та гідразиди 3-[4-[3-(піридил-3)]піразол]акрилових кислот / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // Укр. хім. журн. – 2002. – Т.68, №72. – С.46-49.
Внесок дисертанта: планування та проведення частини експерименту, аналіз та інтерпретація результатів досліджень.
21. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. VIII. 3-Арил(гетерил)-4-гидрокси (хлор)метилпиразолы / М. К.

- Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2002. – Т.38, №3. – С.432-435.
Внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, підготовка статті до друку.
22. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещённые 3-гетерилпиразолы. IX. 3-Арил(гетерил)-4-тиоло(тиоцианато, изотиоцианато) метилпиразолы / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2002. – Т 38, вып.4. – С.622-626.
Внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, підготовка первинного варіанту статті.
23. Черноус В. А. 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. X. Взаимодействие 3-арил-1- фенил-4-пиразолкарбонилизотиоцианатов с 3-амино-5-метилизоксазолом / В.А. Черноус, Н.В. Мельниченко, **М.К. Братенко**, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2002. - Т.38, вып. 4.- С. 627-629.
Внесок дисертанта: планування, аналіз та інтерпретація результатів спектральних даних, написання статті.
24. **Братенко М. К.** Термическая циклизация 3-(1-нафтил)-1-фенил-4-пиразолкарбоновой кислоты в полифосфорной кислоте / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Химия гетероцикл. соед. - 2002. - № 9. - С. 1311-1312.
Внесок дисертанта: планування частини експерименту, аналіз та інтерпретація результатів досліджень.
25. **Братенко М.К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. XVI. 3-(3-Арил(гетерил)пиразол-4-ил)пропеновые и пропановые кислоты / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2002. – Т.38, вып.8. – С.1223-1229.
Внесок дисертанта: планування експерименту, аналіз та інтерпретація результатів досліджень, написання статті.
26. **Братенко М. К.** Синтез та протимікробні властивості гідрозидів та іліденгідрозидів 2-бензоїламіно-3-(піразол-4-)акрилових кислот / М.К. Братенко, В.О. Черноус, М.В. Вовк, І.Й. Сидорчук // Фарм. журн. – 2002. – № 2. – С.55-59
Внесок дисертанта: планування експерименту, написання первинного варіанту статті.
27. Вовк М. В. Азлактоновий синтез 3-арил(гетерил)піразол-4-оцтових кислот та їх нітрилів / М. В. Вовк, В. О. Черноус, І. Ф. Цимбал, **М. К. Братенко** // Укр. хим. журн. – 2002. – Т.68, №11. – С. 59-64.
Внесок дисертанта: планування експерименту, аналіз результатів досліджень, написання статті.
28. Черноус В. О. Синтез 2-аміно-3-(піразол-4-)пропанових кислот відновленням 2-бензоїламіно-3-(піразол-4-) акрилових кислот / Черноус В. О., **Братенко М. К.**, Вовк М. В. // Укр. хім. журн. – 2002. Т.68, №12. – С.93-94.
Внесок дисертанта: інтерпретація результатів спектральних даних, підготовка первинного варіанту статті.
29. Черноус В. О. Синтез та гербіцидна активність нових 3-арилпіразол-4-карбонових кислот / В.О. Черноус, **М.К. Братенко**, О.М. Букачук Л.Я. Баранова, М.В. Вовк // Фізіол. актив. речовини. – 2002. –Т. 34, №2.

– С. 20-22.

Внесок дисертанта: планування експерименту, написання первинного варіанту статті.

30. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. XII. Хлорангидриды 4-хлортиено[2,3-с]пиразол-5-карбоновых кислот / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2003. – Т.39, вып.6. – С.942-945.

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

31. **Братенко М. К.** Полифункциональные пиразолы. 3. Синтез 3-(3-арил-4-формилпиразол-1-ил)пропановых кислот и их амидов / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Химия гетероцикл. соед. - 2004. - № 10. - С. 1483-1486.

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

32. Chornous V. O. Microwave-assisted synthesis of 3-(4-pyrazolyl)propenoic acids / V. O. Chornous, **М. К. Bratenko**, М. V. Vovk // Synth. Commun. – 2004. – Vol.34, №1. – P.79-83.

Внесок дисертанта: планування експерименту, аналіз та інтерпретація результатів досліджень.

33. **Братенко М.К.** Синтез нових похідних піразоло[3,4-d]піридазину / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. К. Вовк // Журн. орган. фарм. хімії. – 2004. – Т.2, №6. – С.52-55.

Внесок дисертанта: постановка задачі, підготовка статті до друку.

34. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. XIII. 3-Арил(гетерил)-4-(4-пиразолил)-3,4-дигидропиридин-2-(1H)-оны (тионы) / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2005. – Т.41, вып.1. – С.97-98.

Внесок дисертанта: виконання частини досліджень, інтерпретація спектральних даних.

35. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. XIV. N-Бензил-N-[3-арил(гетерил)-4-пиразолил]метанамины и их производные / М.К. Братенко, О.И. Панимарчук, В.А. Черноус, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2005. – Т 41, вып.1. – С. 99-103.

Внесок дисертанта: планування частини експерименту, написання статті.

36. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. XV. 3-Арил(гетерил)-1-фенил-4-пиразолилметиламины и гетерокумулены на их основе / М.К. Братенко, О.И. Панимарчук, Н.В. Мельниченко, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2005. – Т 41, вып.2. – С. 247-251.

Внесок дисертанта: планування, аналіз та інтерпретація результатів спектральних даних, написання статті.

37. **Братенко М. К.** Синтез 2-арил-7-фенілпіразоло-[3,4-d[1,2]оксазин-4-(2H)онів / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // Укр.хім.журн. – 2005. – Т.71, №4. – С.113-115.

Внесок дисертанта: виконання частини досліджень, підготовка статті до друку.

38. Chornous V.O. Convenient method for preparation of 4-amino-3-aryl(hetaryl)-1-phenilpyrazoles / V. O. Chornous, **М. К. Bratenko**, М. V. Vovk // Журн. орган. фарм. хім. – 2005. – Т.3, Вип. 1. – С.3-5.

Внесок дисертанта: планування та проведення частини експерименту, аналіз та інтерпретація результатів досліджень, написання статті.

39. **Братенко М. К.** Синтез і протимікробна активність N[(4-піразоліл)метил] бензолсульфамідів / М.К. Братенко, В.О. Черноус, О.І.Панимарчук, М.В. Вовк, І.П. Бурденюк // Фарм. журн. – 2005. – №3. – С.73-76.

Внесок дисертанта: підготовка первинного варіанту статті.

40. **Братенко М. К.** Синтез и противомикробная активность N-бензил-N-(4-пиразолилметил)бензолсульфамидов / М.К.Братенко, В.А.Черноус, О.И. Панимарчук, М.В. Вовк, И.П. Бурденюк // Хим.-фарм. журн. – 2006. – Т.40, №9. – С. 36-38.

Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, підготовка статті до друку.

41. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3- гетерилпиразолы. XVI. 3-(3-Арилпиразол-4-ил)пропиновые кислоты / Братенко М. К., Черноус В. А., Вовк М. В. // Журн. орган. химии. – 2006. – Т.42, вып.5. – С.719-720.

Внесок дисертанта: підготовка статті до друку.

42. **Братенко М. К.** 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы. XVII. 3-Арил-1-фенил-4-пиразолилметилсульфанил(сульфинил-, сульфони)уксусные кислоты / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2006. – Т 42, вып.5. – С. 721-724.

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

43. Черноус В. О. Синтез 1-арил-4-формилпиразолов из N-арилгидразонов ацетальдегида по Вильсмайеру-Хааку / В. О.Черноус, **М. К. Братенко**, М. В. Вовк // Химия гетероцикл. соед. – 2006. – №9. – С. 1428-1429.

Внесок дисертанта: планування, аналіз та інтерпретація результатів спектральних даних.

44. **Братенко М. К.** Зручний метод синтезу 3-арилпіразол-4-оцтових кислот / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орган. фарм. хімії. – 2005. – Т3, №4. – С. 74-76.

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

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

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

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

Внесок дисертанта: планування експерименту, підготовка первинного варіанту статті.

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

С. 1213-1216.

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

48. Чорноус В. О. Синтез, мембраностабілізуюча та бактерицидна активність четвертинних солей N,N-диметил-N-(піразол-4-іл)метиламінів / В.О. Чорноус, О.І. Панімарчук, **М.К. Братенко**, І.П. Бурденюк, І.Ф. Мешишен, М.В. Вовк // Журн. орган. фарм. хім. – 2007. – Т. 5, № 3(19). – С.16-21.

Внесок дисертанта: планування, аналіз та інтерпретація отриманих результатів.

49. **Братенко М. К.** Синтез і протимікробна дія 1,3-біс(4-піразолілметил)-2-(4-нітрофеніл)імідазолінів та гексагідропіримідинів / М.К. Братенко, О.І. Панімарчук, В.О. Чорноус, М.В. Вовк, І.П. Бурденюк // Фарм. журн. – 2007. – №5. – С.66-70.

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

50. **Братенко М.К.** Синтез та бактерицидні властивості 2-піразолілзаміщених 1,3-тіазолідин-4-онів / М.К. Братенко, О.І. Панімарчук, В.О. Чорноус, М.В. Вовк, І.П. Бурденюк // Фарм. журн.- 2007. - №6.- С. 64-69.

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

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

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

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

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

53. Пат. 82734. Україна. МПК⁷ C07D215/06, C07D231/54. 5-Алкіл-2-феніл-4,4-дигідро-2Н-піразоло[4,3-с]хіноліни та способи їх одержання / Вовк М.В., **Братенко М.К.**, Чорноус В.О.; заявник і патентовласник Інститут органічної хімії НАН України. – №200605951; заявл. 30.05.2006; опубл. 2.05.2008, Бюл. №9. – 4 с.

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

Тези конференцій:

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

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

56. **Братенко М. К.** 3,4-Дикарбонилзамещенные пиразолы / М. К.

- Братенко, В. А. Черноус, М. В. Халатурник, М.В. Вовк // I-ая Всероссийская конференция по химии гетероциклов: Тез. доп. – Суздаль, 2000. – С. 111.
57. Черноус В.А. Синтез пиразолил-4-карбонилзотиоцианатов и их гетероциклизации с енаминами / В.А. Черноус, **М. К. Братенко**, М, В. Вовк, П.В. Присяжнюк // I-ая Всероссийская конференция по химии гетероциклов: Тез. доп. – Суздаль, 2000. – С. 412.
58. **Братенко М. К.** 1,3-Дизаміщені 4-піразолілметилтрифенілфосфонійхлориди / М. К. Братенко, В. О. Черноус, П. В. Присяжнюк, М.В. Вовк // Хімія азотвмісних гетероциклів: Тез. доп. – Харків, 2000. – С. 109.
59. Черноус В. О. Синтез та антимікробна активність гідрзидів 1-феніл-3-арил(гетрил)піразол-4-карбонових кислот і їх похідних / В. О. Черноус, **М. К. Братенко**, І. Й. Сидорчук, М.В. Вовк // Хімія азотвмісних гетероциклів: Тез. доп. – Харків, 2000. – С. 110.
60. **Bratenko M. K.** 4-Isohiocyanatofunctionalized pyrazoles / M. K. Bratenko, V. O. Chornous, M. V. Vovk, V.A. Sukach // The International symposium devoted to the 100 anniversary of academician A. V. Kirsanov: Тез. доп. – Kyiv, 2002. – P. 104.
61. Черноус В. О. Внутрішньомолекулярна циклізація 1-(1-нафтил)-3-(4-піразоліл)попенонів у поліфосфорній кислоті / В. О. Черноус, **М. К. Братенко**, М. В. Вовк, П.В. Присяжнюк // XIX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Львів, 2001. – С. 124.
62. **Братенко М. К.** Синтез та потимікробні властивості нових піразолвмісних гідразонів 5-нітрофурфуролу та ваніліну / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // XIX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Львів, 2001. – С. 270.
63. Вовк М. В. Синтез та властивості гетерокумуленів ряду піразолу / Вовк М. В., Мельниченко Н. В., В. О. Черноус, **М. К. Братенко** // XIX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Львів, 2001. – С. 427.
64. **Братенко М. К.** Новий синтез та деякі перетворення 3-Арил(гетерил)-4-оксиметилпіразолів / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // XIX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Львів, 2001. – С. 446.
65. **Братенко М. К.** Синтез 1-[2-ціано(карбоксі)етил]-4-формілпіразолів / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // XIX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Львів, 2001. – С. 447.
66. **Братенко М. К.** Хімія 4-піразолкарбальдегідів та їх похідних / М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // Актуальні питання органічної та елементоорганічної хімії і аспекти викладання органічної хімії у вищій школі: Тез. доп. – Ніжин, 2002. – С. 25.
67. **Bratenko M. K.** The synthesis of 4-pyrazolmethyamines / M. K. Bratenko, O.I. Panimarchuk, V. O. Chornous, M.V. Vovk // International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles: Тез. доп. – Kharkiv, 2006. – P. 155.
68. **Bratenko M. K.** The aspects of 4-pyrazolecarbaldehydes synthetic use / M.

- K. Bratenko, V. O. Chornous, M. V. Vovk // International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles: Тез. доп. – Kharkiv, 2003. – P. 45.
69. **Братенко М. К.** Синтез потенційних хелатних лігандів – N,N'-біс[феніл(1-арил-4-карбоксіпіразоліл-3-)метил]етилендіамінів / М. К. Братенко, В. О. Чорноус, К. Г. Тащук, М.В. Вовк // XX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Одеса, 2004. – С. 123.
70. **Братенко М. К.** Створення комбінаторної бібліотеки на основі 1-(2-ціанетил)-3-арил(гетерил)піразол-4-карбальдегідів / М. К. Братенко, В. О. Чорноус, П. В. Присяжнюк, М.В. Вовк // XX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Одеса, 2004. – С. 124.
71. Панімарчук О.І. Синтез та бактерицидна активність нових сульфаніламідів ряду піразолу / О. І. Панімарчук, В. О. Чорноус, **М. К. Братенко**, М.В. Вовк // XX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Одеса, 2004. – С. 394.
72. Чорноус В.О. Ефективний синтез 1,3-дизаміщених 4-амінопіразолів / В. О. Чорноус, **М. К. Братенко**, М. В. Вовк // XX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Одеса, 2004. – С. 585.
73. Чорноус В. О. Тіоаміди піразол-4-карбонових та оцтових кислот / В. О. Чорноус, О. І. Панімарчук, **М. К. Братенко**, М.В. Вовк // XX Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Одеса, 2004. – С. 586.
74. **Братенко М. К.** Синтетичний потенціал 4-піразолкарбальдегідів / М. К. Братенко, В. О. Чорноус, М. В. Вовк // Домбровські хімічні читання: Тез. доп. – Чернівці, 2005. – С. 31.
75. Панімарчук О.І. Синтез та бактерицидна активність піразолвмісних четвертинних амонійних солей / О. І. Панімарчук, **М. К. Братенко**, В. О. Чорноус, М.В. Вовк, К.Г. Тащук // Домбровські хімічні читання: Тез. доп. – Чернівці, 2005. – С. 105.
76. **Bratenko M. K.** New method of synthesis of 4,5-dihydro-2,4-pyrazolo[4,3-c]quinolines / M. K. Bratenko, O.I. Panimarchuk, V. O. Chornous, M. V. Vovk // International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles: Тез. доп. – Kharkiv, 2006. – P. 162.
77. Chornous V. O. Synthesis and properties of 1,3-disubstituted 4-pyrazolyldiazonium boronfluorides / V. O. Chornous, O.I. Panimarchuk, **M. K. Bratenko**, M.V. Vovk // International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles: Тез. доп. – Kharkiv, 2006. – P. 163.
78. **Братенко М. К.** 4-Піразолкарбальдегіди як прекурсори в синтезі піразолвмісних гетероциклів / М. К. Братенко, В. О. Чорноус, М. В. Вовк // III Всеукраїнська конференція „Домбровські читання”: Тез. доп. – Тернопіль, 2007. – С. 16.
79. Панімарчук О. І. Синтез і властивості 4-аміно- та 4-метиламінопіразолів / О. І. Панімарчук, **М. К. Братенко**, В. О. Чорноус, М.В. Вовк // III Всеукраїнська конференція „Домбровські читання”: Тез. доп. – Тернопіль, 2007. – С. 27.
80. **Братенко М. К.** Методи синтезу азолів, розділених етиленовим мостиком / М. К. Братенко, В. О. Чорноус, П. В. Присяжнюк // III

- Всеукраїнська конференція „Домбровські читання”: Тез. доп. – Тернопіль, 2007. – С. 58.
81. **Братенко М. К.** Синтез та антимікробні властивості піразолвмісних тіазолінонів / М. К. Братенко, В. О. Чорноус, К. Г. Тащук, І.П. Бурденюк // III Всеукраїнська конференція „Домбровські читання”: Тез. доп. – Тернопіль, 2007. – С. 59.
82. Братенко М. К. Синтез 3-арил-4-(5-ізоксазоліл)піразолів / М. К. Братенко, В. О. Чорноус, М. В. Вовк // XXI Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Чернігів, 2007. – С. 108.
83. Панімарчук О. І. Синтез, бактерицидна та мембраностабілізуюча дія піразолвмісних амонійних солей / О. І. Панімарчук, **М. К. Братенко**, В. О. Чорноус, М.В. Вовк // XXI Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. – Чернігів, 2007. – С. 259.
84. Barus M. M. New 3,4-Bifunctionally substituted pyrazoles / M. M. Barus, **M. K. Bratenko**, K. H. Taschuk, M.V Vovk // V International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles: Тез. доп. – Kharkiv, 2009. – P. 19.
85. Барус М. М. Экологически чистый синтез 1-арил-3,4-пиразолдикарбоновых кислот / М. М. Барус, **М. К. Братенко**, К. Г. Тащук, М.В. Вовк // Новые направления в химии гетероциклических соединений: Тез. доп. – Кисловодск, 2009. – С.261.

АНОТАЦІЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

АННОТАЦІЯ

Братенко М.К. 4-Карбофункціоналізованні піразоли - Рукопись.

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

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

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

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

Разработан удобный и высокопроизводительный подход к синтезу труднодоступных високореакционных 4-хлорметилпиразолов, использование которых позволило впервые получить синтетически перспективные реагенты: 4-пиразолилметил-трифенилфосфониевые соли, -тиолы, -тио(изотио)цианаты, -азиды, -имиды, -изоцианаты, -цианиды и изучить их химические свойства.

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

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

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

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

ANNOTATION

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

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

The dissertation deals with issues of developing an integrated approach to the purposeful transformation carbofunctionalized groups with the pyrazole

nucleus position 4 in order to design biologically active acyclic and heterocyclic ensembles and condensed systems. The following methodology of the use of synthetic 4-fomylpyrazoles and products of their condensation with a N and C nucleophiles for the construction of complex and promising biologically active molecules has been developed: pyrazolo[3,4-d]pyridazines, primary, secondary, tertiary, 4-pyrazolylmethylamines, 4-pyrazolylthiazolidin-4-ones, pyrazolyl-4-aminomethylphosphonic acids, pyrrolo[2, 3-d] pyrazoles, 5-(pyrazol-4-yl)-2-pyrazolines, 4-(5-isoxazole)pyrazoles, (pyrazol-4-yl)-3,4-dihydropyrimidine-2(thiones). Optimized known and developed alternative methods of obtaining high-performance 4-pyrazolecarboxylic, pyrazol-4-acetic, 3-(pyrazol-4-yl)propenoic, 2-[(benzoylamino)pyrazol-4-yl] propanoic, amino-3-(pyrazol-4-yl)propanoic acid. Their chemical properties and the direction of synthetic applications has been studied. It has been established that pyrazole-4-carboxylic acid and 4-aminomethylpyrazoles are convenient systems for basic highly reactive electrophilic reagents: 4-isocyanatopyrazoles 4-isothiocyanatomethylpyrazoles, 4-carbonylisothiocyanatopyrazoles, 4-isothiocyanatomethylpyrazoles. A systematic study of the behavior obtained elektrophyles in relation to the classical nucleophyles has been performed. A convenient and highly productive approach to the synthesis of highly reactive 4-chloromethylpyrazoles, the use of which has allowed for the first time to obtain synthetically promising reagents has been developed: 4-pyrazolylmethyltriphenylphosphones salts, -thiols, thio-(isothio)cyanates, -azido, -imides, isocyanates, -cyanides. A new method for the synthesis of biologically active 4-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-c]quinolines which is based on the intramolecular arylation N-alkyl [3-(2-chlorophenyl)-4-pyrazolyl]methylamine has been developed.

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