

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ХІМІЇ ТА ЕКОЛОГІЇ
Кафедра органічної хімії

Дипломна робота бакалавра

**ГАЛОГЕНО- ТА ХАЛЬКОГЕНО-ІНДУКОВАНА ЦИКЛІЗАЦІЯ 1-
ПЕНТІНІЛПІРАЗОЛ-4-КАРБАЛЬДЕГІДУ**

Виконала:

студентка IV курсу спеціальності 102 Хімія

Костик Аліна Юріївна

Керівник:

д.х.н., проф. Онисько М.Ю.

Рецензент:

к.х.н., доц. Роман Л.Ю.

Ужгород - 2025

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	5
Вступ	6
Розділ 1. Літературний огляд	9
1.1. Кобальт(III)-каталізований синтез індазолів та фуранів через каскади функціоналізації/додавання/циклізації С–Н зв'язку	9
1.2. Про ілюзорний характер о-форміл-азобензенів: використання нуклеофільності азогрупи для циклiзації до похідних індазолу	10
1.3. Купрум-каталізована ізомеризація та циклiзація E/Z-о-галоген-арил N-сульфонiлгiдразонів: зручний доступ до 1H-індазолів	10
1.4. Асиметричний синтез конденсованих поліциклічних індазолів через амінокаталізовану aza-Майкл-аддитивну реакцію/внутрішньомолекулярну циклiзацію.	11
1.5. Селективний синтез індазолів та індолів через циклiзацію алкінів, регульовану різними металами	12
1.6. Регіоселективний синтез 2H-індазолів за допомогою м'якої, одноетапної конденсаційно-редуктивної циклiзації Кадогана	12
1.7. Циклізація о-галогенарил-N-тозилгiдразонів, медійована оксидом міді(I): ефективний синтез індазолів	13
1.8. Регоселективний синтез 1-алкільних або 1-арильних 1H-індазолів через мідь-каталізовані циклiзації 2-галогенарилкарбонових сполук	13
1.9. Синтез 2H-індазолів через тандемну паладій каталізовану крос-куплінг циклiзацію 2-іодоазоаренів та 2-іодоарилтриазенів з ацилдiазаоацетатами	14
1.10. Синтез 1-арильних 1H-індазолів через паладій-каталізоване внутрішньомолекулярне амінування арильних галогенідів	15

1.11. Регіоселективний синтез індазолів, конденсованих з пірононом, через редуktivну циклізацію та вставку алкіну	15
1.12. Базовий каталізований синтез заміщених індазолів за м'яких умов, без використання перехідних металів	16
1.13. Синтез (2H)-індазолів та дігідроксибензодіазинонів через анелювання азобензенів з вініленкарбонатом під каталізом Rh(III)	16
1.14. Синтез гібридних поліциклів, що містять конденсовані гідроксибензофуран та 1H-індазоли, за допомогою доміно-циклізаційної реакції	17
1.15. Новий метод циклізації для конденсованих піразолів, що можна налаштувати для перициклічного або псевдоперициклічного шляху	18
1.16. Мікрохвильовий синтез хіназолінів та дигідрохіназолінів з 2-аміноарилалканонових о-фенілоксимів	19
1.17. Купрум-каталізований синтез конденсованих імідазопіразинових N-оксидних скелетів	19
1.18. “Зворотно-фронтний” синтез поліфункціоналізованих індазолів: нітрометан-опосередковане доміно-бензанельована конденсація о-хлоропіразолілінонів	20
1.19. Розробка піразоло-пірроло-піразинів та піразоло-пірроло-діазепінів через циклізацію, каталізовану AuCl_3 та підтримувану NaNH_2 , з N-пропаргілових піразолів	21
1.20. Циклізація бензімідазолів за допомогою хлориду ртуті під фокусованим мікрохвильовим опроміненням	21
1.21. Синтез за допомогою радикальної циклізації та цитотоксичність високопотужних біоредуктивних аліциклічних кілець, конденсованих з [1,2-a]бензімідазолхінонами	22

1.22. Описано Cu-каталізоване C–H алілювання бензімідазолів з аленами	23
1.23. Синтез хіральних полігідроксильованих бензімідазолів за допомогою тандемної реакції радикальної фрагментації/циклізації	23
1.24. Синтез бензімідазол-конденсованих середньорозмірних N,S-гетероциклів через паладієво-каталізовані циклізації	24
Розділ 2. Обговорення результатів	26
Розділ 3. Експериментальна частина	36
Висновки	39
Summary	40
Список використаних джерел	41

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Hal	Галоген
ДМСО (DMSO)	Диметилсульфоксид
ДМФА (DMF)	Диметилформамід
ІЧ спектр	Інфрачервоний спектр
Тпл	Температура плавлення
Ткип	Температура кипіння
R	Радикал
Me	Метил
Et	Етил
м.ч.	Мільйонні частки
δ	Хімічний зсув
C	Синглет
D	Дублет
T	Триплет
M	Мультиплет
Спектр ЯМР ^1H	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^1H
Спектр ЯМР ^{13}C	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^{13}C

ВСТУП

Актуальність теми. Конденсовані галогеновмісні піразолодіазини проявляють високу біоактивність. Особливе місце займають азолоанельовані піразоли як аналоги бензопіразолопіридазину (нігеліцин), що виділений з природних об'єктів. Синтез таких біциклічних систем на основі азагетероциклів ефективно здійснюється методом електрофільної гетероциклізації алкілненасичених похідних нітрогеновмісних гетероциклів. Тому дослідження регіохімії гетероциклізації алкінільних похідних піразолу є актуальним

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводилось у відповідності з науково-дослідною тематикою кафедри органічної хімії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» та в межах держбюджетної теми «Функціональні та конденсовані азоли і азини як нові високоефективні бактерицидні й фунгіцидні засоби» (ДР-0122U000936) та проєкту НФДУ №216/0176 «Стратегія спрямованого синтезу функціональних халькогенгалогенідних матеріалів для потреб медицини й енергетики».

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є з'ясування закономірностей гетероциклізації 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду під дією галогенів та телургалогенідів, розробка методів синтезу піридазинового циклу, анельованого до піразолу.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати такі завдання:

- 1) синтезувати модельний 1-пентінілпіразол-4-карбальдегід;
- 2) дослідити перебіг реакції електрофільної гетероциклізації 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду під дією таких електрофільних реагентів як галогени (бром, йод, бромід та хлорид йоду) та телургалогенідів;
- 3) визначити регіо- та стереоселективність анелювання нового циклу в залежності від природи електрофільного агента (молекулярний чи гібридний

галоген, телургалогенід) та розробити препаративні методи одержання нових поліциклічних систем на основі піразолу.

Об'єкт дослідження: реакції електрофільної гетероциклізації під дією галогенів та халькогенгалогенідів термінального пентініл заміщеного піразолкарбальдегіду.

Предмет дослідження: 1-пентінілпіразол-4-карбальдегід та його діазиноанельовані похідні.

Методи дослідження: органічний синтез, елементний аналіз, спектральні методи (^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопія, кореляційна спектроскопія).

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлені закономірності електрофільної гетероциклізації 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду під дією галогенів та тетрагалогенідів телуру, розроблені методи синтезу піридазинового циклу, анельованого до піразолу.

Знайдено, що 1-пентінілпіразол-4-карбальдегід ефективно алкілується пентінілмезилатом в присутності основи. Використання пентініл галогенідів зменшує вихід цільового продукту.

Встановлено, що регіохімія процесу галогенування 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду не залежить від виду галогену і приводить до утворення 5-галогенометиліден-2-форміл-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазинієвих солей. Відмінність полягає у виді аніону, зв'язаного з органічним катіоном.

З'ясовано, що процес гетероциклізації 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду під дією тетрагалогенідів телуру залежить від виду галогену в електрофільному реагенті та способу його генерації. При дії телур оксиду в хлороводневій кислоті на пентінільний піразолкарбальдегід селективно утворюється трихлоротелурометиліден заміщений цвітер-іон піразолопіридазинію, а при телуробромованні в таких умовах утворюється продукт приєднання. Натомість, дія телуртетраброміду в ацетонітрилі ефективно циклізує 1-пентінілпіразол-4-карбальдегід.

Доведена стереоселективність електрофільної гетероциклізації 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду з утворенням одного конфігураційного ізомеру.

Практичне значення. На основі реакції електрофільної галогеногетероциклізації розроблено препаративні методи синтезу нових біоперспективних солей – галогенідів піразолопіридазинію.

Апробація роботи. За матеріалами роботи опублікована 3 публікації, з яких 1 наукова стаття у фаховому журнал (науковий вісник УжНУ. Серія Хімія 2025р), 1 тези доповідей української конференції (ХКЧ-2025, м.Харків) та 1 тези доповідей університетської студентської конференції (2025р).

Структура і обсяг роботи. Дипломна робота бакалавра складається із вступу, трьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (26 найменувань), містить 11 рисунків. У першому розділі узагальнено літературні дані по синтезу конденсованих похідних піразолів. Результати власних досліджень викладені у другому розділі, який присвячений електрофільної гетероциклізації 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду під дією молекулярних та гібридних галогенів, телургалогенідів. Третій розділ містить методики синтезу та фізико-хімічні характеристики отриманих сполук. Загальний обсяг роботи складає 44 сторінки.

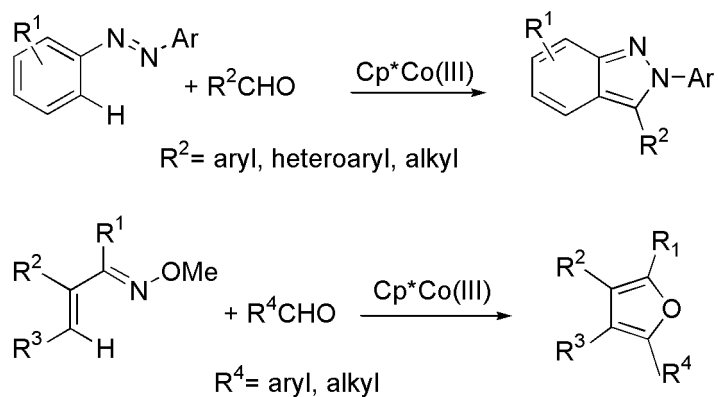
Особистий внесок. Опрацювання літературних даних за темою дипломної роботи бакалавра, проведення експериментальних досліджень, обробка отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків роботи зроблені особисто здобувачем. Постановка задачі та обговорення результатів роботи проведені з науковим керівником, д.х.н., проф. М.Ю. Ониськом.

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

В даному розділі наведено нові дані по синтезу конденсованих діазолів (піразолів, імідазолів). Вказано методи їх метал-каталізованого формування як реакторним способом, так і з використанням принципів «зеленої хімії».

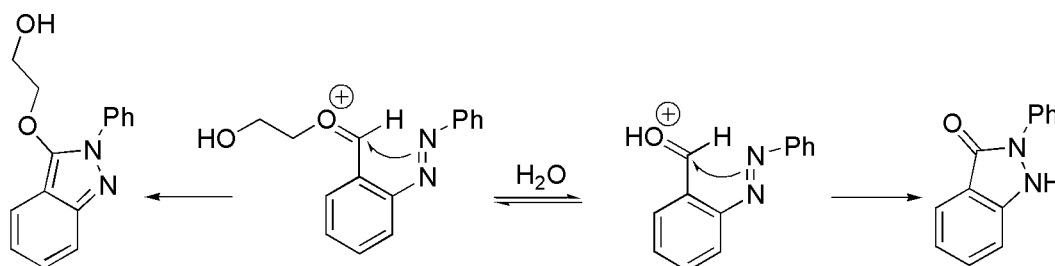
1.1. Кобальт(III)-каталізований синтез індазолів та фуранів через каскади функціоналізації/додавання/циклізації C–H зв'язку

Розробка простих в операційному виконанні та економічно вигідних методів синтезу гетероциклів з доступних початкових сполук є важливою для багатьох галузей науки, таких як фармацевтика, агрохімія та дослідження матеріалів. У цій статті ми презентуємо новий катіонний Co(III)-каталізатор, який стабільний в атмосферних умовах і дозволяє здійснювати одноетапні синтези N-арил-2H-індазолів і фуранів шляхом додавання C–H зв'язків до альдегідів з подальшою циклizaцією та ароматизацією. Для цих процесів необхідна лише мінімальна кількість оцтової кислоти. Синтези таких гетероциклів є першими прикладами використання каталізаторів Co(III) для додавань до альдегідів, причому реакції показані для широкого спектра ароматичних, гетероароматичних і аліфатичних сполук. Процес синтезу як N-арил-2H-індазолів, так і фуранів був успішно проведений на масштабах 20 ммоль і може бути масштабований для більших обсягів. Ці синтези також демонструють використання нових диригуючих груп, які раніше не застосовувалися в каталізаторів Co(III) для функціоналізації C–H зв'язків. Окрім того, синтез фуранів є першим прикладом функціоналізації C–H зв'язків алкенілів за допомогою кобальту(III). [1].



1.2. Про ілюзорний характер о-форміл-азобензенів: використання нуклеофільності азогрупи для циклізації до похідних індазолу

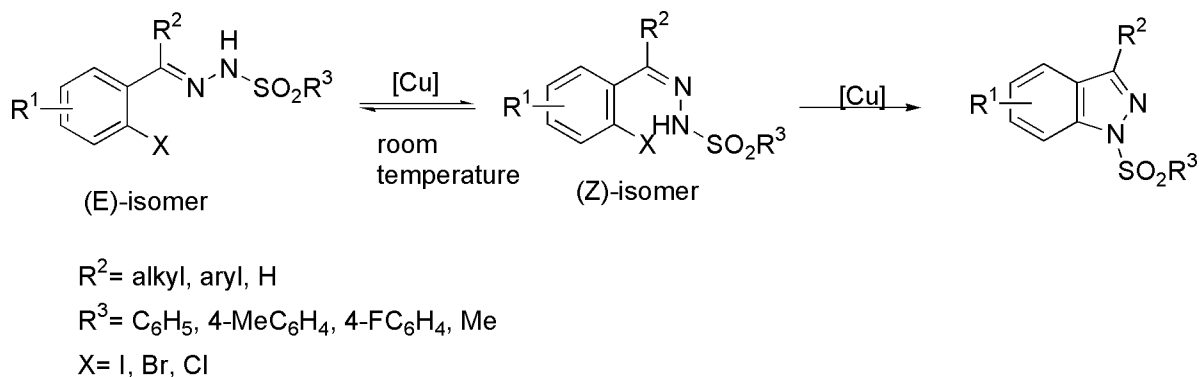
Легке перетворення азобензенів спостерігається, коли азогрупа знаходиться в *орто*-позиції відносно карбонільних електрофілів, що призводить до утворення індазольного каркасу. Це дослідження не лише показує нестабільність о-формілгрупованих азобензенів, але й відкриває перспективи для синтезу індазолів та подібних гетероциклів. [2]



1.3. Купрум-каталізована ізомеризація та циклізація E/Z-о-галоген-арил N-сульфонілгідразонів: зручний доступ до 1H-індазолів

Ізомеризація подвійного зв'язку C=N у гідразонах є основною темою в хімії, яка привернула значну увагу наукової спільноти через її потенціал для застосування в різноманітних хімічних перетвореннях. Зазвичай, ізомеризація C=N подвійного зв'язку у гідразонах може відбуватися двома способами: фотохімічно або термічно. У цьому дослідженні представлено новий підхід до

ізомеризації — першу мідь-каталізовану ізомеризацію подвійного зв'язку C=N у гідразонах, що супроводжується ефективною внутрішньомолекулярною реакцією C-N-куплінгу. Це відкриває новий каталізаторний підхід для синтезу 1H-індазолів із доступної суміші Z/E о-галоген-арил N-сульфонілгідрозонів [3].

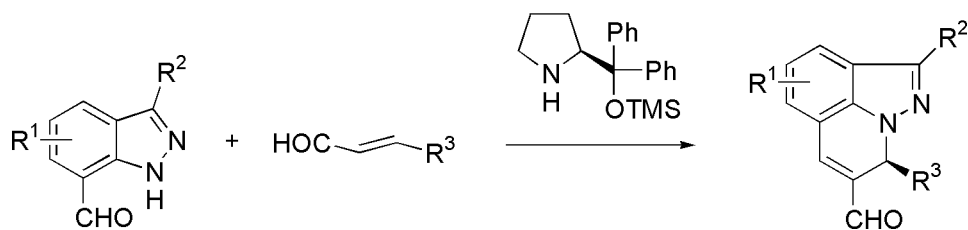


Була розроблена перша купрум-каталізована ізомеризація подвійного зв'язку C=N у гідразонах, що супроводжується ефективною внутрішньомолекулярною реакцією C-N-куплінгу, пропонуючи новий каталізаторний підхід для синтезу 1H-індазолів із доступної суміші Z/E о-галоген-арил N-сульфонілгідрозонів [3].

1.4. Асиметричний синтез конденсованих поліциклічних індазолів через амінокаталізовану аza-Майкл-аддитивну реакцію/внутрішньомолекулярну циклізацію.

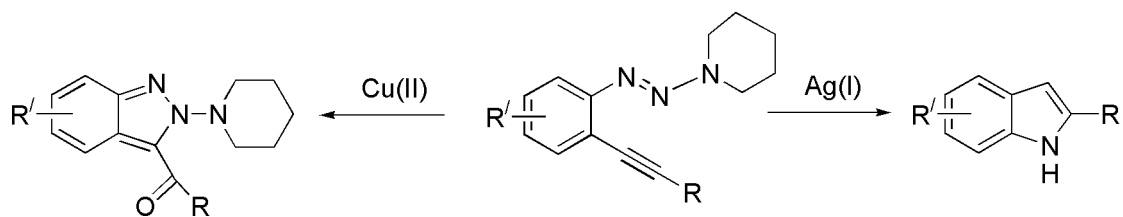
Описано перший приклад асиметричної амінокаталізованої аza-Майкл-аддитивної реакції похідних 1H-індазолу з α,β -несамітними альдегідами. Каскадний процес імінієвого/енамінового механізму є ключовим елементом нашої стратегії, яка призводить до отримання енантіообогачених злитих поліциклічних індазольних структур. Для розширення можливостей трансформації в синтетично цікаві напрямки були досліджені варіації як α,β -несамітних альдегідів, так і гетероциклів індазол-7-карбалдегіду. Злиті

поліциклічні індазоли виявляють флуоресцентні властивості та можуть піддаватися подальшим синтетичним перетворенням [4].



1.5. Селективний синтез індазолів та індолів через циклізацію алкінів, регульовану різними металами

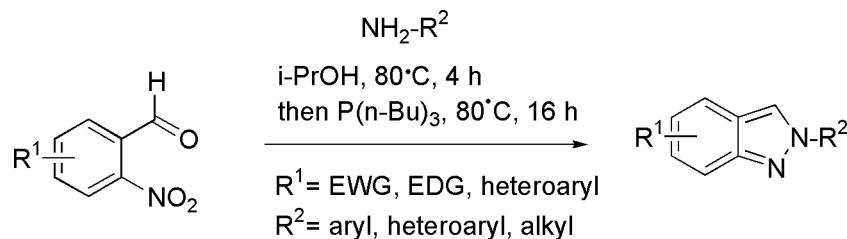
Авторами описані селективні методи синтезу індазолів та індолів через циклізацію траїзенів, які містять алкінову групу, за допомогою різних металів. Використовуючи однакові початкові матеріали, застосування різних перехідних металів дозволяє керувати вибірковістю реакцій: одна з них приводить до утворення індазолів, інша — до індолів. Методи, засновані на використанні Cu(II) та Ag(I), пропонують нові можливості для створення цих важливих гетероциклічних сполук [5].



1.6. Регіоселективний синтез 2H-індазолів за допомогою м'якої, одноетапної конденсаційно-редуктивної циклізації Кадогана.

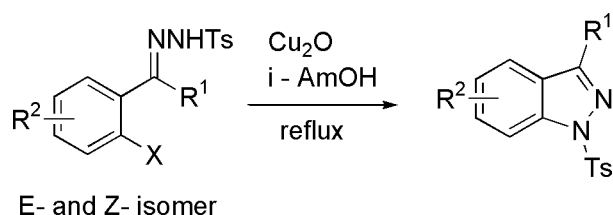
Представлено простий та ефективний одноетапний метод синтезу 2H-індазолів із комерційно доступних реагентів. Субстрати орто-іміно-нітробензенів, що утворюються шляхом конденсації, піддаються відновній циклізації за допомогою три-н-бутилфосфіну, що дозволяє отримати заміщені 2H-індазоли за м'яких умов. Було досліджено різноманітні орто-

нітробензальдегіди та аніліни з різними електронними властивостями. Для розширення можливостей цієї реакції також використовувалися аліфатичні аміни для селективного синтезу N2-алкіліндазолів за оптимізованими умовами [6].



1.7. Циклізація о-галогенарил-N-тосилгідразонів, медійована оксидом міді(I): ефективний синтез індазолів.

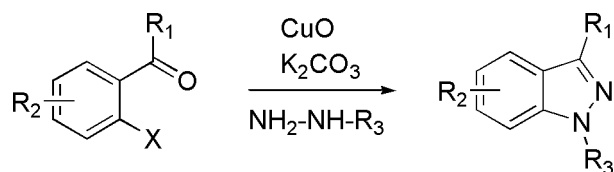
Розроблено ефективний метод синтезу індазолів із доступних сумішей E/Z о-галоген-арил N-тосильгідразонів. Обговорюється термічно індукована ізомеризація N-тосильгідразонів. У хороших виходах було синтезовано ряд корисних похідних індазолів, і цей метод успішно застосовано для отримання біоактивних сполук [7].



1.8. Регоселективний синтез 1-алкільних або 1-арильних 1H-індазолів через мідь-каталізовані циклізації 2-галогенарилкарбонових сполук.

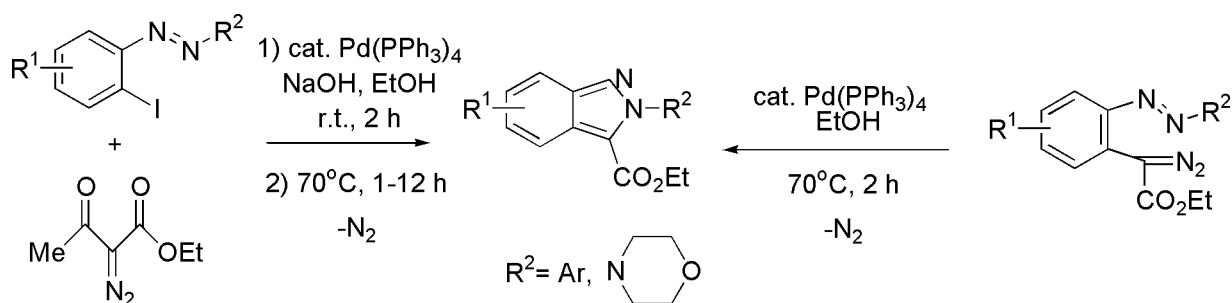
Розроблено загальний метод одноетапного регоселективного синтезу 1-алкільних або 1-арильних 1H-індазолів з орто-галогенованих алканойлфенонів, бензофенонів та арилкарбонових кислот за купрум-каталізованою амінування, використовуючи 0,2% мол CuO в присутності K₂CO₃. Реакція включає амінування, після чого відбувається внутрішньомолекулярна дегідратація. Різні

функціоналізовані алкіларилкетони, діарилкетони та похідні бензенової кислоти були ефективно з'єднані з різними гідразинами. Ліганд, який зазвичай використовується як каталізатор для міжмолекулярного амінування, виявився неефективним для цієї циклізації [8].



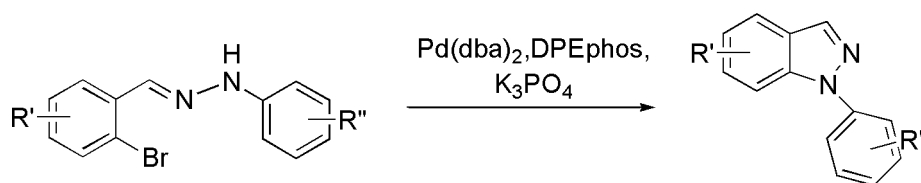
1.9. Синтез 2H-індазолів через тандемну паладій каталізовану крос-куплінг циклізацію 2-іодоазоаренів та 2-іодоарилтриазенів з ацилдіазоацетатами

Розроблено синтетичний метод для отримання широкого спектра 2H-індазолів через тандемну паладієву каталізовану деацеляційну крос-куплінг реакцію 2-іодоазоаренів і 2-іодоарилтриазенів з ацилдіазоацетатами, а також денітрогенативну циклізацію діазоацетатів, які утворюються в процесі і мають азоарильні та триазенільні групи, в одному етапі. Крім того, діазоацетати з азоарильними замісниками зазнавали паладієвої каталізованої денітрогенативної циклізації, утворюючи 2H-індазоли. Ця реакція є яскравим прикладом того, як каталізатор Pd(0) бере участь у двох каталізаторних циклах в одному процесі [9].



1.10. Синтез 1-арильних 1H-індазолів через паладій-каталізоване внутрішньомолекулярне амінування арильних галогенідів.

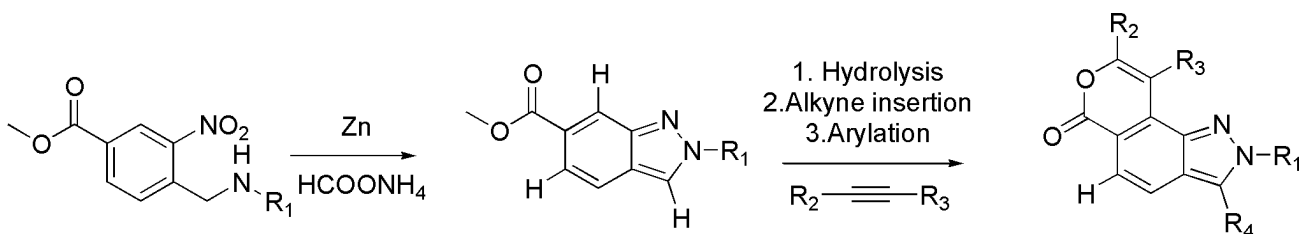
Досліджено паладієво-каталізовану циклізацію арилгідразонів 2-бромальдегідів та 2-бромоцетофенонів для синтезу 1-арильних 1H-індазолів. Циклізацію арилгідразонів 2-бромбензальдегідів можна провести з хорошими та високими виходами, використовуючи $\text{Pd}(\text{dba})_2$ та хелатуючі фосфіни, серед яких найбільш ефективними є *rac*-BINAP, DPEphos та DPPF, за наявності Cs_2CO_3 або K_3PO_4 як основи. Ліганд, що містить електронно багаті великі групи, такі як PtBu_3 та *o*- $\text{PhC}_6\text{H}_4\text{PtBu}_2$, не виявився ефективним для циклізації, замість цього він викликав значну олігомеризацію та утворення смол. Розроблений метод підходить для синтезу широкого спектра індазолів з електронно-донорними та електронно-акцепторними замісниками, у тому числі незахищеними карбоксильними групами та різноманітними гетероаналогами індазолів. Також вдалося провести циклізацію арилгідразонів менш реактивних галогенів, таких як 2-хлорбензальдегід, а також 2-бромоцетофенону та бромотетралону. Важливою умовою є висока чистота початкового гідразону, оскільки наявність домішок може інгібувати циклізацію [10].



1.11. Регіоселективний синтез індазолів, конденсованих з пірононом, через редуктивну циклізацію та вставку алкіну.

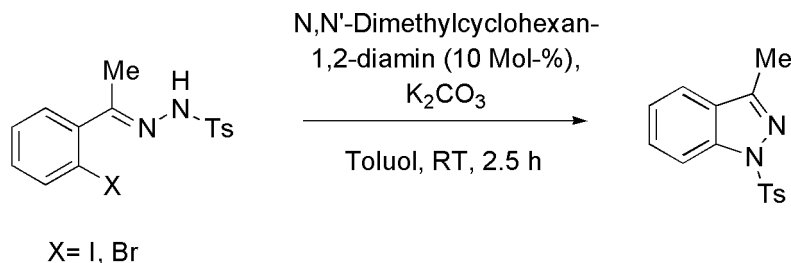
Описано новий та ефективний метод одноетапного синтезу 2H-індазолу з доступних реагентів. Реакція 2-нітробензиламінів із цинком та амонієвим форматом призводить до часткової редукції до нітробензиламіну, після чого

відбувається внутрішньомолекулярна циклізація з утворенням 2H-індазолу через зв'язок N–N. Карбоксильна група індазолу піддається регоселективній вставці алкіну під каталізом рутенія, що дозволяє отримати індазоли, злиті з пірононом. Регоселективність реакції залежить від слабкої координації азоту індазольного кільця до металевого центру [11].



1.12. Базовий каталізований синтез заміщених індазолів за м'яких умов, без використання перехідних металів.

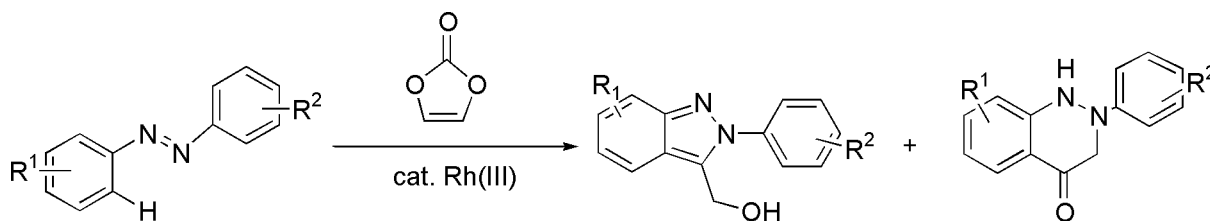
Безпечний перехідно-металевий синтез індазолів ґрунтується на простій комбінації діаміну та калій карбонату. Велику кількість (Z)-2-бромацетофенон-тозилгідразонів можна ефективно перетворити на відповідні індазоли при кімнатній температурі з високими виходами. Завдяки використанню ультрафіолетового світла можлива ізомеризація сумішей E/Z ізомерів початкової сполуки, що призводить до покращених виходів [12].



1.13. Синтез (2H)-індазолів та дігідроксибензодіазинонів через анелювання азобензенів з вініленкарбонатом під каталізом Rh(III).

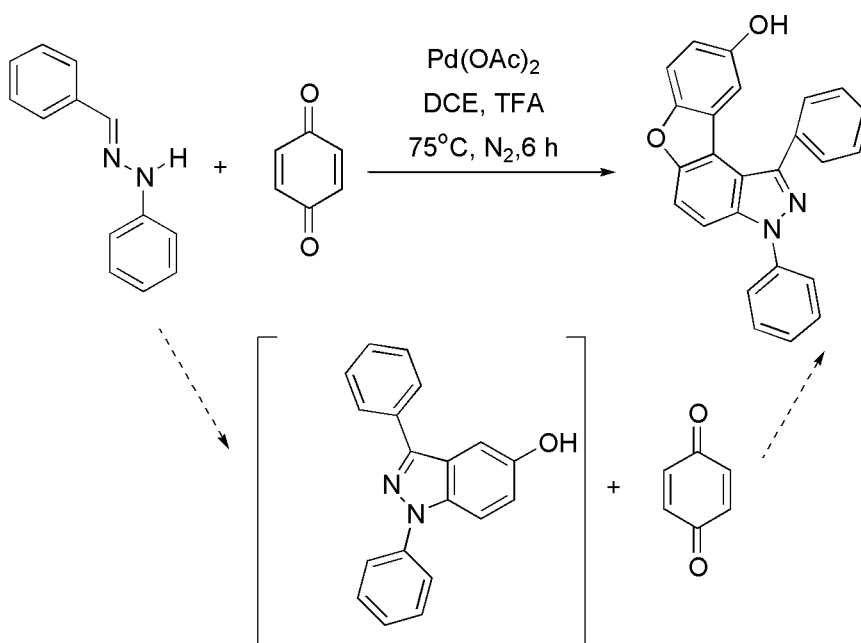
Описано каталізовану Rh(III) функціоналізацію C–H та подальшу внутрішньомолекулярну циклізацію між азобензенами та вініленкарбонатом.

Залежно від електронних властивостей азобензенів, ця трансформація призводить до утворення (2H)-індазолів або дігідроксинноліонів через утворення *орто*-алкільованих азо-проміжних сполук з подальшою декарбоксиляцією. Вініленкарбонат несподівано виступає як сурогат ацетальдегіду або ацетилу, що сприяє анеляційній реакції [4 + 1] або [4 + 2]. Цей процес відрізняється м'якими умовами, простотою та високою сумісністю з різними функціональними групами [13].



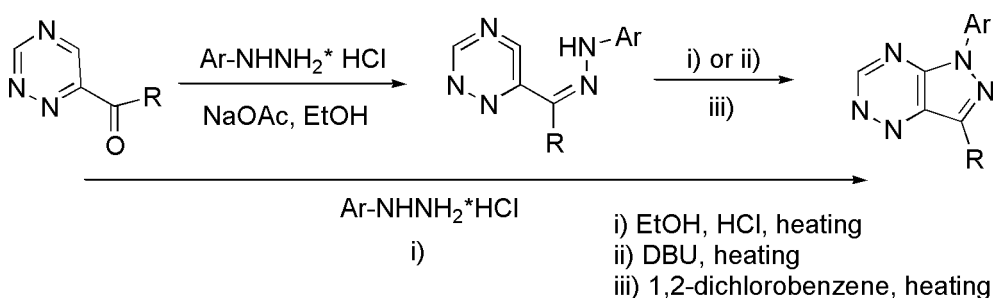
1.14. Синтез гібридних поліциклів, що містять конденсовані гідроксибензофуран та 1H-індазоли, за допомогою доміно-циклізаційної реакції.

Описано стехіометрично контрольовану доміно-циклізаційну реакцію гідразонів і п-бензохінону, яка приводить до утворення ангулярного каркаса 3H-бензофуоро[3,2-*e*]індазолу з вбудованою оксигенованою дібензофурановою структурою за м'яких умов. Реакція включає каталізоване паладієм утворення 5-гідроксі-1H-індазолу, що згодом медіовану TFA [3+2] анеляцію між утвореним 5-гідроксі-1H-індазолом і п-бензохіноном. Цей метод привабливий завдяки одночасному утворенню двох гетероциклічних кілець за допомогою кількох послідовних реакцій, що включають утворення двох C–C, одного C–N та одного C–O зв'язку. Також були проведені спектроскопічні та теоретичні дослідження блакитних емісійних похідних бензофуороіндазолів [14].



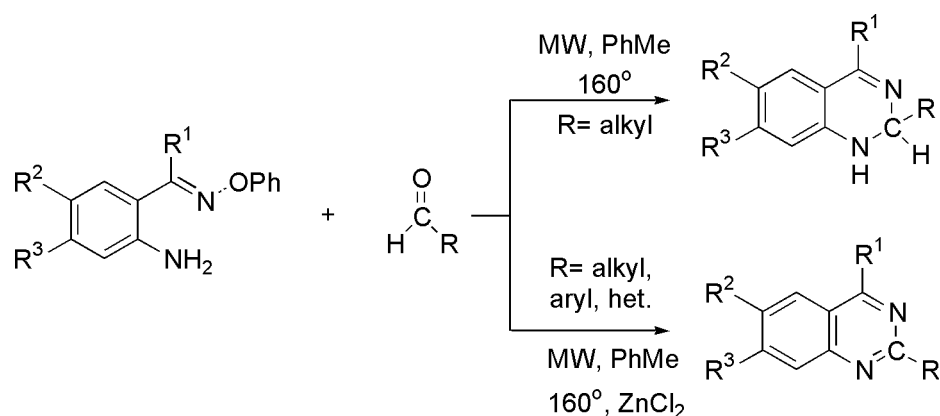
1.15. Новий метод циклізації для конденсованих піразолів, що можна налаштувати для перициклічного або псевдоперициклічного шляху

Ариламино-гідразони 2-пірозиніл та 3-піридазинілкетонів, а також їх бензологічні аналоги, зазнають реакції замикання кільця, утворюючи піразоло[3,4-*b*]піразини та піразоло[4,3-*c*]піридазини з хорошими виходами. Цю реакцію було прискорено за умов кислотного або основного середовища. Квантово-хімічні розрахунки показали, що основним етапом механізму є пряма циклізація, а аналіз ароматичності, заснований на обчислених магнітних властивостях, вказав на залежність її характеру від середовища, що може бути перициклічним або псевдоперициклічним. Цей метод циклізації також був адаптований для синтезу інших подібних циклічних структур [15].



1.16. Мікрохвильовий синтез хіназолінів та дигідрохіназолінів з 2-аміноарилалканонових о-фенілоксимів

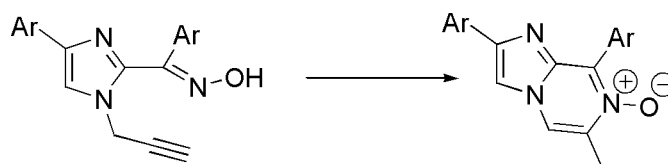
Описано новий метод синтезу функціоналізованих хіназолінів, заснований на вільнорадикальних реакціях за мікрохвильового нагріву о-фенілоксимів з альдегідами. Для цього було приготовано набір 2-аміноарилалканонів о-фенілоксимів, які при змішуванні з альдегідами в толуолі та під впливом мікрохвильового нагріву утворюють дигідрохіназоліни. При додаванні ZnCl_2 в реакційну суміш утворюються повністю ароматичні хіназоліни з високими виходами за допомогою швидкого і зручного процесу. Цей метод добре працює з альдегідами різних типів (алкільними, арильними та гетероциклічними) і для молекул з різноманітними замісниками в бензеновому кільці. Реакції з кетонами замість альдегідів були менш ефективними, хоча деякі дигідрохіназоліни і утворювались, супроводжуючись кількома побічними продуктами. У кожному випадку одним із побічних продуктів був похідний хіноліну, і для цього перерозподілу запропоновано можливий механізм [16].



1.17. Купрум-каталізований синтез конденсованих імідазопіразинових N-оксидних скелетів.

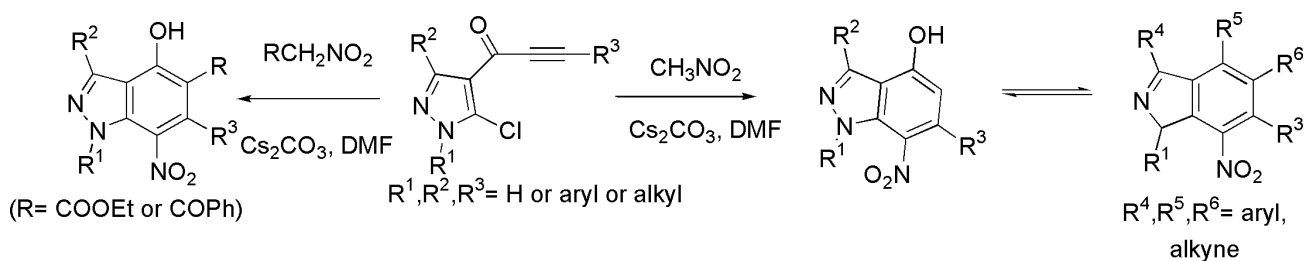
N-пропаргіл-2-ароїлімідазоли були синтезовані та перетворені на відповідні кетоксими. За різних умов було отримано кілька моно- та дикетоксими

похідних імідазолу шляхом перетворення карбонільних та пропаргілових груп на оксимні. Монооксимні похідні N-пропаргілімідазолу циклізувались при обробці з CuI, утворюючи різні імідазопіразинові N-оксиди. Використання різних мідійних солей, таких як CuOAc, CuSO₄ та CuOTf, приводило до отримання того ж самого циклізаційного продукту. Цей процес циклізації відбувався лише за присутності солей Cu(I) або Cu(II), у той час як інші перехідні метали, такі як Au, Ag, In і Fe, не давали циклічних сполук. Для розрахунку ароматичності біциклічних структур застосовувався метод хімічного зсуву, незалежний від ядра [17].



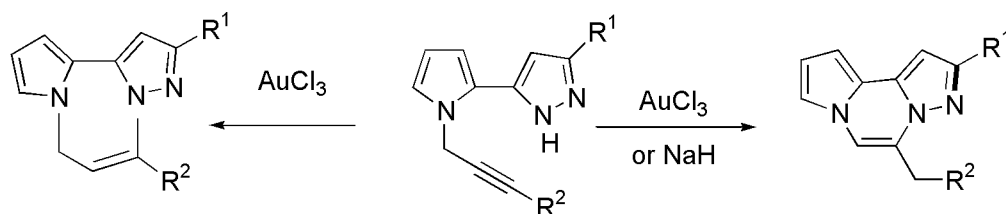
1.18. “Зворотно-фронтний” синтез поліфункціоналізованих індазолів: нітрометан-опосередковане доміно-бензанельована конденсація о-хлоропіразоліліїонів.

Розроблено одноетапний метод доміно-бензанельованої реакції, який передбачає конденсацію о-хлоропіразоліліїонів з різними похідними нітрометану, що дає можливість отримати функціоналізовані індазоли. Ці трансформації здійснюються через послідовність реакцій Майкла та внутрішньомолекулярної S_NAr-реакції, що дозволяє ефективно синтезувати індазоли з біологічною активністю з доступних прекурсорів [18].



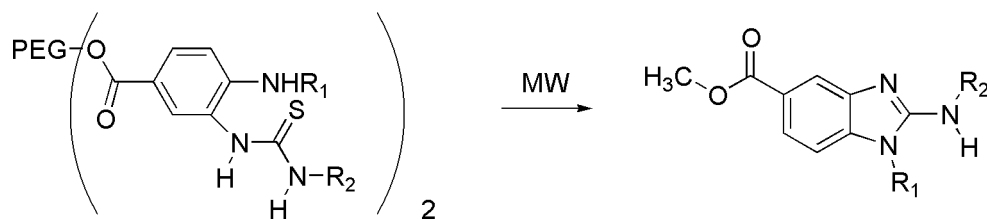
1.19. Розробка піразоло-пірроло-піразинів та піразоло-пірроло-діазепінів через циклізацію, каталізовану AuCl_3 та підтримувану NaH , з N-пропаргілових піразолів.

Розроблена ефективна синтетична методика для створення нових гетероциклічних структур, таких як піразоло-пірроло-піразин та піразоло-пірроло-діазепін. Основні етапи цього процесу включають: (i) синтез α,β -алкінілкетонів на основі пірролу; (ii) введення різноманітних замісників у алкінову групу через реакцію крос-купінгу Соногашіри; (iii) синтез піразольних одиниць шляхом реакції α,β -алкінілсполук з гідразин моногідратом; (iv) золото-каталізовану циклізацію піразолів з алкіновими функціональними групами; (v) циклізацію за участю NaH . Ця методика також дозволяє вводити різні замісники на всі позиції цільових молекул [19].



1.20. Циклізація бензімідазолів за допомогою хлориду ртуті під фокусованим мікрохвильовим опроміненням.

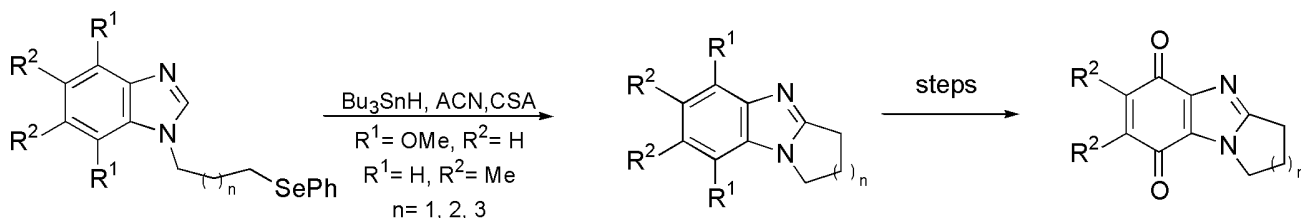
Ефективний метод синтезу 1,2-дизаміщених бензімідазолів за допомогою хлориду ртуті, з використанням мікрохвильового опромінення. Біологічно активні бензімідазоли були успішно отримані через SNAr -реакції, редукцію та подальшу циклізацію, каталізовану ртуттю (II) під мікрохвильовим нагрівом. Після розщеплення з розчинної матриці, необхідні продукти були отримані з високим виходом та чистотою [20].



1.21. Синтез за допомогою радикальної циклізації та цитотоксичність високопотужних біоредуктивних аліциклічних кілець, конденсованих з [1,2-а]бензімідазолхінонами.

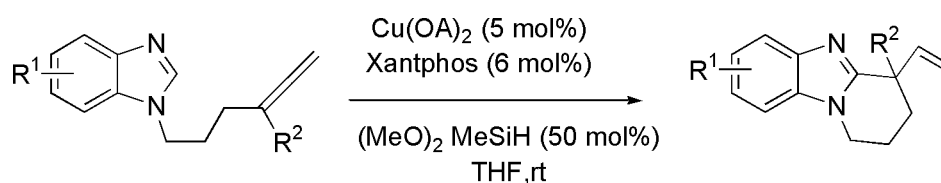
Ключовим етапом у створенні нових п'яти-, шести- та семичленних аліциклічних [1,2-а]-конденсованих біоредуктивних бензімідазолхінонів є радикальна циклізація. За допомогою гідридів трибутилтілу були здійснені ароматичні заміщення з утворенням нуклеофільних N-алкільних радикалів на 2-позиції бензімідазолу з високими виходами (63-70%), використовуючи камфорсульфонову кислоту для метилювання 3-N піридиноподібного імідазолу та великі надлишки ініціатора 1,1'-азобіс-(циклоцанкарбонітрил), що забезпечувало доповнення некаталізованої реакції. Подальше борування бензімідазолів до бензімідазолхінонів проходило з високими виходами. Визначення IC₅₀ для цитотоксичності бензімідазолхінонів щодо клітинної лінії людських шкірних фібробластів GM00637 показало значення в наномолярному діапазоні, що було отримано за допомогою МТТ-методу. Бензімідазолхінони виявили значну цитотоксичність, перевищуючи аналоги індолхінонів. Найпотужнішим сполукою виявився 1,2,3,4-тетрагідропіrido[1,2-а]бензімідазол-6,9-діон, який був більш ніж у 300 разів ефективнішим за мітоміцин С. Цей бензімідазолхінон був значно більш активним за гіпоксичних умов, виявляючи цитотоксичність в 4,4 рази більшу, ніж за аеробних умов, тоді як мітоміцин С був більш селективним щодо гіпоксії в 1,8 рази. Циклопропановий конденсований піrido[1,2-а]бензімідазолхінон виявився менш цитотоксичним і селективним порівняно з п'ятимембранним аналогом.

Модифікація найбільш потужного піридо[1,2-а]бензімідазолхінону шляхом додавання метильних замісників до хінонової частини дозволила підвищити редуктивні потенціали, але знизила цитотоксичність і селективність щодо гіпоксії [21].



1.22. Описано Cu-каталізоване C–H аліювання бензімідазолів з алленами.

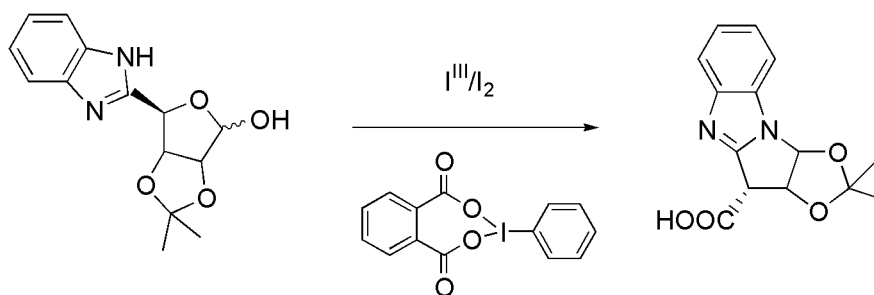
Описано CuH-каталізовану внутрішньомолекулярну циклізацію та міжмолекулярне аліювання бензімідазолів з алленами. Реакція проходила за умов каталізу системою $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}$ та з невеликою кількістю $(\text{MeO})_2\text{MeSiH}$. Цей метод відзначається м'якими умовами та високою сумісністю з субстратами, що містять як електронно-акцепторні, так і електронодонорні або нейтральні групи. Також було запропоновано новий механізм для цієї каталітичної системи міді (I).



1.23. Синтез хіральних полігидроксильованих бензімідазолів за допомогою тандемної реакції радикальної фрагментації/циклізації

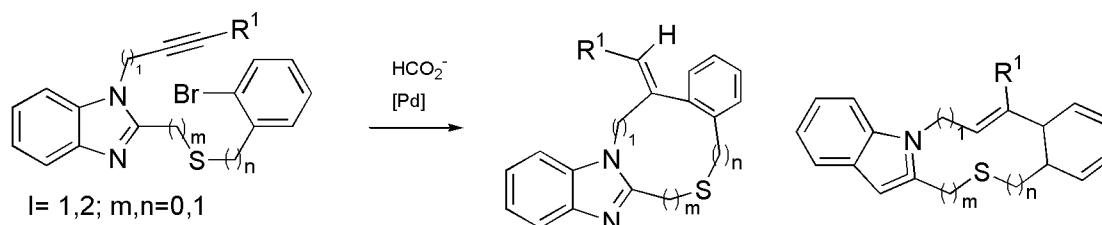
Описано метод синтезу бензімідазол-конденсованих іміносахаридів за допомогою тандемної реакції β -фрагментації та внутрішньомолекулярної циклізації. Основними новаціями цієї стратегії є використання бензімідазольного кільця як внутрішнього нуклеофіла і застосування фенілйодофталату ($\text{PhI}(\text{Phth})$),

нового безметалевого та малотоксичного гіпервалентного йодного реагента. Цей підхід продемонстрував ефективність фрагментації аномерних алкоксильних радикалів, що ініціюється системою $\text{PhI(Phth)}/\text{I}_2$, для синтезу нових сполук, які можуть зацікавити як медичних, так і синтетичних хіміків.



1.24. Синтез бензімідазол-конденсованих середньорозмірних N,S-гетероциклів через паладієво-каталізовані циклізації.

Описано синтез нових бензімідазол-конденсованих тіазолінів, тіазонінів та тіазепінів, що мають екзоциклічний подвійний зв'язок. Процес включає циклокарбопаладацію 8-, 9- або 10-екзо-диг типу, після чого відбувається відновлення. Оцінено область застосування та обмеження методу, що підкреслює важливість структури початкового матеріалу для досягнення успіху реакції. Спостерігалась конкуренція між екзо-диг та ендо-диг циклізаціями для двох субстратів з N-гомопропаргіловим ланцюгом, де ендоциклізація призводила до утворення 10- та 11-членних N,S-гетероциклів з транс-ендоциклічним подвійним зв'язком. Рентгенівські структури трьох продуктів були отримані через кристалізацію з фумаровою кислотою, що дозволило виявити їх закручену структуру.



Резюме до розділу 1

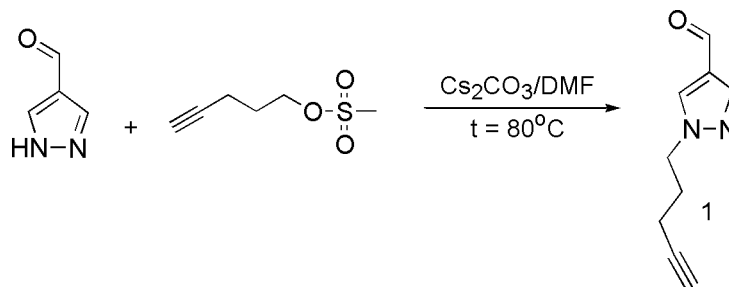
Наведені методи дають змогу ефективно отримувати конденсовані гетероцикли, що містять діазоли. Однак, відсутні методи їх формування за рахунок електрофільної циклізації алкілненасичених діазолів з різноманітними функційними групами. Тому це спонукало до вибору теми дослідження.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Конденсовані похідні піразолкарбонових кислот, у вигляді цвітер-іонів, часто зустрічаються у природніх алкалоїдах таких як нігеліцин та нігелідин. Проте циклічні похідні піразоло[1,2-а]піридазину із зміною функціональної групи мало досліджені. Цікаво було дослідити процес електрофільної гетероциклізації на термінальних алкінільних похідних функціоналізованого піразолу карбонільною групою. Тому метою роботи стало дослідження процесу електрофільної гетероциклізації 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду під дією галогеновмісних електрофільних реагентів.

Синтез вихідного досліджуваного об'єкта 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду **1** здійснювали шляхом алкілювання піразол-4-карбальдегіду пентініл метансульфонатом у присутності Cs_2CO_3 у середовищі ДМФА.

Схема 1



Проходження процесу алкілювання було підтверджено спектральними даними ЯМР ^1H , в якому наявний сигнал алкінільного протону при 2.82 м.ч. та сигнал $-\text{NCH}_2$ групи при 4.25 м.ч. (рис.1).

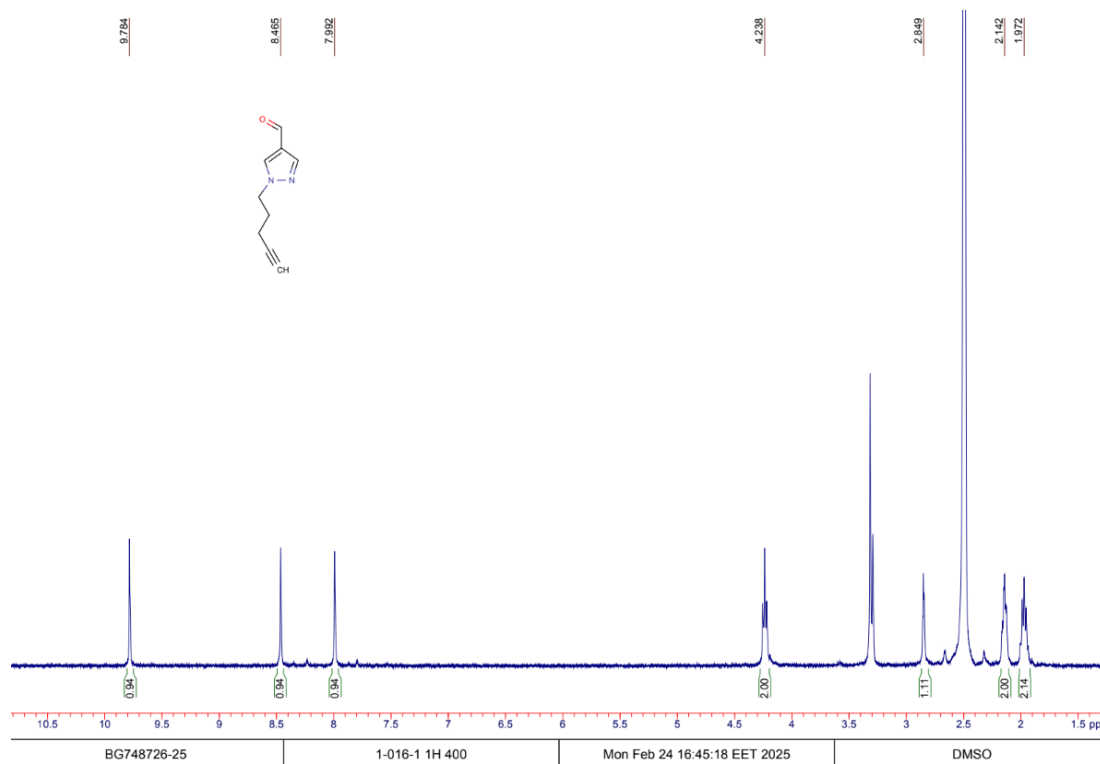
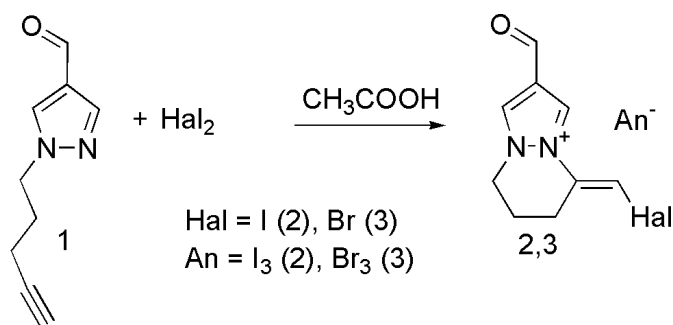


Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду **1**.

Отриманий продукт алкілювання **1** піддали дії еквімолярних кількостей молекулярних галогенів (йод, бром). Реакцію проводили в середовищі оцтової кислоти за кімнатних умов. Результатом проходження реакції було виділено галогенометиліден заміщені солі піразоло[1,2-а]піридазиній тригалогенідів **2**, **3**. Спектральні дані ЯМР ^1H та ^{13}C вказували на проходження процесу бромо- чи йодоіндукованої гетероциклізації.

Схема 2



Так у спектрі ЯМР ^1H спостерігається прояв сигналу протону йодометиліденової групи при 7.80 м.ч. (рис.2) та бромометиліденової групи при

7.72 м.ч. (рис. 4), а також сигнали атома карбону цих груп при 78.9 (рис. 3) та 104.8 м.ч. (рис. 5) у спектрах ЯМР ^{13}C , що є характерним для галогеноциклізованих солей.

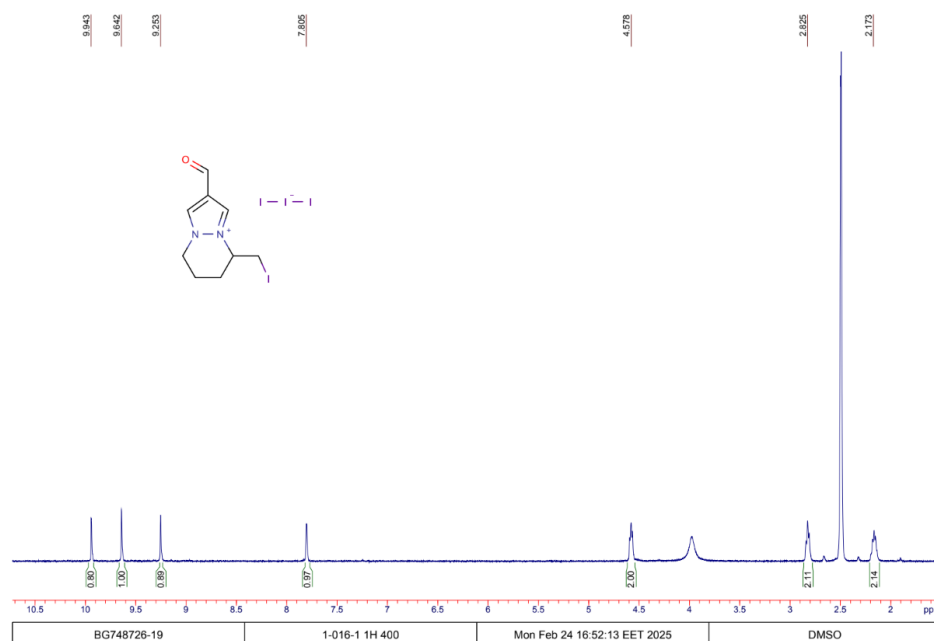


Рис. 2. Спектр ЯМР ^1H (*E*)-2-форміл-5-(йодометиліден)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазиній трийодиду **2**.

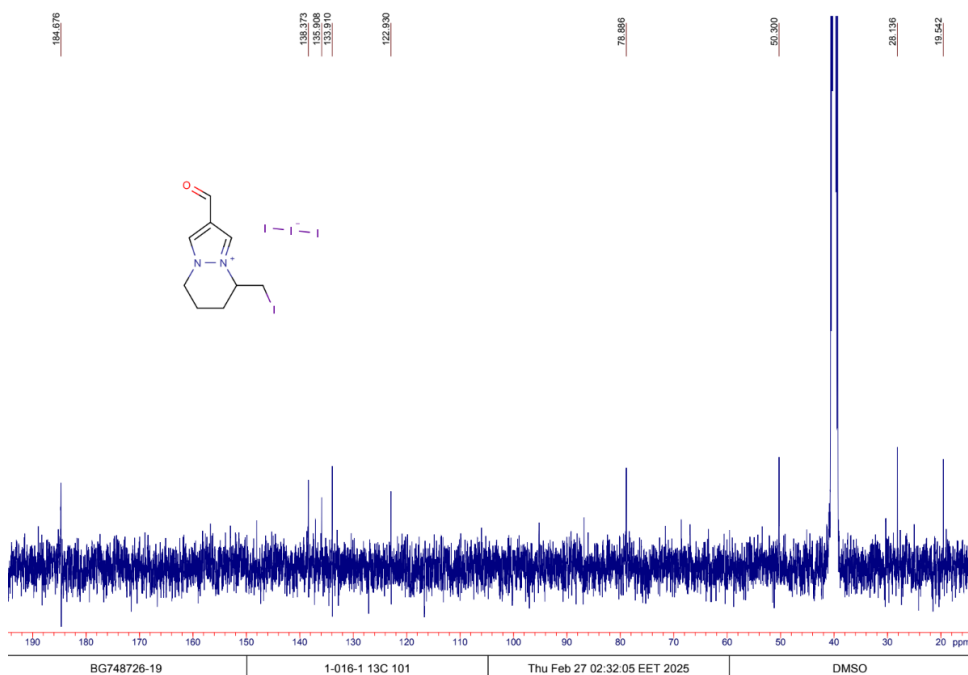


Рис. 3. Спектр ЯМР ^{13}C (*E*)-2-форміл-5-(йодометиліден)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазиній трийодиду **2**.

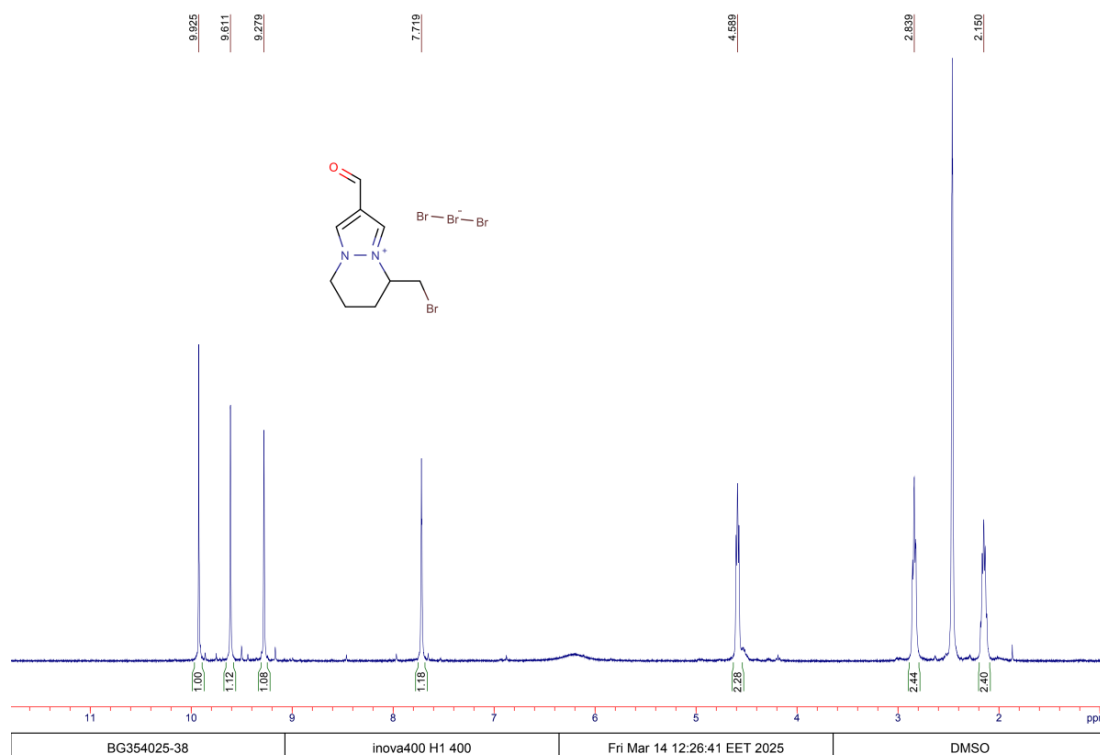


Рис. 4. Спектр ЯМР ^1H (*E*)-2-форміл-5-(бромометиліден)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазиній триброміду **3**.

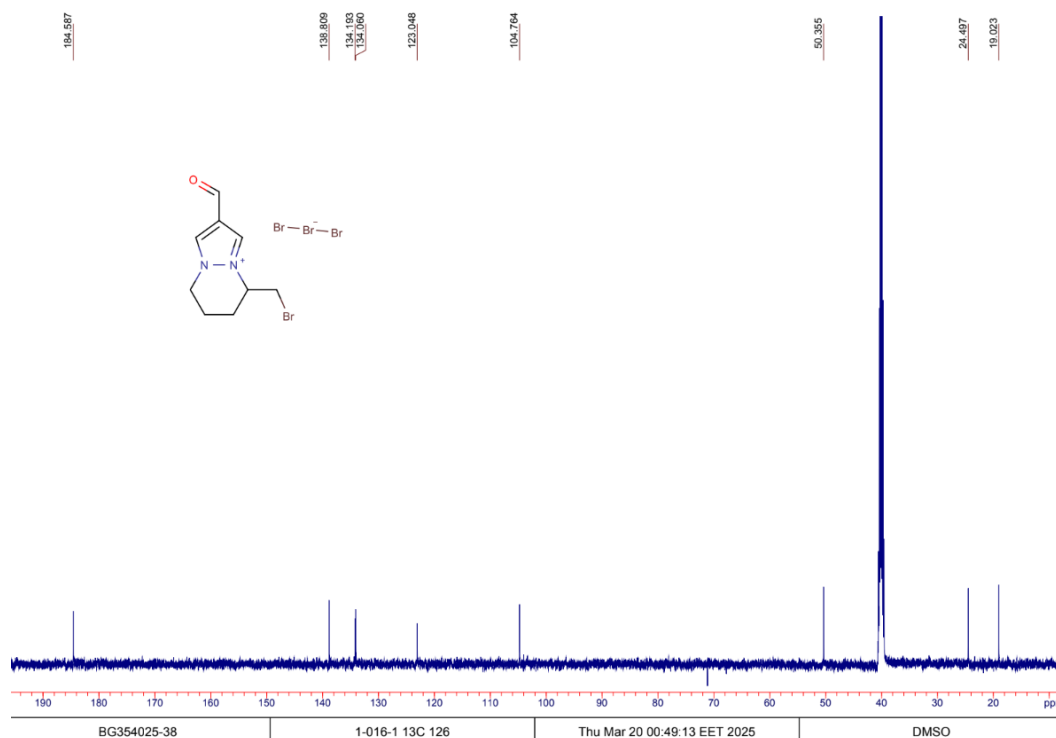
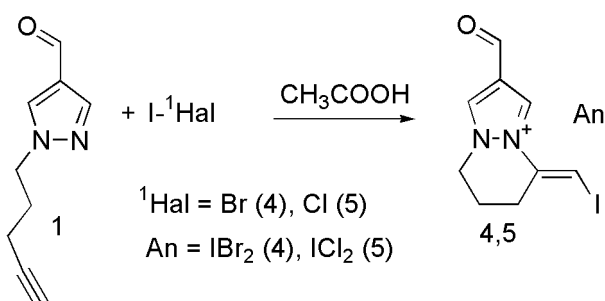


Рис. 5. Спектр ЯМР ^{13}C (*E*)-2-форміл-5-(бромометиліден)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазиній триброміду **3**.

Наступним кроком для дослідження процесів електрофільної циклізації термінального N-пентинільного альдегіду **1** була дія гібридними галогенами (йодобромід, йодохлорид) в знайдених умовах. В результаті йодоіндукованої циклізації було отримано сполуки **4, 5**. Будову та склад утворених сполук було підтверджено спектрально, а також елементним аналізом. Цікавим було те, що за даними елементного аналізу спостерігалось утворення солей із аніонами – йододиброміду та йододихлориду.

Схема 3



Спектральні дані отриманих солей **4, 5** (рис. 6, 7) корелювали із спектральними даними продуктів **2, 3**, що свідчить про закономірність проходження гало-індукованої гетероциклізації з утворенням солей піразолопіридазинію.

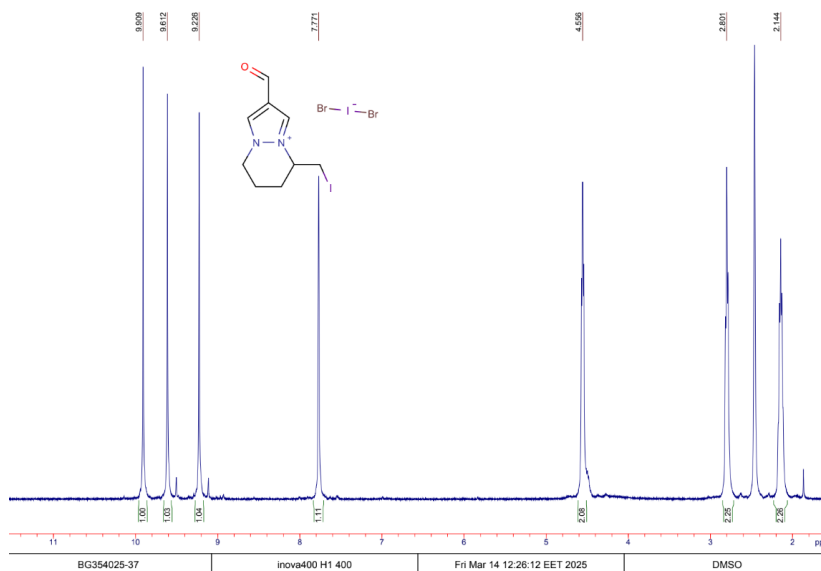


Рис. 6. Спектр ЯМР ^1H (*E*)-2-форміл-5-(йодометиліден)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазиній йододиброміду **4**.

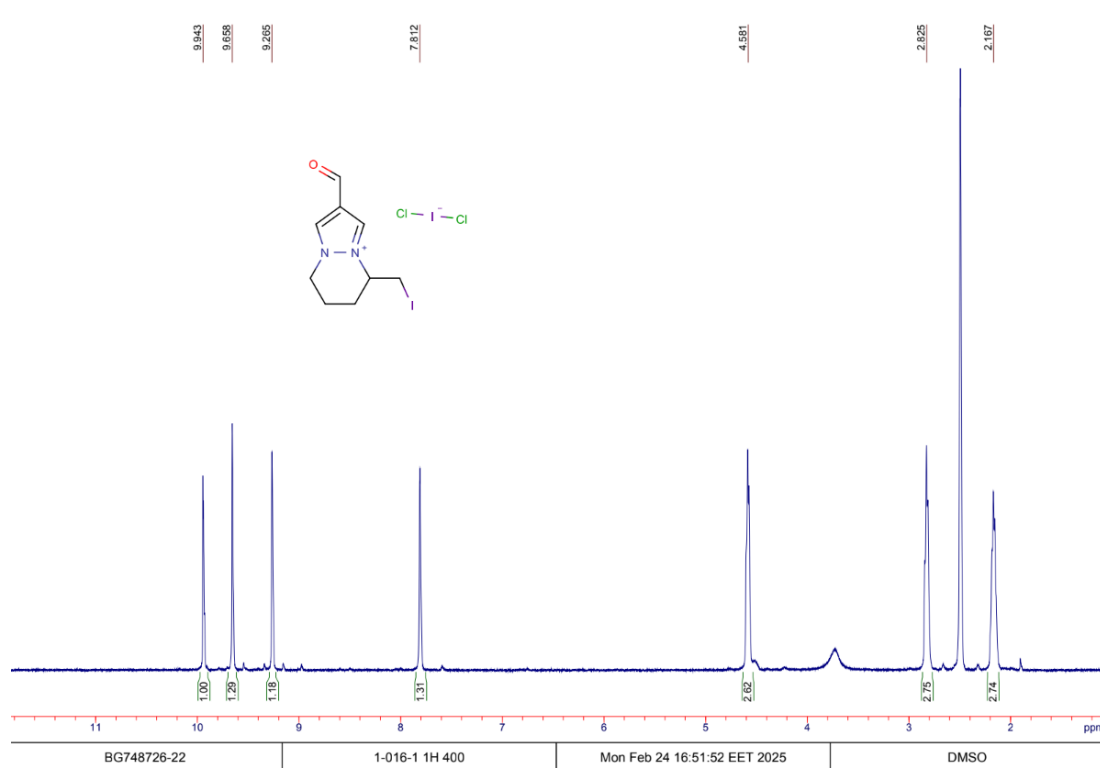


Рис. 7. Спектр ЯМР ^1H (*E*)-2-форміл-5-(йодометиліден)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазиній йододихлориду **5**.

В продовження досліджень процесів гетероциклізації алкінільногопіразол-4-карбальдегіду **1** як електрофільний агент використали тетрагалогеніди телуру отримані *in situ*, а також індивідуальний тетрабромід телуру. Реакції телурогалогенування проводили за кімнатних умов у середовищі оцтової кислоти в результаті чого було виділено продукти реакції **6-8**. При дослідженні утворених сполук було виявлено, що при дії на альдегід **1** телур тетрагалогенідами отриманими *in situ* реакція проходила за різними напрямками в залежності від природи галогену у складі електрофільного реагенту. У випадку з індивідуальним тетрабромідом телуру реакція проходить з утворенням продукту телуроіндукованої циклізації.

Схема 4

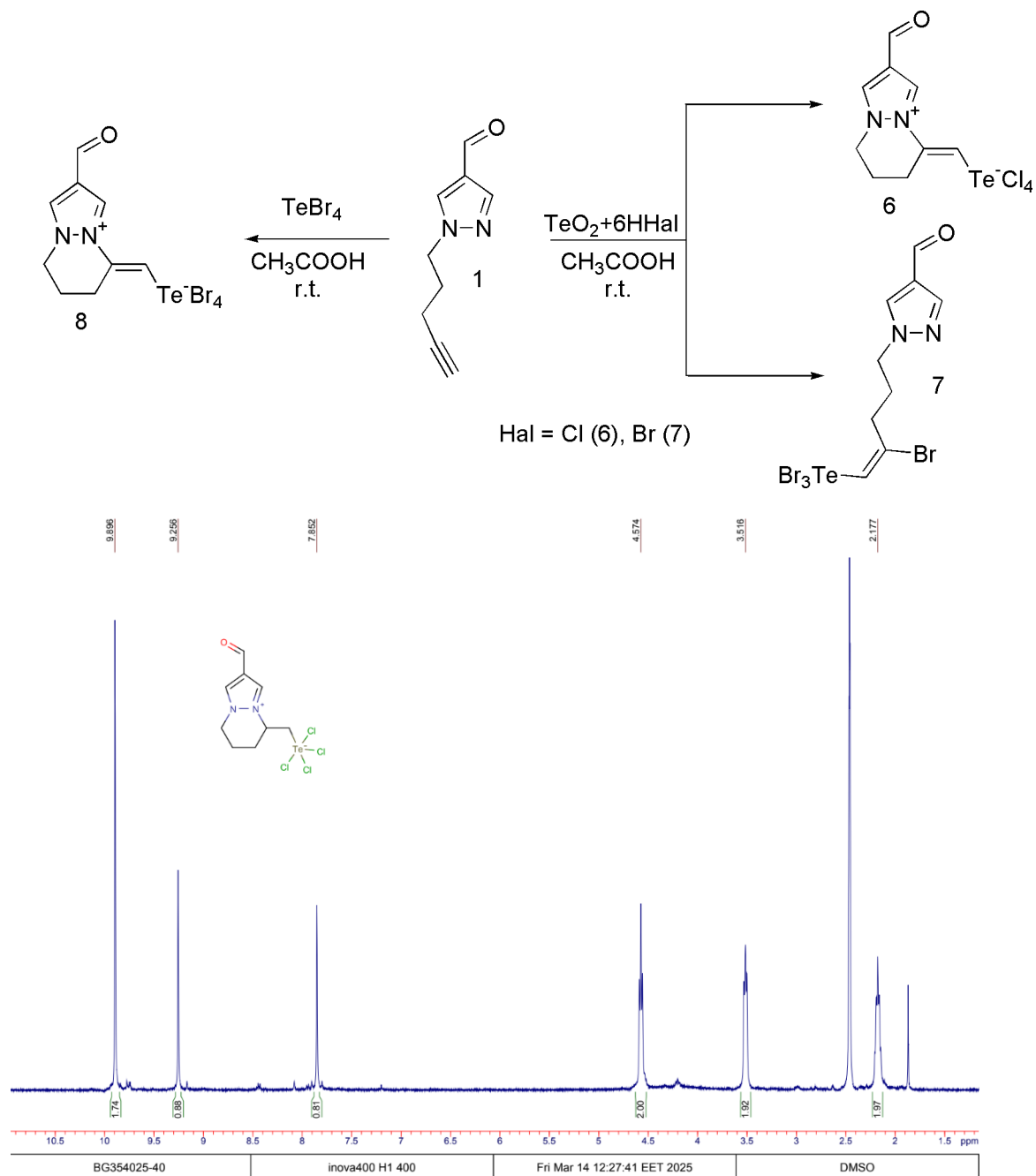


Рис. 8. Спектр ЯМР ^1H (*E*)-2-форміл-5-[(тетрахлоро- λ^5 -теланіл)метилєн]-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазинію **6**.

Спектральні дані сполук **6**, **8** корелювали із спектральними даними продуктів галогеноциклізації, тому було припущено що виділені солі

циклізуються у вигляді цвітер-іонів. Утворення такого типу цвітер-іонів було доведено у роботах [25. 26]. Так, у спектрі ЯМР ^1H спостерігається зміщення сигналу протону телуromетиліденової групи при 7.85 м.ч. для солі **6** (рис. 8) та при 7.97 м.ч. для солі **8** (рис. 10), які разом із сигналами протонів піразольного кільця при 9.26 та 9.91 м.ч. свідчать про проходження процесу циклізації. Натомість сигнали протонів сполуки **7** (рис. 9) у спектрі ЯМР ^1H при 7.97 м.ч. телуromетиліденової групи та зміщення сигналів протонів піразольного кільця при 8.47 та 9.78 м.ч. свідчить про проходження реакції приєднання.

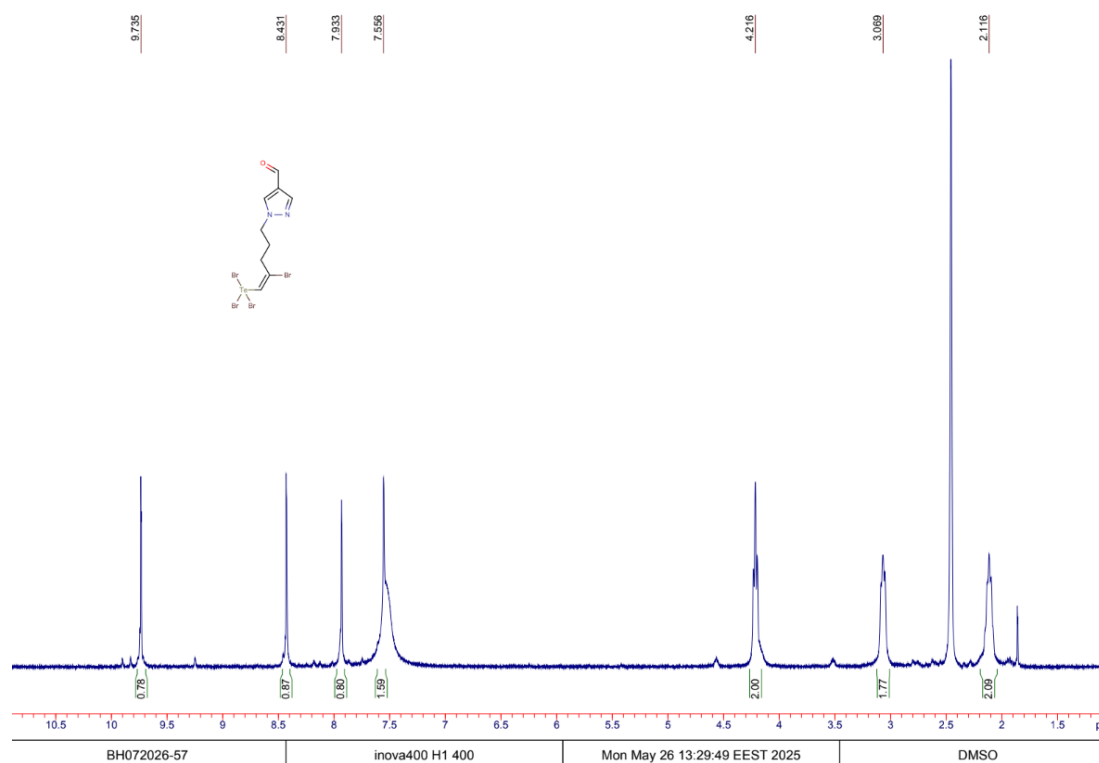


Рис. 9. Спектр ЯМР ^1H 1-[(E)-4-бромо-5-(трибромо-- λ^4 -теланіл)пент-4-ен-1-іл]-1H-піразоло-4-карбальдегіду **7**.

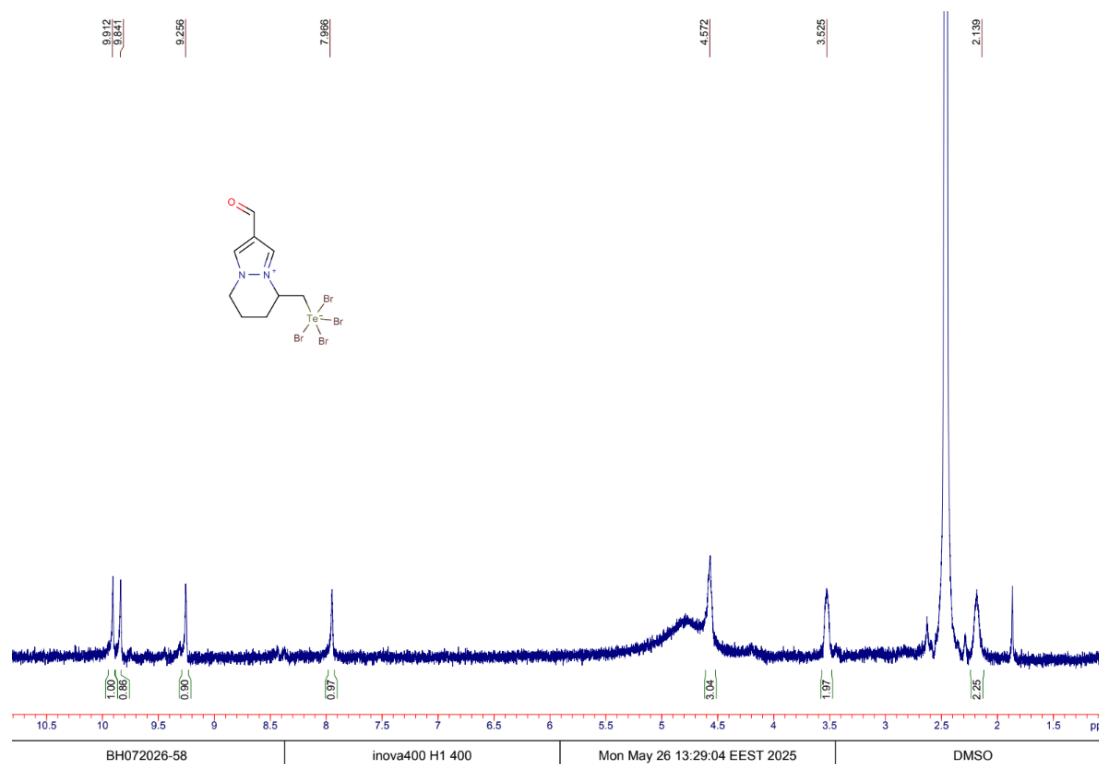


Рис. 10. Спектр ЯМР ^1H (*E*)-2-форміл-5-[(тетрабромол⁵-теланіл)метилєн]-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазинію **8**.

Для сполук **6**, **7** було проведено дослідження по гомо- та гетероядерній кореляції (рис 11), яке підтвердило утворення циклічної солі **6** та продукту приєднання **7** *E*-конфігурації у обох випадках.

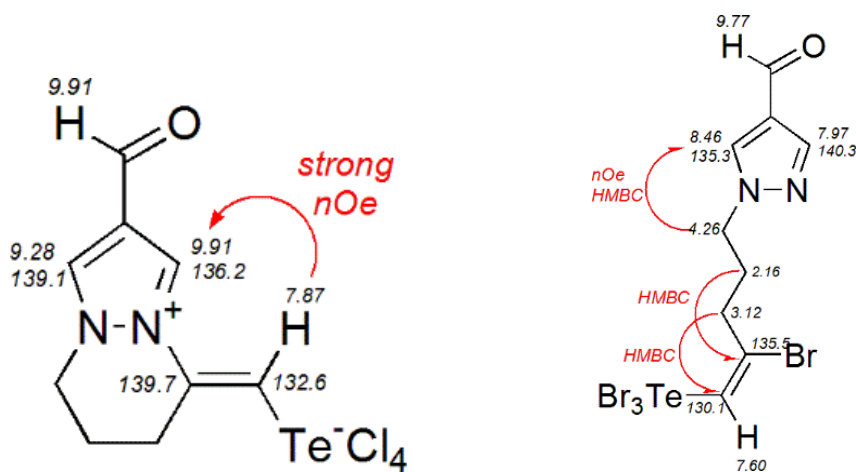


Рис. 11. Кореляційні дослідження сполук **6**, **7**.

Таким чином, було встановлено, що процес електрофільної гетероциклізації 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду ефективно протікає під дією молекулярних і гібридних галогенів та телур тетрагалогенідів, що призводить до утворення циклізованих продуктів. Водночас, вплив телуртетраброміду, отриманим *in situ*, на дану сполуку зумовлює переважно реакцію приєднання. Підтверджено, що реакції телурогалогенування призводять до утворення продуктів *E*-конфігурації.

ЕКСПЕРТИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для ^1H 400 МГц та для ^{13}C 100 МГц відносно ТМС. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. Елементний аналіз проводили з використанням приладу Elementar Vario MICRO. Піразол-4-карбальдегід отриманий від комерційного постачальника і не потребував додаткової очистки.

1-пентинілпіразол-4-карбальдегід 1. До 0,016 моль піразол-4-карбальдегіду, розчиненого в 20 мл ДМФА, додають 0,24 моль карбонату цезію і перемішують протягом 20 хвилин. До отриманої суспензії додають 0,0176 моль пентиніл мезилату. Реакційну суміш перемішують протягом 8 годин при 80°C. Отриманий розчин виливають у воду, екстрагують етилацетатом, випарюють і отримують коричневу рідину.

Вихід 68%; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.98 (м, 2H), 2.15 (м, 2H), 2.82 (с, 1H), 4.25 (м, 2H), 7.99 (с, 1H), 8.45 (с, 1H), 9.79 (с, 1H).

Загальна методика одержання сполук 2, 3.

До 0,0012 моль 1-пентинілпіразол-4-карбальдегіду розчиненого у 15 мл оцтової кислоти, додають 0,0012 моль молекулярного галогену (йод, бром). Реакцію проводять при кімнатних умовах: протягом 2 годин при бромованні та 12 годин при йодуванні. Після завершення реакції утворений циклічний продукт фільтрують, промивають оцтовою кислотою та висушують на повітрі.

(E)-2-форміл-5-(йодометиліден)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-a]піридазиній трийодид 2. Вихід 18%; $T_{\text{пл}} = 122^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.17 (м, 2H), 2.83 (м, 2H), 4.30 (т, $J=5.4$ Гц, 2H), 7.80 (с, 1H), 9.25 (с, 1H), 9.64 (с, 1H), 9.94 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 Гц, ДМСО- d_6): δ 19.5, 28.1, 50.3, 78.9, 122.9, 133.9, 135.9, 138.4, 184.7. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{I}_4\text{N}_2\text{O}_2$: С 16.14, Н 1.50, N 4.18. Знайдено: С 13.78, Н 1.70, N 3.85.

(E)-2-форміл-5-(бромометиліден)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазиній трибромід 3. Вихід 17%; $T_{\text{пл}} = 84^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.15 (м, 2H), 2.84 (м, 2H), 4.59 (т, $J=5.6$ Гц, 2H), 7.72 (с, 1H), 9.28 (с, 1H), 9.61 (с, 1H), 9.93 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 Гц, ДМСО- d_6): δ 19.0, 24.5, 50.4, 104.8, 123.1, 134.1, 134.2, 138.8, 184.6. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_2$: С 22.44, Н 2.09, N 5.81. Знайдено: С 22.74, Н 0.98, N 6.71.

Загальна методика одержання сполук 4, 5.

До 0,0012 моль 1-пентинілпіразол-4-карбальдегіду розчиненого у 15 мл оцтової кислоти, додають 0,0012 моль гібридного галогену (IBr, ICl). Реакцію проводять при кімнатних умовах протягом 24 годин. Після завершення реакції утворений циклічний продукт фільтрують, промивають оцтовою кислотою та висушують на повітрі.

(E)-2-форміл-5-(йодометиліден)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазиній йододибромід 4.

Вихід 34%; $T_{\text{пл}} = 116^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.15 (м, 2H), 2.80 (м, 2H), 4.56 (т, $J=5.6$ Гц, 2H), 7.77 (с, 1H), 9.23 (с, 1H), 9.61 (с, 1H), 9.91 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (DMSO d_6): δ 19.7, 28.2, 50.4, 78.9, 79.0, 123.0, 134.0, 135.9, 138.4, 184.5. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$: С 18.77, Н 1.75, N 4.87. Знайдено: С 18.89, Н 0.93, N 5.63.

(E)-2-форміл-5-(йодометиліден)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазиній йододихлорид 5. Вихід 9%; $T_{\text{пл}} 152^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.13 (м, 2H), 2.79 (м, 2H), 4.55 (т, $J=5.6$ Гц, 2H), 7.77 (с, 1H), 9.22 (с, 1H), 9.61 (с, 1H), 9.91 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 Гц, ДМСО- d_6): δ 19.1, 27.7, 49.8, 78.4, 122.5, 133.5, 135.4, 137.9, 184.0. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$: С 22.20, Н 2.07, N 5.75. Знайдено: С 22.90, Н 1.20, N 6.80.

Загальна методика синтезу солей 6-8

До 1.7 ммоль альдегіду **1** розчиненого в 10 мл оцтової кислоти, по краплях додають розчин тетрагалогеніду телуру, утвореного з 1.7 ммоль діоксиду телуру і 10.2 ммоль концентрованої галогеноводневої кислоти, або розчин індивідуального тетраброміду телуру в 5 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Осад фільтрують, сушать на повітрі

(E)-2-форміл-5-[(тетрахлоро- λ^5 -теланіл)метилен]-5,6,7,8-

тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазиній 6. Вихід: 35%; $T_{пл} = 230-232^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.18 (м, 2H), 3.52 (т, $J=5.8$ Гц, 2H), 4.57 (т, $J=6.2$ Гц, 2H), 7.85 (с, 1H), 9.26 (с, 1H), 9.91 (с, 1H піразол, 1H альдегід). ^{13}C ЯМР (100 Гц, ДМСО- d_6): δ 19.0, 24.7, 50.9, 123.2, 132.8, 136.1, 139.1, 139.7, 184.6. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OTe}$: С 25.05, Н 2.36, Cl 32.86, N 6.49. Знайдено: С 24.87, Н 2.05, Cl 33.01, N 6.37.

1-[(E)-4-бромо-5-(трибромо-- λ^4 -теланіл)пент-4-ен-1-іл]-1H-піразоло-4-

карбальдегід 7. Вихід: 60%; $T_{пл} = 162-163^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.16 (м, 2H), 3.11 (м, 2H), 4.26 (т, $J=6.4$ Гц, 2H), 7.60 (с, 1H), 7.97 (с, 1H), 8.47 (с, 1H), 9.78 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 Гц, ДМСО- d_6): δ 29.4, 36.9, 51.2, 124.3, 130.0, 135.3, 140.2, 140.4, 185.1. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_4\text{N}_2\text{OTe}$: С 17.74, Н 1.65, Br 52.45, N 4.60. Знайдено: С 17.56, Н 1.25, Br 52.73, N 4.48.

(E)-2-форміл-5-[(тетрабромо- λ^5 -теланіл)метилен]-5,6,7,8-

тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазиній 8. Вихід: 23%; $T_{пл} = 155^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.14 (м, 2H), 3.53 (м, 2H), 4.58 (м, 2H), 7.97 (с, 1H), 9.26 (с, 1H), 9.84 (с, 1H), 9.91 (с, 1H). Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_4\text{N}_2\text{OTe}$: С 17.74, Н 1.65, Br 52.45, N 4.60. Знайдено: С 17.94, Н 1.05, Br 52.53, N 6.24.

ВИСНОВКИ

В дипломній роботі бакалавра встановлені закономірності електрофільної гетероциклізації 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду під дією галогенів та тетрагалогенідів телуру, розроблені методи синтезу піридазинового циклу, анельованого до піразолу.

1. Знайдено, що 1-пентінілпіразол-4-карбальдегід ефективно алкілується пентінілмезилатом в присутності основи. Використання пентініл галогенідів зменшує вихід цільового продукту.

2. Встановлено, що регіохімія процесу галогенування 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду не залежить від виду галогену і приводить до утворення 5-галогенометиліден-2-форміл-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазинієвих солей. Відмінність полягає у виді аніону, зв'язаного з органічним катіоном.

3. З'ясовано, що процес гетероциклізації 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду під дією тетрагалогенідів телуру залежить від виду галогену в електрофільному реагенті та способу його генерації. При дії телур оксиду в хлороводневій кислоті на пентінільний піразолкарбальдегід селективно утворюється трихлоротелурометиліден заміщений цвітер-іон піразолопіридазинію, а при телуробромованні в таких умовах утворюється продукт приєднання. Натомість, дія телуртетраброміду в ацетонітрилі ефективно циклізує 1-пентінілпіразол-4-карбальдегід.

4. Доведена стереоселективність електрофільної гетероциклізації 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду з утворенням одного конфігураційного ізомеру.

SUMMARY

Patterns of electrophilic heterocyclization of 1-pentynylpyrazole-4-carbaldehyde under the action of halogens and tellurium tetrahalides have been established. The regiochemistry of the halogenation of 1-pentynylpyrazole-4-carbaldehyde does not depend on the type of halogen and leads to the formation of halomethylidenepyrazolopyridazinium salts. The tellurohalogenation of 1-pentynylpyrazole-4-carbaldehyde under the action of tellurium tetrahalides depends on the type of halogen in the electrophilic reagent and of its generation mode. When tellurium oxide in hydrochloric acid acts on pentynylpyrazolecarbaldehyde, a trichlorotelluromethylidene substituted pyrazolopyridazinium zwitterion is selectively formed. An addition product is formed upon tellurobromination under the such conditions. Instead, the action of tellurium tetrabromide in acetonitrile effectively cyclizes 1-pentynylpyrazole-4-carbaldehyde.

Список використаної літератури

1. R Hummel J., A. Ellman J., Cobalt(III)-Catalyzed Synthesis of Indazoles and Furans by C–H Bond Functionalization/Addition/Cyclization Cascades. JACS, 2014, 1(1), 1-9. <https://doi.org/10.1021/ja5116452>
2. V. Peters M., S. Stoll R., Goddard R., Buth G., Hecht S. On the Illusive Nature of o-Formylazobenzenes: Exploiting the Nucleophilicity of the Azo Group for Cyclization to Indazole Derivatives. JOC Article, 2006, 1(2), 1-6. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo061288z>
3. Xue-Qing Zhu, Shuai Mao, Dong-Dong Guo, Bin Li, Shi-Huan Guo, Ya-Ru Gao, Yong-Qiang Wang. Copper-Catalyzed Isomerization and Cyclization of E/Z-o-Haloaryl N-Sulfonylhydrazones: Convenient Access to of 1H-Indazoles. ChemCatChem, 2016, 2(2), 1-10. <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cctc.201601243>
4. Giardinetti M., Marrot J., Moreau X., Coeffard V., Greck C. Asymmetric Synthesis of Fused Polycyclic Indazoles through Aminocatalyzed Aza-Michael Addition / Intramolecular Cyclization. JOC the Journal of Organic Chemistry, 2016, 1(2-3), 1-27. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01201>
5. Y. Fang, C. Wang, S. Su, H. Yu and Y. Huang. Selective Synthesis of Indazoles and Indoles via Triazene–alkyne Cyclization Switched by Different Metals. Organic & Biomolecular Chemistry, 2013, 1(3), 1-11. <https://doi.org/10.1039/C3OB42088D>
6. E. Genung N., Wei L., and E. Aspnes G. Regioselective Synthesis of 2H-Indazoles Using a Mild, One-Pot Condensation–Cadogan Reductive Cyclization. Organic Letters, 2014, 1(3), 1-4. <https://doi.org/10.1021/ol5012423>
7. Tang M., Kong Y., Chu B., Feng D. Copper(I) Oxide-Mediated Cyclization of o-Haloaryl N-Tosylhydrazones: Efficient Synthesis of Indazoles. Advanced Synthesis & Catalysis, 2015, 1(4), 1-14. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500953>
8. Vina D., del Olmo E. Lo'pez-Pe'rez J., and San Feliciano A., Regioselective Synthesis of 1-Alkyl- or 1-Aryl-1H-indazoles via Copper-Catalyzed Cyclizations of 2-

Haloarylcarbonylic Compounds. *Organic Letters*, 2006, 1(4), 1-4.
<https://doi.org/10.1021/ol062890e>

9. Woo-Soon Yong, Sangjune Park, Hyunsik Yun, and Phil Ho Lee. Synthesis of 2H-Indazoles via Tandem Palladium-Catalyzed Deacylative Cross-Coupling and Denitrogenative Cyclization of 2-Iodoazoarenes and 2-Iodoaryltriazene with Acyldiazoacetates in One-Pot. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2016, 1(4-5), 1-10. <https://doi.org/10.1002/adsc.201600351>

10. Y. Lebedev A., S. Khartulyari A., Z. Voskoboinikov A. Synthesis of 1-Aryl-1H-indazoles via Palladium-Catalyzed Intramolecular Amination of Aryl Halides. *JOC Article*, 2004, 1(5), 1-7. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo048671t>

11. Tz-Yi Wu, Sandip Dhole, Manikandan Selvaraju, and Chung-Ming Sun. Regioselective Synthesis of Pyranone-Fused Indazoles via Reductive Cyclization and Alkyne Insertion. *ACS Combinatorial Science*, 2018, 1(5-6), 1-8. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acscombsci.7b00170>

12. Thom I., Besson C., Kleine T., and Bolm C. Base-Catalyzed Synthesis of Substituted Indazoles under Mild, Transition-Metal-Free Conditions. *Angewandte Chemie*, 2013, 1(6), 1-5.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ange.201300917>

13. Min Seo Park, Kyeongwon Moon, Harin Oh, Ji Yoon Lee, Prithwish Ghosh, Ju Young Kang, Jung Su Park, Neeraj Kumar Mishra, In Su Kim. Synthesis of (2H)-Indazoles and Dihydrocinnolinones through Annulation of Azobenzenes with Vinylene Carbonate under Rh(III) Catalysis. *Organic Letters*, 2021, 1, 1-5.
<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.orglett.1c01866>

14. C. Janardhanan J., James K., Puthuvakkal A., P. Bhaskaran R., H. Suresh C., K. Praveen V., Manoj N., P. Babu B. Synthesis of hybrid polycycles containing fused hydroxy benzofuran and 1H-indazoles via a domino cyclization reaction. *Royal society of chemistry*, 2019, 1(6-7), 1-10.
<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/nj/c9nj01991j/unauth>

15. Filak L., Andras Rokob T., Agnes Vasko G., Egyed O., Gomory A., Riedl Z., Hajos G. A New Cyclization to Fused Pyrazoles Tunable for Pericyclic or Pseudopericyclic Route: An Experimental and Theoretical Study. JOC Article, 2008, 1(7), 1-7.

<https://doi.org/10.1021/jo800483a>

16. Portela-Cubillo F., S. Scott J., C. Walton J. Microwave-Promoted Syntheses of Quinazolines and Dihydroquinazolines from 2-Aminoarylalkanone O-Phenyl Oximes. JOC Article, 2009, 1(7-8), 1-9.

<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo900629g>

17. Taşdemir V., Kuzu B., Tan M., Genç H., Menges N. Copper-Catalyzed Synthesis of Fused Imidazopyrazine N-Oxide Skeletons. Synlett Letter, 2019, 1(8), 1-4.

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1610859>

18. Beesu M., Mehta G. “Back-to-Front” Type Synthesis of Polyfunctionalized Indazoles: Nitromethane Mediated, Domino Benzannulation of oChloropyrazolyl Ynones. Advanced Synthesis & Catalysis, 2021, 1(8), 1-12.

<https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adsc.202100170>

19. Basceken S., Balç M. Design of pyrazolo-pyrrolo-pyrazines and pyrazolo-pyrrolo-diazepines via AuCl₃-catalyzed and NaH-supported cyclization of N-propargyl pyrazoles. Journal of Organic Chemistry, 2015, 1(9-10), 1-35.

<https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00034>

20. Yuh-Sheng Su, Mei-Jung Lin, Ming-Chung Sun. Mercury chloride assisted cyclization toward benzimidazoles by focused microwave irradiation. Tetrahedron Letters, 2014, 2(10), 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.10.170>

21. Lynch M., Hehir S., Kavanagh P., Leech D., O'Shaughnessy J., P. Carty M., Aldabbagh F. Synthesis by Radical Cyclization and Cytotoxicity of Highly Potent Bioreductive Alicyclic Ring Fused [1,2-a]Benzimidazolequinones. Chemistry A European Journal, 2007, 1(10-11), 1-9. <https://doi.org/10.1002/chem.200601450>

22. Dong Y., Breit B. Cu-Catalyzed C–H Allylation of Benzimidazoles with Allenes. *Organic Letters*, 2021, 1(11), 1-5. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c02346>
23. Andre-Joyaux E., G. Santana A., C. Gonzalez C. Synthesis of Chiral Polyhydroxylated Benzimidazoles by a Tandem Radical Fragmentation/Cyclization Reaction: A Straight Avenue to Fused Aromatic-Carbohydrate Hybrids. *Journal of Organic Chemistry*, 2018, 1(11), 1-10. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01988>
24. Basilio Lopes A., Wagner P., Gulea M. Synthesis of benzimidazole-fused medium-sized N,S-heterocycles via palladium-catalyzed cyclizations. *European Journal of Organic Chemistry*, 2018, 2(12), 1-11. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801686>
25. Marianna V. Povidaichyk, Svitlana V. Shishkina, Eugeny M. Ostapchuk, Prof. Mykhaylo Yu. Onysko. Unexpected Tellurohalogenation of Terminal N-Alkynyl (Alkenyl) Derivatives of 4-Functionalized Pyrazoles. *ChemistryOpen*, 2025, e202400486. <https://doi.org/10.1002/open.202400486>
26. M.V. Povidaichyk, E.M. Ostapchuk, M.Yu. Onysko. Regio- and stereoselective synthesis of 5-halogeno(tetrachlorotelluro)methylidene 1-ethoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-a]pyridazinium salts. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. 2025, 2, 105-111. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2025-159-2-105-111>