

Національний університет "Чернігівський колегіум" імені Т.Г.Шевченка
Природничо-математичний факультет
Кафедра хімії, технологій та фармації

Кваліфікаційна робота
освітній ступінь: бакалавр

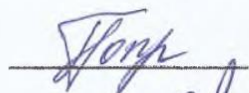
на тему:
ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ СИНТЕЗУ 4-МЕТОКСИПІРАЗОЛІВ

Студента 4 курсу 42 групи
Спеціальності ЕЗ «Хімія»
Попружного Тараса Андрійовича
Керівник:
к. фарм. н., доцент Янченко В. О.

Чернігів – 2026

Роботу подано до розгляду « 08 » 06 2026 року.

Студент



Попружний Т.А.

Науковий керівник



Янченко В.О.

Рецензент



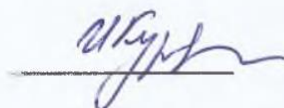
Поправський Я. І.

Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри хімії, технологій та фармації.

Протокол № 13 від « 08 » 06 2026 року

Студент допускається до захисту роботи в екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри



Курмакова І.М.

РЕФЕРАТ

Піразоли — це унікальний клас п'ятичленних гетероциклічних сполук із двома сусідніми атомами азоту, який є фундаментальною платформою для сучасної медичної хімії, агрохімії та матеріалознавства [1]. Завдяки своїй стабільності, здатності утворювати водневі зв'язки та координаційні комплекси з металами, піразольний каркас входить до складу багатьох відомих лікарських засобів, таких як протизапальні (целекоксиб), анальгетичні (метамізол) та протипухлинні агенти.

Попри тривалу історію дослідження, класичні методи синтезу піразолів (наприклад, конденсація Кнорра) часто мають обмеження через низьку регіоселективність або жорсткі умови проведення реакцій. Сьогодні розвиток синтетичної хімії цього напрямку зосереджений на створенні «зелених», безметальних та ван-пот (one-pot) методологій. Серед них особливе місце посідають реакції [3+2] циклоприєднання, фотокаталітичні перетворення, а також інноваційні стратегії редагування скелета (skeletal editing) та обернення полярності (umpolung) [2]. Це дозволяє з високою точністю конструювати полізаміщені піразольні системи для швидкого скрінінгу нових біологічно активних речовин.

Однак не дивлячись на наявність багатьох сучасних методів отримання заміщених піразолів, деякі функціональні групи є досить важкими для вводу у гетероароматичне кільце [3]. Серед них можна виділити метилокси групу, що за рахунок донорних властивостей та можливості подальшого перетворення на окси- та галоген- групи є цікавою модифікацією піразольного кільця.

Актуальність даної роботи полягає у тому, що піразоли є дуже широко використовуваними як у медичній хімії, так і у супрамолекулярній, полімерній хімії та у виготовленні сучасних матеріалів.

Мета роботи полягає у розробці нового метода синтезу 4-метоксипіразолів. Для досягнення поставленої нами мети був створений наступний план дій:

1. проаналізувати методи синтезу піразолів;

1. дослідити наявні методи синтезу 4-метоксипіразолів;
2. відпрацювати метод отримання метокси- похідного диметиламіноакролеїну;
3. відпрацювати методику отримання 4-метоксипіразолів, на основі циклізації метокси- похідного диметиламіноакролеїну з гідразинами.

Об'єкт дослідження: методи отримання піразолів.

Предмет дослідження: розробка нових методів отримання 4-метоксипіразолів.

ЗМІСТ

РЕФЕРАТ.....	3
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ПІРАЗОЛІВ.....	10
1.1. Синтез піразолів на основі заміщених алкенів.....	10
1.2. Синтез піразолів на основі алкінів.....	13
1.3. Синтез піразолів на основі діолов.....	24
1.4. Синтез піразолів на основі карбонільних сполук.....	27
2.1. Синтез піразолів на основі гетероциклічних сполук.....	33
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	41
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ 4- МЕТОКСИПІРАЗОЛУ.....	43
ВИСНОВКИ.....	52
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	53

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Alk, alkyl	Алкіл
Ar, aryl	Арил
Het	Гетарил
Py	Піразол
ДМФА, DMF	Диметилформамід
ІЧ	Інфрачервона спектроскопія
ПМР	Протонно-магнітний резонанс
БОК, boc	Третбутоксикарбоніл
THF	Тетрагідрофуран
tBuOK	Третбутілат калію
Me	Метил
Ac	Ацил

ВСТУП

Піразоли є важливим класом п'ятичленних азотовмісних гетероциклічних сполук, що привертають значну увагу завдяки своїм різноманітним фізико-хімічним властивостям та широкому спектру біологічної активності. Вони виступають ключовими структурними компонентами у фармацевтичній хімії, агрохімії та матеріалознавстві, входячи до складу численних лікарських засобів із протизапальною, протимікробною, протипухлинною та іншими видами активності (рис. 1) [4]. Завдяки можливості тонкого налаштування електронних і стеричних характеристик шляхом варіювання замісників у різних положеннях кільця, піразольні системи залишаються перспективною платформою для розробки функціональних молекул.

Синтетичні підходи до побудови піразольного ядра добре досліджені та включають класичні реакції конденсації 1,3-дикарбонільних сполук із гідразинами, циклоконденсації активованих алкенів і алкінів, а також сучасні методи, такі як метал-каталізовані перетворення і багатокomпонентні реакції. Водночас значна увага дослідників приділяється розробці селективних методів функціоналізації піразольного кільця [5], зокрема введенню електронодонорних і електроноакцепторних замісників, що суттєво впливають на реакційну здатність і властивості кінцевих сполук.

Особливий інтерес у цьому контексті становлять 4-алкоксипохідні піразолів, і зокрема 4-метоксипіразоли, які залишаються відносно слабовивченими порівняно з іншими заміщеними аналогами. Наявність метоксигрупи в положенні 4 забезпечує виражений +M-ефект, що може змінювати електронну густину в гетероциклі та впливати на його кислотно-основні властивості, координаційну здатність та реакційну селективність у подальших трансформаціях. Однак незважаючи на потенційну значущість цих ефектів, систематичні дослідження синтезу й властивостей 4-метоксипіразолів є обмеженими [6], а доступні методи їх отримання часто характеризуються низькою регіоселективністю або обмеженою субстратною сумісністю.

Актуальним завданням сучасної органічної хімії є розробка ефективних, селективних та універсальних підходів до синтезу таких функціоналізованих піразольних систем [7]. Зокрема, перспективними є стратегії, що передбачають пряме введення метоксигрупи в піразольне кільце або використання попередньо функціоналізованих прекурсорів із подальшою циклізацією. Вивчення цих

підходів дозволить не лише розширити синтетичний арсенал, але й поглибити розуміння електронної природи піразольного циклу та його реакційної поведінки.

Таким чином, дослідження синтезу 4-метоксипіразолів є актуальним і перспективним напрямом, що поєднує фундаментальні аспекти гетероциклічної хімії з прикладними задачами створення нових функціональних сполук.

Мета роботи полягає у розробці нового, більш ефективного методу синтезу 4-метоксипіразолів.

Для досягнення поставленої нами мети був сформульовано наступні завдання:

1. проаналізувати сучасні методи синтезу піразольних похідних;
2. дослідити наявні методи синтезу 4-метоксипіразолу;
3. відпрацювати метод отримання метокси- похідного диметиламіноакролеїну;
4. відпрацювати методику отримання 4-метоксипіразолів, на основі циклізації метоксипохідного диметиламіноакролеїну з гідразинами;

Об'єкт дослідження: метод отримання 4-метоксипіразолу.

Предмет дослідження: розробка нового методу отримання 4-метоксипіразолу.

Методи дослідження: органічний синтез, метод ядерного магнітного резонансу, LCMS-аналіз, метод рідинної тонкошарової хроматографії.

Наукова новизна. У ході експериментальних досліджень було вперше здійснено синтез 4-метоксипіразолів за розробленими в ході дослідження методами, які не описані у інформаційних джерелах.

Апробація роботи була проведена на XII міжнародній науково-практичній конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» (м. Ніжин, 15 квітня 2026 р.) (Додаток А).

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ ПІРАЗОЛІВ

1.1. Синтез піразолів на основі заміщених алкенів

Описано ефективний метод синтезу піразольних та тріазольних каркасів шляхом (3+2) циклоприєднання заміщених вінілсульфонілфторидів до етилдіазаацетату або азидів (схема 1.1). Ключовою особливістю процесу є тандемний механізм, що поєднує приєднання за Міхаелем з наступним елімінуванням SO₂. Оптимізовані умови (зокрема використання триетиламіну в толуені або триметилсилілазиду в ДМФА при 70°C) дозволяють отримувати цільові гетероцикли з виходом до 76% [8]

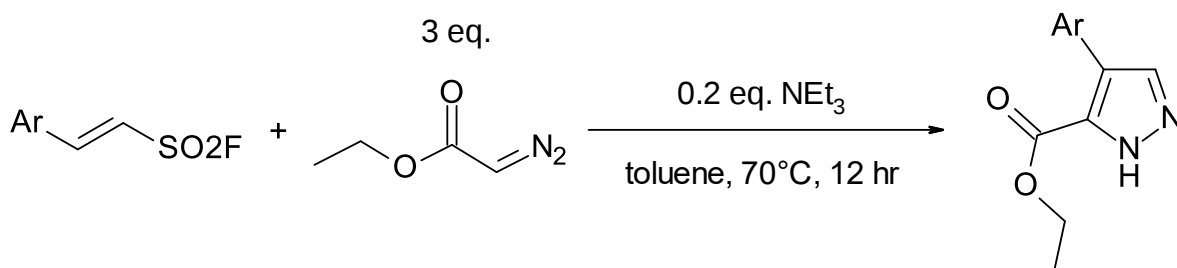


Схема 1.1

Було успішно розроблено простий метод аеробної циклізації, що каталізується міддю, для синтезу піразолів з використанням β,γ-ненасичених гідразонів як легкодоступних субстратів (схема 1.2). Разом із розщепленням зв'язку C=C у β,γ-ненасичених гідразонах відбувалася радикальна циклізація, і цей процес було підтверджено кількома контрольними експериментами, включаючи дослідження вловлювання радикалів, метод мічення ізотопом ¹⁸O та виділення побічного продукту [9]. Ця аеробна окиснювальна циклізація, що каталізується Cu, вирізняється простотою виконання, комерційно доступними каталізаторами, широкою областю застосування субстратів і придатністю до масштабування без необхідності вживання запобіжних заходів для запобігання контакту з повітрям або вологою.

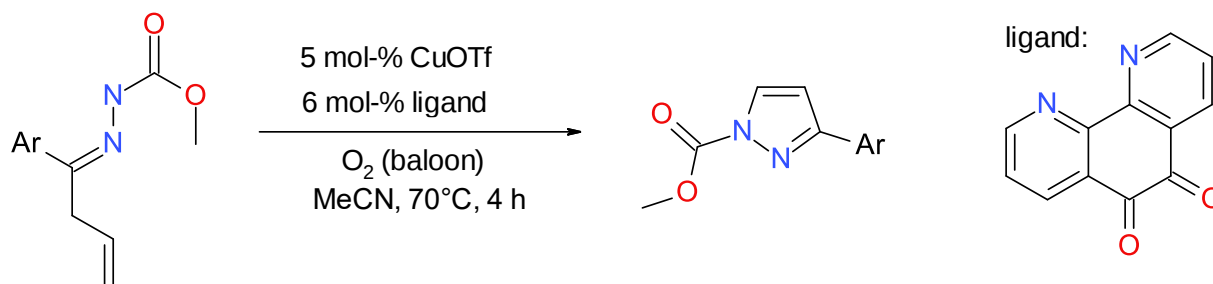


Схема 1.2

Описано загальний метод синтезу повністю функціоналізованих NH-піразолів та ізоксазолів з α,β -ненасичених гідразонів та оксимів відповідно, що каталізується йодом(III) і відбувається через циклізацію / 1,2-арильний зсув / ароматизацію / детоцилювання (схема 1.3). Реакція проходить шляхом 5-endo-trig циклізації всупереч правилам Болдвіна [10]. Вона забезпечує прямий доступ до ключового проміжного продукту для отримання валдекоксибу та парекоксибу — препаратів, що використовуються для інгібування ЦОГ. Крім того, розроблено метод N-алкінілювання піразолів у присутності TIPS-EBX.

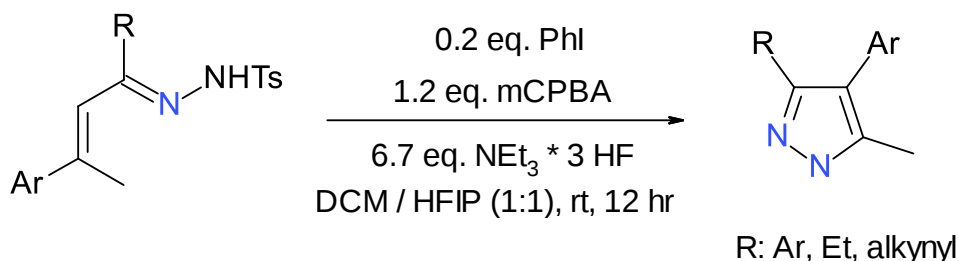


Схема 1.3

Показано ефективну реакцію [3 + 2] циклоприєднання між нітрилімінами, згенерованими *in situ* з гідразоноїлгалідів, та вінілсульфонієвими солями (схема 1.4). Доведено, що нітриліміни є новим класом партнерів у реакціях з вінілсульфонієвими солями для проведення [3 + 2] циклоприєднання [11]. Цей процес забезпечує короткий та ефективний метод побудови похідних піразолу за м'яких умов реакції з широким колом субстратів, хорошим виходом продуктів та високою регіоселективністю.

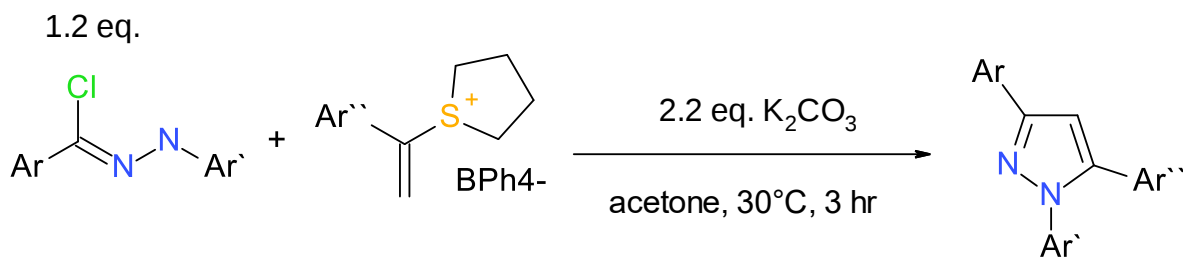


Схема 1.4

Розроблено метод термічної електроциклізації вінілдіазосполук із утворенням піразолів із виходом до 95% (схема 1.5). Реакції є простими у виконанні, базуються на доступних вихідних сполуках, не потребують використання каталізатора та дозволяють синтезувати моно-, ди- та тризаміщені піразоли [12]. Завдяки можливості одержання високозаміщених піразолів та гнучкості у введенні різних типів замісників, цей метод є новим підходом до створення цього цінного гетероциклічного каркаса і може становити інтерес для всіх галузей хімічної промисловості.

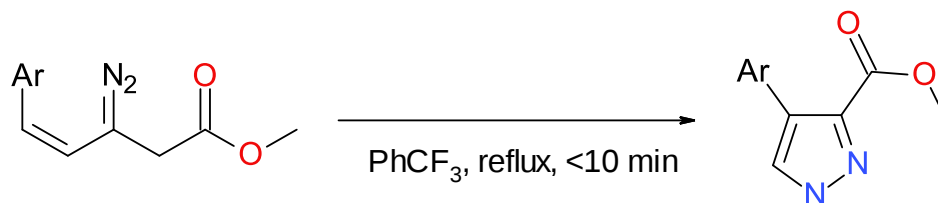


Схема 1.5

Розроблено зручний та практичний метод синтезу різних N-арилпіразолів із вінілсульфоксонієвих ілідів та солей діазонію (схема 1.5). При використанні 1,3-дизаміщених вінілсульфоксонієвих ілідів реакція селективно приводить до 1,3,5-тризаміщених піразолів. З іншого боку, застосування 2,3-дизаміщених вінілсульфоксонієвих ілідів забезпечує утворення 1,3,4-тризаміщених піразолів. Реакція проходить через нове проміжне з'єднання — вінілсульфоксонієвий ілід, похідний від арилдіазену [13]. Крім того, цей метод дозволяє ефективно отримувати піразоли з похідних аніліну в межах ван-пот (one-pot) перетворення. Реакція відбувається за м'яких умов без участі перехідних металів із використанням легкодоступних вихідних речовин, що робить її практичним підходом для отримання піразолів у фармацевтичній хімії.

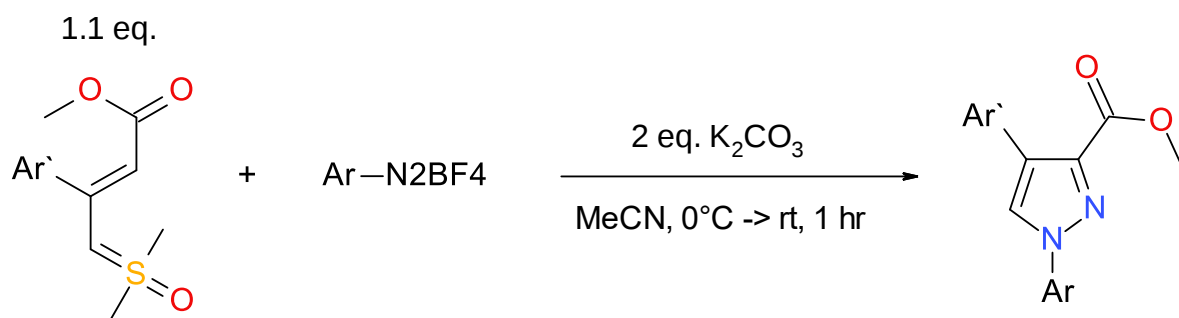


Схема 1.6

1.2. Синтез піразолів на основі алкінів

Описано метод [3+2] циклоприєднання між заміщеними пропаргіламінами та діалкілазодикарбоксилатами без використання фосфінів, який є ефективним способом синтезу функціоналізованих піразолів за м'яких умов (схема 1.7). Піразоли, відомі своєю широкою біологічною активністю, є ключовими компонентами таких лікарських засобів, як протизапальні та протипухлинні агенти. Традиційні методи синтезу піразолів стикаються з труднощами, зокрема при прямому функціоналізованні в положенні C5. Ця робота вирішує зазначені обмеження шляхом застосування діетилазодикарбоксилату (DEAD) у толуолі за кімнатної температури, забезпечуючи вихід 53–80% із високою регіоселективністю [14]. Дослідження з оптимізації показали, що найбільш ефективним розчинником є толуол, тоді як полярні розчинники, такі як етанол та метанол, виявилися неефективними. Межі застосування реакції були вивчені на прикладі різних пропаргіламінів; встановлено, що електронодонорні замісники та галогени в ароматичному кільці підвищували вихід продуктів, тоді як електроноакцепторні групи також демонстрували хороші результати. Проте алкілзаміщені пропаргіламіни виявилися непридатними для цієї реакції. Механізм процесу включає стадії нуклеофільного приєднання, переносу водню та циклізації, що було підтверджено рентгеноструктурним аналізом монокристала одного з продуктів. Ця методологія пропонує практичний та екологічно безпечний підхід до побудови азотовмісних гетероциклів без використання токсичних металів.

або фосфінів. Дослідження підкреслює її потенціал для більш широкого застосування в органічному синтезі та розробці фармацевтичних препаратів.

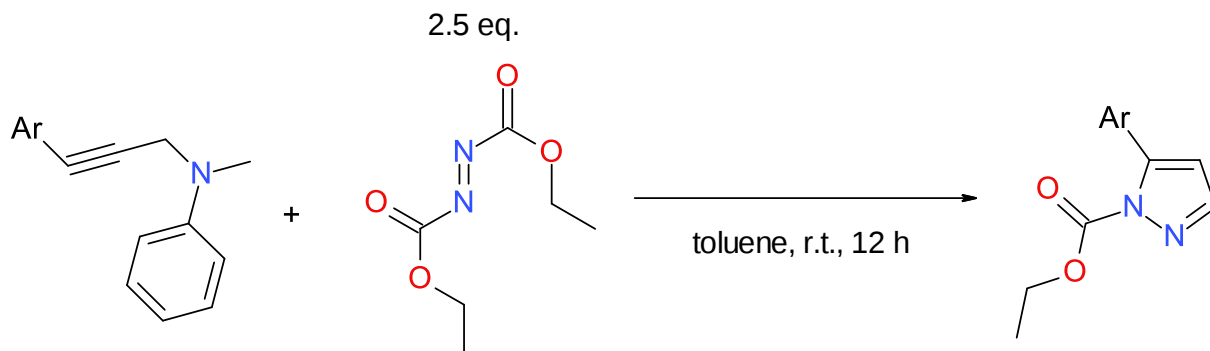


Схема 1.7

У дослідженні 2019 року було представлено реакцію [3+2] циклоприєднання між алкінами та N-ізоціаногідротрифенілфосфораном (NIITP) за участю срібла, яка дозволяє синтезувати монозаміщені піразоли (схема 1.8). NIITP, що є стабільним, безпечним та позбавленим запаху ізоціанідом, виступає як «CNN» будівельний блок, тоді як алкіни є джерелом «C≡C» фрагмента. Реакція характеризується м'якими умовами, широкими межами застосування субстратів та відмінною толерантністю до функціональних груп. Оптимізаційні експерименти визначили Ag_2CO_3 як найбільш ефективний каталізатор срібла, $\text{Mo}(\text{CO})_6$ — як критично важливу добавку, а ТГФ (THF) — як оптимальний розчинник. Додавання MeOLi як основи суттєво підвищило вихід продуктів, при цьому найкращий результат досяг 76% [15]. Аналіз меж застосування субстратів показав, що просторове завадження впливає на вихід: орто-заміщені арилалкіни демонстрували гірші результати порівняно з мета- та пара-заміщеними. Алкіл- та алкеніалкіни також виявили хорошу реакційну здатність, хоча й із нижчими виходами порівняно з арилзаміщеними субстратами. Механістичні дослідження підтвердили утворення ацетиленіду срібла як ключового проміжного продукту, що активується Ag_2CO_3 та основою. Механізм реакції включає активацію NIITP молібденом із подальшим циклоприєднанням до ацетиленіду срібла. Цей протокол забезпечує універсальний метод синтезу піразолів, які мають важливе біологічне та фармацевтичне застосування.

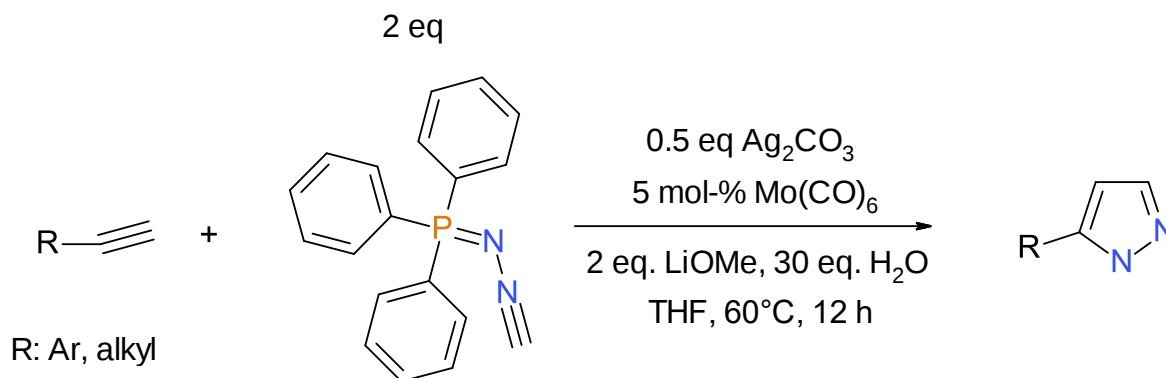


Схема 1.8

У статті А. Сайто (A. Saito) та співавторів було представлено простий ван-пот (one-pot) метод синтезу 5-заміщених 4-йодо-1-тосилпіразолів з N-пропаргіл-N'-тосилгідразинів шляхом йодоциклізації (схема 1.9). У реакції використовуються молекулярний йод (I_2) та $NaHCO_3$ в ацетонітрилі за помірного нагрівання, що забезпечує отримання цільових піразолів із помірними та хорошими виходами. Альтернативно, використання оцтової кислоти ($AcOH$) замість $NaHCO_3$ приводить до 5-арил-4-йодопіразолів із помірними виходами. Перевагами методу є м'які умови без використання перехідних металів та простота виконання. Синтезовані піразоли, які містять зв'язок $C-I$, можуть бути додатково функціоналізовані для утворення зв'язків $C-C$ [16]. У дослідженні також вивчено вплив різних основ та умов реакції на вихід продукту, де $NaHCO_3$ визначено як найбільш ефективну основу.

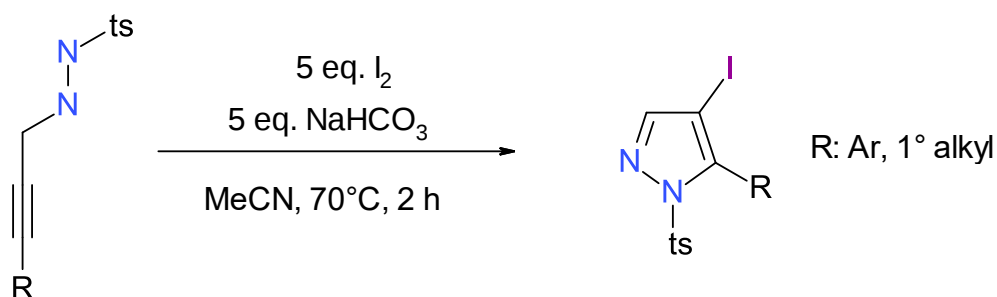


Схема 1.9

Автори демонструють синтетичну цінність отриманих піразолів шляхом перетворення 4-йодо-5-феніл-1-тосилпіразолу на різні похідні. Детальні експериментальні методики та спектральні дані для всіх сполук наведені в

додаткових матеріалах. Цей метод пропонує практичний підхід до одержання похідних піразолу, які є важливими для фармацевтики та агрохімії.

У наступному дослідженні представлено новий, ефективний та безметальний ван-пот (one-pot) метод синтезу 3,5-дизаміщених 1H-піразолів із пропаргілових спиртів через проміжні пропаргілгідрозиди. Метод включає кислотно-каталізоване пропаргілювання N-ацетил-N'-тосилгідрозину з подальшою циклізацією під дією основи (схема 1.10). На відміну від попередніх методів, що вимагали металокомплексних каталізаторів, цей підхід використовує ефірат трифториду бору ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) як кислотний каталізатор та трет-бутоксид калію (KOt-Bu) як основу, дозволяючи досягати високих виходів за м'яких умов. Оптимізовані умови реакції забезпечили отримання цільових піразолів із виходом до 85%, при цьому ван-пот процедура гарантує чистий та ефективний синтез. У роботі підкреслено універсальність пропаргілових спиртів як алкілюючих агентів, що уможливорює синтез різноманітних піразолів з ароматичними, гетероароматичними та алкільними замісниками [17]. Проте пропаргілові спирти, отримані з аліфатичних альдегідів, не вступали в реакцію через відсутність бензильної групи, яка сприяє утворенню карбокатиона. Механізм процесу включає стадії нуклеофільного заміщення, детозилування та 5-endo-dig циклізації. Цей метод має суттєві переваги, серед яких безметальні умови, атомна економність та хороші виходи, що робить його екологічно безпечною альтернативою для синтезу піразолів, які є ключовими компонентами фармацевтичних сполук. Дослідження робить внесок у «зелену» хімію та розширює межі синтезу піразолів.

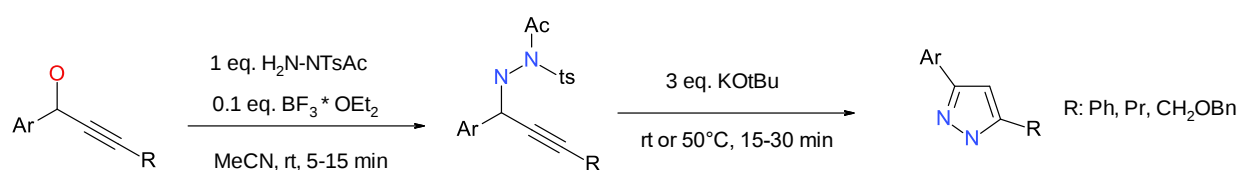


Схема 1.10

У дослідженні Кокуєва та Сухорукова представлено каталізований міддю метод синтезу полізаміщених піразолів через алкінілювання азоалкенів, які генеруються *in situ* з α -галогенгідразонів (схема 1.11). Процес включає каталізоване Cu(I) приєднання за Михаелем термінальних алкінів до цих реакційноздатних інтермедіатів, що приводить до α -алкінілзаміщених гідразонів, які згодом циклізуються у піразоли. Метод забезпечує хороші виходи (37–85%) і широкі межі застосування субстратів, виявляючи толерантність до різних функціональних груп, включаючи нітро-, сульфоніл-, ціано-, естерні, гідроксильні та бромалкільні групи. Оптимізація показала, що використання ТГФ (THF) за температури $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ із каталізатором CuI·3/4DMS та основою iPr₂NEt дає найкращі результати. Без міді реакція не перебігає. Арил- та аліфатичні алкіни є сумісними з умовами процесу, а газоподібний ацетилен можна замінити етинілмагнійбромідом [18]. Механістичні дослідження вказують на участь у процесі координованого міддю азоалкенового інтермедіату, причому цис-конфігурація сприяє циклізації у піразол. Експеримент із ізотопним маркуванням підтвердив шлях таутомеризації-ізомеризації, що передує циклізації. Отримані N-захищені піразоли структурно близькі до фармакологічно активних каркасів, які зустрічаються в протизапальних та протипухлинних агентах. Метод розширює синтетичний доступ до регіоселективно N-захищених піразолів, які часто важко отримати традиційними підходами. Загалом, цей підхід є масштабованим і має значний потенціал у хімії гетероциклічних сполук.

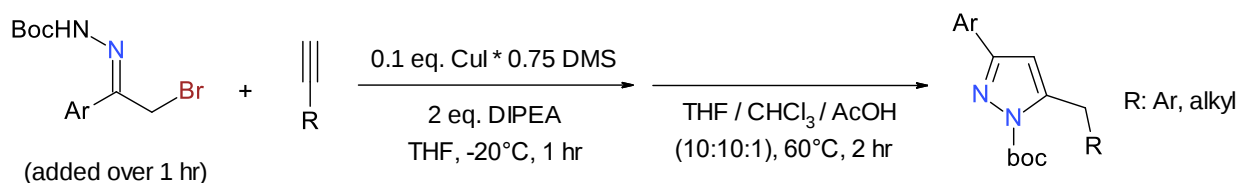


Схема 1.11

У дослідженні 2014 року представлено ван-пот (one-pot) метод синтезу 3,5-дизаміщених піразолів та ізоксазолів із використанням термінальних алкінів, альдегідів, молекулярного йоду, а також гідразинів або гідроксиламіну (схема 1.12). Піразоли та ізоксазоли є цінними гетероциклічними сполуками з широким спектром застосування у фармацевтиці та агрохімії завдяки їхній біологічній активності, зокрема протизапальним, протимікробним та протипухлинним властивостям. Синтез включає реакцію термінальних алкінів із $n\text{-BuLi}$ з подальшим додаванням альдегідів для утворення пропаргілових вторинних алкоксидів, які потім окиснюються до α -алкінілкетонів [19]. Наступні реакції з гідразинами приводять до піразолів, тоді як із гідроксиламіном утворюються ізоксазоли. Процес забезпечує високу регіоселективність та хороші виходи, а стадії оптимізації включали видалення розчинника та використання таких добавок, як $p\text{-TsOH}$, для інтенсифікації дегідратації. Для певних субстратів були вивчені альтернативні методи окиснення, зокрема системи, каталізовані TEMPO. У дослідженні також відзначено труднощі в реакціях з аліфатичними альдегідами та роль електронної густини в ефективності окиснення. Цей практичний підхід пропонує універсальний шлях для синтезу різноманітних піразолів та ізоксазолів із легкодоступних сполук, роблячи внесок у розвиток хімії гетероциклів та її застосування в медичних і сільськогосподарських дослідженнях.

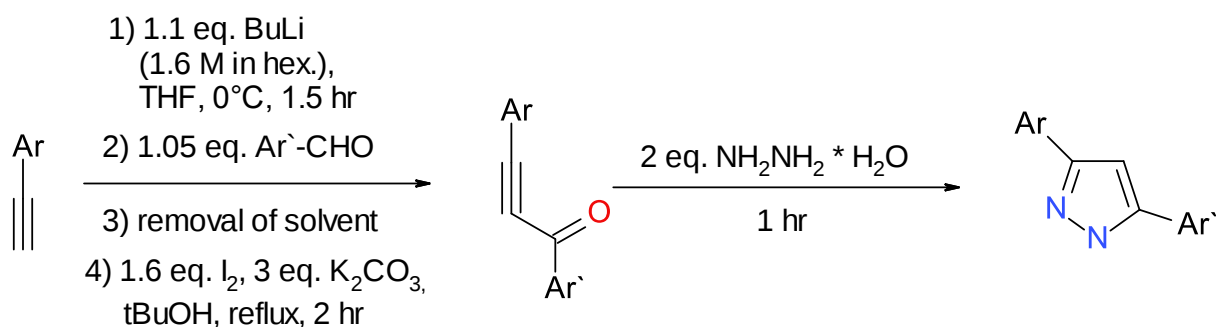


Схема 1.12

У дослідженні М. Танга (M. Tang) та співавторів представлено регіоселективний синтез 1,3,5-тризаміщених піразолів із використанням хлориду алюмінію (AlCl_3) як кислотного каталізатора Льюїса (схема 1.13). Реакція включає N-алкільовані тосилгідразони та термінальні алкіни в 1,2-дихлоретані (DCE) за кімнатної температури, забезпечуючи повну регіоселективність та високу толерантність до функціональних груп. Порівняно з попередніми методами, де використовувався $t\text{-BuOK}$, цей підхід дозволяє залучати ширший спектр замісників, включаючи алкільні, алільні, бензильні та пропаргільні групи, а також електронодонорні або електроноакцепторні замісники в ароматичних кільцях. Оптимізовані умови дозволили зменшити необхідну кількість еквівалентів алкіну та підвищити виходи продуктів, причому для деяких із них було досягнуто до 96% ізольованого виходу. Проте тосилгідразони аліфатичних альдегідів, аліфатичні термінальні алкіни та внутрішні алкіни залишаються непридатними субстратами для цієї реакції. У дослідженні запропоновано два ймовірні механізми, серед яких на основі експериментальних спостережень перевага надається ен-подібному шляху реакції. Загалом було синтезовано та охарактеризовано за допомогою ЯМР та мас-спектрометрії високої роздільної здатності (HRMS) 65 прикладів сполук, включаючи 39 нових похідних піразолу [20]. Метод демонструє відмінні межі застосування субстратів та сумісність із функціональними групами, що робить його цінним інструментом для синтезу піразолів, які мають важливе значення у фармацевтиці, агрохімії та матеріалознавстві.

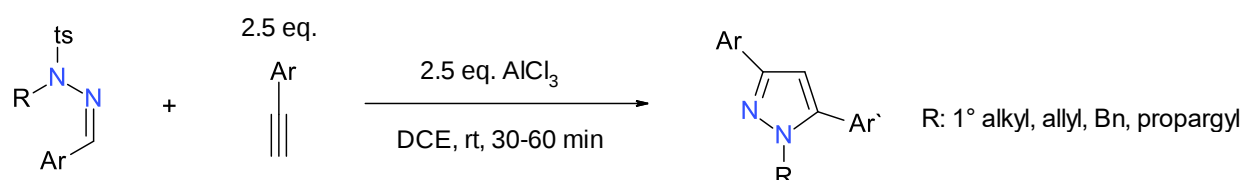


Схема 1.13

У дослідженні представлено ефективний та регіоселективний синтез 1,3,5-тризаміщених піразолів із використанням N-алкільованих тосилгідразонів

та термінальних алкінів (схема 1.14). Метод демонструє відмінну толерантність до різних замісників, включаючи електронодонорні та електроноакцепторні групи, і забезпечує повну регіоселективність, зокрема у випадках, коли замісники є подібними за своєю природою. Порівняно з традиційними методами, такими як синтез піразолів за Кнорром, цей підхід пропонує ширші межі застосування субстратів та вищу регіоселективність. Реакція перебігає за оптимізованих умов із використанням *t*-BuOK як основи, піридину як розчинника та 18-краун-6 для підвищення виходу й скорочення часу реакції. Скринінгові експерименти показали, що альтернативні основи та розчинники призводять до низьких виходів [21]. Методологія є придатною для широкого кола субстратів, дозволяючи отримувати похідні піразолу з хорошими та високими виходами, причому дещо нижчі виходи спостерігалися для субстратів з електроноакцепторними замісниками через їхню нестабільність у лужних умовах. Аліфатичні термінальні алкіни та тосилгідразони *N*-алкільованих аліфатичних альдегідів показали незадовільні результати. Запропонований механізм включає стадії нуклеофільного приєднання, 1,3-Н зсуву, циклізації та протонування. Цей протокол є масштабованим і дозволяє уникнути утворення діазоінтермедіатів, що робить його безпечнішим та практичнішим. Дослідження підкреслює універсальність та регіоселективність цього методу, пропонуючи цінний інструмент для синтезу піразолів для потреб фармації, агрохімії та матеріалознавства.

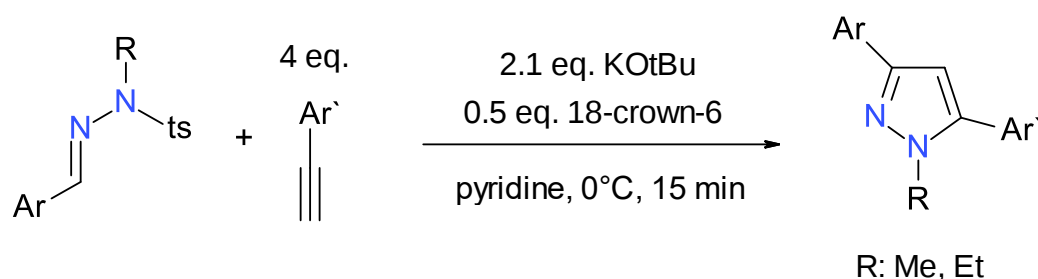


Схема 1.14

У іншому дослідженні розглядається каталізована міддю реакція аеробного окиснювального [3+2] циклоприєднання для синтезу заміщених

піразолів з N,N-дизаміщених гідразинів та алкіноатів (схема 1.15). Цей метод включає пряму функціоналізацію C(sp³)–H зв'язку та утворення нових зв'язків C–C/C–N із використанням недорогого Cu₂O як промотора та повітря як окисника. Реакція характеризується високою атомною та стадійною економією, регіоселективністю та простотою виконання. Піразоли мають важливе значення завдяки своїй фізіологічній та фармакологічній активності, включаючи анальгетичні, протималярійні, протизапальні, антибактеріальні, антигіперглікемічні, протипухлинні та моллюскоцидні властивості. У роботі було оптимізовано умови реакції шляхом тестування різних мідних каталізаторів та основ; найефективнішою комбінацією визначено Cu₂O та Cs₂CO₃ у толуолі, що дозволило досягти виходу 85% [22]. Було вивчено межі застосування субстратів, і показано, що як електронодонорні, так і електроноакцепторні групи в ароматичних N-метилгідразинах та різних алкіноатах забезпечують отримання цільових піразолів із хорошими та помірними виходами. Механізм реакції включає утворення радикальних інтермедіатів із подальшою циклізацією. Цей метод пропонує практичний та екологічно безпечний підхід до синтезу піразолів, який може бути застосований у фармацевтичному синтезі.

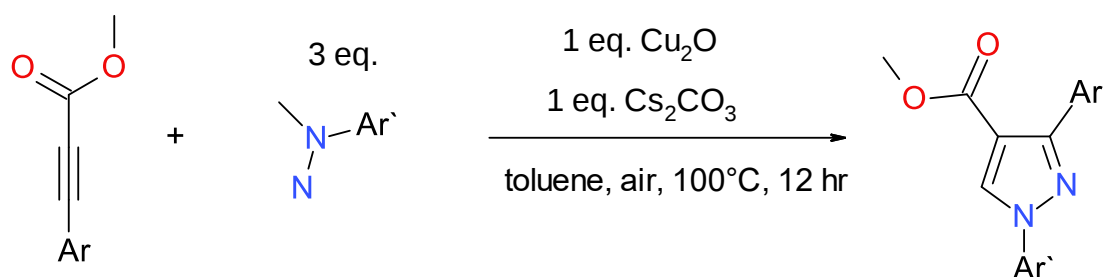


Схема 1.15

Пропіолальдегід, який є найбільш реакційноздатним, але водночас найменш вивченим електрофільним ацетиленом, було згенеровано *in situ* за допомогою безлужного окиснення за Корнблюмом із пропаргілтозилату та успішно введено в реакцію з гідразонами. Це дозволило отримати піразол-4-карбоксальдегід у межах ван-пот (one-pot) процесу шляхом [3 + 2] аннулювання (схема 1.16). Надалі отриманий піразол-4-карбоксальдегід вступив в унікальну каскадну реакцію з фенілгідрaziном та пропаргілтозилатом, приводячи до

синтетично складних біпіразолкарбоксальдегідів [23]. Метод не потребує використання металокомплексних каталізаторів, основ або інших добавок, пропонуючи зручний протокол для роботи з реакційноздатним та летким пропіолальдегідом за кімнатних умов.

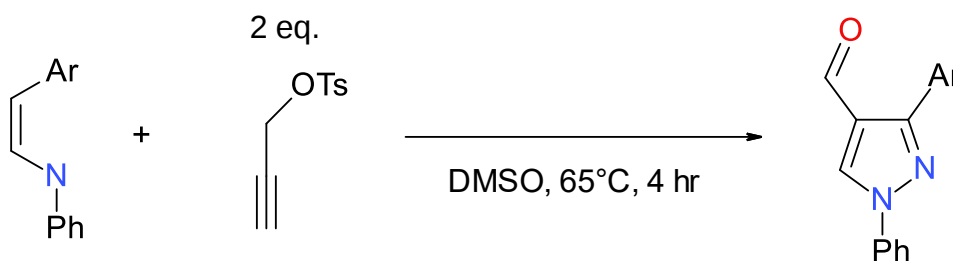


Схема 1.16

Представлено каталізовану міддю реакцію аміноборування з використанням Cu(OTf)₂ для синтезу борильованих піразолів, які є цінними сполуками для розробки лікарських засобів (схема 1.17). Метод включає пряме приєднання σ-зв'язків B–N до π-зв'язків C–C, що приводить до утворення виключно одного регіоізомеру. На відміну від попередніх методів, у яких використовувалися дорогоцінні метали або трихлорид бору, цей підхід є економічно вигідним, базується на поширеному в природі металі та виявляє толерантність до різноманітних функціональних груп. Оптимізаційні дослідження визначили Cu(OTf)₂ як оптимальний каталізатор, що дозволяє досягти 70% конверсії за температури 40 °C [24]. Реакція є масштабованою та сумісною з електронозбагаченими, електронодефіцитними, аліфатичними та гетероарильними замісниками, що дозволяє подолати обмеження методів літіювання/борування та іридій-каталізованого синтезу. Отримані пінаконборати піразолу є стабільними і можуть бути додатково функціоналізовані за допомогою крос-сполучення за Сузукі для ускладнення їхньої структури. Метод забезпечує комплементарну регіоселективність порівняно з іридій-каталізованою активацією/боруванням зв'язків C–H. Механістичні дослідження вказують на те, що мідь активує π-зв'язок C–C, уможливлюючи приєднання σ-зв'язку B–N. Ця реакція розширює доступ до борильованих піразолів, які є ключовими компонентами схвалених FDA лікарських препаратів та пестицидів.

Подальші дослідження спрямовані на більш глибоке вивчення механізму каталізу. Робота підкреслює корисність мідного каталізу для сталого та ефективного синтезу медично значущих сполук.

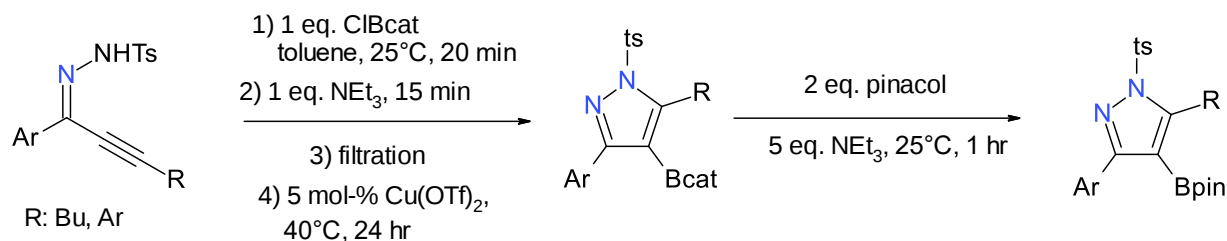


Схема 1.17

Описано ван-пот (one-pot) метод синтезу піразолів та ізоксазолів із використанням каталізованої паладієм чотирикомпонентної реакції крос-сполучення (схема 1.18). Компоненти включають термінальний алкін, гідразин (або гідроксиламін), монооксид вуглецю та арилїодид. Реакція перебігає за кімнатної температури та атмосферного тиску монооксиду вуглецю у водній системі розчинників, що робить її практичною та простою у виконанні. У дослідженні підкреслюється важливість гетероароматичних сполук у біологічно активних молекулах та сучасних матеріалах [25]. Оптимальний вихід піразолу було досягнуто при використанні 0,5 М водного розчину гідразину в ТГФ (THF), тоді як ДМФА (DMF) виявився більш ефективним для утворення ізоксазолу. Гідразин і гідроксиламін відіграють подвійну роль — як компоненти гетероциклічного кільця та як активатори для реакції сполучення. Метод є регіоселективним: арильний замісник у положенні 5 походить від термінального алкіну, а в положенні 3 — від арилїодиду. Механізм реакції включає послідовне карбонілююче крос-сполучення за Соногаширою та замикання циклу.

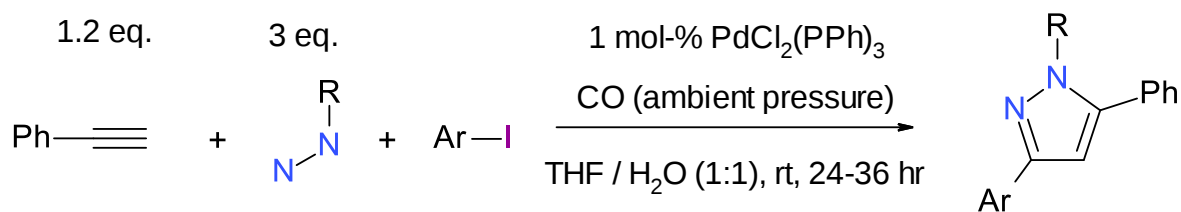


Схема 1.18

1.3. Синтез піразолів на основі діолів

У дослідженні розглядається рутеній-каталізоване дивергентне безакцепторне дегідрогенізаційне крос-сполучення (ADC) 1,3-діолів з арилгідразинами для синтезу піразолів та 2-піразолінів (схема 1.19). У реакціях використовується каталітична система $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ /NHC-фосфін-фосфін, яка характеризується низьким завантаженням каталізатора, високою селективністю, широкими межами застосування субстратів та хорошими виходами, а єдиними побічними продуктами є вода та газоподібний водень. Піразоли та 2-піразоліни мають важливе значення у складі біоактивних лікарських засобів, агрохімікатів та функціональних матеріалів. Традиційні методи синтезу мають такі обмеження, як низька селективність і токсичність. У роботі було оптимізовано умови реакції з використанням фенілгідразину та 1,3-пропандіолу, що дозволило досягти високих виходів піразолів та 2-піразолінів шляхом регулювання основ та температури [26]. Реакції продемонстрували відмінні результати без використання жертвних акцепторів водню, що робить їх екологічно безпечними. Межі застосування субстратів виявилися широкими, включаючи різні заміщені арилгідразини та 1,3-діоли. Механістичні дослідження вказують на два послідовні процеси дегідрогенізаційної конденсації для піразолів та швидкий процес циклоприєднання для 2-піразолінів. Дослідження довело можливість проведення реакцій у грамівському масштабі та потенціал для синтезу каркасів біоактивних лікарських речовин. Ця робота робить внесок у «зелену» хімію, пропонуючи ефективний, селективний та екологічно безпечний метод синтезу важливих гетероциклічних сполук.

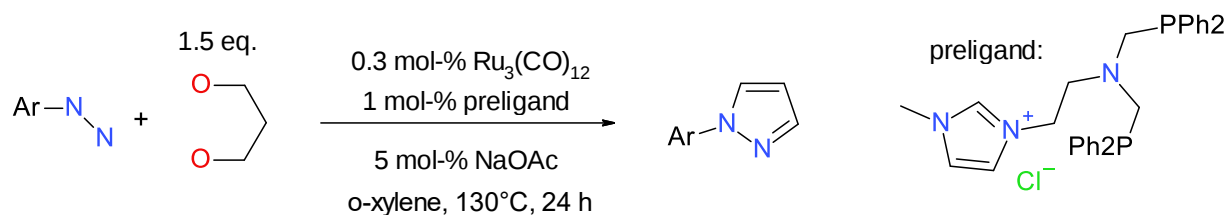


Схема 1.19

У цьому дослідженні представлено каталізований залізом ван-пот (one-pot) метод синтезу 1,3- та 1,3,4-заміщених піразолів із використанням діарилгідразонів та віцинальних діолів (схема 1.20). Метод є практичним, регіоселективним та екологічно безпечним; у ньому застосовуються FeCl_3 як каталізатор, ацетилацетон (асас) як ліганд та ТВНР як окисник в атмосфері кисню. Реакція включає окиснення віцинальних діолів *in situ* до α -гідроксикарбонільних сполук, які потім вступають у конденсацію та відновне сполучення з гідразонами з утворенням піразолів. Оптимізаційні експерименти показали, що система FeCl_3 з асас забезпечує найкращі результати, дозволяючи досягти виходу до 75% для 1,3-дизаміщених піразолів та помірних виходів для 1,3,4-тризаміщених піразолів [27]. Протокол є толерантним до різних електродонорних та електроноакцепторних замісників в ароматичних кільцях гідразонів, хоча електроноакцепторні групи в N-арильному кільці знижують реакційну здатність. Реакція ефективно перебігає за підвищеної температури для дизаміщених піразолів та за кімнатної температури для тризаміщених піразолів. Цей підхід пропонує економічно вигідну та сталу альтернативу традиційним методам, вирішуючи проблеми регіоселективності та токсичності каталізаторів. Дослідження підкреслює потенціал каталізаторів заліза в гетероциклічному синтезі, відкриваючи новий шлях до одержання піразолів, які є цінними для фармацевтики, агрохімії та функціональних матеріалів.

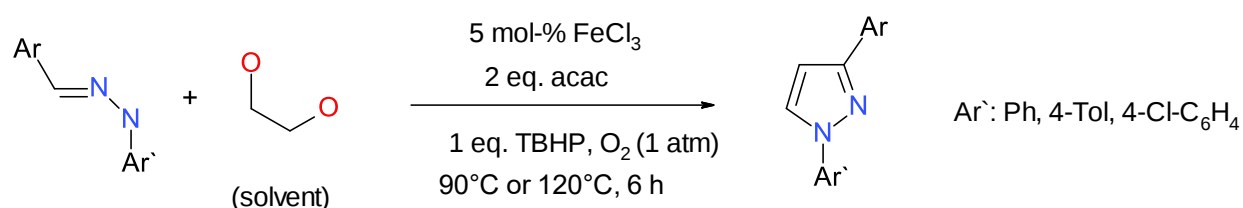


Схема 1.20

У іншому дослідженні представлено новий метод синтезу 4-алкілпіразолів за допомогою каталізованого рутенієм переносу водню з 1,3-діолів та гідразинів, що вирішує проблеми традиційного синтезу піразолів (схема 1.21). Піразоли є ключовими компонентами у фармацевтичних

препаратах, барвниках та каталізаторах, проте традиційні методи часто покладаються на нестабільні 1,3-дикарбонільні сполуки та призводять до утворення сумішей регіоізомерів. Новий підхід дозволяє обійти ці проблеми завдяки використанню 1,3-діолів як еквівалентів дикарбонільних сполук, залучаючи каталізоване металами дегідрогенізацію спиртів для ефективного утворення зв'язків C–N. Оптимізаційні експерименти визначили систему $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_3\text{CO}$ з Xantphos та AcOH як найбільш ефективну каталітичну систему, що забезпечує вихід до 75% [28]. Реакція є толерантною до різних ароматичних та аліфатичних замісників як у гідразинах, так і в діолах, хоча вторинні спирти та деякі 2-арил-1,3-діоли продемонстрували знижену реакційну здатність. Метод також уможливлює регіоселективний синтез несиметричних піразолів, долаючи обмеження традиційної циклоконденсації. Механістичні дослідження вказують на те, що реакція перебігає через стадії утворення альдегіду, конденсації з отриманням гідразону та циклодегідратації. Масштабованість процесу було продемонстровано на прикладі грамівського синтезу з виходом 84%. Цей ефективний та універсальний метод розширює доступ до 4-алкілпіразолів та несиметричних піразолів, відкриваючи потенціал для більш широкого застосування в гетероциклічному синтезі. Подальші дослідження спрямовані на вивчення користі цього підходу для одержання інших гетероциклічних сполук.

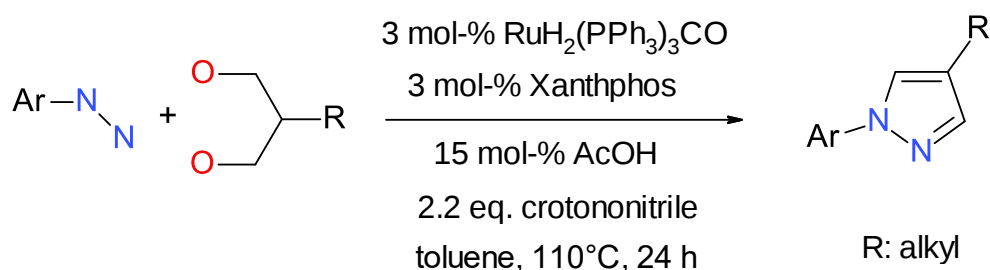


Схема 1.21

1.4. Синтез піразолів на основі карбонільних сполук

У дослідженні [29] представлено ефективний ван-пот (one-pot) трикомпонентний синтез 3,5-дизаміщених 1H-піразолів із використанням ароматичних альдегідів, тосилгідразину та термінальних алкінів у толуолі (схема 1.22). Реакція є толерантною до різних функціональних груп та просторово заважених субстратів, забезпечуючи отримання піразолів із виходом 67–91%. Процес включає дві стадії: конденсацію тосилгідразину з альдегідами з утворенням тосилгідразонів та подальше циклоприєднання до алкінів. Оптимізаційні дослідження показали, що використання толуолу як розчинника та етоксиду натрію (NaOEt) як основи за температури 90 °C протягом 12 годин забезпечує найвищий вихід (85%). Метод продемонстрував відмінну регіоселективність та широку сумісність із субстратами, включаючи сполуки з електронодонорними й електроноакцепторними групами, а також орто- та дизаміщені альдегіди. Порівняно з попередніми методами, цей протокол пропонує вищі виходи, коротший час реакції та дозволяє уникнути використання токсичних реагентів, таких як діазосполуки. Він також уможливорює синтез піразолів із галогенними замісниками, які можуть піддаватися подальшим перетворенням. Дослідження розширює межі застосування синтезу піразолів завдяки залученню нових термінальних алкінів, дозволяючи досягати виходів до 89%. Цей підхід є простим, ефективним і застосовним до широкого кола субстратів, що робить його цінним інструментом для отримання біологічно та фармакологічно активних піразолів. Структуру та чистоту синтезованих сполук було підтверджено аналітичними методами.

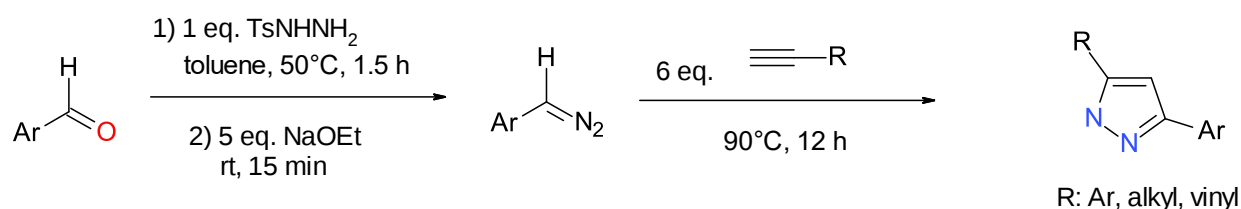


Схема 1.22

Описано швидкий і загальний ван-пот (one-pot) метод синтезу піразолів із 1,3-дикетонів, які синтезують безпосередньо з кетонів та хлорангідридів кислот (схема 1.23). Цей метод, розроблений Стівеном Т. Хеллером (Stephen T. Heller) та Свамінатом Р. Натараджаном (Swaminathan R. Natarajan), є високоефективним, хемоселективним і дозволяє отримувати раніше недоступні піразоли та складні піразолвмісні конденсовані кільця. Процес включає взаємодію енолятів із хлорангідридами кислот у вуглеводневому розчиннику з утворенням 1,3-дикетонів, які потім перетворюються *in situ* на піразоли шляхом додавання гідразину. Метод є толерантним до широкого кола функціональних груп, включаючи нітрили, естери та алкілгалогеніди, і дозволяє уникнути обтяжливих стадій очищення, пов'язаних із традиційними методами [30]. У дослідженні було протестовано різні основи та розчинники; встановлено, що літієві основи в толуолі забезпечують найкращі виходи. Метод також виявився ефективним для синтезу конденсованих біциклічних піразольних систем. Автори підкреслюють широку сферу застосування та ефективність цього підходу до синтезу, який може бути корисним для отримання інших гетероциклів на основі 1,3-дикетонів.

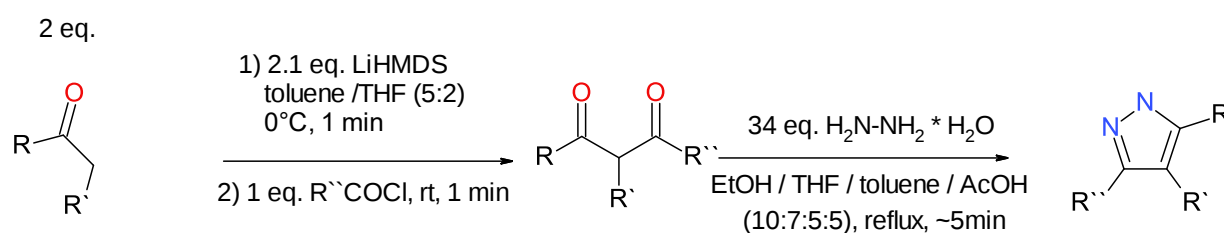


Схема 1.23

Представлено високоефективний та регіоселективний метод синтезу 1-арил-3,4,5-заміщених піразолів шляхом конденсації 1,3-дикетонів з арилгідразинами (схема 1.24). Ця реакція, що проводиться за кімнатної температури в N,N-диметилацетаміді (DMAc), забезпечує одержання піразолів із виходами 59–98%. Використання апротонних розчинників із високим дипольним моментом, таких як DMAc, N,N-диметилформамід (DMF) та N-

метилпіролідон (NMP), суттєво підвищує регіоселективність порівняно з полярними протонними розчинниками, наприклад етанолом та оцтовою кислотою [31]. Додавання 50 мол.% 10 Н водного розчину хлоридної кислоти додатково збільшує виходи продуктів, сприяючи перебігу другої реакції дегідратації. Метод є простим у виконанні, м'яким, безпечним та масштабованим. У дослідженні представлено детальні результати для різних заміщених арилгідазинів та 1,3-дикетонів, які демонструють високу регіоселективність та хороші виходи. Структуру основного ізомеру піразолу було підтверджено за допомогою ЯМР-експериментів з ефектом Оверхаузера (NOE). Цей покращений протокол пропонує практичне вирішення проблеми регіоселективного синтезу піразолів, які є важливими для фармацевтики та агрохімії.

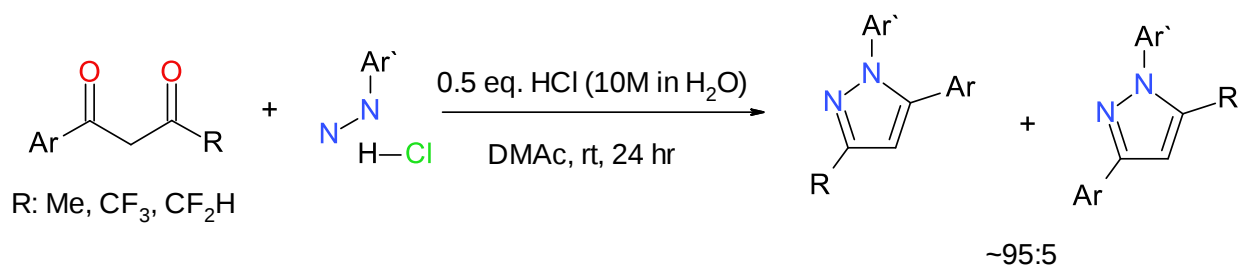


Схема 1.24

Представлено ефективний каталізований міддю метод синтезу заміщених піразолів за кімнатної температури та в безкислотних умовах (схема 1.25). Піразоли, які є важливими азотовмісними гетероциклами з суттєвим біологічним та фармацевтичним застосуванням, традиційно синтезують у жорстких кислих умовах, за підвищених температур або з використанням дорогих каталізаторів. Цей новий підхід залучає як каталізатор недорогий нітрат міді [Cu(NO₃)₂·3H₂O], дозволяючи досягати високих виходів за короткий час реакції. Оптимальні умови реакції включають взаємодію фенілгідазину, пентан-2,4-діону та 10 мол.% Cu(NO₃)₂·3H₂O в ацетонітрилі (CH₃CN) протягом однієї години. Метод демонструє широку сумісність із субстратами, виявляючи толерантність до різних електронодонорних та електроноакцепторних груп [32].

Він також ефективно перебігає з сульфонілгідразидами, забезпечуючи відмінні виходи вже протягом 15 хвилин. Несиметричні діони вдалося успішно перетворити на піразоли з хорошою регіоселективністю. Цей метод долає обмеження традиційних процесів, такі як потреба у сильних кислотах, високих температурах та дорогих каталізаторах. Він пропонує практичний, економічний та екологічно безпечний підхід до синтезу піразолів, що робить його цінним для біологічних досліджень та розробки лікарських засобів.

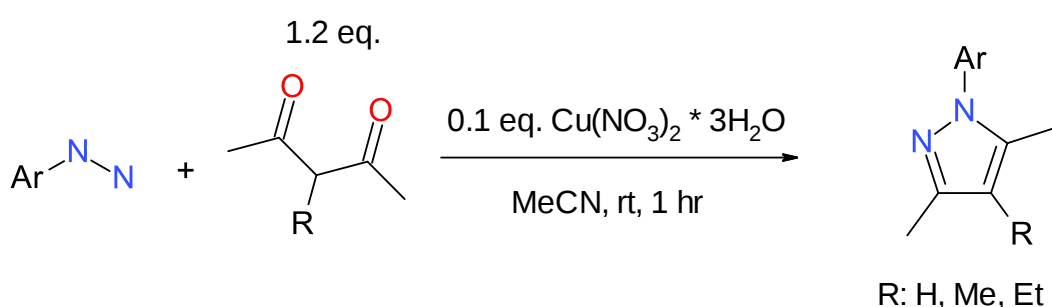


Схема 1.25

У іншому дослідженні представлено екологічно безпечний та ефективний метод синтезу полізаміщених піразолів за допомогою фотокаталізу під дією видимого світла (VLPC) (схема 1.26). Реакція залучає гідразин та акцептори Михаеля за м'яких умов із використанням повітря як кінцевого окисника, що робить її екологічно чистою. На відміну від традиційних методів, які покладаються на конденсацію гідразину з карбонільними сполуками, цей підхід використовує фотокаталіз під дією видимого світла для окиснення гідразину в діазен, який потім реагує з акцепторами Михаеля з утворенням піразолів. Процес дозволяє досягти високої селективності та хороших виходів, причому різні акцептори Михаеля та замісники успішно перетворюються на піразоли. Оптимальні умови реакції показали, що ацетонітрил (MeCN) є найкращим розчинником, забезпечуючи вихід до 90% за температури 25 °C протягом 24 годин [33]. Коротший час реакції та вищі температури знижували її ефективність. Межі застосування субстратів виявилися широкими і охоплювали

заміщені олефіни, халкони та α,β -ненасичені кетоестери, що дозволило отримати піразоли з хорошими та відмінними виходами (50–90%). Електрононеітральні, електронодефіцитні та галогенні замісники чинили мінімальний вплив на реакційну здатність. Механістичні дослідження підтвердили роль фотокаталізу під дією видимого світла у генерації реакційноздатних інтермедіатів, що було доведено експериментами з гасіння люмінесценції. Запропонований механізм включає фотоіндуковане перенесення електрона, утворення діазену та подальшу циклізацію.

1.2 eq.

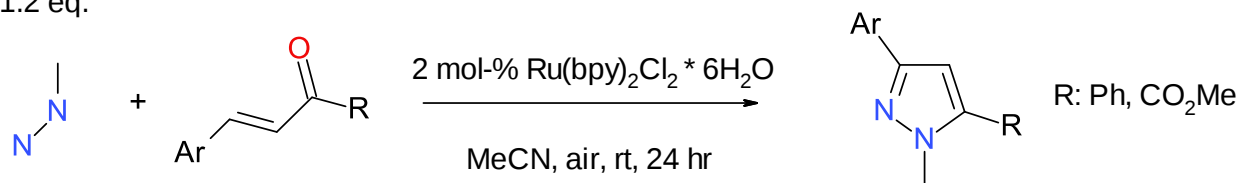


Схема 1.26

Представлено (схема 1.27) новий безметальний підхід до синтезу 1,4-дизаміщених піразолів із використанням диметилсульфоксиду (ДМСО / DMSO) як реакційного середовища та однокарбонового (C1) джерела одночасно. Реакція залучає енаміони та гідразини, каталізується молекулярним йодом у присутності реагенту Selectfluor. Цей метод дозволяє подолати обмеження наявних методик синтезу піразолів, які часто вимагають використання перехідних металів або малодоступних C1-синтонів. Крім того, у дослідженні розширено межі застосування реакції завдяки залученню альдегідів як альтернативних джерел C1-фрагмента, що приводить до 1,3,4-тризаміщених піразолів у межах простого процесу за кімнатної температури [34]. Метод демонструє широку толерантність до субстратів, дозволяючи використовувати різні функціоналізовані енаміони та гідразини, включаючи гетероциклічні та конденсовані системи. Оптимізаційні експерименти показали, що йод є критично важливим для перебігу реакції, тоді як Selectfluor підвищує її ефективність. Контрольні дослідження підтвердили, що процес не перебігає за вільнорадикальним механізмом. Замість цього ДМСО взаємодіє з реагентом

Selectfluor з утворенням активного інтермедіату, який сприяє формуванню зв'язків C–N та C–C. Окрім безпосереднього синтезу піразолів, у роботі вивчено можливості їх подальшої функціоналізації за допомогою активації зв'язків C–H. Висока ефективність, простота виконання та використання легкодоступних субстратів роблять цей підхід перспективною альтернативою для побудови різноманітних піразольних каркасів в органічному синтезі.



Схема 1.27

Описано фотокаталітичну ван-пот (one-pot) трикомпонентну реакцію для синтезу бромозаміщених піразолів із високою регіоселективністю. Реакція залучає енаміони, гідразини та CBr₄ за м'яких умов за участю fac-Ir(ppy)₃ як фотокаталізатора (схема 1.28). Процес включає міжмолекулярне утворення зв'язків C–N та C–Br, забезпечуючи отримання піразолів із широкими межами застосування субстратів, толерантністю до функціональних груп та простотою виконання. Механістичні дослідження виявляють радикально-опосередкований шлях, що включає циклізацію інтермедіату з подальшим бромованням, де джерелом бромов виступає CBr₄. Оптимізаційні експерименти визначили fac-Ir(ppy)₃ та ацетонітрил як найкращі каталізатор та розчинник відповідно, що дозволило досягти виходу до 81% [35]. Дослідження меж застосування субстратів продемонстрували сумісність із різними арильними, алкільними та гетероциклічними енаміонами, а також із гідразинами, що містять електроноакцепторні та електронодонорні групи. Метод також підтримує масштабування та постсинтетичні модифікації, такі як реакції крос-сполучення за Сузукі та Соногаширою. Ця ефективна стратегія вирішує обмеження наявних методів синтезу бромозаміщених піразолів, які є цінними у фармацевтичній хімії завдяки своїм біоактивним властивостям. Дослідження пропонує

універсальний підхід для синтезу лікарських засобів та матеріалів, що підтверджується детальними експериментальними методиками, механістичними відомостями та кристалографічними даними.

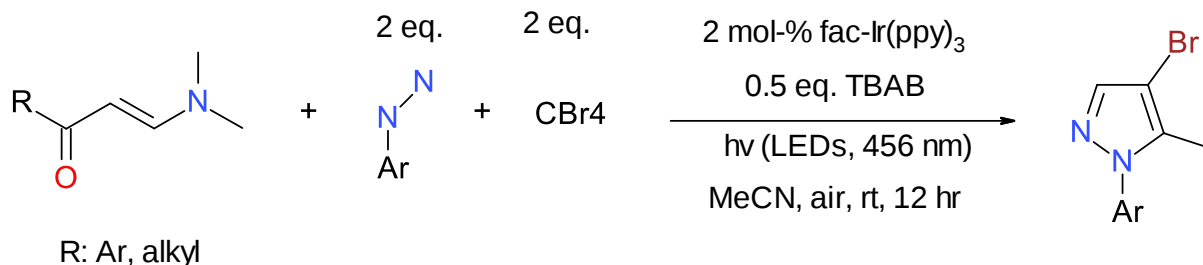


Схема 1.28

1.5. Синтез піразолів на основі гетероциклічних сполук

Досліджено каталізоване паладієм синтез полізаміщених піразолів шляхом реакцій розкриття циклу 2Н-азиринів під дією гідразонів. Це дослідження, проведене Цзянь Шао (Jiaan Shao) та його колегами, вивчає альтернативний метод побудови піразолів, які є важливими у фармацевтиці та агрохімії. У роботі визначено $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ як найбільш ефективний каталізатор, що дозволяє досягти виходу 75% за додавання CsF та $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ при $100\text{ }^\circ\text{C}$ (схема 1.29). Умови реакції було оптимізовано, а також вивчено межі застосування субстратів, що продемонструвало хорошу толерантність до різних замісників. Запропоновано два можливі механізми реакції, які включають або утворення паладієорганічного інтермедіату, або початкову координацію $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ з азирином [36]. Дослідження було підтримано кількома грантами від Природничого наукового фонду провінції Чжецзян (Китай) та інших інституцій. Отримані результати роблять внесок у галузь органічної хімії, пропонуючи новий метод синтезу похідних піразолу, який може зацікавити хіміків, що працюють над азотовмісними гетероциклами. У документі детально описано дослідження каталізованого паладієм синтезу полізаміщених піразолів шляхом реакцій розкриття циклу 2Н-азиринів під дією гідразонів. Це дослідження, проведене Цзянь Шао (Jiaan Shao) та його колегами, вивчає альтернативний

метод побудови піразолів, які є важливими у фармацевтиці та агрохімії. У роботі визначено $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ як найбільш ефективний каталізатор, що дозволяє досягти виходу 75% за додавання CsF та $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ при 100°C . Умови реакції було оптимізовано, а також вивчено межі застосування субстратів, що продемонструвало хорошу толерантність до різних замісників. Запропоновано два можливі механізми реакції, які включають або утворення паладієорганічного інтермедіату, або початкову координацію $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ з азирином. Дослідження було підтримано кількома грантами від Природничого наукового фонду провінції Чжецзян (Китай) та інших інституцій. Отримані результати роблять внесок у галузь органічної хімії, пропонуючи новий метод синтезу похідних піразолу, який може зацікавити хіміків, що працюють над азотовмісними гетероциклами.

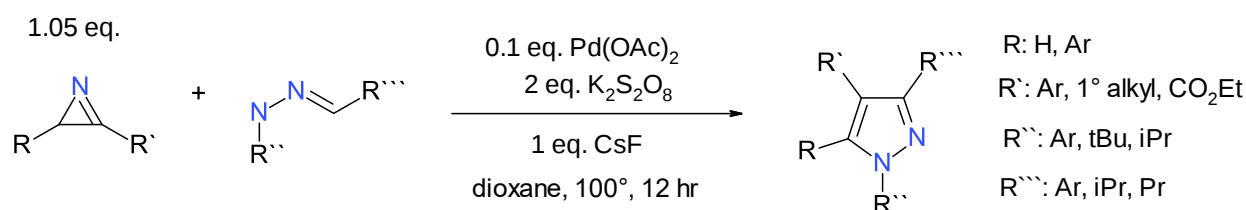


Схема 1.29

У іншому дослідженні представлено ефективний безметальний ван-пот (one-pot) метод синтезу 3,5-дизаміщених та 3,4,5-тризаміщених піразолів із використанням кетонів, альдегідів та гідразину моногідрохлориду. Процес включає конденсацію з утворенням проміжних піразолінів з їхнім подальшим окисненням за допомогою бромової води або кисню. Окиснення бромом приводить до 3,4,5-заміщених піразолів, тоді як окиснення киснем пропонує більш екологічну альтернативу, забезпечуючи утворення 3,5-дизаміщених піразолів із водою як єдиним побічним продуктом (схема 1.30). Методологія є масштабованою, дозволяє досягати виходів до 95% та здійснювати синтез у мультиграмівських кількостях. Піразоли є важливими гетероциклами з різноманітним біологічним та фармакологічним застосуванням, включаючи лікування запальних процесів, ВІЛ-інфекції та ожиріння. У роботі висвітлено синтез похідних піразолу, зокрема сполук із піридинільними групами, стероїдними модифікаціями та

галогенізованих піразолів. Оптимізація умов реакції, таких як вибір розчинника та температури, мала вирішальне значення для досягнення високої ефективності [37]. ДМСО (DMSO) виявився найкращим розчинником для окиснення киснем завдяки високій розчинності кисню в ньому. Розроблений протокол є універсальним, виявляє толерантність до різних замісників, а також до циклічних і ациклічних кетонів. Він усуває потребу в хроматографічному очищенні у багатьох випадках, що робить його придатним для великомасштабного застосування. Цей екологічно безпечний підхід розвиває синтез піразолів, пропонуючи практичний шлях для створення нових фармацевтичних препаратів та засобів агрохімії.

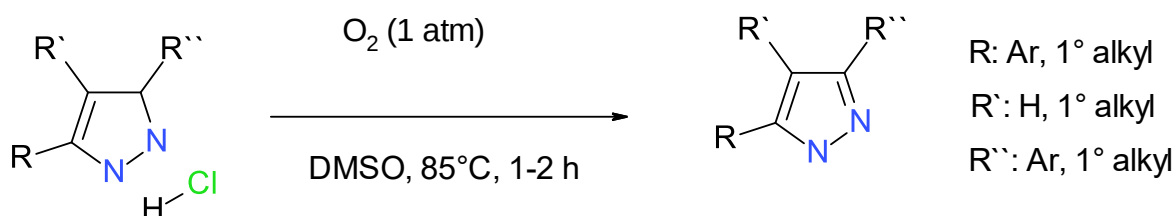


Схема 1.30

HATCN, потужний органічний фотокаталізатор, забезпечує перебіг дефлуорувального амінування флуороаренів (схема 1.31). Завдяки здатності HATCN переходити у кілька окисно-відновних станів шляхом послідовного поглинання трьох фотонів, цей метод дозволяє ефективно проводити реакції нуклеофільного ароматичного заміщення S_{NAr} за м'яких умов [38]. Метод характеризується широкими межами застосування субстратів, високими виходами та відмінною толерантністю до функціональних груп, що полегшує синтез біологічно значущих молекул і пропонує нову парадигму у фотокаталізі для різноманітних практичних застосувань.

Вивчено використання L-(–)-квебрахітолу (QCT), екологічно безпечного та водорозчинного ліганда, у каталізованому міддю (0) N-арилуванні азотовмісних гетероциклів арилгалогенідами (схема 1.32). Ця екологічно чиста каталітична система вирішує проблеми традиційних реакцій типу Ульмана, такі як жорсткі умови та обмежені межі застосування субстратів. QCT, отриманий зі

стічних вод виробництва натурального каучуку, підвищує ефективність та сталість реакції, що відповідає принципам «зеленої» хімії. Оптимальні умови було визначено з використанням порошку Cu (10 мол.%), QCT (20 мол.%), Cs₂CO₃ та суміші ДМСО/H₂O як розчинників, що дозволило досягти високих виходів (до 94%) за м'яких умов. Система продемонструвала широку сумісність із субстратами, включаючи арилїодиди, броміди та неактивовані хлориди, а також регіоселективність у реакціях із несиметричними гетероциклами. Електронозбагачені арильні субстрати загалом забезпечували кращі результати, ніж електронодефіцитні [39].

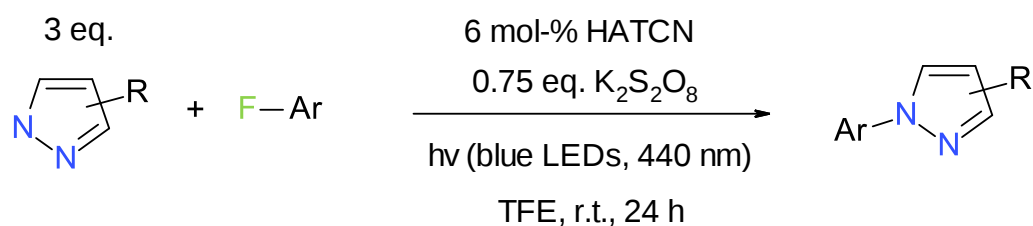


Схема 1.31

Крім того, каталітична система селективно сприяла N-арилуванню за наявності конкуруючих нуклеофілів. Механістичні дослідження вказують на те, що реакція перебігає через каталітичний цикл Cu(I)/Cu(III), а не радикальним шляхом. Масштабованість системи було підтверджено синтезом на 10-грамовій шкалі з виходом 92%. Цей інноваційний підхід не лише розширює межі застосування реакцій типу Ульмана, але й сприяє впровадженню сталих методів завдяки використанню QCT як відновлюваного ресурсу.

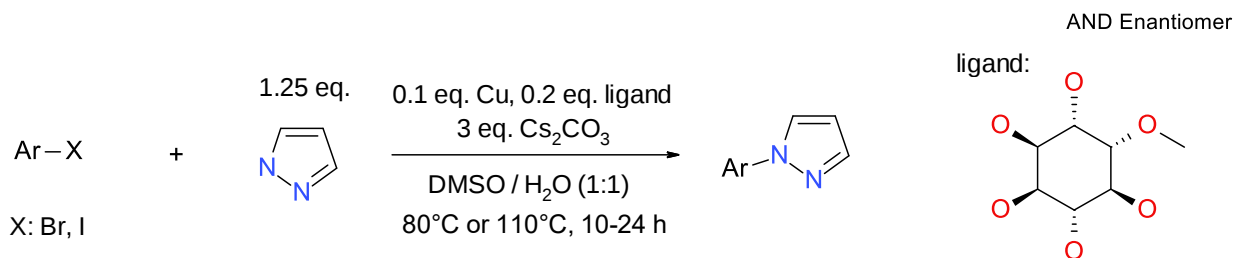


Схема 1.32

Описано дослідження синтезу N-арилпіразолів через паладій-каталізоване крос-сполучення арилтрифлатів із похідними піразолу. Завдяки використанню

tBuBrettPhos як ліганда, реакція ефективно приводить до N-арилпіразолів із високими виходами, зокрема у випадку орто-заміщених арилтрифлатів (схема 1.33). 3-Триметилсилілпіразол відзначено як чудовий субстрат, який слугує матрицею для регіоселективного галогенування в положеннях 3, 4 та 5 піразольного кільця [40]. Дослідження спрямоване на вирішення проблеми недостатнього вивчення паладій-каталізованого утворення зв'язків C–N для синтезу N-арилпіразолів порівняно з методами, каталізованими міддю. Було встановлено оптимальні умови реакції, що дозволило зменшити кількості каталізатора та ліганда за збереження високих виходів продуктів. Протокол є толерантним до різних функціональних груп та просторово заважених субстратів, уможливорюючи синтез різноманітних похідних N-арилпіразолу. Крім того, структура 1-арил-3-триметилсилілпіразолу сприяє регіодивергентному галогенуванню, що розширює можливості його практичного використання в хімічному синтезі. Дослідження робить внесок у розробку ефективних методів створення біологічно значущих сполук, які застосовуються в агрохімії та фармацевтиці.

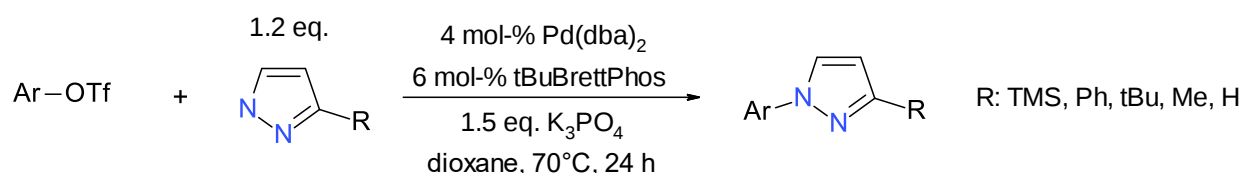


Схема 1.33

Розглянуто новий метод перетворення ізоксазолів та оксадіазолів у піразоли та 1,2,4-триазиoli з використанням каталітичної кількості стабільного на повітрі комплексу Ni(0). Цей процес включає формальний обмін атомів у внутрішніх гетероатомах ароматичного циклу, що забезпечує швидку оцінку різних п'ятичленних азольних каркасів без потреби в синтезі de novo. Метод використовує гідразин і як джерело азоту, і як відновник, а реакція оптимізована з трифенілфосфіном як екзогенним лігандом, що дозволяє досягати високих виходів (схема 1.34). Протокол демонструє хорошу толерантність до функціональних груп і може бути масштабований без зниження ефективності [41]. У дослідженні також вивчено загальність протоколу на прикладі різних

ізоксазолів та оксадіазолів, що показало перспективні результати. Запропонований каталітичний цикл включає окисно-відновну пару Ni(0)/Ni(II) з окисним приєднанням за зв'язком N–O та подальшим обміном лігандів із гідрaziном. Ця робота спрямована на прискорення оцінки п'ятичленних азольних каркасів у синтетичних кампаніях, пропонуючи практичне рішення для медичної хімії та дизайну лікарських засобів.

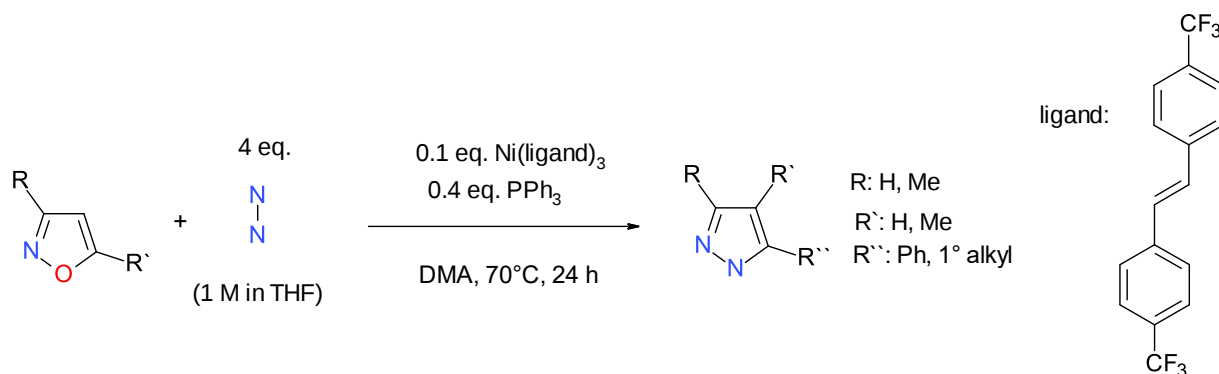


Схема 1.34

У статті «Редагування скелета піримідинів до піразолів шляхом формального вилучення атома вуглецю» (Skeletal Editing of Pyrimidines to Pyrazoles by Formal Carbon Deletion) представлено новий метод перетворення піримідинів у піразоли за допомогою процесу формального вилучення вуглецю (схема 1.35). Ця трансформація є важливою, оскільки піримідини та піразоли широко представлені в препаратах, схвалених FDA [42]. Новий метод, розроблений на основі комп'ютерного аналізу, працює за м'якших умов порівняно з попередніми методиками, є толерантним до широкого кола функціональних груп і дозволяє здійснювати регіоселективне N-заміщення у створеному піразолі. Процес включає трифлювання піримідинового ядра за кімнатної температури з подальшою перебудовою скелета під дією гідразину. Цій підхід розширює межі перетворення піримідинів у піразоли, уможливлуючи використання піримідинів як напрямних груп для функціоналізації зв'язків C–N із їхнім наступним перетворенням на різноманітні сполуки піразольного ряду. Експериментально підтверджено, що метод ефективно працює з різними заміщеними піримідинами, пропонуючи

цінний інструмент для розробки нових лікарських засобів та засобів агрохімії. Дослідження також демонструє потенціал для редагування скелета на пізніх стадіях синтезу, що доповнює традиційні стратегії периферійної диверсифікації.

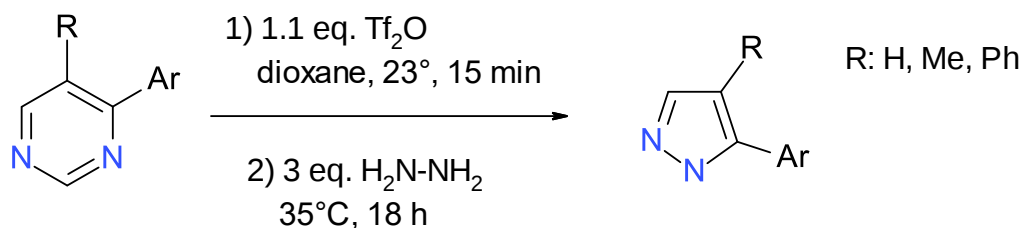


Схема 1.35

У іншому дослідженні представлено нову фотокаталітичну стратегію синтезу піразолів через [3+2] циклоприєднання з подальшим фрагментуванням за Норрішем. Цей метод використовує α,β -ненасичені альдегіди як фотовидаляльні напрямні групи, що забезпечує регіоселективне циклоприєднання з нітриліміновими диполями (схема 1.36). Підхід залучає еозин Y як недорогий органічний фотокаталізатор під дією опромінення зеленим світлом, дозволяючи уникнути потреби в металокомплексних каталізаторах або зовнішніх окисниках [43]. Піразоли широко використовуються в медичній хімії, проте традиційні методи їхнього синтезу часто включають багатостадійні процеси або жорсткі умови. Ця робота долає зазначені обмеження шляхом інтеграції «фото-клік» циклоприєднання зі стадією окиснювального деформілювання, ефективно перетворюючи альдегіди на реакційноздатні інтермедіати для побудови піразольного кільця. Процес забезпечує відмінну регіоселективність та широку сумісність із субстратами, включаючи електронозбагачені й електронодефіцитні арильні групи, галогеніди та гетероцикли. Механістичні дослідження підтверджують, що збудження видимим світлом генерує амінієві радикалкатіони, які призводять до фрагментації зв'язку C–C і подальшого утворення піразолу. Реакція є толерантною до різних функціональних груп, включаючи формільну групу та бензильні спирти, які зазвичай є чутливими до окиснення. Масштабованість та м'які умови проведення реакції додатково підвищують її синтетичну цінність. Ця робота демонструє можливість використання альдегідів як тимчасових

напрямних груп у фоторедокс-каталізі, відкриваючи нові шляхи для селективного синтезу гетероциклів. Запропонована методологія пропонує екологічно безпечний, регіоселективний та простий у виконанні маршрут одержання піразолів, придатний для застосування у розробці лікарських засобів та матеріалознавстві.

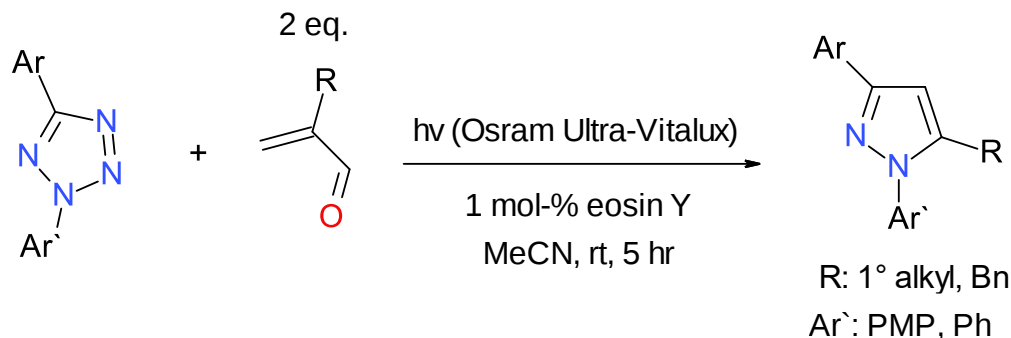


Схема 1.36

Розроблено метод [3+2] циклоприєднання 2-алкініл-1,3-дитіанів до сиднонів під дією основи, який дозволяє отримувати полізаміщені піразоли. Завдяки використанню умполунг (обернення полярності) та нуклеофільних властивостей 2-алкініл-1,3-дитіанів [44], цей підхід забезпечує ефективну побудову піразольного кільця за м'яких умов із відмінною регіоселективністю, широкою толерантністю до функціональних груп та сумісністю з різноманітними субстратами (схема 1.37). Наявність дитіанільної групи уможливорює легку дериватизацію та синтез високофункціоналізованих піразолів.

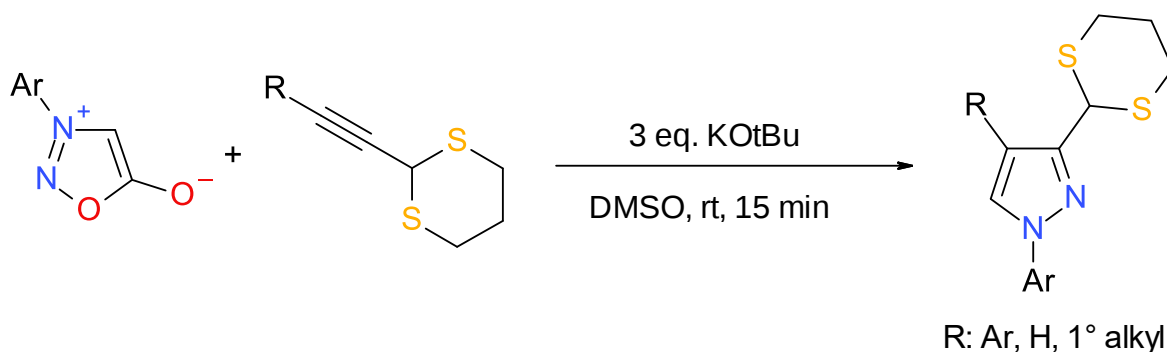


Схема 1.37

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами було обрано дослідження методів синтезу 4-метоксипіразолів загальної формули зображеною на рис. 2.1

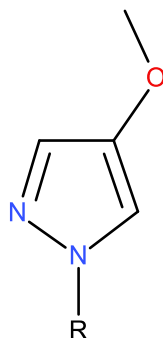


Рис 2.1

Прямих методів синтезу знайдено не було, але є описані методи отримання подібних сполук шляхом багатостадійних перетворень, наприклад зображених на схемі 2.1.

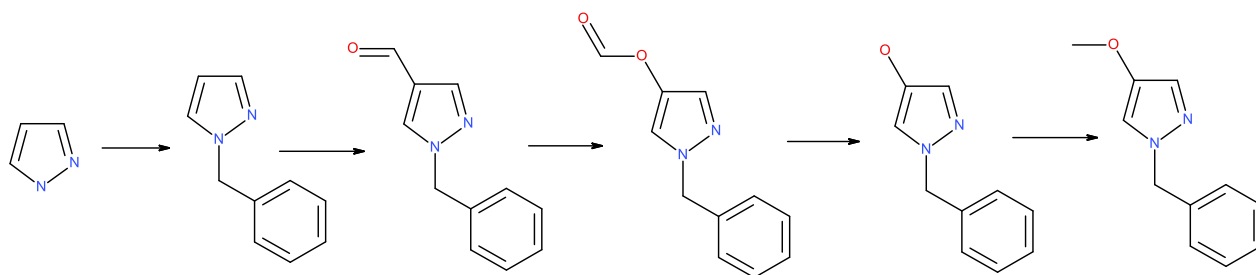


Схема 2.1

Для успішного синтезу цільових 4-метоксипіразолів ключовим завданням став підбір ефективного та стабільного синтетичного еквівалента, здатного виступати в ролі «носія» метоксигрупи (-OMe). Пряме введення цього фрагмента часто ускладнюється лабільністю проміжних сполук або низькою регіоселективністю процесів циклізації.

З метою оптимізації синтетичного підходу було проведено детальний скринінг наукової літератури. Основну увагу ми приділили пошуку синтонів, які поєднують у собі високу реакційну здатність щодо нуклеofilів (зокрема, гідразинів) із достатньою хімічною стабільністю під час зберігання та виділення.

У результаті аналізу як потенційні реагенти були обрані функціоналізовані похідні диметиламіноакролеїну (рис 2.2). Органічний синтез на основі цих тривуглецевих кон'югованих систем є класичним, але досі актуальним інструментом побудови гетероциклів. Головними перевагами обраних похідних є:

- Синтетична доступність: їх отримання базується на надійних, масштабованих та описаних у літературі методиках (зокрема, модифікаціях реакції Вільсмаєра-Хаака).
- Препаративна стабільність: на відміну від вільних малондіальдегідів, аміновінілкарбонільні сполуки є стійкими кристалічними або рідкими речовинами, що не схильні до швидкої деградації чи полімеризації.
- Регіоселективність: наявність чітко диференційованих електрофільних центрів у структурі диметиламіноакролеїну дозволяє контролювати напрямки атаки бінуклеофільних реагентів, забезпечуючи високий вихід саме 4-метоксипіразолів.

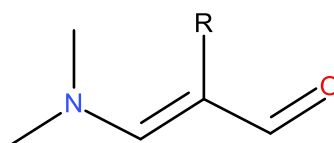


Рис. 2.2

Отримання і аналіз сполук були проведені з використанням методів органічного синтезу, ЯМР—спектроскопії, тонкошарової хроматографії, LCMS—спектрометрії.

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ 4-МЕТОКСИПІРАЗОЛУ

В першу чергу було оптимізовано синтез вихідної речовини – метоксипохідного диметиламіноакролеїну (схема 3.1). Після скринінгу умов були підібрані оптимальні умови для отримання цільового продукту з виходом більше 50%.

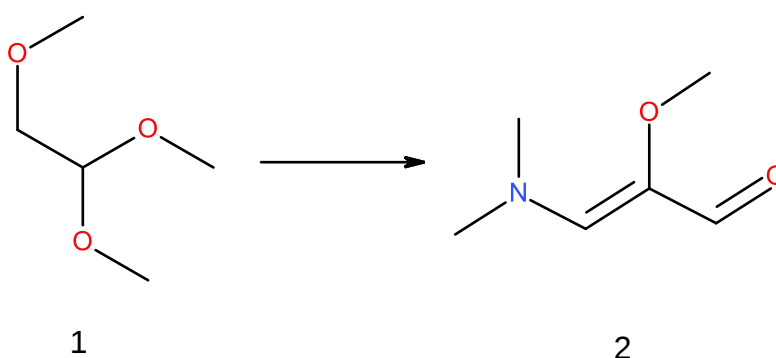


Схема 3.1

Для цього до диметилацеталю 1 було додано 1 екв. пентахлориду фосфору порціями при кімнатній температурі, потім відбувалося нагрівання отриманої суміші при 70°C на протязі двох годин, суміш охолодили та додали 1 екв. диметилформаміду, витримуючи температуру у межах 5-10°C. Отриману суміш перемішували ще 2 дні при кімнатній температурі. Нейтралізація насиченим розчином поташу, та екстракція дихлорметаном, з подальшою перегонкою при 1 мм рт.ст. дозволила отримати сполуку 2 з виходом у 58% у вигляді жовтого масла, т.кип. = 91°C (1мм рт.ст.). Структуру сполуки довели методом ЯМР (рис. 3.1). Було перевірено цю методику на різних масштабах і доведено на практиці її придатність до синтезу 100г вихідної речовини за одну загрузку.

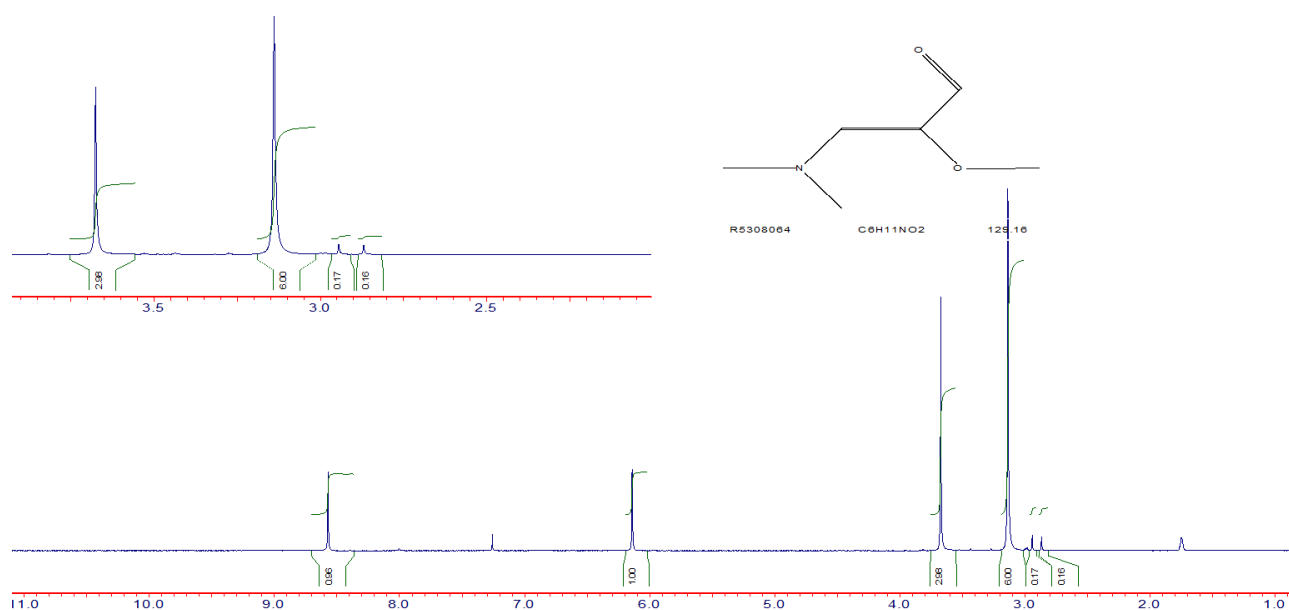


Рис. 3.1. ПМР-спектр 3-(диметиламіно)-2-метоксипропен-2-олу

Маючи синтезоване вихідне були оптимізовані умови для отримання піразолів методом гетероциклізації похідних гідразину. Були перевірені системи метилат натрію – метанол, ТГФ – триетіламін, ацетонітрил – поташ, але найкращі результати показала система де і розчинником і основою виступав піридин. Загальна методика, вже оптимізована, виглядає наступним чином:

Циклізацію проводили шляхом нагрівання еквімолярної суміші вихідної речовини 2 та гідрохлориду відповідного гідразина у піридині при 90°C на протязі 12 годин. Після упарівання, додавання води та екстракції в МТБЕ, органічний шар відділяли, сушили сульфатом натрію та упарювали на роторному випарювачі. Отримані таким чином речовини аналізували, за необхідності дочищали хроматографічно.

За цією методикою були синтезовані наступні похідні 4-метоксипіразолу: N-бензил-4-метоксипіразол (схема 3.2).

6 г вихідного 3-(диметиламіно)-2-метоксипропен-2-олу було поміщено в 50 мл круглодонну колбу, додано 25 мл сухого піридину, та суміш перемішували до повного розчинення вихідної сполуки. Потім було додано 7,4г (1 екв.)

гідрохлориду бензилгідазину, встановлено зворотний холодильник, та суміш перемішували при нагріванні до 90°C на протязі 12 годин.

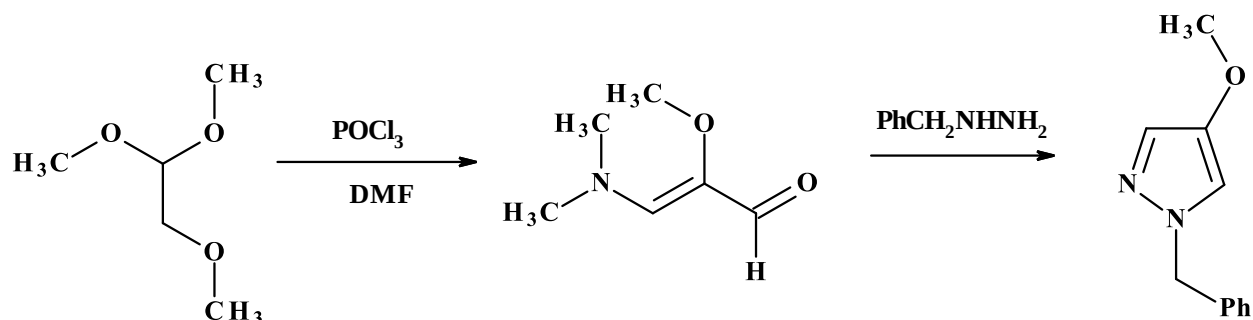


Схема 3.2

Після охолодження розчинник випарили на роторному випаровувачі, до залишку додали 20 мл води та 20 мл МТБЕ, перемішали півгодини, відділили органічний шар, посушили сульфатом натрію, та упарили на роторному випаровувачі. Отримали 6,5г продукту чистотою близько 90%, з якого після хроматографічної доочистки вдалося виділити 4,8г (53% вихід) цільового піразолу у формі оранжевого масла. Спектральна перевірка підтвердила отримання саме 4-метоксипіразолу (рис 3.2 та рис 3.3)

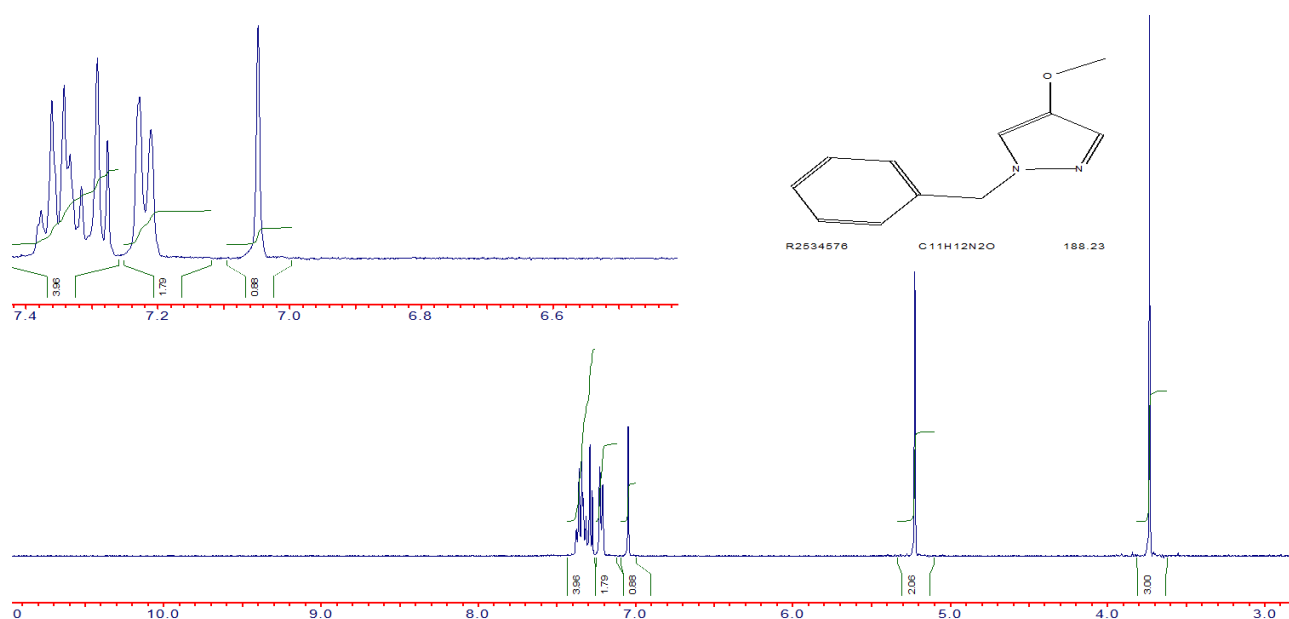
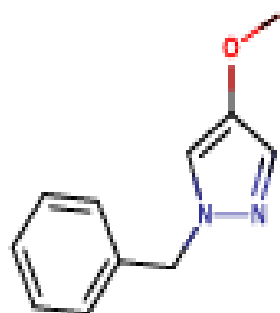


Рис. 3.2. ПМР-спектр N-бензил-4-метоксипіразолу

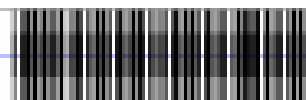
MaxPeak: 100.00%
Ret_Time: 1.209 min



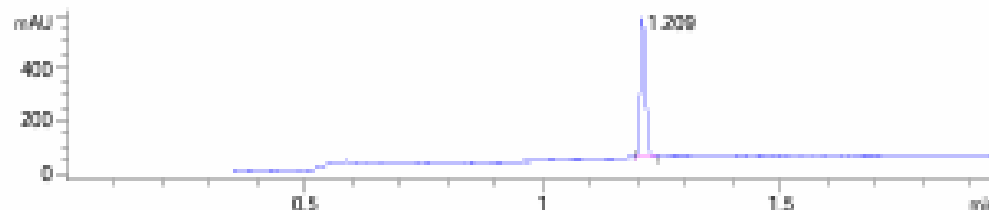
Mol Wt 188.23
Exact Mass 188.11

#	Time	Area%
1	1.209	100.00

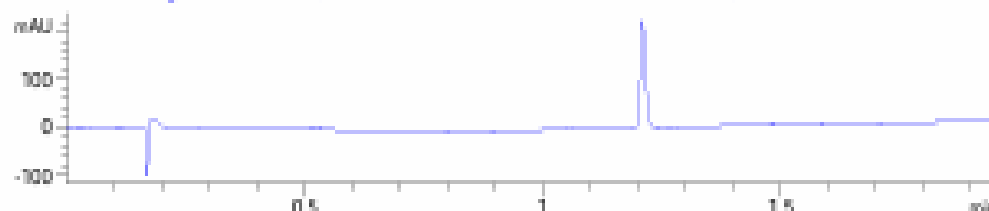
R2534576



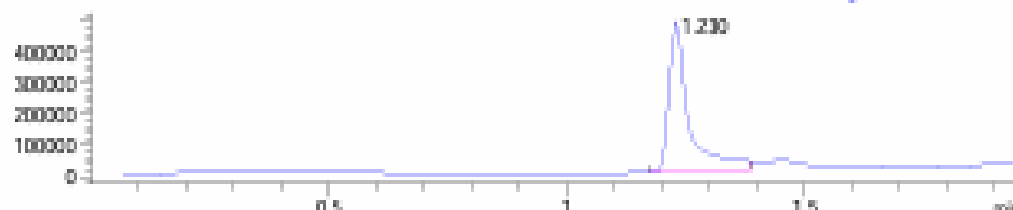
CAD1 A, Sig=215,16 Ref-off (D:\DATA\03.2021\19L348441R\SAMPLE000006.D)



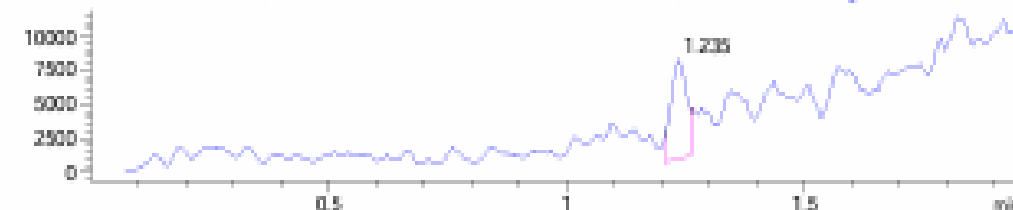
CAD1 B, Sig=234,16 Ref-off (D:\DATA\03.2021\19L348441R\SAMPLE000006.D)



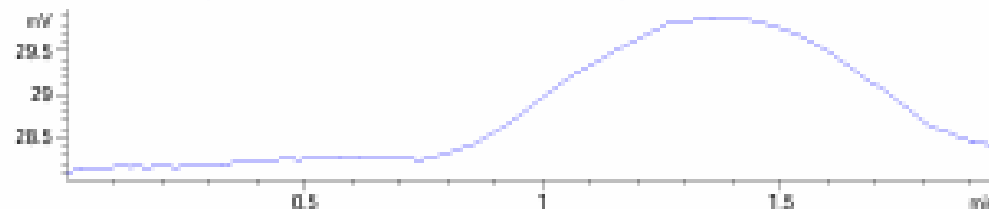
MSD1 TIC, MS File (D:\DATA\03.2021\19L348441R\SAMPLE000006.D) ES-API, Scan, Frag: 100, "POS"



MSD2 TIC, MS File (D:\DATA\03.2021\19L348441R\SAMPLE000006.D) ES-API, Scan, Frag: 100, "NEG"

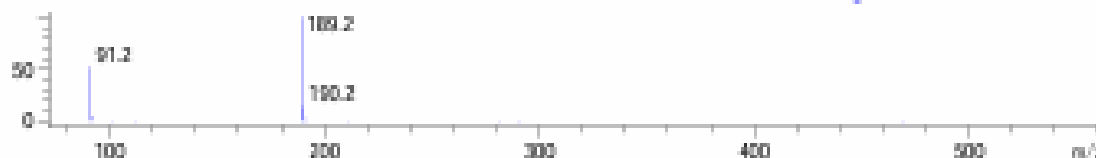


ADC1 A, ADC1 (D:\DATA\03.2021\19L348441R\SAMPLE000006.D)



"MSD1 SPC, time=1.230 of D:\DATA\03.2021\19L348441R\SAMPLE000006.D ES-API, Scan, Frag: 100, "POS"

RT 1.230



"MSD2 SPC, time=1.234 of D:\DATA\03.2021\19L348441R\SAMPLE000006.D ES-API, Scan, Frag: 100, "NEG"

RT 1.235

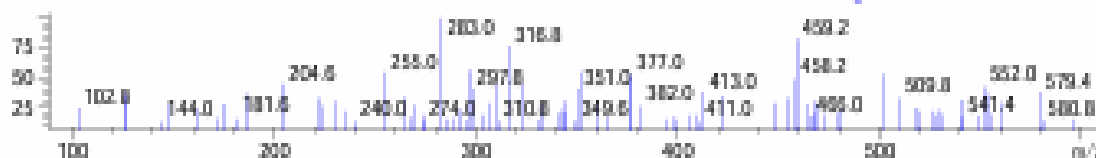


Рис. 3.3. LCMS-спектр N-бензил-4-метоксиπразолу

4-(4-метоксипіразоліл)бензойна кислота (схема 3.3):

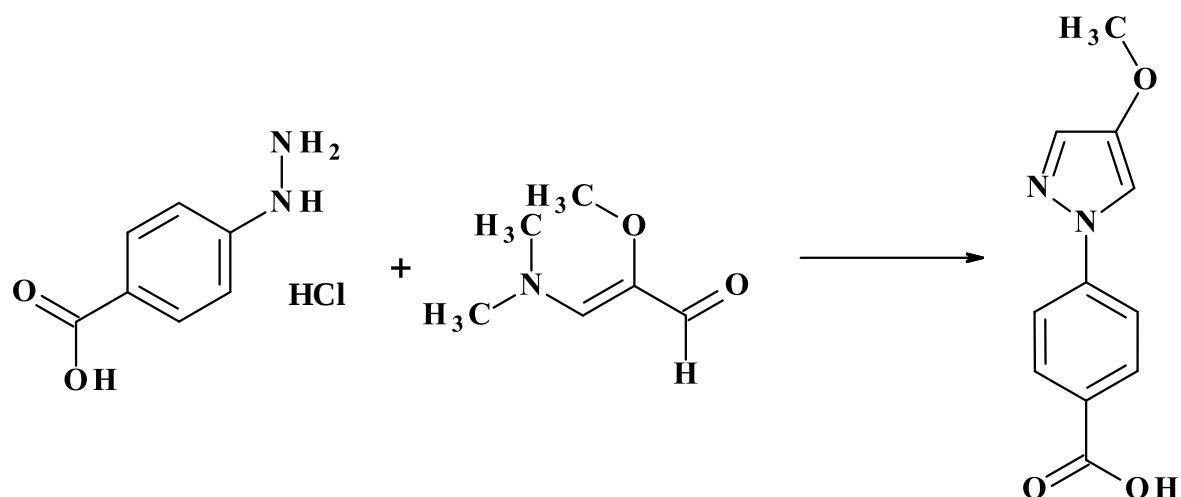


схема 3.3

6 г вихідного 3-(диметиламіно)-2-метоксипропен-2-алю було поміщено в 50 мл круглодонну колбу, додано 25 мл сухого піридину, та суміш перемішували до повного розчинення вихідної сполуки. Потім було додано 9,4г (1 екв.) гідрохлориду 4-бензойної кислоти гідразину, встановлено зворотний холодильник, та суміш перемішували при нагріванні до 90°C на протязі 12 годин. Після охолодження розчинник випарили на роторному випаровувачі, до залишку додали 20 мл води.

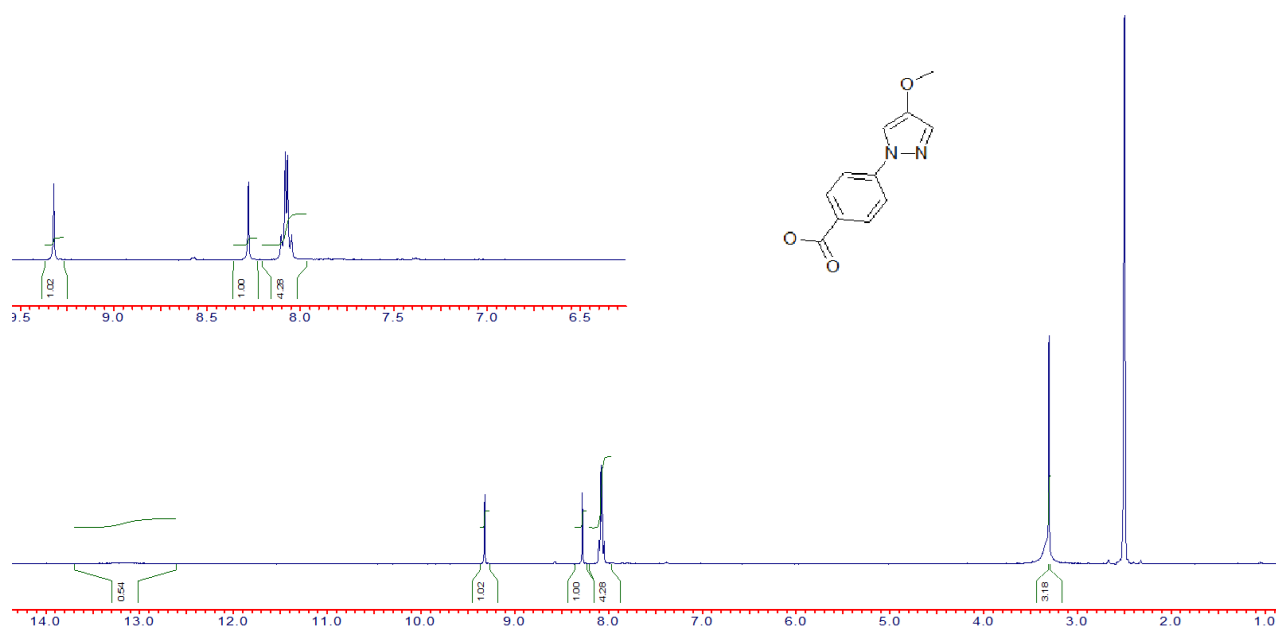


Рис. 3.4. ПМР-спектр 4-(4-метоксипіразоліл)бензойної кислоти

Перемішували півгодини і відфільтрували, отримавши 5,5г продукту чистотою близько 90%, з якого після кристалізації з ацетонітрилу вдалося виділити 4,9г (45% вихід) цільового піразолу у формі оранжевого порошку. Спектральна перевірка підтвердила отримання саме 4-метоксипіразолу (рис 3.4)

N-(п-бромфеніл)-4-метоксипіразол (схема 3.4):

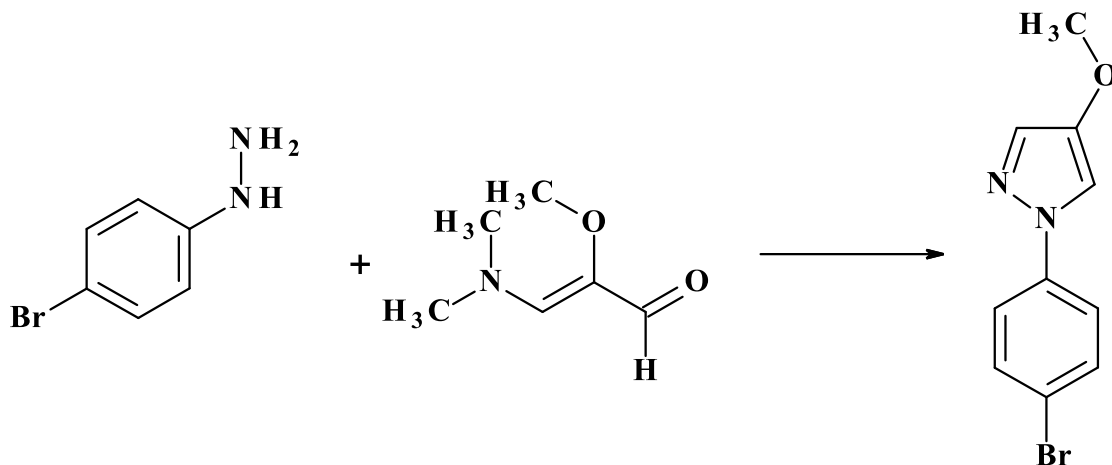


схема 3.4

6 г вихідного 3-(диметиламіно)-2-метоксипропен-2-алю було поміщено в 50 мл круглодонну колбу, додано 25 мл сухого піридину, та суміш перемішували до повного розчинення вихідної сполуки. Потім було додано 11г (1 екв.) гідрохлориду п-бромфенілгідразину, встановлено зворотний холодильник, та суміш перемішували при нагріванні до 90°C на протязі 12 годин. Після охолодження розчинник випарили на роторному випаровувачі, до залишку додали 20 мл води. Перемішували півгодини і відфільтрували, отримавши 9,7г продукту чистотою близько 90%, з якого після кристалізації з ацетонітрилу вдалося виділити 7,5г (60% вихід) цільового піразолу у формі оранжевого порошку. Спектральна перевірка підтвердила отримання очікуваного продукту (рис 3.5):

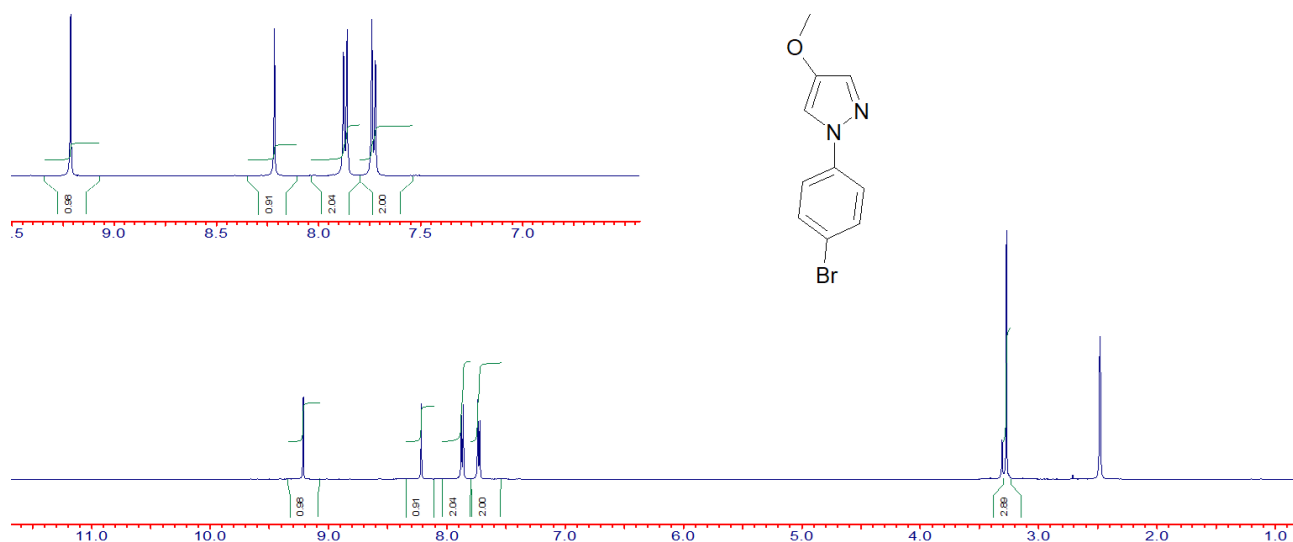


Рис. 3.5. ПМР-спектр N-(п-бромфеніл)-4-метоксипіразолу

N-(п-ціанофеніл)-4-метоксипіразол (схема 3.5):

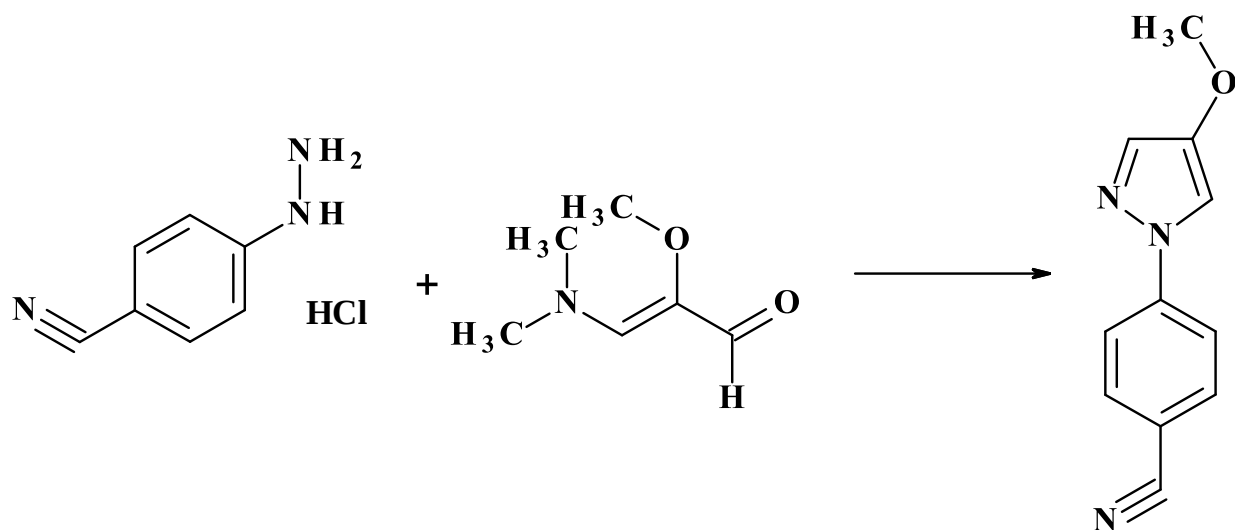


схема 3.5

6 г вихідного 3-(диметиламіно)-2-метоксипропен-2-алю було поміщено в 50 мл круглодонну колбу, додано 25 мл сухого піридину, та суміш перемішували до повного розчинення вихідної сполуки. Потім було додано 7,9г (1 екв.) гідрохлориду п-ціанофенілгідразину, встановлено зворотний холодильник, та суміш перемішували при нагріванні до 90°C на протязі 12 годин. Після охолодження розчинник випарили на роторному випаровувачі, до залишку

додали 20 мл води. Перемішували півгодини і відфільтрували, отримавши 7,7г продукту чистотою близько 90%, з якого після кристалізації з ацетонітрилу вдалося виділити 6,9г (74% вихід) цільового піразолу у формі оранжевого порошку. Спектральна перевірка підтвердила отримання очікуваного продукту (рис 3.5):

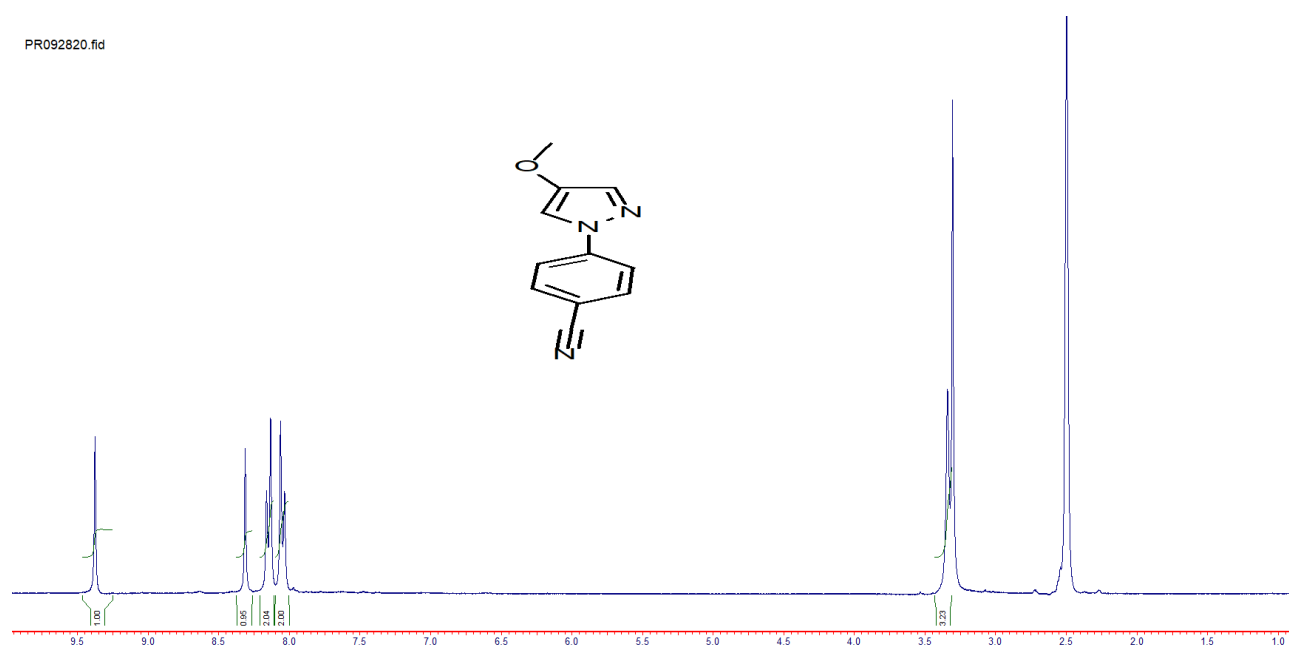


Рис. 3.6. ПМР-спектр N-(п-ціанофеніл)-4-метоксипіразолу

Таблиця 3.1

Характеристики синтезованих сполук

№	Структурна формула сполуки	M+1	Вихід, %	Т.пл., °C
1	$C_{11}H_{12}N_2O$	189.2	53.1	-
2	$C_{11}H_{10}N_2O_3$	219.2	45.4	185
3	$C_{10}H_9BrN_2O$	254.1	60.4	168
4	$C_{11}H_9N_3O$	200.2	74.5	178

Таким чином була доведена можливість отримання 4-метоксипохідних піразолу у простий та коротший за попередні спосіб. Наразі проводимо дослід з подальшої оптимізації умов циклізації та деметилювання отриманих похідних

піразолу, для отримання 4-гідроксипохідних, що ще більш розширить синтетичну цінність даного метода.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано класичні та сучасні методи синтезу піразольних систем, описані у світовій науковій періодиці. Досліджено наявні літературні методи одержання 4-метоксипіразолів, у результаті чого виявлено низку їхніх методологічних недоліків. Зокрема, у існуючих підходах часто наявні методи складаються з багатої кількості стадій, що значно знижує їх доступність та прикладну цінність.
2. Успішно відпрацьовано метод отримання метоксипохідного диметиламіноакролеїну, який виступає в ролі ефективного, препаративно стабільного синтетичного еквівалента («носія») функціональної метоксигрупи. Підібрано оптимальні умови реакції, які забезпечують стабільний вихід та високий ступінь чистоти цільового проміжного продукту.
3. Розроблено та оптимізовано ефективну методику отримання 4-метоксипіразолів, що базується на регіоселективній гетероциклізації синтезованого метоксипохідного диметиламіноакролеїну з різними гідразинами. Метод демонструє високу толерантність до функціональних груп та дозволяє отримувати кінцеві сполуки з високими хімічними виходами.
4. Фізико-хімічними методами аналізу підтверджено структуру та індивідуальність усіх уперше синтезованих сполук.
5. Розроблено оригінальний метод синтезу 4-метоксипіразолів, який не має прямих аналогів у сучасних інформаційних джерелах. Продемонстрований підхід розширює методологічну базу хімії азотвмісних гетероциклів та відкриває доступ до нових перспективних біологічно активних будівельних блоків (білдінг-блоків) для потреб медичної хімії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Pyrazoles a privileged scaffold in drug discovery – Synthetic strategies & exploration of pharmacological potential / T. Sarwar, G. Mustafa, W. Zafar, A. Hassan, S. Sumrra, A. Asif // *Journal of Molecular Structure*. 2025. Vol. 1348. P. 143523-143555
2. Synthesis and in silico biological activity evaluation of new N-substituted pyrazolo-oxazin-2-one systems / N. Benaamane, B. Nedjar-Kolli, Y. Bentarzi, L. Hammal, A. Geronikaki // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008. Vol. 16. P. 3059-3066
3. Substituted Pyrazoles and Their Heteroannulated Analogs—Recent Syntheses and Biological Activities / M. Ramadan, A. Aly, L. El-Haleem, M. Alshammari // *Molecules*. 2021. Vol. 26. P. 4995-5021
4. Pyrazole; A Privileged Scaffold of Medicinal Chemistry: A Comprehensive Review / R. Kumar, R. Sharma, Dk. Sharma // *Curr Top Med Chem*. 2023. Vol. 23. P. 2097-2115.
5. Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A Review / K. Karrouchi, S. Radi, Y. Ramli // *Molecules*. 2018. Vol.23. P.134-158.
6. Pyrazole derivatives as antitumor, anti-inflammatory and antibacterial agents / J. Liu, M. Zhao, X. Zhang, X. Zhao, H. Zhu // *Mini Rev Med Chem*. 2013. Vol.13 P.1957-1966.
7. Synthesis of novel 3,5-diaryl pyrazole derivatives using combinatorial chemistry as inhibitors of tyrosinase as well as potent anticancer, anti-inflammatory agents / B. Bandgar, J. Totre, S. Gawande, C. Khobragade, S. Warangkar // *Bioorg Med Chem*. 2010. Vol.18 — P.6149-6155.
8. (3+2) Cycloadditions of Vinyl Sulfonyl Fluorides with Ethyl Diazoacetate or Azides: Metal-Free Synthesis of Pyrazole and Triazole Scaffolds via SO₂ Elimination / K. Sandeep, A. Sanjeeva Kumar, Asif Ali Qureshi, K. C. Kumara Swamy // *Synthesis*. 2022. Vol. 54, No. 19. P. 4111-4119.

9. Copper-Catalyzed Aerobic Cyclization of β,γ -Unsaturated Hydrazones with Concomitant C=C Bond Cleavage / J. Zhenwei, M. Hou, J. Rao, K. Cheng // *Org. Lett.* 2020. Vol. 22, No. 20. P. 7981–7985.
10. Iodobenzene-Catalyzed Synthesis of Fully Functionalized NH-Pyrazoles and Isoxazoles from α,β -Unsaturated Hydrazones and Oximes via 1,2-Aryl Shift / V. Singh, D. Kumar, B. K. Mishra, B. Tiwari // *Organic Letters*. 2024. Vol. 26, No. 1. P. 385-389.
11. [3 + 2] Cycloaddition Reaction of Vinylsulfonium Salts with Hydrazonoyl Halides: Synthesis of Pyrazoles / W.-J. Luo, X. Liang, M. Chen, K.-H. Wang, D. Huang, J. Wang, D.-P. Chen, Y. Hu // *J. Org. Chem.* 2024. Vol. 89. P. 10066-10076.
12. Intramolecular Cyclization of Vinyl diazoacetates as a Versatile Route to Substituted Pyrazoles / D. Drikermann, V. Kerndl, H. Görls, I. Vilotijevic // *Synlett*. 2020. Vol. 31. P. 1158-1162.
13. Regioselective Synthesis of N-Aryl Pyrazoles from Alkenyl Sulfoxonium Ylides and Aryl Diazonium Salts / R. K. Vishwakarma, R. Sen, S. Deshwal, K. Vaitla // *J. Org. Chem.* 2024. Vol. 89. P. 18535-18549.
14. Phosphine-Free [3+2] Cycloaddition of Propargylamines with Dialkyl Azodicarboxylates: An Efficient Access to Pyrazole Backbone / Y. Zhang, J. Liu, X. Jia // *Synthesis*. 2018. Vol. 50. P. 3499-3505.
15. Silver-Mediated [3 + 2] Cycloaddition of Alkynes and N-Isocyanoiminotriphenylphosphorane: Access to Monosubstituted Pyrazoles / F. Yi, W. Zhao, Z. Wang, X. Bi // *Org. Lett.* 2019. Vol. 21. P. 3158-3161.
16. Facile One-Pot Preparation of 5-Substituted 4-Iodo-1-tosylpyrazoles from N-Propargyl-N'-tosylhydrazines through Iodocyclization / A. Saito, K. Yoshida, H. Togo // *Synthesis*. – 2022. Vol. 54. P. 153-160.
17. Facile One-Pot Synthesis of 3,5-Disubstituted 1H-Pyrazoles from Propargylic Alcohols via Propargyl Hydrazides / C. R. Reddy, J. Vijaykumar, R. Grée // *Synthesis*. 2013. Vol. 45. P. 830-836.

18. Copper-Catalyzed Alkynylation of In Situ-Generated Azoalkenes: An Umpolung Approach to Pyrazoles / A. O. Kokuev, A. Y. Sukhorukov // *Org. Lett.* 2024. Vol. 26. P. 6999-7003.
19. Preparation of 3,5-Disubstituted Pyrazoles and Isoxazoles from Terminal Alkynes, Aldehydes, Hydrazines and Hydroxylamine / R. Harigae, K. Moriyama, H. Togo // *J. Org. Chem.* 2014. Vol. 79. P. 2049-2058.
20. Aluminum Chloride Mediated Reactions of N-Alkylated Tosylhydrazones and Terminal Alkynes: A Regioselective Approach to 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles / M. Tang, Y. Wang, H. Wang, Y. Kong // *Synthesis*. 2016. Vol. 48. P. 3065-3076.
21. Regioselective Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles from N-Alkylated Tosylhydrazones and Terminal Alkynes / Y. Kong, M. Tang, Y. Wang // *Org. Lett.* – 2014. Vol. 16. P. 576-579.
22. Copper-Promoted Aerobic Oxidative [3+2] Cycloaddition Reactions of N,N-Disubstituted Hydrazines with Alkynoates: Access to Substituted Pyrazoles / X. Zou, L. Zheng, X. Zhuo, Y. Zhong, Y. Wu, B. Yang, Q. He, W. Guo // *J. Org. Chem.* – 2023. Vol. 88. P. 2190-2206.
23. In Situ Generation and [3 + 2] Annulation Reactions of Propiolaldehyde - A Metal-Free, Cascade Route to Pyrazole and Bipyrazole Carboxaldehydes in One Pot / M. K. Sreelekha, A. Shannad, R. P. Bhaskaran, B. P. Babu // *J. Org. Chem.* 2025. Vol. 90. P. 6596-6604.
24. Copper-Catalyzed Aminoboration from Hydrazones To Generate Borylated Pyrazoles / K. N. Tu, S. Kim, S. A. Blum // *Org. Lett.* 2019. Vol.21. P. 1283-1286.
25. One-Pot Construction of Pyrazoles and Isoxazoles with Palladium-Catalyzed Four-Component Coupling / M. S. M. Ahmed, K. Kobayashi, A. Mori // *Org. Lett.* 2005. Vol.7. P. 4487-4489.
26. Ruthenium-Catalyzed Divergent Acceptorless Dehydrogenative Coupling of 1,3-Diols with Arylhydrazines: Synthesis of Pyrazoles and 2-Pyrazolines / Y. Zheng, Y. Long, H. Gong, J. Xu, C. Zhang, H. Fu, X. Zheng, H. Chen, R. Li // *Org. Lett.* 2022. Vol. 24. P. 3878-3883.

27. Fe-Catalyzed One-Pot Synthesis of 1,3-Di- and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles from Hydrazones and Vicinal Diols / N. Panda, A. K. Jena // *J. Org. Chem.* 2012. Vol. 77. P. 9401-9406.
28. Synthesis of Pyrazoles from 1,3-Diols via Hydrogen Transfer Catalysis / D. C. Schmitt, A. P. Taylor, A. C. Flick, R. E. Kyne, Jr. // *Org. Lett.* 2015. Vol. 17. P. 1405-1408.
29. An Efficient One-Pot Synthesis of 3,5-Disubstituted 1H-Pyrazoles / L.-L. Wu, Y.-C. Ge, T. He, L. Zhang, X.-L. Fu, H.-Y. Fu, H. Chen, R.-X. Li // *Synthesis*. 2012. Vol. 44. P. 1577-1583.
30. 1,3-Diketones from Acid Chlorides and Ketones: A Rapid and General One-Pot Synthesis of Pyrazoles / S. T. Heller, S. R. Natarajan // *Org. Lett.* 2006. Vol. 8. P. 2675-2678.
31. Highly Regioselective Synthesis of 1-Aryl-3,4,5-Substituted Pyrazoles / F. Gosselin, P. D. O'Shea, R. A. Webster, R. A. Reamer, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski // *Synlett*. 2006. P. 3267-3270.
32. Efficient Copper-Catalyzed Synthesis of Substituted Pyrazoles at Room Temperature / H. Wang, X. Sun, S. Zhang, G. Liu, C. Wang, L. Zhu, H. Zhang // *Synlett*. 2018. Vol. 29. P. 2689-2692.
33. Visible-Light Photocatalytic Aerobic Annulation for the Green Synthesis of Pyrazoles / Y. Ding, T. Zhang, Q.-Y. Chen, C. Zhu // *Org. Lett.* 2016. Vol. 18 P. 4206-4209.
34. DMSO as a C1 Source for [2 + 2 + 1] Pyrazole Ring Construction via Metal-Free Annulation with Enaminones and Hydrazines / H. Guo, L. Tian, Y. Liu, J.-P. Wan // *Org. Lett.* 2022. Vol. 24. P. 228-233.
35. Photocatalytic One-Pot Three-Component Reaction for the Regioselective Synthesis of Bromo-Substituted Pyrazoles / Z. Zhang, Y. Li, Y. Wang, X. Hua, C. Zheng, Q. Shi, Z. Tan, L. Zheng, W. Guo // *J. Org. Chem.* 2024. Vol. 89. P. 16809-16827.

36. Palladium-Catalyzed Synthesis of Polysubstituted Pyrazoles by Ring-Opening Reactions of 2H-Azirines with Hydrazones / J. Shao, K. Shu, S. Liu, H. Zhu, J. Zhang, C. Zhang, L.-H. Zeng, L. Zeng, W. Chen // *Synlett*. 2021. Vol. 32. P. 316-320.
37. An Efficient Synthesis of Substituted Pyrazoles from One-Pot Reaction of Ketones, Aldehydes, and Hydrazine Monohydrochloride / V. Lellek, C.-y. Chen, W. Yang, J. Liu, X. Ji, R. Faessler // *Synlett*. 2018. Vol. 29. P. 1071-1075.
38. Consecutive Multiphoton-Mediated Defluorinative Amination of Fluoroarenes / A. Saha, M. Roy, S. Maji, G. Rana, D. Maiti, D. Adhikari // *J. Am. Chem. Soc.* – 2025. Vol. 147. P. 20375-20747.
39. L-(-)-Quebrachitol as a Ligand for Selective Copper(0)-Catalyzed N-Arylation of Nitrogen-Containing Heterocycles / Q. Zhou, F. Du, Y. Chen, Y. Fu, W. Sun, Y. Wu, G. Chen // *J. Org. Chem.* – 2019. Vol. 84. P. 8160-8167.
40. Synthesis of N-Arylpyrazoles by Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Triflates with Pyrazole Derivatives / S. Onodera, T. Kochi, F. Kakiuchi // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84. P. 6508-6515.
41. Internal Atom Exchange in Oxazole Rings: A Blueprint for Azole Scaffold Evaluation / D. Spinnato, M. Leutzsch, F. Wang, J. Cornella // *Synlett*. 2024. Vol. 35. P. 1015-1018.
42. Skeletal Editing of Pyrimidines to Pyrazoles by Formal Carbon Deletion / G. L. Bartholomew, F. Carpaneto, R. Sarpong // *J. Am. Chem. Soc.* 2022. Vol. 144. P. 22309-22315.
43. Aldehydes as Photoremovable Directing Groups: Synthesis of Pyrazoles by a Photocatalyzed [3+2] Cycloaddition/Norrish Type Fragmentation Sequence / A. Pascual-Escudero, L. Ortiz-Rojano, S. Simón-Fuente, J. Adrio, M. Ribagorda // *Org. Lett.* 2021. Vol. 23. P. 4903-4908.
44. Regioselective Pyrazole Synthesis via Base-Mediated [3+2] Cycloaddition of 2-Alkynyl-1,3-Dithianes and Sydnone / Z. Zhang, R.-P. Li, X. Gong, X. Xu, X. Peng, S. Tang // *J. Org. Chem.* 2025. Vol. 90. P. 3769-3778.

ДОДАТКИ

Додаток А



 ДОКУМЕНТ

Оптимізація методів синтезу 4-метоксипіразолів

Тарас Андрійович Попружний

В. О. Янченко

334177608

National University "Chernihiv Collegium"

National University "Chernihiv Collegium"

6/4/2026

...

Коефіцієнт подібності визначає, який відсоток тексту по відношенню до загального обсягу тексту було знайдено в різних джерелах. Зверніть увагу, що високі значення коефіцієнта не автоматично означають плагіат. Звіт має аналізувати компетентна / уповноважена особа.



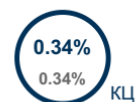
25

Довжина фрази для коефіцієнта подібності 2



9684

Кількість слів



74987

Кількість символів

У цьому розділі ви знайдете інформацію щодо текстових спотворень. Ці спотворення в тексті можуть говорити про МОЖЛИВІ маніпуляції в тексті. Спотворення в тексті можуть мати навмисний характер, але частіше характер технічних помилок при конвертації документа та його збереженні, тому ми рекомендуємо вам підходити до аналізу цього модуля відповідально. У разі виникнення запитань, просимо звертатися до нашої служби підтримки.

Заміна букв		0
Інтервали		0
Мікропробіли		5
Білі знаки		0
Парафрази (SmartMarks)		10