

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-(2,4-
ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-1,5-ДИФЕНИЛ-4,5-ДИГИДРО-1H-
ПИРАЗОЛА**

Յ. Ա. ՕՎԱՅԱՆ

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26.
E-mail: zaruhi89@bk.ru

Поступило: 12.11.2024

Реакцией конденсации 1-(2,4-метоксифенил)этанона с ароматическими альдегидами в водно-этанольном растворе в присутствии NaOH получены (E)-1-(2,4-метоксифенил)-3-(арил)проп-2-ен-1-оны. Циклизацией фенилгидразином в кислой среде получены соответствующие пиразолиновые производные. Чистота и строение синтезированных соединений подтверждены ^1H ЯМР, ^{13}C и ИК спектроскопии.

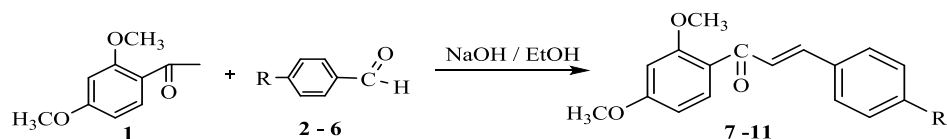
Библ. ссылок 10, схем. 2.

Ключевые слова: Халконы, циклизация, пиразолины, замещенные проп-2-ен-1-оны.

Халконы (1,3-диарил-2-пропен-1-оны), проявляют выраженные биологические свойства, включая противомаларийные [1], антибактериальные [2], цитотоксические [3] и противораковые [4–7]. Сообщается, что ряд халконов являются активными антимитотическими агентами [8]. Присутствие в структуре ароматических α , β -ненасыщенных кетонов (халконов) двух электрофильных центров делает их ценными синтонами в синтезах гетероциклических соединений. В реакциях с соединениями с двумя нуклеофильными центрами, в частности, 1,2- и 1,3-

бинуклеофильными азотсодержащими соединениями, такими как фенилгидразины, замещенные ароматические кетоны ведут себя как амбидентные электрофилы и, реагируя по типу 1,4-присоединения, приводят к гетероциклизации с образованием, соответственно, производных пиразола [9–10]. Реакцией конденсации 2,4-диметоксифенилэтано-на **1** с ароматическими альдегидами **2-6** в водно-этанольном растворе в присутствии NaOH получены (*E*)-1-(2,4-диметоксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-оны **7-11**, по схеме 1:

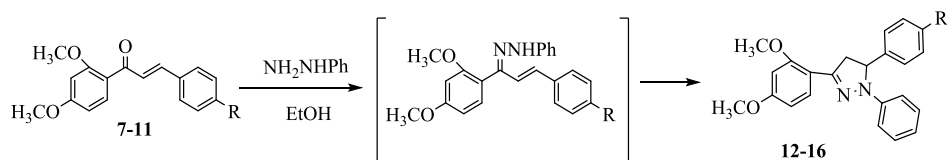
Схема 1



R = H (**2, 7**), CH₃O (**3, 8**), Br (**4, 9**), NMe₂ (**5, 10**), 3-бензодиоксол-5-ил (**6, 11**)

Реакция циклизации **7-11** с фенилгидразином в кислой среде приводит к ранее неизвестным пиразолинам **12-16** (схема 2). Синтез пиразолинов начинается с атаки карбонильной группы α,β -ненасыщенных кетонов первичной аминогруппой фенилгидразина с последующей внутримолекулярной циклизацией гидразонов за счет атаки вторичной аминогруппы по β -атому углерода (присоединение по Михаэлю). Чистота и строение синтезированных соединений подтверждены ¹H ЯМР, ¹³C и ИК спектроскопии.

Схема 2



R = H (**12**), CH₃O (**13**), Br (**14**), NMe₂ (**15**), 1,3-бензодиоксол-5-ил (**16**)

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Mercury-300 Varian (300, 75 МГц) в ДМСО-d₆-CCl₄; внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на приборе Voetius.

3-(2,4-Диметоксифенил)-1,5-дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (12). К раствору 0.2 г (0.0007) моль (*E*)-1-(2,4-диметоксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она (**1-4**) и 0.08 г (0.0007 моль) фенилгидразина в 15 мл

этанола при комнатной температуре добавляли 2 капли H_2SO_4 , кипятили 7 ч и оставляли на ночь. Выпавший продукт отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.2 г (76.9 %), т. пл. 158–160°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1653 (C=O), 1601, 1574 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.17 д. д (1H, J 18.0, 7.2, CH), 3.80 с (3H, CH_3), 3.83 с (3H, CH_3), 3.96 д. д (1H, J 18.0, 12.1, CH), 5.18 д. д (1H, J 12.1, 7.2, CH), 6.47 д (1H, J 2.4, Ar), 6.51 д. д (1H, J 8.6, 2.4, Ar), 6.60–6.67 м (1H, Ar), 6.89–6.95 м (2H, Ar), 7.01–7.09 м (2H, Ar), 7.17–7.33 м (5H, Ar), 7.87 д (1H, J 8.6, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 46.3 (CH_2), 54.7 (CH_3), 54.9 (CH_3), 63.5 (CH), 98.0 (CH), 105.3 (CH), 112.6 (2CH), 114.1, 117.7 (CH), 125.4 (2CH), 126.6 (CH), 128.0 (2CH), 128.4, 128.9 (CH), 142.7, 144.7, 145.8, 158.0, 161.0. Найдено, %: C 77.02; H 6.14; N 7.80. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено %, C 77.07; H 6.19; N 7.82.

3-(2,4-Диметоксифенил)-5-(4-метоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (13). Выход 0.2 г (80.0 %), т. пл. 130–132 °C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1608, 1553. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.14 д. д (1H, J 17.9, 7.2, CH), 3.75 с (3H, CH_3), 3.80 с (3H, CH_3), 3.82 с (3H, CH_3), 3.90 д. д (1H, J 17.9, 12.0, CH), 5.12 д. д (1H, J 12.0, 7.2, CH), 6.47 д (1H, J 2.4, Ar), 6.51 д. д (1H, J 8.6, 2.4, Ar), 6.59–6.66 м (1H, Ar), 6.78–6.84 м (2H, Ar), 6.90–6.95 м (2H, Ar), 7.00–7.08 м (2H, Ar), 7.15–7.21 м (2H, Ar), 7.86 д (1H, J 8.6, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 46.4 (CH_2), 54.4 (CH_3), 54.7 (CH_3), 54.9 (CH_3), 63.0 (CH), 98.0 (CH), 105.3 (CH), 112.6 (2CH), 113.8, 114.2 (CH), 117.6 (CH), 126.4 (2CH), 128.0 (2CH), 128.9 (CH), 134.5, 144.7, 145.8, 158.0, 158.2, 160.9. Найдено, %: C 74.19; H 6.20; N 7.17. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 74.21; H 6.23; N 7.21.

5-(4-Бромфенил)-3-(2,4-диметоксифенил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (14). Выход 0.2 г (53.0 %), т. пл. 129–130 °C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1611, 1595, 1574. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.18 д. д (1H, J 18.0, 7.2, CH), 3.82 с (3H, CH_3), 3.85 с (3H, CH_3), 3.96 д. д (1H, J 18.0, 12.0, CH), 5.20 д. д (1H, J 12.0, 7.2, CH), 6.57 д (1H, J 2.4, Ar), 6.60 д. д (1H, J 8.5, 2.4, Ar), 6.69–6.76 м (1H, Ar), 6.95–7.01 м (2H, Ar), 7.09–7.16 м (2H, Ar), 7.21–7.27 м (2H, Ar), 7.45–7.51 м (2H, Ar), 7.86 д (1H, J 8.5, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 46.2 (CH_2), 54.7 (CH_3), 54.9 (CH_3), 62.8 (CH), 98.0 (CH), 105.3 (CH), 112.59 (2CH), 113.9, 117.9 (CH), 120.2, 127.4 (2CH), 128.1 (2CH), 128.9 (CH), 131.4 (2CH), 141.9, 144.5, 145.8, 158.1, 161.0. Найдено, %: C 63.15; H 4.80; Br 18.20; N 6.37. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 63.17; H 4.84; Br 18.27; N 6.41.

4-(3-(2,4-Диметоксифенил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)-N,N-диметиланилин (15). Выход 0.1 г (27.0 %), т. пл. 172–174 °C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600, 1551, 1523. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.93 с (6H, 2CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.14 д. д (1H, J 18.0, 7.2, CH), 3.81с (3H, CH_3), 3.83 с (3H, CH_3), 3.90 д. д (1H, J 18.0, 12.0, CH), 5.08 д. д (1H, J 12.0, 7.2, CH), 6.47 д (1H, J 2.4, Ar), 6.51 д. д (1H, J 8.6, 2.4, Ar), 6.58–6.65 м (1, Ar),

6.69–6.79 м (2H, Ar), 6.90–6.97 м (2H, Ar), 6.99–7.09 м (2H, Ar), 7.10–7.16 м (2H, Ar), 7.85 д (1H, *J* 8.6, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 40.5 (2CH₃), 46.4 (CH₂), 54.7 (CH₃), 54.9 (CH₃), 63.2 (CH), 98.0 (CH), 105.3 (CH), 112.6 (2CH), 113.3 (2CH), 114.3, 117.5 (2CH), 126.2 (2CH), 127.7 (2CH), 128.0 (2CH), 128.9 (CH), 144.8, 145.8, 148.6, 158.0, 160.9. Найдено, %: С 74.70; Н 6.70; N 10.37. C₂₅H₂₇N₃O₂. Вычислено, %: С 74.79; Н 6.78; N 10.47.

5-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(2,4-диметоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пира зол (16). Выход 0.2 г (52.63 %), т. пл. 68–69 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1597, 1499. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.15 д. д (1H, *J* 18.0, 7.2, CH), 3.81с (3H, CH₃), 3.83 с (3H, CH₃), 3.92 д. д (1H, *J* 18.0, 12.0, 1H), 5.11 д. д (1H, *J* 12.0, 7.2, 1H), 5.93 с (2H, CH₂), 6.47 д (1H, *J* 2.4, Ar), 6.51 д. д (1H, *J* 8.6, 2.4, Ar), 6.61–6.67 м (1H, Ar), 6.70–6.80 м (3H, Ar), 6.91–6.97 м (2H, Ar), 7.03–7.10 м (2H, Ar), 7.85 д (1H, *J* 8.6, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 46.4 (CH₂), 54.7 (CH₃), 54.9 (CH₃), 63.3 (CH), 98.0 (CH), 100.4 (CH₂), 105.3 (CH), 105.6 (CH), 107.9 (CH), 112.6 (2CH), 114.1, 117.7 (CH), 118.5 (CH), 128.0 (2CH), 128.9 (CH), 136.6, 144.7, 145.8, 146.2, 147.6, 158.0, 161.0. Найдено, %: С 71.60; Н 5.50; N 6.87. C₂₄H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: С 71.63; Н 5.51; N 6.96.

ՆՈՐ 3-(2,4-ԴԻՄԵԹՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)-1,5-ԴԻՖԵՆԻԼ-4,5-ԴԻՀԻԴՐՈ-1H-ՊԻՐԱԶՈԼՆԵՐԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Զ. Ա. ՀՈՎԱՍՅԱՆ

Սինթեզվել են տեղակալված խալկոններ—(E)-1-(2,4-դիմեթօքսիֆենիլ)-3-ֆենիլ պրոպ-2-են-1-ոններ: Վերջիններս ռեակցիան ֆենիլհիդրազինի հետ սպիրտային միջավայրում բերել է տեղակալված 3-(2,4-դիմեթօքսիֆենիլ)-1,5-դիֆենիլ-4,5-դիհիդրո-1H-պիրազոլների ստացմանը: Միացությունների մաքրությունը և կառուցվածքը հաստատվել են ^1H ՄՄՌ, ^{13}C և ԻԿ սպեկտրասկոպիայի միջոցով:

SYNTHESIS OF NEW 3-(2,4-DIMETHOXYPHENYL)-1,5-DIPHENYL-4,5-DIHYDRO-1H-PYRAZOLE DERIVATIVES

Z. A. HOVASYAN

Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia
E-mail: zaruhi89@bk.ru

Substituted chalcones_(E)-1-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-phenyl prop-2-en-1-ones were synthesized. Reaction of the latter with phenylhydrazine in an alcoholic medium led to the formation of substituted 3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1,5-diphenyl-4,5-dihydro-

1*H*-pyrazoles. The purity and structure of the compounds were confirmed by ¹H, ¹³C MMR and IR spectroscopy.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Morsy N.M.; Hassan A.S. – Synthesis, reactions, and applications of chalcones: A review // *Eur. J. Chem.*, 2022, № 13, p. 241. Doi: 10.5155/eurjchem.13.2.241-252.2245
- [2] Khan S.A., Asiri A.M., Al-Ghamdi N.S.M., Asad M., Zayed M.E.M., Elroby S.A.K., Aqlan F.M., Wani M.Y., Sharma K. – Microwave assisted synthesis of chalcone and its polycyclic heterocyclic analogues as promising antibacterial agents: In vitro, in silico and DFT studies // *J. Mol. Struct.*, 2019, v. 1190, p. 77. Doi: 10.1016/j.molstruc.2019.04.046
- [3] Yit C.C.; Das N.P. – Cytotoxic effect of butein on human colon adenocarcinoma cell proliferation // *Cancer. Lett.*, 1994, v. 82, № 65, doi: 10.1016/0304-3835(94)90147-3
- [4] Satomi Y. – Inhibitory effects of 3'-methyl-3-hydroxy-chalcone on proliferation of human malignant tumor cells and on skin carcinogenesis // *Int. J. Cancer.*, 1993, v. 55, № 506. Doi: 10.1002/ijc.2910550330
- [5] Wattenberg L.W.; Coccia J.B.; Galhaith A.R. – Inhibition of carcinogen – induced pulmonary and mammary carcinogenesis by chalcone administered subsequent to carcinogen exposure // *Cancer Lett.*, 1994, v. 83, № 165. Doi: 10.1016/0304-3835(94)90314-x
- [6] Dinkova-Kostova A.T.; Massiah M.A.; Bozak R.E.; Hicks J.R.; Talalay P.J. - Potency of Michael reaction acceptors as inducers of enzymes that protect against carcinogenesis depends on their reactivity with sulfhydryl groups // *Med. Chem.*, 1998, v. 41, p. 5287. Doi: 10.1073/pnas.051632198
- [7] Edwards M.L.; Stemerick D.M.; Sunkara P.S.J. – Chalcones: a new class of antimetabolic agents // *Med. Chem.*, 1990, v. 33, pp. 1948-1954. Doi: 10.1021/jm00169a021
- [8] Kumar K.A.; Govindaraju M. – Pyrazolines: versatile molecules of synthetic and pharmaceutical applications – a review // *Int. J. Chem Tech Res.*, 2015, № 8, p.p. 313–322.
- [9] Ardiansah B. - Pharmaceutical importance of pyrazoline derivatives: a mini review // *J. Pharm. Sci. Res.*, 2017, v.9 (10), p.p.1958–1960.
- [10] Matiadis D.; Sagnou M. – Pyrazoline hybrids as promising anticancer agents: an up-to-date overview // *Int. J. Mol. Sci.* 2020, v.21 (15), p. 5507, Doi:10.3390/ijms21155507