

УДК 547.384, 547.831

**С. Ю. Бачинський<sup>1</sup>, Ю. В. Ішков<sup>2</sup>, В. Х. Кравцов<sup>3</sup>, С. А. Андронаті<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України,

Люстдорфська дорога 86, Одеса, 65080, Україна, e-mail: bachinskysergey@gmail.com

<sup>2</sup>Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, вул. Дворянська 2, м. Одеса, 65026, Україна, e-mail: jvi@onu.edu.ua<sup>3</sup>Інститут прикладної фізики АНМ, вул. Академієй, 5, м. Кишинів, MD-2028, Республіка Молдова, e-mail: kravtsov.xray@phys.asm.md

## ЗАМІЩЕНІ АМІНОХАЛКОНИ ЯК ВИХІДНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ОТРИМАННЯ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ

Синтезовано низку заміщених *E*-1-(5- $R_1$ -2-амінофеніл)-3-(4- $R_2$ -феніл)проп-2-ен-1-онів. Показано, що використана методика синтезу забезпечує високі виходи очікуваних продуктів. Будову синтезованих сполук підтверджено методами <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопії та мас-спектрометрії, а для сполуки **9** також методом рентгеноструктурного аналізу – PCA.

**Ключові слова:** ацетофенон, бензальдегід, халкон, конденсація, діазепін.

За визначенням халкони – це сполуки класу флавоноїдів з незамкнутим пірановим кільцем. Більшість представників цієї групи сполук зустрічаються в рослинах у вигляді глікозидів, часто входять до складу хромофорних комплексів, що обумовлюють забарвлення квіток, наприклад, бутеїн [1]. До теперішнього часу відомо більше 20 різних агліконів халконової природи. Найбільш відомі халкони – бутеїн, нарингенін і ізоліквіритігенін. В індивідуальному вигляді вони є кристалічними речовинами жовтого, помаранчевого чи помаранчево-червоного забарвлення. Завдяки ненасиченому зв'язку в  $\alpha$ -положенні до карбонільної групи халкони досить реакційноздатні сполуки, які можуть вступати в реакції, зокрема, димеризації, глікозилювання та відновлення. При кип'ятінні з кислотами вони легко ізомеризуються в флавонони, дають багато якісних реакцій, характерних для флавоноїдів (з лугами, аміаком, солями металів та ін.), проте не дають ціанідінову пробу. Халкони є попередниками для синтезу низки біологічно активних сполук.

Халкони також мають антибактеріальну активність [2], інгібують проліферацію деяких клітин і запобігають метастазуванню карциноми підшлункової залози [3]. Вони можуть застосовуватись в якості миметиків інсуліну в 3T3-L1 адипоцитах, для лікування цукрового діабету [4], мають накож протизапальну і антиоксидантну дію [5], володіють гепатопротекторною дією [6].

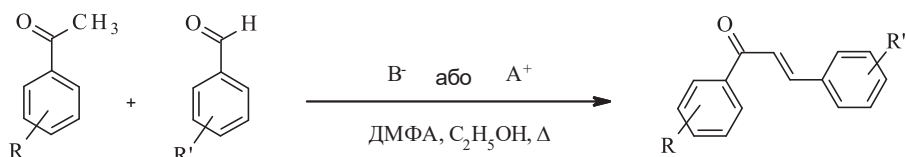
Халкони використовують в якості інтермедіатів для синтезу 2,3-дигідро-2-феніл-4(1H)-хінолонів (DHPQ), які проявляють антимиотичну (гальмування процесу складного клітинного поділу) і протипухлинну дію, а також імуносупресивну дію [1, 7]. Досліджується також застосування халконів в оптиці, електроніці та електрохімії [8–10].

У зв'язку з наведеним вище представляє певний інтерес синтез низки халконів з аміногрупою в *ortho*-положенні до карбонілу, а саме *E*-1-(5- $R_1$ -2-амінофеніл)-3-(4- $R_2$ -феніл)проп-2-ен-1-онів з метою подальшого дослідження їх різноманітної біологічної активності та дослідження можливості синтезу на їх основі

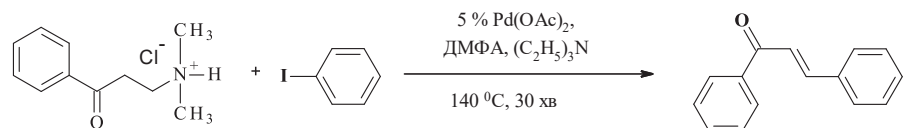
1,4-бензодіазепін-2-онів, через те, що вони, як і 2-амінобензофенони, мають подібне розташування активних функціональних груп.

### Методи синтезу халконів

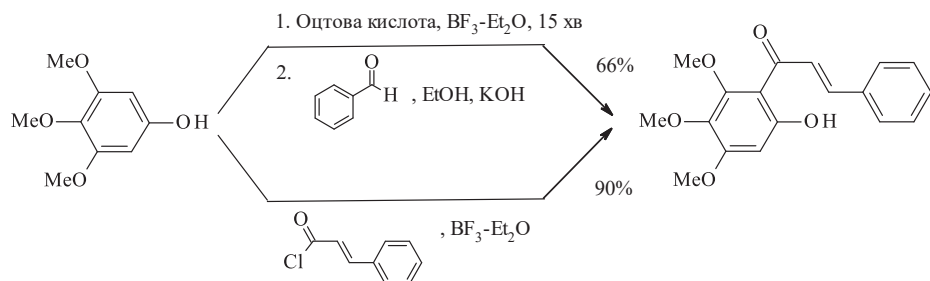
Існує велика кількість методів синтезу халконів, більшість з яких заснована на конденсації заміщених ацетофенонів з ароматичними альдегідами [11]. Реакція протікає в присутності основ лужних та лужноземельних металів, органічних основ, мінеральних та органічних кислот, при нагріванні, мікрохвильовому опроміненні, а іноді взагалі без каталізатора. В якості розчинників використовують нижчі спирти, ДМФА, іноді реакція проводиться без розчинника, або розчинником виступає один з компонентів реакції, або обидва.



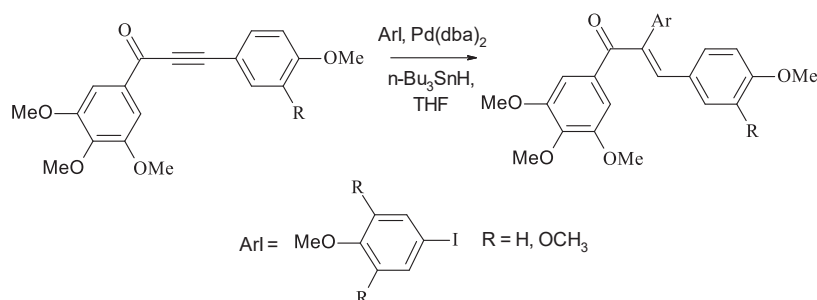
Крім того існує низка методів синтезу халконів в яких використовуються інші механізми їх отримання. Зокрема, халкони синтезують з основ Манніха та йодаренів з використанням у якості каталізатора ацетату паладію  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Виходи очікуваних продуктів 24–65% [11].



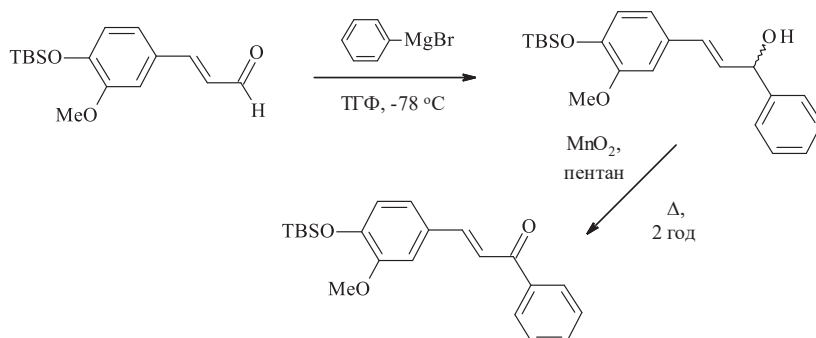
Взаємодія триметоксифенолу з оцтовою кислотою в присутності етерату трифториду бору та наступна реакція з бензальдегідом з використанням  $\text{KOH}$  у якості основи призводить до утворення цільового халкону з виходом 66% [11]. Той же халкон отримують ацилюванням триметоксифенолу цінамоїл хлоридом в присутності  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  з виходом продукту 90%, або при реакції коричної кислоти з відповідними фенолами в присутності в якості каталізатору трифториду бору з виходами до 78% [1].



Халкони також були отримані реакцією відновлюваного арилювання арил йодидами деяких діарилпропіонів в присутності біс(добензиліденацетону)  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  та гідриду трибутилолова ( $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ ) [11].



За Гриньяром, взаємодією 4-гідрокси-3-метоксикоричного альдегіду, гідроксильна група якого захищена *трет*-бутилдиметилсилілтрифторметансульфо натом, з фенілмагнійгалогенідом та наступним окисненням гідроксильної групи діоксидом мангану у пентані також можливо отримання халконів [11].



Хлорзаміщені халкони також були синтезовані реакцією 2,3-епокси-1,3-діарилпропан-1-ону з трифосгеном (біс-трихлорметилкарбонатом) [11].

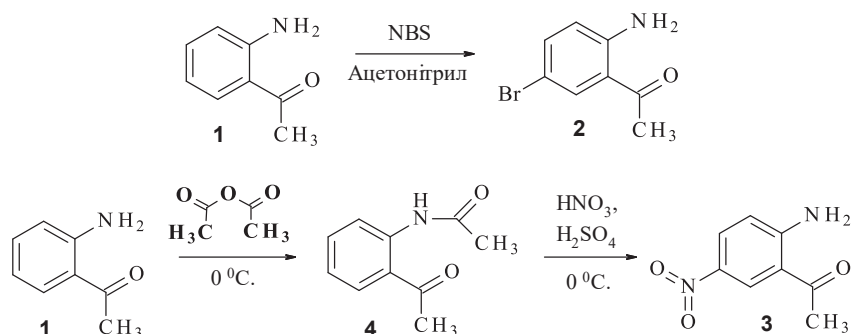


Серед декількох методів отримання халконів нам було потрібно вибрати ті, що підходять для синтезу цільових *E*-1-(2-амінофеніл)-3-фенілпропіл-2-ен-1-онів. Ми вважаємо, що найбільш придатним для цього є метод синтезу оснований на взаємодії заміщених 2-аміноацетофенонів з заміщеними ароматичними альдегідами в етанолі в присутності водного розчину гідроксиду калію.

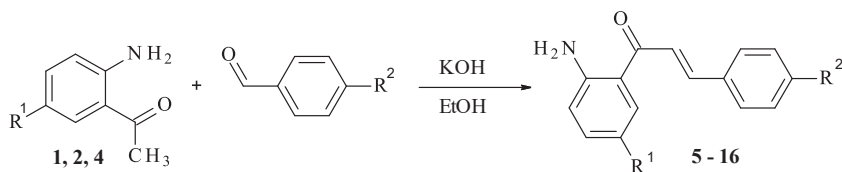
### Обговорення результатів

У цій роботі описано синтез низки заміщених *E*-1-(5- $R_1$ -2-амінофеніл)-3-(4- $R_2$ -феніл)проп-2-ен-1-онів та підтверджена їх будова.

Синтез здійснювався в умовах, описаних в роботах [11, 12]. Реакцію здійснювали взаємодією 2-аміноацетофенону (1), 2-аміно-5-бромацетофенону (2) та 2-аміно-5-нітрацетофенону (3) з низкою ароматичних альдегідів в нижчих аліфатичних спиртах в присутності водного розчину гідроксиду калію. Сполука (2) була отримана з вихідного 2-аміноацетофенону (1) бромованням NBS [13]. Нітропохідне (3) отримували з вихідного 2-аміноацетофенону (1) ацетилюванням оцтовим ангідридом з отриманням 2-ацетиламіноацетофенону (4) і подальшим нітруванням нітруючою сумішшю [14].



Таким чином, стехіометричні кількості (0,01 моль) ацетофенону і ароматично-го альдегіду розчиняли в етанолі і додавали по краплям при перемішуванні 10% водний розчин KOH. Реакція здійснювалась протягом 5 год, після чого реакційну суміш упарювали, відмивали водою від лугу і сирий продукт кристалізували з етанолу. Виходи продуктів дорівнювали 60–85%. (табл. 1).



Будову синтезованих сполук було підтверджено методами ЯМР-<sup>1</sup>H спектроскопії та мас-спектрометрії. У спектрах <sup>1</sup>H ЯМР сполук (5–16) (табл. 2) присутні сигнали всіх типів протонів: синглет протонів NH<sub>2</sub>-групи в інтервалі 6.25–6.32 м. д., сигнали ароматичних протонів при 6.74–8.27 м. д., і тільки два дублети протонів подвійного зв'язку, з константами спин-спінової взаємодії (КССВ), що свідчать про *транс*-конфігурацію групи -CH=CH-. Один з дублетів знаходиться в інтервалі 6.60–7.84 м. д. і належить групі С-Н, що розташована ближче до фенільних замісників, а другий дублет – 7,14–8.26 м. д. групі С-Н, що розташована ближче до карбонільної групи. У мас-спектрах сполук (5–16) отриманих методом електронного удару, присутні піки очікуваних молекулярних іонів.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук (5–16)

Table 1

Physico-chemical properties of synthesized compounds (5–16)

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Т. пл., °С	Вихід,%	Колір	Брутто-формула
5	H	H	71–72	60	жовтий	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO
6	H	OCH <sub>3</sub>	90–91	70	жовтий	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>2</sub>
7	H	F	90–94	80	жовтий	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> FNO
8	H	Br	105–110	75	жовтий	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> BrNO
9	H	Cl	90–95	85	жовтий	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClNO
10	H	NO <sub>2</sub>	151–153	75	помаранч.	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
11	Br	H	75–77	65	жовтий	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> BrNO
12	Br	F	102–104	75	жовтий	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> FNO
13	Br	Cl	115–117	80	жовтий	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrClNO
14	Br	Br	109–113	85	жовтий	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Br <sub>2</sub> NO
15	NO <sub>2</sub>	Cl	115–118	75	помаранч.	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
16	NO <sub>2</sub>	Br	112–114	80	помаранч.	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>

Таблиця 2

<sup>1</sup>H ЯМР и мас-спектральні характеристики сполук (5–16)

Table 2

<sup>1</sup>H NMR and mass spectral characteristics of compounds (5–16)

№	Мас-спектри, m/z	Спектри ЯМР <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ, м.д.		
		NH <sub>2</sub> (2H, с)	H аром., J Гц	-HC=CH-2H, J Гц
1	2	3	4	5
5	223	6.25	6.74 д (1H, J= 8), 6.94 т (1H, J= 8), 7.13 т (1H, J= 8), 7.33–7.38 м (3H), 7.54 м (2H), 7.77 д (1H, J= 9)	7.60 д, 8.06 д, J=12
6*	253	6.27	6.75 д (1H, J= 8), 6.92 д (2H, J= 9) 6.94 т (1H, J= 8), 7.13 т (1H, J= 8), 7.38 д (2H, J= 9), 7.77 д (1H, J= 9)	7.52 д, 7.92 д, J=11
7	241	6.27	6.74 д (1H, J= 9), 6.94 т (1H, J= 9), 7.13 т (1H, J= 9), 7.40 д (2H, J= 9), 7.72–7.77 м (3H)	6.60 д, 8.08 д, J=15
8	301, 303	6.27	6.74 д (1H, J= 9), 6.94 т (1H, J= 9), 7.13 т (1H, J= 9), 7.32 д (2H, J= 9), 7.62 д (2H, J= 9), 7.77 д (1H, J= 9)	7.64 д, 8.02 д, J=15
9	257, 259	6.27	6.75 д (1H, J= 9), 6.95 т (1H, J= 9), 7.14 т (1H, J= 9), 7.34 д (2H, J= 9), 7.65 д (2H, J= 9), 7.78 д (1H, J= 9)	7.62 д, 8.02 д, J=14
10	269	6.27	6.74 д (1H, J= 9), 6.94 т (1H, J= 9), 7.14 т (1H, J= 9), 7.44 д (2H, J= 9), 7.76 д (2H, J= 9), 7.77 д (1H, J= 9)	7.65 д, 8.11 д, J=11

Таблиця 2 (продовження)

Table 2 (Continued)

1	2	3	4	5
11	301, 303	6.27	6.88 д (1H, J= 9), 7.33–7.38 м (3H), 7.55 д (1H, J= 9), 7.58 м (2H), 7.88 с (1H)	7.58 д, 8.04 д, J=15
12	319, 321	6.27	6.88 д (1H, J= 9), 7.40 д (2H, J= 9), 7.55 д (1H, J= 9), 7.72 д (2H, J= 9), 7.88 с (1H)	7.64 д, 8.08 д, J=14
13	335, 337, 339	6.27	6.88 д (1H, J= 9), 7.55 д (1H, J= 9), 7.62 д (2H, J= 8), 7.68 д (2H, J= 8), 7.88 с (1H)	7.60 д, 8.06 д, J=13
13	335, 337, 339	6.27	6.88 д (1H, J= 9), 7.55 д (1H, J= 9), 7.62 д (2H, J= 8), 7.68 д (2H, J= 8), 7.88 с (1H)	7.60 д, 8.06 д, J=13
14	379, 381, 383	6.25	6.84 д (1H, J= 9), 7.51 д (1H, J= 9), 7.58 д (2H, J= 8), 7.64 д (2H, J= 8), 7.84 с (1H)	7.56 д, 8.02 д, J=12
15	302, 304	6.34	7.25 д (1H, J= 8), 7.62 д (2H, J= 9), 7.68 д (2H, J= 9), 8.20 д (1H, J= 8), 8.27 с (1H)	7.60 д, 8.08 д, J=14
16	346, 348	6.32	7.25 д (1H, J= 8), 7.56 д (2H, J= 9), 7.62 д (2H, J= 9), 8.19 д (1H, J= 8), 8.27 с (1H)	7.58 д, 8.04 д, J=14

\*Для сполуки (6), що містить ОСН<sub>3</sub> групу спостерігався синглет при 3.85 м.д. (3H).

Таблиця 3

**Кристаліграфічні дані, умови рентгенівського експерименту та характеристики уточнення структури сполуки (9)**

Table 3

**Crystallographic data, conditions of the X-ray experiment and characteristics of the refinement of the structure of the compound (9)**

Характеристика	Сполука (9)	Характеристика	Сполука (9)
Формула	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>1</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub>	ρ, г/см <sup>3</sup>	1.370
M <sub>r</sub>	257.71	μ(МоК $\alpha$ ), мм <sup>-1</sup>	0.291
Сингонія	Моноклінна	Інтервал $\theta$ , °	2.954–25.050
T, К	293(2)	Розміри кристалу, мм	0.500 x 0.400 x 0.030
Пр.гр.	P 2 <sub>1</sub> /c	F <sub>000</sub>	536
a, Å	8.459(2)	Кількість відображень: вимірних	2624
b, Å	6.7290(12)	незалежних з I <sub>hkl</sub> > 2σ(I)	2624
c, Å	21.996(3)	R <sub>int</sub>	0.0343
α, град	90	Число уточнюваних параметрів	99.8
β, град	93.448(16)	R <sub>F</sub> /wR <sup>2</sup> за спостеріг. відобр.	0.0465/0.0754
γ, град	90	R <sub>F</sub> /wR <sup>2</sup> за незалежним відобр.	0.0912/0.0807
V, Å <sup>3</sup>	1249.7(4)	S	1.000
Z	4	Δρ <sub>min</sub> /Δρ <sub>max</sub> , ел./Å <sup>3</sup>	-0.209/0.185

Таблиця 4

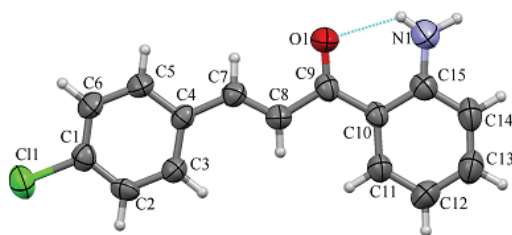
## Характеристики водневих зв'язків у структурі сполуки (9)

Table 4

## Characteristics of hydrogen bonds in the structure of the compound (9)

Контакт D-H...A	Відстань, Å			Кут ДНА, град
	d(D-H)	d(H...A)	d(D..A)	
N(1)-H(1)...O(1)	0.79(3)	2.08(3)	2.627(5)	126(3)

Молекулярна і кристалічна структура сполуки (9) вивчена методом РСА. Загальний вигляд молекули показаний на рис. 1.

Рис. 1. Молекулярна структура *E*-1-(2-амінофеніл)-3-(4-хлорфеніл)проп-2-ен-1-ону (9)Fig. 1. Molecular structure of *E*-1-(2-aminophenyl)-3-(4-chlorophenyl)prop-2-en-1-one (9)

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Контроль за перебігом реакції і чистотою отриманих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках «Silufol UV-254» в системі хлороформ-метанол, 20:1 з візуалізацією в УФ-світлі ( $\lambda = 254$  нм). Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР реєстрували в  $\sim 2\%$  розчинах сполук в  $\text{CDCl}_3$  на приладі Bruker (400 МГц), внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри сполук отримані методом електронного удару на мас-спектрометрі MX-1321, іонізуюча напруга 70 еВ, температура камери іонізації 220 °С. Рентгеноструктурне дослідження монокристала (*E*)-1-(2-амінофеніл)-3-(4-хлорфеніл)проп-2-ен-1-ону (9), що був вирощений кристалізацією з етанолу, проведено на дифрактометрі KUMA-4CCD ( $\text{MoK}_\alpha$  – випромінювання,  $\omega$ -сканування при 123 К). Вихідні ацетофенони 2-аміно-5-бромацетофенон (2) та 2-аміно-5-нітроацетофенон (3) отримували згідно відомих методик [13, 14].

*E*-1-(2-амінофеніл)-3-(4-хлорфеніл)проп-2-ен-1-он (9). До 150 мл етанолу додавали 5 мл (0.041 моль) 2-аміноацетофенону та 6.05 г (0.043 моль) 4-хлорбензальдегіду і приливали 25 мл 10%-го водного розчину КОН. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 5 год. Контроль за перебігом реакції здійснювали методом ТШХ. Після закінчення реакції етанол упарювали досуха, маслоподібний осад розчиняли в хлористому метилені та промивали водою від залишків КОН. Розчин продукту у хлористому метилені фільтрували, упарювали досуха і кристалізували з етанолу. Кристали сушили при 80 °С. Вихід продукту 9 г (85%).  $T_{\text{топл.}}$  90–95 °С.

Сполуки (5–8) і (10–16) були синтезовані в аналогічних умовах.

## ВИСНОВКИ

З метою подальшого дослідження фармакологічних та хімічних властивостей в умовах реакції Кляйзена-Шмидта була синтезована низка заміщених халконів виходячи з заміщених 2-аміноацетофенонів та ароматичних альдегідів. Будова отриманих 2-амінофенілхалконів підтверджена методами ЯМР-<sup>1</sup>H спектроскопії та мас-спектрометрії, а для *E*-1-(2-амінофеніл)-3-(4-хлорфеніл)проп-2-ен-1-ону **9** також методом РСА. Доведено, що всі синтезовані сполуки мають *транс*-конфігурацію.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Панасенко А. И. Синтез и свойства некоторых производных халкона // Вестник ТГУ.– 2007.– Т. 12, № 6.– С. 663–664.
2. Mokle S.S., Khansole S.V., Patil R.B. Vibhute Y.B. Synthesis and antibacterial activity of some new chalcones and flavones having 2-chloro-8-methoxyquinolinyl moiety // Int. J. Pharma and Bio Sci.– 2010.– Vol. 1, N1.– P. 1–7. <https://doi.org/10.5138/ijaps.2010.0976.1055.01001>
3. Liu J.-J., Zhang L., Lou J.-M., Wu C.-Y. Chalcone derivative, chana 1 induces inhibition of cell proliferation and prevents metastasis of pancreatic carcinoma // Adv. Biomed. Pharma.– 2015.– Vol. 2, N3.– P. 115–119.
4. Jarvill-Taylor K.J., Anderson R.A., Graves D.J. A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes // J. Amer. College of Nutrition – 2001.– Vol. 20, N4.– P. 327–336. <https://doi.org/10.1080/07315724.2001.10719053>
5. Marek C.B., Itinose A.M. Compounds isolated from *Harpalyce brasiliensis* Benth and their pharmacological properties // J. Med. Plants Res.– 2014.– Vol. 8, N19.– P. 703–708. <https://doi.org/10.5897/jmpr2013.5224>
6. Zenger K. In Vitro Studies of the Hepatotoxic and Hepatoprotective Potential and Metabolism of Chalcones and a Tacrine-Silibinin Codrug // Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.).– Regensburg, 2013.– 241 p.
7. Chelghoum M., Bahnous M., Bouraiou A., Bouacida S., Belfaitah A. An efficient and rapid intramolecular aza-Michael addition of 20-aminochalcones using ionic liquids as recyclable reaction media // Tetrahedron Letters – 2012.– Vol. 53, N32.– P. 4059–4061. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.097>
8. Asiri A.M., Marwani H.M., Alamry K.A., Al-Amoudi M.S., Khan S.A., El-Daly S.A. Green synthesis, characterization, photophysical and electrochemical properties of bis-chalcones // Int. J. Electrochem. Sci.– 2014.– Vol. 9, N2.– P. 799–809. <http://www.electrochemsci.org/papers/vol9/90200799.pdf>
9. Gandhimathi R., Vinitha G., Dhanasekaran R. Effect of substituent position on the properties of chalcone isomer single crystals // J. Cryst. Proc. Technol.– 2013.– Vol. 3, N4.– P. 148–155. <https://doi.org/10.4236/jcpt.2013.34023>
10. Rajesh Kumar P.C., Ravindrachary V., Janardhana K., Manjunath H.R., Karegouda P., Crasta V., Sridhar M.A. Optical and structural properties of chalcone NLO single crystals // J. Mol. Struct.– 2011.– Vol. 1005, N1–3.– P. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.07.038>
11. Evranos Aksöz B., Ertan R. Chemical and Structural Properties of Chalcones I. // FABAD J. Pharm. Sci.– 2011.– Vol. 36, N4.– P. 223–242. <https://dergi.fabad.org.tr/pdf/volum36/issue4/223-242.pdf>
12. Donnelly J.A., Farrell D.F. The chemistry of 2'-amino analogues of 2'-hydroxychalcone and its derivatives // J. Org. Chem.– 1990.– Vol. 55, N6.– P. 1757–1761. <https://doi.org/10.1021/jo00293a017>
13. Kumar S., Verma N., Zubair S., Faisal S.M., Kazmi S., Chakraborty S., Owais M., Ahmed N. Design and synthesis of novel nonsteroidal phytoestrogen-based probes as potential biomarker: evaluation of anticancer activity and docking studies / J. Heterocyclic Chem.– 2017.– Vol. 54, N4.– P. 2242–2257. <https://doi.org/10.1002/jhet.2812>
14. Пат. 4379929 США, МКИ C07D491/04. 4(1H)-Охосиннолин-3-карбоксилічні кислоти похідні / R.A. Conrad, W.A. White; Eli Lilly and Company – № 245564. Заявл. 19.03.81; Опубл. 12.04.83.

Стаття надійшла до редакції 30.07.2022



S. Yu. Bachinskii<sup>1</sup>, Yu. V. Ishkov<sup>2</sup>, V. Ch. Kravtsov<sup>3</sup>, S. A. Andronati<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of NAS of Ukraine, 86 Lustdorfska Doroga Str., 65080, Odessa, Ukraine email: bachinskysergey@gmail.com

<sup>2</sup>I. I. Mechnikov Odessa National University, 2, Dvoryanska Str., 65026, Odessa, Ukraine, jvi@onu.edu.ua

<sup>3</sup>Institute of Applied Physics, Academy of Sciences of Moldova, str. Academy, 5, MD-2028, Chisinau, Moldova, kravtsov.xray@phys.asm.md

## SUBSTITUTED AMINOCHALCONES AS STARTING COMPOUNDS FOR RECEIVING NEW 1,4-BENZODIAZEPINES DERIVATIVES

The aim of this work is the synthesis of a number of substituted E-1-(2-amino-5-R<sub>1</sub>-phenyl)-3-(4-R<sub>2</sub>-phenyl)prop-2-en-1-ones (2-aminochalcones) as precursors for obtaining new derivatives of 7-R<sub>1</sub>-5-[2-R<sub>2</sub>-phenylvinyl]-1,4-benzodiazepin-2-ones. Starting 5-substituted 2-aminoacetophenones with bromo and nitro group were synthesized from 2-aminoacetophenone by bromination of the latter with N-bromosuccinimide in acetonitrile and nitration of 2-acetaminoacetophenone with a nitrating mixture followed by removal of acetyl protection. 2-Amino-chalcones were synthesized according to standard methods during the interaction of a number of 5-substituted 2-aminoacetophenones with para-substituted benzaldehydes under basic catalysis conditions. The target products turned out to be brightly colored compounds with low melting points, their isolation and purification did not cause any difficulties. According to the data of <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, all synthesized 2-aminochalcones were individual trans isomers, which was also confirmed by X-ray structural analysis of one of the obtained 2-aminochalcones. A number of new substituted E-1-(2-amino-5R<sub>1</sub>-phenyl)-3-(4-R<sub>2</sub>-phenyl)prop-2-en-1-ones) were synthesized – compounds with amino and keto functions and are precursors for obtaining of a new series of 5-substituted 1,4-benzodiazepines with various arylvinyl groups. 2-aminoacetophenone, 2-amino-5-bromoacetophenone, and 2-amino-5-nitroacetophenone were selected as substrates for this series. The methyl groups of these acetophenones were condensed according to Claisen-Schmidt with para-substituted benzaldehydes. Condensation was carried out under alkaline conditions in an aqueous solution. Yields of amino-chalcones reached 60–85%. The methyl group of 2-aminoacetophenones smoothly reacted with aromatic aldehydes to form the corresponding 2-aminophenylchalcones. The structure of the obtained compounds was confirmed by mass spectrometry and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. The structure of one of the chalcones was proved by X-ray structural analysis. The obtained compounds can be used for the synthesis of 1,4-benzodiazepines with 5-arylvinyl substituents.

**Key words:** acetophenone, benzaldehyde, chalcone, condensation, diazepine.

## REFERENCES

1. Panasenko A. I. *Sintez i svojstva nekotoryh proizvodnyh halkona*. Vestnik TGU, 2007, vol. 12, no 6, pp. 663–664.
2. Mokle S.S., Khansole S. V., Patil R. B. Vibhute Y. B. *Synthesis and antibacterial activity of some new chalcones and flavones having 2-chloro-8-methoxyquinolinyl moiety*. International Journal of Pharma and Bio Sciences 2010, vol. 1, no 1, pp. 1–7. <https://doi.org/10.5138/ijaps.2010.0976.1055.01001>
3. Liu J.-J., Zhang L., Lou J.-M., Wu C.-Y. *Chalcone derivative, chana 1 induces inhibition of cell proliferation and prevents metastasis of pancreatic carcinoma*. Adv. Biomed. Pharma, 2015, vol. 2, no 3, pp. 115–119.
4. Jarvill-Taylor K.J., Anderson R.A., Graves D.J. *A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes*. J. Amer. College of Nutrition, 2001, vol. 20, no 4, pp. 327–336. <https://doi.org/10.1080/07315724.2001.10719053>
5. Marek C.B., Itinose A.M. *Compounds isolated from Harpalyce brasiliiana Benth and their pharmacological properties*. J. Med. Plants Res, 2014, vol. 8, no 19, pp. 703–708. <https://doi.org/10.5897/jmpr2013.5224>

6. Zenger K. *In Vitro Studies of the Hepatotoxic and Hepatoprotective Potential and Metabolism of Chalcones and a Tacrine-Silibinin Codrug*. Diss. Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.). Regensburg, 2013, 241 p.
7. Chelghoum M., Bahnous M., Bouraiou A., Bouacida S., Belfaitah A. *An efficient and rapid intramolecular aza-Michael addition of 20-aminochalcones using ionic liquids as recyclable reaction media*. Tetrahedron Letters, 2012, vol. 53, no 32, pp. 4059–4061. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.097>
8. Asiri A.M., Marwani H.M., Alamry K.A., Al-Amoudi M.S., Khan S.A., El-Daly S.A. *Green synthesis, characterization, photophysical and electrochemical properties of bis-chalcones*. Int. J. Electrochem. Sci., 2014, vol. 9, no 2, pp. 799–809. Available at: <http://www.electrochemsci.org/papers/vol9/90200799.pdf>
9. Gandhimathi R., Vinitha G., Dhanasekaran R. *Effect of substituent position on the properties of chalcone isomer single crystals*. J. Cryst. Proc. Technol., 2013, vol. 3, no. 4, pp. 148–155. <https://doi.org/10.4236/jcpt.2013.34023>
10. Rajesh Kumar P.C., Ravindrachary V., Janardhana K., Manjunath H.R., Karegouda P., Crasta V., Sridhar M.A. *Optical and structural properties of chalcone NLO single crystals*. J. Mol. Struct., 2011, vol. 1005, no. 1–3, pp. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.07.038>
11. Evranos Aksöz B., Ertan R. *Chemical and Structural Properties of Chalcones I*. FABAD J. Pharm. Sci., 2011, vol. 36, no 4, pp. 223–242. Available at: <https://dergi.fabad.org.tr/pdf/volum36/issue4/223-242.pdf>
12. Donnelly J.A., Farrell D.F. *The chemistry of 2'-amino analogues of 2'-hydroxychalcone and its derivatives*. J. Org. Chem., 1990, vol. 55, no 6, pp. 1757–1761. <https://doi.org/10.1021/jo00293a017>
13. Kumar S., Verma N., Zubair S., Faisal S.M., Kazmi S., Chakraborty S., Owais M., Ahmed N. *Design and synthesis of novel nonsteroidal phytoestrogen-based probes as potential biomarker: evaluation of anticancer activity and docking studies*. J. Heterocyclic Chem., 2017, vol. 54, no 4, pp. 2242–2257. <https://doi.org/10.1002/jhet.2812>
14. Conrad R.A., White W.A. *4(1H)-Oxocinnoline-3-carboxylic acid derivatives*. Patent US4379929 Eli Lilly and Company, no 245564, publ. 12.04.83.