

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. І. МЕЧНИКОВА

Факультет хімії та фармації

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти «магістра»

«Синтез заміщених 2-амінофенілхалконів»

«Synthesis of substituted 2-aminophenylchalcones»

Виконала: здобувачка заочної форми навчання
спеціальності 102 Хімія

Освітня програма Хімія

Петрова Олександра Петрівна

Керівник: д. х. н., ст.н.с. Ішков Ю. В. _____
(підпис)

Рецензент: д. х. н., проф. Хома Р. Є.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ 5 від 18 грудня 2023 р.

Захищено на засіданні екзаменаційної
комісії
протокол № _____ від «___» _____ 20__ р.

Оцінка
_____/_____/_____

(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Завідувач кафедри
_____ д. х. н., проф. Ольга ШЕВЧЕНКО
(підпис)

Голова екзаменаційної комісії
_____ д. х. н., проф. Ольга ШЕВЧЕНКО
(підпис)

Одеса – 2023

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота виконана на кафедрі органічної та фармацевтичної хімії спільно з в лабораторією Біотехнологічного науково-навчального центру Одеського національного університету ім. І.І. Мечникова та присвячена розробці підходів до синтезу 2-амінофенілхалконів як цікавих біологічно активних речовин та вихідних сполук для синтезу нових 1,4-бензодіазепінів.

Мета роботи: Розробка методів синтезу та отримання низки 2-амінофенілхалконів.

Методи дослідження – органічний синтез, мас-, ПМР-спектроскопія, хроматографія.

Можлива галузь застосування: фармацевтична хімія, тонкий органічний синтез.

Ключові слова: халкон, бензальдегід, реакція Кляйзена-Шмідта, 1,4-бензодіазепін.

Дипломна робота складається з: 43 стор. машинописного тексту, 50 джерел використаної літератури.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	5
1.1. Походження та методи отримання халконів.....	5
1.2. Хімічні перетворення халконів.....	14
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	24
2.1. Об'єкт дослідження.....	24
2.2. Методики експерименту.....	24
2.3. Синтез вихідних сполук.....	30
2.4. Синтез 2-амінофенілхалконів.....	32
ВИСНОВКИ.....	37
ЛІТЕРАТУРА.....	38

ВСТУП

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, бугтеїн. Найбільш відомі халкони - бугтеїн, нарингенін і ізоліквірітігенін. В індивідуальному вигляді вони є кристалічними речовинами жовтого, помаранчевого чи помаранчево-червоного забарвлення. При кип'ятінні з кислотами вони легко ізомеризуються в флавонони, дають багато якісних реакцій, характерних для флавоноїдів. Халкони є попередниками для синтезу низки біологічно активних сполук. Халкони також мають антибактеріальну активність, інгібують проліферацію деяких клітин і запобігають метастазуванню карциноми підшлункової залози. Вони можуть застосовуватись для лікування цукрового діабету, мають також протизапальну і антиоксидантну дію, володіють гепатопротекторною дією. Халкони використовують в якості інтермедіатів для синтезу 2,3-дигідро-2-феніл-4(1H)-хінолонів (DHPQ), які проявляють антимітотичну (гальмування процесу складного клітинного поділу) і протипухлинну дію, а також імуносупресивну дію. Досліджується також застосування халконів в оптиці, електроніці та електрохімії. У зв'язку з наведеним вище представляє певний інтерес синтез низки халконів з аміногрупою в *орто*-положенні до карбонілу, а саме *E*-1-(5R₁-2-амінофеніл)-3-(4-R₂-феніл)проп-2-ен-1-онів з метою подальшого дослідження їх різноманітної біологічної активності та дослідження можливості синтезу на їх основі 1,4-бензодиазепін-2-онів, через те, що вони, як і 2-амінобензофенони, мають подібне розташування активних функціональних груп.

Метою даної дипломної роботи є розробка методів синтезу та отримання низки 2-амінофенілхалконів. Власному експерименту передують короткий огляд літератури.

Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Походження та методи отримання халконів

Важливими представниками органічних сполук, що мають препаративне значення, є α,β -ненасичені карбонільні сполуки, серед яких помітне місце займають бензилиденацетофенони (халкони). З часу відкриття 1896 р. халкона інтерес до хімії його заміщених та гетероциклічних аналогів не згасає. Назва «халкон» була запропонована польським хіміком Станіславом Костанеком (Stanisław Kostanecki). Воно походить від грецького слова «халкос» ($\chi\alpha\lambda\acute{\kappa}\omicron\varsigma$), що означає «мідь». Халкони - 1,3-дифеніл-2-пропен-1-они (1) відносяться до сполук, у яких два ароматичні ядра пов'язані трьома атомами вуглецю α,β -ненасиченої карбонільної системи [1]. Халкони можуть мати *цис*- та *транс*-форми, але *транс*-форма термодинамічно стійкіша.

В даний час є безліч різних методів синтезу похідних халконів. У кожному з цих методів найважливішою частиною є конденсація двох ароматичних систем (з нуклеофільними та електрофільними групами) з утворенням скаффолду халкону. Синтез халконів може проводитися в умовах кислотного та основного каталізу в процесі альдольно-критонової конденсації похідних метилфенілкетонів з ароматичними альдегідами [2, 3].

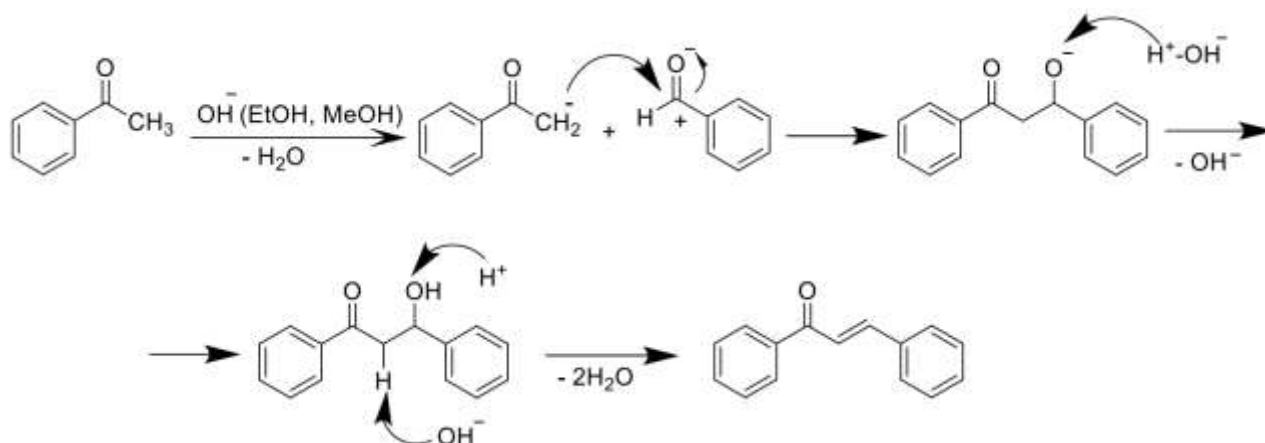


Схема 1

Одним із найпоширеніших і найпростіших методів синтезу халконів є реакція конденсації Кляйзена та її модифікована версія – реакція Кляйзена-Шмідта з використанням у якості каталізатору основ, зазвичай, гідроксидів лужних металів і

етилату натрію [4]. Дана реакція, як правило, проходить при кімнатній або зниженій температурі у спиртових розчинах з виходом понад 80% (схема 1).

Як основи в реакції конденсації Кляйзена-Шмідта можуть виступати NaOH, KOH, Ba(OH)₂, гідротальцити, LiHDMS [5], прожарений NaNO₃/природний фосфат та піперидин [6]. Встановлено, що при конденсації Кляйзена-Шмідта з ароматичними бензальдегідами, що мають гідроксильні групи, утворення халкону не відбувається, це пов'язано з тим, що основні каталізатори знижують активність гідроксильованих альдегідів в результаті делокалізації негативного заряду аніону, що перешкоджає нуклеофільній атаці. У зв'язку з цим необхідне введення захисних груп, наприклад, метильних, алільних, тетрагідропіранових та ін [7].

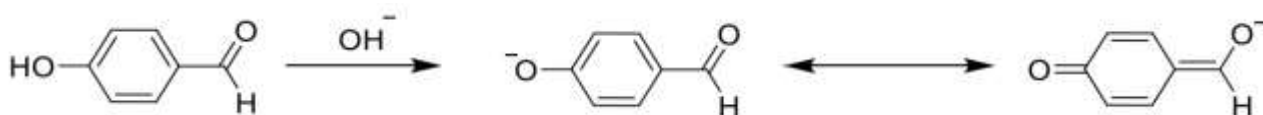


Схема 2

Використання мікрохвильового випромінювання або ультразвуку в реакції

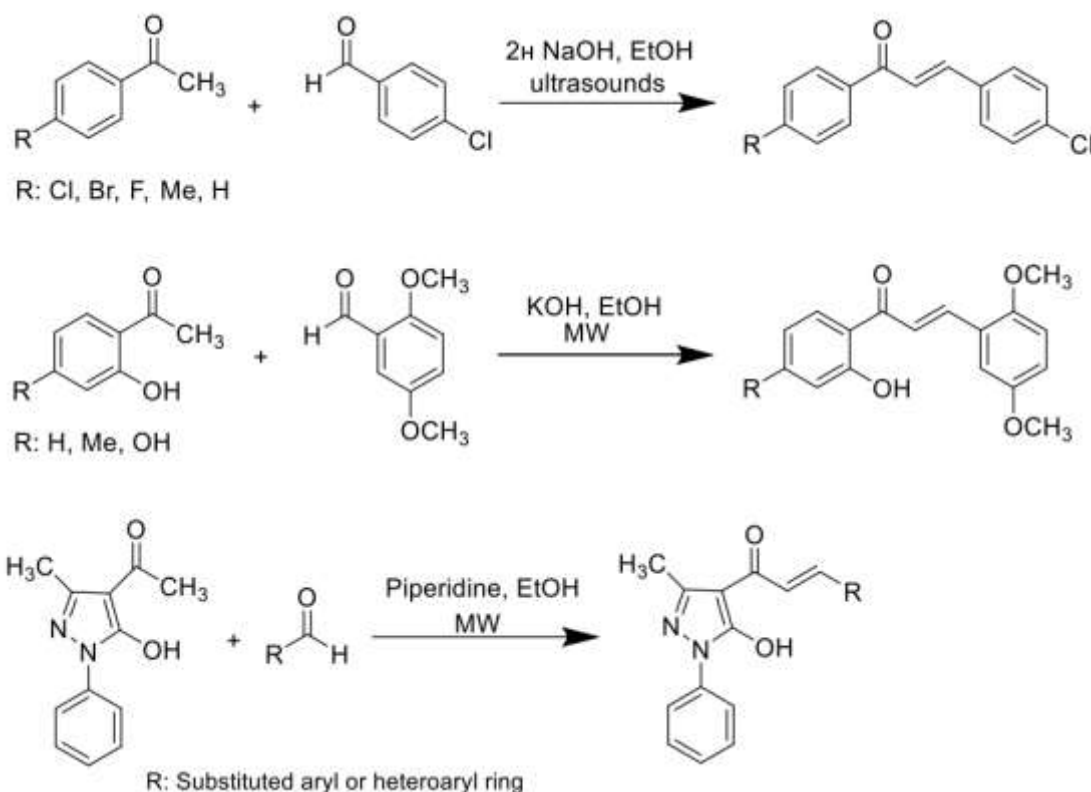


Схема 3

Кляйзена-Шмідта сприяє значному скороченню часу проведення реакції від багатьох годин до кількох хвилин, причому значною мірою збільшується конверсія.

Реакцію проводять як у розчинах, так і без участі розчинника. Наприклад, у разі конденсації Кляйзена-Шмідта з використанням мікрохвильового випромінювання або ультразвуку в розчинах EtOH у присутності каталізаторів NaOH, або KOH, або піперидину, час синтезу не перевищував 7 хвилин, а виходи становили 80% і більше (схема 3) захисних груп, наприклад, метильних, алільних, тетрагідропіранових та ін. [8].

Простий метод отримання халконів – розтирання ацетофенону та бензальдегіду у присутності основного каталізатора без розчинника. Ця реакція є дуже швидкоплинною, недорогою і дає досить високі виходи халконів. Так, у статті [9] описаний синтез сіднохалконів, шляхом розтирання 4-ацетил-3-арилсиднонів з різноманітними бензальдегідами у присутності NaOH (схема 4). Цим же методом було синтезовано безліч інших халконів, що містять групи NO₂, OCH₃, CH₃ і Cl в кільцях А і В, як основний каталізатор в даних реакціях виступав Ba(OH)₂, час синтезу становив 2-5 хвилин, вихід цільових продуктів - до 92% [10].

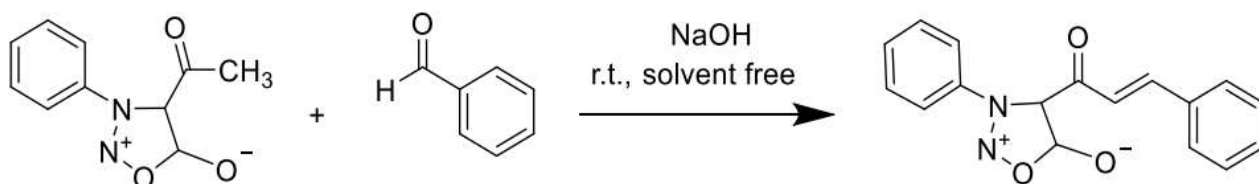


Схема 4

Екологічним методом одержання халконів, що відповідає принципам «зеленої» хімії, є відповідна реакція у воді при високих температурах. Описано конденсацію ацетофенону з бензальдегідом у H₂O при температурі 200-350 °C [11]. Вода в даному випадку виступає як основа, а найбільший вихід халконів (21%) досягається при 250 °C (схема 5).

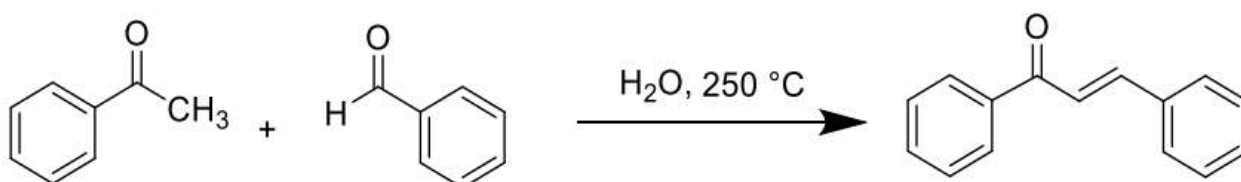


Схема 5

Крім основних каталізаторів у синтезі халконів методом конденсації можуть бути використані кислотні каталізатори. На відміну від лужних каталізаторів, які

активують метильну групу ацетофенону, кислотні каталізатори використовують карбонільний компонент бензальдегіду. Крім цього, під дією кислотних каталізаторів метиленовий фрагмент ацетофенону перетворюється на енол. Далі відбувається реакція між активованим карбонільним компонентом та енолом з подальшою дегідратацією та утворенням α,β -ненасичених карбонільних сполук (схема 6).

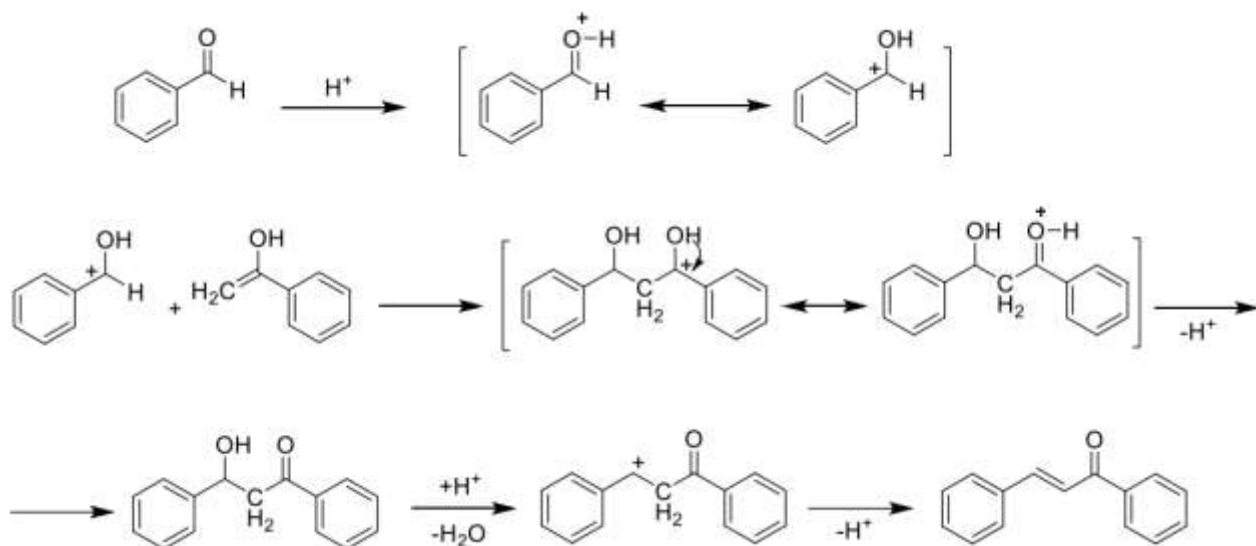


Схема 6

До найбільш застосовуваних кислотних каталізаторів, що використовуються в синтезі халконів, відносяться: BiCl_3 , Zn(L-proline)_2 , $\text{Mo}_{10}\text{V}_2/\text{SiO}_2$, $\text{TiO}_2\text{-SO}_4^{2-}$, цеоліти ZSM_5 , HAIMSN , монтморилоніт, $\text{MoO}_3/\text{ZrO}_2$ та $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$ [12], а також різні кислоти dry-HCl , $\text{dry-H}_2\text{SO}_4$, H_3PO_4 [13]. Етерат трифтористого бору теж є кислотним каталізатором. Використання $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ при синтезі халконів дозволяє легко і ефективно синтезувати їх без побічних реакцій. Авторами статті [14] синтезовано ряд $-\text{OCH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Hal}$, $-\text{OAc}$ та $-\text{NHAc}$ заміщених халконів. Реакція проводилася в діоксані при кімнатній температурі протягом 2-2,5 годин, вихід цільових продуктів склав більше 90% (схема 7).

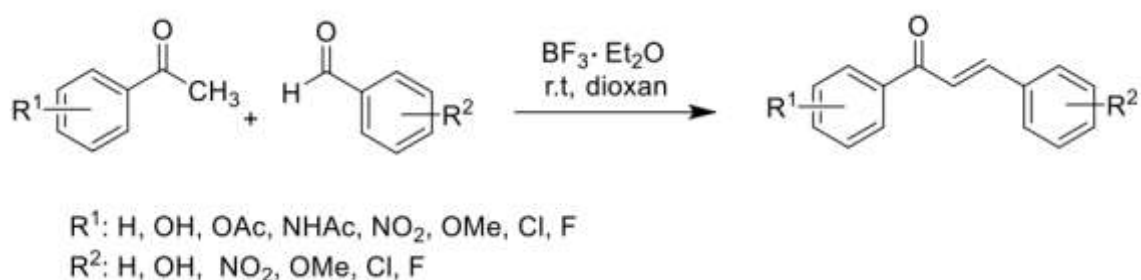


Схема 7

Автори статті [15] запропонували метод з використанням як каталізатор ZnO , нанесеного на підкладку оксидів металу (MgO , BaO , K_2O та Na_2O). Конденсація між 2-гідроксиацетофеноном і бензальдегідом проводилася в рідкій фазі без розчинника в середовищі азоту (з метою запобігання окисленню бензальдегіду до бензойної кислоти) у присутності каталізатора, що призводило до утворення 2-гідроксихалкону. Альтернативним методом синтезу халконів є конденсація використанням наночастинок ZnO (схема 8).

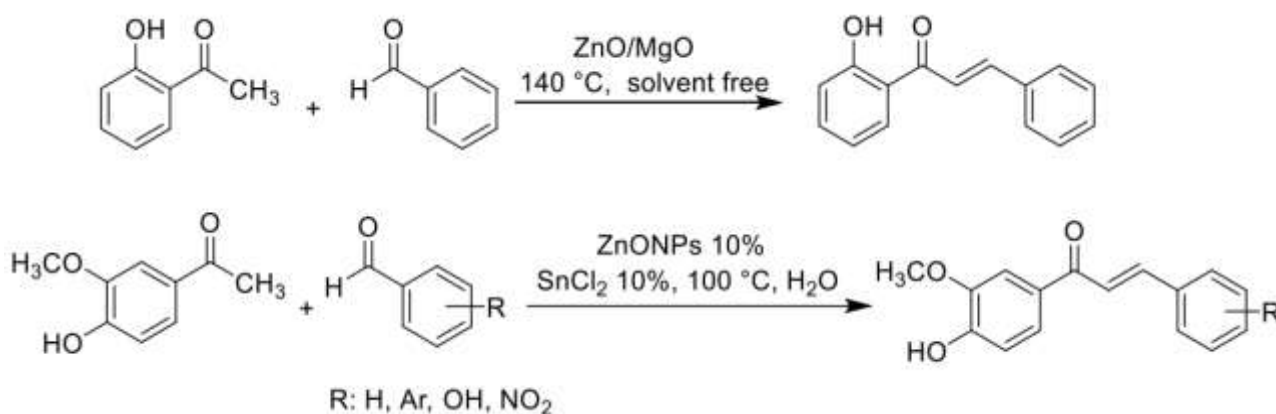


Схема 8

Ще одним високоефективним каталізатором синтезу халконів є $Al_2O_3-I_2$ [16]. В цьому випадку реакція проводиться без розчинника при мікрохвильовому опроміненні з виходом продуктів реакції більше 95%, при цьому час перебігу реакції не перевищує 80 секунд. Використання просоченого йодом оксиду алюмінію, як каталізатора, істотно прискорює швидкість протікання реакції навіть при мікрохвильовому опроміненні, а також дозволяє виключити утворення побічних продуктів реакції і є чистим та екологічним у всіх відношеннях методом синтезу халконів (схема 9).

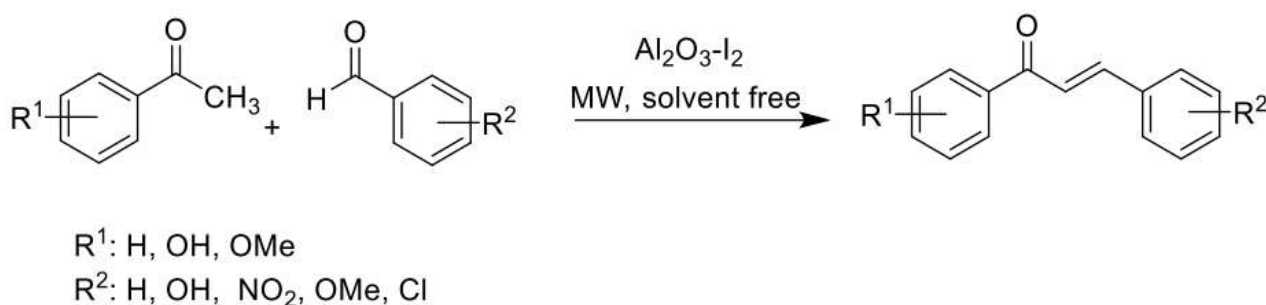


Схема 9

Описаний спосіб отримання халконів з тетрагідроіндоїловим кільцем з використанням силікагелю як каталізатор [17]. Реакція протікає між 1-вініл-4,5,6,7-тетрагідроіндолом та бензоїлацетиленом шляхом їх розтирання з силікагелем до однорідної маси при кімнатній температурі без використання розчинників з виходом понад 80% (схема 10).

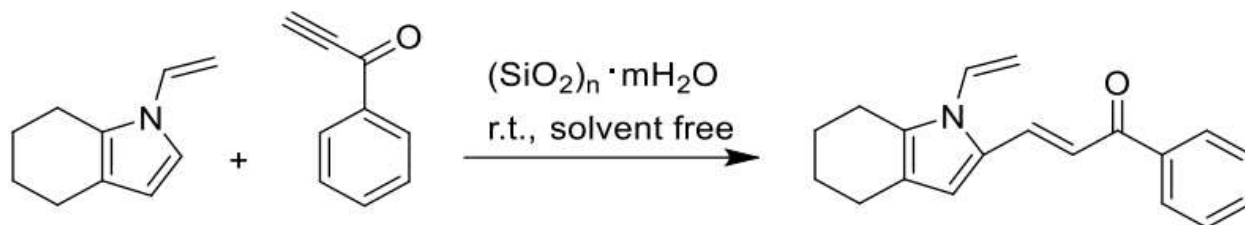
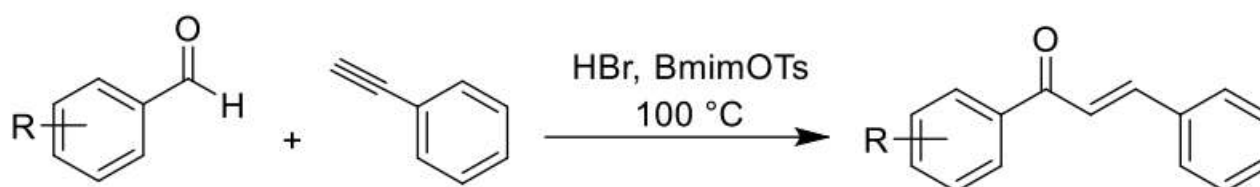


Схема 10

Значну роль в синтезі халконів грають розчинники. Використання альтернативних розчинників, таких як поліетиленгліколь, у синтезі 1,3-діарил-2-пропен-1-онів скорочує час проведення реакції, підвищує вихід та забезпечує екологічність процесу [18].

Велику популярність набули іонні рідини [19]. Іонні рідини продемонстрували себе як чудові каталізатори у синтезі халконів, оскільки реакції проходять у м'яких умовах, мають просту процедуру обробки, високі виходи, можливість повторного застосування та вписуються у рамки «зеленої» хімії. На схемі 11 наведено синтез халконів взаємодією між заміщеними бензальдегідами та ароматичними ацетиленами в іонній рідині *VmimOTs* (1-бутил-3-метил-1*H*-імідазол 4-метилбензолсульфонат).



R: H, CH₃, OCH₃, NO₂, Cl, Br

Схема 11

Отримання халконів шляхом одностадійного синтезу (One pot synthesis)

запобігає виникненню побічних процесів, тим самим заощаджуючи ресурси, час і підвищуючи вихід халконів [20]. Взаємодія між фенолметанолом і ацетофеноном протікає в присутності CrO_3 , що виступає як окислювач в отриманні бензальдегіду з фенолметанолу, який згодом вступає в реакцію з ацетофеноном (схема 12).

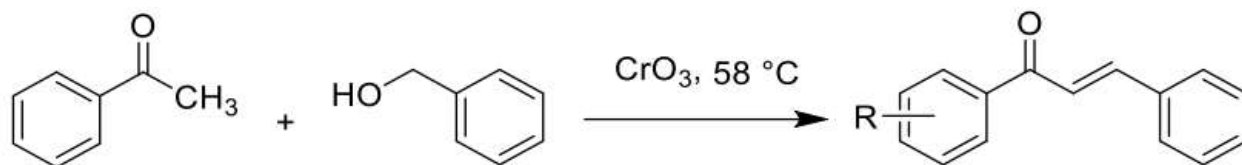


Схема 12

До one pot синтезів халконів належить карбонілююче крос-пос'єднання за Хеком [21]. Дана реакція проходить між арилгалогенідом або фенолтрифталатом та стиролом або заміщеним вінілом у присутності паладієвого каталізатора і монооксиду вуглецю. Вихід продукту безпосередньо залежить від типу ліганду паладієвого каталізатора, а також від розчинника і замісників в ароматичному кільці і може становити від 4 до 95% (схема 13).

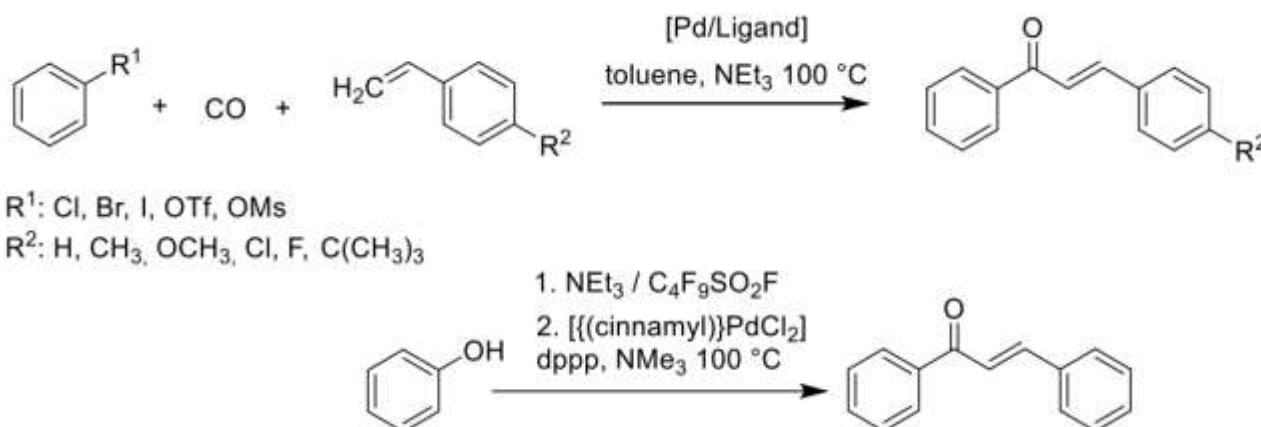


Схема 13

Ще одним популярним методом із застосуванням тетракіс(трифеніл-фосфіну)паладію, як каталізатора є реакція Сузукі-Міяури [22]. Реакція перебігає у м'яких умовах і може йти двома шляхами: у першому випадку, бензоїлхлорид взаємодіє зі стирилборною кислотою, у другому – фенолборна кислота взаємодіє з цинамоїлхлоридом. Реакції проводять у безводному толуені із застосуванням $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CsCO_3 . Обидва методи сприяють отриманню халкону, однак перший метод показав найкращі результати – вихід халкона становив понад 90%, у разі другого методу вихід не перевищував 50% (схема 14).

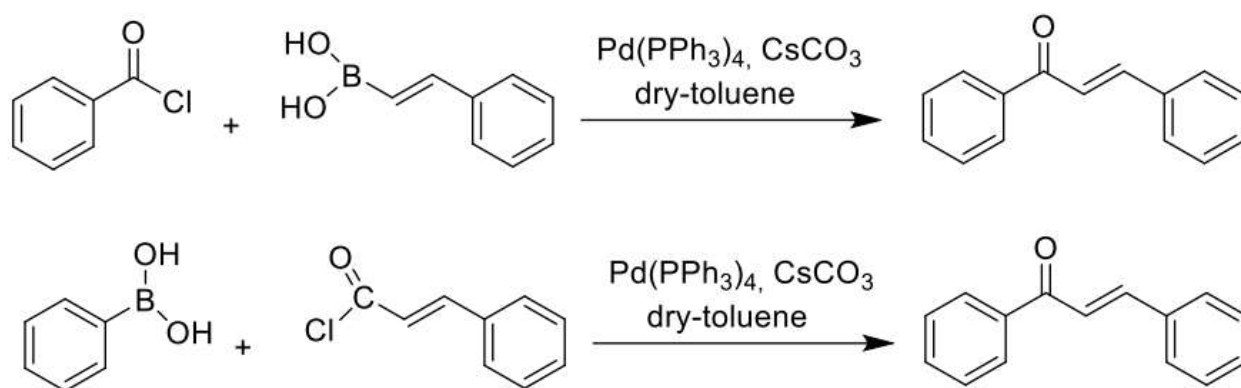
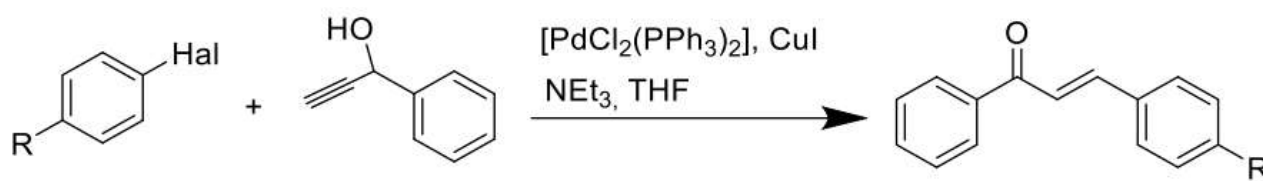


Схема 14

Синтез халконів здійснюють шляхом поєднання ізомеризації Соногашири між електроноакцепторним арилгалогенідом і фенілпропаргіловим спиртом в тетрагідрофурани в присутності каталізатора $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ та CuI [23]. В результаті халкон одержують з високим виходом (схема 15).



R: NO_2 , CN , CHO , CF_3 , CONH_2 , COPh

Схема 15

Цікавим методом отримання гідроксихалконів є реакція Віттіга з використанням фосфонієвих солей та бензальдегідів [24]. У реакції фосфонієві солі виступають як вихідні речовини для отримання ненасичених сполук. Суть цієї реакції полягає в тому, що під дією основи триетиламіну фосфонієві солі перетворюються на алкіліденфосфорани, які згодом взаємодіють з бензальдегідами з утворенням халконів (схема 16).

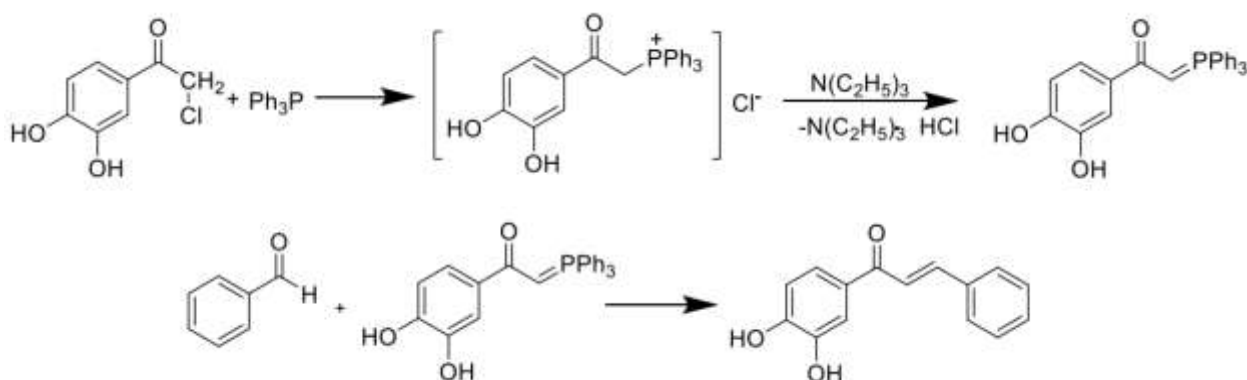


Схема 16

Незважаючи на безліч методів синтезу халконів, конденсація Кляйзена-Шмідта залишається улюбленою реакцією багатьох дослідників. На сьогоднішній день представлено величезна кількість статей, присвячених синтезу халконів, у яких активно застосовується цей метод. Легкість виконання, доступність реагентів та високі показники виходу продуктів Реакції роблять даний метод одним із найпопулярніших в даний час.

Ненасичені α,β -карбонільні сполуки можуть задовольнити різноманітні потреби синтетиків в отриманні різних сполук. У зв'язку з великою реакційною здатністю, яка забезпечується кетоетиленовою групою, вони легко можуть вступати в різні реакції, у тому числі взаємодіяти з бінуклеофільними агентами, тим самим формуючи різноманітні за своєю структурою заміщені гетероциклічні сполуки [25]. Завдяки взаємодії α,β -ненасичених карбонільних сполук з нуклеофілами, відбувається формування нової C=C або C=N зв'язку (схема 17).

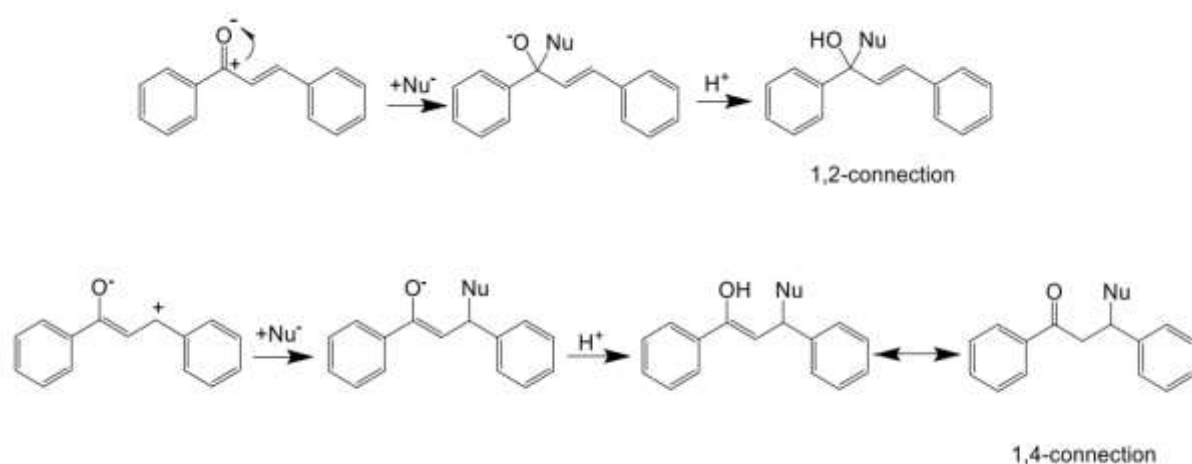


Схема 17

Такий зв'язок може утворюватися за двома напрямками нуклеофільної атаки, по другому або по четвертому атому вуглецю акцептора, що безпосередньо пов'язано з умовами проведення реакції. Так, в умовах кислотного каталізу реакція протікає по карбонільній групі, в умовах основного каталізу реакція йде як β -приєднання (приєднання за Міхаелем). Також на протікання таких реакцій, крім середовища, важливий вплив має природа нуклеофіла. Так, сильні нуклеофільні реагенти незалежно від каталітичних систем вступають лише у реакцію 1,2-приєднання. На даний момент значна частина синтетичних лікарських засобів,

наявних на ринку, представлена різними азотистими гетероциклічними сполуками. Серед них похідні піразолу (метамізол-натрій, фенілбутазон та ін) вже знайшли своє застосування як ненаркотичні анальгетичні засоби. У зв'язку з цим отримання азотовмісних гетероциклів представляє дуже перспективний напрямок для багатьох синтетиків.

1.2. Хімічні перетворення халконів

Халкон проявили себе як скаффолди в синтезі гетероциклів. Вони легко вступають у реакцію з такими нуклеофільними сполуками як гідразини, азиди, гуанідини, гідроксиламіни, сечовина та тіомочевина, похідні маленової кислоти, *орто*-фенілендіаміни та амініофеноли. Взаємодія халконів із даними нуклеофілами може протікати під дією як кислотного, так і основного каталізу, а також із застосуванням інших каталітичних систем. Застосування ультразвуку, мікрохвильового опромінення, іонних рідин, а також реакції без участі розчинника не рідкість у синтезі даних сполук і добре вписуються в рамки «зеленої» хімії. В результаті взаємодії халконів з різними бінуклеофільними похідними можливе одержання таких N-гетероциклічних сполук, як піразоліни, тріазоли, імідазоли, піразоли, піроли та їх похідні, тіазини, піридини та бенздіазепіни [26] (схема 18).

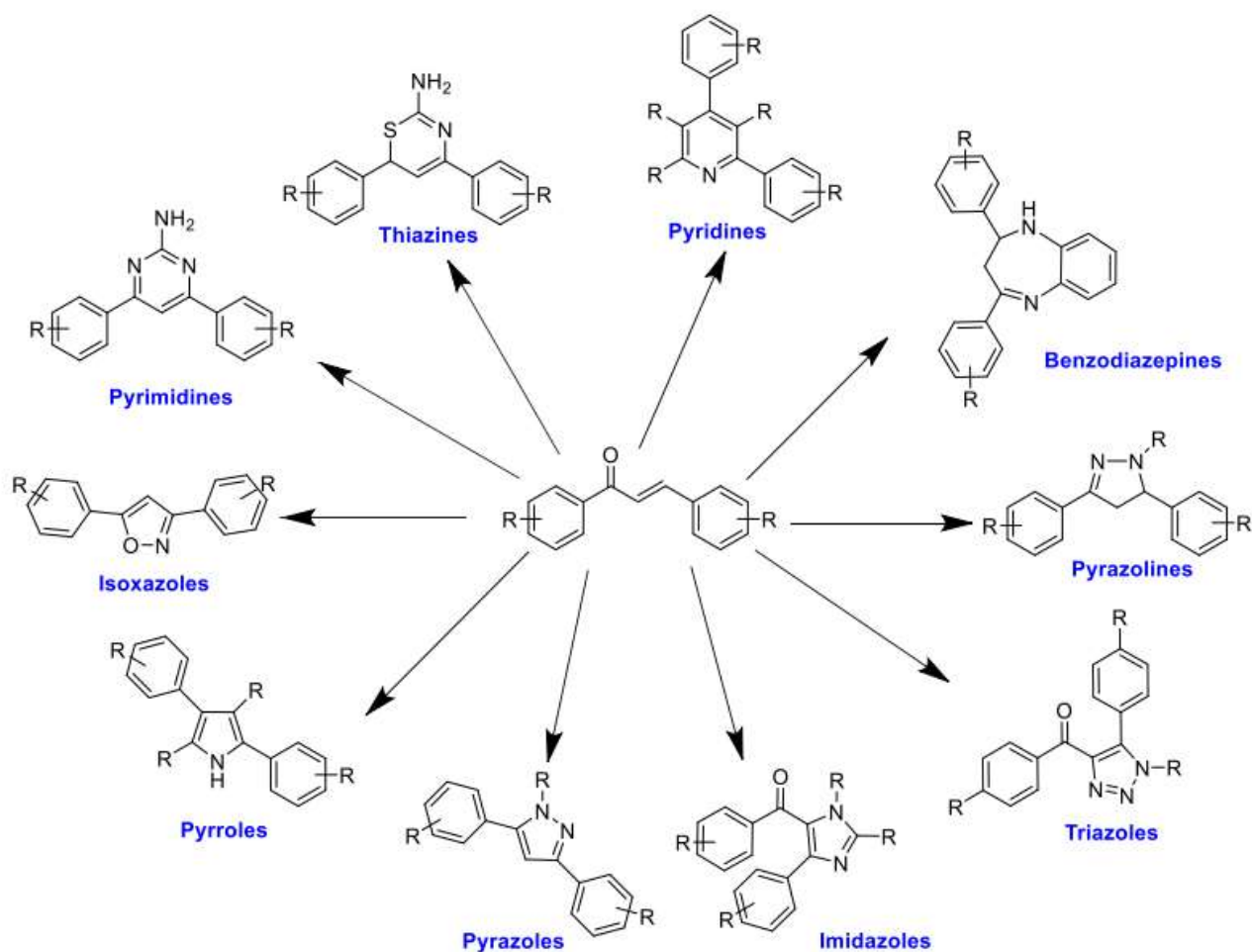


Схема 18

Особливу увагу серед цих сполук привертають піразоліни. Піразолінове кільце є однією з найбільш привілейованих структур у медичній хімії через його широкий спектр фармакологічних властивостей. Фармакологічна активність піразолінів безпосередньо залежить від природи та положення замісників в арильних кільцях. Так, піразоліни що мають ОН групу в 6' положенні кільця А і в 4 положенні кільця В показали себе, як активні протимікробні агенти [27]. 2'-ОН заміщені піразоліни виявили себе як високоефективні інгібітори теломерази. Піразоліни з ОН групами в 2', 4', 4 положенні та ОСН₃ групою в 3 положенні проявили себе як високоефективні інгібітори тирозинази]. Піразоліни з метоксигрупами проявили себе як протипухлинні, протекторні, інгібуючі та протиінфекційні засоби. Так, наявність ОСН₃ групи в 4' положенні кільця А молекули піразолін впливає на протималярійну активність даних сполук. Особливо цікавими є піразоліни, що містять три ОСН₃ групи в 3,4,5 положеннях кілець В або А. Такі сполуки продемонстрували себе як

чудові протипухлинні та протиракові агенти, а також виявили високу протималарійну активність. Піразоліни з OCH_3 групами в 2 і 4 положеннях кільця В показали хороші гастропротекторні властивості [28]. Сполуки, що містять OCH_3 групи в 2'- та 4'- положенні кільця А у сукупності з 3-, 4-, 5- OCH_3 групами або 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ заступником у кільці В показали інгібуючу активність щодо ЦОГ1 та ЦОГ2 [29]. Сполуки з 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ замісником у кільці В виявили високу інгібуючу активність ксантиноксидази. Піразоліни з NO_2 групою в *мета*-положенні кільця продемонстрували протималарійну активність вище, ніж піразоліни з галогеном та метоксизамісниками. Галогензаміщені піразоліни, особливо з атомами Cl або Br у *пара*-положенні кільця В, виявили різну інгібуючу активність щодо ракових клітин MCF7, катепсину-Н (атоми галогену в *пара*-положенні кільця А і В), карбоангідрази (у сукупності сульфаматом в кільці А), моноаміноксидази і BRA-F (атоми галогену в 3 і 5 положенні кільця В, а гідроксильна група знаходиться при C-2' кільця А) [30]. Галогензаміщені піразоліни також славляться своєю протимікробною та протигрибковою активністю щодо різних патогенних організмів. Набагато рідше такі піразоліни виявляють протиракову активність, однак у статті [31] автори наводять приклади піразолінів з атомом Cl або Br у кільцях А та В, які продемонстрували помірну протиракову активність. На біологічну активність піразолінів впливають і гетероциклічні замісники. Піразоліни, що мають замість арильних кілець тіофенові або фуранові гетероцикли, виявляють протипухлинні властивості [32]. Наявність у структурі піразолінів фуранового кільця в арильному кільці А визначає високу нейропротекторну активність. Нафталіновий фрагмент в арильному кільці А і фурановий в кільці В, забезпечують піразоліни антидепресантними властивостями. Піразоліни з хіноліновим замісником у кільці В виявляють антипроліферативну дію. Триазиновий замісник відіграє велику роль у протираковій активності піразолінів [33]. Протитуберкульозні властивості виявляють піразоліни з піроловим або піридиновим кільцем і галогензаміщеним кільцем А [34]. N-Незаміщене піразолінове кільце відповідає за антиоксидантну активність даних сполук, а введення ізоксазолового фрагмента в арильні кільця

тільки посилює антиоксидантні властивості піразолінів [35]. Виходячи з перерахованого вище, синтез піразолінових похідних є дуже перспективним та цікавим напрямом завдяки величезному та різноманітному набору фармакологічних властивостей даних сполук.

Синтез піразолінів починається з атаки гідразинами карбонільної групи α,β -ненасичених кетонів. Цей факт пояснюється високою нуклеофільністю гідразинів та їх похідних на відміну інших амінів, що пов'язано з наявністю неподіленої електронної пари у сусіднього стосовно реакційного центру атома. Потім протікає внутрішньомолекулярна циклізація гідразонів за рахунок приєднання другої аміногрупи до β -атома вуглецю (приєднання за Міхаелем) (схема 19).

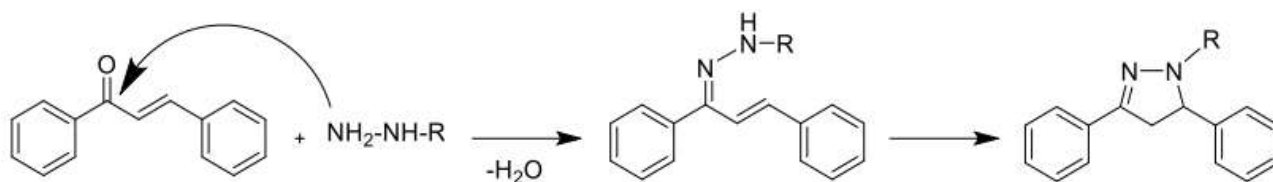


Схема 19

Перетворення такого роду проходять найбільш ефективно у присутності мінеральних та органічних кислот таких, як H_2SO_4 , HCl , $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, мурашина та оцтова або у відсутності каталізаторів [36]. Наприклад, Девідом Мої та співробітниками було синтезовано ряд N -ацетилзаміщених піразолінів на основі халконів. Дана реакція проводилася між халконами з різними замісниками та моногідратом гідразина у крижаній оцтовій кислоті при кип'ятінні протягом 3 годин з великим виходом продуктів реакції. В аналогічних умовах протікає реакція з фенілгідрaziном, оцтова кислота виступає при цьому як каталізатор, утворюючи 1,3,5-триарил-2-піразоліни (схема 20). Зазначений метод є найбільш поширеним і може бути здійснений не тільки з моногідратом гідразина та фенілгідрaziном, але й з іншими заміщеними гідразинами, що дозволяє в даних умовах отримувати різні N -заміщені піразоліни.

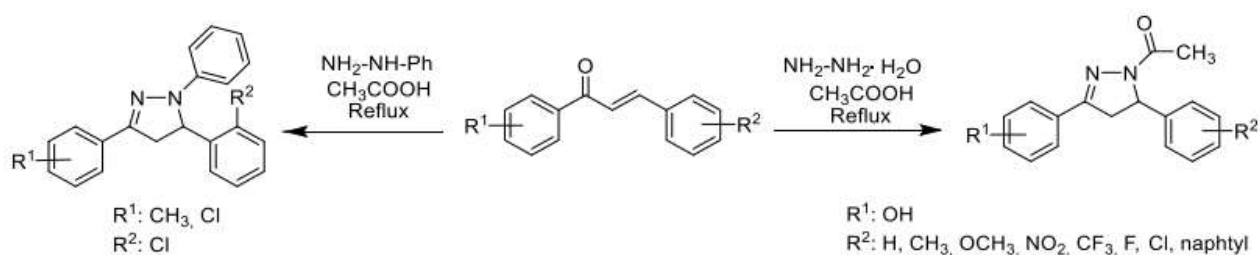


Схема 20

Авторами статей [37] було запропоновано метод синтезу піразолінів з використанням мурашиної кислоти. У цьому випадку відбувається утворення N-формілзаміщених піразолінів. Реакція протікає між заміщеними халконами та моногідратом гідрозина у мурашиній кислоті при кип'ятінні протягом 26 годин. Вихід продуктів цієї реакції дуже високий і може становити від 63% до 94% залежно від замісників в кільцях арильних халконів. Наявність електродонорних груп в арильних кільцях халконів сприяє збільшенню виходу продуктів реакції з гідрозинами (схема 21).

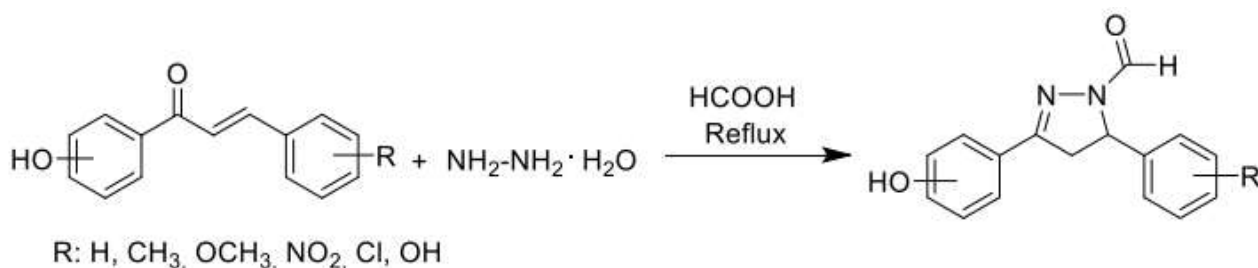


Схема 21

Автори статті [38] запропонували альтернативний метод синтезу піразолінів, шляхом їх кип'ятіння в етанолі. Реакція протікала між халконами та гідрозин гідратом в етанолі при кип'ятінні, час перебігу реакції становив 2 години, а виходи продуктів реакції варіювалися від 85 до 92% (схема 22).

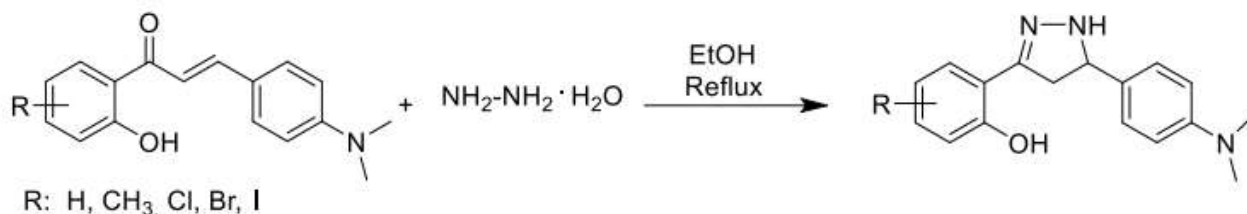


Схема 22

Авторами статей [39] синтезована низка N-заміщених піразолінів в умовах основного каталізу. При цьому реакція протікала між заміщеними халконами та

тіосемікарбазидом, 4-хлорфенілсемікарбазидом та фенілгідазином у лужному середовищі. У якості основ в цих реакціях виступали NaOH або K₂CO₃. Синтез протікав в етанолі при кип'ятінні, час реакції варіювався від 30 хвилин до 16 годин з виходами піразолінів до 91% (схема 23).

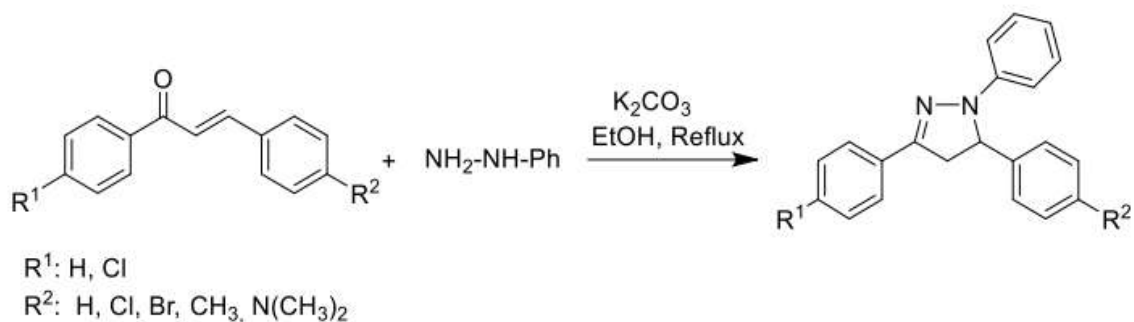
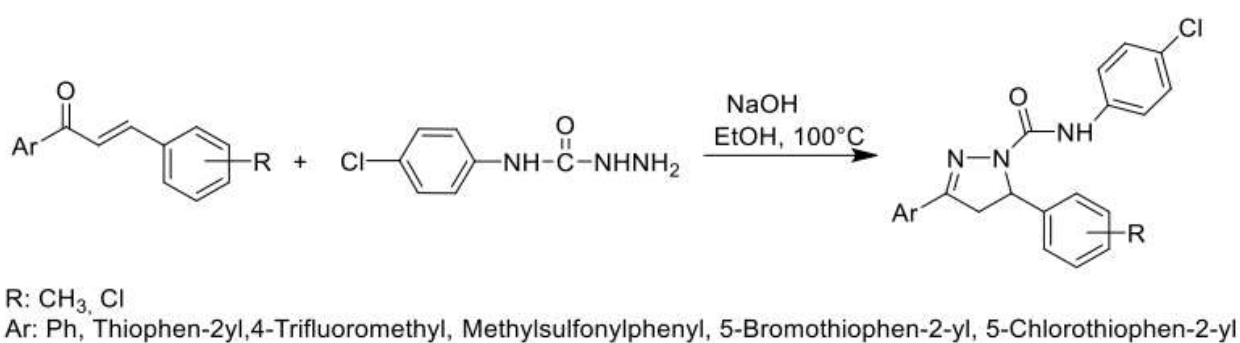
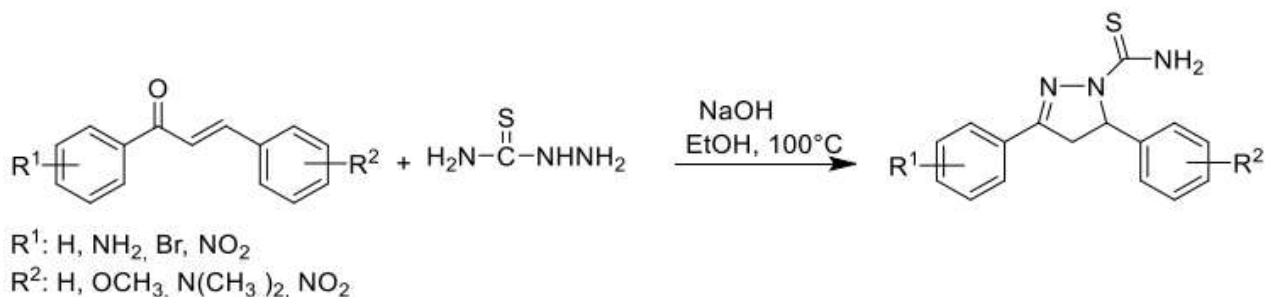


Схема 23

В рамках «зеленої» хімії піразоліни можуть бути отримані з використанням ультразвуку, мікрохвильового опромінення, із застосуванням іонних рідин та без використання розчинників. Використання даних методів допомагає отримувати піразоліни з високим виходом та чистотою за короткий час. Так застосування ультразвуку в синтезі піразолінів проходить при кімнатній температурі протягом 1.5-2 годин з виходом до 99%. Оцтова кислота у цій реакції виступає у ролі, як розчинника, і каталізатора (схема 24) [40].

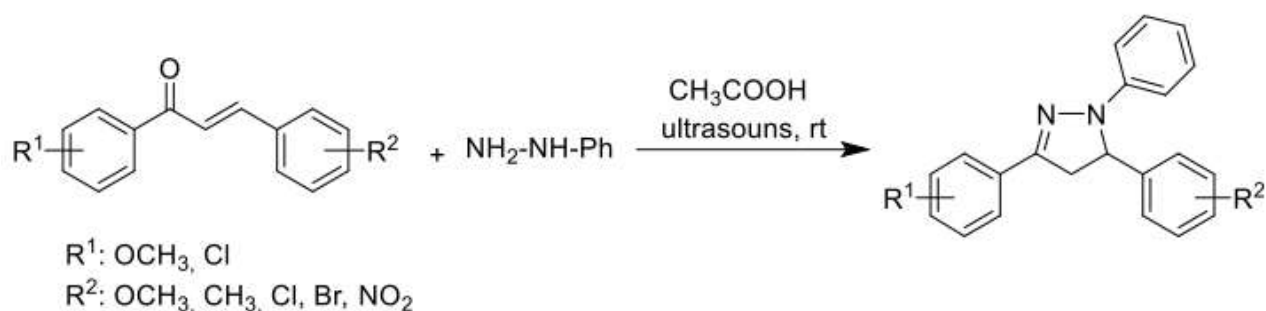


Схема 24

У роботі [41] запропоновано метод синтезу 1,3,5-триарилпіразолінів з використанням мікрохвильового опромінення, в результаті дії якого халкони зазнають швидку циклізацію з фенілгідразином. Реакція проходить на силікагелі у якості підкладки без використання розчинника, утворюючи піразоліни за 2-3 хвилини (схема 25).

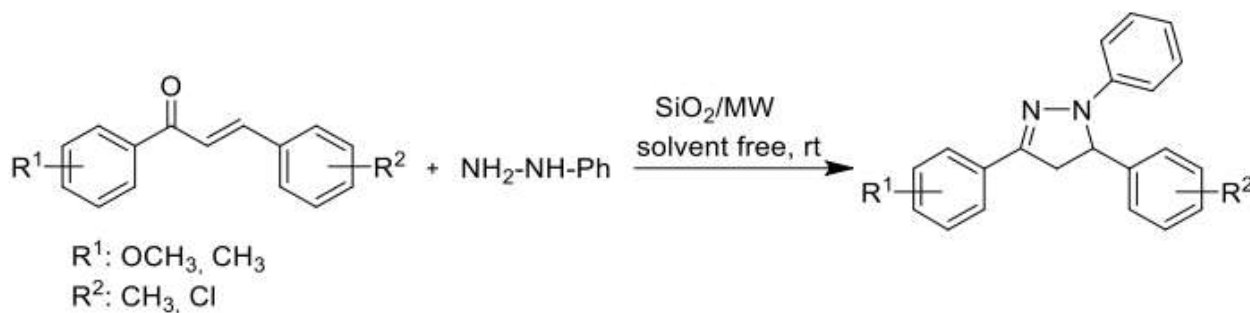


Схема 25

Ще одним висококласним методом є твердофазний синтез піразолінів. Цей метод вписується в рамки зеленої хімії, не потребує спеціального обладнання. Протікання реакції займає кілька хвилин, а виходи не поступаються методам з використанням мікрохвильового опромінення. Авторами [42] запропоновано метод синтезу піразолінів шляхом розтирання халконів з моногідратом гідрозина у присутності каталітичної кількості оцтової кислоти. Реакція проводиться при кімнатній температурі протягом 8-10 хвилин з виходом більше 90% (схема 26).

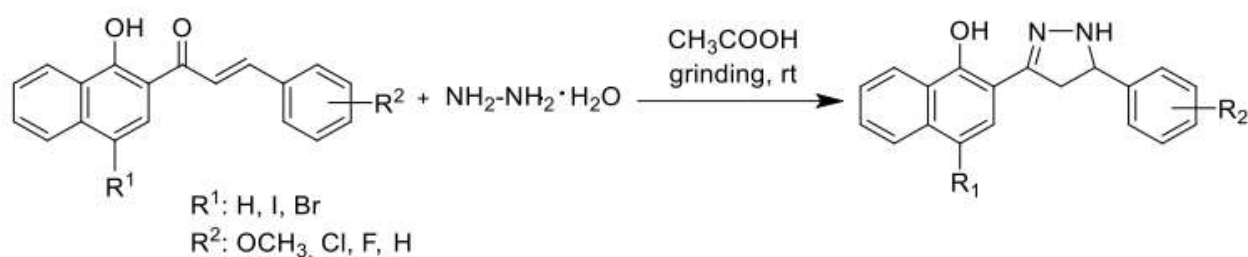


Схема 26

Використання іонних рідин у синтезі піразолінів робить даний метод найбільш екологічним із усіх раніше представлених. При цьому виходять чисті сполуки з повторною можливістю використання каталізатора. У статті [43] авторами показано синтез піразолінів з використанням іонної рідини [Emim][HSO₄]. Реакція протікає у воді при 100 °С протягом 24 годин з виходом продуктів реакції не менше 90% (схема 27).

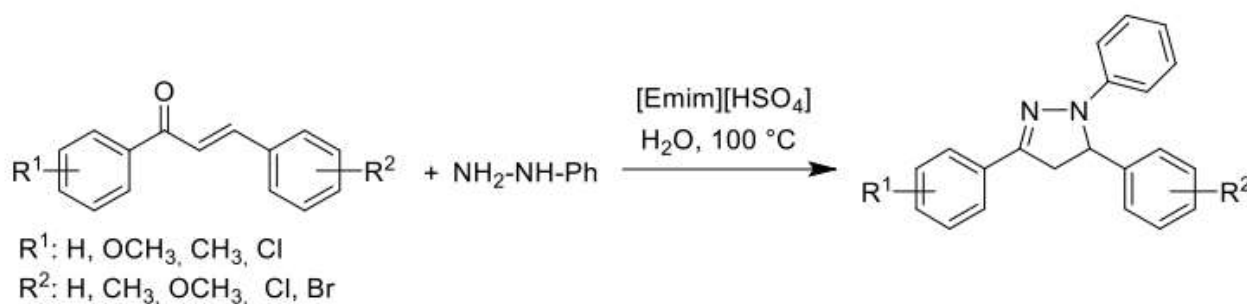


Схема 27

Крім N-містящих гетероциклів, з халконів можуть бути отримані O-гетероциклічні сполуки, такі як флавоноїди. Інтерес до отримання цих сполук обумовлений їх фармакологічними властивостями такими, як протизапальні, протигіпертензійальні, протимікробні, протидіабетичні, протиалергічні, протипухлинні та антиоксидантні [44]. У природі халкони виступають як перкурсори в біосинтезі флавоноїдів. Їхні синтетичні аналоги можуть бути отримані шляхом замикання гідроксипохідних халконів, як правило в хроменове кільце, формуючи тим самим флавони, флаванони, аурони та їх гідроксипохідні флаваноли та флаваноноли (схема 28).

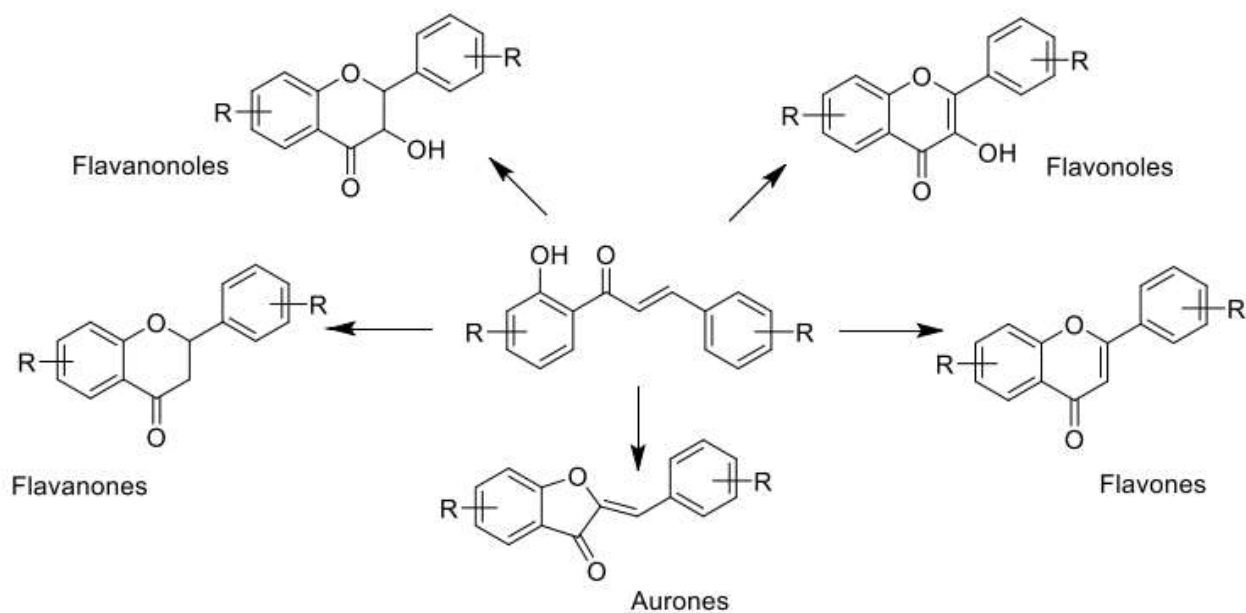


Схема 28

Необхідною умовою для такої циклізації є наявність гідроксильної групи в *орто*-положенні кільця молекули А молекули халкону. Перетворення халконів на флавори проходить шляхом прямої окислювальної циклізації, також званої деякими авторами як оксо-реакція Міхаеля (схема 29). Класичними окислювачами даної циклізації вважаються I_2 , ДМСО (диметилсульфоксид), DDQ (2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон) в діоксані та SeO_2 [45]. Крім цих класичних окислювачів, також активно використовуються NH_4I , CuI , шавлева кислота, $InBr_3$ та $InCl_3$, $POCl_3$, $FeCl_3$, $I_2-Al_2O_3$ та іонні рідини [46].

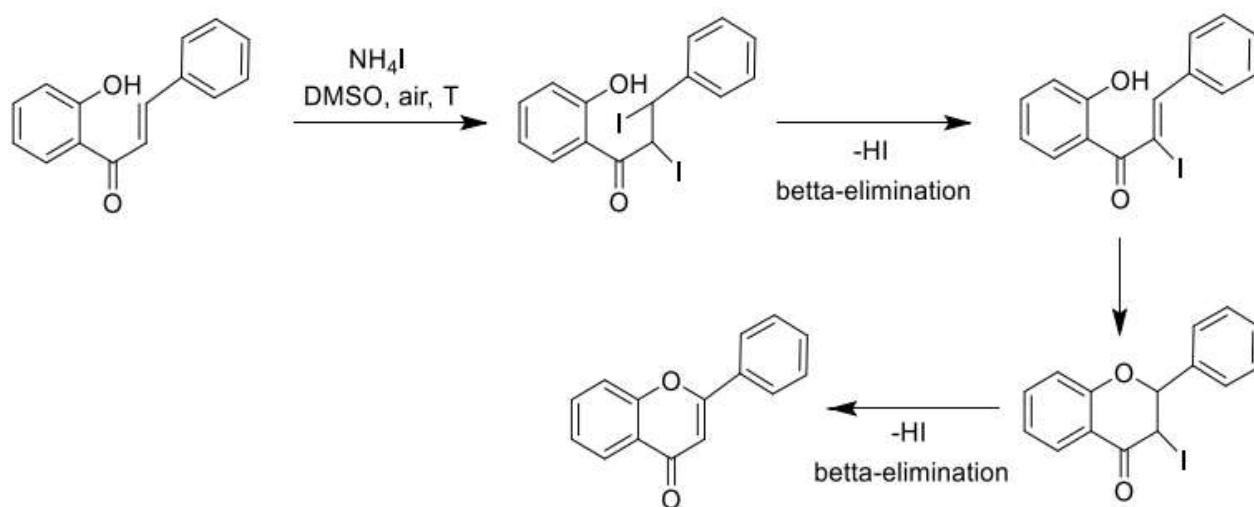


Схема 29

Таким чином, з аналізу літературних даних випливає, що халкони та їх похідні

є цінними біологічно активними сполуками, що мають величезний фармакологічний потенціал. За рахунок своєї високої реакційної здатності вони виступають як ключові прекурсори в отриманні різних гетеро і поліциклічних структур, які займають лідируючі позиції у медичній хімії. Незважаючи на багату історію халконів, інтерес до цієї групи сполук продовжує зростати. Поряд із класичними методами їх синтезу використовуються сучасні підходи із застосуванням мікрохвильового випромінювання, ультразвуку, іонних рідин та проведення реакцій на твердих підкладках без розчинників, що дозволяє значно скоротити час проведення реакції та збільшити виходи. Незважаючи на безліч даних про методи синтезу халконів та отримання різних гетеро та поліциклічних систем на їх основі, на даний момент у літературі дуже мало відомостей про халкони з 2-амінофенільними замісниками.

У зв'язку з наведеним вище представляє певний інтерес синтез низки халконів з аміногрупою в *орто*-положенні до карбонілу, а саме *E*-1-(5R₁-2-амінофеніл)-3-(4-R₂-феніл)проп-2-ен-1-онів з метою подальшого дослідження їх різноманітної біологічної активності та дослідження можливості синтезу на їх основі 1,4-бензодиазепін-2-онів, через те, що вони, як і 2-амінобензофенони, мають подібне розташування активних функціональних груп.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Об'єкт дослідження

Об'єктом дослідження є процес органічного синтезу різноманітних заміщених 2-амінофенілхалконів на підставі декількох заміщених 2-аміноацетофенонів та низки ароматичних альдегідів.

2.2. Методики експерименту

Усі органічні розчинники кваліфікації "хч" та нижче очищені перегонкою згідно відомим методикам. В роботі використані кислоти та луки кваліфікації "осч" або "хч". Чистоту та індивідуальність синтезованих сполук оцінювали методом ТШХ на пластівках Silufol UV-254 у різних системах органічних розчинників. Колонкову хроматографію проводили на силікагелі та Al_2O_3 різних марок. 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 1H ЯМР реєстрували в $\sim 2\%$ розчинах сполук в $CDCl_3$ на приладі Bruker (400 МГц), внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри сполук отримані методом електронного удару на мас-спектрометрі МХ-1321, іонізуюча напруга 70 еВ, температура камери іонізації 220 °С.

2-Нітроацетофенон (1). У тригорлу круглодонну колбу ємністю 500 мл, оздоблену мішалкою, капельною воронкою та зворотним холодильником, захищеним хлоркальцієвою трубкою вносили 5.4 г (0.22 грам-атома) магнієвих стружок, додавали 5 мл абсолютного етанолу та 0.5 мл тетрахлориду вуглецю. Якщо реакція не починалась негайно, то колбу нагрівали протягом короткого часу на паровій бані. Через кілька хвилин після початку реакції до суміші обережно додавали 150 мл абсолютного етеру, а потім розчин 35.2 г (0.22 моль) діетилового естеру малонової кислоти у суміші 20 мл (0.34 моль) абсолютного етанолу та 25 мл абсолютного етеру. Додавання вели з такою швидкістю, щоб реакційна суміш у колбі енергійно кипіла, а при необхідності застосовували нагрівання ззовні. Реакційну суміш кип'ятили на паровій бані протягом 3 год, причому більша частина магнію розчинялась. До рідини, пофарбованої у сірий кольор, додавали протягом 15 хв

розчин 37 г (0.2 моль) *орто*-нітробензоїл хлориду в 50 мл етеру. Кип'ятіння зі зворотним холодильником на паровій бані не припиняли протягом додавання *орто*-нітробензоїл хлориду і продовжували його до тих пір, доки розчин, пофарбований у зелений колір, не ставав занадто в'язким для перемішування. Потім реакційну суміш охолоджували і збовтували з розбавленою сульфатною кислотою (25 г концентрованої кислоти та 200 мл води) до розчинення всього осаду. Після цього етерний шар відокремлювали, а водний екстрагували етером (75 мл). Етерні витяжки з'єднували разом, промивали водою, а розчинник відганяли. До неочищеного діетилового естеру *орто*-нітробензоїлмалонової кислоти додавали розчин 60 мл крижаної оцтової кислоти та 7.6 мл концентрованої сульфатної кислоти в 40 мл води та суміш кип'ятили протягом 4 год, або до тих пір, доки не припинеться вивільнення вуглекислого газу. Потім реакційну суміш охолоджували у бані зі льдом, підлужували 20% розчином їдкого натру та екстрагували декількома порціями етеру. Об'єднані етерні екстракти промивали водою та сушили спочатку безводним Na_2SO_4 , а потім безводним CaSO_4 після чого розчинник відганяли. залишок піддавали фракційній перегонці та отримували 27.4 г (83%) світложовтого орто-нітроацетофенону з $T_{\text{кип}}$ 159 °C (16 мм.рт.ст.), n_{D}^{25} 1.548, d_4^{25} 1.236.

2-Аміноацетофенон (2). Суміш 10 г 2-нітроацетофенону з $T_{\text{кип}}$ 159-160 (17 мм.рт.ст.), 0.27 г Pd/C (10% паладію на активованому вугіллі), 120 мл етанолу та 50 мл води перемішували в атмосфері водню під тиском 1 атм. Через 50 хв поглинання водню становило 4.15 л (4.07 л 100% теор.). Каталізатор відфільтровували, розчинник видаляли в вакуумі. Вихід 2-аміноацетофенону 8.18 г (99%), $T_{\text{топл}}$ 20 °C.

5-Бromo-2-аміноацетофенон (3). До охолодженого до 0 °C розчину 13.5 г (0.1 моль) 2-аміноацетофенону в 100 мл ацетонітрилу та при постійному перемішуванні додавали трьома рівними порціями 17.8 г (0.1 моль) N-бромсукциніміду. Реакційній масі дозволяли нагрітись до кімнатної температури та перемішували протягом 3 год. Далі розчинник відганяли досуха, та додали 90 мл води з температурою 40 °C. Суміш перемішували 30 хв, охолоджували до 0 °C, продукт червоного кольору відфільтровували, сушили на повітрі та кристалізували з гептану. Вихід 19.5 г

(91%). $T_{\text{топл}}$ 84-86 °C.

2-Ацетиламіноацетофенон (4). До 35 мл охолодженого до 0 °C оцтового ангідриду додавали 20 г 2-аміноацетофенону (2). Реакційній масі дозволяли нагрітись до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Потім додавали 150 мл крижаної води, осад, що випадав, відфільтровували, промивали крижаною водою (50 мл) та сушили на повітрі. Вихід 21.5 г (81%). $T_{\text{топл}}$ 69 °C.

2-Аміно-5-нітроацетофенон (5). До охолодженої 0 °C нітруючої суміші, яка складалась з 125 мл 90% нітратної кислоти та 25 мл концентрованої сульфатної кислоти обережно додавали 25 г 2-ацетиламіноацетофенону протягом 1 год. Через 1 год до реакційній суміші додавали 400 г колотого льоду, перемішували ще 1 год, та осад, що випадав, відфільтровували. До останнього додавали суміш 100 мл етанолу, 100 мл хлоридної кислоти та 100 води та кип'ятили, дозволяючи етанолу випаровуватись. При охолодженні сирий продукт відфільтровували, сушили на повітрі та кристалізували з суміші етилацетат-петролейний етер. Вихід продукту 15 г (59%), $T_{\text{топл}}$ 145-146 °C.

Е-1-(2-амінофеніл)-3-фенілпроп-2-ен-1-он (6). До 90 мл етанолу додавали 3 мл (0.025 моль) 2-аміноацетофенону (2) та 2.62 мл (0.026 моль) бензальдегиду і приливали 15 мл 2 н гідроксиду калію у воді. Отриману суміш залишали на 5 год при температурі приміщення (25 °C). Моніторинг реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії. Коли реакція закінчилась розчинник видаляли досуха на роторному випарювачі. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 та пропускали через шар оксиду алюмінію (5 см) для видалення слідів гідроксиду калію та полярних домішок. Далі розчин упарювали на водяній бані досуха, а залишок кристалізували з 95% етилового спирту. Продукт досушували при 80 °C. Вихід халкону (6) 3.29 г (60%). $T_{\text{топл}}$ 71-72 °C.

Е-1-(2-амінофеніл)-3-(4-метоксифеніл)проп-2-ен-1-он (7). До 120 мл етанолу додавали 4 мл (0.033 моль) 2-аміноацетофенону (2) та 3.43 мл (0.034 моль) анісового альдегиду і приливали 20 мл 2 н гідроксиду калію у воді. Отриману суміш залишали на 5 год при температурі приміщення (25 °C). Моніторинг реакції здійснювали

методом тонкошарової хроматографії. Коли реакція закінчилась розчинник видаляли досуха на роторному випарювачі. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 та пропускали через шар оксиду алюмінію (5 см) для видалення слідів гідроксиду калію та полярних домішок. Далі розчин упарювали на водяній бані досуха, а залишок кристалізували з 95% етилового спирту. Кристали сушили при $80\text{ }^\circ\text{C}$. Вихід халкону (7) 5.81 г (70%). $T_{\text{топл.}}$ $90\text{-}91\text{ }^\circ\text{C}$.

Е-1-(2-амінофеніл)-3-(4-флуорофеніл)проп-2-ен-1-он (8). До 90 мл етанолу додавали 3 мл (0.025 моль) 2-аміноацетофенону (2) та 2.78 мл (0.026 моль) 4-флуоробензальдегиду і приливали 15 2 н гідроксиду калію у воді. Отриману суміш залишали на 5 год при температурі приміщення ($25\text{ }^\circ\text{C}$). Моніторинг реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії. Коли реакція закінчилась розчинник видаляли досуха на роторному випарювачі. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 та пропускали через шар оксиду алюмінію (5 см) для видалення слідів гідроксиду калію та полярних домішок. Далі розчин упарювали на водяній бані досуха, а залишок кристалізували з 95% етилового спирту. Кристали сушили при $80\text{ }^\circ\text{C}$. Вихід халкону (8) 4.74 г (80%). $T_{\text{топл.}}$ $90\text{-}94\text{ }^\circ\text{C}$.

Е-1-(2-амінофеніл)-3-(4-бромфеніл)проп-2-ен-1-он (9). До 120 мл етанолу додавали 4 мл (0.033 моль) 2-аміноацетофенону (2) та 6.30 г (0.034 моль) 4-бромобензальдегиду і приливали 20 мл 2 н гідроксиду калію у воді. Отриману суміш залишали на 5 год при температурі приміщення ($25\text{ }^\circ\text{C}$). Моніторинг реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії. Коли реакція закінчилась розчинник видаляли досуха на роторному випарювачі. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 та пропускали через шар оксиду алюмінію (5 см) для видалення слідів гідроксиду калію та полярних домішок. Далі розчин упарювали на водяній бані досуха, а залишок кристалізували з 95% етилового спирту. Кристали сушили при $80\text{ }^\circ\text{C}$. Вихід халкону (9) 7.43 г (75%). $T_{\text{топл.}}$ $105\text{-}110\text{ }^\circ\text{C}$.

Е-1-(2-амінофеніл)-3-(4-хлорфеніл)проп-2-ен-1-он (10). До 150 мл етанолу додавали 5 мл (0.041 моль) 2-аміноацетофенону (2) та 6.05 г (0.043 моль) 4-хлоробензальдегиду і приливали 25 мл 2 н гідроксиду калію у воді. Отриману суміш

залишали на 5 год при температурі приміщення (25 °С). Моніторинг реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії. Коли реакція закінчилась розчинник видаляли досуха на роторному випарювачі. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 та пропускали через шар оксиду алюмінію (5 см) для видалення слідів гідроксиду калію та полярних домішок. Далі розчин упарювали на водяній бані досуха, а залишок кристалізували з 95% етилового спирту. Кристали сушили при 80 °С. Вихід халкону (10) 9.00 г (85%). $T_{\text{топл.}}$ 90-95 °С.

Е-1-(2-амінофеніл)-3-(4-нітрофеніл)проп-2-ен-1-он (11). До 120 мл етанолу додавали 4 мл (0.033 моль) 2-аміноацетофенону (2) та 5.13 г (0.034 моль) 4-нітробензальдегіду і приливали 20 мл 2 н гідроксиду калію у воді. Отриману суміш залишали на 5 год при температурі приміщення (25 °С). Моніторинг реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії. Коли реакція закінчилась розчинник видаляли досуха на роторному випарювачі. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 та пропускали через шар оксиду алюмінію (5 см) для видалення слідів гідроксиду калію та полярних домішок. Далі розчин упарювали на водяній бані досуха, а залишок кристалізували з 95% етилового спирту. Кристали сушили при 80 °С. Вихід халкону (11) 6.39 г (75%). $T_{\text{топл.}}$ 151-153 °С.

Е-1-(2-аміно-5-бромфеніл)-3-фенілпроп-2-ен-1-он (12). До 35 мл етанолу додавали 2 г ($9.3 \cdot 10^{-3}$ моль) 2-аміно-5-бромоацетофенону (3) та 1 мл ($9.8 \cdot 10^{-3}$ моль) бензальдегіду і приливали 5 мл 2 н гідроксиду калію у воді. Отриману суміш залишали на 5 год при температурі приміщення (25 °С). Моніторинг реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії. Коли реакція закінчилась розчинник видаляли досуха на роторному випарювачі. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 та пропускали через шар оксиду алюмінію (5 см) для видалення слідів гідроксиду калію та полярних домішок. Далі розчин упарювали на водяній бані досуха, а залишок кристалізували з 95% етилового спирту. Кристали сушили при 80 °С. Вихід халкону (12) 1.83 г (65%). $T_{\text{топл.}}$ 75-77 °С.

Е-1-(2-аміно-5-бромфеніл)-3-(4-флуорофеніл)проп-2-ен-1-он (13). До 35 мл етанолу додавали 2 г ($9.3 \cdot 10^{-3}$ моль) 2-аміно-5-бромоацетофенону (3) та 1.05 мл

($9.8 \cdot 10^{-3}$ моль) 4-флуоробензальдегиду і приливали 5 мл 2 н гідроксиду калію у воді. Отриману суміш залишали на 5 год при температурі приміщення (25 °С). Моніторинг реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії. Коли реакція закінчилась розчинник видаляли досуха на роторному випарювачі. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 та пропускали через шар оксиду алюмінію (5 см) для видалення слідів гідроксиду калію та полярних домішок. Далі розчин упарювали на водяній бані досуха, а залишок кристалізували з 95% етилового спирту. Кристали сушили при 80 °С. Вихід халкону (13) 2.24 г (75%). $T_{\text{топл.}}$ 102-104 °С.

Е-1-(2-аміно-5-бромофеніл)-3-(4-хлорофеніл)проп-2-ен-1-он (14). До 35 мл етанолу додавали 2 г ($9.3 \cdot 10^{-3}$ моль) 2-аміно-5-бромоацетофенону (3) та 1.38 г ($9.8 \cdot 10^{-3}$ моль) 4-хлоробензальдегиду і приливали 5 мл 2 н гідроксиду калію у воді. Отриману суміш залишали на 5 год при температурі приміщення (25 °С). Моніторинг реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії. Коли реакція закінчилась розчинник видаляли досуха на роторному випарювачі. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 та пропускали через шар оксиду алюмінію (5 см) для видалення слідів гідроксиду калію та полярних домішок. Далі розчин упарювали на водяній бані досуха, а залишок кристалізували з 95% етилового спирту. Кристали сушили при 80 °С. Вихід халкону (14) 2.50 г (80%). $T_{\text{топл.}}$ 115-117 °С.

Е-1-(2-аміно-5-бромофеніл)-3-(4-бромофеніл)проп-2-ен-1-он (15). До 35 мл етанолу додавали 2 г ($9.3 \cdot 10^{-3}$ моль) 2-аміно-5-бромоацетофенону (3) та 1.81 г ($9.8 \cdot 10^{-3}$ моль) 4-бромобензальдегиду і приливали 5 мл 10%-го водного розчину КОН. Реакційну суміш переміщували 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 халкону (15) 3.01 г (85%). $T_{\text{топл.}}$ 109-113 °С.

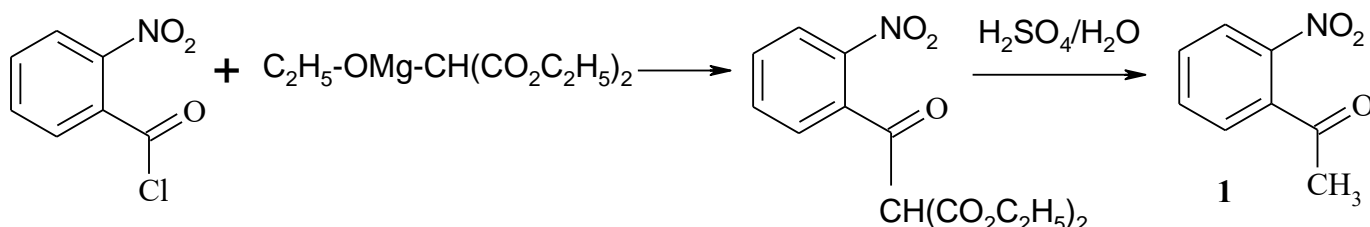
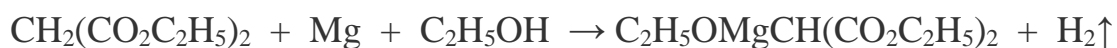
Е-1-(2-аміно-5-нітрофеніл)-3-(4-хлорофеніл)проп-2-ен-1-он (16). До 60 мл етанолу додавали 2.95 г (0.016 моль) 2-аміно-5-нітроацетофенону (5) та 2.38 г (0.017 моль) 4-

хлоробензальдегиду і приливали 10 мл 2 н гідроксиду калію у воді. Отриману суміш залишали на 5 год при температурі приміщення (25 °С). Моніторинг реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії. Коли реакція закінчилась розчинник видаляли досуха на роторному випарювачі. Залишок розчиняли у CH₂Cl₂ та пропускали через шар оксиду алюмінію (5 см) для видалення слідів гідроксиду калію та полярних домішок. Далі розчин упарювали на водяній бані досуха, а залишок кристалізували з 95% етилового спирту. Кристали сушили при 80 °С. Вихід халкону (16) 3.73 г (75%). T_{топл.} 115-118 °С.

Е-1-(2-аміно-5-нітрофеніл)-3-(4-бромобеніл)проп-2-ен-1-он (17). До 60 мл етанолу додавали 2.95 г (0.016 моль) 2-аміно-5-нітроацетофенону (3) та 3.15 г (0.017 моль) 4-бромобензальдегиду і приливали 10 мл 2 н гідроксиду калію у воді. Отриману суміш залишали на 5 год при температурі приміщення (25 °С). Моніторинг реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії. Коли реакція закінчилась розчинник видаляли досуха на роторному випарювачі. Залишок розчиняли у CH₂Cl₂ та пропускали через шар оксиду алюмінію (5 см) для видалення слідів гідроксиду калію та полярних домішок. Далі розчин упарювали на водяній бані досуха, а залишок кристалізували з 95% етилового спирту. Кристали сушили при 80 °С. Вихід халкону (17) 4.55 г (80%). T_{топл.} 112-114 °С.

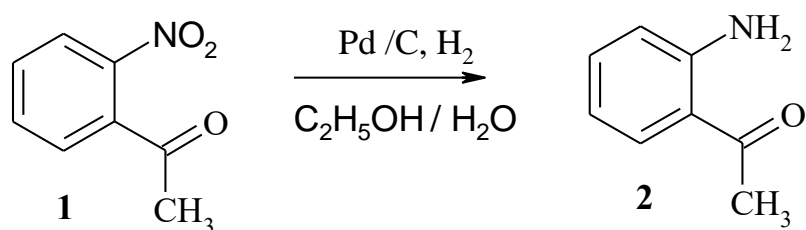
2.3 Синтез вихідних сполук

Необхідний нам 2-аміноацетофенон (2) отримували при використанні методики, описаної в літературі [47].

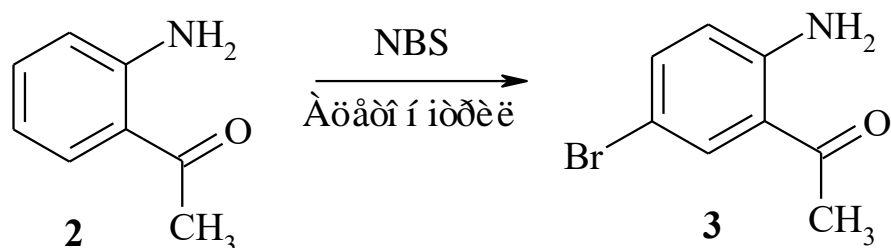


При взаємодії *орто*-нітробензоїлхлорида з магнійорганічною сполукою,

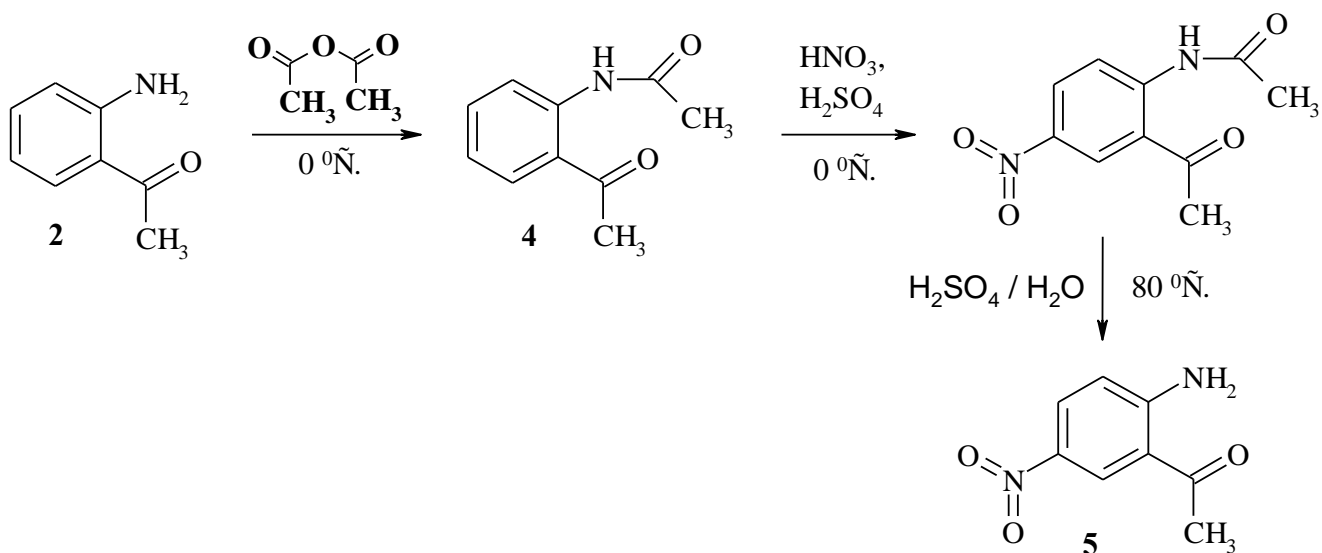
отриманою із маленового естеру та металічного магнію утворювався діетиловий естер *орто*-нітробензоїлмаленової кислоти, який послідовно гідролізували та декарбоксілювали у кислотному середовищі з утворенням 2-нітроацетофенону (1). Нами було знайдено, що найкращим методом відновлення нітрогрупи у сполуці (1) є взаємодія з воднем у присутності паладієвого каталізатора, нанесеного на активований вуглець (Pd/C) [48]. Вихід 2-аміоацетофенону (2) в цьому випадку складав 99%, тобто був майже кількісним.



При бромованні 2-аміоацетофенону (2) N-бромсукцинімідом при 0 °C в ацетонітрилі був отриманий відповідний 5-бромо-2-аміоацетофенон (3) з виходом 91% [49].



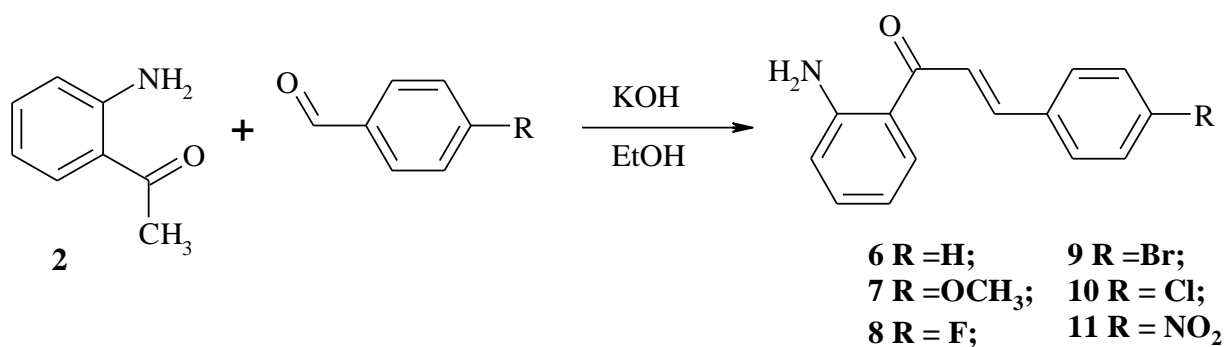
Попередньо захистивши аміногрупу у 2-аміоацетофеноні (2) утворенням ацетильного похідного (4) ми обробляли останню сполуку нітруючою сумішшю при 0 °C з наступним зняттям ацетильного захисту при 80 °C у розбавленій сульфатній кислоті з утворенням 2-аміо-5-нітроацетофенону (5) з загальним виходом 54% у перерахунку на вихідний 2-аміоацетофенон [50].



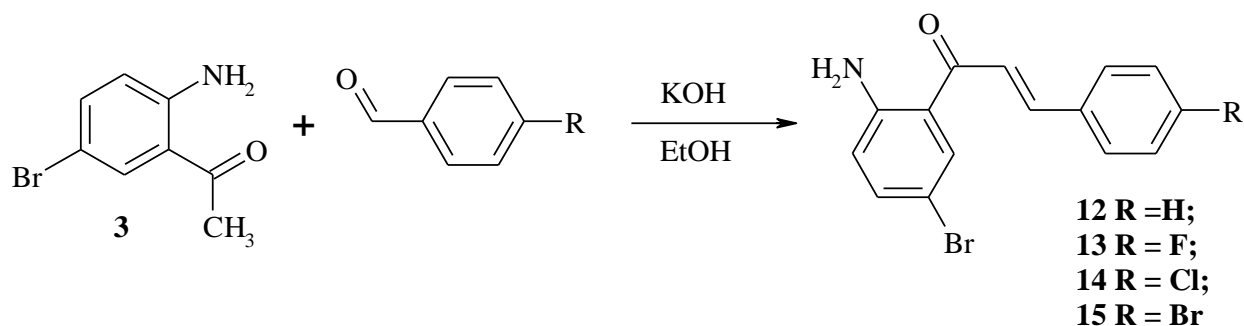
Оскільки усі вихідні сполуки були описані в літературі їх ідентифікацію проводили за співпадінням їх $T_{\text{топл}}$ з відомими із літератури. Чистоту сполук додатково контролювали методом ТШХ.

2.4. Синтез 2-амінофенілхалконів

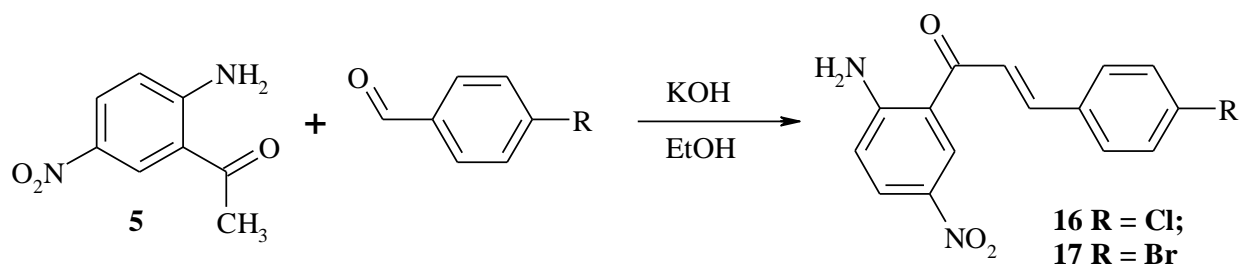
У попередніх експериментах по отриманню халконів ми порівняли каталітичні спроможності кислотних та лужних каталізаторів синтезу халконів у відношенні саме до наших вихідних сполук. Було знайдено, що для цієї конденсації краще використовувати лужні каталізатори (зокрема, КОН) при температурах не вище кімнатної. Зазвичай стехіометричні кількості ацетофенону і ароматичного альдегіду розчиняли в етанолі і додавали по краплям при перемішуванні 10% водний розчин КОН. 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%. Так, 2-аміноацетофенон (2) взаємодіяв з ароматичними альдегідами в цих умовах утворюючи халкони (6-11) з досить гарними виходами. Для їх очищення вистачало однієї кристалізації з етанолу.



У випадку 5-бромо-2-аміноацетофенону (3) в умовах, описаних вище реакція Кляйзена-Шмідта також перебігала досить гладко. Реакцію проводили з чотирма ароматичними альдегідами, в усіх випадках виходи халконів були у межах 75-85%



Нами також була проведена конденсація 5-нітро-2-аміноацетофенону (5) з *para*-хлор- та *para*-бромбензальдегідом і отримані відповідні 2-амінофенілхалкони (16, 17). В цьому випадку конденсація була значно швидшою.



Таким чином, нами вперше були отримані халкони (6-17). В таблиці 1 зібрані дані з виходів, $T_{\text{топл}}$ та кольору отриманих сполук. Усі вони були досліджені методами мас-спектрометрії та ПМР-спектроскопії (табл. 2). Так, ці сполуки мали чіткий пік молекулярного іону, що доводило їх молекулярну масу. В ПМР спектрах цих сполук ми спостерігали усі групи сигналів, притаманних типам протонів, що вони мають, які до того ж по інтегральній інтенсивності відповідали їх кількості у

кожній молекулі: синглет протонів NH_2 -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 спінової взаємодії (КССВ) J от 11 до 15 Гц, що свідчить про *транс*-конфігурацію груп $-CH=CH-$. 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 - групі С-Н 7.14-8.26 м.д., що розташована ближче до карбонільної групи.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук (6-17)

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

¹H ЯМР и мас-спектральні характеристики сполук (6-17)

№	Мас- спектри, <i>m/z</i>	Спектри ЯМР ¹ H (CDCl ₃) δ, м.д.		
		NH ₂ (2H, c)	H аром., J Гц	-HC=CH- 2H, J Гц
1	2	3	4	5
6	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
7*	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
8	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
9	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
10	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
11	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

1	2	3	4	5
12	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
13	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
14	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
15	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
16	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
17	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 (7), що містить ОСН₃ групу спостерігався сінглет при 3.85 м.д. (3H).

ВИСНОВКИ

1. Синтезована низка вихідних сполук - заміщених 2-аміноацетофенонів.
2. Взаємодією 2-аміноацетофенонів з ароматичними альдегідами в умовах реакції Кляйзена-Шмідта отримані заміщені 2-амінофенілхалкони.
3. Будова отриманих вихідних сполук доведена збігом фізико-хімічних констант з відомими з літератури, а цільових сполук – за допомогою мас-спектрометрії та ПМР-спектроскопії..
4. Доведено, що всі синтезовані 2-амінофенілхалкони мають *транс*-конфігурацію

ЛІТЕРАТУРА

1. Rammohan A., Reddy J.S., Sravya G., Rao C.N., Zyryanov G.V. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review // *Environ Chem. Lett.* – 2020 – Vol. 18, No 2. - P. 433–458.
2. Xiaobo L., Xiaojie L., Xiong Y. Synthesis of Chalcone Derivatives // *Adv. Comp. Sci. Res.* – 2016. – Vol. 59. – P. 618–620.
3. Jayapal M. R., Sreedhar N. Y. Synthesis and characterization of 4-hydroxychalcones by aldol condensation using $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$ // *Int. J. Curr. Pharm. Res.* – 2010. – Vol. 2. – No. 4. – P. 60–62.
4. Bukhari S. N. A., Jasamai M., Jantan I. Synthesis and biological evaluation of chalcone derivatives (mini review). *Mini Rev // Med. Chem.* – 2012. – Vol. 12. – P. 1394–1403.
5. Mahapatra D. K., Bharti S. K., Asati V. Chalcone scaffolds as anti-infective agents: Structural and molecular target perspectives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 101. – P. 496–524.
6. Climent M. J., Corma A., Iborra S., Primo J. Base Catalysis for Fine Chemicals Production: Claisen–Schmidt Condensation on Zeolites and Hydrotalcites for the Production of Chalcones and Flavanones of Pharmaceutical Interest // *J. Catal.* – 1995. – Vol. 151. – P. 60–66.
7. Daskiewicz J. B., Comte G., Barron D., Pietro A. D., Thomasson F. Organolithium mediated synthesis of prenylchalcones as potential inhibitors of chemoresistance // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40. – P. 7095–7098.
8. Sebti S., Solhy A., Tahir R., Boulaajaj S., Mayoral J. A., Fraile J. M., Kossir A., Oumimoun, H. Calcined sodium nitrate/natural phosphate: an extremely active catalyst for the easy synthesis of chalcones in heterogeneous media // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42. – P. 7953–7955.
9. Sebti S., Solhy A., Smahi A., Kossir A., Oumimoun H. Dramatic activity enhancement of natural phosphate catalyst by lithium nitrate. An efficient synthesis of chalcones // *Catal. Commun.* – 2002. – Vol. 3. – P. 335–339.

10. Khan K., Siddiqui Z. N. Piperidine-functionalized silica: an efficient and environmentally benign catalyst for Claisen–Schmidt condensation // *Appl. Organometal. Chem.* – 2014. – Vol. 28. – P. 789–796.
11. Venkatesan P., Sumathi S. Piperidine Mediated Synthesis of N–Heterocyclic Chalcones and Their Antibacterial Activity // *J. Heterocyclic Chem.* – 2010. – Vol. 47. – P. 81–84.
12. Patil C. B., Mahajan S. K., Katti S. A. Chalcone: A Versatile Molecule // *J. Pharm. Sci. Res.* – 2009. – Vol. 1. – No. 3. – P. 11–22.
13. Gupta R., Gupta N., Jain A. Improved synthesis of chalcones and pyrazolines under ultrasonic irradiation // *Ind. J. Chem.* – 2010. – Vol. 49B. – P. 351–355.
14. Patel A., Panchal I., Parmar I., Mishtry B. Synthesis of new flavanoid and chalcone derivatives as antimicrobial agent by green chemistry approach // *Int. J. Pharm. Sci. Res.* – 2017. – Vol. 8. – No. 6. – P. 2725– 2730.
15. Chaudhry F., Asif N., Naureen S., Munawar M. A., Khan M. A. On Efficient Synthesis, X–Ray Analysis and DPPH Radical Scavenging Activity of Pyrazolone–Based trans–Chalcones // *Chem. Select.* – 2019. – Vol. 4. – P. 11098– 11102.
16. Kalluraya B., Rai G. Environmentally benign reaction: Synthesis of sydnone chalcones under solvent–free conditions // *Ind. J. Chem.* – 2003. – Vol. 42B. – P. 2556–2557.
17. Kumar S., Lamba M. S., Makrandi J. K. An efficient green procedure for the synthesis of chalcones using C–200 as solid support under grinding conditions // *Green Chem. Lett. Rev.* – 2008. – Vol. 1. – No. 2. – P. 123–125.
18. Comisar C. M., Savage P. E. Kinetics of crossed aldol condensations in high–temperature water // *Green Chem.* – 2004. – V. 6. – P. 227–231.
19. Kumar D., Suresh, Sandhu J. S. An efficient green protocol for the synthesis of chalcones by a Claisen–Schmidt reaction using bismuth (III) chloride as a catalyst under solvent –free condition // *Green Chem. Lett. Rev.* – 2010. – Vol. 3. – No. 4. – P. 283–286.

20. Zeba N. Siddiqui, T. N. Mohammed Musthafa. An efficient and novel synthesis of chromonyl chalcones using recyclable Zn(L-proline)₂ catalyst in water // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 4008–4013.
21. Rafiee E., Rahimi F. Synthesis of Biologically Active Chalcon Analogues via Claisen–Schmidt Condensation in Solvent-Free Conditions: Supported Mixed Addenda Heteropoly Acid as a Heterogeneous Catalyst // *J. Chil. Chem. Soc.* – 2013. – Vol. 58. – No. 3. – P. 1926–1929.
22. Krishnakumar B., Velmurugan R., Swaminathan M. TiO₂–SO₄²⁻ as a novel solid acid catalyst for highly efficient, solvent free and easy synthesis of chalcones under microwave irradiation // *Catal. Comm.* – 2011. – Vol. 12. – No. 5. – P. 375–379.
23. Saravanamurugan S., Palanichamy M., Arabindoo B., Murugesan V. Liquid phase reaction of 2'-hydroxyacetophenone and benzaldehyde over ZSM-5 catalysts // *J. Molec. Catal. Chem.* – 2004. – Vol. 218. – P. 101–106.
24. Perozo-Rondo'n E., Marti'n-Aranda R. M., Casal B., Dura'n-Valle C. J., Lau W. N., Zhang X. F., Yeung K. L. Sonocatalysis in solvent free conditions: An efficient eco-friendly methodology to prepare chalcones using a new type of amino grafted zeolites // *Catal. Today.* – 2006. – Vol. 114. – P. 183–187.
25. Gaydhankar T. R., Kotbagi T. V., Nikalje M. D., Waghmare K. J. Synthesis, Characterization and Catalytic Activity of Molybdenum Oxide Supported Zirconia Catalysts for Solvent-free Synthesis of Chalcones // *Curr. Cat.* – 2014. – Vol. 3. – P. 296–309.
26. Jayapal M. R., Prasad K. S., Sreedhar N. Y. Synthesis and characterization of 2,5-dihydroxysubstituted chalcones using SOCl₂/EtOH // *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* – 2010. – Vol. 1. – No. 4. – P. 361–366.
27. Petrou O., Ivanova Y., Gerova M. SOCl₂/EtOH: Catalytic system for synthesis of chalcones // *Catal. Comm.* – 2008. – Vol. 9. – P. 315–316.
28. Jung J-C., Lee Y., Min D., Jung M., Oh S. Practical Synthesis of Chalcone Derivatives and Their Biological Activities // *Molecules.* – 2017. – Vol. 22. –

- P. 1872.
29. Narender T., Reddy K. P. A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride–etherate // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48. – P. 3177–3180.
 30. Saravanamurugan S., Palanichamy M., Arabindoo B., Murugesan V. Solvent free synthesis of chalcone and flavanone over zinc oxide supported metal oxide catalysts // *Catal. Comm.* – 2005. – Vol. 6. P. 399–403.
 31. Mulugeta D., Abdisa B., Belay A., Endale M. Synthesis of Chalcone and Flavanone Derivatives using ZnO Nanoparticle as Catalyst for Antibacterial Activity // *Chem. Mater. Res.* – 2018. – Vol. 10. – No. 6s.
 32. Kakati D., Sarma J. C. Microwave assisted solvent free synthesis of 1,3–diphenylpropenones // *Chem. Central J.* – 2011. – Vol. 5. – No. 8. – P. 1–5.
 33. Sreedhar N. Y., Jayapal M. R., Prasad K. S., Prasad P. R. Synthesis and Characterization of 4–Hydroxy Chalcones Using PEG–400 as a Recyclable Solvent // *Res. J. Pharm. Bio. Chem. Sci.* – 2010. – Vol. 1. – No. 4. – P. 480–485.
 34. Jayapal M. R., Prasad S. K., Sreedhar N. Y. Synthesis and Characterization of 2,6–Dihydroxy Substituted Chalcones Using PEG–400 as a Recyclable Solvent // *J. Pharm. Sci. Res.* – 2010. – Vol. 2. – No. 8. – P. 450–458.
 35. Suwito H., Jumina, Mustofa, Kristanti A. N., Puspaningsih N. N. T. Chalcones: Synthesis, structure diversity and pharmacological aspects // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2014. – Vol. 6. – No. 5. – P. 1076–1088.
 36. Xu L.–W., Li L., Xia C.–G., Zhao P.–Q. Efficient coupling reactions of arylalkynes and aldehydes leading to the synthesis of enones // *Helv. Chim. Acta.* – 2004. – V. 87. – P. 3080–3084.
 37. Pan X., Yi F., Zhang X., Chen S. Synthesis of Amino Chalcones in Presence of Ionic Liquid as Soluble Support // *Asian J. Chem.* – 2012. – Vol. 24. – No. 9. – P. 3809–3813.
 38. Liao W. W., Müller Th. J. J. Sequential Coupling–Isomerization–Coupling

- Reactions – A Novel Three Component Synthesis of Aryl Chalcones // *Synlett*. – 2006. – Vol. 20. – P. 3469–3473.
39. Xiao X., Ni Y., Jia Y.M., Zheng M., Xu H.F., Xu J., Liao C. Identification of human telomerase inhibitors having the core of N-acyl-4,5-dihydropyrazole with anticancer effects // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 26. – No. 6. – P. 1508–1511.
40. Nepali K., Singh G., Turan A., Agarwal A., Sapra S., Kumar R., Banerjee U. C., Verma P. K., Satti N. K., Gupta M. K., Suri O. P., Dhar K. L. A rational approach for the design and synthesis of 1-acetyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro(1H)pyrazoles as a new class of potential non-purine xanthine oxidase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 19. – P. 1950–1958.
41. Pandey A. K., Sharma S., Pandey M., Alam M. M., Shaquiquzzaman M., Akhter M. 4,5-Dihydrooxazole-pyrazoline hybrids: Synthesis and their evaluation as potential antimalarial agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 123. – P. 476–486.
42. Moi D., Nocentini A., Deplano A., Balboni G., Supuran C. T., Onnis V. Structure-activity relationship with pyrazoline-based aromatic sulfamates as carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII inhibitors: Synthesis and biological evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 182. P. 111638.
43. Guglielmi P., Carradori S., Poli G., Secci D., Cirilli R., Rotondi G., Chimenti P., Petzer A., Petzer J. P. Design, synthesis, docking studies and monoamine oxidase inhibition of a small library of 1-acetyl- and 1-thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazoles // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – P. 484.
44. Nath C., Badavath V. N., Thakur A., Ucar G., Acevedo O., Mohd Siddique M. U., Jayaprakash V. Curcumin-based pyrazoline analogues as selective inhibitors of human monoamine oxidase A // *Med. Chem. Comm.* – 2018. – Vol. 9. – No. 7. – P. 1164–1171.
45. Eid N.M., George R. F. Facile synthesis of some pyrazoline-based compounds

- with promising anti-inflammatory activity // *Future Med. Chem.* –2018. –Vol. 10. –№ 2. –P. 183–199.
- 46.Özdemir A., Sever B., Altıntop M. D., Kaya Tilki E., Dikmen M. Design, synthesis, and neuroprotective effects of a series of pyrazolines against 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23. – P. 2151.
47. Рейнольдс Дж., Хаузер Ч. *орто*-Нітроацетофенон. В кн.. Синтези органічних препаратів. – Закордонна література. – 1953. – С. 370-372.
- 48.Skita A., Meyer W. A. Über die Herstellung und Anwendung kolloider Platinmetalle. Katalytische Hydrierung ungesättigter Stoffe. VII / *Berichte.* – Vol. 45, No 3. – S. 3579-3589.
- 49.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. Het. Chem.* – 2017. – Vol.54, No 4. – P. 2242-2257.
- 50.US Patent 4 379 929 / 4(1H)-oxocinnoline-3-carboxylic acid derivatives // Conrad R.A., White W.A. – 1983. – Example 9. - P. 5.