

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

ARMINAS URBONAVIČIUS

1-FENIL-1*H*-PIRAZOLO CHALKONŲ
SINTEZĖ, REAKCIJOS IR SAVYBĖS

Daktaro disertacija
Gamtos mokslai, chemija (N 003)

2024, Kaunas

Disertacija rengta 2019–2024 metais Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakultete, Organinės chemijos katedroje.

Mokslinis vadovas:

Vyresn. m. d. dr. Sonata Krikštolė (Kauno technologijos universitetas, gamtos mokslai, chemija, N 003).

Mokslinis konsultantas:

prof. dr. Eglė Arbačiauskienė (Kauno technologijos universitetas, gamtos mokslai, chemija, N 003).

Redagavo: anglų kalbos redaktorius dr. Armandas Rumšas (leidykla „Technologija“), lietuvių kalbos redaktorė Aurelija Gražina Rukšaitė (leidykla „Technologija“).

Chemijos mokslo krypties disertacijos gynimo taryba:

prof. dr. Vytautas Getautis (Kauno technologijos universitetas, gamtos mokslai, chemija, N 003) – **pirmininkas**;

vyresn. m. d. dr. Marytė Daškevičienė (Kauno technologijos universitetas, gamtos mokslai, chemija, N 003);

vyr. m. d. dr. Linas Labanauskas (Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Fizinių ir technologijos mokslų centras, gamtos mokslai, chemija, N 003);

doc. dr. Jolanta Rousseau (Artua universitetas, Prancūzija, gamtos mokslai, chemija, N 003);

dr. Ingrida Tumosienė (Kauno technologijos universitetas, gamtos mokslai, chemija, N 003).

Disertacija bus ginama viešame Chemijos mokslo krypties disertacijos gynimo tarybos posėdyje 2024 m. birželio 18 d. 14 val. Kauno technologijos universiteto Rektorato salėje.

Adresas: K. Donelaičio g. 73-402, Kaunas, Lietuva.

Tel. (+370) 608 28 527; el. paštas doktorantura@ktu.lt

Disertacija išsiųsta 2024 m. gegužės 17 d.

Su disertacija galima susipažinti interneto svetainėje <http://ktu.edu> ir Kauno technologijos universiteto bibliotekoje (Gedimino g. 50, Kaunas LT-44239).

© A. Urbonavičius, 2024

KAUNAS UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

ARMINAS URBONAVIČIUS

SYNTHESIS, REACTIONS AND PROPERTIES
OF 1-PHENYL-1*H*-PYRAZOLE CHALCONES

Doctoral dissertation
Natural Sciences, Chemistry (N 003)

2024, Kaunas

This doctoral dissertation was prepared at Kaunas University of Technology, Faculty of Chemical Technology, Department of Organic Chemistry during the period of 2019–2024.

Scientific Supervisor:

Senior Researcher Dr. Sonata Krikštolė (Kaunas University of Technology, Natural Sciences, Chemistry N 003).

Scientific Advisor:

Prof. Dr. Eglė Arbačiauskienė (Kaunas University of Technology, Natural Sciences, Chemistry N 003).

Edited by: English language editor Dr. Armandas Rumšas (Publishing House *Technologija*), Lithuanian language editor Aurelija Gražina Rukšaitė (Publishing House *Technologija*).

Dissertation Defence Board of Chemistry Science Field:

Prof. Dr. Vytautas Getautis (Kaunas University of Technology, Natural Sciences, Chemistry, N 003) – **chairperson**;

Senior Researcher Dr. Marytė Daškevičienė (Kaunas University of Technology, Natural Sciences, Chemistry, N 003);

Chief Researcher Dr. Linas Labanauskas (State Research Institute Center for Physical Sciences and Technology, Natural Sciences, Chemistry, N 003)

Assoc. Prof. Dr. Jolanta Rousseau (University of Artois, France, Natural Sciences, Chemistry, N 003);

Dr. Ingrida Tumosienė (Kaunas University of Technology, Natural Sciences, Chemistry, N 003).

The official defence of the dissertation will be held at 2 p.m. on 18 June, 2024 at the public meeting of the Dissertation Defence Board of Chemistry Science Field in Rectorate Hall at Kaunas University of Technology.

Address: K. Donelaičio 73-402, LT-44249 Kaunas, Lithuania.

Phone (+370) 608 28 527; email doktorantura@ktu.lt

The doctoral dissertation was sent out on 17 May, 2024.

The doctoral dissertation is available on the internet at <http://ktu.edu> and at the library of Kaunas University of Technology (Gedimino 50, Kaunas LT-44239, Lithuania).

© A. Urbonavičius, 2024

TURINYS

LENTELIŲ SĄRAŠAS.....	8
PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS.....	9
SCHEMŲ SĄRAŠAS	11
SANTRUMPŲ IR TERMINŲ SĄRAŠAS	16
ĮVADAS	18
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	21
1.1. Natūralūs chalkonų šaltiniai	21
1.2. Heteroaromatiniai hibridiniai chalkonai	23
1.3. Chalkonų sintezės būdai	24
1.3.1. Claiseno ir Schmidto kondensacijos reakcija	25
1.3.1.1. Claiseno ir Schmidto kondensacijos reakcija bazinėmis sąlygomis.....	25
1.3.1.2. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant žaliosios chemijos principus.....	35
1.3.1.3. Claiseno ir Schmidto kondensacijos reakcija rūgštinėmis sąlygomis	41
1.3.2. Chalkonų sintezė naudojant gerai žinomas strategijas	41
1.3.2.1. Chalkonų sintezė naudojant Suzuki kryžminio jungimo reakciją	41
1.3.2.2. Chalkonų sintezė naudojant Hecko reakciją.....	42
1.3.2.3. Chalkonų sintezė naudojant Wittigo reakciją	42
1.3.2.4. Chalkonų sintezė naudojant Julia-Kocienski olefinaciją.....	44
1.3.2.5. Chalkonų sintezė panaudojant Friedelio ir Craftso acilinimo sąlygas.....	44
1.3.3. Chalkonų sintezė naudojant kitas reakcijas	45
1.3.4. Z-chalkonų sintezė.....	48
1.4. Chalkonų cheminės savybės.....	49
1.4.1. Chalkonų oksidacija	49
1.4.1.1. Algaro, Flynno ir Oyamados oksidacija	49
1.4.1.2. Chalkonų epoksidacija.....	49
1.4.2. Chalkonų prijungimo reakcijos	50
1.4.2.1. Michaelio prijungimo reakcija.....	50
1.4.2.2. Brominimo reakcija	50

1.4.2.3.	Dielso ir Alderio reakcija.....	50
1.4.2.4.	Jungimas su aminotiofenoliais ir fenilendiaminiais.....	51
1.4.2.5.	Chalkonų jungimas su chlorbenzenu.....	51
1.4.2.6.	Chalkonų jungimas su natrio cianidu.....	52
1.4.2.7.	Chalkonų jungimas su tiocianatais.....	52
1.4.3.	Redukcijos reakcijos.....	52
1.4.4.	Kondensacijos reakcijos.....	53
1.4.5.	Ciklizacijos reakcijos.....	54
1.5.	Literatūros apžvalgos apibendrinimas.....	54
2.	TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS.....	55
2.1.	Fenil-pirazolo chalkonų sintezė.....	55
2.1.1.	1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilacetato ir 1-(1-fenil-3-hidroksi-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)etan-1-ono sintezė.....	55
2.1.2.	(<i>E</i>)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(hetero)arilprop-2-en-1-onų sintezė.....	56
2.1.3.	(<i>E</i>)-1-aril-3-(3-benziloksi-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-prop-2-en-1-onų sintezė.....	59
2.1.4.	Pirazol-chalkonų darinių BMR analizė.....	61
2.2.	Pirazolo-chalkonų panaudojimas pirazoliloksazolo darinių sintezėje.....	63
2.3.	Flavonolių analogų sintezė.....	66
2.3.1.	Pirano[2,3- <i>c</i>]pirazol-4(2 <i>H</i>)-onų sintezė.....	66
2.3.2.	Hidroksipirano[2,3- <i>c</i>]pirazol-4(2 <i>H</i>)-onų alkilavimo reakcijos.....	69
2.4.	Flavonolio darinių sintezė pritaikant Pd katalizuojamas reakcijas.....	70
2.5.	Flavonolių ir jų darinių BMR tyrimas.....	73
2.6.	Rentgeno spindulių difraktometrijos tyrimas.....	77
2.7.	Flavonolių UV tyrimas.....	78
2.8.	Tyrimų ir jų aptarimo apibendrinimas.....	85
3.	EKSPERIMENTINĖ DALIS.....	86
4.	PAGRINDINIAI REZULTATAI IR IŠVADOS.....	121
5.	SUMMARY.....	123
	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	160
	CURRICULUM VITAE.....	177

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	178
PRIEDAI	180
PADĖKA	184

LENTELIŲ SĄRAŠAS

2.1 lentelė. 1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilacetato sintezės sąlygų parinkimas.....	55
2.2 lentelė. Junginio 43 sintezės sąlygų parinkimas.....	64
2.3 lentelė. Junginio 50 sintezės sąlygų parinkimas.....	67
2.4 lentelė. Reikšmingi 6-(hetero)aril-2-fenil-5-hidroksipirano[2,3- <i>c</i>]pirazol-4(2 <i>H</i>)-onų 50-59 ¹ H ir ¹³ C BMR spektro duomenys DMSO- <i>d</i> ₆ (δ m. d.) tirpiklyje.....	74
2.5 lentelė. Junginių 50-57 absorbcijos (λ_{abs} absorbcijos maksimume ir ϵ), fluorescencijos emisijos ($\lambda^{\text{N*}}_{\text{em}}$, $\lambda^{\text{T*}}_{\text{em}}$, santykis $I_{\text{N*}}/I_{\text{T*}}$ ir kvantinė išeiga Φ_f) parametrai ir Stokso poslinkiai metanolyje (MeOH) (* λ_{ex} = 380 nm).....	79
2.6 lentelė. Junginių 50-57 absorbcijos (λ_{abs} absorbcijos maksimume ir ϵ), fluorescencijos emisijos ($\lambda^{\text{N*}}_{\text{em}}$, $\lambda^{\text{T*}}_{\text{em}}$, santykis $I_{\text{N*}}/I_{\text{T*}}$ ir kvantinė išeiga Φ_f) parametrai ir Stokso poslinkiai aprotoniniuose tirpikliuose (^a THF, ^b DMF ir ^c toluenas) (* λ_{ex} = 380 nm).....	82
2.7 lentelė. Junginių 60, 65, 71 ir 72 absorbcijos (λ_{abs} absorbcijos maksimume ir ϵ), fluorescencijos emisijos ($\lambda^{\text{N*}}_{\text{em}}$, $\lambda^{\text{T*}}_{\text{em}}$ ir kvantinė išeiga Φ_f) parametrai ir Stokso poslinkiai tetrahidrofurane (THF) (* λ_{ex} = 340 nm).....	84
2.8 lentelė. Junginių 63 ir 65 absorbcijos (λ_{abs} absorbcijos maksimume ir ϵ) tetrahidrofurane (THF).....	84
Table 5.1. Optimization of the synthesis of 1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl acetate.....	125
Table 5.2. Optimization of compound 43	134
Table 5.3. Table of optimization for compound 50	137
Table 5.4. Relevant ¹ H and ¹³ C NMR spectral data of 6-(hetero)aryl-5-hydroxy-2-phenylpyrano[2,3- <i>c</i>]pyrazol-4(2 <i>H</i>)-ones 50-59 in DMSO- <i>d</i> ₆ (δ in ppm).....	144
Table 5.5. Absorption (λ_{abs} of the absorption maxima and ϵ), fluorescence emission ($\lambda^{\text{N*}}_{\text{em}}$, $\lambda^{\text{T*}}_{\text{em}}$, ratio $I_{\text{N*}}/I_{\text{T*}}$ and quantum yield Φ_f) parameters, and Stokes shifts for compounds 50-57 in MeOH (* λ_{ex} = 380 nm).....	150
Table 5.6. Absorption (λ_{abs} absorption maxima and ϵ), fluorescence emission ($\lambda^{\text{N*}}_{\text{em}}$, $\lambda^{\text{T*}}_{\text{em}}$, ratio $I_{\text{N*}}/I_{\text{T*}}$, and quantum yield Φ_f) parameters, and Stokes shifts for 50-57 in aprotic solvents (^a THF, ^b DMF, and ^c toluene) (* λ_{ex} = 380 nm).....	153
Table 5.7. Absorption (λ_{abs} absorption maxima and ϵ), fluorescence emission (λ_{em} , and quantum yield Φ_f) parameters, and Stokes shifts for 60, 65, 71 , and 72 in THF solvent (* λ_{ex} = 340 nm).....	155
Table 5.8. Absorption (λ_{abs} absorption maxima and ϵ) of compounds 63 and 65 in THF.....	155

PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS

1.1 pav. <i>E</i> ir <i>Z</i> chalkono izomerai.....	21
1.2 pav. Gamtoje aptinkami klasikiniai chalkonai.....	22
1.3 pav. Gamtoje aptinkami chalkonai hibridai.....	22
1.4 pav. Sintetiniai heteroaromatiniai chalkonų dariniai.....	24
2.1 pav. Junginio 22 cheminiai poslinkiai ¹ H BMR (<i>kursyvas</i>), ¹³ C BMR ir ¹⁵ N BMR (paryškintasis) ir atitinkamos ¹ H- ¹³ C HMBC, ¹ H- ¹³ C H2BC, ¹ H- ¹⁵ N HMBC, ¹ H- ¹ H NOESY ir 1,1-ADEQUATE sąveikos.....	62
2.2 pav. Junginio 33 cheminiai poslinkiai ¹ H BMR (<i>kursyvas</i>), ¹³ C BMR ir ¹⁵ N BMR (paryškintasis) ir atitinkamos ¹ H- ¹³ C HMBC, ¹ H- ¹³ C H2BC, ¹ H- ¹⁵ N LR-HSQMBC ir ¹ H- ¹ H NOESY sąveikos.....	63
2.3 pav. Junginio 47 sąveikos.....	65
2.4 pav. Reikšmingos junginių 50 (DMSO- <i>d</i> ₆), 60 (DMSO- <i>d</i> ₆) ir 71 (CDCl ₃ - <i>d</i> ₆) ¹ H- ¹³ C HMBC, ¹ H- ¹³ C LR-HSQMBC, ¹ H- ¹³ C H2BC, ¹ H- ¹⁵ N HMBC, ¹ H- ¹ H NOESY ir 1,1-ADEQUATE sąveikos, taip pat ir ¹ H BMR (<i>kursyvas</i>), ¹³ C BMR ir ¹⁵ N BMR (paryškintasis) cheminiai poslinkiai.....	75
2.5 pav. Reikšmingos junginių 57 (DMSO- <i>d</i> ₆), 61 (DMSO- <i>d</i> ₆) ir 63 (DMSO- <i>d</i> ₆) ¹ H- ¹³ C HMBC, ¹ H- ¹³ C LR-HSQMBC, ¹ H- ¹³ C H2BC, ¹ H- ¹⁵ N HMBC, ¹ H- ¹ H NOESY ir 1,1-ADEQUATE sąveikos, taip pat ir ¹ H BMR (<i>kursyvas</i>), ¹³ C BMR ir ¹⁵ N BMR (paryškintasis) cheminiai poslinkiai.....	76
2.6 pav. Junginio 61 ORTEP vaizdas: (a) asimetrinis vienetas; (b) kristalinė gardelė ir vandeniliniai ryšiai.....	78
2.7 pav. (a) Junginių 50-57 UV–vis absorbcijos spektras metanolyje (MeOH); (b) junginių 50-57 fluorescencijos emisijos spektras ($\lambda_{\text{ex}} = 380$ nm) metanolyje (MeOH).....	79
2.8 pav. ESIPT proceso iliustracija junginyje 50	80
2.9 pav. (a) Junginių 50-57 UV–vis absorbcijos spektras aprotoniniuose tirpikliuose (^a THF, ^b DMF ir ^c toluenas); (b) junginių 50-57 fluorescencijos emisijos spektras ($\lambda_{\text{ex}} = 380$ nm) aprotoniniuose tirpikliuose (^a THF, ^b DMF ir ^c toluenas).....	82
2.10 pav. (a) Junginių 60, 65, 71 ir 72 UV–vis absorbcijos spektras tetrahidrofurane (THF); (b) junginių 60, 65, 71 ir 72 fluorescencijos emisijos spektras ($\lambda_{\text{ex}} = 340$ nm) tetrahidrofurane (THF).....	83
2.11 pav. Junginių 61 ir 63 UV–vis absorbcijos spektras tetrahidrofurane (THF).....	84
Fig. 5.1. Relevant ¹ H- ¹³ C HMBC, ¹ H- ¹³ C H2BC, ¹ H- ¹⁵ N HMBC, ¹ H- ¹ H NOESY and 1,1-ADEQUATE correlations and ¹ H NMR (<i>italics</i>), ¹³ C NMR and ¹⁵ N NMR (bold) chemical shifts of compound 22	132

Fig. 5.2. Relevant ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C H2BC, ^1H - ^{15}N LR-HSQMBC and ^1H - ^1H NOESY correlations and ^1H NMR (<i>italics</i>), ^{13}C NMR and ^{15}N NMR (bold) chemical shifts of compound 33	133
Fig. 5.3. Correlations of compound 47	136
Fig. 5.4. Relevant ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C LR-HSQMBC, ^1H - ^{13}C H2BC, ^1H - ^{15}N HMBC, ^1H - ^1H NOESY, and 1,1-ADEQUATE correlations, as well as ^1H NMR (<i>italics</i>), ^{13}C NMR, and ^{15}N NMR (bold) chemical shifts of compounds 50 (DMSO- d_6), 60 (DMSO- d_6), and 71 (CDCl ₃).....	145
Fig. 5.5. Relevant ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C LR-HSQMBC, ^1H - ^{13}C H2BC, ^1H - ^{15}N HMBC, ^1H - ^1H NOESY, and 1,1-ADEQUATE correlations, as well as ^1H NMR (<i>italics</i>), ^{13}C NMR, and ^{15}N NMR (bold) chemical shifts of compounds 57 (DMSO- d_6), 61 (DMSO- d_6), and 63 (DMSO- d_6).....	147
Fig. 5.6. ORTEP view of compound 61 : (a) asymmetric unit; (b) crystal cell and hydrogen bonds.....	149
Fig. 5.7. (a) UV-vis absorption spectra of compounds 50–57 in MeOH; (b) fluorescence emission spectra ($\lambda_{\text{ex}} = 380$ nm) of compounds 50–57 in MeOH.....	150
Fig. 5.8. Depiction of the ESIPT process in 50	151
Fig. 5.9. (a) UV-vis absorption spectra of compounds 50–57 in aprotic solvents; (b) fluorescence emission spectra ($\lambda_{\text{ex}} = 380$ nm) of compounds 50–57 in aprotic solvents (^a THF, ^b DMF, and ^c toluene).....	153
Fig. 5.10. (a) UV-vis absorption spectra of compounds 60 , 65 , 71 , and 72 in THF solvent; (b) fluorescence emission spectra ($\lambda_{\text{ex}} = 340$ nm) of compounds 60 , 65 , 71 , and 72 in THF solvent.....	154
Fig. 5.11. UV-vis electronic absorption spectra of compounds 61 and 63 in THF.....	155

SCHEMŲ SĄRAŠAS

1.1 schema. Chalkonų, flavanoliu ir auronų biosintezė.....	23
1.2 schema. Benzenkarbaldehidas ir metilketonas kondensuojami katalizatoriumi...	25
1.3 schema. Feroceno chalkono sintezė.....	25
1.4 schema. Chalkono turinčio ciano pakaitą α -pozicijoje sintezė.....	26
1.5 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacijos reakcija panaudojant ličio bis(trimetilsilil)amidą kaip bazę.....	26
1.6 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacijos reakcija panaudojant natrio nitrato natūralaus fosfato (NF) mišinį kaip bazę.....	26
1.7 schema. Pirolilchalkono sintezė.....	27
1.8 schema. Furiilchalkono sintezė.....	27
1.9 schema. Tienilchalkono sintezė.....	27
1.10 schema. Piridilchalkonų sintezė.....	28
1.11 schema. 1,3-tiazolilchalkonų sintezė.....	28
1.12 schema. Indolilchalkonų sintezė.....	28
1.13 schema. Tiazolilchalkonų sintezė.....	29
1.14 schema. Benzofuranochalkonų sintezė.....	29
1.15 schema. (<i>E</i>)-1-fenil-3-(1 <i>H</i> -pirol-2-il)prop-2-en-1-ono sintezė.....	30
1.16 schema. Furanochalkonų sintezė.....	30
1.17 schema. morfolinil- ir pirazol- fragmentus turinčių chalkonų sintezė.....	31
1.18 schema. Junginių 44 ir 45 sintezė.....	31
1.19 schema. Indolochalkonų sintezė.....	32
1.20 schema. Karbazolchalkonų sintezė.....	32
1.21 schema. Chinolinchalkonų sintezė.....	32
1.22 schema. pirolil-tianilchalkono sintezė.....	33
1.23 schema. Tiazolilfuriilchalonų sintezė.....	33
1.24 schema. Karbazolchalkonų sintezė.....	33
1.25 schema. piridil-chinoksazolilchalkono sintezė.....	33
1.26 schema. Pirolizinilpirolilchalkono ir šalutinio junginio 65 sintezė.....	34
1.27 schema. Bischalkonų hibridų 67-69 sintezė.....	34
1.28 schema. Bischalkono hibrido 72 sintezė.....	35

1.29 schema. Bisfenilchalkono 74 sintezė.....	35
1.30 schema. Bistienil- ir bisfuralchalkonų hibridų sintezė.....	35
1.31 schema. Bischalkonų hibridų 79 a-h sintezė.....	36
1.32 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis reakciją vykdant 10 % natrio šarmo vandeniniame tirpale.....	37
1.33 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis reakciją vykdant vandeniniame 2 mol % natrio šarmo tirpale.....	37
1.34 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis reakciją vykdant glicerolyje.....	37
1.35 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant mikrobangų reaktorių.....	37
1.36 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant ultragarsą.....	38
1.37 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant ultragarsą ir betirpiles sąlygas.....	38
1.38 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant ultragarsą kambario temperatūroje.....	39
1.39 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant mechanocheminį susmulkinimo procesą.....	39
1.40 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant ultragarsą 15 min.....	39
1.41 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant tėkmės reaktorių.....	40
1.42 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis gaunant pirolo piridilochalkono darinius mikrobangų reaktoriuje.....	40
1.43 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis reakciją vykdant labai trumpą laiką mikrobangų reaktoriuje.....	41
1.44 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis reakciją vykdant mikrobangų reaktoriuje.....	41
1.45 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacijos reakcija rūgštinėmis sąlygomis.....	42
1.46 schema. Chalkonų sintezė naudojant Suzuki kryžminio jungimo reakciją.....	43
1.47 schema. Chalkonų sintezė naudojant Hecko reakciją.....	43
1.48 schema. Chalkonų sintezė naudojant Wittigo reakciją.....	44
1.49 schema. Įvairių kondesuotų chalkonų sintezė.....	45

1.50 schema. Chalkonų sintezė naudojant Julia-Kocienski olefinaciją.....	45
1.51 schema. Chalkonų gavimas naudojant Friedelio ir Craftso acilinimą.....	46
1.52 schema. Benzoilchloridų ir kalio stirltrifluoroboratų kryžminio jungimo reakcija.....	46
1.53 schema. Paladžiu katalizuojama jungimo reakcija.....	47
1.54 schema. Sidabru katalizuojama dvigubo dekarboksilinimo ir kryžminio jungimo reakcija.....	47
1.55 schema. Chalkonų gavimas katalizuojamas paladžiu, panaudojant arilrūgštis ir 1-fenilpropan-1-oną.....	48
1.56 schema. Chalkonų gavimas panaudojant foto-Fries persigrupavimą.....	48
1.57 schema. Chalkonų gavimas jungiant aldehidus ir fenilacetenus.....	48
1.58 schema. Chalkonų gavimas jungiant ketonus su alkoholiais.....	49
1.59 schema. Z-chalkonų sintezė.....	49
1.60 schema. Pirazolo Z-chalkonų sintezė.....	50
1.61 schema. Furano Z-chalkonų sintezė.....	50
1.62 schema. AFO reakcija.....	51
1.63 schema. Chalkonų epoksidacijos reakcija.....	51
1.64 schema. Chalkonų Michaelio prijungimo reakcija.....	52
1.65 schema. Chalkono brominimo reakcija.....	52
1.66 schema. Dielso ir Alderio reakcija dviem skirtingais metodais.....	52
1.67 schema. Chalkono jungimas su <i>o</i> -aminotiofenoliais.....	53
1.68 schema. Chalkono jungimas su <i>o</i> -fenilendiaminiais.....	53
1.69 schema. Chalkonų jungimas su chlorbenzenu.....	54
1.70 schema. β -cianoketono sintezė.....	54
1.71 schema. β -tiocianoketono sintezė.....	54
1.72 schema. Chalkonų redukcijos reakcijos.....	55
1.73 schema. Chalkonų darinių kondensacija naudojant mikrobangas.....	55
1.74 schema. Chalkonų ciklizacija naudojant ZSM-5 katalizatorius.....	56
2.1 schema. 1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilacetato sintezė.....	57
2.2 schema. 1-(1-fenil-3-hidroksi-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)etan-1-ono sintezė.....	58
2.3 schema. (<i>E</i>)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(hetero)arilprop-2-en-1-onų sintezė.....	59

2.4 schema. Šalutinio junginio 20 ir tikslinių junginių 19, 21 sintezė.....	60
2.5 schema. (E)-1-(3-alkoksi-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(hetero)arilprop-2-en-1-onų 22-30 sintezė.....	61
2.6 schema. (E)-1-aril-3-[(3-benziloksi)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]prop-2-en-1-onų sintezė.....	62
2.7 schema. (E)- 1-aril-3-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onų sintezė.....	63
2.8 schema. Junginių [42] ir 43 sintezė.....	66
2.9 schema. Junginių 43-46 sintezė.....	67
2.10 schema. ¹⁵ N žymėtų 1,2-oksazolų 48 ir 49 sintezė ir sąveikos.....	68
2.11 schema. Junginių 50-59 sintezė.....	71
2.12 schema. Tikėtinas AFO reakcijos mechanizmas.....	72
2.13 schema. Junginio 60 sintezė.....	72
2.14 schema. Galimas junginio 61 susidarymo mechanizmas.....	73
2.15 schema. Junginio 62 sintezė.....	73
2.16 schema Junginių 65-72 sintezė.....	75
2.17 schema Junginio 73 sintezė.....	76
2.18 schema. Junginių 57 (DMSO- <i>d</i> ₆), 61 (DMSO- <i>d</i> ₆), 74 (TFA- <i>d</i>) ir 75 (TFA- <i>d</i>) ¹⁵ N BMR (paryškintasis) cheminiai poslinkiai.....	81
Scheme 5.1. Synthesis of 1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl acetate.....	133
Scheme 5.2. Synthesis of 1-(3-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)ethan-1-one.....	134
Scheme 5.3. Synthesis of (E)-1-(3-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(hetero)arylprop-2-en-1-ones.....	135
Scheme 5.4. Synthesis of compounds 19-21	136
Scheme 5.5. Synthesis of compounds 22-30	137
Scheme 5.6. Synthesis of (E)-3-(3-benzyloxy-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-arylprop-2-en-1-ones.....	138
Scheme 5.7. Synthesis of (E)-3-(3-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-phenylprop-2-en-1-ones.....	139
Scheme 5.8. Synthesis of compounds [42] and 43	141
Scheme 5.9. Synthesis of compounds 43-46	143
Scheme 5.10. Synthesis and correlations of ¹⁵ N -labeled 1,2-oxazoles 48 and 49	144

Scheme 5.11. Synthesis of compounds 50–59	147
Scheme 5.12. Probable reaction mechanism of AFO.....	148
Scheme 5.13. Synthesis of compound 60	148
Scheme 5.14. A possible mechanism for the formation of compound 61	149
Scheme 5.15. Synthesis of compound 62	149
Scheme 5.16. Synthesis of compounds 65–72	152
Scheme 5.17 Synthesis of compound 73	152
Scheme 5.18. ¹⁵ N NMR (bold) chemical shifts of compounds 57 (DMSO- <i>d</i> ₆), 61 (DMSO- <i>d</i> ₆), 74 (TFA- <i>d</i>), and 75 (TFA- <i>d</i>).....	157

SANTRUMPŲ IR TERMINŲ SĄRAŠAS

[bmim]BF ₄	1-butil-3-metilimidazolio tetrafluoroboratas
[bmim]SCN	1-butil-3-metilimidazolio tiocianatas
¹ H BMR	protoninis branduolių magnetinis rezonansas
¹³ C BMR	anglies ¹³ C izotopo branduolių magnetinis rezonansas
Ac ₂ O	acto rūgšties anhidridas
ACP	enoil-acilo nešiklio baltymas
AFO	Algaro, Flynno ir Oyamados reakcija
Asn	asparagino aminorūgštis
AURS	fermentas auro sintazė
Bn	benzil
CAE	chiralinis azakrauneteris
CDCl ₃	deuteruotas chloroformas
CHI	fermentas chalkono sintazė
Chin	chinolinas
CHR	chalkono reduktazė
CHS	chalkono sintazė
CNS	centrinė nervų sistema
CoA	kofermentas A
CSD	Kembridžo struktūrinė duomenų bazė (angl. Cambridge Structural Database)
Cys	cisteino aminorūgštis
Cu@DBM@ASMNPs	silicio dioksidu dengtas magnetinis nanokatalizatorius, turintis vario joną
Cp	ciklopentalenilo jonas
DBU	diazobicikloundecenas
DCM	dichlormetanas, metileno chloridas
DME	1,2-dimetoksietanas
DMF	dimetilformamidas
DMSO	dimetilsulfoksidas
Dp	1,2-dihidropentalenilo jonas
His	histidino aminorūgštis
Ind	indenilo jonas
k. t.	kambario temperatūra
KO ^t Bu	kalio <i>tret</i> -butoksidas
LiHDMS	ličio bis(trimetilsilil)amidas
Naph	naftalenas
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimidas
PdCl ₂ (dtbpf)	[1,1'-bis(di- <i>tret</i> -butilfosfino)feroceno]dichlorpaladis
Pd(OAc) ₂	paladžio acetatas
Pd(OAc) ₂ /PCp ₃ ·HBF ₄	paladžio acetatas komplekse su ciklopentilfosfino hidrofluorboratu
Ph	fenil
Phe	fenilalanino aminorūgštis

Pyr	piridinas
PKS	poliketidų sintazė
PPh ₃	trifenilfosfinas
PTA	1,3,5-triazo-7-fosfaadamantanas
PTSA	<i>p</i> -toluensulfono rūgštis
Pz	pirazolas
TBATB	tetrabutilamonio tribromidas
TBDPSO	<i>tert</i> -butildifenilsilil-
TEA	triethylaminas
TFA	trifluoracto rūgštis
Tf ₂ O	trifluormetansulfonanhidridas
TGA	tioglikolio rūgštis
Th	tiofenas
THF	tetrahidrofuranas
TsNHOH	<i>N</i> -hidroksi-4-toluensulfonamidas
X-Phos	fosfino ligandas
ZSM-5	aliumosilikatinis pentasilinis ceolitas (Zeolite Socony
Mobil-5)	

IVADAS

Chalkonai yra gamtoje aptinkami junginiai, priklausantys flavonoidų šeimai, randami daržovėse, vaisiuose ir kituose augaluose [1]. Dauguma literatūros šaltinių, vartodami terminą „chalkonas“, nurodo į junginius, turinčius α,β -nesotųjį ketoną. Chalkonų šeimos junginiai pasižymi plačia struktūros įvairove, pagal struktūrą juos galima suskirstyti į dvi grupes: paprastus, arba klasikinius, chalkonus ir hibridinius chalkonus. Chalkonų šeimos junginiai kelia susidomėjimą ne vien dėl sintetinių ar biosintetinių galimybių, bet ir dėl biologinio aktyvumo. Jų terapinis pritaikymas siekia tūkstančius metų naudojant augalus ir iš jų pagamintus tepalus, ištraukas, mikstūras uždegimams, diabetui ar net vėžiui gydyti [2–5]. Per paskutinius 40 metų buvo atrasta nemažai natūralių chalkonų, pasižyminčių priešvėžinėmis [6–9], antimaliarinėmis [10, 11], antibakterinėmis [12–14], priešūždegiminėmis [15, 16], antiretrovirusinėmis [17], antihiperглиkeminėmis [18], tirozinkinazę inhibuojančiomis savybėmis [19].

Nuo šio tūkstantmečio pradžios ir ypač paskutinį dešimtmetį yra suaktyvėjusi heteroaromatinių chalkonų sintezė. Sukuriama vis daugiau naujų molekulių, pasižyminčių plačiu pritaikymu medicinoje ir pramonėje. Literatūroje galima rasti, kad chalkonai su heteroaromatiniiais fragmentais, tokiais kaip pirazolas, piridinas, oksazolas, tiofenas, indolas ir kiti, gali būti potencialios vaistinės medžiagos. Taip pat chalkono struktūra gali būti pritaikoma ir sudėtingesnių junginių sintezėje. Heteroaromatiniai žiedai, įterpti į chalkono struktūrą, gali pasitarnauti pagerinant jų biologines savybes. Nemažai rinkoje egzistuojančių vaistinių medžiagų molekulių turi heterociklus ir pasižymi priešvėžinėmis, priešūždegiminėmis, antipsichozinėmis, H₂-receptorių agonistinėmis ir kitomis savybėmis [20–26]. Pirazolo žiedas yra vienas pagrindinių heterociklinių žiedų, naudojamų farmacijos srityje [27]. Celekoksibas, Rimonabantas ir Sildenafilis yra geriausiai žinomi vaistai, kurių sudėtyje yra pirazolo žiedas. Žinoma, šis heterociklas yra pritaikomas ir kitose srityse, tokiose kaip agrochemija [28], polimerų [29] ar ligandų kūrimas [30]. Taip pat pirazolo žiedą turinčios molekulės gali pasižymėti ir fluorescencinėmis savybėmis [31, 32].

Chalkonai taip pat yra naudojami ir kaip pradiniai junginiai sudėtingesnių darinių sintezei. Vieni tokių yra flavonoliai. Šie junginiai gamtoje randami kaip iš chalkonų gaunami biosintezės produktai. Flavonoliai yra flavonoidų grupei priklausantys junginiai. Jie gamtoje atsakingi už spalvas ir augalų apsaugą nuo UV [33]. Mokslininkai bando atrasti flavonolių pritaikymą medicinos srityje kuriant priešvėžinius [34, 35], nervinių ląstelių žūtį stabdančius [36] ar širdies kraujagyslių sistemą veikiančius [37, 38] junginius. Taip pat plačiai tiriamos flavonolių fluorescencinės savybės [39, 40].

Darbo tikslas:

Iš 1-fenil-1*H*-pirazol-3-olio susintetinti naujus (*E*)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)-3-(hetero)arilprop-2-en-1-onus ir 2-fenil-6-(hetero)aril-5-hidroksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onus ir jų darinius bei ištirti savybes.

Tiksliui pasiekti iškelti uždaviniai:

1. Iš 4-formil- arba 4-acetil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-olių ir atitinkamų acetofenonų arba karbaldehidų, panaudojus Claiseno ir Schmidto reakcijos sąlygas, susintetinti naujus heterociklinius chalkonus.

2. Ištirti gautų heterociklinių chalkonų reakcijas su hidroksilaminu, nustatyti susidariusių junginių struktūrą.

3. Iš gautų heterociklinių chalkonų, panaudojus Algaro, Flynno ir Oyamados reakcijos sąlygas, gauti pirano[2,3-*c*]pirazolo darinius.

4. Iš 6-aril-2-fenil-5-hidroksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onų, panaudojus Pd-katalizuojamas reakcijas, per tarpinius 2,6-difenil-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-iltrifluormetansulfonatus gauti įvairiai 5-pakeistus pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onus.

5. Ištirti susintetintų junginių fotofizikines savybes.

Darbo mokslinis naujumas

Pirmą kartą iš lengvai prieinamo 1-fenil-1*H*-pirazol-3-olio per keturias reakcijos stadijas susintetinti nauji 6-(hetero)aril-5-hidroksi-2-fenilpirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onai. Šios sintezės metu gauti (*E*)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)-3-(hetero)arilprop-2-en-1-onai buvo panaudoti reakcijose su hidroksilaminu gaunant pirazolizoksazolus. Taip pat buvo susintetinti ¹⁵N žymėti 3/5-(1-fenil-3-metoksi-1*H*-pirazol-4-il)-5/3-fenil-¹⁵N-1,2-oksazolai. Žymėto ¹⁵N atomo įterpimas į azaheterociklus yra svarbus metodas tyrinėjant molekulių struktūras, kuris smarkiai išplečia BMR metodų naudojimo galimybes. Atliekant 5-hidroksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onų *O*-alkinilimo reakcijas gauti 2,6-difenil-5-metoksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onas, 2-fenil-6-(1-metilpiridin-1-*io*-4-il)-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-olatas, 2-fenil-6-(1-metilpiridin-1-*io*-3-il)-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-olatas. Vykdamas 5-trifluormetansulfonato Pd-katalizuojamas reakcijas gauti atitinkami nauji 5-alkenil-, 5-alkinil- ir 5-arilhidroksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onai. Išaugintas gauto junginio 2-fenil-6-(1-metilpiridin-1-*ium*-4-il)-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-olato kristalas ir atliktas rentgeno spindulių difraktometrijos tyrimas. Junginiui suteiktas CCDC-2287991 kodas CSD duomenų bazėje. Naujai susintetinti junginiai papildė organinės chemijos junginių biblioteką, jie potencialiai gali būti panaudojami kuriant sudėtingesnes molekules ir tiriami dėl biologinio aktyvumo. Atlikti junginių fotofizikiniai tyrimai parodė flavonolių gebėjimą fluorescuoti dviguba emisija su dideliu stokso poslinkiu. Šios pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onų struktūros gali būti toliau tyrinėjamos ieškant pritaikymo kaip potencialūs biožymenys.

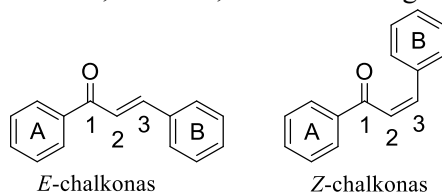
Ginamieji teiginiai:

- 1-fenil-1*H*-pirazol-3-olis kaip pradinis junginys yra tinkamas heteroaromatinių chalkonų – (*2E*)-3-aril-1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onų ir jų analogų bei (*E*)-1-aril-3-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onų ir jų analogų – sintezei.
- (*2E*)-3-aril-1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onų struktūra yra tinkama norint gauti pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onus gpritaikant Algaro, Flynno ir Oyamados reakcijos sąlygas.

3. 6-aril-2-fenil-5-hidroksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onai gali būti panaudoti Pd-katalizuojamose reakcijose gaunant įvairiai 5-pakeistus pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onus per tarpinius 2,6-difenil-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-iltrifluormetansulfonatus.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

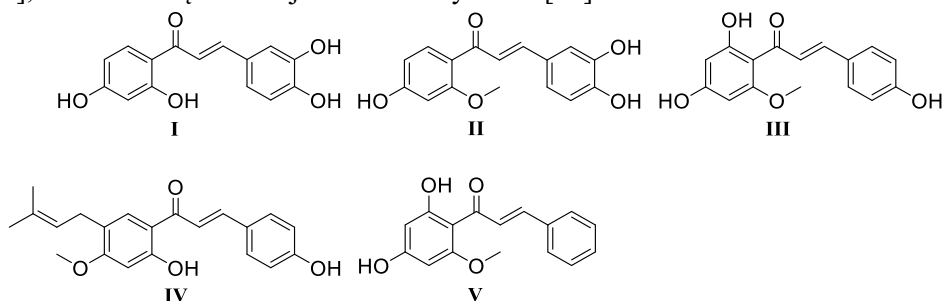
Chalkonai yra gamtoje aptinkami junginiai, priklausantys flavonoidų šeimai, randami daržovėse, vaisiuose ir kituose augaluose [1]. S. Kostaneckis ir J. Tamboras 1899 metais pirmieji publikavo *E*-1,3-difenilprop-2-en-1-ono sintezę ir pavadinimą „chalkonas“ [41]. Nuo tada priimta, jog chalkonai arba chalkonoidai turi 1,3-diaril-2-propen-1-ono struktūrą. Ši struktūra egzistuoja *cis*- (*Z*) ir *trans*- (*E*) izomerų forma, tačiau *transizomeras* yra termodinamiškai stabilesnis [3, 42] (1.1 pav.). Chalkono molekulėje prie karbonilgrupės prijungtas fenilo žiedas įvardinamas kaip A žiedas, o kitas fenilo žiedas – B žiedas [43]. A ir B žiedai gali būti pakeisti heterocikliniais, tokiais kaip: pirazolas, izoksazolas, triazolas, barbitūrinės rūgšties dariniai ir kt.



1.1 pav. *E* ir *Z* chalkono izomerai

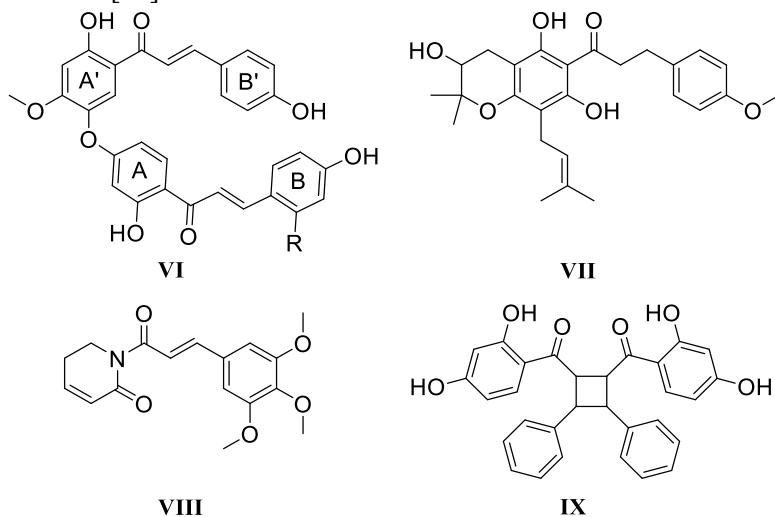
1.1. Natūralūs chalkonų šaltiniai

Dauguma literatūros šaltinių, vartodami terminą „chalkonas“, nurodo į junginius, turinčius α,β -nesočiąją ketono sistemą. Tačiau chalkonų šeimos junginiai pasižymi plačia struktūros įvairove, jų struktūrą galima suskirstyti į dvi grupes: paprastus, arba klasikinius, chalkonus ir chalkonus hibridus. Klasikinių chalkonų junginius galime rasti tokiuose augaluose, kaip *Toxicodendron vernicifluum*, kuris kaupia buteino chalkoną **I** [44, 45], *Biancaea sappan* augalo medienoje galima rasti sappanchalkoną **II** ir 3-deoksisappanchalkoną **III** [46, 47], *Cullen corylifolium* yra bavachalkono **IV** [48], o *Piper aduncum* – cardamonino **V** [49]. Chalkonų šeimos junginiai kelia susidomėjimą ne vien dėl sintetinių ar biosintetinių galimybių, bet ir dėl biologinio aktyvumo. Jų terapinis naudojimas siekia tūkstančius metų naudojant augalus ir iš jų pagamintus tepalus, ištraukas, mikstūras uždegimams, diabetui ar net vėžiui gydyti [2–5]. Per paskutinius 40 metų buvo atrasta nemažai natūralių chalkonų, pasižyminčių priešvėžinėmis [6–9], antimaliarinėmis [10, 11], antibakterinėmis [12–14], priešūždegiminėmis [15, 16], antiretrovirusinėmis [17], antihiperglikeminėmis [18], tirozinkinazę inhibuojančiomis savybėmis [19].



1.2 pav. Gamtoje aptinkami klasikiniai chalkonai

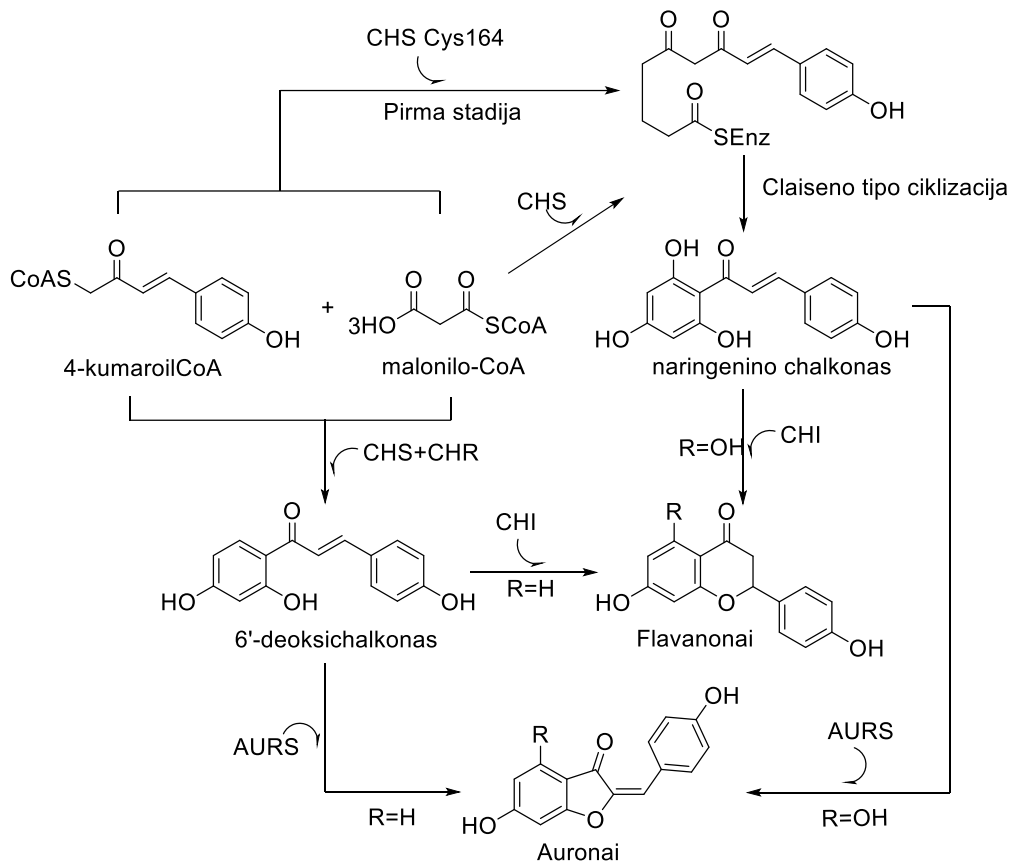
Chalkonai hibridai, tokie kaip bischalkonai, savo struktūroje turi du į vieną molekulę sujungtus chalkono fragmentus. Pavyzdžiui, ruschalkonas **VI**, išgautas iš *Rhus pyroides* augalo, kuris pasižymi ativirusinėmis ir priešvėžinėmis savybėmis [50]. G. Wangas ir kiti [51] išskyrė dihydrochalkonus **VII** iš *Flemingia philippinensis* augalo ir pavadino fleminchalkonais. Ši chalkonų grupė turi redukuotą α,β -nesotųjį dvigubą ryšį. Chalkonus imituojančios molekulės **VIII** ir kondensuoti chalkonai **IX** (1.3 pav.) yra struktūriškai netradiciniai, tačiau turi į α,β -nesotųjį ketoną panašią sistemą. Be to, tokios kondensuotosios struktūros susidarė iš chalkonų per specialius biosintezės kelius [52].



1.3 pav. Gamtoje aptinkami chalkonai hibridai

F. Kreuzaler ir kiti 1972 m. atrado fermentą chalkono sintazę (CHS), kuri priklauso poliketidų sintazės (PKS) superšeimos trečiajam potipiui [53]. CHS yra aukštesniesiems augalams būdingas fermentas, kuris taip pat buvo atrastas ir keliuose žemesniuose augaluose, tokiuose kaip *Marchantia polymorpha* [54]. CHS superšeimos fermentai yra susiję su įvairių antrinių metabolitų, apimančių flavonoidus, stilbenus ir auronus, biosinteze [55]. CHS egzistuoja kaip homodimeras, o kiekvieno monomero dydis yra maždaug 42–45 kDa. Pagrindinės aminorūgštys, randamos aktyviajame fermento centre, yra Cys164, Phe215, His303 ir Asn336. Pastebima, kad šios aminorūgštys randamos visuose CHS ir į CHS panašiuose fermentuose, jų aktyviuosiuose centruose [56]. CHS katalizuojama biosintezė (1.1 schema) prasideda nuo kumaroilgrupės pernešimo nuo 4-kumaroilkofermento A (CoA) į Cys164. Tuo pat metu vyksta poliketido reakcija, kurios metu trys malonilo-CoA suformuoja tarpinį produktą. Po tetraketido suformavimo įvyksta regiospecifinė Claiseno tipo ciklinimo reakcija, kurios rezultatas – naujo žiedo susidarymas, gaunant naringenino chalkoną. Naringenino chalkonas toliau modifikuojamas chalkono reduktazės (CHR) ir CHS fermentų ir gaunamas 6'-deoksinarigeninchalkonas [56–62]. Susidariusius chalkonus toliau modifikuoja chalkono izomerazės (CHI)

fermentas, ir yra gaunami flavonai [56]. Kitame biosintezės kelyje naringenino chalkonai yra paverčiami auronais augalų katecholoksidazės, auronų sintetazės (AURS) būdu [63]. Šis virsmas nuo chalkonų iki flavanonų arba auronų taip pat gali būti gaunamas chemiškai, pavyzdžiui, Algaro, Flynno ir Oyamados reakcijos metu [64].

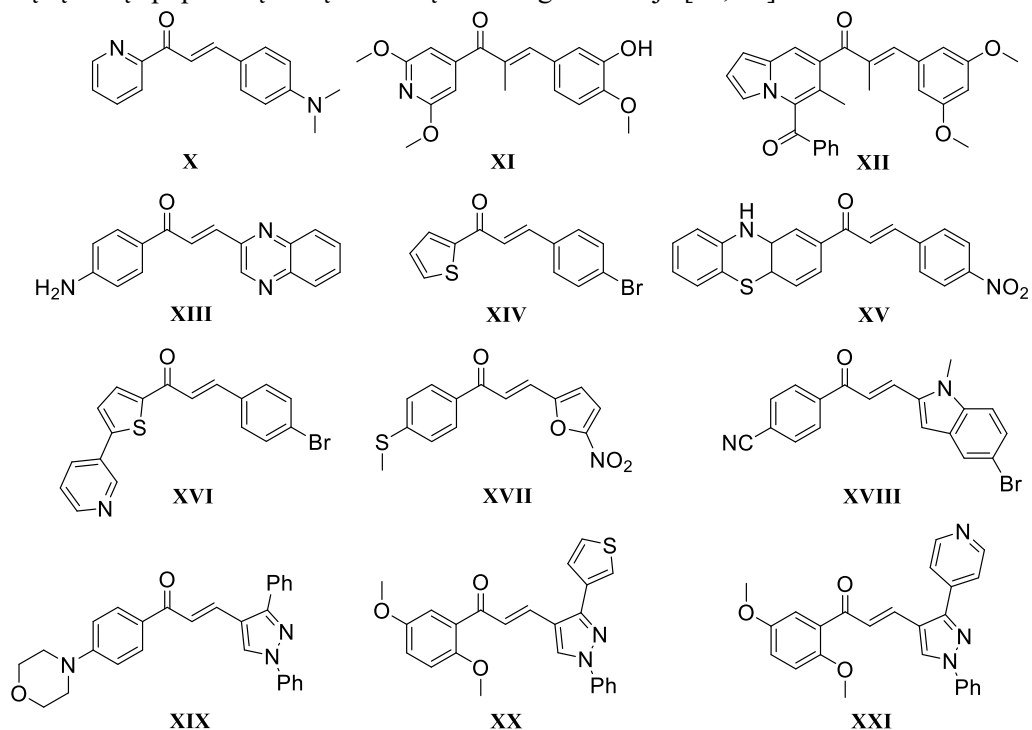


1.1 schema. Chalkonų, flavanolii ir auronų biosintezė

1.2. Heteroaromatiniai hibridiniai chalkonai

Heteroaromatinių chalkonų dariniai užima svarbią vietą kuriant naujas heterociklines molekules. Chalkonai su pakeistais A ir B žiedais pasižymi plačiu pritaikymu įvairiose srityse, tokiose kaip medicina, agrokultūra [65–68] 3D spausdinimas [69] ir kt. Medicininėje chemijoje daug aktyvumu pasižyminčių molekulių turi heterociklus, taip pat tarp sintetinių chalkonų darinių svarbią dalį sudaro heterocikliniai chalkonai [70, 71]. Pavyzdžiui, geromis priešvėžinėmis ir antimikrobinėmis savybėmis pasižymi chalkonas **X**, turintis piridin-2-ilo žiedą [72]. Piridinchalkono darinys **XI** buvo sukurtas kaip potencialus tubulino inhibitorius su antiproliferaciniu poveikiu keletui vėžinių ląstelių [73]. Taip pat buvo matomas priešvėžinis indolizilo junginio **XII** aktyvumas, kuris taip pat sužadino nuo kaspažės priklausomą apoptozę žmogaus limfomos ląstelėse [74]. Kvinoksalinilo darinys **XIII**

yra aktyvus prieš MCF-7 ląstelių liniją [75], tien-2-ilo darinys **XIV** taip pat pasižymi priešvėžiniu poveikiu tiesiosios ar storosios žarnos vėžio ląstelėms, skatindamas jų apoptozę [76]. Chalkonas **XV** tyrimuose parodė puikius rezultatus slopinant acetilcholino ir monoamino oksidazės B fermentus. Tęsiant šio junginio tyrimus galima tikėtis, kad jis bus išstobulintas iki neurodegeneracinėms ligoms gydyti skirto inhibitoriaus [77]. Junginys **XVI** veikia kaip transglutamazės inhibitorius [78]. Pasitelkiant *in silico* modeliavimo metodus, tokius kaip QSAR virtualus skenavimas, buvo sukurtas ir susintetintas junginys **XVII**, kuris, pasižymėjo daug žadančiu poveikiu tuberkuliozės patogenams ir kai kurioms *Mycobacterium tuberculosis* rūšims, atsparioms izoniazidui ir rifampicinui [79]. *In vivo* neselektyviu cikloksigenazės 1 ir 2 inhibuojančiu poveikiu bei priešuždegiminėmis ir antioksidacinėmis savybėmis pasižymėjo indolo pagrindu gautas chalkonas **XVIII** [80]. Grupė pirazolo pagrindu gautų chalkonų pasižymėjo neblogu bioaktyvumu. Junginys **XIX** buvo aktyvus kaip priešuždegiminis agentas, o junginiai **XX** ir **XXI** (1.4 pav.) – kaip chemoterapiniai agentai prieš kepenų karcinomos ląsteles, sukeldami šių ląstelių apoptozinę mirtį G2/M ląstelės augimo fazėje [81, 82].



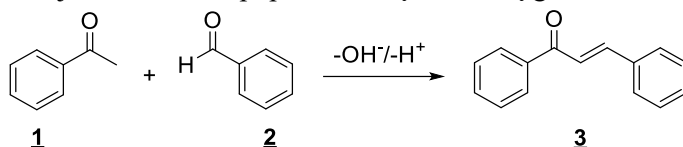
1.4 pav. Sintetiniai heteroaromatiniai chalkonų dariniai

1.3. Chalkonų sintezės būdai

Chalkonų sintezė laboratorinėmis sąlygomis žinoma jau apie 120 metų, ir per tuos metus buvo išvystyta ne viena metodika, kaip gauti šiuos junginius. Pagrindiniai metodai yra: Claiseno ir Schmidto kondensacijos reakcija, kryžminio jungimo reakcijos ir kiti metodai.

1.3.1. Claiseno ir Schmidto kondensacijos reakcija

Claiseno ir Schmidto reakcija pavadinta dviejų tyrinėtojų, R. L. Claiseno [83] ir J. G. Schmidto, vardu [84]. Tai yra procesas, kai benzenkarbaldehidas ir metilketonas kondensuojami katalizatoriumi (1.2 schema). Katalizatorius gali būti stipri bazė ar rūgštis. Bazinės katalizės metu chalkonas formuojasi iš aldolio produkto per enoliatų dehidratacijos mechanizmą, o rūgštinės katalizės atveju jis susidaro per enolių mechanizmą [85]. Šios reakcijos trūkumas yra ilgas reakcijos laikas. Paprastai ši reakcija užtrunka 24–48 val., kol susidaro tikslinis produktas. Taip pat reakcijos metu gali susidaryti šalutinių produktų ar likti nesureagavusių pradinių junginių, dėl to pasunkėja galutinio produkto gryninimas. Šios reakcijos išeigos gali svyruoti nuo 10 % iki beveik kiekybinės 100 % išeigos [85, 86]. Dėl savo paprastumo, ekonomiško ir plataus pritaikymo įvairiems substratams Claiseno ir Schmidto kondensacijos reakcija išlieka viena populiariausių metodikų gaunant chalkonus [87].

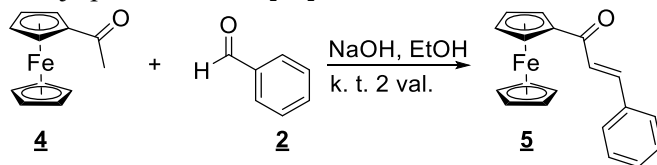


1.2 schema. Benzenkarbaldehidas ir metilketonas kondensuojami katalizatoriumi

1.3.1.1. Claiseno ir Schmidto kondensacijos reakcija bazinėmis sąlygomis

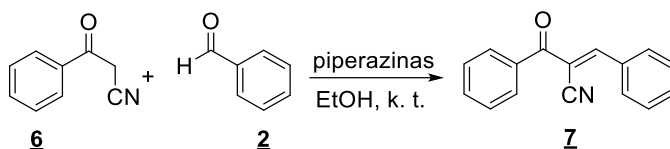
Klasikinė Claiseno ir Schmidto kondensacijos reakcija paprastai vyksta bazinėje aplinkoje naudojant kalio *tert*-butoksidadą, natrio hidroksidą arba kalio hidroksidą metanolyje ar etanolyje kambario temperatūroje. Ši reakcija plačiai naudojama hidroksigrupę fenilzieduose turinčių chalkonų sintezei, paprastai gaunant geras ar puikias išeigas (60–90 %). Žemiau pateikiami keli bazinių reakcijų sąlygų pavyzdžiai gaunant chalkonus.

Q. B. Songas su kolegomis ieškojo naujų organinių metalo molekulių ir susintetino feroceno chalkoną (1.3 schema) naudodami natrio hidroksido bazę kambario temperatūroje per 2 valandas [88].



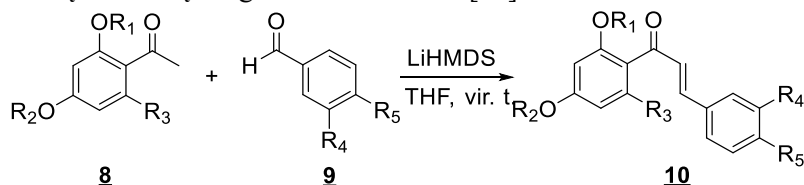
1.3 schema. Feroceno chalkono sintezė

D. Armesto ir kiti tyrinėjo organinių molekulių fotocheminį reaktyvumą. Jie susintetino chalkoną su ciano pakaitu α -pozicijoje (1.4 schema). Produktui gauti buvo panaudotos švelnios sąlygos: piperazinas kaip bazė, etanolis ar metanolis kaip tirpiklis [89].



1.4 schema. Chalkono turinčio ciano pakaitą α -pozicijoje sintezė

J. B. Daskievicius ir kt. panaudojo ličio bis(trimetilsilil)amidą (LiHMDS) kaip bazę kondensacijai katalizuoti (1.5 schema). Reakcijos buvo vykdytos tarp įvairių acetofenonų ir karbaldehydų THF tirpiklyje vieną valandą virimo temperatūroje. Gautų chalkonų išeigos siekė iki 50 %. [90].



a $R_1=R_2=R_3=-H$;

b $R_1=R_2=H$; $R_3=-OH$;

c $R_1=TBDPs$; $R_2=R_3=-H$;

d $R_1=R_2=Bn$; $R_3=-H$.

a $R_4=H$; $R_5=-OH$;

b $R_4=R_5=-OH$;

c $R_4=H$; $R_5=TBDPsO-$;

d $R_4=R_5=-H$;

e $R_4=Pr$; $R_5=TBDPsO-$;

f $R_4=Pr$; $R_5=TBDMsO-$.

a $R_1=R_2=R_3=R_4=H$; $R_5=-OH$;

b $R_1=R_2=R_3=H$; $R_4=R_5=-OH$;

c $R_1=R_2=H$; $R_3=R_4=R_5=-OH$;

d $R_1=TBDPs$; $R_2=R_3=R_4=H$; $R_5=TBDPsO-$;

e $R_1=R_2=Bn$; $R_3=R_4=R_5=-H$;

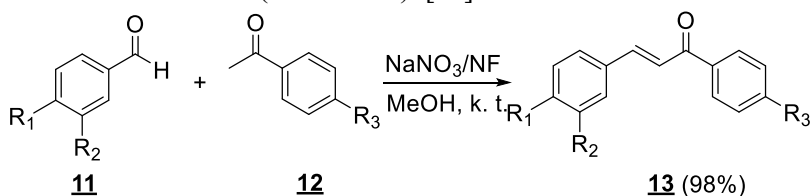
f $R_1=TBDPs$; $R_2=R_3=R_4=R_5=-H$;

g $R_1=TBDPs$; $R_2=R_3=H$; $R_4=Pr$; $R_5=TBDPsO-$;

h $R_1=TBDPs$; $R_2=R_3=H$; $R_4=Pr$; $R_5=TBDMsO-$.

1.5 schema. Claisen ir Schmidto kondensacijos reakcija panaudojant ličio bis(trimetilsilil)amidą kaip bazę

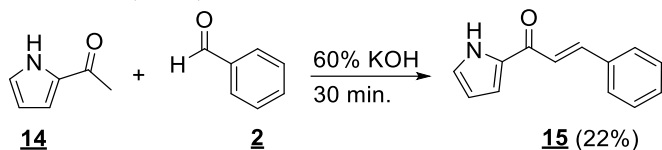
S. Sebti ir kt. panaudojo natrio nitrato arba ličio nitrato ir natūralaus fosfato (NF) mišinį kaip bazę (natūralus fosfatas buvo išgautas iš Maroko Khouribga regione iškastos rūdos) metanolyje kambario temperatūroje ir gavo chalkonus geromis išeigomis, kurios siekė iki 98 % (1.6 schema). [91].



1.6 schema. Claisen ir Schmidto kondensacijos reakcija panaudojant natrio nitrato natūralaus fosfato (NF) mišinį kaip bazę

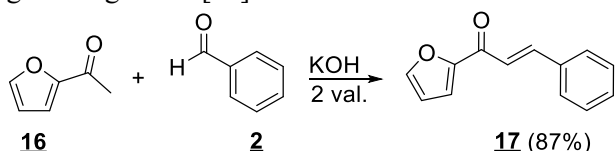
Kaip jau buvo minėta anksčiau, heteroaromatiniai fragmentai dažnai pastebimi biologiškai aktyviuose junginiuose. Stengiantis atrasti vis aktyvesnius chalkonų analogus reikalingi ir efektyvesni sintezės būdai gaunant junginius su heterociklais chalkonų A, B ar AB padėtyse. Žemiau pateikiama keletas atliktų tyrimų pavyzdžių, kaip, panaudojus bazinę Claisen ir Schmidto kondensacijos reakciją, buvo gauti chalkonai su skirtingais heterociklais A žiedo padėtyje.

S. Sweetingas ir kolegos tyrinėjo skirtumus tarp paprastų *E*-chalkonų ir heterociklinių chalkonų tirpumo ir stabilumo. Šio tyrimo metu buvo susintetintas pirolilchalkonas **15** (1.7 schema) panaudojant stiprias bazines sąlygas (vandeninis 60 % KOH tirpalas) ir centrifuguojant reakcijos mišinį pusę valandos. Gauto produkto išeiga buvo maža (22 %) [92].



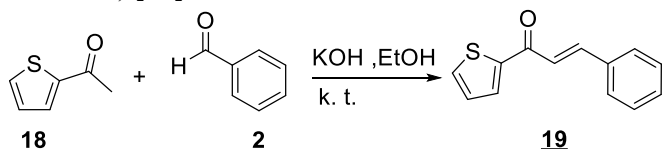
1.7 schema. Pirolilchalkono sintezė

D. M. Lokeshwari su komanda panaudojo panašią strategiją, tačiau sumažino kalio šarmo koncentraciją ir pailgino reakcijos laiką (1.8 schema) ir gavo furilchalkoną labai gera išeiga 87 % [93].



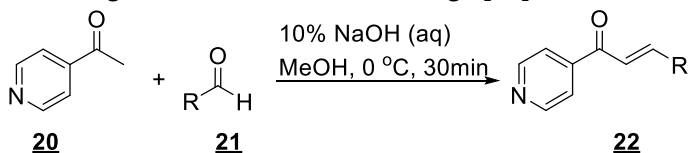
1.8 schema. Furilchalkono sintezė

H. Parveen ir kt. publikavo darbą apie beveik kiekybinę tien-2-ilkarbaldehido konversiją kambario temperatūroje vykdant Claiseno ir Schmidto kondensaciją su benzenkarbaldehidu vandeniniame kalio šarmo ir etanolio tirpale gaunant tienilchalkoną (1.9 schema) [94].



1.9 schema. Tienilchalkono sintezė

N. Sunduru su kolegomis ieškojo efektyvių junginių prieš leišmaniozę ir susintetino mažą piridilchalkonų biblioteką. Reakcijos metu (1.10 schema) 1 ekvivalentas 4-acetilpiridino buvo lėtai sulašintas į 0 °C temperatūros metanolio ir 10 % natrio šarmo vandeninį tirpalą. Po to į mišinį lėtai sulašintas atitinkamas aldehidas. Produktai gauti nuo 67 % iki 76 % išeiga [95].

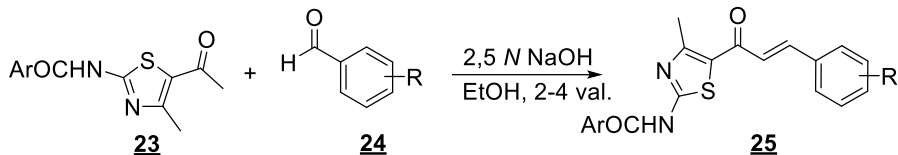


a R=fenil-, 75%;
 b R=4-metoksifenil-, 67%;
 c R=2,5-dimetoksifenil-, 67%;
 d R=2,4,5-trimetoksifenil-, 67%;
 e R=3,4,5,-trimetoksifenil-, 67%;

f R=4-tolil-, 76%;
 g R=4-metoksisulfanilfenil-, 70%;
 h R=3,4-dimetilfenil-, 67%;
 i R=4-chlorofenil-, 68%.

1.10 schema. Piridilchalkonų sintezė

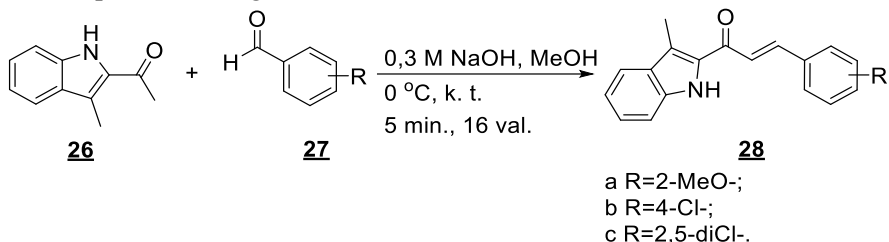
S. Sinha ir bendradarbiai tyrinėjo lipoksigenazės inhibitorius ir pritaikę kompiuterinį modeliavimą sudarė potencialiai aktyvių chalkonų sintezės planą (1.11 schema). Tyrime pateikta aštuoniolikos 1,3-tiazolilchalkonų **25 a-s** sintezė. Chalkonai buvo gauti reaguojant tiazolilketonams su įvairiais aromatiniais karbaldehidais naudojant natrio šarmą ir etanolį, o reakcijos laikas svyravo nuo 2 iki 4 valandų [96].



- | | |
|---|---|
| a Ar=Ph-, R=H-, 83%; | j Ar=Ph-, R=3,4-diMeO-, 77%; |
| b Ar=Ph-, R=4-F-, 85%; | k Ar=Ph-, R=3,4,5-triMeO-, 81%; |
| c Ar=Ph-, R=4-Cl-, 79%; | l Ar=Ph-, R=4-Me-, 95%; |
| d Ar=Ph-, R=4-Br-, 56%; | m Ar=4-FC ₆ H ₄ -, R=4-Me-, 92%; |
| e Ar=Ph-, R=3-Br-, 66%; | n Ar=4-MeOC ₆ H ₄ -, R=4-Me-, 87%; |
| f Ar=4-MeOC ₆ H ₄ -, R=4-F-, 88%; | o Ar=Ph-, R=4-Me ₂ N-, 82%; |
| g Ar=4-O ₂ NC ₆ H ₄ -, R=4-Cl-, 92%; | p Ar=4-FC ₆ H ₄ -, R=4-Me ₂ N-, 86%; |
| h Ar=Ph-, R=3-O ₂ NC ₆ H ₄ -, 92%; | r Ar=Ph-, R=6-Br-1,3-dioakso-5-il-, 95%; |
| i Ar=Ph-, R=4-MeO-, 85%; | s Ar=4-FC ₆ H ₄ -, R=6-Br-1,3-dioakso-5-il-, 94%. |

1.11 schema. 1,3-tiazolilchalkonų sintezė

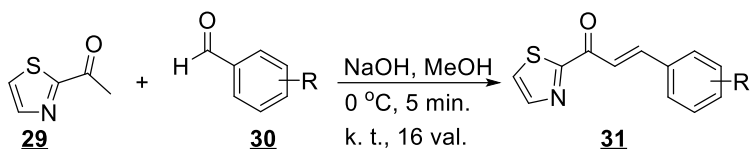
X. Zhao ir kiti gavo nedidelę indolilchalkonų seriją (1.12 schema). Reakcijos vyko etanolio virimo temperatūroje reaguojant aldehidams su 1-(1*H*-indol-2-il)etan-1-onais. Gautų produktų išėigos buvo nuo 60 % iki 90 % [97].



- a R=2-MeO-;
b R=4-Cl-;
c R=2,5-diCl-.

1.12 schema. Indolilchalkonų sintezė

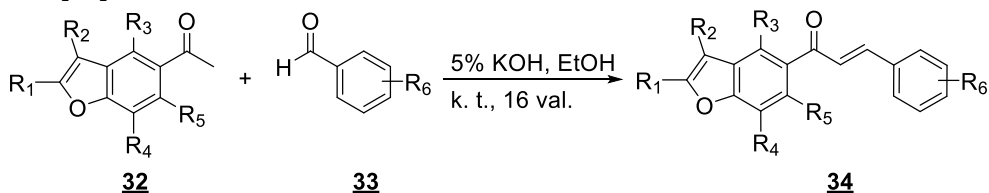
C. Hsiehas ir kiti pademonstravo, kad įmanoma gauti chalkonus, turinčius tiazolilfragmentą A žiedo pozicijoje, panaudojant Claiseno ir Schmidto kondensaciją (1.13 schema). Reakcija buvo atliekama atitinkamus benzenkarbaldehidus ištirpinus metanolyje, sulašinus natrio šarmo tirpalą, mišinį atvėsinus iki 0 °C. Tuomet lėtai sulašinus 2-acetiltiazolą temperatūra pakelta iki 24 °C, reakcija vyko 16 valandų. Gauti produktai nedidelėmis išėigomis (15–25 %) [98].



- a R=4-MeO-, 24%;
 b R=4-Me₂N-, 25%;
 c R=4-O₂NC₆H₄-, 15%.

1.13 schema. Tiazolilchalkonų sintezė

Y. Saito ir komanda susintetino benzofurano funkcionalizuotus chalkonų hibridus (1.14 schema). Jie naudojo 5 % kalio šarmą etanolyje kambario temperatūroje reakciją vykdydami 72 valandas. Gautos išėigos varijavo nuo 20 % iki 97 % [99].



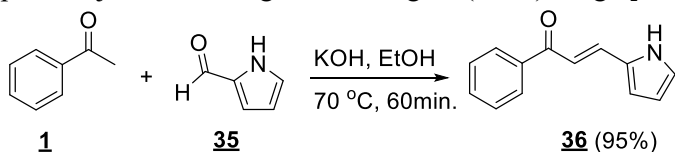
- a R₁=R₂=R₃=R₄=R₆=-H, R₅=-OH, 63%;
 b R₁=R₃=R₄=R₆=-H, R₂=Me-, R₅=-OH, 27%;
 c R₁=R₂=Me-, R₃=R₄=R₆=-H, R₅=-OH, 81%;
 d R₁=R₃=R₄=R₆=-H, R₂=t-Bu-, R₅=-OH, 20%;
 e R₁=R₃=R₄=R₆=-H, R₂=Ph-, R₅=-OH, 27%;
 f R₁=R₂=R₃=R₆=-H, R₄=Me-, R₅=-OH, 72%;
 g R₁=R₃=R₆=-H, R₂=R₄=Me-, R₅=-OH, 60%;
 h R₁=R₂=R₄=Me-, R₃=R₆=-H, R₅=-OH, 81%;
 i R₁=R₃=R₆=-H, R₂=t-Bu-, R₄=Me-,
 R₅=-OH, 30%;
 j R₁=R₃=R₆=-H, R₂=Ph-, R₄=Me-,
 R₅=-OH, 71%;
 k R₁=R₃=R₆=-H, R₂=4-HOPh-, R₄=Me-,
 R₅=-OH, 35%;
 l R₁=R₂=R₆=-H, R₃=R₄=MeO-,
 R₅=-OH, 35%;
 m R₁=R₂=R₃=R₄=R₆=-H, R₅=MeO-, 34%;
 n R₁=R₂=Me-, R₃=R₄=-H, R₅=-OH,
 R₆=2-MeO-, 70%;
 o R₁=R₂=Me-, R₃=R₄=-H, R₅=-OH,
 R₆=3-MeO-, 61%;
 p R₁=R₂=Me-, R₃=R₄=-H, R₅=-OH,
 R₆=4-MeO-, 68%;
 r R₁=R₂=Me-, R₃=R₄=-H, R₅=-OH,
 R₆=2,4-diMeO-, 76%;
 s R₁=R₂=Me-, R₃=R₄=-H, R₅=-OH,
 R₆=3,4-diMeO-, 71%;
 t R₁=R₂=R₄=R₅=R₆=-H, R₃=-OH, 87%;
 u R₁=R₄=R₅=R₆=-H, R₂=Me-,
 R₃=-OH, 97%;
 v R₁=R₂=Me-, R₃=-OH, R₄=R₅=R₆=-H, 80%;
 z R₁=R₂=Me-, R₃=R₄=-H, R₅=OH,
 R₆=4-MeO-, 68%.

1.14 schema. Benzofuranochalkonų sintezė

Claiseno ir Schmidto kondensacija taip pat plačiai naudojama ir chalkonams su heretocikliniu B žiedu gauti. Nemažai mokslinių grupių panaudojo šį metodą gaudami chalkonus, B žiedo padėtyje turinčius furano, pirola, pirazolo, tiazolo, tiofeno žiedus, taip pat kondensuotus indolo, benzimidazolo, chinolino ir kitus žiedus.

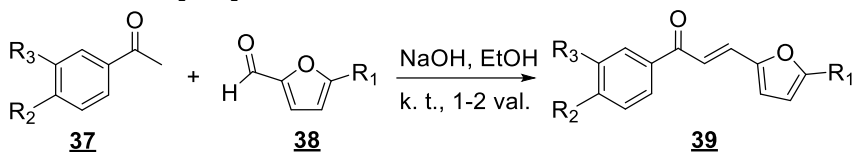
J. Li su kolegomis tyrinėjo chalkonų darinių fotoizomerizaciją. Tyrimo metu buvo susintetintas naujas (*E*)-1-fenil-3-(1*H*-pirol-2-il)prop-2-en-1-onas (1.15 schema). Šio junginio sintezė atlikta 2-pirolkarbaldehidą kondensuojant su

acetofenonu etanolyje, kaip bazę naudojant praskiestą KOH tirpalą. Reakcija vyko 1 val. 70 °C temperatūroje. Produktas gautas labai gera (95 %) išeiga [100]



1.15 schema. (*E*)-1-fenil-3-(1*H*-pirol-2-il)prop-2-en-1-ono sintezė

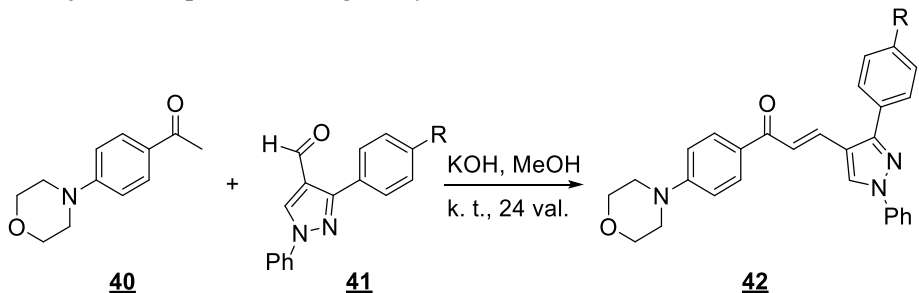
S. Robinsonas su komanda atliko kondensaciją tarp acetofenono ir furfurolo darinių (1.16 schema), kurie vėliau tyrimuose pasižymėjo kaip geri monoamino oksidazės inhibitoriai [101].



- a R₁=-H, R₂=-F, R₃=-H, 40%;
- b R₁=Me-, R₂=-H, R₃=-Cl, 16%;
- c R₁=-Cl, R₂=-H, R₃=-Cl, 17%;
- d R₁=-Br, R₂=-H, R₃=-Cl, 51%;
- e R₁=-Br, R₂=-F, R₃=-H, 17%.

1.16 schema. Furanochalkonų sintezė

Penkis naujus chalconus susintetino G. Gadhve ir K. Uphade (1.17 schema). Jie atliko 4-morfolinilacetofenono kondensaciją su 4-pirazolkarbaldehidais kambario temperatūroje. Gautų produktų išeigos svyravo nuo 60 % iki 77 % [102].

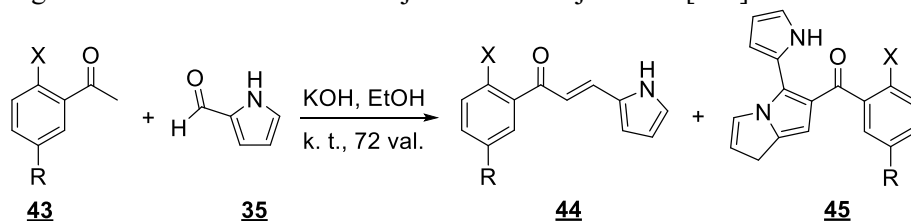


- a R=-H, 70%;
- b R=Me-, 77%;
- c R=-Cl, 73%;
- d R=-F, 69%;
- e R=MeO-, 60%.

1.17 schema. morfolinil- ir pirazol- fragmentus turinčių chalkonų sintezė

A. K. Mallikas ir kolegos atliko tyrimą, kuriame pateikė galimą reakcijos mechanizmą, priklausantį nuo pradinių junginių santykio reakcijos pradžioje. Norimą produktą jiems pavyko gauti pasirinkus pradinių junginių **43** ir **35** santykį 1:1 (1.18 schema). Tačiau didinant aldehido kiekį reakcija vykdavo vis labiau šalutinio

produkto susidarymo kryptimi. Išanalizavę duomenis autoriai pateikė galimą šaltinio produkto susidarymo reakcijos mechanizmą. Jis, tikėtina, susidaro dvigubo aldolinio prijungimo intramolekulinės ciklizacijos-dehidratacijos metu [103].

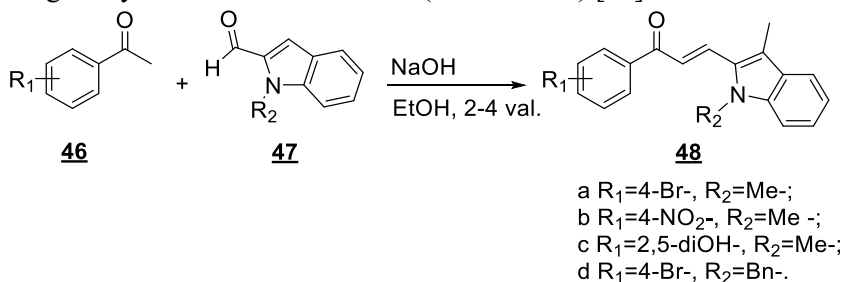


43:35 santykis

1:1	a X=-OH, R=-H	a: 46%	a: 8%
1:2	a X=-OH, R=-H	a: 34%	a: 31%
	b X=-OH, R=-Cl	b: 27%	b: 24%
	c X=-OH, R=-Me	c: 32%	c: 26%
	d X=-H, R=-H	d: 29%	d: 29%
1:4	a X=-OH, R=-H	a: 13%	a: 41%
	b X=-OH, R=-Cl	b: 9%	b: 44%
	c X=-OH, R=-Me	c: 11%	c: 46%
	d X=-H, R=-H	d: 14%	d: 39%

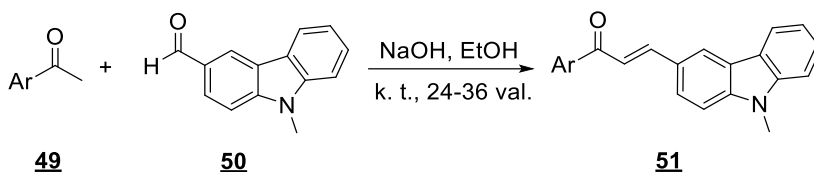
1.18 schema. Junginių **44** ir **45** sintezė

Kondensuoti heteroaromatiniai aldehidai buvo jungiami su įvairiais acetofenonais ir buvo gauti chalkonai su pakeistu B žiedu tipinėmis Claiseno ir Schmidto kondensacijos sąlygomis. X. Zhao ir kiti susintetino indolo hibridinius chalkonus panaudodami įvairius acetofenonus ir *N*-alkilindolilkarbaldehidus, produktų išeigos svyravo nuo 60 % iki 90 % (1.19 schema) [97].



1.19 schema. Indolochalkonų sintezė

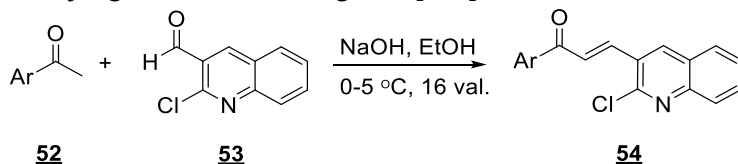
B. Bandgaras ir kiti paruošė nedidelę karbazolchakonų biblioteką. Reakcijos kambario temperatūroje vyko iki 36 val., o išeigos svyravo nuo 70 % iki 90 % (1.20 schema) [104].



- | | |
|--|--|
| a Ar=Ph-, 83%; | h Ar=4-ClC ₆ H ₄ -, 86%; |
| b Ar=4-MeOC ₆ H ₄ -, 70%; | i Ar=2,4-diClC ₆ H ₄ -, 88%; |
| c Ar=3,4-diMeOC ₆ H ₃ -, 77%; | j Ar=3,4-diClC ₆ H ₄ -, 88%; |
| d Ar=2,4,6-triMeOC ₆ H ₂ -, 78%; | k Ar=2,5-diClC ₆ H ₄ -, 90%; |
| e Ar=4-FC ₆ H ₄ -, 85%; | l Ar=4-BrC ₆ H ₄ -, 90%; |
| f Ar=2,4-diFC ₆ H ₃ -, 88%; | m Ar=4-O ₂ NC ₆ H ₄ -, 87%. |
| g Ar=3,4-diFC ₆ H ₃ -, 87%; | |

1.20 schema. Karbazolchalkonų sintezė

P. Bindu su komanda sujungė acetofenono darinius su chinolino karbaldehidu esant natrio šarmui etanolyje, reakcija vyko 0–5 °C temperatūroje per naktį (1.21 schema). Gauti junginiai 73–88 % išeigomis [105].

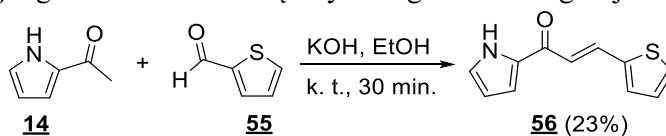


- | | |
|---|--|
| a Ar=Ph-, 85%; | e Ar=4-ClC ₆ H ₄ -, 85%; |
| b Ar=4-MeC ₆ H ₄ -, 87%; | f Ar=4-BrC ₆ H ₃ -, 88%; |
| c Ar=4-MeOC ₆ H ₄ -, 80%; | g Ar=4-O ₂ NC ₆ H ₄ -, 80%; |
| d Ar=4-HOC ₆ H ₄ -, 82%; | h Ar=4-MeHNC ₆ H ₄ -, 73%. |

1.21 schema. Chinolinochalkonų sintezė

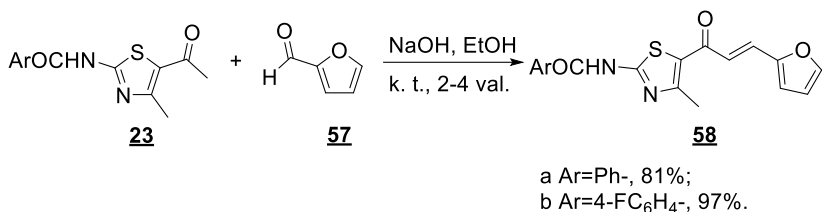
Chalkonai su A ir B heterocikliniais žiedais taip pat yra tiriami. Pastebėta, jog kai kurie iš žemiau aptariamų junginių pasižymi biologiniu aktyvumu. Žemiau pateikiamos pastaruoju metu atliktos heterociklinių chalkonų hibridų sintezės reakcijos.

S. Sweetingo mokslinė grupė susintetino pirolil-tianilchalkono hibridą (1.22 schema). Gauto junginio struktūra buvo įrodyta rengenų kristalografijos metodu [92].



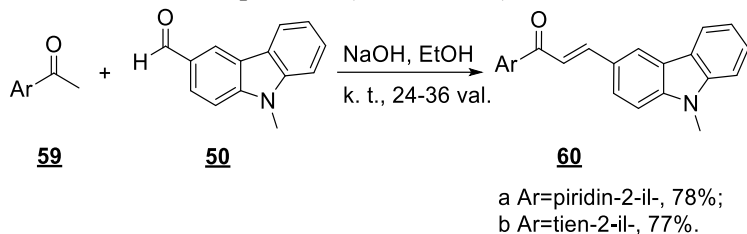
1.22 schema. pirolil-tianilchalkono sintezė

S. Sinha su kolegomis *in vitro* tyrinėjo potencialius antilipoksigenazės inhibitorius ir susintetino porą tiazolilfuralchalonų hibridų įprastomis Claiseno ir Schmidto kondensacijos sąlygomis (1.23 schema) [96].



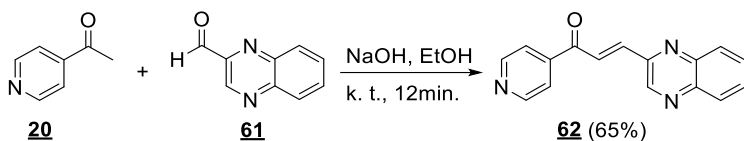
1.23 schema. Tiazolilfuričalonų sintezė

B. Bandgaras ir kt. taip pat gavo karbazolchalkonų hibridus, A žiedo padėtyje įterpdami piridin-il- arba tien-2-ilpakaitus (1.24 schema) [104].



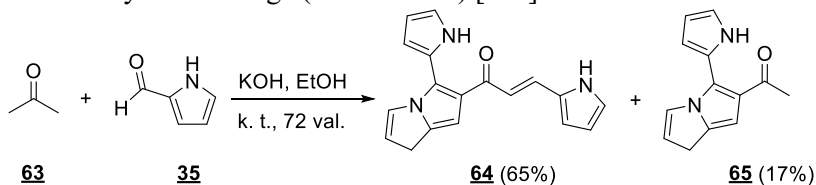
1.24 schema. Karbazolchalkonų sintezė

V. Desai su komanda ieškojo naujų ACP (enoyl-acyl carrier protein) reduktazės inhibitorių ir susintetino naują piridil-chinoksazolilchalkono hibridą (1.25 schema) [75].



1.25 schema. piridil-chinoksazolilchalkono sintezė

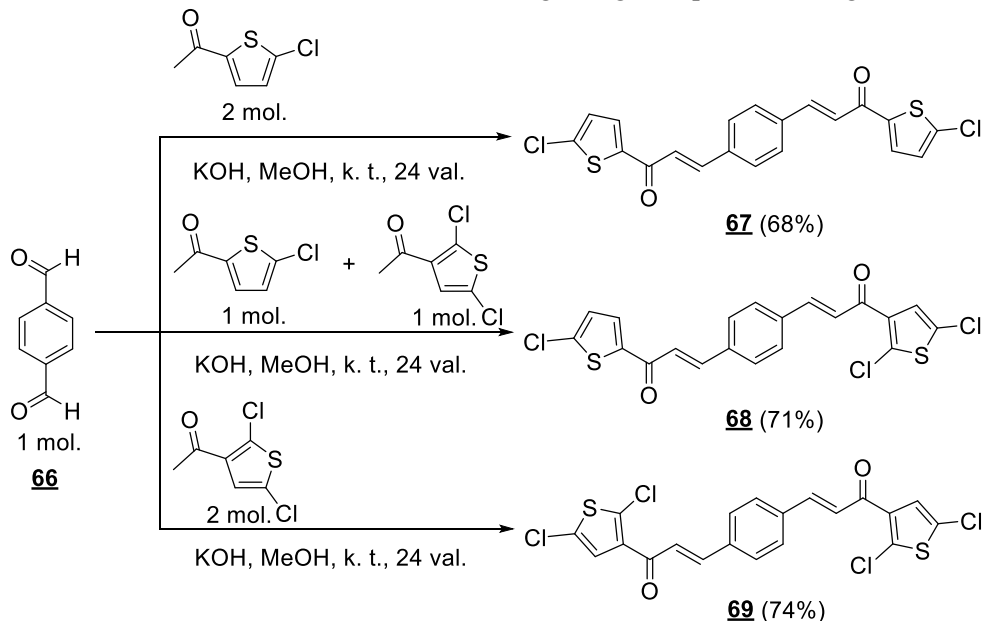
A. Mallikas ir kt. nustatė, kad kondensuojant vieną ekvivalentą acetono ir keturis ekvivalentus pirol-2-karbaldehido 20 % KOH tirpale susidarė neįprastas pirolizinilpirolilchalkonas maža (32 %) išeiga, kartu susidarė ir šalutinis acetilpirolizino darinys 17 % išeiga (1.26 schema) [103].



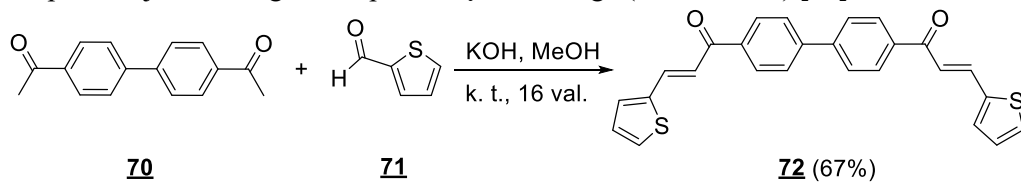
1.26 schema. Pirolizinilpirolilchalkono ir šalutinio junginio **65** sintezė

M. Alidmatas su kolegomis ieškojo naujų priešvėžinių molekulių ir susintetino tris heterociklinius bischalkonų hibridus. Chalkonams gauti jie naudojo vienpakopę (angl. *one-pot*) sintezės metodiką (1.27 schema). Nesimetrinį bischalkono hibridą gavo lygiomis dalimis sukondensavę 4-formilbenzenkarbaldehidą su 1-(2,5-dichlortien-3-il)etan-1-onu ir 1-(5-chlortien-2-il)etan-1-onu metanolyje naudodami

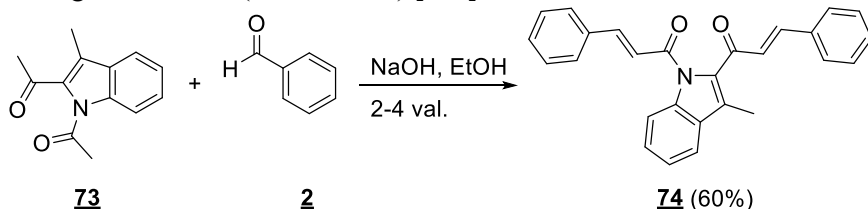
kalio šarmą kambario temperatūroje per 24 valandas. Sintetinant simetrinius bischalkonų hibridus buvo naudojami 2 ekvivalentai atitinkamo ketono vienam ekvivalentui 4-formilbenzenkarbaldehido. Junginiai gauti apie 70 % išeigomis [106].



H. Chenas ir kiti ieškojo naujų fotoinicatorių, kuriuos galėtų pritaikyti spausdinimui 3D formate. Jie susintetino kelis bischalkonų hibridus, kurie potencialiai gali patekti į rinką. 4,4'-diacetilbifenilo ir 2-formiltiofeno kondensacija buvo vykdoma metanolyje panaudojant 40 % vandeninį kalio šarmo tirpalą kambario temperatūroje 16 val., gaunant produktą 67 % išeiga (1.28 schema) [69].

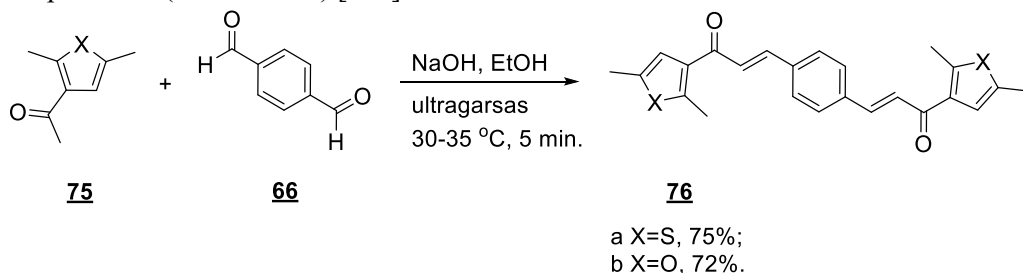


X. Zhao ir kiti tyrinėjo plaučių vėžio ląstelių augimo inhibitorius ir susintetino bisfenilchalkoną sujungdami 1,2-diacetil-3-metilindolą su benzenkarbaldehidu. Reakcijos išeiga buvo 60 % (1.29 schema) [107].



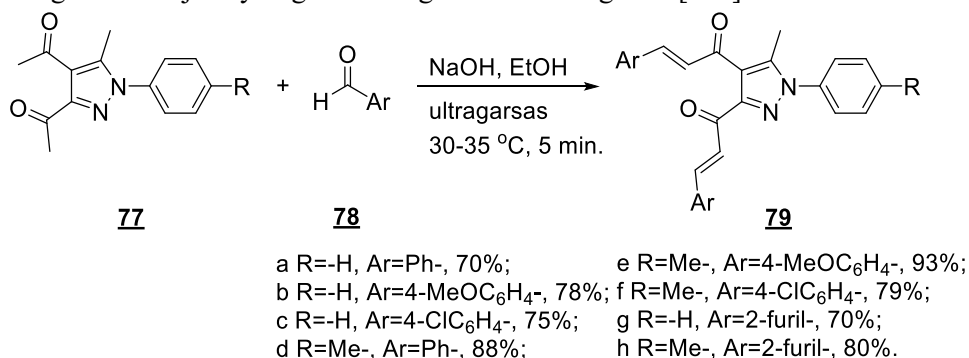
1.29 schema. Bisfenilchalkono **74** sintezė

A. Asiras su H. Marwani panaudojo ultragarsu inicijuotą reakciją ir susintetino bistienil- ir bisfuralchalkonų hibridus. Reakcijai įvykti pakako 5 min ir 30–35 °C temperatūros (1.30 schema) [108].



1.30 schema. Bistienil- ir bisfuralchalkonų hibridų sintezė

K. Abdel-Azizas kartu su kitais tyrinėjo priešuždegiminiu poveikiu pasižyminčią chalkono hibrido struktūrą **79** ir susintetino aštuonis šios struktūros analogus (1.31 schema). Reakcijos vyko 5 min. mikrobangų reaktoriuje etanolyje naudojant 10 % kalio šarmo tirpalą 60 °C temperatūroje. Išeigos svyravo nuo 70 % iki 93 %. Gauti rezultatai buvo palyginti su įprasta Claiseno ir Schmidto kondensacija (vandeninis kalio šarmo tirpalas, kambario temperatūra, 12 val., 54–80 % išeigos). Mikrobangose reakcijos vyko greičiau ir geresnėmis išeigomis [109].



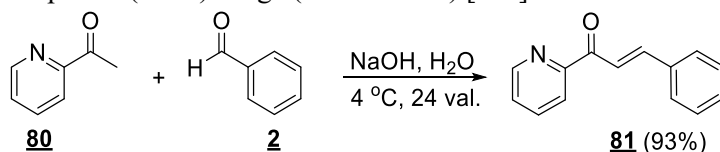
1.31 schema. Bischalkonų hibridų **79 a-h** sintezė

1.3.1.2. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant žaliosios chemijos principus

Remiantis žaliosios chemijos principais vykdant cheminius procesus siekiama sumažinti toksinių atliekų ir šalutinių produktų, kurie gali kelti neigiamą poveikį aplinkai ir žmonių sveikatai, susidarymą [110]. Stengiantis tai įgyvendinti sintezė planuojama taip, kad būtų gaunama kuo daugiau norimo produkto išvengiant šalutinių reakcijų, vengiant pavojingų tirpiklių naudojimo ar reakcijas vykdant be tirpiklio. Chalkonų sintezei taip pat buvo taikomos betirpiklinės sąlygos, pavyzdžiui, reakcijas vykdant sutrinant reagentus arba naudojant mikrobangų reaktorių. Trynimo metodo pavyzdžių galime aptikti N. Ratebo ir X. Liu tyrimuose. N. Ratebas ir kt. aprašė

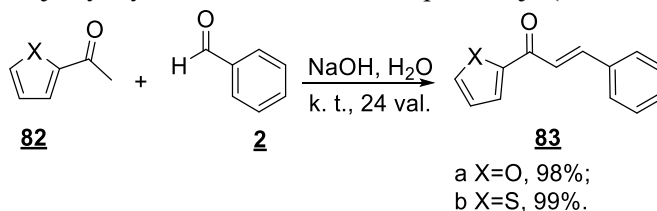
metodą, kai, naudojant natrio hidroksidą, sutrintą su aldehidu ir ketonu, gaunamas chalkonas 80 % išeiga [111]. X. Liu ir kiti pademonstravo, kad trynimo sąlygomis panaudojant $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ kaip bazę, įmanoma susintetinti nitrochalkoną per labai trumpą, 5 min., laiko tarpą ir labai gera reakcijos išeiga (94 %) [112]. Kiti mokslininkai tyrinėjo reakcijas mikrobangų reaktoriuje. Pavyzdžiui, P. Kulkarini su kolegomis pademonstravo ekologišką betirpklį metodą, kaip gauti chalkonus naudojant kietą kalcio oksidą ir mikrobangų iniciaciją [113].

Nemažai mokslininkų, panaudodami žaliosios chemijos principus, susintetino A žiedo padėtyje heteroaromatinius žiedus turinčius chalkonus, tokius kaip piridino, furano, tiofeno, kondensuotus pirazolpiridino ar karbazolo. Pavyzdžiui, E. Mubofu ir J. Engbertsui pavyko sukondensuoti 2-acetilpiridiną su benzenkarbaldehidu reakciją vykdant 4 °C temperatūroje 10 % natrio šarmo vandeniniame tirpale 24 valandas. Gautas chalkonas puikia (93 %) išeiga (1.32 schema) [114].



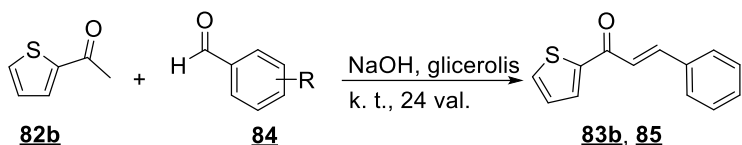
1.32 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis reakciją vykdant 10 % natrio šarmo vandeniniame tirpale

X. Jiangas su kolegomis gavo (*E*)-3-fenil-1-(furan-2-il)prop-2-en-1-oną ir (*E*)-3-fenil-1-(tien-2-il)-prop-2-en-1-oną kiekybinėmis išeigomis, sujungdami 2-acetilfuraną ar 2-acetiltiofeną su benzenkarbaldehidu vandeniniame 2 mol % natrio šarmo tirpale, reakcija vykdyta 24 val. kambario temperatūroje (1.33 schema) [115].



1.33 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis reakciją vykdant vandeniniame 2 mol % natrio šarmo tirpale

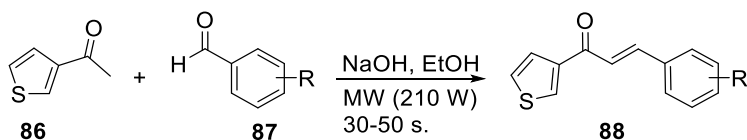
M. Ritteris su kolegomis sujungė 2-acetiltiofeną su atitinkamais benzenkarbaldehidais naudodami glicerolį ir natrio šarmą vykdydami reakciją kambario temperatūroje 16 valandų. Išeigos buvo gautos 78–96 % (1.34 schema) [116].



83b R=H-, 78%; d R=4-Cl-, 91%;
 a R=4-MeO-, 80%; e R=4-Me-, 90%;
 b R=4-F-, 92%; f R=3-MeO-, 89%.
 c R=4-Br-, 96%;

1.34 schema. Claisen ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis reakciją vykdant glicerolyje

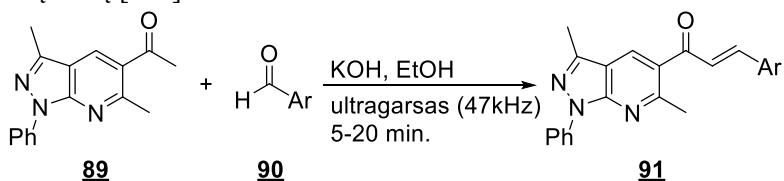
S. Khanas ir A. Asiri panaudojo 3-acetiltiofeną ir atitinkamus benzenkarbaldehidus tam, kad gautų šešis naujus tienilo chalconų darinius. Reakcijos buvo vykdytos mikrobangų reaktoriuje, tirpikliu pasirinktas etanolis, o baze – natrio šarmas. Reakcijos netruko nė minutės, o produktų išeigos viršijo 82 % (1.35 schema) [117].



a R=2-OH-, 88%; d R=2,4,5-triMeO-, 88%;
 b R=2-Me-, 88%; e R=4-(4-Me₂NC₆H₄)-, 86%;
 c R=3,4-diMeO-, 82%; f; R=4-(4-O₂NC₆H₄)-, 89%.

1.35 schema. Claisen ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant mikrobangų reaktorių

E. Polo ir kiti pademonstravo, jog ultragarso iniciacija gali būti pritaikoma vykdant pirazolopiridinchalkonų sintezę (1.36 schema). Šie mokslininkai palygino ultragarsu inicijuotų (63–91 %) ir įprastų bazinėmis sąlygomis katalizuojamų Claisen ir Schmidto kondensacijos (65–81 %) reakcijos produktų išeigas. Pastebėta, jog ultragarsu inicijuotos reakcijos yra efektyvesnės, nes gaunamos geresnės išeigos per trumpesnę laiką [118].

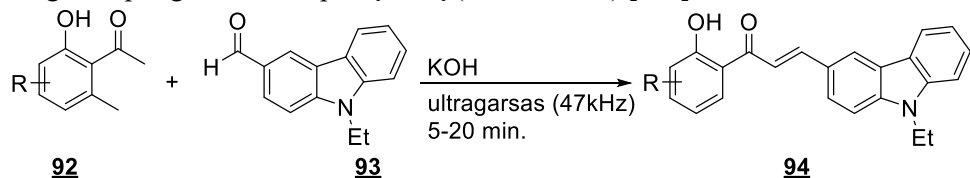


a Ar=4-morfolinoC₆H₄-, 82%;
 b Ar=4-MeC₆H₄-, 72%;
 c Ar=3,4,5-triMeOC₆H₄-, 91%;
 d Ar=1,3-benzodioksol-5-il-, 63%;
 e Ar=4-O₂NC₆H₄-, 75%.

1.36 schema. Claisen ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant ultragarsą

Pritaikant žaliosios chemijos principus ir Claiseno ir Schmidto bazinės kondensacijos metodą įmanoma gauti chalkonus su B heterocikliniu žiedu, reakcijas vykdant betirpiklėmis sąlygomis mikrobangų ar ultragarso reaktoriuose ar taikant mechaninį susmulkinimą.

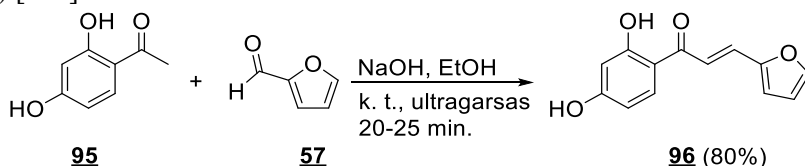
D. Ashoko mokslinė grupė palygino tradicinę Claiseno ir Schmidto kondensacijos strategiją su betirpiklėmis sąlygomis mikrobangų reaktoriuje ir pastebėjo, kad mikrobangų reaktoriuje atliktos reakcijos įvyko daug geresnėmis išeigomis per gerokai trumpesnę laiką (1.37 schema) [119].



a R=-H, 88%; f R=5-Cl-, 4-Me-, 94%;
 b R=5-F-, 84%; g R=3,5-diCl-, 86%;
 c R=5-Cl-, 92%; h R=4-MeO-, 82%;
 d R=5-Br-, 88%; i R=4-EtO-, 78%.
 e R=5-Me-, 92%;

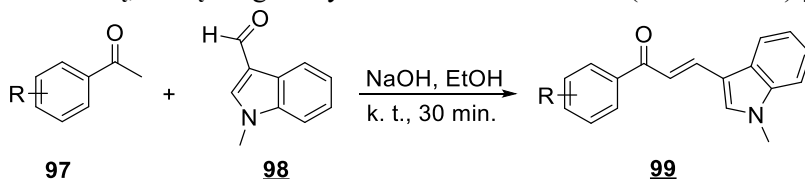
1.37 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant ultragaršą ir betirpiles sąlygas

A. Bhattas ir kiti palygino furilchalkono sintezę tradiciniu būdu (išeiga 71 % per 7 val.) ir veikiant ultragaršu (išeiga 80 % per 25 min.). Ultragarso bangomis veikiamos reakcijos metu chalkonas gautas geresne išeiga ir per trumpesnę laiką (1.38 schema) [120].



1.38 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant ultragaršą kambario temperatūroje

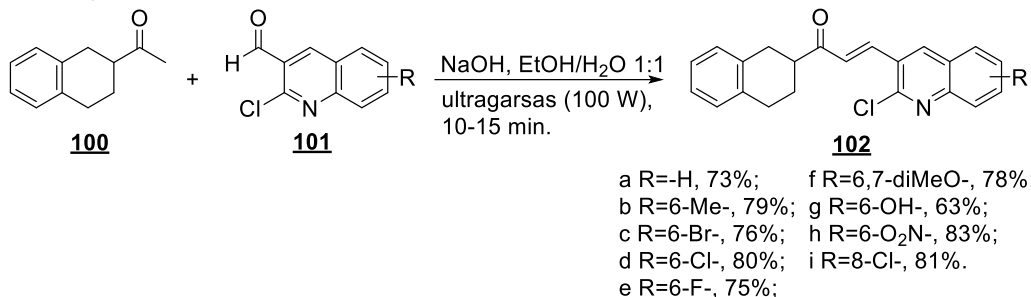
Z. Kudlickova su kolegomis chalkonų su pakeistu B žiedu sintezei pritaikė mechanocheminį susmulkinimo procesą, kuris truko 30 min. Jie gavo dešimt indoilo chalkono darinių, kurių išeigos svyravo nuo 28 % iki 70 % (1.39 schema) [121].



a R=-H, 71%; f R=4-MeO-, 67%;
 b R=4-Br-, 79%; g R=3,4,5-triMeO-, 58%;
 c R=2-F-, 59%; h R=2,5-diMeO-, 48%;
 d R=4-F-, 78%; i R=2,6-diMeO-, 28%;
 e R=4-F₃C-, 64%; j R=2,4,6-triMeO-, 29%.

1.39 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant mechanocheminį susmulkinimo procesą

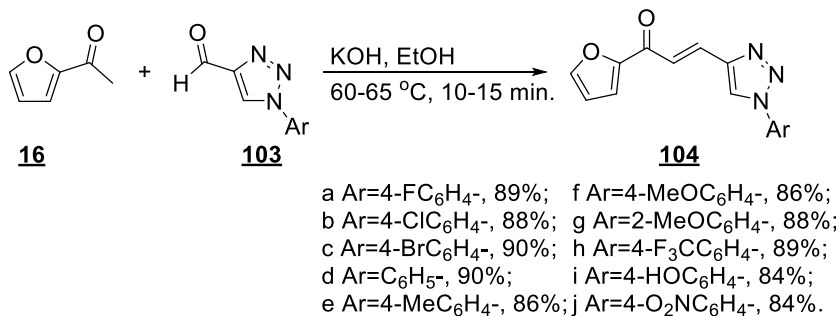
M. K. Saglani ir H. D. Joshi susintetino chinolino fragmentą turinčius hibridinius chalkonus pasitelkdami ultragarso metodiką. Jų panaudotas žaliosios chemijos metodas pranašesnis už įprastą chalkonų gavimo būdą tuo, jog reakcijos trukmė neviršijo 15 min. Gautų junginių išeigos svyravo nuo 63 % iki 83 % (1.40 schema) [122].



1.40 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant ultragarsą 15 min.

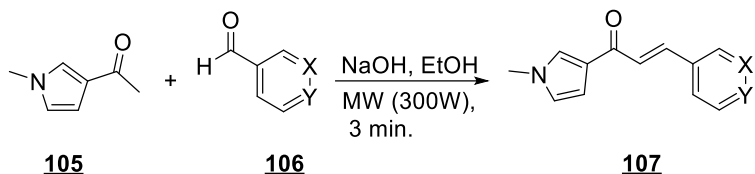
Paskutiniu metu publikuotoje literatūroje žalioji Claiseno ir Schmidto kondensacija gaunant heteroaromatinius chalkonus su A ir B heteroaromatinius ciklais susilaukia nemažai dėmesio.

Ieškodami naujų antibakterinių agentų K. S. Kumaras su kolegomis panaudojo tėkmės reaktorių ir susintetino dešimt furilo tiazolilo chalkono darinių. Reakcijos truko tik 15 min., o produktai buvo gauti labai geromis išeigomis (84–90 %) (1.41 schema) [123].



1.41 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis naudojant tėkmės reaktorių

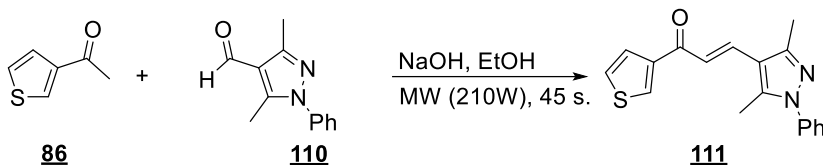
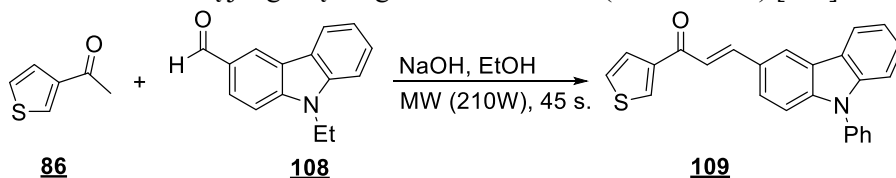
A. Usta su komanda taip pat ieškojo naujų antibakterinių agentų ir susintetino porą pirolo piridilochalkono darinių panaudodami įprastą metodą ir mikrobangų reaktorių (1.42 schema). Palyginę reakcijų rezultatus pastebėjo, kad panaudojant mikrobangų reakcija įvyko per 3 min., o išeigos siekė iki 90 % [124].



a X=N, Y=CH, 89%;
b X=CH, Y=N, 90%.

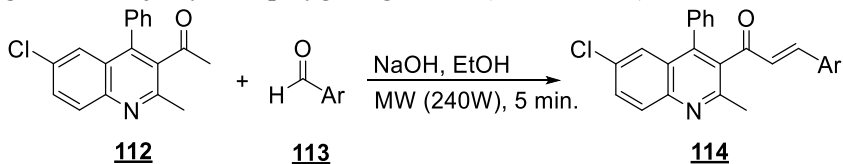
1.42 schema. Claisen ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis gaunant pirolo piridilochalkono darinius mikrobangų reaktoriuje

S. Khanas ir A. Asiri susintetino porą chalkonų hibridų, kuriuos testavo kaip antibakterinius agentus. Junginių sintezė buvo vykdyta mikrobangų reaktoriuje ir truko 45 sekundes. Gautų junginių išeigos buvo 89–90 % (1.43 schema) [117].



1.43 schema. Claisen ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis reakciją vykdant labai trumpą laiką mikrobangų reaktoriuje

S. Sarveswari ir V. Vijayakumari taip pat tyrinėjo galimus antibakterinius chalkonų agentus ir susintetino chinolino chalkonų hibridus mikrobangų reaktoriuje. Palyginę gautus sintezės rezultatus tarp mikrobangų reaktoriuje ir įprastai vykdyto chalkonų gavimo metodo jie pastebėjo, kad išeigos labai nesiskyrė. Tačiau reakcijos mikrobangų reaktoriuje vyko nepalyginti greičiau (1.44 schema) [125].



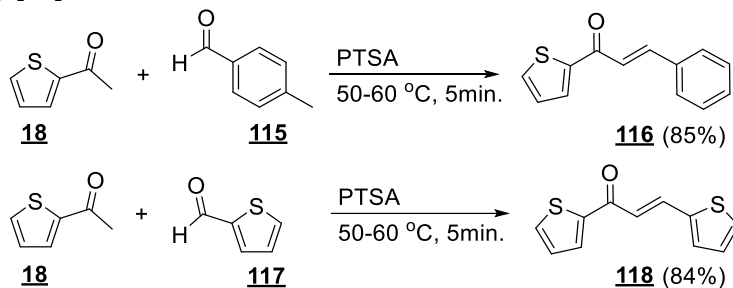
a Ar=3-piridil-, 78%;
b Ar=4-piridil-, 56%;
c Ar=2-piridil-, 61%;
d Ar=2-tianil-, 90%.

1.44 schema. Claisen ir Schmidto kondensacija bazinėmis sąlygomis reakciją vykdant mikrobangų reaktoriuje

1.3.1.3. Claiseno ir Schmidto kondensacijos reakcija rūgštinėmis sąlygomis

Claiseno ir Schmidto kondensacijai atlikti kaip rūgštiniai katalizatoriai gali būti naudojamos Bronstedo rūgštys [87, 126] ar Liuiso rūgštys [127–129]. Naudojant etanolį ir Bronstedo rūgšties prisotintą HCl, rezultatai yra menkai sėkmingi, tik su 10–40 % išeigomis. Aliuminio chloridas (AlCl₃) taip pat naudojamas kaip Liuiso rūgštis chalkonų sintezei. Vienam acetofenono moliui reaguojant su vienu benzenkarbaldehido moliu, chalkonai gaunami gera 70 % siekiančia išeiga [129]. 2007 m. T. Narendiris su kolegomis panaudojo BF₃–Et₂O ir gavo 15 chalkonų, kurių išeiga svyravo nuo 75 iki 96 %, o reakcijos trukmė neviršijo 3 valandų [127]. O. Petrovas ir kiti pranešė, kad susintetino 16 chalkonų didele išeiga (73–96 %). Mokslininkai sintezei panaudojo SOCl₂/etanolio sistemą. SOCl₂ buvo naudojamas kaip patogi alternatyva dujinio būvio HCl pakeisti. Chalkonų sintezėje HCl buvo generuojamas *in situ* reaguojant SOCl₂ su absoliučiu etanoliumi [130].

Pasitelkus rūgštines sąlygas taip pat įmanoma gauti chalkonus su A ir AB heteroaromatiniiais fragmentais. D. Adnanas ir kiti pademonstravo žaliosios chemijos metodą gaunant tienil- ir ditienilchalkonus nenaudojant tirpiklio, o pradines medžiagas susmulkinant šiltoje grūstuvėje esant *p*-toluensulfono rūgščiai (PTSA) (1.45 schema) [66].



1.45 schema. Claiseno ir Schmidto kondensacijos reakcija rūgštinėmis sąlygomis

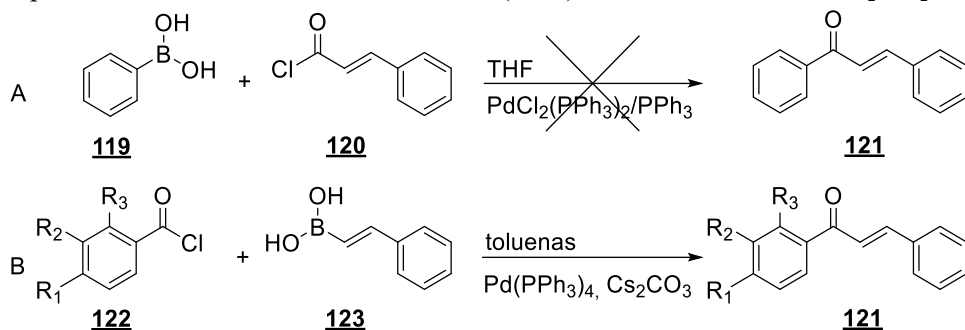
1.3.2. Chalkonų sintezė naudojant gerai žinomas strategijas

Claiseno ir Schmidto kondensacijos metu kartais susidaro sunkiai atskiriami šalutiniai produktai, todėl, norint gauti tikslinį chalkoną, tenka pasitelkti kitus gerai žinomas sintezės kelius, tokius kaip Suzuki reakcija, Hecko reakcija, Julia-Kocienski reakcija, Wittigo reakcija, Friedelio ir Craftso acilinimas ar foto-Fries persigrupavimo reakcija.

1.3.2.1. Chalkonų sintezė naudojant Suzuki kryžminio jungimo reakciją

Žinoma, kad Suzuki kryžminimo jungimo reakcija vyksta tarp boro rūgščių ir organohalogenidų ir yra katalizuojama paladžio kompleksu. Vadovaudamiesi šia logika, S. Eddariras su kolegomis aprašė chalkonų gavimą Suzuki kryžminio jungimo būdu. Mokslininkai tyrinėjo du sintezės kelius, kaip gauti tikslinį produktą (1.46 schema). Vykdamt reakciją A metodu, tarp cinamoilchlorido ir įvairių fenilboro rūgščių panaudojant THF tirpiklį ir PdCl₂(PPh₃)₂/PPh₃ katalizatorių, tikslinis produktas nebuvo gautas. Vykdamt reakciją B metodu reaguojant benzoilchloridui ir

fenilvinilbora rūgščiai buvo gautas produktas **121a** 93 % išeiga. Šios reakcijos metu tirpiklis buvo toluenas, o katalizatorius Pd(PPh₃)₄, bazė – cezio karbonas [131].

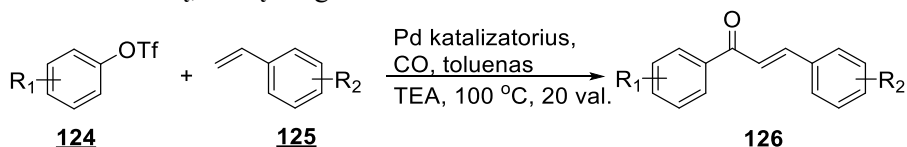


- a R₁=R₂=R₃=-H, 93%;
 b R₁=R₃=H, R₂=-CF₃, 77%;
 c R₁=R₂=H, R₃=-CF₃, 90%;
 d R₁=R₃=H, R₂=-NO₂, 68%;
 e R₂=R₃=H, R₁=MeO-, 87%;
 f R₃=H, R₁=R₂=MeO-, 80%.

1.46 schema. Chalkonų sintezė naudojant Suzuki kryžminio jungimo reakciją

1.3.2.2. Chalkonų sintezė naudojant Hecko reakciją

Hecko reakcija, arba dar kitaip vadinama Mizoroki ir Hecko reakcija, vyksta tarp nesotaus halogenido ir alkeno katalizuojant paladžiu. 2010 m. M. Belleris ir kiti publikavo darbą, kuriame pirmą kartą buvo aprašytas Hecko reakcijos pritaikymas chalkonams gauti (1.47 schema) [132]. Mokslininkai pirmiausia kaip pradines medžiagas naudojo lengvai prieinamus aril- ir alkeniltriflatus ir susintetino dešimt chalkono darinių, kurių išeigos buvo 68–95 %.



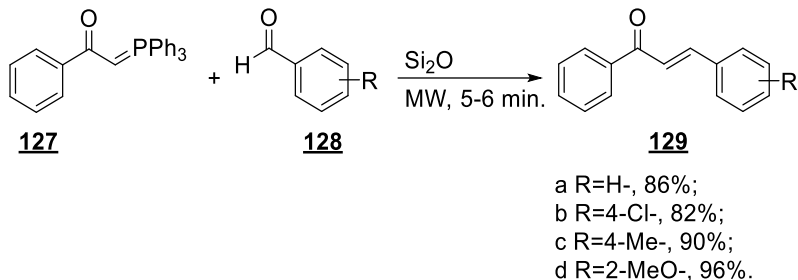
- a R₁=R₂=-H, 71%;
 b R₁=4-Me-, R₂=-H, 80%;
 c R₁=2-Me-, R₂=-H, 68%;
 d R₁=3,5-diMeO-, R₂=-H, 79%;
 e R₁=4-Cl-, R₂=-H, 80%;
 f R₁=-H, R₂=4-*tert*-butil-, 72%;
 g R₁=-H, R₂=4-Me-, 95%;
 h R₁=-H, R₂=4-MeO-, 92%;
 i R₁=-H, R₂=4-Cl-, 74%;
 j R₁=-H, R₂=4-F-, 88%.

1.47 schema. Chalkonų sintezė naudojant Hecko reakciją

1.3.2.3. Chalkonų sintezė naudojant Wittigo reakciją

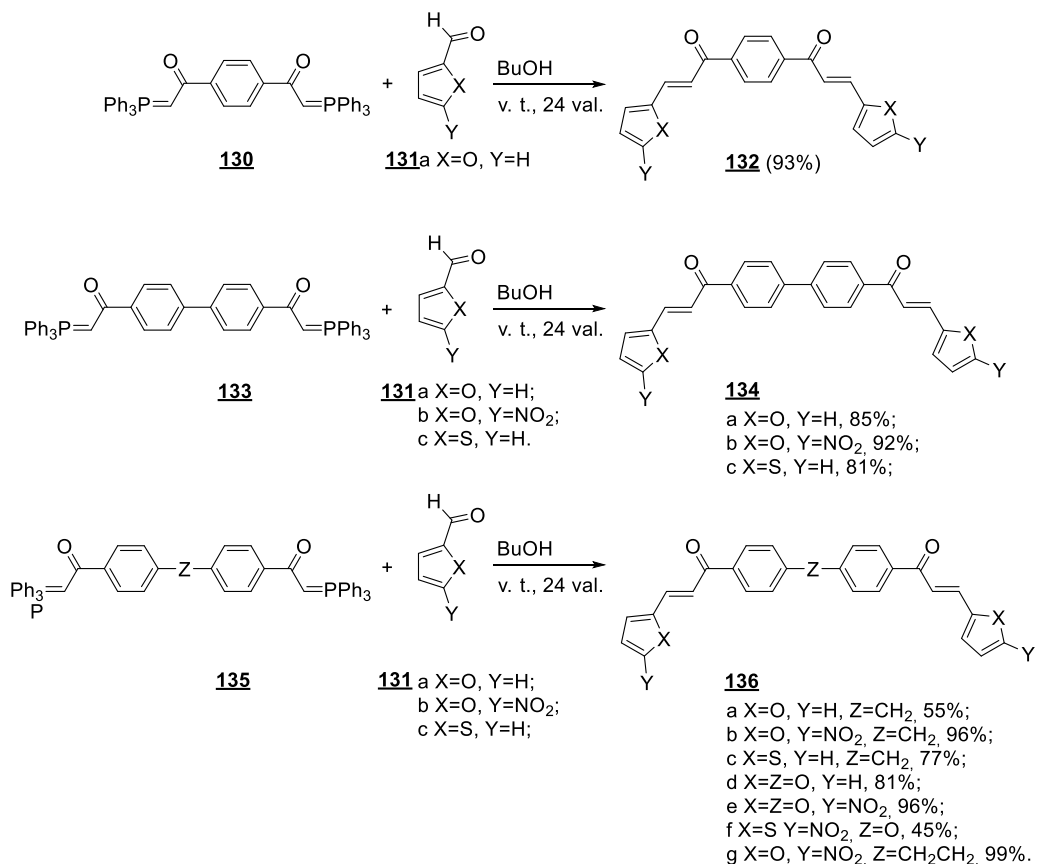
Wittigo reakcija, arba Wittigo olefinacija, yra dar vienas būdas gauti chalkonus. Pirmieji bandymai sintetinti chalkonus šiuo būdu buvo atlikti dar 1957 m. Tuomet mokslininkai F. Ramirez ir S. Dershowitzius naudojo trifenilbenzoidmetileno fosforaną ir benzenkarbaldehydą, reakciją vykdė benzeno virimo temperatūroje 72 valandas [133]. 1962 m. mokslininkai H. J. Bestmann ir B. Arnasonas vykdė Wittigo reakciją su tokiais pat reagentais, bet tirpiklį pakeitė į THF. Jiems pavyko sutrumpinti

reakcijos laiką iki 30 valandų [134]. Abiem mokslininkų grupėms reakcija įvyko vidutine 70 % išeiga. Vėlesni tyrimai rodo, kad reakcijos greitis gali būti smarkiai padidintas naudojant mikrobangų reaktorių. Pavyzdžiui, X. Huangas ir kiti pranešė apie įvairių chalkonų sintezę naudojant keturis aromatinius aldehydus. Buvo gautos geros išeigos (> 80 %) su visais tirtais substratais, o reakcija užtruko 5–6 min. naudojant mikrobangų reaktorių (1.48 schema) [135].



1.48 schema. Chalkonų sintezė naudojant Wittigo reakciją

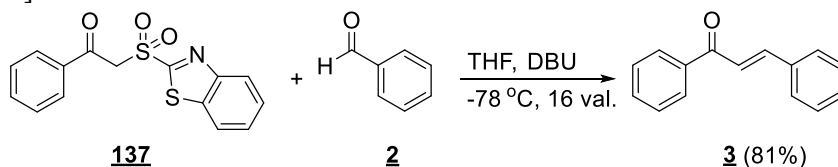
H. Saikachi ir H. Muto publikavo savo darbą, kuriame dėmesys buvo sutelktas į bis-Witigo reagentų linkerių, tokių kaip benzenas, bifenilas, difenileteris, difenilmetilenas ir difeniletilenas, jungimą su furan- ar tienilkarboksilatais (1.49 schema). Mokslininkai reakcijas vykdė sausame benzene virimo temperatūroje 24 valandas. Gautų bisheteroaromatinių chalkonų išeigos buvo 45–99 %. [136].



1.49 schema. Įvairių kondensuotų chalkonų sintezė

1.3.2.4. Chalkonų sintezė naudojant Julia-Kocienski olefinaciją

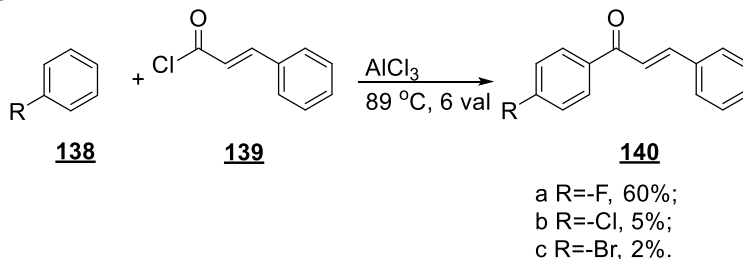
A. Kumaras su kolegomis pademonstravo, jog yra įmanoma chalkonus gauti pasitelkus Julia-Kocienski olefinaciją (1.50 schema). Mokslininkai geriausius reakcijos rezultatus gavo panaudoję (benzo[*d*]tiazol-2-ilsulfonyl)(fenil) etaną, benzenkarbaldehidą, THF tirpiklį ir DBU bazę. Reakciją vykdė 16 val. ir gavo 81 % išeigą [137].



1.50 schema. Chalkonų sintezė naudojant Julia-Kocienski olefinaciją

1.3.2.5. Chalkonų sintezė panaudojant Friedelio ir Craftso acilinimo sąlygas

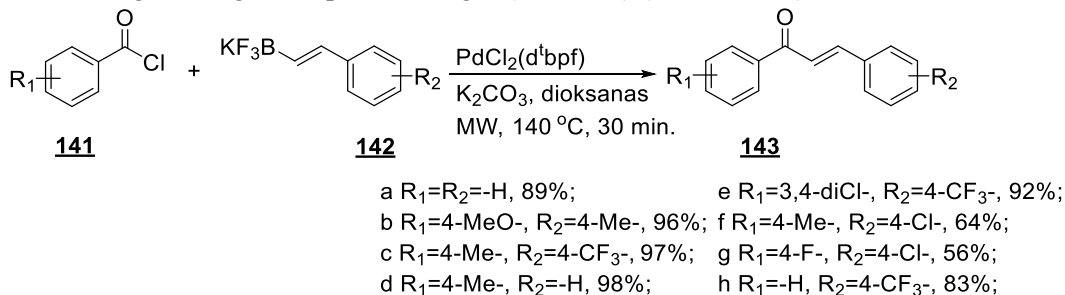
R. G. Shotteris ir kiti 1978 m. aprašė metodą [138], kaip panaudojant Liuiso rūgštį (AlCl₃) sujungti aromatinį eterį ir (2*E*)-3-fenilprop-2-enoilchloridą gaunant chalkonus vidutiniškomis išeigomis (1.51 schema). Esant paprastesnėms ir greitesnėms metodikoms, šis metodas nebuvo plačiai naudojamas chalkonams gauti.



1.51 schema. Chalkonų gavimas naudojant Friedelio ir Craftso acilinimą

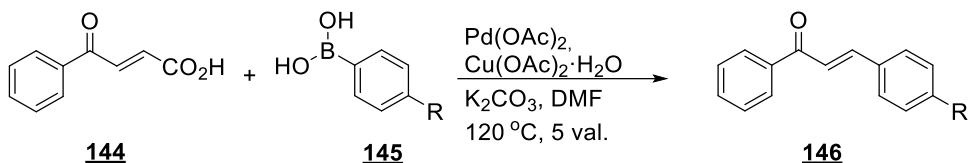
1.3.3. Chalkonų sintezė naudojant kitas reakcijas

Siekiant gauti atitinkamus chalkonus M. Al-Masumas ir kiti panaudojo benzoilchloridų ir kalio stiltrifluoroboratų kryžminio jungimo reakciją, panaudodami PdCl₂(d^tbpf) kaip katalizatorių ir K₂CO₃ kaip bazę, reakciją vykdydami mikrobangų reaktoriuje. Šiomis sąlygomis buvo susintetinti aštuoni chalkonai, gaunant geras ir puikias išeigas (56–98 %) (1.52 schema) [139].



1.52 schema. Benzoilchloridų ir kalio stiltrifluoroboratų kryžminio jungimo reakcija

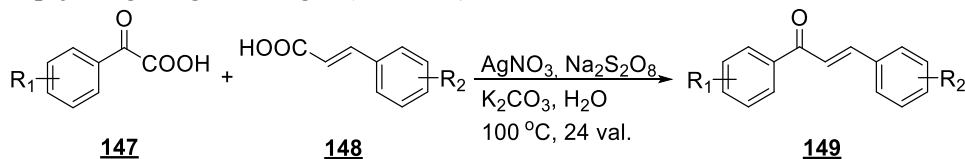
Dar viena sukurta chalkonų sintezės strategija yra paladžiu katalizuojama jungimo reakcija vykstant 4-fenil-4-oksobut-2-eno rūgšties dekarboksilinimui (1.53 schema) [140]. Y. Unohas ir kiti publikavo darbą apie chalkonų darinių sintezę reaguojant (*E*)-4-fenil-4-oksobut-2-eno rūgščiai su arilboro rūgštimis arba arilhalogenidais esant paladžio katalizatoriui ir vario druskos oksidatoriui (Cu(OAc)₂·H₂O) [141].



a R=Me-, 87%; f R=*tert*-butil-, 66%;
 b R=-H, 83%; g R=-F, 79%;
 c R=MeO-, 89%; h R=-Cl, 71%;
 d R=-NMe₂, 70%; i R=-CO₂Me, 19%.
 e R=-NPh₂, 79%;

1.53 schema. Paladžiu katalizuojama jungimo reakcija

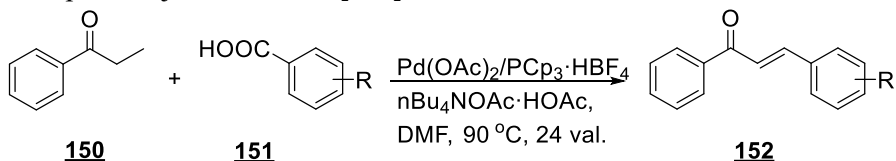
Sidabru katalizuojama dvigubo dekarboksilinimo ir kryžminio jungimo reakcija yra dar vienas būdas gauti chalkonus. N. Zhangas ir kiti susintetino chalkonus iš α -keto rūgščių ir cinamono rūgščių (1.54 schema), esant sidabro nitratui (AgNO₃), natrio tiosulfatui (Na₂S₂O₈) ir kalio karbonatui (K₂CO₃) švelniomis sąlygomis vandeninėje terpėje, ir gavo geras išeigas (62–92 %) [142].



a R₁=R₂=-H, 62%; e R₁=4-MeO-, R₂=3-MeO-, 86%;
 b R₁=-H, R₂=4-Cl-, 68%; f R₁=2,4-diMeO-, R₂=3-MeO-, 90%;
 c R₁=-H, R₂=4-MeO-, 75%; g R₁=2,4-diMeO-, R₂=3,4,5-triMeO-, 92%.
 d R₁=4-OMe-, R₂=-H, 80%;

1.54 schema. Sidabru katalizuojama dvigubo dekarboksilinimo ir kryžminio jungimo reakcija

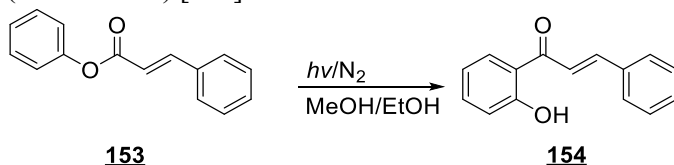
J. Zhou su komanda atliko paladžiu katalizuojamą arilrūgščių jungimą su 1-fenilpropan-1-onu (1.55 schema). Geriausi rezultatai, 79 % išeiga, buvo pasiekti naudojant katalizatorių Pd(OAc)₂/PCp₃·HBF₄ (Cp-ciklopentilas), bazę *n*Bu₄NOAc·HOAc (tetrabutilamonio diacetatas) ir tirpiklį DMF, reakcija vyko 90 °C temperatūroje 24 valandas [143].



a R=-H, 79%;
 b R=2-NO₂, 4-Me-, 68%;
 c R=2-NO₂, 5-Me-, 61%;
 d R=2-NO₂, 4-MeO-, 75%;

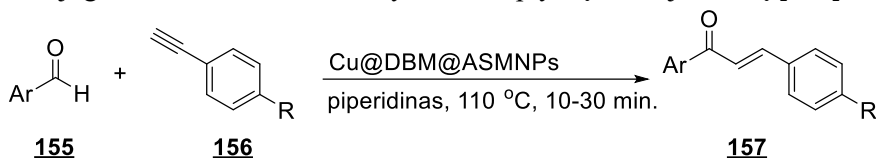
1.55 schema. Chalkonų gavimas katalizuojamas paladžiu, panaudojant arilrūgštis ir 1-fenilpropan-1-oną

A. Obara su kolegomis publikavo keletą darbų apie fenil- arba hidroksifenilcinamatų foto-Fries persigrupavimą susidarant chalkonų molekulėms. Pradinės medžiagos buvo ištirpintos benzene inertinėje azoto aplinkoje apšvitinant aukšto slėgio gyvsidabrio lempa (450 W). Gautų produktų išeigos buvo mažos (10 %) [144]. Vėliau V. T. Ramakrishnanas ir kiti patobulino A. Obaros metodiką ir pastebėjo, jog, pakeičiant tirpiklį į metanolį, etanolį ar chloroformą, galima pasiekti 50 % ir didesnes išeigas (1.56 schema) [145].



1.56 schema. Chalkonų gavimas panaudojant foto-Fries persigrupavimą

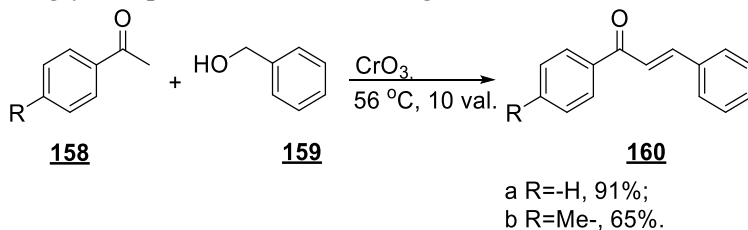
P. Yadavo grupė sujungė aromatinčius aldehydus ir fenilacetilenus panaudodami piperidiną ir vario pagrindo siliciu padengtą magnetinį nanokatalizatorių (Cu@DBM@ASMNPs). Reakcijos vyko 110 °C temperatūroje 10 min. Gauti hibridiniai chalkonai su heterociklais A žiede 49–94 % išeigomis (1.57 schema). Svarbu paminėti, jog šis katalizatorius gali būti sugražinamas naudojant magnetą. Pastebėta, jog katalizatorius išlieka aktyvus iki septynių reakcijos ciklų [146].



a Ar=2-piridil-, R=-H, 94%; f Ar=2-(4-Clpiridil)-, R=*tert*-butil-, 56%;
 b Ar=2-piridil-, R=*tert*-butil-, 90%; g Ar=2-(4-Clpiridil)-, R=Me-, 49%;
 c Ar=2-piridil-, R=Me-, 76%; h Ar=2-(4-Clpiridil)-, R=-F, 71%;
 d Ar=2-piridil-, R=-F, 55%; i Ar=2-piridil-, R=-H, 75%.
 e Ar=2-(4-Clpiridil)-, R=-H, 94%;

1.57 schema. Chalkonų gavimas jungiant aldehydus ir fenilacetilenus

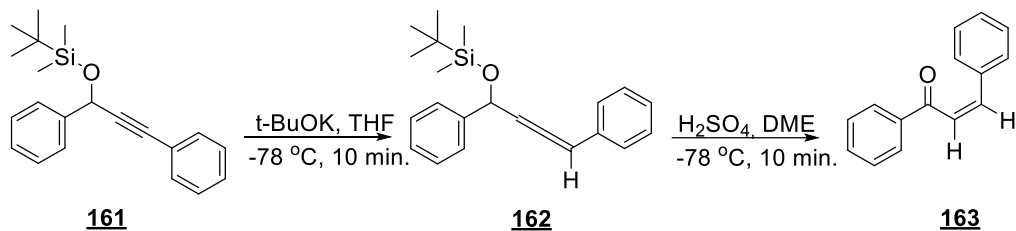
Y. Li su kolegomis tyrinėjo alkoholių ir ketonų kondensacijos galimybes ir atrado paprastą ir efektyvų būdą gauti chalkonus (1.58 schema). Reakcija vyko CrO₃ dalinai ištirpinant acetofenone ir lėtai sulašinant atitinkamą alkoholį. Reakcijos mišinys buvo maišomas 56 °C temperatūroje 10 valandų. Gauti išgryninti produktai 65–98 % išeiga [147]



1.58 schema. Chalkonų gavimas jungiant ketonus su alkoholiais

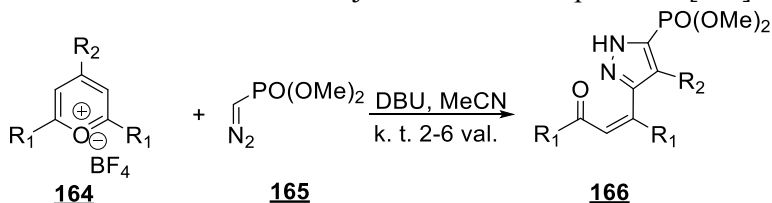
1.3.4. Z-chalkonų sintezė

K. Yoshizawa ir T. Shioiri ieškojo stereoselektyvaus metodo Z-chalkonams gauti ir susintetino 12 junginių 54–83 % išeigomis (1.59 schema). Reakcija buvo vykdoma inertinėje azoto aplinkoje 1,3-difenil-2-propiniltrimetilsilileterį ištirpinant THF, į iki –78 °C atvėsintą mišinį buvo sudėtas kalio *tert*-butoksidas. Po 10 min. konc. H₂SO₄ 1,2-dimetoksietane (DME) sulašinta į reakcijos mišinį, maišoma 10 min. –78 °C temperatūroje. Gauti *E*- ir *Z*-chalkonų mišiniai santykiu ~10:90. Vėliau junginiai buvo gryninami standartiniais organinės chemijos gryninimo būdais [148].



1.59 schema. Z-chalkonų sintezė

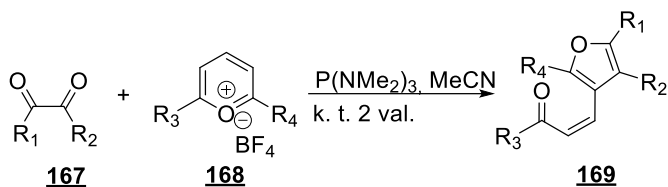
L. Devi su kolegomis pademonstravo nestandartinį būdą gauti Z-chalkonus su heteroaromatiniu B žiedu. Mokslininkai panaudojo vienpakopę (one-pot) bazinę 1,3-dipolinę prijungimo reakciją tarp elektronakceptoriumi pakeistų diazo junginių ir tri-pakeistų pirilio druskų, gauti pirazolo hibridiniai chalkonai (1.60 schema). Dalis junginių buvo gauti kaip gryni Z-produktai, deja, kita dalis junginių buvo neatiskiriamuose mišiniuose su dominuojančiu Z-chalkono produktu [149].



- a R₁=R₂=Ph-, 72%;
- b R₁=Ph-, R₂=4-MeC₆H₄-, 69%;
- c R₁=Ph-, R₂=4-MeOC₆H₄-, 64%;
- d R₁=Ph-, R₂=4-ClC₆H₄-, 50%;
- e R₁=Ph-, R₂=4-BrC₆H₄-, 48%;
- f R₁=R₂=4-MeOC₆H₄-, 61%;
- g R₁=4-MeC₆H₄-, R₂=4-MeOC₆H₄-, 67%.

1.60 schema. Pirazolo Z-chalkonų sintezė

P. Tanas ir S. R. Wangas taip pat panaudojo pirilio žiedo atidarymo reakciją gaudami furano Z-chalkonus. Kaip ir L. Devi atveju dalis produktų buvo kaip gryni Z izomerai, kita dalis – *E*- ir *Z*-chalkonų mišiniai (1.61 schema) [150].



- a $R_1=R_2=R_3=R_4=\text{Ph-}$, 70%; f $R_1=R_2=4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_3=R_4=\text{Ph-}$, 69%;
 b $R_1=R_2=\text{Ph-}$, $R_3=R_4=4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{-}$, 62%; g $R_1=R_2=4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_3=R_4=\text{Ph-}$, 53%;
 c $R_1=R_2=\text{Ph-}$, $R_3=R_4=4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{-}$, 62%; h $R_1=R_2=4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_3=R_4=\text{Ph-}$, 44%;
 d $R_1=R_2=\text{Ph-}$, $R_3=R_4=4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{-}$, 63%; i $R_1=R_2=4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_3=R_4=\text{Ph-}$, 64%.
 e $R_1=R_2=\text{Ph-}$, $R_3=R_4=4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{-}$, 63%;

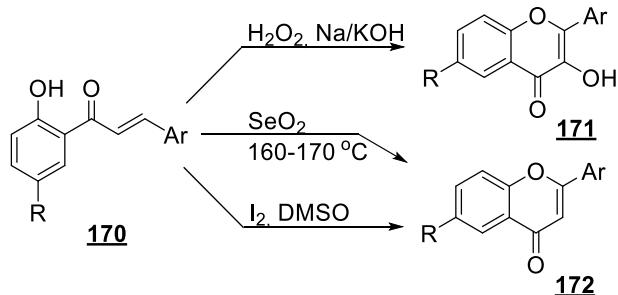
1.61 schema. Furano Z-chalkonų sintezė

1.4. Chalkonų cheminės savybės

1.4.1. Chalkonų oksidacija

1.4.1.1. Alvaro, Flynno ir Oyamadoss oksidacija

Chalkonus oksiduojant seleno dioksidu aukštoje temperatūroje gaunami flavonai, o juos veikiant vandenilio peroksidu esant šarminėi aplinkai susidaro flavonoliai [151]. Alternatyvus oksidacijos būdas flavonams gauti yra chalkonus veikiant jodu DMSO tirpiklyje aukštoje temperatūroje (1.62 schema) [152, 153].

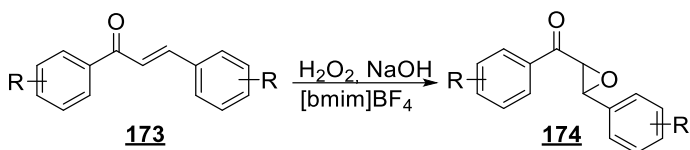


- a $\text{Ar}=\text{Ph-}$, $\text{R}=\text{H-}$;
 b $\text{Ar}=3\text{-OHC}_6\text{H}_4\text{-}$, $\text{R}=\text{H-}$;
 c $\text{Ar}=3,4\text{-diMeOC}_6\text{H}_4\text{-}$, $\text{R}=\text{H-}$;
 d $\text{Ar}=\text{Ph-}$, $\text{R}=\text{CH}_3\text{CONH-}$.

1.62 schema. AFO reakcija

1.4.1.2. Chalkonų epoksidacija

R. Bernini ir kiti publikavo darbą apie chalkonų, chromonų ir izoflavonų epoksidaciją joniniuose skysčiuose (1.63 schema). Geriausi rezultatai buvo gauti, kai reakcijai buvo naudojamas vandenilio peroksidas, natrio šarmas ir 1-butil-3-metilimidazolo tetrafluorboratas (bmim)BF₄ [154].

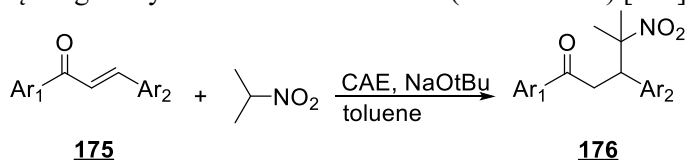


1.63 schema. Chalkonų epoksidacijos reakcija

1.4.2. Chalkonų prijungimo reakcijos

1.4.2.1. Michaelio prijungimo reakcija

T. Bako ir kiti paskelbė, jog chalkonus kaip pradinį junginį panaudojo Michaelio prijungimo reakcijoje. Mokslininkai sėkmingai susintetino 11 junginių naudodami chiralinį azakrauneterį (CAE) kaip katalizatorių, natrio *tret*-butoksida ir tolueną. Gautų produktų išeigos svyravo nuo 26 % iki 75 % (1.64 schema) [155].

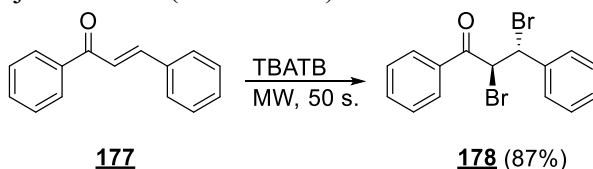


- | | |
|---|--|
| a Ar ₁ =Ar ₂ =Ph-, 53%; | e: Ar ₁ =Ph-, Ar ₂ =4-MeC ₆ H ₄ -, 75%; |
| b Ar ₁ =4-ClC ₆ H ₄ -, Ar ₂ =Ph-, 75%; | f: Ar ₁ =Ph-, Ar ₂ =4-NO ₂ C ₆ H ₄ -, 67%; |
| c Ar ₁ =4-MeC ₆ H ₄ -, Ar ₂ =Ph-, 49%; | g: Ar ₁ =Ph-, Ar ₂ =3,4-diMeOC ₆ H ₄ -, 26%; |
| d Ar ₁ =4-MeOC ₆ H ₄ -, Ar ₂ =Ph-, 38%; | h: Ar ₁ =4-FC ₆ H ₄ -, Ar ₂ =4-ClC ₆ H ₄ -, 70%. |

1.64 schema. Chalkonų Michaelio prijungimo reakcija

1.4.2.2. Brominimo reakcija

Chalkonų dvigubąjį ryšį galima brominti grynu bromu [156], naudojant NBS [157–159], ar TBATB mikrobangų reaktoriuje [160]. B. Allimenla su kolegomis ieškojo saugesnio betirpiklio metodo brominimo reakcijoms atlikti mikrobangų reaktoriuje. Mokslininkams pavyko susintetinti bromintus darinius, įskaitant ir chalkono darinį, panaudojant TBATB. Gautas 2,3-dibrom-1,3-difenilpropan-1-onas 87 % išeiga, o reakcija truko 50 s (1.65 schema).

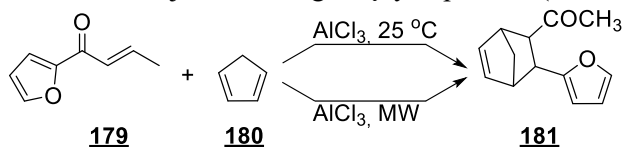


1.65 schema. Chalkono brominimo reakcija

1.4.2.3. Dielso ir Alderio reakcija

Šios reakcijos pavyzdį chalkonų molekulėms galima rasti R. Kamakshi ir B. Reddy darbe. Chalkono molekulė buvo ištirpinta toluene, pridėta ciklopentadieno ir katalinis kiekis AlCl₃, reakcija vyko kambario temperatūroje 72 valandas. Ta pati

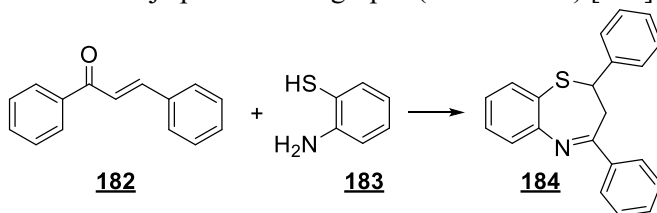
reakcija buvo vykdyta ir mikrobangų reaktoriuje. Abiejų reakcijų išeigos buvo labai panašios, 50–60 %. Tačiau reakcija mikrobangose įvyko per 90 s (1.66 schema) [161].



1.66 schema. Dielso ir Alderio reakcija dviem skirtingais metodais

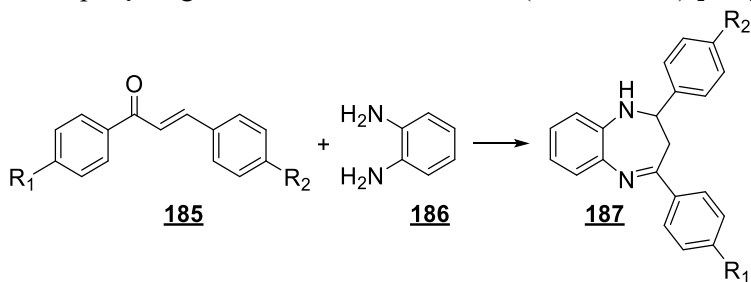
1.4.2.4. Jungimas su aminoriofenoliais ir fenilendiaminiais

Yra žinoma, kad chalkono molekulė gali reaguoti su *o*-aminotiofenoliais sudarydama benzodiazepinus [162]. O. Prakashas ir kiti pateikė galimą reakcijos mechanizmą chalkonams reaguojant su *o*-aminotiofenoliais. Mokslininkai mano, kad reakcija prasideda -SH 1,4-Michael prijungimu prie dvigubą anglis-anglis ryšio, toliau vyksta NH₂ kondensacija prie karbonilgrupės (1.67 schema) [163].



1.67 schema. Chalkono jungimas su *o*-aminotiofenoliais

Y. Du ir kiti pademonstravo, kad jungiant chalkonus su *o*-fenilendiaminiais rūgštiniuose joniniuose skysčiuose yra gaunami 1,5-benzodiazepinų dariniai. Reakcijos vyko kambario temperatūroje naudojant 1-butilpiridino hidrosulfato tirpalą. Gautų benzodiazepinų išeigos buvo nuo 43 % iki 88 % (1.68 schema) [164].



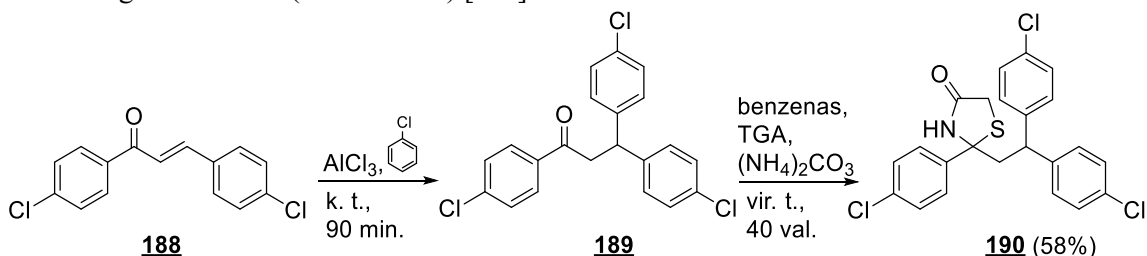
- a R₁=R₂=-H, 87%; e R₁=-H, R₂=-Cl, 90%;
 b R₁=-H, R₂=Me-, 89%; f R₁=-H, R₂=MeO-, 88%;
 c R₁=-H, R₂=-NO₂, 95%; g R₁=-Br, R₂=-H, 92%.
 d R₁=-NO₂, R₂=-H, 93%;

1.68 schema. Chalkono jungimas su *o*-fenilendiaminiais

1.4.2.5. Chalkonų jungimas su chlorbenzenu

S. Singhas ir kiti panaudojo (2*E*)-1,3-bis(4-chlorfenil)prop-2-en-1-oną tam, kad gautų 2-[2,2-bis(4-chlorfenil)etil]-2-(4-chlorfenil)-tiazolidin-4-oną, kuri tyrė dėl

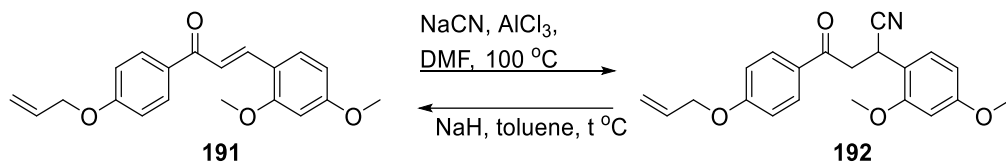
citotoksinio poveikio devynioms žmonių vėžio ląstelių rūšims: leukemijos, plaučių, storosios žarnos, CNS, melanomos, kiaušidžių, inkstų, prostatos ir krūties. Produktas buvo gautas per dvi sintezės stadijas. Pirmoje stadijoje pradinis chalkonas buvo jungiamas su chlorbenzenu esant bevandeniam AlCl_3 kambario temperatūroje, reakcija vyko 90 min. Antroje stadijoje 1,3,3-tris(4-chlorfenil)propan-1-onas buvo tirpinamas sausame benzene ir kondensuojamas su tioglikolio rūgštimi (TGA) ir amonio karbonatu, reakcija vyko verdant reakcijos mišinį 40 valandų. Gauta produkto išeiga siekė 58 % (1.69 schema) [165].



1.69 schema. Chalkonų jungimas su chlorbenzenu

1.4.2.6. Chalkonų jungimas su natrio cianidu

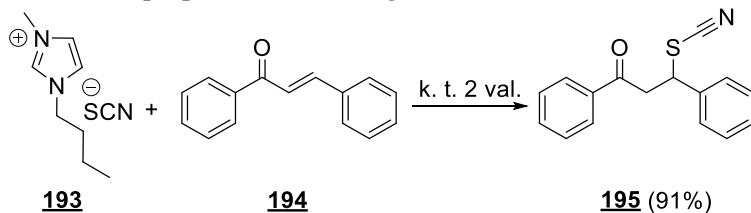
S. Nielsenas su kolegomis pademonstravo, kad, veikiant (2*E*)-3-(2,4-dimetoksifenil)-1-{4-[(prop-2-en-1-il)oksi]fenil}prop-2-en-1-oną natrio cianidu ir AlCl_3 , DMF tirpiklyje 100°C temperatūroje 20 min., galima gauti β -cianoketonus. Ši ciano grupės prijungimo reakcija smarkiai išplečia galimybes prijungti pakaitus prie chalkono alfa- ir beta-anglies atomų (1.70 schema) [166].



1.70 schema. β -cianoketono sintezė

1.4.2.7. Chalkonų jungimas su tiocianatais

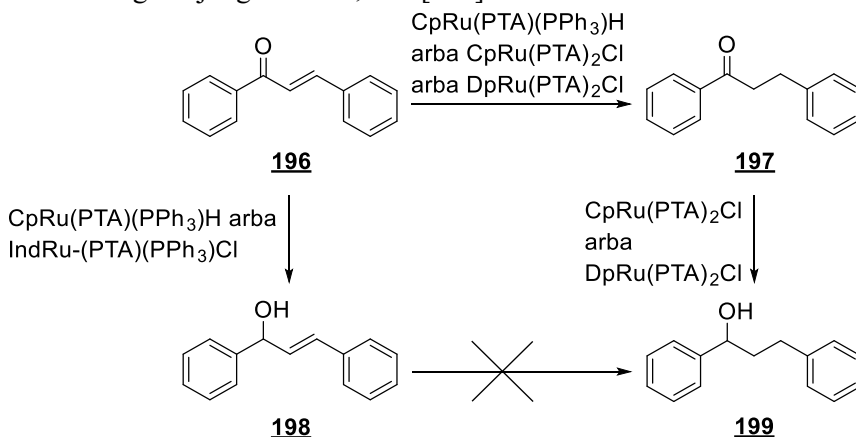
L. Yadavas ir kiti atliko β -tiocianoketono sintezę (1.71 schema). Reakciją vykdė maišydami jonišią 1-*N*-butil-3-metilimidazolio tiocianato ([bmim] $^+$ SCN $^-$) tirpalą su (2*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-onu kambario temperatūroje dvi valandas. Gauta produkto, 1,3-difenil-3-okso-propiltiocianato, išeiga siekė 91 % [167].



1.71 schema. β -tiocianoketono sintezė

1.4.3. Redukcijos reakcijos

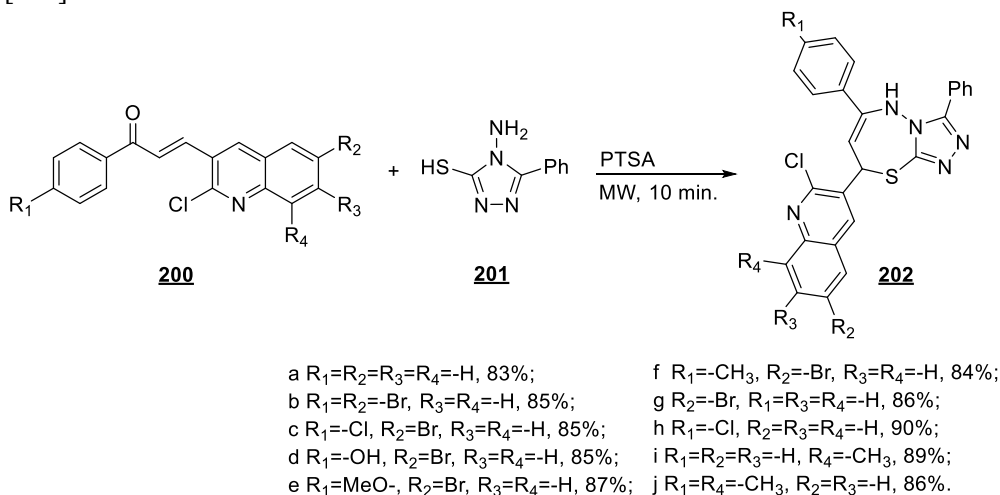
A. Charlesas ir kiti atliko chalkonų redukcijos reakcijas (1.72 schema). Mokslininkai hidrinimui panaudojo rutenio katalizatorius $\text{CpRu(PTA)(PPh}_3\text{)H}$, $\text{CpRu(PTA)}_2\text{Cl}$, $\text{IndRu-(PTA)(PPh}_3\text{)Cl}$ ir $\text{DpRu(PTA)}_2\text{Cl}$, acto rūgštį, natrio formiatą ar natrio karbonatą izopropanolyje. Chalkono **196** molekulėje redukcija galima dviejose junginio padėtyse: prie dvigubojio ryšio ir karbonilgrupės. Naudoti skirtingi katalizatoriai davė skirtingus produktus. Pavyzdžiui, bazinėje aplinkoje naudojant $\text{CpRu(PTA)}_2\text{Cl}$ katalizatorių buvo gauti junginiai **197** ir **199**, bet naudojant kitus katalizatorius buvo gauti junginiai **197**, **198** [168]



1.72 schema. Chalkonų redukcijos reakcijos

1.4.4. Kondensacijos reakcijos

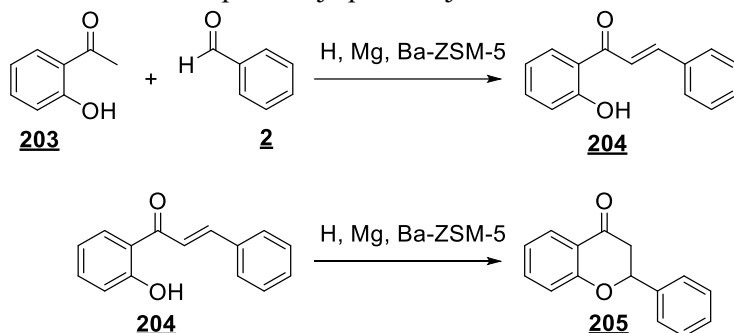
M. Raghavendra ir kiti pademonstravo, kad chalkonų darinius galima kondensuoti su 4-amino-5-feniltriazolo-3-tiolu mikrobangų reaktoriuje kaip katalizatorių naudojant PTSA. Gautų produktų išeigos buvo 83–90 % (1.73 schema) [169].



1.73 schema. Chalkonų darinių kondensacija naudojant mikrobangas

1.4.5. Ciklizacijos reakcijos

Flavanonus galima pavadinti chalkonų izomerais. Jie dažniausiai susidaro chalkonus veikiant 1–2 % rūgščių ar šarmų tirpalais [170]. Kaip bazinis katalizatorius dažniausiai yra naudojamas 1,5–2,5 % natrio šarmo tirpalas [171]. Kaip rūgštiniai katalizatoriai gali būti naudojami sieros rūgštis etanolyje, praskiesta druskos rūgštis [171] ir fosforo rūgštis etanolyje [172]. Taip pat S. Saravanamuruganas ir kiti publikavo darbą apie chalkonų ciklizaciją naudojant H-ZSM-5 (Zeolite Socony Mobil-5), Mg-ZSM-5 ir Ba-ZSM-5 katalizatorius. 1.74 schemeje pavaizduota, kaip buvo gautas flavanonas per dvi stadijas iš benzenkarbaldehido ir 2-hidroksiacetofenono 140 °C temperatūroje panaudojant minėtus katalizatorius [173].



1.74 schema. Chalkonų ciklizacija naudojant ZSM-5 katalizatorius

1.5. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Taigi, chalkonų sintezė paprastai atliekama naudojant Claiseno ir Shmidto kondensacijos reakciją, kai katalizatorius gali būti stipri bazė ar rūgštis. Paprastai ši reakcija užtrunka 24–48 val., kol susidaro tikslinis produktas. Taip pat šiuo metodu dažniausiai yra gaunami junginiai su heterociklais chalkonų A, B ar AB padėtyse. Keičiant reakcijos sąlygas įmanoma sutrumpinti reakcijos laiką. O pasinaudojus žaliosios chemijos metodais, pavyzdžiui, reakcijas atliekant mikrobangų reaktoriuje, reakcijos laiką galima sutrumpinti nuo valandų iki minučių.

Claiseno ir Shmidto kondensacijos reakcija nėra vienintelis būdas sintetinti chalkonus. Paladžiu katalizuojamos reakcijos, tokios kaip Suzuki, Hecko, Julia-Kocienski ir Wittigo reakcija, gali puikiai pasitarnauti atliekant chalkonų sintezę ir gaunant produktus geromis išėigomis. Kiti metodai, tokie kaip Friedelio ir Craftso acilinimas ir foto-Fries persigrupavimas, taip pat gali būti pritaikomi chalkonams sintetinti, tačiau šie metodai nėra plačiai naudojami.

Chalkono struktūra gali būti panaudojama įvairių sudėtingesnių junginių sintezėje pritaikant oksidacijos, redukcijos, prijungimo ar ciklizacijos reakcijas.

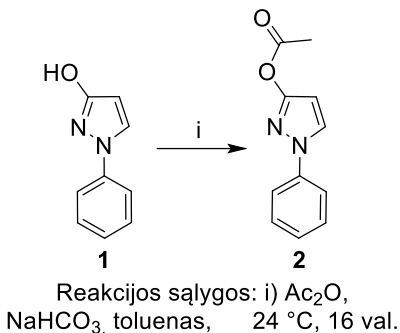
Ši literatūros apžvalga trumpai apima naujausius sintetinius chalkonų metodus ir chalkonų panaudojimą tolimesnėje sintezėje. Surinkta informacija padeda geriau suprasti temą ir palengvina tolesnius tyrimus kuriant chalkonų molekules.

2. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

2.1. Fenil-pirazolo chalkonų sintezė

2.1.1. 1-fenil-1*H*-pirazol-3-ilacetato ir 1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-ono sintezė

Tikslinių chalkonų – (*E*)-1-(1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(hetero)arilprop-2-en-1-onų sintezei kaip pradinė medžiaga buvo naudojamas per keletą stadijų iš 1-fenil-1*H*-pirazol-3-olio (**1**) gautas 1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-onas (**3**). Pirmoje stadijoje junginys **1** reagavo su acto rūgšties anhidridu (2.1 schema). Išbandyta keletas reakcijos sąlygų, kaip acilinantys agentai pasirinkti acetilchloridas (2.1 lentelė, nr. 1 [174]) arba acto rūgšties anhidridas (2.1 lentelė, nr. 2 [175], 3 [176]), tirpikliai – chloroformas arba toluenas bei skirtingos bazės – TEA arba NaHCO₃ (2.1 lentelė). Geriausi rezultatai gauti reakciją vykdant su acto rūgšties anhidridu toluene, naudojant NaHCO₃, susidarė produktas 1-fenil-1*H*-pirazol-3-ilacetatas (**2**) 92 % išeiga (2.1 lentelė, nr. 3).

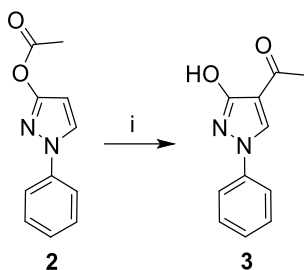


2.1 schema. 1-fenil-1*H*-pirazol-3-ilacetato sintezė

2.1 lentelė. 1-fenil-1*H*-pirazol-3-ilacetato sintezės sąlygų parinkimas

Nr.	Acilinantis agentas	Tirpiklis	Bazė	Temperatūra	Reakcijos laikas	Išeiga
1	Acetilchloridas	Cloroformas	TEA	24 °C	1 val.	55 %
2	Acto rūgšties anhidridas	Toluenas	----	100 °C	0,5 val.	75 %
3	Acto rūgšties anhidridas	Toluenas	NaHCO ₃	24 °C	16 val.	92 %

Antroje sintezės stadijoje atlikta 1-fenil-1*H*-pirazol-3-ilacetato (**2**) Frieso persigrupavimo reakcija naudojant bevandenį AlCl₃ (2.2 schema) [177]. 1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-onas (**3**) gautas 83 % išeiga.

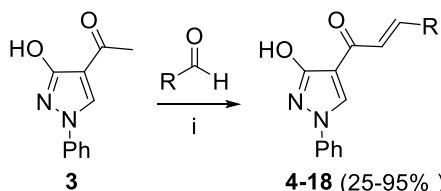


Reakcijos sąlygos: i) AlCl_3 , CS_2 ,
 50°C , 5 val.; HCl , 0°C iki k. t., 16 val.

2.2 schema. 1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-ono sintezė

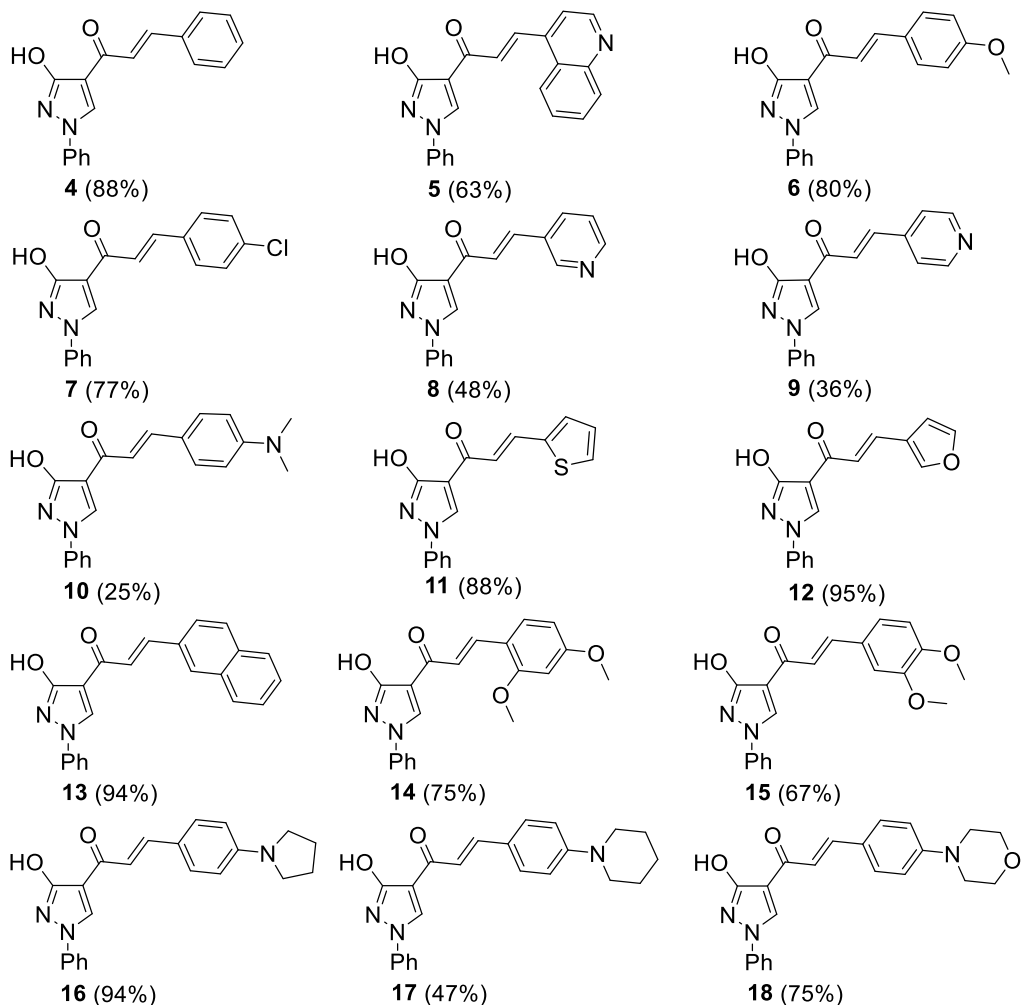
2.1.2. (*E*)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)-3-(hetero)arilprop-2-en-1-onų sintezė

1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-onas (**3**) toliau naudotas Claiseno ir Schmidto reakcijoje su įvairiais benzenkarbaldehidais ir heteroaromatiniiais karbaldehidais (2.3 schema). Kondensacija vyko klasikinėmis sąlygomis, t.y. tirpikliu pasirinktas etanolis, baze - NaOH . Reakcija buvo vykdoma 55°C temperatūroje 3–4 valandas. Chalkonai **4–18** gauti 25–95 % išeigomis. Buvo pastebėta, kad reakcija geriausiai vyko su furan-3-karbaldehidu, naftalen-2-karbaldehidu bei 4-(pirolidin-1-il)benzenkarbaldehidu, produktai **12**, **13** ir **16** gauti 94-95 % išeigomis. Mažiausiomis išeigomis gauti chalkonai etanono **3** reakciją vykdant su izonikotinkarbaldehidu ir 4-(dimetilamino)benzenkarbaldehidu. Atitinkami produktai **9** ir **10** susidarė 36 ir 25 % išeigomis.



4 R=Ph-; **5** R=chinolin-3-il-; **6** R=4-MeOPh-;
7 R=4-ClPh-; **8** R=piridin-3-il-; **9** R=piridin-4-il-;
10 R=4-(CH_3)₂NPh-; **11** R=tiofen-2-il-;
12 R=furan-3-il-; **13** R=naftalen-2-il-;
14 R=2,4-diMeOPh-; **15** R=3,4-diMeOPh-;
16 R=4-(pirolidin-1-il)Ph-;
17 R=4-(piperidin-1-il)Ph-;
18 R=4-(morfolin-4-il)Ph-.

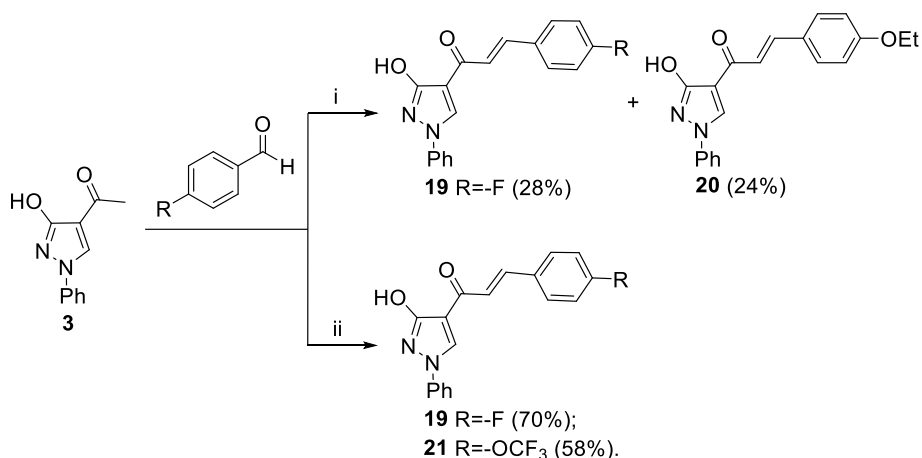
Reakcijos sąlygos: i) NaOH , EtOH, 55°C , 3-5 val.



2.3 schema. (*E*)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)-3-(hetero)arilprop-2-en-1-onų sintezė

Vykiant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-ono (**3**) reakciją su 4-fluorbenzenkarbaldehidu pastebėta, kad, be tikslinio Claiseno ir Schmidto reakcijos produkto, susidarė ir šalutinis produktas 3-(4-etoksifenil)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onas (**20**) (2.4 schema). Manoma, kad susidariusio chalkono **19** 4-FPh žiedas toliau dalyvauja S_NAr reakcijoje. Jos metu etoksido jonas kaip nukleofilas atakuoja benzeno žiedo 4-C atomą, turintį dalinį teigiamą krūvį. Prisijungus etoksido pakaitui, nuo neigiamą krūvį turinčio tarpinio junginio atskyla -F ir sistema atgauna aromatiškumą [178].

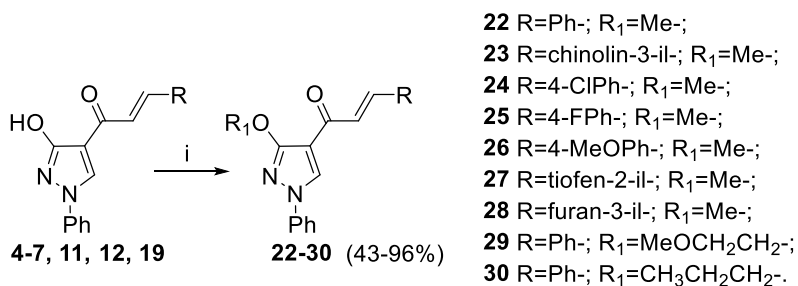
Norint išvengti šalutinio produkto **20** susidarymo, vykdant etanono **3** reakciją su 4-fluorbenzenkarbaldehidu tirpikliu naudotas dioksanas, natrio hidroksidas tirpintas nedideliame kiekyje vandens, reakcija vykdyta 16 val. 65 °C. Gautas produktas **19** 70 % išeiga. Analogiškos sąlygos naudotos ir junginio **21** sintezei.



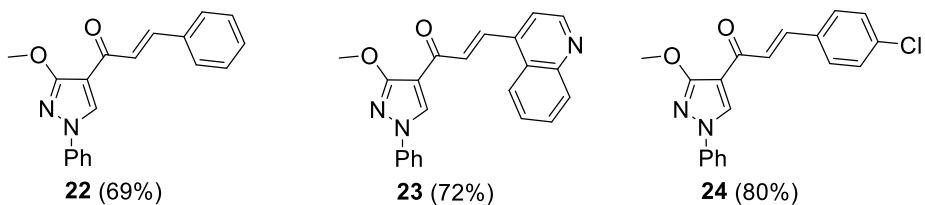
Reakcijos sąlygos: i) NaOH, EtOH, 55 °C, 3-5 val.; ii) dioksanas, NaOH, H₂O, 65 °C, 16 val.

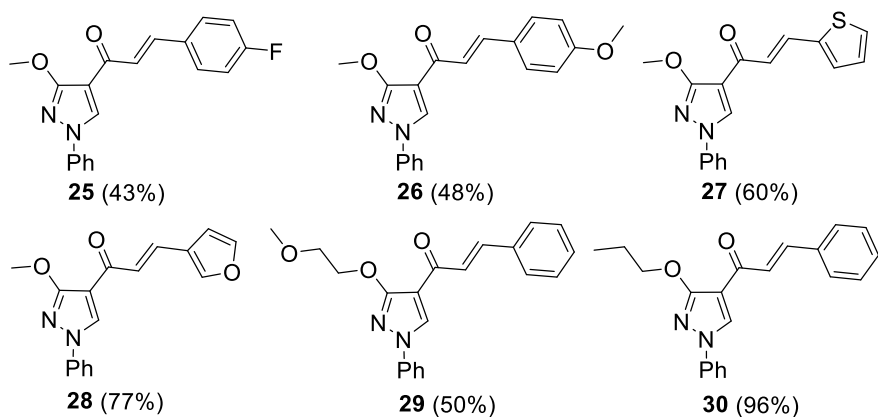
2.4 schema. Šalutinio junginio **20** ir tikslinių junginių **19**, **21** sintezė

Papildomai atlikta (*E*)-1-(3-alkoksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(hetero)arilprop-2-en-1-onų **22-30** sintezė (2.5 schema). Claiseno ir Schmidto kondensacijos produktai **4-7**, **11**, **12**, **19** buvo naudojami *O*-alkilinimo reakcijoje su metil-, propil- ir 2-metoksietilhalogenidais. Baze naudotas NaH (60 % mišinyje su mineraline alyva), tirpiklis – DMF. Gauti produktai 43–96 % išeigomis.



Reakcijos sąlygos: i) NaH, DMF, 0 °C, alkilhalogenidas, 40 °C, 1 val.

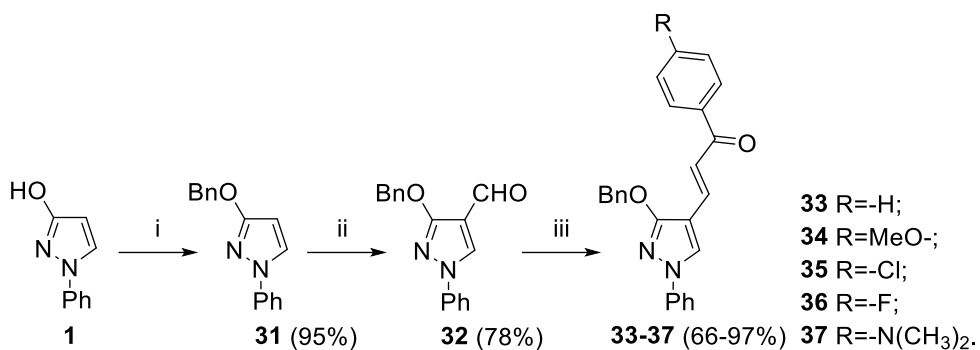




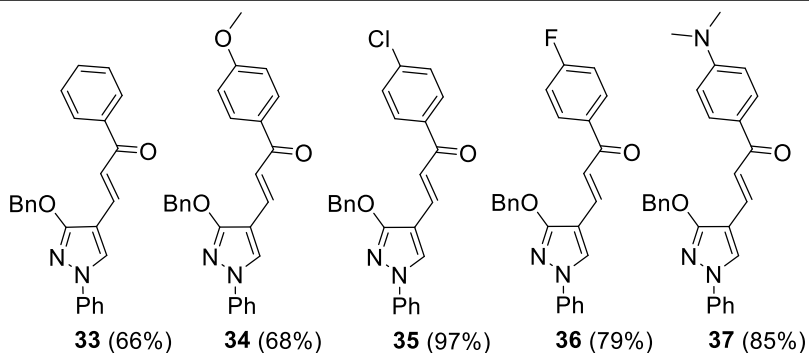
2.5 schema. (E)-1-(3-alkoksi-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(hetero)arilprop-2-en-1-onų **22-30** sintezė

2.1.3. (E)-1-aryl-3-(3-benziloksi-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-prop-2-en-1-onų sintezė

Siekiant praplėsti chalkonų biblioteką 1-fenil-1H-pirazol-3-olis (**1**) buvo naudotas (E)-3-(3-benziloksi-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1-fenilprop-2-en-1-onų sintezei (2.6 schema). Produktai **33-37** gauti per tris reakcijos stadijas. Pirmoje stadijoje 1-fenil-1H-pirazol-3-olis (**1**) buvo veikiamas NaH (60 % mišinyje su mineraline alyva) ir benzilchloridu dimetilformamide (DMF) esant inertinei aplinkai 60 °C temperatūroje 1 valandą. [179]. Susidaręs 3-(benziloksi)-1-fenil-1H-pirazolas (**31**) dalyvavo Vilsmeierio ir Haacko formilinimo reakcijoje. Tarpinis produktas **32** buvo gautas fosforo oksichloridą maišant su DMF, sudarant Vilsmeierio reagentą ir jį sulašinant junginį **31** ištirpintą DMF tirpiklyje, reakciją vykdant 70 °C temperatūroje 1 valandą. [180]. Trečioje stadijoje junginys **32** dalyvavo Claisen ir Schmidto reakcijoje ir reagavo su įvairiais 4'-pakeistais acetofenonais etanolyje kaip katalizatorių naudojant natrio šarmą, reakciją vykdant 55 °C temperatūroje 30 min. [181]. Gautų produktų **33-37** išeigos buvo 66–97 %.

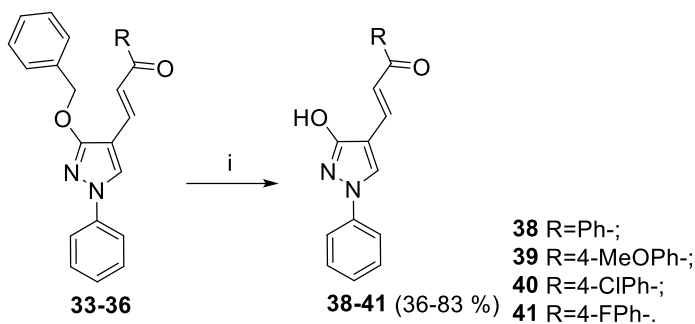


Reakcijų sąlygos: i) NaH, DMF (abs.), ir 0 °C; benzilchloridas, 70 °C, 1 val.; ii) POCl₃, DMF, -10 °C iki 70 °C, 1 val.; iii) NaOH, EtOH, 55 °C, 30 min.

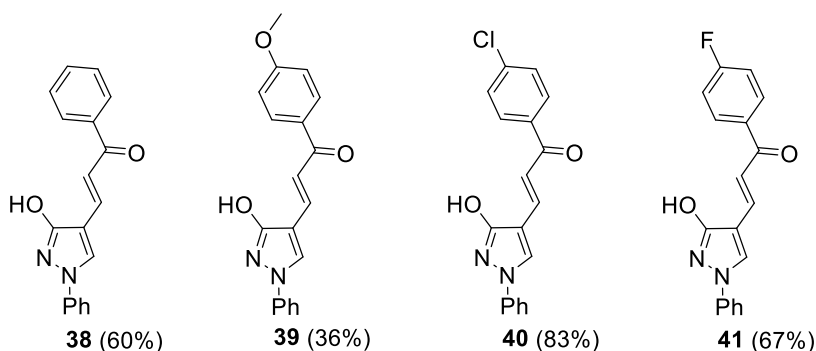


2.6 schema. (*E*)-1-aryl-3-[(3-benziloksi)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il]prop-2-en-1-onų sintezė

Gauti (*E*)-1-aryl-3-[(3-benziloksi)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il]prop-2-en-1-onai **33-36** buvo papildomai apdoroti trifluoroacto rūgštimi toluene ir gauti (*E*)-1-aryl-3-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onai **38-41**, geromis išieigomis (36–83 %) (2.7 schema) [179].



Reakcijos sąlygos: i) TFA, toluenas, k.t., 24 val.



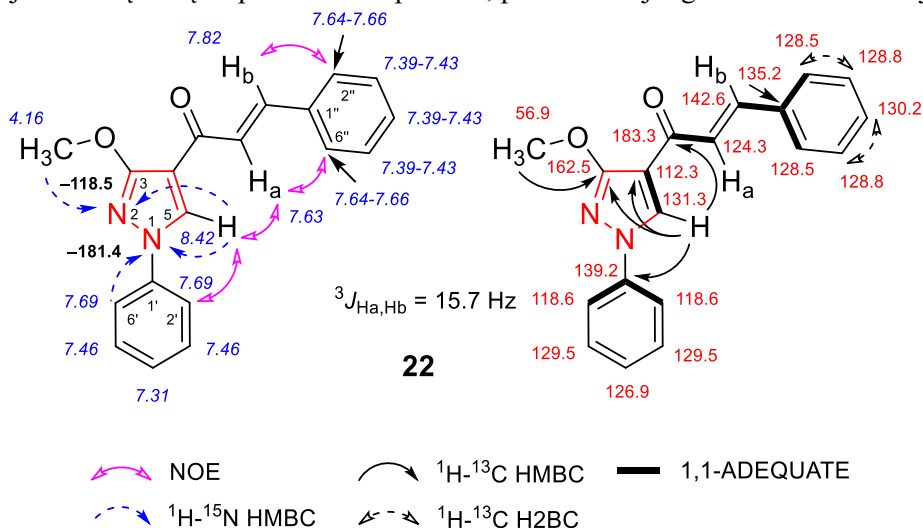
2.7 schema. (E)- 1-aril-3-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onų sintezė

Pradedant nuo 1-fenil-1H-pirazol-3-olio pradinio junginio ir jungiant jį su įvairiais karbaldehidais ir acetofenonais pritaikant Claiseno ir Schmidto kondensacijos reakciją bei kitas reakcijas, buvo susintetinta nedidelė įvairių pirazolchalkonų darinių biblioteka.

2.1.4. Pirazol-chalkonų darinių BMR analizė

Naujai gautų junginių struktūros buvo patvirtintos BMR, MS, HRMS ir IR spektroskopijos metodais. (2E)-3-fenil-1-(1-fenil-3-metoksi-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onas **22** pasižymėjo stipriomis tolimosiomis sąveikomis ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C H2BC ir ^1H - ^{15}N HMBC spektruose, kurie kartu su duomenimis iš 1,1-ADEQUATE eksperimento leido pateikti aiškius poslinkių priskyrimus ^1H , ^{13}C ir ^{15}N BMR spektruose (2.1 pav.). Pavyzdžiui, pirazolo 5-H protonas (singletas, δ 8.42 m. d.) ne tik pasižymėjo tolimosiomis sąveikomis su 1H-pirazol-4-ilfragmento ^{13}C BMR signalais, bet ir stipriai sąveika su toliausiai pasislinkusiu ^{13}C rezonanso signalu, kuris priskiriamas karbonilgrupės anglies atomui (δ 183.3 m. d.). Šie priskyrimai kartu su 1,1-ADEQUATE eksperimento duomenimis leido priskirti gretimos anglies signalą ties 124.3 m. d., kuris rodo vienintelę sąveiką su prieš tai minėtu karbonilgrupės anglies atomo signalu. Be to, protonizuotas anglies atomas taip pat spektre rodo sąveiką su gretima olefinine anglimi, kuri rezonavo ties δ 142.6 m. d. Turint šią informaciją ir ^1H - ^{13}C HSQC spektro duomenis buvo galima identifikuoti olefininius protonus H_a (δ 7.63 m. d.) ir H_b (δ 7.82 m. d.), kurie spektre buvo matomi kaip AB-

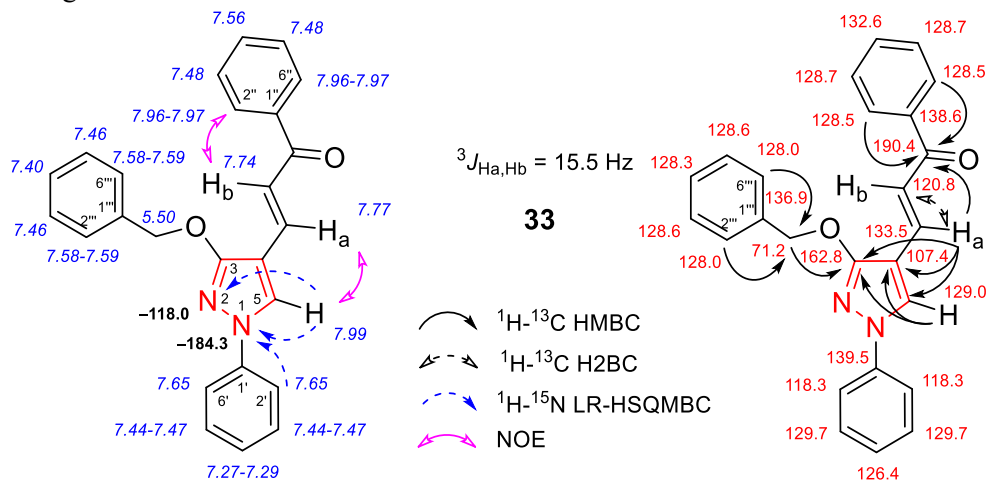
sukinio-sukinio sistema dviejų dubletų pavidalu ($^3J_{H_a,H_b} = 15,7$ Hz). Analizuojamo junginio 1H - 1H NOESY spektre buvo pastebėtos NOE sąveikos tarp fenilgrupės 2''(6'')-H protonų ir abiejų olefininių H_a ir H_b protonų signalų, taip pat H_a protonas turėjo NOE sąveiką su pirazolo 5-H protonu, patvirtinant junginio **22** konformaciją.



2.1 pav. Junginio **22** cheminiai poslinkiai 1H BMR (*kursyvas*), ^{13}C BMR ir ^{15}N BMR (*paryškintasis*) ir atitinkamos 1H - ^{13}C HMBC, 1H - ^{13}C H2BC, 1H - ^{15}N HMBC, 1H - 1H NOESY ir 1,1-ADEQUATE sąveikos

(*E*)-3-[3-(benziloksi)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il]-1-fenilprop-2-en-1-ono **33** struktūrai nustatyti buvo panaudoti 1H - ^{13}C HMBC, 1H - ^{13}C H2BC, 1H - ^{13}C HSQC ir 1H - ^{15}N LR-HSQMBC spektrų duomenys (2.2 pav.) Šio junginio atveju pirazolo 5-H protono signalas (singletas δ 7.99 m. d.) buvo lengvai nustatytas, nes jis turėjo ne tik ilgąsias HSQMBC sąveikas su gretimais N-1 „pirolo“ (δ -184.3 m. d.) ir N-2 „piridino“ (δ -118.0 m. d.) azoto atomais, bet ir HMBC sąveikas su ketvirtinėmis C-3 (δ 162.8 m. d.) ir C-4 (δ 107.4 m. d.) anglimis. 1H - ^{13}C HSQC spektro duomenys parodė vieno ryšio sąveiką tarp pirazolo 5-H protono ir C-5 (δ 129.0 m. d.) anglies. Spektrų duomenimis patvirtintas 1*H*-pirazol-4-ilfragmento ryšys su gretimu 1-fenilprop-2-en-1-ono fragmentu, kurio H_a olefininis protonas HMBC spektre turėjo ilgąsias sąveikas su pirazolo žiedo anglies atomų signalais. *E*-konfigūracija C = C dvigubo ryšio atveju vienareikšmiškai įrodyta iš sąveikos konstantos tarp olefininių protonų H_a (δ 7.77 m. d.) ir H_b (δ 7.74 m. d.), kurie spektre buvo matomi kaip AB-sukinio-sukinio sistema dviejų dubletų pavidalu ($^3J_{H_a,H_b} = 15,4$ Hz). Kaip ir tikėtasi, 1H - ^{13}C HMBC spektre buvo matomos atskiros tolimosios sąveikos tarp šių olefininių protonų ir fenilgrupės 2''(6'')-H protonų signalų (δ 7.96–7.97 m. d.) su charakteringu karbonilgrupės anglies atomo signalu (δ 190.4 m. d.). 1H - 1H NOESY spektro duomenys parodė sąveikas, kurios identifikavo protonus, esančius arti vienas kito erdvėje. Šiuo atveju buvo pastebėtos aiškios sąveikos tarp pirazolo žiedo protono 5-H ir olefininio protono H_a , o fenilgrupės 2''(6'')-H protonas sąveikavo su olefininiu protonu H_b . Šie duomenys patvirtino junginio **33** konformaciją. Benziloksifragmento CH₂ protonai (δ 5.50 m. d. singletas) 1H - ^{13}C HMBC spektre sąveikavo su pirazolo

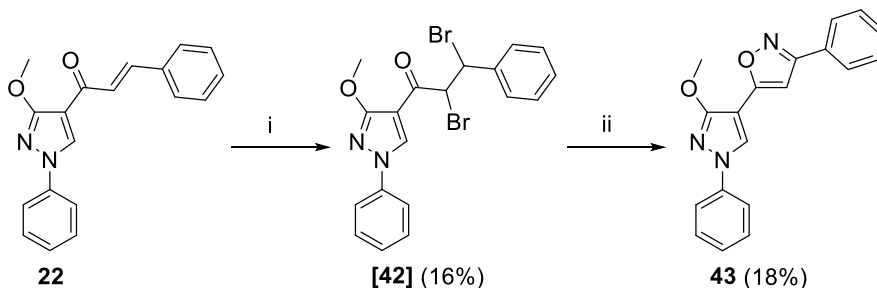
žiedo C-3 anglimi ir fenilo žiedo C-2'''(6''') anglimis (δ 128.0 m. d.). Visų kitų hibridinių pirazolo-chalkonų grupės junginių struktūros nustatytos ir įrodytos analogiškai.



2.2 pav. Junginio **33** cheminiai poslinkiai 1H BMR (*kursyvas*), ^{13}C BMR ir ^{15}N BMR (*paryškintasis*) ir atitinkamos 1H - ^{13}C HMBC, 1H - ^{13}C H2BC, 1H - ^{15}N LR-HSQMBC ir 1H - 1H NOESY sąveikos

2.2. Pirazolo-chalkonų panaudojimas pirazoliloksazolo darinių sintezėje

Chalkonai dėl prop-2-enono fragmento reakingumo su nukleofilais yra naudingi kaip pradiniai junginiai įvairiems azoto heterocikliniams junginiams gauti. Atliekant pirazolo-chalkonų pritaikymo sudėtingesnių heterociklinių sistemų sintezę tirta chalkonų ciklizacija gaunant pirazolizoksazolo darinius. Pradžioje buvo atlikti bandymai chalkono **22** prop-2-enono dvigubąjį anglis-anglis ryšį veikiant brominačiu agentu (NBS) ir gautą dibromketoną [**42**] veikiant hidrosilamino hidrochloridu (2.8 schema). Tačiau jau pirmoje stadijoje gautas produktas tik 16 % išeiga, o po ciklizacijos produkto **43** išeiga siekė tik 18 % [182]. Bendra dviejų stadijų išeiga nesiekė 3 %.

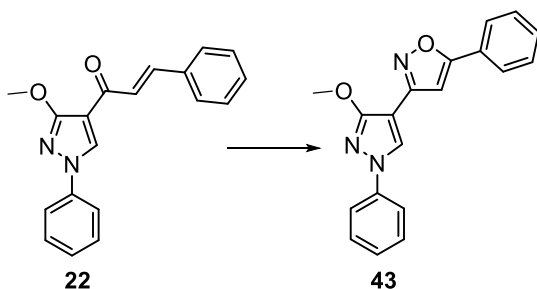


Reakcijų sąlygos: i) NBS, ACN, 80°C, 2 val, ii) NaOH, NH₂OH HCl, EtOH, nuo 60°C, 6 val.

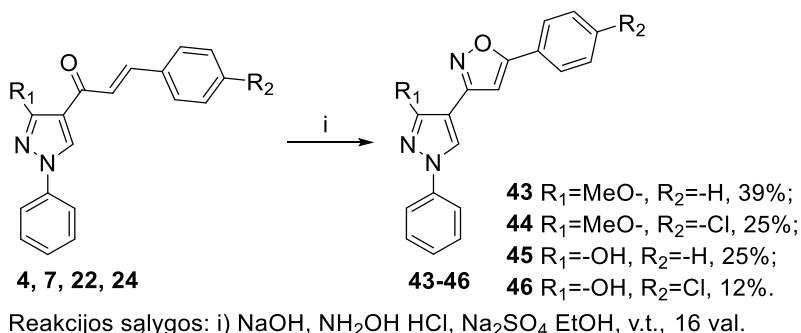
2.8schema. Junginių [**42**] ir **43** sintezė

Kitame tyrimo etape, siekiant tikslinį junginį gauti per vieną stadiją, buvo atlikti junginio **43** sintezės bandymai pradiniu junginiu naudojant chalkoną **22** (2.2 lentelė). Vykdamas eksperimentą su junginiu **22** ir hidroksilamino hidrochloridu baze naudojant piridiną 2-propanolyje buvo gautas iki 5 % siekiančios išeigos [183]. Ši ir kitos bandomosios reakcijos buvo atliekamos dviem būdais. Nenaudojant natrio sulfato ir reakcijos metu susidariusiam vandeniui pašalinti naudojant bevandenį natrio sulfatą (2.2 lentelė, eil. nr. 1,2). Bazę pakeitus natrio acetatu, o tirpiklį – DMSO, tikslinis produktas nesudarė (2.2 lentelė, eil. nr. 3,4 [184]). Vykdamas kitas optimizacijos reakcijas baze naudotas natrio arba kalio šarmas, o tirpikliu – etanolis. Bandymų metu, kai baze naudotas kalio šarmas, produktas buvo gautas 20 % išeiga (2.2 lentelė, eil. nr. 8). Reakcijoje, kai bazė buvo natrio šarmas, susidarė junginys **43** 30 % išeiga (2.2 lentelė, eil. nr. 5 [185]). Reakcijos metu, kai buvo naudojamas bevandenis natrio sulfatas, buvo gauta iki 9 % didesnė išeiga (2.2 lentelė, eil. nr. 6). Bandymai analogiškomis sąlygomis buvo atlikti ir su chalkonais **4**, **7** ir **22**, **24**, isoksazolai **43-46** susidarė mažomis išeigomis (2.9 schema). Manoma, kad mažas produktų išeigas lėmė šalutinių izoksazolinų susidarymas.

2.2 lentelė. Junginio **43** sintezės sąlygų parinkimas



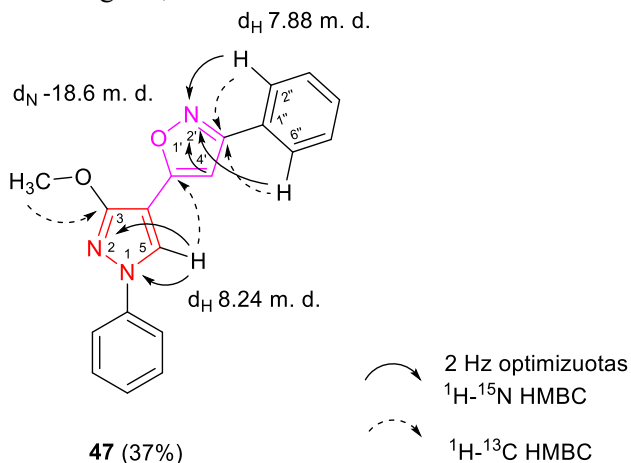
Eil. Nr.	Bazė	Tirpiklis	Temperatūra, °C	Laikas, val.	Na ₂ SO ₄	Išeiga, %
1	Pyr	2-propanolis	v.t.	6	-	3
2	Pyr	2-propanolis	v.t.	6	+	5
3	CH ₃ COONa	DMSO	120	6	-	0
4	CH ₃ COONa	DMSO	120	6	+	0
5	NaOH	EtOH	v.t.	16	-	30
6	NaOH	EtOH	v.t.	16	+	39
7	KOH	EtOH	v.t.	16	-	12
8	KOH	EtOH	v.t.	16	+	20



2.9 schema. Junginių 43-46 sintezė

Toliau buvo ieškoma selektyvesnio ir našesnio pirazolilizoksazolų sintezės būdo. Veikiant chalkoną **22** *N*-hidroksi-4-toluensulfonamidu ir NaOH etanolio-vandens mišinyje 9/1 [186–189], regioselektyviai buvo gautas 3-fenil-5-(1*H*-pirazol-4-il)-1,2-oksazolas (**47**), išeiga 37 %. Regioselektyvus 1,2-oksazolo susidarymas gali būti siejamas su didesniu TsNHOH grupės azoto atomo nukleofiliškumu [189].

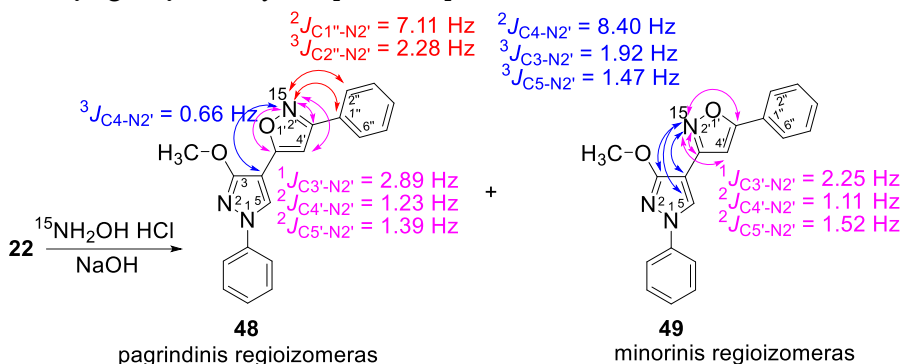
Regioselektyvus pirazol-isoksazolo susidarymas buvo patvirtintas BMR tyrimais. Neabejotinas 1,2-oksazolo (isoksazolo) grupės susidarymas buvo nustatytas iš ¹H-¹⁵N HMBC spektro duomenų. Šiame spektre buvo matomos ilgųjų ryšių sąveikos tarp isoksazolo 4-H protono (6.77 m. d.) ir N-2 azoto atomo rezonansės – 18.6 m. d. ir tai puikiai sutampa su literatūroje pateiktais duomenimis [190]. 2 Hz optimizuoti ¹H-¹⁵N HMBC spektrai patvirtino šią struktūrą, nes fenilo dalies protonai 2''(6'')-H (δ 7.88 m. d.) turėjo tolimąsias sąveikas su 1,2-oksazolo azotu. Be to, ¹H-¹³C HMBC spektre tie patys fenilo dalies protonai 2''(6'')-H (δ 7.88 m. d.) sąveikavo su C-3 anglimi (162.8 m. d.), o pirazolo 5-H protonas (singletas 8.24 m. d.) sąveikavo su isoksazolo žiedo C-5 anglimi, kurios rezonansė buvo 162.9 m. d.



2.3 pav. Junginio 47 sąveikos

Siekiant išvengti bet kokio neaiškumo, įrodant šią struktūrą buvo susintetinti ¹⁵N-žymėti pirazolilizoksazolai **48** ir **49** (2.10 schema), analogiškai kaip ir junginys **43**.

Chalkonui **22** reaguojant su ^{15}N -hidroksilamino hidrochloridu susidarė neatskiriamas regioizomerų **48** ir **49** mišinys santykiu 9:1. Žymėto ^{15}N atomo įterpimas į azaheterociklus yra svarbus metodas tyrinėjant molekulių struktūras ir smarkiai išplečia BMR metodų naudojimo galimybes [191]. ^{15}N -žymėtoms aromatinėms heterociklinėms struktūroms dažnai yra būdingos gerai išsiskiriančios ^1H - ^{15}N (J_{HN}) ir ^{13}C - ^{15}N (J_{CN}) sąveikos konstantos ir 1D ^{13}C BMR ir 1D ^1H BMR spektruose atitinkamų signalų išskaidymas [192, 193].



2.10 schema. ^{15}N žymėtų 1,2-oksazolų **48** ir **49** sintezė ir sąveikos

^{15}N -žymėtų pirazol-izoksazolų **48** ir **49** atveju ^1H - ^{15}N (J_{HN}) spektro duomenys nepateikė reikšmingos informacijos $^3J_{\text{H}4\text{'-N}2'}$ ryšio konstantų atžvilgiu, jos buvo 1,23 Hz ir 1,31 Hz atitinkamai pagrindiniam ir minoriniam regioizomerui. Kaip ir tikėtasi, regioizomerinių 1,2-oksazolų vienareikšmiškas struktūros priskyrimas buvo pasiektas atidžiai analizuojant ^{13}C - ^{15}N (J_{CN}) ryšio konstantas, kurios buvo gautos iš ^{13}C BMR spektro. ^{13}C - ^{15}N sukinių-sukinių (angl. *spin-spin*) sąveika buvo pastebėta pagrindinio regioizomero 1,2-oksazolo grupės C-3' ($^1J_{\text{C}3\text{'-N}2'} = 2,89 \text{ Hz}$), C-4' ($^2J_{\text{C}4\text{'-N}2'} = 1,23 \text{ Hz}$) ir C-5' ($^2J_{\text{C}5\text{'-N}2'} = 1,39 \text{ Hz}$) signaluose, taip pat $^2J_{\text{CN}}$ ir $^3J_{\text{CN}}$ sąveikos su gretimu fenilo žiedu. Minorinio regio izomero atveju duomenys buvo panašūs. Čia $^1J_{\text{CN}}$ ryšio konstanta buvo didesnė negu $^2J_{\text{CN}}$ ryšio konstanta 1,2-oksazolo grupėje, C-3' ($^1J_{\text{C}3\text{'-N}2'} = 2,25 \text{ Hz}$), C-4' ($^2J_{\text{C}4\text{'-N}2'} = 1,11 \text{ Hz}$) ir C-5' ($^2J_{\text{C}5\text{'-N}2'} = 1,52 \text{ Hz}$), ir šie duomenys koreliuoja su literatūroje pateiktais duomenimis [194]. Be to buvo pastebėta $^2J_{\text{CN}}$ ir $^3J_{\text{CN}}$ sąveikos su signalais iš pirazolo feagmento. Šios ^{13}C - ^{15}N (angl. *spin-spin*) sąveikos su gretimu fenilo ir pirazolo grupėmis buvo papildomas kriterijus patvirtinti galutines pirazol-izoksazolų **48** ir **49** struktūras.

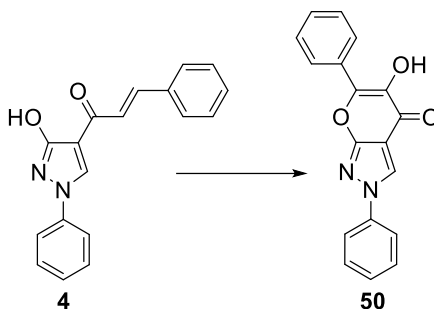
2.3. Flavonolių analogų sintezė

2.3.1. Pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onų sintezė

Vėlesniame tyrime buvo taikytas Algaro, Flynno ir Oyamados (AFO) reakcijos metodas naujiems pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono darinams gauti. AFO reakcija yra stadijomis vykstantis procesas, kuriame chalkonai oksidacinėje ciklizacijoje paverčiami flavonoliais naudojant vandenilio peroksidą šarminėje terpėje [66]. AFO reakcijos rezultatas priklauso nuo bazės pasirinkimo, todėl chalkonas **4** buvo naudojamas reakcijos sąlygoms optimizuoti. Buvo naudojami skirtingos organinės ir neorganinės bazės (NaOH, KOH, NaOAc, TEA ir NaHCO_3) etanolio / vandens

mišiniuose, taip pat buvo tiriama, ar skirtingas vandenilio peroksido kiekis turi įtakos produkto susiformavimui (2.3 lentelė). Naudojant bazes natrio acetatą, natrio hidrokarbonatą, natrio karbonatą ir natrio hidroksidą vandens ir etanolio mišinyje ir 5 ekvivalentus H₂O₂, produktas buvo gautas tik naudojant natrio hidroksido bazę, ir išeiga siekė 24 %, naudojant kitas bazes produktas nesusidarė. Naudojant TEA bazę ir etanolį su 5 ekvivalentais H₂O₂ produktas taip pat nebuvo gautas. Atliekant bandymus su natrio ir kalio hidroksidu etanolyje pastebėta, kad naudojant 5 ekvivalentus H₂O₂ reakcija geriau vyksta su natrio hidroksidu gaunant daugiau nei 3 kartus geresnę išeigą. Mažinant H₂O₂ ekvivalentų kiekį iki 2,5, kai naudojamas natrio hidroksidas, pastebimas išeigos sumažėjimas iki 49 %, o naudojant iki 10 ekvivalentų H₂O₂ išeiga drastiškai krenta iki 19 %. X. Shen su kolegomis bandė ciklizuoti chalkoną (2*E*)-1-(2-hidroksi-6-metoksifenil)-3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-oną ir pastebėjo, kad, AFO reakcijos metu naudojant didesnius ekvivalentus bazės ir H₂O₂, susidarė 4-metoksibenzenkarbaldehidis ir 2-hidroksi-6-metoksibenzoinė rūgštis [68].

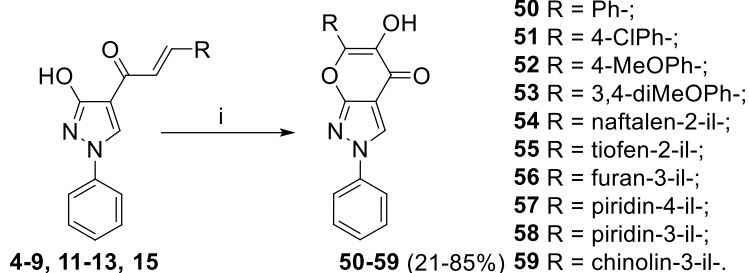
2.3 lentelė. Junginio 50 sintezės sąlygų parinkimas



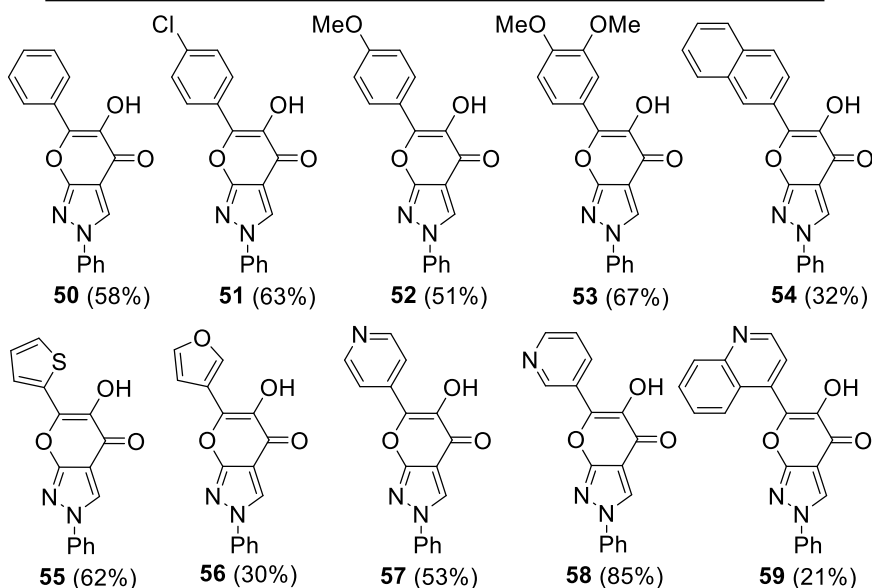
Eil. Nr.	Bazė (5 eq)	Tirpiklis	H ₂ O ₂ (eq)	Išeiga (%)
1	NaOAc	EtOH/H ₂ O, 2:1	5	0 %
2	NaHCO ₃	EtOH/H ₂ O, 2:1	5	0 %
3	Na ₂ CO ₃	EtOH/H ₂ O, 2:1	5	0 %
4	N(Et) ₃	EtOH	5	0 %
5	NaOH	EtOH/H ₂ O, 2:1	5	24 %
6	NaOH	EtOH	5	58 %
7	NaOH	EtOH	2.5	49 %
8	NaOH	EtOH	10	19 %
9	KOH	EtOH	5	17 %

Geriausi rezultatai buvo gauti naudojant NaOH etanolyje ir pridant 5 ekvivalentus H₂O₂, pasiekta 58% išeiga. Atrinktos reakcijos sąlygos taikytos ir kitų flavonolių sintezei. Chalkonus **4-9**, **11-13**, **15** maišant su vandenilio peroksidu šarminėje etanolio terpėje -25 °C temperatūroje 2 val., vėliau kambario temperatūroje 16 val., buvo gauti flavonolio analogai **50-59**, kurių išeiga svyravo nuo 21 % iki 85 % (2.11 schema). Pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onai **54**, **56** ir **59** buvo gauti mažiausiomis išeigomis (21–32 %), kai chalkonai su naftalen-2-il-, furan-3-il- arba chinolin-3-

ilfragmentasi (atitinkamai **13**, **12** ir **5**) AFO reakcijai buvo naudojami kaip pradinės medžiagos. Deja, bandant atlikti AFO reakciją su chalkonais **16-19**, tikslinių pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onų buvo gauti tik pėdsakai.

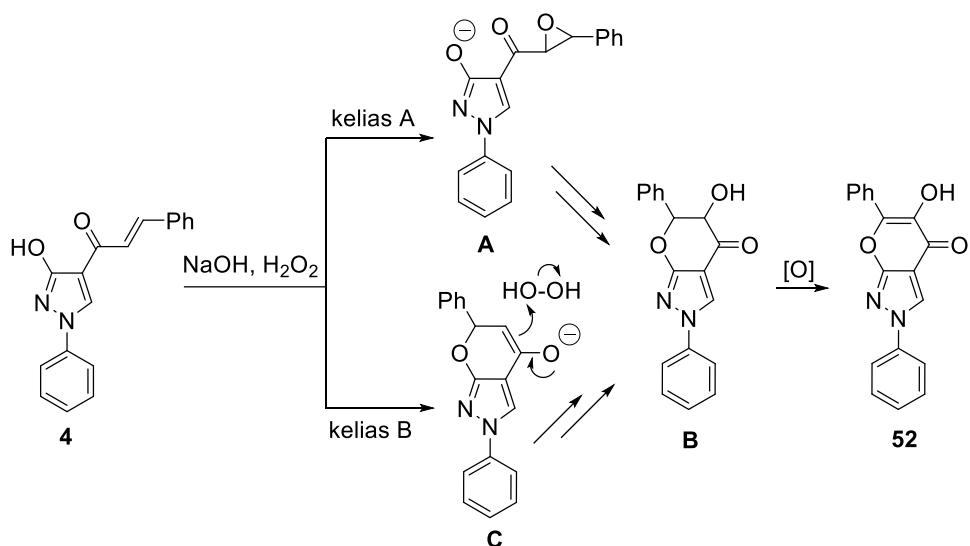


Reakcijos sąlygos: i) NaOH, H₂O₂, -25 °C, 2 val, ir k. t., 16 val



2.11 schema. Junginių **50-59** sintezė

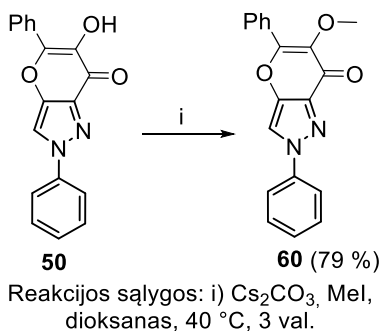
Remiantis mokslinė literatūra [66–68] pateikiamas galimas 2-fenil-6-(hetero)arilo-5-hidroksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onų **50-59** susidarymo iš (*E*)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-ilo)prop-2-en-1-onų, mechanizmas (2.12 schema). Junginio **50** susidarymas iš **4** naudojamas kaip pavyzdys. Pagal X. Sheno ir kt. pasiūlytą metodą [68], pirmiausia vykstant AFO reakcijai formuojasi epoksidai A (2.12 schema, kelias A), kuris pereina į 2,6-difenil-5-hidroksi-5,6-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-oną B ir oksiduoja į tikslinį 2-fenil-5-hidroksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-oną **50**. Alternatyviai, kaip pasiūlyta D. Ferreiros su kolegomis darbe [195], pirazolo-chalkonas **4** gali būti pirmiausia ciklizuojamas iki 2,6-difenil-2,6-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-4-olato C (2.12 schema, kelias B), kuris atakuojamas vandenilio peroksido oksiduoja iki **50**.



2.12 schema. Tikėtinas AFO reakcijos mechanizmas

2.3.2. Hidroksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onų alkilimo reakcijos

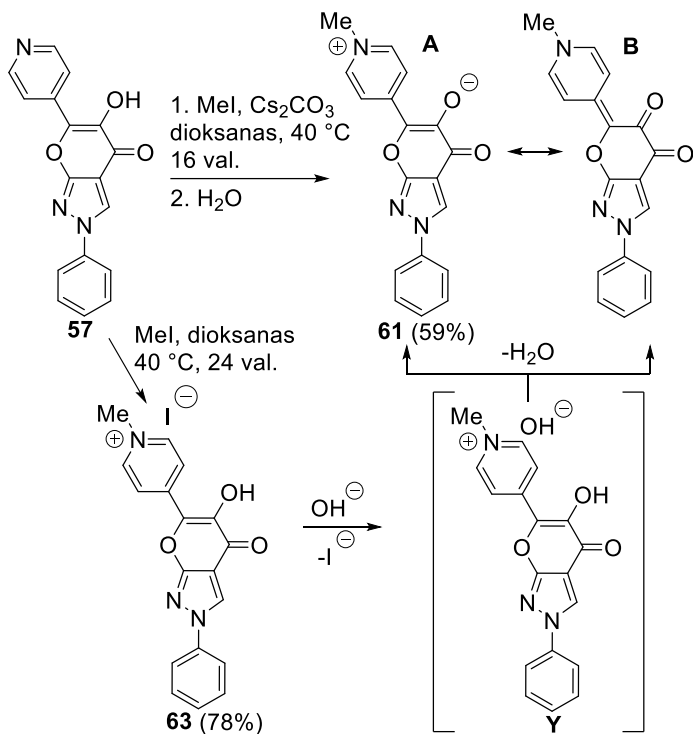
Gautas 2,6-difenil-5-hidroksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onas (**50**) buvo naudojamas *O*-alkilimo reakcijoje (2.13 schema). Junginį **50** veikiant metilo jodidu, cezio karbonatu dioksane 40 °C temperatūroje reakcija užtruko 3 valandas. Išgryninto junginio 2,6-difenil-5-metoksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono (**60**) išeiga siekė 79 %.



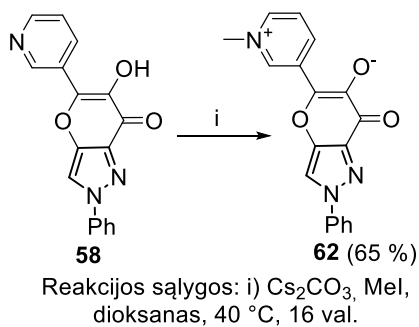
2.13 schema. Junginio **60** sintezė

Flavonoliai **57** ir **58** taip pat buvo naudojami alkilimo reakcijoje. Šių junginių atveju susidarė cviterjoniniai pirano[2,3-*c*]pirazolo dariniai (**61** ir **62**, 2.14 ir 2.15 schema). Galimas junginio **61** susidarymo mechanizmas, pateiktas 2.14 schemeje. Tikėtina, kad pirmiausia su metilo jodidu reaguojant piridinilpakaitą turinčiam junginiui **57**, susidarė metilpiridinio jodido druska (**63**). Tai buvo įrodyta junginį **57** alkilinant be bazės, tuomet druska **63** gauta 78 % išeiga. Paveikus šią druską baze susidarė metilpiridinio hidroksidas **Y**, o atskilus vandens molekulei buvo gautas atitinkamos struktūros **61**. Ši struktūra egzistuoja kaip rezonuojantis cviterioninis **A** ir neutralus **B** molekulės hibridas. S. K. Patas ir kiti tyrinėjo dviejų fotonų absorbcijos

(angl. *two-photon absorption* (TPA)) procesą 4-chinopirano dariniuose. Jie pastebėjo, jog neutralioje molekulėje anglis-anglis ryšys, jungiantis piridino ir pirano[2,3-*c*]pirazolo fragmentus, yra dvigubasis, o esant cviterioninei būsenai šis ryšys yra viengubasis [196].



2.14 schema. Galimas junginio 61 susidarymo mechanizmas



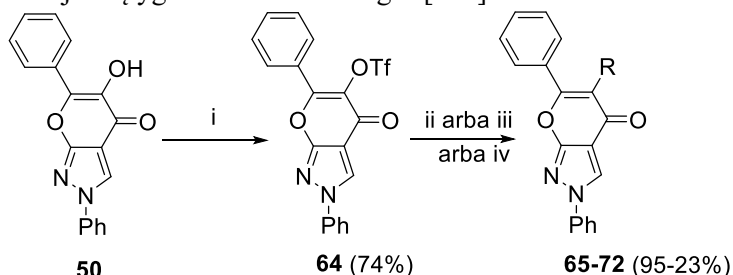
2.15 schema. Junginio 62 sintezė

2.4. Flavonolio darinių sintezė pritaikant Pd katalizuojamas reakcijas

Tolimesniame etape buvo atliekamas 5-pakeistų pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono darinių sintezės tyrimas. 2,6-difenil-5-hidroksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onas (50) buvo veikiamas trfluorometansulfonrūgšties anhidridu DCM tirpiklyje, baze

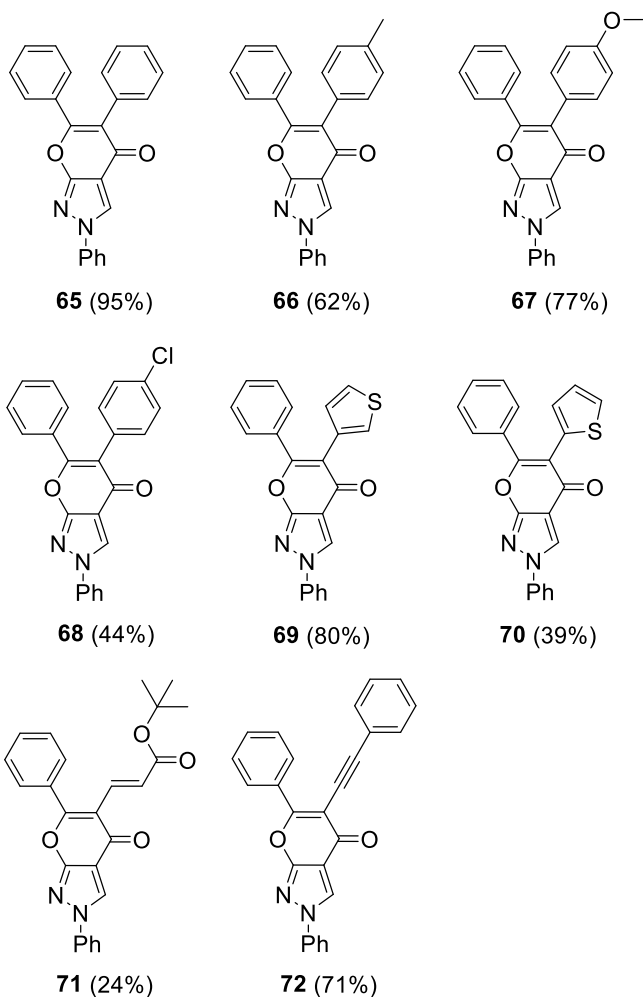
naudojant TEA. 2,6-difenil-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-iltrifluormetansulfonatas (**64**) susidarė 74 % išeiga ir toliau buvo naudojamas Pd-katalizuojamose reakcijose įvairiai 5-pakeistiems dariniams gauti (2.16 schema). Junginys **64** dalyvavo Suzuki kryžminio jungimo reakcijoje su heteroarilboro rūgštimis, gauti produktai **65-70** geromis (39–95 %) išeigomis. Naudotos standartinės reakcijos sąlygos, t.y. Pd(PPh₃)₄ naudotas kaip katalizatorius, bevandenis kalio fosfatas kaip bazė, o tirpikliu pasirinktas dioksanas. Reakcijoje taip pat buvo naudojamas kalio bromidas, kuris, kaip žinoma iš literatūros šaltinių [197], slopina katalizatoriaus skilimą konvertuojant fosfonio druskas į paladžio bromidą.

Hecko reakcijos metu junginys **64** reagavo su *tert*-butilakrilatu, susidarė *tert*-butil (*E*)-3-(4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-il)akrilatas (**71**) maža išeiga (24 %). Atlikus junginio **64** Sonogashiros kryžminio jungimo reakciją su fenilacetilenu, buvo gautas produktas **72**, kurio išeiga buvo 71 %. Ši reakcija vyko įprastomis sąlygomis, kaip katalizatoriai naudoti bis(trifenilfosfino)paladžio(II) dichloridas ir vario jodidas, bazė – TEA, o tirpikliu – DMF. A. Kumaras ir kiti savo tyrimuose turėjo panaudoti net tris kartus didesnę arilinančio agento triarilbismuto kiekį tam, kad gautų 3,4-diarilpirazolus ir 4,5-diarilpirimidinus iš atitinkamų triflatų [198]. K. Dahlénas ir kiti aprašė sintezės strategiją, kaip gauti 2,3,6,8-tetrapakeistus chromonų darinius taikant Stille jungimą 4-okso-4*H*-chromen-3-iltrifluormetanesulfonatomams. Darbe pažymima, jog 3-iosios pozicijos modifikavimas taikant Hecko reakcijos sąlygas nebuvo sėkmingas [199].



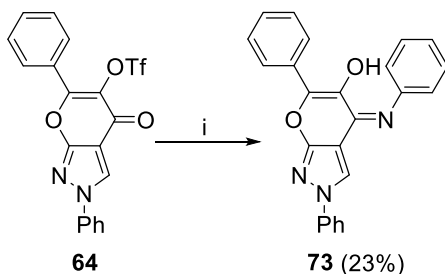
65 R=Ph-; **66** R=4-MePh-; **67** R=4-MeOPh-; **68** R=4-CIPh-; **69** R=tien-3-il-;
70 R=tien-2-il-; **71** R=*tert*-butil-COOCHCH-; **72** R=feniletinil-.

Reakcijų sąlygos: i) DCM, TEA, Tf₂O, 24 °C, 16 val. ii), K₃PO₄, KBr, dioksanas, atitinkama (hetero)arilBoro rūgštis, Pd(PPh₃)₄, 90 °C, 16 val. (junginiams **65-70**); iii) TEA, *tert*-butilakrilatas, DMF, Pd(PPh₃)₂Cl₂, 100 °C, 72 val. (junginiui **71**); iv) TEA, CuI, DMF, fenilacetilenas, Pd(PPh₃)₂Cl₂, 65 °C, 1 val. (junginiui **72**).



2.16 schema Junginių 65-72 sintezė

Vykdamas junginio **64** reakciją su anilinu susidarė neplanuotas produktas **73** (2.17 schema). Reakciją vykdamas dioksane, baze naudojant KOtBu, ligandą X-phos ir katalizatorių Pd(OAc)₂, 130 °C temperatūroje 16 val., produkto susidarymas vyko pagal aminių nukleofilinio prijungimo mechanizmą, todėl tikslinis 5-pakeistas pirano[2,3-*c*]pirazolo darinys nesudarė.



Reakcijos sąlygos: i) anilinas, KOtBu, dioksanas,
X-phos, Pd(OAc)₂, 130 °C, 16 val.

2.17 schema Junginio 73 sintezė

2.5. Flavonolių ir jų darinių BMR tyrimas

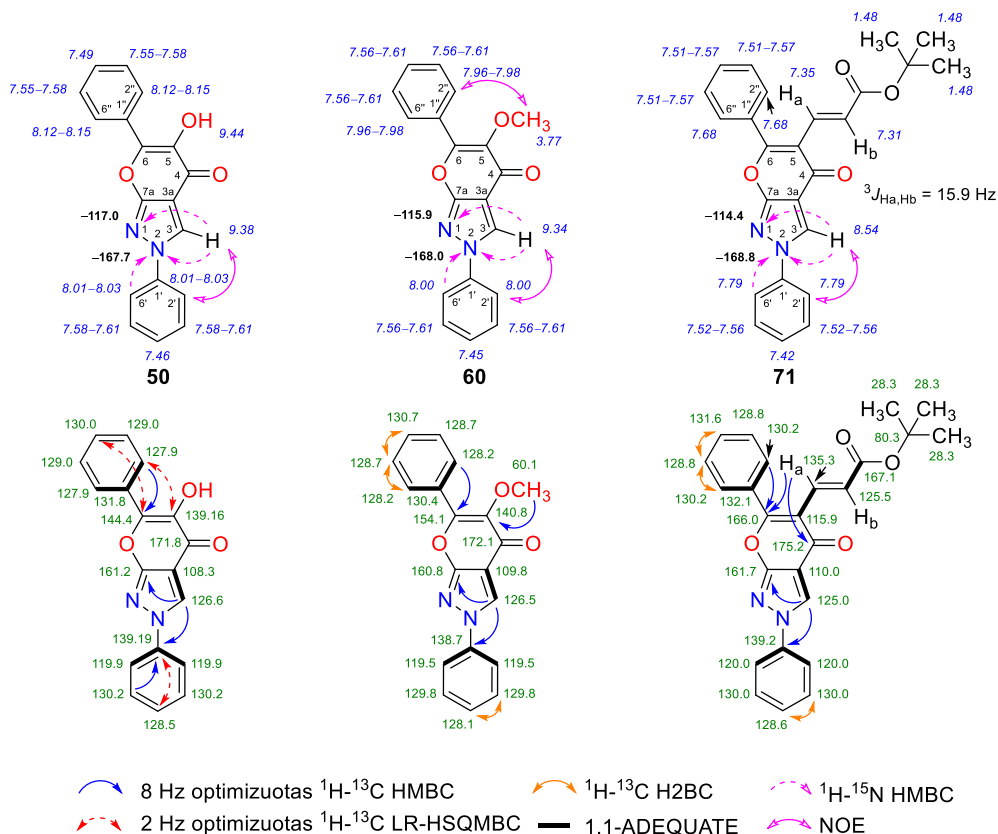
6-(hetero)aril-2-fenil-5-hidroksi-pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onų **50-59** ir jų darinių **60-62**, **63**, **64** bei **65-73** susidarymas buvo patvirtintas išsamiai analizuojant jų BMR spektroskopinius duomenis. Junginių struktūrai išaiškinti svarbi informacija buvo gauta naudojant standartines ir pažangias BMR spektroskopijos technikas ir eksperimentus, tokius kaip ¹H-¹³C HMBC, ¹H-¹³C LR-HSQMBC, ¹H-¹⁵N HMBC, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C H2BC, ¹H-¹H COSY, ¹H-¹H TOCSY, ¹H-¹H NOESY ir 1,1-ADEQUATE. Kadangi populiarios BMR prognozavimo programos, tokios kaip CSEARCH, ACD C+H prognozavimo programa, taip pat BMR cheminio poslinkio duomenų bazės naudojamos struktūriniam atkartojamumui. O šis priklauso nuo aukštos kokybės duomenų su aiškiai priskirtomis rezonansėmis, todėl buvo atlikti BMR tyrimai su gautais junginiais, siekiant kuo tiksliau visiškai priskirti visus ¹H, ¹³C ir ¹⁵N BMR signalus [200]. Prieš tai minėtų naujų junginių reprezentatyvių atstovų atitinkami BMR duomenys pateikti 2.4 ir 2.5 pav.

Gavus flavonolius **50-59** pirmiausia buvo palyginti jų BMR spektrai su pradinių junginių, chalkonų, BMR spektrais. Chalkono **4** ir flavonolio **50** atveju ¹H BMR spektrų palyginimas aiškiai parodė, kad išnyko charakteringi olefininiai protonų signalai (δ 7.63 ir 7.75 m. d.) iš prop-2-enono grupės. Tolimesnė **50** junginio ¹³C BMR ir DEPT, kartu su ¹H-¹³C HSQC spektroskopinių duomenų analizė parodė, kad yra du nauji ketvirtinės anglies atomų signalai (δ 139.16 ir 144.4 m. d.) ir nebėra olefininių anglies atomų signalų. Šie duomenys leido daryti prielaidą, jog oksidacinė ciklizacija įvyko ir susidarė nauja flavonolio molekulė. Pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono žiedų sistema, kuri turi fenilpakaitus N-2 ir C-6 padėtyse, toliau buvo analizuojama naudojant ¹H-¹H NOESY spektro duomenis. Šie duomenys leido įvertinti sąveikas erdvėje. Aiškios NOE sąveikos buvo identifikuotos tarp pirazolo žiedo 3-H protono signalo (singletas, δ 9.38 m. d.) ir šalia esančios fenilo žiedo grupės 2'(6')-H protonų signalų (δ 8.01–8.03 m. d.). Šios sąveikos patvirtina pirazolo ir fenilfragmentų artumą erdvėje. Pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono fragmento 3-H protono signalas buvo lengvai identifikuotas, nes jis turėjo tolimąsias HMBC sąveikas su šalia esančiais „pirolo“ N-2 (δ –167.7 m. d.) ir „piridino“ N-1 (δ –117.0 m. d.) azoto atomų signalais, taip pat buvo identifikuotos HMBC sąveikos su ketvirtinėmis C-3a (δ 108.3 m. d.) ir C-7a (δ 161.2 m. d.) anglimis. Ketvirtinės anglys C-5 (δ 139.16 m. d.) ir C-6 (δ 144.4 m. d.) buvo priskirtos lyginant tolimąsias sąveikas, gautas iš ¹H-¹³C HMBC ir

^1H - ^{13}C LR-HSQMBC eksperimentų. Labiausiai nutolusi ir smarkiai išplatėjusi ^1H spektro rezonansė δ 9.44 m. d. buvo priskirta hidroksilo grupei, nes neturėjo jokių sąveikų HSQC spektruose. Galiausiai atmetimo būdu toliausiai ^{13}C spektre esanti rezonansė buvo užtikrintai priskirta karbonylgrupės anglies atomui, taip baigiant pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono fragmento identifikavimą. Išsami **50-59** junginių BMR duomenų analizė parodė, jog cheminio poslinkio vertės buvo labai panašios šios grupės junginiuose. Pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono fragmento cheminio poslinkio vertės **50-59** junginiuose pateiktos 2.4 lentelėje.

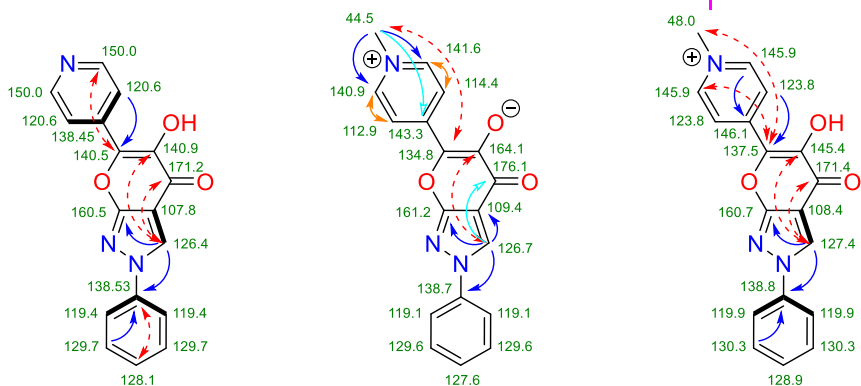
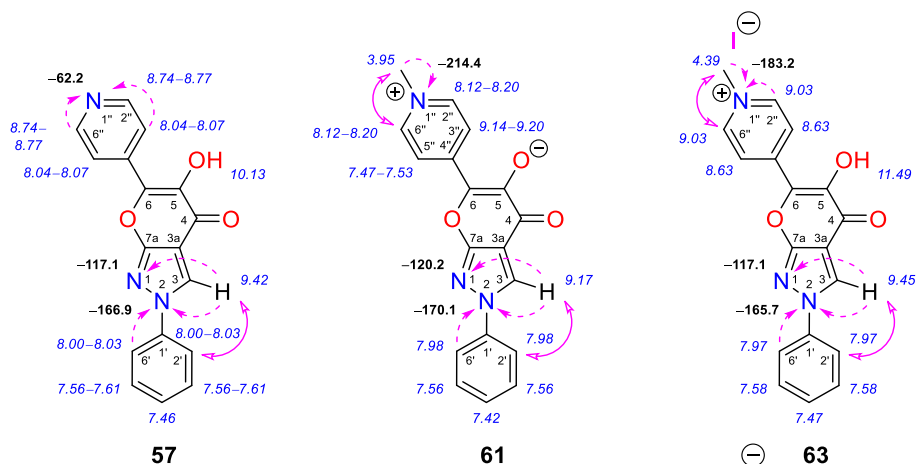
2.4 lentelė. Reikšmingi 6-(hetero)aril-2-fenil-5-hidroksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onų **50-59** ^1H ir ^{13}C BMR spektro duomenys DMSO- d_6 (δ m. d.) tirpiklyje

Atomo padėtis	50		51		52		53		54		55		56		57		58		59	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
3	9.38	126.6	9.38	126.3	9.36	126.0	9.35	126.0	9.41	126.1	9.35	126.1	9.36	126.1	9.42	126.4	9.41	127.0	9.47	126.4
3a	-	108.3	-	107.9	-	107.9	-	107.8	-	107.8	-	108.1	-	108.2	-	107.8	-	108.5	-	109.2
4	-	171.8	-	171.3	-	171.2	-	171.1	-	171.3	-	170.4	-	170.3	-	171.2	-	171.6	-	171.8
5	-	139.16	-	139.1	-	137.8	-	137.9	-	139.0	-	136.5	-	136.9	-	140.9	-	140.9	-	140.1
6	-	144.4	-	142.7	-	144.4	-	144.3	-	143.8	-	141.9	-	144.0	-	140.5	-	140.6	-	143.4
7a	-	161.2	-	160.6	-	160.7	-	160.6	-	160.7	-	160.2	-	160.2	-	160.5	-	161.1	-	161.6
5-OH	9.44	-	9.70	-	9.27	-	9.28	-	9.59	-	10.12	-	9.86	-	10.13	-	10.12	-	9.38	-



2.4 pav. Reikšmingos junginių **50** (DMSO- d_6), **60** (DMSO- d_6) ir **71** (CDCl₃- d_6) ¹H-¹³C HMBC, ¹H-¹³C LR-HSQMBC, ¹H-¹³C H2BC, ¹H-¹⁵N HMBC, ¹H-¹H NOESY ir 1,1-ADEQUATE sąveikos, taip pat ir ¹H BMR (*kursyvas*), ¹³C BMR ir ¹⁵N BMR (**paryškintasis**) cheminiai poslinkiai

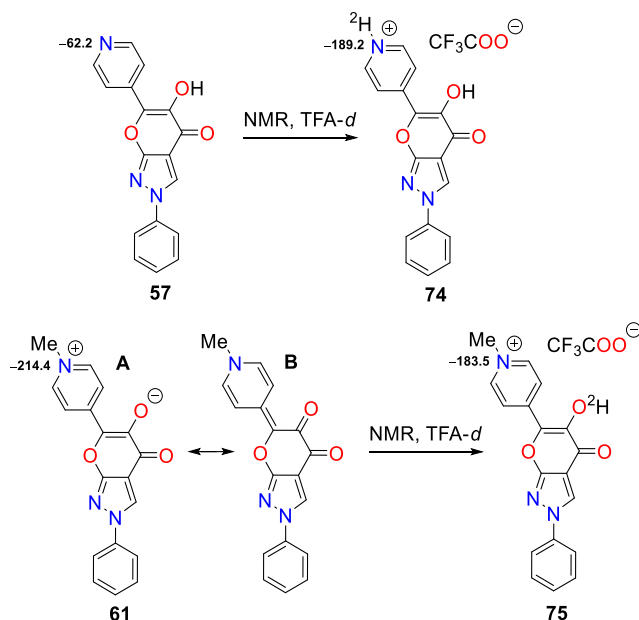
Hidroksilo grupė, esanti penktoje padėtyje, leido **50** junginį panaudoti *O*-metilinimo ir *O*-triflatgrupės įvedimo reakcijose sudarant **60** ir **64** junginius. Struktūros **60** nustatymas buvo atliekamas vadovaujantis ta pačia logika, kaip ir junginių **50-59**. Papildomai buvo pastebėtos NOE sąveikos tarp metoksigrupės protonų signalo (δ 3.77 m. d.) ir šalia esančių fenilgrupės 2''(6'')-H protonų signalo (δ 7.96–7.98 m. d.). *O*-triflato **64** darinio susidarymas aiškiai buvo identifikuotas iš ¹³C BMR spektro, kuriame -CF₃ grupė buvo pastebima kaip kvartetas δ 118.2 m. d. (q, ¹J_{CF} = 320,8 Hz). Be to, ¹⁹F BMR spektre -CF₃ grupės cheminis poslinkis buvo δ –74.0 m. d., o tai gerai sutampa su literatūroje pateiktais duomenimis [175, 201]. Tarpinis junginys **64** dalyvavo Pd-katalizuojamose reakcijose, ir buvo gauti **65-73** junginiai, kurių struktūros taip pat buvo aiškiai nustatytos. Pavyzdžiui, junginys **71** buvo gautas kaip *E*-izomeras. Vicinaliniai olefininiai protonai H_a (δ 7.35 m. d.) ir H_b (δ 7.31 m. d.), kurie spektre buvo matomi kaip AB-sukinio-sukinio sistema dviejų dubletų pavidalu (³J_{H_a,H_b} = 15,9 Hz), neabejotinai patvirtino anglis-anglis dvigubo ryšio *E*-konfigūraciją. Olefininiai protonai buvo lengvai identifikuoti, nes tik protonas H_a turėjo tolimąsias ¹H-¹³C HMBC sąveikas su šalia esančiomis ketvirtinėmis C-4, C-5 ir C-6 anglimis (2.4 pav.). Junginio **57**, turinčio piridino žiedą 6 padėtyje, BMR spektrų duomenys parodė labai panašius cheminius poslinkius pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono dalyje, kaip ir **50-59** grupės junginiai. ¹H-¹⁵N HMBC spektre buvo matomi „pirolo“ N-2 (δ –166.9 m. d.) ir „piridino“ N-1 (δ –117.1 m. d.) azoto atomai iš pirazolo fragmento, be to, buvo matoma nauja ¹⁵N rezonansė, esanti ties –62.2 m. d. Junginys **57** dalyvavo alkilavimo reakcijoje ir naujai susidariusios metilpiridinio druskos (junginys **63**) struktūra buvo patvirtinta pasitelkus ¹H-¹⁵N HMBC ir ¹H-¹H NOESY spektrų duomenis. Juose buvo pastebėtos NOE sąveikos tarp metilo grupės protonų (δ 4.39 m. d.) ir šalia esančių piridino žiedo 2''(6'')-H protonų (δ 9.03 m. d.). Šie protonai taip pat turėjo stiprias ilgąsias sąveikas su metilpiridinio žiedo azoto atomu (δ –183.3 m. d.), šios sąveikos gerai sutampa su literatūroje pateiktais duomenimis [202]. Junginio **61** atveju, kuris gali egzistuoti dviejose formose, ¹H-¹⁵N HMBC spektras parodė naują ¹⁵N rezonansės padėtį δ –214.4 m. d. Taip pat buvo pastebėti ¹H ir ¹³C signalai 2'', 3'', 5'' ir 6'' padėtyse, kurie šiuo atveju buvo išplatėję. Pagrindinė informacija nustatant **57**, **61** ir **63** junginių struktūras buvo gauta išsamiai analizuojant tolimąsias sąveikas ¹H-¹³C HMBC, ¹H-¹³C H2BC ir ¹H-¹³C LR-HSQMBC spektrų duomenis [203].



- ↪ 8 Hz optimizuotas ^1H - ^{13}C HMBC
 ↪ ^1H - ^{13}C H2BC
 ↪ ^1H - ^{15}N HMBC
- ↪ 2 Hz optimizuotas ^1H - ^{13}C HMBC
 — 1,1-ADEQUATE
 ↪ NOE
- ↪ 2 Hz optimizuotas ^1H - ^{13}C LR-HSQMBC

2.5 pav. Reikšmingos junginių **57** (DMSO- d_6), **61** (DMSO- d_6) ir **63** (DMSO- d_6) ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C LR-HSQMBC, ^1H - ^{13}C H2BC, ^1H - ^{15}N HMBC, ^1H - ^1H NOESY ir 1,1-ADEQUATE sąveikos, taip pat ir ^1H BMR (*kursyvas*), ^{13}C BMR ir ^{15}N BMR (*paryškintasis*) cheminiai poslinkiai

Papildomai buvo atliktas eksperimentas su junginiais **57** ir **61** 25 °C temperatūroje TFA-*d* tirpale (2.18 schema), siekiant šiuos junginius paversti atitinkamai piridinio ir metilpiridinio acetatais **74** ir **75**. Spektринiai ^{15}N BMR duomenys patvirtino tai, jog junginių konversija pavyko, nes buvo pastebėti „piridinio“ tipo ^{15}N signalai δ –189.2 m. d. **74** junginio atveju ir δ –183.5 m. d. **75** junginio atveju. Šie duomenys gerai sutampa su **61** junginio ^{15}N signalu. Be to, junginio **75** atveju nebuvo pastebėti išplatėję ^1H ir ^{13}C signalai 2'', 3'', 5'' ir 6'' padėtyse.



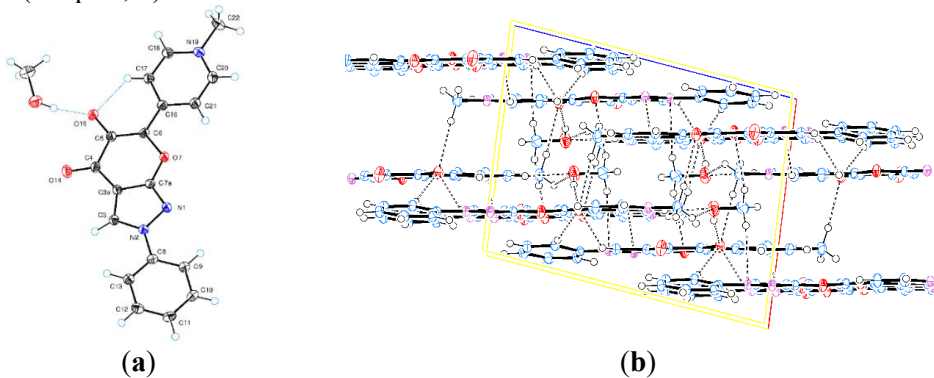
2.18 schema. Junginių **57** (DMSO-*d*₆), **61** (DMSO-*d*₆), **74** (TFA-*d*) ir **75** (TFA-*d*) ¹⁵N BMR (paryškintasis) cheminiai poslinkiai

2.6. Rentgeno spindulių difraktometrijos tyrimas

Junginio **61** asimetrinė molekulinė struktūra pateikta 2.6 pav., a. Monokristalas yra sudarytas iš junginio **61** ir įsiterpusių metanolio molekulių. Metanolio molekulė su junginio **61** O(15) sudarė vandenilinį ryšį (H \cdots O atstumas yra 1,917 Å, priedas 1, P1 lentelė). Intramolekulinis vandenilinis ryšys taip pat pastebimas tarp O(15) enoliato deguonies ir C(17)–H(17) vandenilio atomų (H \cdots O atstumas yra 2,207 Å). Pagrindinė junginio **61** pirano[2,3-*c*]pirazolo dalis yra plokščia su fenil- ir piridin-4-il- pakaitais atitinkamai N(2) ir C(6) padėtyse. Šie pakaitai yra šiek tiek iškreipti nuo pagrindinės dalies plokštumos. Fenilo žiedas yra pasuktas apie 10°, o piridino žiedas – apie 6° prieš laikrodžio rodyklę žiūrint nuo pirano[2,3-*c*]pirazolo dalies. N-metilpiridino grupės N(19)–C(22) ryšio ilgis yra 1,4737(14) Å (3 priedas, P3 lentelė), o C(17)–C(18) ir C(20)–C(21) ryšių ilgiai yra atitinkamai 1,3721(15) ir 1,3633(16) Å, ir tai sutampa su žinomais N-metilpiridino druskų ryšių ilgiais [204]. Visi piridino dalies atomai yra toje pačioje plokštumoje, kaip ir duomenys, pateikti literatūroje [205].

Junginio **61** ryšių ilgiai ir kampai yra pateikti 3 priede, P3 lentelėje, ir 4 priede, P4 lentelėje. Pirano-4-ono C=O ryšio ilgis yra 1,2265(14) Å, tai yra būdinga ketonams [206]. C(5)–O(15) ryšio ilgis [1,2723(13) Å] yra trumpesnis nei įprastas C–O viengubas ryšys (~1,43 Å) [207], bet ilgesnis nei įprastas C=O dvigubas ryšys (~1,23 Å) [208]. Reikia paminėti, kad C(6)–O(7) ryšio ilgis [1,4135(12) Å] yra ilgesnis nei O(7)–C(7a) [1,3387(12) Å]. N(1)–N(2) ir N(2)–C(3) ryšio ilgis yra atitinkamai 1,3839(12) ir 1,3458(14) Å ir sutampa su žinomais pirazolio junginių ryšio ilgiais [209–212]. Kampų suma tarp kovalentinių ryšių aplink N(2) atomą

sudaro 360° , kas nurodo, kad sp^2 hibridizuotas azoto atomas yra trigonalinėje plokščiojoje geometrijoje (angl. *trigonal planar*). Kristale esančios molekulės yra išsidėsčiusios stulpeliais, sudarytais iš asimetrinių vienetų ir sujungtų vandeniliniais ryšiais (2.6 pav., b).



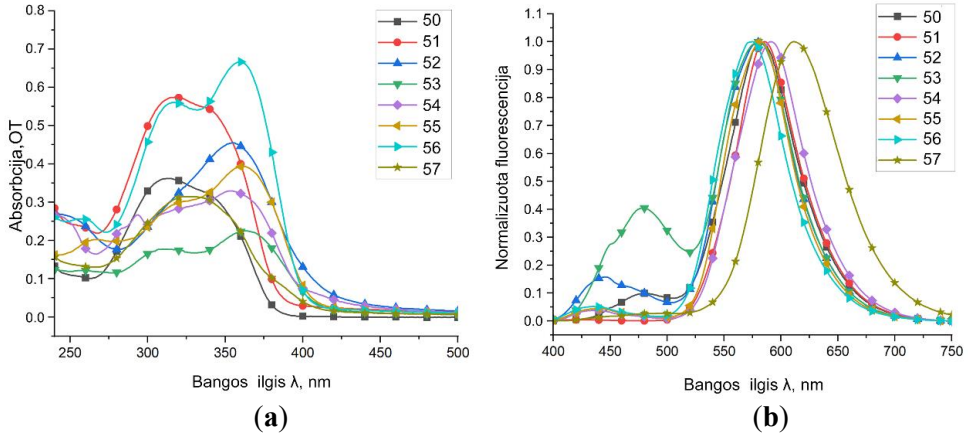
2.6 pav. Junginio 61 ORTEP vaizdas: (a) asimetrinis vienetas; (b) kristalinė gardelė ir vandeniliniai ryšiai

2.7. Flavonolių UV tyrimas

Per paskutinius 20 metų literatūroje pastebimas didesnis susidomėjimas flavonolių (3-hidroksiflavonų) biologiniu aktyvumu ir pastebimomis fluorescencinėmis savybėmis [213, 214]. Fotofiziniu požiūriu susidomėjimas šiomis molekulėmis susikoncentruoja į tai, kad jose gali vykti protonų pernašos procesas (ESIPT), kuris lemia dviejų formų susidarymą esant sužadintai būsenai [39, 215]. Todėl vykdant chemines reakcijas buvo nuspręsta dalį fluorescuojančių flavonolių patyrinėti iš fotofizikinės pusės, analizuojant pakaitų ir tirpiklių įtaką elektronų absorbcijai, protonų pernašos procesui, fluorescencijos kvantinei išeigai ir stokso poslinkiui.

2,6-difenil-5-hidroksipiro[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onų **50-57** optinės savybės buvo tirtos naudojant UV–vis spektroskopiją įvairiuose tirpikliuose, tokiuose kaip poliniai protolitiniai (MeOH), poliniai aprotoniniai (THF, DMF) ir nepoliniai (toluenas) (2.7 pav., a, ir 2.9 pav., b, 2.5 ir 2.6 lentelės). Taip pat buvo atlikti fluorimetriniai matavimai (2.7 pav., b, ir 2.9 pav., b, 2.5 ir 2.6 lentelės). Junginių **50** ir **51** UV–vis elektronų absorbcijos spektrai parodė, kad šiems junginiams būdingi absorbcijos maksimumai buvo ties 337 nm ir 341 nm bangos ilgio (2.5 lentelė, įrašai 1 ir 2). Elektronų donoriniai pakaitai, esantys fenilo žiedo para padėtyje **52** ir **53** junginiuose, lėmė absorbcijos juostų batochrominį poslinkį link ilgesnių bangų. Struktūroje **52** esantis 4-metoksifenilpakaitas pasistūmėjo λ_{\max} link ilgesnių bangų per 18 nm, o struktūroje **53** esantis 3,4-dimetoksifenilpakaitas – per 24 nm, palyginti su **50** (2.5 lentelė, įrašai 3 ir 4). Batochrominis poslinkis λ_{\max} , esantis ties 353 nm, taip pat buvo pastebėtas naftaleno žiedą turinčio junginio **54** atveju (2.5 lentelė, įrašas 5). Lyginant junginį **50** su analogais, turinčiais heterociklinius pakaitus, tokius kaip tiofen-2-il-, furan-3-il- ir piridin-4-il-, vietoje fenilo žiedo buvo pastebėtas reikšmingas batochrominis poslinkis. **55**, **56** ir **57** junginių spektruose buvo pastebimos intensyvios

absorbcijos juostos λ_{\max} atitinkamai ties 365, 360 ir 355 nm bangos ilgio (2.5 lentelė, įrašai 6, 7, 8).



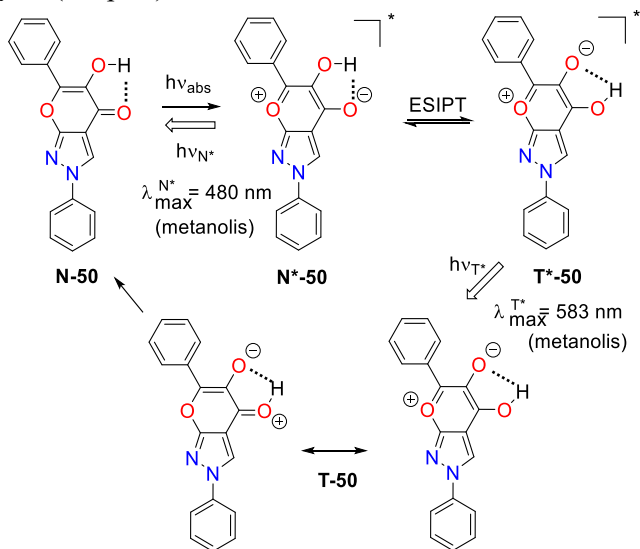
2.7 pav. (a) Junginių 50-57 UV–vis absorbcijos spektras metanolyje (MeOH); (b) junginių 50-57 fluorescencijos emisijos spektras ($\lambda_{\text{ex}} = 380$ nm) metanolyje (MeOH)

2.5 lentelė. Junginių 50-57 absorbcijos (λ_{abs} absorbcijos maksimume ir ϵ), fluorescencijos emisijos ($\lambda^{\text{N*}}_{\text{em}}$, $\lambda^{\text{T*}}_{\text{em}}$, santykis $I_{\text{N*}}/I_{\text{T*}}$ ir kvantinė išeiga Φ_f) parametrai ir Stokso poslinkiai metanolyje (MeOH) ($\lambda_{\text{ex}} = 380$ nm)

Eil. Nr.	Jung.	λ_{abs} (nm)	$\epsilon \times 10^3$ ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	$\lambda^{\text{N*}}_{\text{em}}$ (nm)	$\lambda^{\text{T*}}_{\text{em}}$ (nm)	$I_{\text{N*}}/I_{\text{T*}}$	Stokso poslinkis (nm)	Φ_f (%)
1	50	337sh	70,89	482	582	0,102	145	59,3
		311	78,45				245	
2	51	341sh	112,50	428	586	0,009	87	42,7
		317	119,51				245	
3	52	355	93,74	446	582	0,161	91	13,4
		320sh	66,27				227	
		240	54,91					
4	53	361	43,82	479	580	0,406	118	52,7
		311	34,60				219	
		261	23,65					
5	54	353	70,76	435	591	0,043	82	76,1
		321sh	60,39				238	
		310sh	57,42					
		293	56,73					
		245sh	55,59					

6	55	365	80,34	438	582	0,046	73	55,8
		317sh	59,96				217	
		266	41,23					
7	56	360	138,88	435	575	0,054	75	42,6
		317	116,75				215	
		260	53,16					
8	57	355sh	49,99	493	611	0,031	138	13,1
		329	61,54				256	

Junginių **50-57** fluorescencijos spektruose metanolyje buvo pastebėtos dvi gerai išsiskiriančios fluorescencinės juostos maždaug ties 440 ir 590 nm (2.7 pav., b, 2.5 lentelė). Literatūroje žinoma, kad 3-hidroksiflavonų fluorescenciniai spektrai pasižymi dviguba emisija dėl sužadintos būsenos intramolekulinės protonų pernašos (ESIPT) [216–224]. Panašiai ir junginiuose **50-57** gali įvykti protonų pernašos procesas (ESIPT), kuris lemia dviejų formų susidarymą esant sužadintai būsenai: normaliąją (N^*) ir tautomerinę (ESIPT produktą, T^*) formas. Pavyzdžiui, N -**50** formos sužadėjimas sukelia sužadintą normaliąją formą N^* , kuri dėl protonų pernašos pereina į produktą T^* (2.8 pav.).



2.8 pav. ESIPT proceso iliustracija junginyje **50**

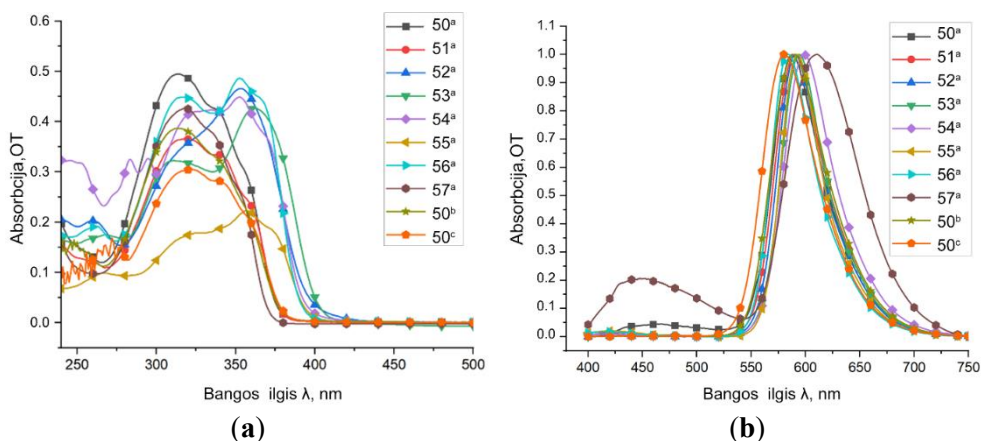
ESIPT efektu pasižymintuose junginiuose N^* ir T^* juostų intensyvumo santykio I_{N^*}/I_{T^*} matavimai naudojami santykiniam (ratiomeriniam) aptikimui. **50-57** junginių grupėje pastebima pakaitų įtaka I_{N^*}/I_{T^*} fluorescencijos intensyvumo santykiui. Junginys **51** su 4-chlorfenilpakaitu, palyginti su atitinkamu nepakeistu junginiu **50**, turėjo apie 11 kartų sumažėjusį santykį I_{N^*}/I_{T^*} (2.5 lentelė, įrašas 2). O junginiai **52** su 4-metoksifenilpakaitu ir **53** su dimetoksifenilpakaitu turėjo

padidėjusius I_{N^*}/I_T santykius, atitinkamai $\sim 1,6$ ir ~ 4 kartus, palyginti su junginiu **50** (Lentelė 5, įrašai 3, 4). Be to buvo pastebėta, kad atitinkami junginiai **54–57**, kuriuose naftaleno-2-il-, tiofen-2-il-, furano-3-il- ir piridin-4-ilgrupės pakeitė fenilgrupę junginyje **52**, sumažino I_{N^*}/I_T santykį apie 2–3 kartus (2.5 lentelė, įrašai 5–8).

Junginių **50–57** fluorescencijos kvantinės išeigos (Φ_f) tirpikliuose buvo išmatuotos integruotos sferos metodu. Užfiksuotos kvantinės išeigos priklausė nuo junginių struktūros. Junginio be pakaitų **50** kvantinė išeiga siekė 59,3 %. **52** junginio su 4-metoksifenilpakaitu kvantinė išeiga buvo maža ir nesiekė 14 %. Aukščiausia Φ_f reikšmė (76,1 %) buvo užfiksuota **54** junginio, turinčio naftalen-2-ilpakaitą. Heterociklus tiofen-2-il-, furan-3-il- ir piridin-4-il- turinčių junginių **55**, **56** ir **57** kvantinės išeigos atitinkamai buvo 55,8 %, 42,6 % ir 13,1 %. Svarbu pažymėti, kad 3-hidroksiflavono molekulė nepasižymėjo didelėmis kvantinėmis išeigomis metanolyje ($\Phi_f = 3$ %) ir DMF ($\Phi_f = 1,3$ %) [219].

Toliau buvo išmatuoti junginių **50–57** elektronų absorbcijos spektrai poliniame aprotoniniame, THF, tirpiklyje. Gauti duomenys parodė, kad absorbcijos juostų maksimumas buvo tarp 339–362 nm (2.9 pav., a, 2.6 lentelė, įrašai 1–8). Šių junginių fluorescencijos spektrai ($\lambda_{ex} = 380$ nm), panašiai kaip ir metanolyje, parodė dvi emisijos juostas apie 441 nm ir 591 nm (2.9 pav., b, 2.6 lentelė 6, įrašai 1–8). Tačiau **50** junginio atveju THF aprotoniniame tirpiklyje, buvo pastebėta, kad N^* juosta buvo labai silpna, palyginti su T^* juosta. Junginiai **52–56**, ypač tie, kuriuose yra metoksigrupės, THF tirpaluose, palyginti su metanolio tirpalais, turėjo smarkiai sumažėjusius I_{N^*}/I_T santykius, nors 4-chlorfenilpakaitą turintis junginys **51** išlaikė panašų I_{N^*}/I_T santykį. ESIPT reakcijos slopinimas protiniais tirpikliais 3-hidroksiflavonuose siejamas su tarpmolekulinių vandenilinių ryšių formavimusi, kuris slopina būtinąją intramolekulinį vandenilio ryšio migravimą ESIPT reakcijoje [217, 222]. Tačiau junginys **57**, kuriame yra piridinpakaitas, turėjo padidėjusį I_{N^*}/I_T santykį (0,221), palyginti su duomenimis, gautais iš metanolio tirpalo (0,031). Tai gali reikšti, kad molekulėje atitinkamas protonas perėjo į piridiną, o ne į karbonilgrupę. Šiuo atveju piridin-4-ilpakaitas slopina protonų pernašos procesą (ESIPT).

Junginio **50** fluorescencijos spektras poliniame aprotoniniame DMF tirpiklyje taip pat turėjo dvi fluorescencijos juostas, kurios buvo ties 428 nm ir 589 nm. Šių juostų I_{N^*}/I_T santykis buvo 0,009 (2.9 pav., b, 2.6 lentelė, įrašas 9). O tolueno tirpiklyje šis junginys taip pat turėjo dvi fluorescencijos juostas, esančias 430 ir 589 nm ruože ir turėjo kiek mažesnę I_{N^*}/I_T santykį 0,004 (2.9 pav., b, 2.6 lentelė, 10 įrašas).



2.9 pav. (a) Junginių **50-57** UV–vis absorbcijos spektras aprotoniniuose tirpikliuose (^a THF, ^b DMF ir ^c toluenas); (b) junginių **50-57** fluorescencijos emisijos spektras ($\lambda_{\text{ex}} = 380$ nm) aprotoniniuose tirpikliuose (^a THF, ^b DMF ir ^c toluenas)

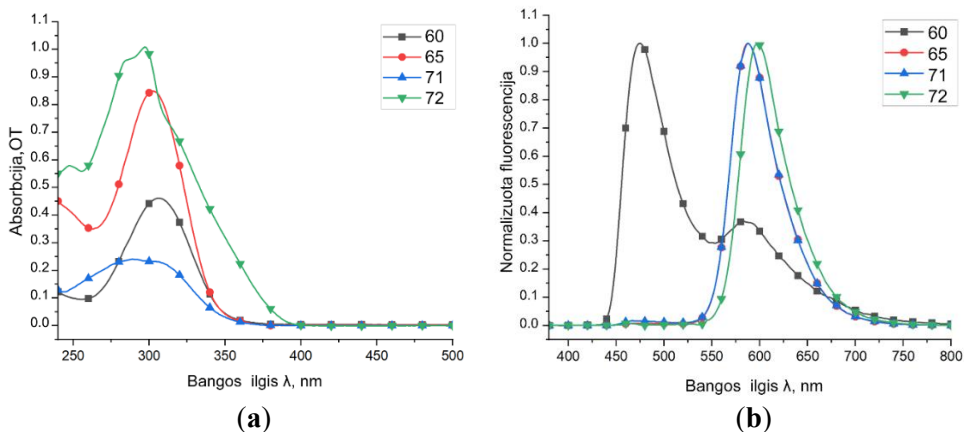
2.6 lentelė. Junginių **50-57** absorbcijos (λ_{abs} absorbcijos maksimume ir ϵ), fluorescencijos emisijos ($\lambda^{\text{N*}}_{\text{em}}$, $\lambda^{\text{T*}}_{\text{em}}$, santykis $I_{\text{N*}}/I_{\text{T*}}$ ir kvantinė išeiga Φ_f) parametrai ir Stokso poslinkiai aprotoniniuose tirpikliuose (^a THF, ^b DMF ir ^c toluenas) ($\lambda_{\text{ex}} = 380$ nm)

Eil. Nr.	Jung.	λ_{abs} (nm)	$\epsilon \times 10^3$ ($\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	$\lambda^{\text{N*}}_{\text{em}}$ (nm)	$\lambda^{\text{T*}}_{\text{em}}$ (nm)	$I_{\text{N*}}/I_{\text{T*}}$	Stokso poslinkis (nm)	Φ_f (%)																																																																																													
1	50 ^a	339sh	58,67	466	588	0,014	127	59,2																																																																																													
		315	69,15				249		2	51 ^a	339	49,24	428	590	0,019	89	75,5	317	53,74	251	240	22,77		3	52 ^a	353	69,71	428	591	0,005	75	19,2	318sh	52,84	238	260	30,30		4	53 ^a	362	58,61	429	594	0,006	67	39,6	311	44,19	232	268	23,99		5	54 ^a	352	63,18	416	598	0,012	64	50,6	334sh	59,61	246	295	46,02		6	55 ^a	283	45,73	423	593	0,023	66	41,2	357	35,90	236	327sh	28,75		7	56 ^a	266	15,87	421	584	0,020	69	55,0	352	82,58	232	317	75,99				262
2	51 ^a	339	49,24	428	590	0,019	89	75,5																																																																																													
		317	53,74				251																																																																																														
		240	22,77																																																																																																		
3	52 ^a	353	69,71	428	591	0,005	75	19,2																																																																																													
		318sh	52,84				238																																																																																														
		260	30,30																																																																																																		
4	53 ^a	362	58,61	429	594	0,006	67	39,6																																																																																													
		311	44,19				232																																																																																														
		268	23,99																																																																																																		
5	54 ^a	352	63,18	416	598	0,012	64	50,6																																																																																													
		334sh	59,61				246																																																																																														
		295	46,02																																																																																																		
6	55 ^a	283	45,73	423	593	0,023	66	41,2																																																																																													
		357	35,90				236																																																																																														
		327sh	28,75																																																																																																		
7	56 ^a	266	15,87	421	584	0,020	69	55,0																																																																																													
		352	82,58				232																																																																																														
		317	75,99																																																																																																		
		262	32,57																																																																																																		

8	57 ^a	351sh	40,75	442	610	0,221	91	30,1
		335sh	57,39				259	
		319	64,62					
9	50 ^b	338sh	64,22	428	589	0,009	90	45,5
		315	75,82				252	
10	50 ^c	357sh	43,31	430	581	0,004	73	67,7
		338	57,48				224	
		322	62,27					

Junginio **60** su metoksipakaitu penktoje padėtyje elektronų absorbcijos spektras buvo labai panašus į jo analogo **65** spektrą. Absorbcijos maksimumas junginio **60** atveju buvo ties 306 nm, o junginio **65** buvo ties 302 nm (2.10 pav., a). Fluorescencijos spektre junginys **60** turėjo dvi emisijos juostas ties 475 ir 582 nm, tačiau kvantinė išeiga buvo artima 0 ($\Phi_f < 0,1\%$). Ormsonas ir kt. pranešė, kad 3-hidroksiflavonų kvantinė išeiga yra daug didesnė negu atitinkamų metoksipakaitų turinčių analogų, be to, pastebėta, jog ir fluorescencijos gyvavimo trukmė taip pat buvo ilgesnė [225].

Buvo ištirti ir 5-pakeistų 2,6-difenilpirano[2,3-*c*]pirazolo-4(2*H*)-onų **65**, **71**, **72** UV–vis absorbcijos ir fluorescencijos emisijos spektrai THF tirpale (2.10 pav., 2.7 lentelė). Junginių **65**, **71**, **72** absorbcijos maksimumas buvo diapazone nuo 297 iki 302 nm. Sužadinus **65**, **71**, **72** junginius THF tirpale 340 nm bangos ilgiu fluorescencijos emisijos maksimumas (λ_{em}) buvo apie 593–603 nm, nors fluorescencija buvo silpna (2.10 pav., 2.7 lentelė). 2,6-difenilpirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono gauto junginio **65**, turinčio 5-fenilpakaitą, fluorescencijos kvantinė išeiga buvo maža ($\Phi_f = 1\%$) (2.7 lentelė, įrašas 2). Junginių **71** ir **72** Φ_f reikšmės buvo artimos 0 (2.7 lentelė, įrašai 3, 4). Visi **65**, **71**, **72** junginiai turėjo labai aukštas Stokso poslinkio vertes, apie $\Delta\nu = 300$ nm.

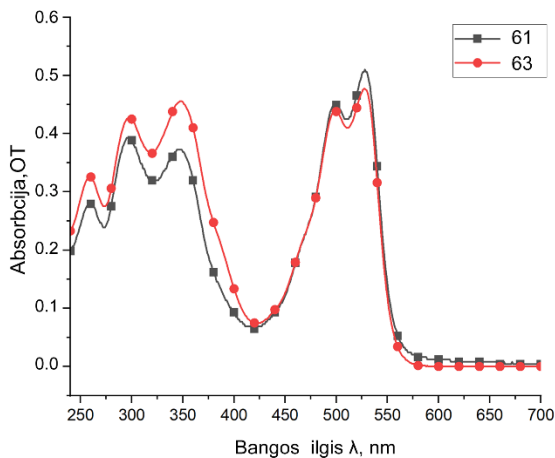


2.10 pav. (a) Junginių **60**, **65**, **71** ir **72** UV–vis absorbcijos spektras tetrahidrofurane (THF); (b) junginių **60**, **65**, **71** ir **72** fluorescencijos emisijos spektras ($\lambda_{ex} = 340$ nm) tetrahidrofurane (THF)

2.7 lentelė. 7. Junginių **60, 65, 71** ir **72** absorbcijos (λ_{abs} absorbcijos maksimume ir ϵ), fluorescencijos emisijos ($\lambda_{\text{em}}^{\text{N*}}$, $\lambda_{\text{em}}^{\text{T*}}$ ir kvantinė išeiiga Φ_f) parametrai ir Stokso poslinkiai tetrahidrofurane (THF) ($\lambda_{\text{ex}} = 340$ nm)

Eil. Nr.	Jung.	λ_{abs} (nm)	$\epsilon \times 10^3$ (dm ³ mol ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{em} (nm)	Stokso poslinkis (nm)	Φ_f (%)
1	60	306	62,75	475	169	<0,1
				582	276	
2	65	302	110,31	593	291	1
3	71	302sh	28,02	593	291	<0,1
4	72	297	118,62	603	307	<0,1

Taip pat buvo ištirti ir junginių **61** ir **63** UV-vis spektrai. Abiejų medžiagų absorbcijos maksimumai THF tirpiklyje buvo vienodi, ties 528 nm (2.11 pav., 2.8 lentelė). Pirano ir cviterjoninių chromoforų įvairių darinių universalumas sintezėje ir pritaikant medžiagas yra gerai dokumentuotas [226–228].



2.11 pav. Junginių **61** ir **63** UV–vis absorbcijos spektras tetrahidrofurane (THF)

2.8 lentelė. Junginių **63** ir **65** absorbcijos (λ_{abs} absorbcijos maksimume ir ϵ) tetrahidrofurane (THF)

Eil. Nr.	Jung.	λ_{abs} (nm)	$\epsilon \times 10^3$ (dm ³ mol ⁻¹ cm ⁻¹)
1	61	528	0,55
		499	0,48
		346	0,39
		299	0,42
		261	0,30
2	63	528	0,54
		499	0,49
		348	0,52

	297	0,49
	261	0,37

2.8. Tyrimų ir jų aptarimo apibendrinimas

Tyrimo rezultatų ir jų aptarimo dalyje pateikiama, kaip iš 4-formil- arba 4-acetil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-olių ir atitinkamų acetofenonų arba karbaldehidų, panaudojus Claiseno ir Schmidto reakcijos sąlygas, buvo susintetinti nauji heterocikliniai chalkonai. Panaudojus įvairius BMR analizės metodus nustatyta, kad visi susidarę junginiai buvo *E* konfigūracijos. Taip pat neginčijamai įrodytos (*2E*)-3-aryl-1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onų, (*E*)-1-aryl-3-[(3-benziloksi)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il]prop-2-en-1-onų ir jų analogų konformacijos.

Susintetinti heterocikliniai chalkonai tolesniame etape buvo panaudoti reakcijose su hidroksilaminu ir suformuotos atitinkamos ciklinės struktūros. O vykdant (*2E*)-1-(1-fenil-3-metoksi-1*H*-pirazol-4-il)-3-fenilprop-2-en-1-ono reakciją su *N*-hidroksi-4-toluensulfonamidu, buvo gautas regioselektyvus produktas 5-(1-fenil-3-metoksi-1*H*-pirazol-4-il)-3-fenil-1,2-oksazolas. Nustatant pirazol-oksazolų struktūrą buvo atlikta reakcija su žymėtą azoto atomą turinčiu hidroksilamino hidrokloridu.

Tolimesniuose tyrimuose naujai susintetinti heteroaromatiniai chalkonai dalyvavo Algaro, Flynno ir Oyamados reakcijoje, ir buvo gauti nauji pirano[2,3-*c*]pirazolo dariniai. 6-(hetero)aryl-2-fenil-5-hidroksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(*2H*)-onų 5-padėtyje esanti hidroksilo grupė leido šiuos junginius panaudoti tolimesnėse reakcijose. Vykdamas alkinimo reakcijas su 2-fenil-5-hidroksi-6-(piridin-4-il)pirano[2,3-*c*]pirazol-4(*2H*)-onu ir 2-fenil-5-hidroksi-6-(piridin-3-il)pirano[2,3-*c*]pirazol-4(*2H*)-onu susidarė nauji cviterioniniai pirano[2,3-*c*]pirazolo dariniai. Tiksliai 2-fenil-6-(1-metilpiridin-1-ilo-4-il)-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-olato struktūrai nustatyti buvo atliktas rentgeno spindulių difraktometrijos tyrimas. Vėliau vykdant Pd-katalizuojamas reakcijas per tarpinius 2,6-difenil-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-iltrifluormetansulfonatus, gauti nauji įvairiai 5-pakeisti pirano[2,3-*c*]pirazol-4(*2H*)-onai.

Literatūroje yra žinomas falvonolių gebėjimas fluoresuoti, todėl pastebėjus gerai fluorescuojančius flavonolius darinius buvo atliktas fotofizikinių savybių tyrimais skirtinguose protoniniuose ir aprotoniniuose tirpikliuose.

3. EKSPERIMENTINĖ DALIS

Visos cheminės medžiagos ir tirpikliai buvo įsigyti iš komercinių tiekėjų. Difrakcijos duomenys buvo gauti naudojant Rigaku, XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix difraktometrą. Renkant duomenis kristalai buvo laikomi 150,0(1) K temperatūroje. Kristalo struktūra buvo nustatyta naudojant Olex2 ir ShelXT programos. ^1H , ^{13}C ir ^{15}N BMR spektrai buvo užrašyti naudojant CDCl_3 ar $\text{DMSO}-d_6$ tirpiklius 25 °C temperatūroje spektrometru Bruker Avance III 700 (^1H 700 MHz, ^{13}C 176 MHz ir ^{15}N 71 MHz) arba Bruker Avance III 400 (^1H 400 MHz, ^{13}C 100 MHz, ^{15}N 40 MHz), kaip vidinis standartas pasitelktas tetrametilsilanas (TMS). Cheminiai poslinkiai δ skalėje išmatuoti milijoninėmis dalimis (m. d.). ^{19}F BMR spektrai (376 MHz) buvo užrašyti su spektrometru Bruker Avance III 400. FT-IR spektrai buvo užrašyti naudojant ATR metodą su Bruker Vertex 70v spektrometru, kuris turi Platinum ATR priedą. Lydymosi temperatūros nustatytos atvirame kapiliare su Buchi M 565 aparatu ir nekoreguotos. Masės spektrai buvo gauti naudojant Shimadzu LCMS-2020 (ESI+) spektrometrą (*Shimadzu Corporation*, Kiotas, Japonija). Aukštos raiškos masės spektrai (HRMS) buvo matuojami naudojant Bruker MicrOTOF-Q III (ESI+) prietaisą (*Bruker Daltonik GmbH*, Bremenas, Vokietija). Visos reakcijos buvo atliktos išdžiovintose stiklinėse kolbose su magnetiniu maišymu. Reakcijos eiga stebėta plonasluoksnės chromatografijos analizės metodu, naudojant Macherey-Nagel™ ALUGRAM® Xtra SIL G/UV254 plokštes, kurios ryškintos UV šviesa (bangos ilgiai 254 ir 365 nm). UV–vis spektrai buvo užrašyti naudojant Shimadzu 2600 UV/vis spektrofotometrą. Fluorescenciniai spektrai buvo užrašyti naudojant *Edinburgh Instruments* FL920 fluorescencinį spektrometrą. Fotoluminescencijos kvantinės išeigos buvo nustatytos iš praskiestų tirpalų naudojant integruotas sferos metodą sužadinant ksenono lempa. Visi optiniai matavimai buvo atlikti kambario temperatūroje esant normalioms sąlygoms.

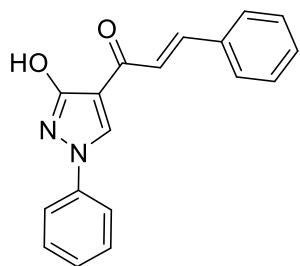
Junginiai **2** ir **3** buvo gauti laikantis literatūroje pateiktų aprašymų [176, 177].

Junginių **4-20** bendrasis gavimo būdas (**A**)

Etanolyje ištirpinamas 1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-onas (**3**) (2.02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir atitinkamas karbaldehidas (20 mmol). Reakcija vykdoma 55 °C temperatūroje 3–5 valandas. Tuomet reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir neutralizuojamas naudojant 6N HCl iki pH 7. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos vandeniu, šaltu metanoliu ir eteriu. Gauti kristalai perkristalizuojami iš acetonitrilo.

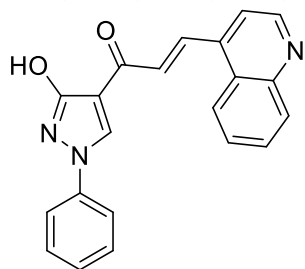
Junginių **19** ir **21** bendrasis gavimo būdas (**B**)

Dioksane ištirpinamas 1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-onas (**3**) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir atitinkamas karbaldehidas (20 mmol). Reakcija vykdoma 65 °C temperatūroje 16 valandų. Tuomet reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir neutralizuojamas naudojant 6N HCl iki pH 7. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos vandeniu, šaltu metanoliu ir eteriu. Gauti kristalai perkristalizuojami iš acetonitrilo.



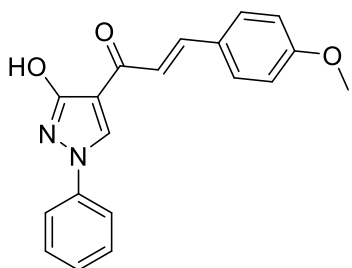
(2E)-3-fenil-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onas (4)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą A panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (3) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir benzenkarbaldehydas (2,12 g, 20 mmol). Balti kristalai, išeiga 88 % (2,56 g), lyd. t. 222–223 °C, $R_f = 0,22$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 7,33 (m, 1H, NPh 4-H), 7,43–7,45 (m, 1H, CPh 4-H), 7,45–7,49 (m, 2H, CPh 3,5-H), 7,52 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,69 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H, C(O)CHCH), 7,75 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, C(O)CHCH), 7,76–7,80 (m, 2H, C-Ph 2,6-H), 7,85 (m, 2H, N-Ph 2,6-H), 9,16 (s, 1H, Pz- 5-H), 11,22 (s, 1H, OH). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 111.1 (Pz- 4-H), 118.0 (NPh C-2,6), 124.3 (C(O)CHCH), 126.5 (NPh C-4), 128.4 (CPh C-2,6), 129.0 (CPh C-3,5), 129.6 (NPh C-3,5), 130.4 (CPh C-4), 131.7 (Pz C-5), 134.7 (CPh C-1), 138.8 (NPh C-1), 141.4 (C(O)CHCH), 162.0 (Pz- C-3), 182.6 (C = O). HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ rasta 313.0947 [$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2+\text{Na}]^+$, apskaičiuota 313.0948. MS (ES $^+$): m/z (%): 291 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 95). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3075, 3058, 3026, 1654 (C = O), 1584, 1511, 1448, 1217, 1062, 746, 735, 693, 678.



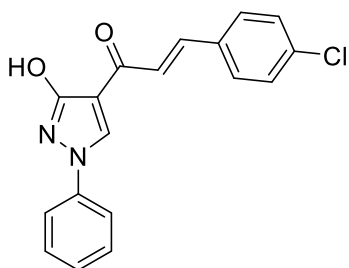
(2E)-3-(chinolin-4-il)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onas (5)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą A panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (3) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir chinolin-3-il-karbaldehydą (3,14 g, 20 mmol). Oranžiniai kristalai, išeiga 63 % (2,15 g), lyd. t. 240–241°C, $R_f = 0,24$ (DCM/MeOH 100/3, v/v). ^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 7,35 (m, 1H, NPh 4-H), 7,51–7,55 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7,75 (m, 1H, Chin 6-H), 7,85–7,87 (m, 2H, NPh 2,6-H), 7,87–7,90 (m, 1H, Chin 7-H), 7,95–7,99 (m, 2H, C(O)CHCH, Chin 3-H), 8,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Chin 5-H), 8,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Chin 8-H), 8,39 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, C(O)CHCH), 9,04 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, Chin 2-H), 9,22 (s, 1H, Pz- C5-H), 11,43 (s, 1H, OH). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 111.0 (Pz- C-4), 118.1 (NPh C-2,6), 118.5 (Chin C-3), 123.8 (Chin C-8), 125.8 (Chin C-4), 126.7 (NPh C-4), 127.7 (Chin C-6), 129.1 (Chin C-5), 129.6 (NPh C-3,5), 130.2 (Chin C-7), 131.0 (C(O)CHCH), 132.2 (Pz- C-4), 134.8 (C(O)CHCH), 138.7 (NPh C-1), 140.7 (Chin C-4a), 147.5 (Chin C-8a), 149.9 (Chin C-2), 161.9 (Pz- C-3), 181.8 (C = O). HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$, rasta 342.1237 [$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$, apskaičiuota 342.1237. MS (ES $^+$): m/z (%): 342 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 95). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3111, 1654 (C = O), 1574, 1507, 1441, 1221, 1050, 746, 730, 684, 669.



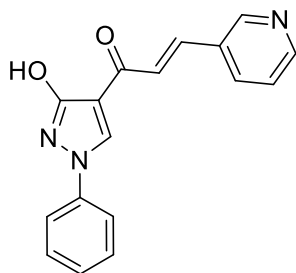
(2E)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-onas (6)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą A panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (3) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir 4-metoksibenzenkarbaldehidą (2,69 g, 20 mmol). Rudi kristalai, išeiga 80 % (2,57 g), lyd. t. 200–201°C, $R_f = 0,14$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_H 3.82 (s, 3H, CH₃), 7.01–7.05 (m, 2H, CPh 3,5-H), 7.31–7.35 (m, 1H, NPh 4-H), 7.49–7.54 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.60 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, C(O)CHCH), 7.66 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, C(O)CHCH), 7.71–7.76 (m, 2H, CPh 2,6-H), 7.82–7.86 (m, 2H, NPh 2,6-H), 9.13 (s, 1H, Pz- C5-H), 11.11 (s, 1H, OH). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_C 55.4 (CH₃), 111.1 (Pz- C-4), 114.5 (CPh C-3,5), 118.0 (NPh C-2,6), 121.8 (C(O)CHCH), 126.5 (NPh C-4), 127.3 (CPh C-1), 129.6 (NPh C-3,5), 130.3 (CPh C-2,6), 131.5 (Pz- C-5), 138.9 (NPh C-1), 141.4 (C(O)CHCH), 161.2 (Pz- C-3), 162.0 (CPh C-4), 182.8 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 343.1053 [C₁₉H₁₆N₂O₃+Na]⁺, apskaičiuota 343.1053. MS (ES⁺): m/z (%): 321 ([M+H]⁺, 96). IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3110, 3071, 1653 (C = O), 1586, 1509, 1457, 1219, 1172, 1049 (C = C, C–N, C–O–C), 818, 769, 743, 679.



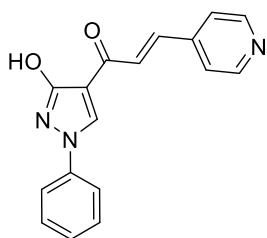
(2E)-3-(4-chlorofenil)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onas (7)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą A panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (3) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir 4-chlorbenzenkarbaldehidą (2,81 g, 20 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 77 % (2,51 g), lyd. t. 354–355°C, $R_f = 0,17$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_H 7.15 (m, 1H, NPh 4-H), 7.37–7.41 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.46 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, C(O)CHCH), 7.49 (m, 2H CPh 3,5-H), 7.74 (m, 2H, CPh 2,6-H), 7.77 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8.27 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H, C(O)CHCH), 8.66 (s, 1H, Pyr C5-H). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_C 114.5 (Pz- C-4), 117.3 (NPh C-2,6), 124.5 (NPh C-4), 127.7 (C(O)CHCH), 128.9 (CPh C-3,5), 129.0 (Pz- C-5), 129.0 (NPh C-3,5), 129.7 (CPh C-2,6), 133.7 (CPh C-1), 134.8 (CPh C-4), 136.2 (C(O)CHCH), 139.8 (NPh C-1), 171.4 (Pz- C-3), 183.1 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 347.0558 [C₁₈H₁₃ClN₂O₂+Na]⁺, apskaičiuota 347.0558. MS (ES⁺): m/z (%): 325,5 ([M+H]⁺, 95). IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3110, 3071, 1654 (C = O), 1586, 1511, 1456, 1325, 1218, 1094, 1062, 815, 745, 709, 681, 497.



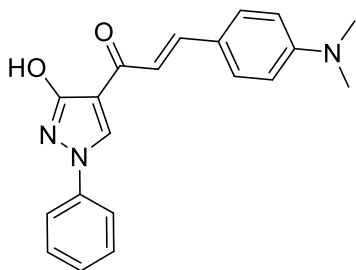
(2E)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-onas (8)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą A panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (**3**) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir 3-piridinkarbaldehidą (2,14 g, 20 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 48 % (1,40 g), lyd. t. 230–231°C. $R_f = 0,21$ (DCM/MeOH 100/3, v/v). ^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 7.32–7.36 (m, 1H, NPh 4-H), 7.49–7.51 (m, 1H), 7.52 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.70 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.83–7.85 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8.20 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.96 (m, 1H), 9.19 (s, 1H, Pz- C5-H), 11.22 (s, 1H, OH). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 111.0 (Pz- C-4), 118.1 (NPh C-2,6), 124.0, 126.1, 126.6 (NPh C-4), 129.6 (CPh C-3,5), 130.6 (NPh C-3,5), 131.9 (Pz- C-5), 134.8, 137.9, 138.8 (CPh C-1), 149.8, 150.7 (CPh C-1), 161.9 (Pz- C-3), 182.1 (C = O). HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$, rasta 292.1081 $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$, apskaičiuota 292.1080. MS (ES $^+$): m/z (%): 292 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 96). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3115, 3026, 1656 (C = O), 1583, 1510, 1455, 1320, 1216, 1061, 800, 748, 703, 678.



(2E)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1-onas (9)

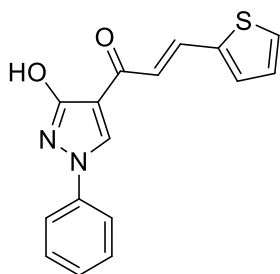
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą A panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (**3**) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir 3-piridinkarbaldehidą (2,14 g, 20 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 36 % (1,05 g), suskilo esant 221–222°C. $R_f = 0,19$ (DCM/MeOH 100/3, v/v). ^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 7.35 (t, 1H NPh 4-H), 7.51–7.56 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.62 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7.73 (d, 2H, CPh 3,5-H), 7.84 (d, 2H, NPh 2,6-H), 7.90 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 8.68 (d, 2H, CPh 2,5-H), 9.19 (s, 1H, Pz- C5-H), 11.33 (s, 1H OH). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 111.0 (Pz- C-4), 118.1 (NPh C-2,6), 122.3 (CPh C-2,6), 126.7 (NPh C-4), 128.6, 129.6 (NPh C-3,5), 132.1 (Pz- C-5), 138.4 (CPh C-1), 138.7 (NPh C-1), 142.2, 150.2 (CPh C-3,5), 161.9 (Pz- C-3), 182.0 (C = O). HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$, rasta 292.1081 $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$, apskaičiuota 292.1081. MS (ES $^+$): m/z (%): 292 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 95). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3397, (OH), 3115, 3068, 1658 (C = O), 1585, 1509, 1453, 1318, 1216, 808, 748, 720, 675.



(2E)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-[4-(dimetilamino)fenil]prop-2-en-1-onas (10)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą A panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (**3**) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir 4-dimetilaminobenzenkarbaldehidą (2,98 g, 20 mmol). Tamsiai raudoni kristalai, išeiga 25 % (0,84 g), lyd. t. 203–204°C. $R_f = 0,23$ (DCM/MeOH 100/3, v/v). ^1H BMR (700 MHz,

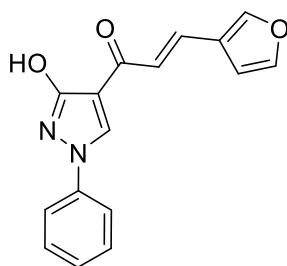
DMSO- d_6) δ_H 2.99 (s, 6H, CH₃), 6.75 (m, 2H, CPh 3,5-H), 7.32 (m, 1H, NPh 4-H), 7.43–7.53 (m, 3H), 7.58–7.65 (m, 3H), 7.84 (m, 2H, NPh 2,6-H), 9.10 (s, 1H, Pz- C5-H), 11.02 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_C 39.7 (CH₃), 111.0 (Pz- C-4), 111.8 (CPh 3,5-C), 118.0 (NPh C-2,6), 118.3 (C(O)CHCH), 121.9 (CPh C-1), 126.4 (NPh C-4), 129.6 (CPh C-2,6), 130.3 (NPh C-3,5), 131.0 (Pz- C-5), 138.9 (NPh C-1), 142.7 (C(O)CHCH), 151.9 (CPh C-4), 162.1 (Pz- C-3), 183.1 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 356.1369 [C₂₀H₁₉N₃O₂+Na]⁺, apskaičiuota 356.1369. MS (ES⁺): m/z (%): 334 ([M+H]⁺, 97). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3111, 1635 (C = O), 1586, 1505, 1426, 1354, 1160, 1034, 808, 750, 687, 668.



(2E)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-(tien-2-il)prop-2-en-1-onas (11)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą A panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (**3**) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir tiofen-2-ilkarbaldehidą (2,24 g, 20 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 88 % (2,61mg), lyd. t. 196–197°C. R_f = 0,54 (DCM/MeOH 100/3, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_H 7.18 (m, 1H, Th. C5-H), 7.31–7.34 (m, 1H, NPh 4-H), 7.46 (d, J = 15,4

Hz, 1H, C(O)CHCH), 7.49–7.52 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.59 (dt, J = 3,6, 0,9 Hz, 1H, Th. C3-H), 7.74 (dt, J = 5,1, 1,0 Hz, 1H, Th. C4-H), 7.83–7.89 (m, 3H, NPh 2,6-H, C(O)CHCH), 9.08 (s, 1H, Pz- C5-H), 11.31 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_C 111.0 (Pz- C-4), 118.1 (NPh C-2,6), 122.7 (C(O)CHCH), 126.5 (NPh C-4), 128.7 (Th. C-5), 129.5 (NPh C-3,5), 129.8 (Th. C-4), 131.6 (Pz- C-5), 132.9 (Th. C-3), 134.5 (C(O)CHCH), 138.8 (NPh C-1), 139.9 (Th. C-2), 161.7 (Pz- C-3), 182.2 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 319.0512 [C₁₆H₁₂N₂O₂S+Na]⁺, apskaičiuota 319.0512. MS (ES⁺): m/z (%): 297 ([M+H]⁺, 98). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3104, 3067, 1647 (C = O), 1582, 1509, 1457, 1322, 1217, 1062, 967, 825, 699, 685.

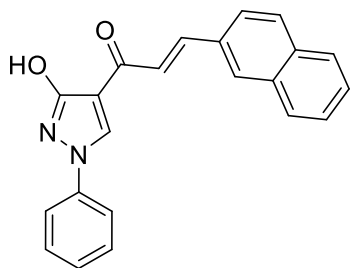


(2E)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-(furan-3-il)prop-2-en-1-one (12)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą A panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (**3**) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir furan-3-ilkarbaldehidą (1,92 g, 20 mmol). Balti kristalai, išeiga 95 % (2,67 g), lyd. t. 195–196°C. R_f = 0,62 (DCM/MeOH 100/3, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_H 6.68 (m, 1H, Fural. C5-H), 7.01 (d, J = 3,4 Hz, 1H, Fural. C4-H),

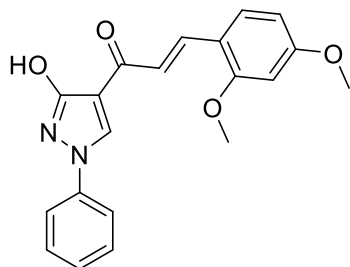
7.33 (m, 1H, NPh 4-H), 7.48–7.54 (m, 4H, NPh 3,5-H, C(O)CHCH), C(O)CHCH), 7.84–7.88 (m, 2H, NPh 2,6-H), 7.90 (d, J = 1,7 Hz, 1H, Fural. C2-H), 9.05 (s, 1H, Pz- C5-H), 11.36 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_C 111.6 (Pz- C-4), 113.5 (Fural. C-5), 117.2 (Fural. C-4), 118.5 (NPh C-2,6), 121.6 (C(O)CHCH), 127.0 (NPh C-4), 128.6 (C(O)CHCH), 130.0 (NPh C-3,5), 132.0 (Pz- C-5), 139.2 (NPh C-1), 146.3 (Fural. C-2), 151.6 (Fural. C-3), 162.1 (Pz- C-3), 182.7 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 303.0740 [C₁₆H₁₂N₂O₃+Na]⁺, apskaičiuota 303.0740. MS

(ES⁺): *m/z* (%): 281 ([M+H]⁺, 97). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3111, 3071, 1653 (C = O), 1587, 1511, 1458, 1322, 1219, 1063, 1156, 727, 680.



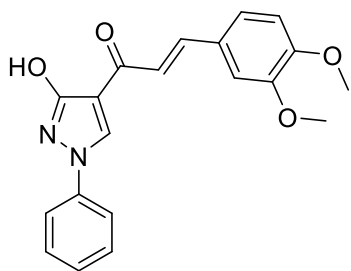
(2E)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-onas (13)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą A panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-oną (**3**) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir naftalen-2-ilkarbaldehidą (3,12 g, 20 mmol). Oranžiniai kristalai, išeiga 94 % (3,20 g), lyd. t. 257–258°C. $R_f = 0,43$ (DCM/MeOH 100/1, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 7.33–7.37 (m, 1H, NPh 4-H), 7.52–7.56 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.56–7.60 (m, 2H, Naph. 4,8-H), 7.84–7.88 (m, 4H, NPh 2,6-H, C(O)CHCH), C(O)CHCH, 7.95–8.02 (m, 4H, Naph. 3,5,6,7-H), 8.25–8.27 (m, 1H, Naph. 1-H), 9.21 (s, 1H, Pz- C5-H), 11.19 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C 111.1 (Pz- C-4), 118.1 (NPh C-2,6), 123.8 (Naph. C-6), 124.5 (C(O)CHCH), 126.6 (NPh C-4), 126.9 (Naph. C-4), 127.4 (Naph. C-8), 127.8 (Naph. C-3), 128.5 (Naph. C-5), 128.6 (Naph. C-7), 129.6 (NPh C-3,5), 130.4 (Naph. C-1), 131.8 (Pz- C-5), 132.3 (Naph. C-4a), 133.0 (Naph. C-2), 133.8 (Naph. C-8a), 138.8 (NPh C-1), 141.4 (C(O)CHCH), 162.0 (Pz- C-3), 182.6 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 363.1104 [C₂₂H₁₆N₂O₂+Na]⁺, apskaičiuota 363.1104. MS (ES⁺): *m/z* (%): 341 ([M+H]⁺, 97). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3117, 3056, 1650 (C = O), 1586, 1509, 460, 1322, 1216, 1062, 847, 806 754 732 680.



(2E)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-(2,4-dimetoksifenil)prop-2-en-1-onas (14)

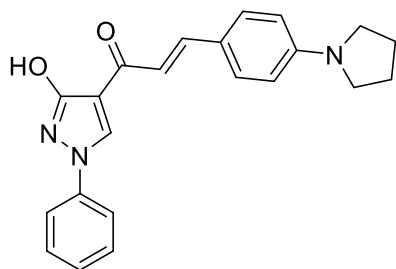
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą A panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-oną (**3**) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir 2,4-dimetoksibenzenkarbaldehidą (3,32 g, 20 mmol). Oranžiniai kristalai, išeiga 75 % (2,63 g), lyd. t. 217–218°C. $R_f = 0,18$ (DCM/MeOH 100/3, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 3.84 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.65 (s, 2H), 7.30–7.35 (m, 1H), 7.49–7.53 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7.72–7.75 (m, 1H), 7.82–7.86 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 11.10 (s, 1H). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C 55.5, 55.8, 98.4, 106.4, 111.2, 115.9, 118.0, 121.4, 126.5, 129.4, 129.6, 131.3, 136.2, 138.9, 159.8, 161.9, 162.9, 183.1. IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3098, 3000, 1568 (C = O), 1503, 1453, 1271, 1207, 1065, 1029, 812, 476 676. MS (ES⁺): *m/z* (%): 351 ([M+H]⁺, 97)



(2E)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-(3,4-dimetoksifenil)prop-2-en-1-onas (15)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą A panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (**3**) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir 3,4-dimetoksibenzenkarbaldehidą (3,32 g, 20 mmol). Oranžiniai kristalai, išeiga 67 % (2,35 g), lyd. t. 225–226 °C. $R_f = 0,20$ (DCM/MeOH 100/3, v/v). ^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ_H m. d.

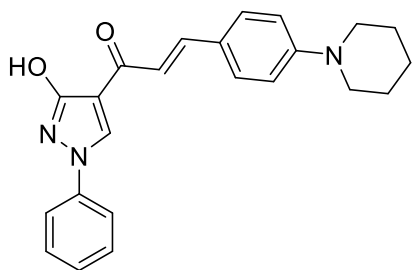
3.82 (s, 3H, 4-OCH₃), 3.84 (s, 3H, 3-OCH₃), 7.05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, CPh 5-H), 7.33 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, NPh 4-H), 7.34–7.37 (m, 2H, CPh 2,6-H), 7.52 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H, NPh 3,5-H), 7.57 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, C(O)CHCH), 7.66 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, C(O)CHCH), 7.84 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, NPh 2,6-H), 9.12 (s, 1H, Pz 5-H), 11.07 (s, 1H, OH). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6): δ_C m. d. 55.6 (4-OCH₃), 55.7 (3-OCH₃), 111.0 (Pz C-4), 111.3 (CPh C-2), 111.8 (CPh C-5), 118.1 (NPh C-2,6), 121.8 (C(O)CHCH), 122.7 (CPh C-6), 126.6 (NPh C-4), 127.5 (CPh C-1), 129.6 (NPh C-3,5), 131.5 (Pz C-5), 138.9 (NPh C-1), 142.0 (C(O)CHCH), 149.0 (CPh C-3), 151.1 (CPh C-4), 162.0 (Pz C-3), 182.9 (C = O). ^{15}N BMR (71 MHz, DMSO- d_6): δ_N m. d. -182.3 (Pz N-1), -118.3 (Pz N-2). HRMS (ESI⁺) [M+Na]⁺ rasta 373.1162 [C₂₀H₁₈N₂O₄+Na]⁺, apskaičiuota 373.1159. MS (ES⁺): m/z (%): 351 ([M+H]⁺, 99). IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3118, 2932, 1652 (C = O), 1586, 1510, 1451, 1218, 1026, 977, 742, 679.



(2E)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-[4-(pirolidin-1-il)fenil]prop-2-en-1-one (16)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą A panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (**3**) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir 4-(pirolidin-1-il)benzenkarbaldehidą (3,50 g, 20 mmol). Oranžiniai kristalai, išeiga 94 % (3,38 g), lyd. t. 190–191 °C. $R_f = 0,30$

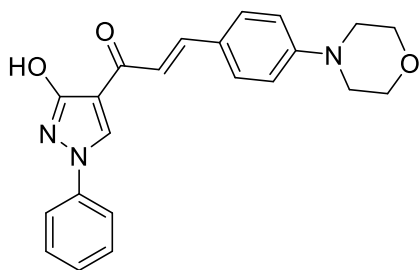
(DCM/MeOH 100/1, v/v). ^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_H 1.95–1.99 (m, 3H), 3.29–3.34 (m, 4H), 6.60 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 7.49–7.54 (m, 2H), 7.58–7.60 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H, Pz 5-H), 11.00 (s, 1H, OH). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_C 24.95, 47.30, 111.01, 111.80, 117.62, 117.95, 121.37, 126.41, 129.58, 130.54, 130.95, 138.94 (NPh C-1), 143.02, 149.36, 162.13 (Pz C-3), 183.11 (C = O). MS (ES⁺): m/z (%): 360 ([M+H]⁺, 95). IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3266, 3106, 2959, 2853, 1636 (C = O), 1597, 1519, 1527, 1110, 1036, 980, 810, 749, 615.



(2E)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-[4-(piperidin-1-il)fenil]prop-2-en-1-one (17)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą **A** panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (**3**) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir 4-(piperidin-1-il)benzenkarbaldehidą (3,79 g, 20 mmol). Oranžiniai kristalai, išeiga 47 % (1,76 g), lyd. t.

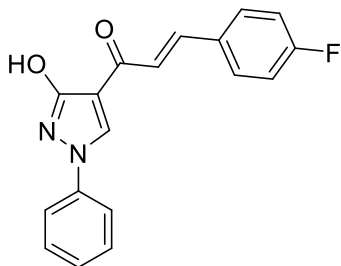
225–226 °C. $R_f = 0,43$ (DCM/MeOH 100/1, v/v). ^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 1.57–1.61 (m, 7H), 3.29–3.33 (m, 2H), 6.95–6.98 (m, 2H), 7.31–7.34 (m, 1H), 7.47–7.54 (m, 4H), 7.58–7.61 (m, 3H), 7.82–7.85 (m, 2H), 9.11 (s, 1H, Pz 5-H), 11.04 (s, 1H, OH). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 24.0, 25.0, 48.2, 111.1, 114.4, 118.0 (NPh C-2,6), 119.2, 126.5, 129.6, 129.6, 130.3, 131.2, 138.9 (NPh C-1), 142.3, 152.6, 162.1 (Pz C-3), 183.1 (C = O). MS (ES $^+$): m/z (%): 374 ([M+H] $^+$, 95). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3268, 3106, 2934, 2855, 1640 (C = O), 1545, 1427, 1228, 1179, 1125, 1036, 813, 751, 586.



(2E)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-one (18)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą **A** panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (**3**) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir 4-(morfolin-4-il)benzenkarbaldehidą (3,82 g, 20 mmol). Oranžiniai kristalai, išeiga 75 % (2,82 g),

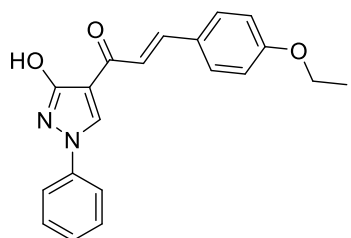
suskilo esant 198–199 °C. $R_f = 0,35$ (DCM/MeOH 100/1, v/v). ^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 3.22–3.26 (m, 4H), 3.73–3.75 (m, 4H), 6.99–7.02 (m, 2H), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.50–7.55 (m, 3H), 7.60–7.65 (m, 3H), 7.82–7.85 (m, 2H), 9.12 (s, 1H, Pz 5-H), 11.06 (s, 1H, OH). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 47.2, 65.9, 111.1, 114.3, 118.0 (NPh C-2,6), 120.0, 124.7, 126.5, 129.6, 130.1, 131.3, 138.9 (NPh C-1), 142.0, 152.5, 162.0 (Pz C-3), 183.0 (C = O). MS (ES $^+$): m/z (%): 376 ([M+H] $^+$, 95). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3268, 3109, 2954, 2832, 1638 (C = O), 1544, 1508, 1434, 1227, 1179, 1023, 925, 814, 750.



(2E)-3-(4-fluorfenil)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onas (19)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą **A** ir **B** panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (**3**) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir 4-fluorbenzenkarbaldehidą (2,48 g, 20 mmol). Oranžiniai kristalai, išeiga **A** gavimo būdu 28 % (0,86 g) ir išeiga **B** gavimo būdu 70 % (2,15 g), lyd. t. 239–240 °C. $R_f = 0,46$ (DCM/MeOH 100/1,

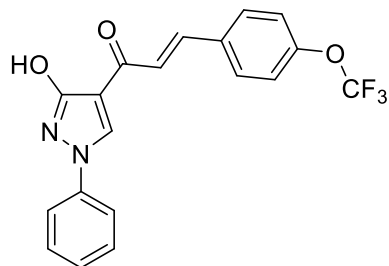
v/v). ^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 7.29–7.36 (m, 3H, NPh 4-H, NPh 3,5-H), 7.49–7.56 (m, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.80–7.91 (m, 4H), 9.14 (s, 1H, Pz- C5-H), 11.20 (p. s, 1H, OH). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 111.1 (Pz- C-4), 116.24 (m, $^2J = 22,0$ Hz, 4FPh C-3,5), 118.0 (NPh C-2,6), 124.2 (NPh C-4), 126.6 (Pz- C-5), 129.6 (NPh C-3,5), 130.7 (d, $^3J = 8,6$ Hz, 4FPh C-2,6), 131.4 (d, $^4J = 2,9$ Hz, 4FPh C-1), 131.7 (NPh C-1), 138.8 (C(O)CHCH), 140.1 (C(O)CHCH), 161.9 (Pz- C-3), 163.2 (d, $^1J = 248,6$ Hz, 4FPh C-4), 182.5 (C = O). HRMS (ESI $^+$): [M+H] $^+$, rasta 309.1034 [C $_{18}$ H $_{13}$ FN $_2$ O $_2$ +H] $^+$, apskaičiuota 309.1026. MS (ES $^+$): m/z (%): 309 ([M+H] $^+$, 95). IR (ν_{max} , cm $^{-1}$): 3360, (OH), 3111, 2978, 1646 (C = O), 1583, 1505, 1359., 1326, 821, 747, 673, 505.



(2E)-3-(4-etoksifenil)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onas (20)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą A panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (**3**) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir 4-fluorbenzenkarbaldehydą (2,48 g, 20 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 24 % (0,60 g), lyd. t. 216–217°C. $R_f = 0,28$ (DCM/MeOH 100/1, v/v). ^1H

BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 1.34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH $_3$), 4.05–4.12 (m, 2H, CH $_2$), 6.99–7.04 (m, 2H), 7.28–7.40 (m, 1H), 7.47–7.54 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7.77–7.89 (m, 2H), 9.12 (s, 1H, Pz- C5-H), 11.19 (s, 1H, OH). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 15.0 (CH $_3$), 63.8 (CH $_2$), 111.6 (Pz- C-4), 115.3, 118.5 (NPh C-2,6), 122.2, 126.9 (Pz- C-5), 127.6, 130.0, 130.7, 131.9, 139.3 (NPh C-1), 141.8, 160.9, 162.6, 183.3 (C = O). MS (ES $^+$): m/z (%): 335 ([M+H] $^+$, 95). IR (ν_{max} , cm $^{-1}$): 3111, 3069, 2944, 1655 (C = O), 1585, 1505, 1325., 1217, 1062, 977, 822, 746, 680.



(2E)-1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-[4-(trifluormetoksi)fenil]prop-2-en-1-onas (21)

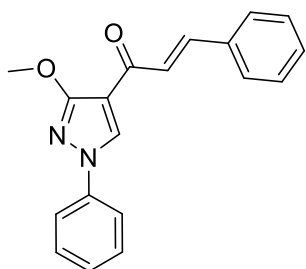
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą B panaudojant 1-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)etan-1-oną (**3**) (2,02 g, 10 mmol), NaOH (2 g, 50 mmol) ir 4-(trifluormetoksi)benzenkarbaldehydą (3,80 g, 20 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 58 % (2,21 g),

lyd. t. 148–149°C. $R_f = 0,49$ (DCM/MeOH 100/1, v/v). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 7.34 (m, 1H, NPh 4-H), 7.46 (m, 2H, CPh 2,6-H), 7.52 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.66–7.78 (m, 2H, C(O)CHCH, C(O)CHCH), 7.84 (m, 2H, CPh 3,5-H), 7.91 (m, 2H, NPh 2,6-H), 9.15 (s, 1H, Pz- 5-H), 11.24 (s, 1H, OH). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 111.0 (Pz- C-4), 118.1 (NPh C-2,6), 121.4, 125.4 (C(O)CHCH), 126.6, 129.6, 130.3, 131.8, 134.1 (Pz- C-5), 138.8, 139.6, 149.4 (C(O)CHCH), 161.9 (Pz- C-3), 182.4 (C = O). HRMS (ESI $^+$): [M+Na] $^+$ rasta 397.0770 [C $_{19}$ H $_{13}$ F $_3$ N $_2$ O $_3$ +Na] $^+$,

apskaičiuota 397.0770. MS (ES⁺): *m/z* (%): 375 ([M+H]⁺, 99). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3110, 3071, 1657 (C = O), 1599., 1583, 1525, 1506, 1214, 1146, 977, 925, 825, 745.

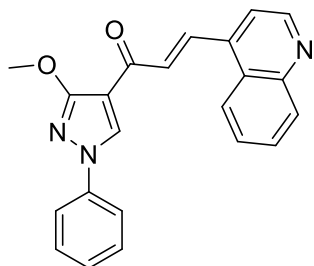
Junginių **22-30** bendrasis gavimo būdas (C)

DMF (3 ml) tirpiklyje ištirpinamas atitinkamas junginys **4-7**, **11**, **12** arba **19** (1 mmol), NaH (60% suspensija mineralinėje alyvoje, 0,04 g, 1 mmol) ir atitinkamas alkilhalidas (1,1 mmol). Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 1–2 valandas. Tuomet praskiedžiama vandeniniu KHSO₄ (10 ml) tirpalu ir ekstrahuojama EtOAc (3×10 ml). Organinis sluoksnis surenkamas, plaunamas vandeniu (4×20 ml), išdžiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas: heksanas/etilacetatas 9/1).



(2E)-1-(1-fenil-3-metoksi-1H-pirazol-4-il)-3-fenilprop-2-en-1-onas (22)

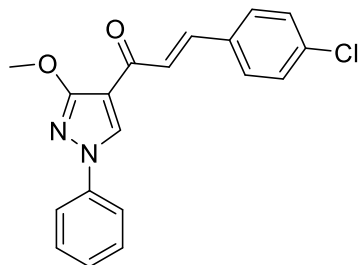
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą C panaudojant junginį **4** (0,29 g, 1 mmol), NaH (60% suspensija mineralinėje alyvoje, 0,04 g, 1 mmol) ir MeI (0,16 g, 1,1 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 69 % (215 mg), lyd. t. 163–164°C, *R_f* = 0,78 (DCM/MeOH 100/3, v/v). ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ_{H} 4.17 (s, 3H, CH₃), 7.29–7.33 (m, 1H, NPh 4-H), 7.39–7.44 (m, 3H, CPh 4-H, CPh 3,5-H), 7.45–7.49 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.65 (m, 3H, CPh 2,6-H, C(O)CHCH), 7.67–7.71 (m, 2H, NPh 2,6-H), 7.82 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H, C(O)CHCH), 8.42 (s, 1H, Pz- C5-H). ¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃-*d*) δ_{C} 57.0 (CH₃), 112.4 (Pz- C-4), 118.7 (NPh C-2,6), 124.4 (C(O)CHCH), 127.0 (NPh C-4), 128.6 (CPh C-3,5), 129.0 (CPh C-2,6), 129.7 (NPh C-3,5), 130.3 (CPh C-4), 131.4 (Pz- C-5), 135.3 (CPh C-1), 139.3 (NPh C-4), 142.8 (C(O)CHCH), 162.7 (Pz- C-3), 183.4 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 327.1104 [C₁₉H₁₆N₂O₂+Na]⁺, apskaičiuota 327.1104. MS (ES⁺): *m/z* (%): 305 ([M+H]⁺, 99). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3118, 3089, 1652 (C = O), 1550, 1498, 1408, 1308, 1217, 756, 731, 685, 672.



(2E)-3-(chinolin-4-il)-1-(1-fenil-3-metoksi-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onas (23)

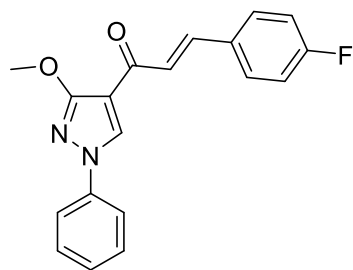
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą C panaudojant junginį **5** (0,34 g, 1 mmol), NaH (60% suspensija mineralinėje alyvoje, 0,04 g, 1 mmol) ir MeI (0,16 g, 1,1 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 72 % (256 mg), suskilo esant 168–169 °C, *R_f* = 0,6 (DCM/MeOH 100/3, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} 4.06 (s, 3H, CH₃), 7.37 (m, 1H, NPh 4-H), 7.52–7.57 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.72 (m, 1H, Chin 7-H), 7.84 (m, 1H), 7.86–7.92 (m, 3H, Chin 6-H, NPh 2,6-H), 7.95 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H, Chin 5-H), 8.31 (m, 1H, Chin 8-H), 8.36 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, C(O)CHCH), 9.01 (m, 1H, Chin 2-H), 9.34 (s, 1H, Pz- C5-H). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} 56.6 (CH₃), 111.1 (Pz- C-4), 118.2 (NPh C-2,6), 118.5 (Chin C-3),

123.6, 125.7, 126.9, 127.5, 129.6 (NPh C-3,5), 129.7, 129.8, 130.7, 133.4 (Pz- C-5), 135.1 (C(O)CHCH), 138.7 (NPh C-1), 139.8 (Chin C-4a), 148.3 (Chin C-8a), 150.3 (Chin C-2), 162.7 (Pz- C-3), 181.0 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ rasta 356.1394 [C₂₂H₁₇N₃O₂+H]⁺, 356.1394 apskaičiuota. MS (ES⁺): *m/z* (%): 356 ([M+H]⁺, 96). IR (*v*_{max}, cm⁻¹): 3120, 3091, 1654 (C = O), 1596, 1556, 1500, 1414, 1309, 1218, 834, 749, 726, 682.



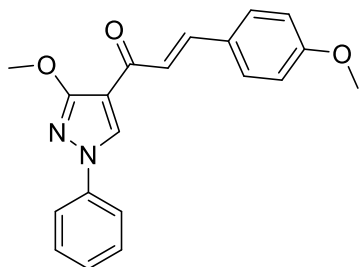
(2E)-3-(4-chlorofenil)-1-(1-fenil-3-metoksi-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onas (24)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą C panaudojant junginį **7** (0.35 g, 1 mmol), NaH (60% suspensija mineralinėje alyvoje, 0,04 g, 1 mmol) ir MeI (0,16 g, 1,1 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 80 % (272 mg), lyd. t. 173–174°C, *R*_f = 0,69 (DCM/MeOH 100/1, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 4.04 (s, 3H, CH₃), 7.34–7.37 (m, 1H, Nph 4-H), 7.51–7.55 (m, 4H, NPh 3,5-H, CPh 2,6-H), 7.61–7.68 (m, 2H, C(O)CHCH), C(O)CHCH), 7.81–7.84 (m, 2H, CPh 3,5-H), 7.87–7.89 (m, 2H, NPh 2,6-H), 9.27 (s, 1H, Pz- C5-H). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C 56.5 (CH₃), 111.2 (Pz- C-4), 118.1 (NPh C-2,6), 125.1 (C(O)CHCH), 126.7 (NPh C-4), 129.0 (CPh C-2,6), 129.6 (NPh C-3,5), 130.2 (CPh C-3,5), 133.1 (Pz- C-5), 133.7 (CPh C-1), 134.8 (CPh C-4), 138.7 (NPh C-4), 140.0 (C(O)CHCH), 162.6 (Pz- C-3), 181.2 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 361.0714 [C₁₉H₁₅ClN₂O₂+Na]⁺, apskaičiuota 361.0714. MS (ES⁺): *m/z* (%): 339,5 ([M+H]⁺, 96). IR (*v*_{max}, cm⁻¹): 3122, 3069, 1659 (C = O), 1597, 1560, 1490, 1403, 1329, 1222, 813, 744, 683, 638 497.



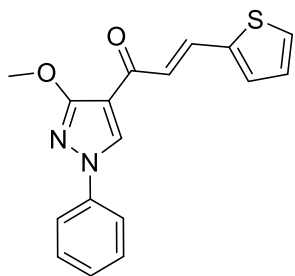
(2E)-1-(1-fenil-3-metoksi-1H-pirazol-4-il)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-onas (25)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą C panaudojant junginį **19** (0.31 g, 1 mmol), NaH (60% suspensija mineralinėje alyvoje, 0,04 g, 1 mmol) ir MeI (0,16 g, 1,1 mmol). Oranžiniai kristalai, išeiga 60 % (193 mg), lyd. t. 151–152°C. *R*_f = 0,46 (DCM/MeOH 100/1, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 4.04 (s, 3H), 7.31 (t, *J* = 8,81 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7,37 Hz, 1H), 7.51–7.57 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 15,66 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 15,65 Hz, 1H), 7.85–7.91 (m, 4H), 9.27 (s, 1H). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C 54.9, 109.6, 114.32 (d, ²*J* = 21,70 Hz, 4FPh C-3,5), 116.5, 122.64, 125.1, 127.9, 129.11 (d, ³*J* = 8,51 Hz, 4FPh C-2,6), 129.72 (d, ⁴*J* = 3,12 Hz, 4FPh C-1), 131.4, 137.1, 138.5, 160.9, 161.58 (d, ¹*J* = 248,29 Hz, , 4FPh C-4), 179.6 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 345.1010 [C₁₉H₁₅FN₂O₄+Na]⁺, apskaičiuota 345.1010. MS (ES⁺): *m/z* (%): 323 ([M+H]⁺, 95). IR (*v*_{max}, cm⁻¹): 3116, 3049, 1656 (C = O), 1597, 1586, 1559, 1500, 1408, 1221, 1060, 978, 820, 746, 505.



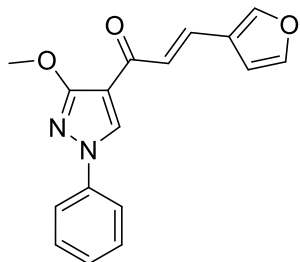
(2E)-1-(1-fenil-3-metoksi-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-onas (26)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą C panaudojant junginį **6** (0,32 g, 1 mmol), NaH (60% suspensija mineralinėje alyvoje, 0,04 g, 1 mmol) ir MeI (0,16 g, 1,1 mmol). Oranžiniai kristalai, išeiga 48 % (160 mg), lyd. t. 156–157°C. $R_f = 0,25$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 3.82 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 6.99–7.06 (m, 2H), 7.31–7.38 (m, 1H), 7.50–7.56 (m, 3H), 7.63 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7.72–7.77 (m, 2H), 7.86–7.91 (m, 2H), 9.23 (s, 1H, Pz- C5-H). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 55.4 (CH₃), 56.5 (CH₃), 111.4, 114.4, 118.1 (NPh C-2,6), 122.0, 126.6, 127.3, 129.6, 130.3, 132.8, 138.8 (NPh C-1), 141.4, 161.1, 162.5, 181.4 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 357.1210 [C₂₀H₁₈N₂O₃+Na]⁺, apskaičiuota 357.1210. MS (ES⁺): m/z (%): 335 ([M+H]⁺, 96). IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3112, 3044, 2937, 1647 (C = O), 1570, 1510, 1492, 1463, 1214, 1168, 1022, 990, 819, 758, 516.



(2E)-1-(1-fenil-3-metoksi-1H-pirazol-4-il)-3-(tien-2-il)prop-2-en-1-onas (27)

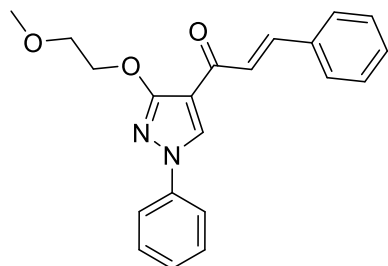
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą C panaudojant junginį **11** (0.30 g, 1 mmol), NaH (60% suspensija mineralinėje alyvoje, 0,04 g, 1 mmol) ir MeI (0,16 g, 1,1 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 60 % (186 mg), lyd. t. 131–132°C. $R_f = 0,37$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 4.05 (s, 3H, CH₃), 7.18 (m, 1H, Th. C5-H), 7.31–7.39 (m, 2H, NPh 4-H, C(O)CHCH), 7.51–7.54 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.59–7.61 (m, 1H, Th. C3-H), 7.75 (m, 1H, Th. C4-H), 7.84 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H, C(O)CHCH), 7.88–7.92 (m, 2H, NPh 2,6-H), 9.21 (s, 1H, Pz- C5-H). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 57.1 (CH₃), 111.6 (Pz- C4-H), 118.6 (NPh C-2,6), 123.3 (C(O)CHCH), 127.1 (NPh C-4), 129.1 (Th. C-5), 130.0 (NPh C-3,5), 130.2 (Th. C-4), 133.2 (Pz- C-5), 133.3 (Th. C-3), 135.0 (C(O)CHCH), 139.2 (NPh C-1), 140.3 (Th. C-2), 162.8 (Pz- C-3), 181.4 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 333.0668 [C₁₇H₁₄N₂O₂S +Na]⁺, apskaičiuota 333.0668. MS (ES⁺): m/z (%): 311 ([M+H]⁺, 99). IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3127, 3096, 1664 (C = O), 1560, 1502, 1410, 1399, 1225, 1014, 943, 750, 685, 669, 505.



(2E)-1-(1-fenil-3-metoksi-1H-pirazol-4-il)-3-(furan-3-il)prop-2-en-1-onas (28)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą C panaudojant junginį **12** (0.28 g, 1 mmol), NaH (60% suspensija mineralinėje alyvoje, 0,04 g, 1 mmol) ir MeI (0,16 g, 1,1 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 77 % (227 mg), lyd. t. 136–137°C. $R_f = 0,34$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 4.05 (s, 3H, CH₃), 6.68

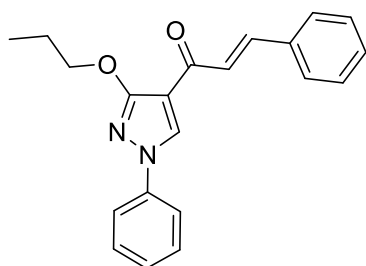
(m, 1H, Fur- 4-H), 7.01 (m, 1H, Fur- 5-H), 7.32–7.36 (m, 1H, NPh 4-H), 7.40 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H, C(O)CHCH), 7.47–7.54 (m, 3H, NPh 3,5-H, C(O)CHCH), 7.88–7.93 (m, 3H, NPh 2,6-H, Fur- 2-H), 9.16 (s, 1H, Pz- C5-H). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 56.6 (CH₃), 111.3 (Pz- C-4), 113.0 (Fur- C-4), 116.8 (Fur- C-5), 118.1 (NPh C-2,6), 121.2 (C(O)CHCH), 126.7 (NPh C-4), 128.3 (C(O)CHCH), 129.5 (NPh C-3,5), 132.7 (Pz- C-5), 138.7 (NPh C-1), 145.9 (Fur- C-2), 151.1 (Fur- C-3), 162.2 (Pz- C-3), 181.1 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 317.0897 [C₁₇H₁₄N₂O₃+Na]⁺, apskaičiuota 317.0897. MS (ES⁺): m/z (%): 295 ([M+H]⁺, 99). IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3122, 3063, 1658 (C = O), 1558, 1501, 1461, 1404, 1220, 1014, 742, 681, 631, 595.



(2E)-3-fenil-1-[1-fenil-3-(2-metoksietoksi)-1H-pirazol-4-il]prop-2-en-1-onas (29)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą C panaudojant junginį **4** (0,29 g, 1 mmol), NaH (60% suspensija mineralinėje alyvoje, 0,04 g, 1 mmol) ir MeOEtOBr (0,15 g, 1,1 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 50 % (175 mg), lyd. t.

133–134°C. $R_f = 0,43$ (DCM/MeOH 100/1, v/v). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 3.39 (s, 3H, CH₃), 3.76–3.81 (m, 2H, CH₃(O)CH₂CH₂), 4.47–4.52 (m, 2H, CH₃(O)CH₂CH₂), 7.35 (m, 1H, NPh 4-H), 7.42–7.56 (m, 5H, NPh 3,5-H, CPh 4-H, CPh 3,5-H), 7.63–7.70 (m, 1H, C(O)CHCH), 7.73–7.81 (m, 3H, C(O)CHCH, CPh 2,6-H), 7.86–7.92 (m, 2H, NPh 2,6-H), 9.19 (s, 1H, Pz- 5-H). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 58.3 (CH₃), 68.5 (CH₃(O)CH₂CH₂), 70.2 (CH₃(O)CH₂CH₂), 111.5 (Pz- C-4), 118.2 (NPh C-2,6), 124.5 (C(O)CHCH), 126.7 (NPh C-4), 128.4 (CPh C-2,6), 129.0 (CPh C-3,5), 129.5 (NPh C-3,5), 130.4 (CPh C-4), 132.7 (Pz- C-5), 134.7 (CPh C-1), 138.7 (NPh C-1), 141.3 (C(O)CHCH), 161.7 (Pz- C-3), 181.5 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 371.1366 [C₂₁H₂₀N₂O₃+Na]⁺, apskaičiuota 371.1366. MS (ES⁺): m/z (%): 349 ([M+H]⁺, 96). IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3114, 3089, 1656 (C = O), 1596, 1556, 1493, 1468, 1371, 1220, 766, 750, 686, 677.



(2E)-3-fenil-1-(1-fenil-3-propoksi-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onas (30)

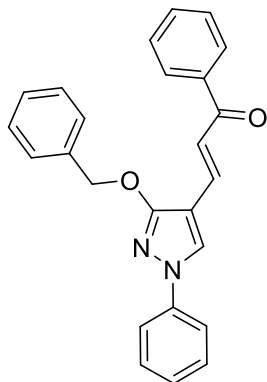
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą C panaudojant junginį **4** (0,29 g, 1 mmol), NaH (60% suspensija mineralinėje alyvoje, 0,04 g, 1 mmol) ir EtOI (0,19 g, 1,1 mmol). Geltoni kristalai išeiga 96 % (320 mg), lyd. t. 131–132°C. $R_f = 0,77$ (DCM/MeOH 100/1, v/v). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 1.05 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH₃), 1.85 (h, $J = 7,1$ Hz, 2H,

CH₃CH₂CH₂), 4.33 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 7.34 (m, 1H, NPh 4-H), 7.42–7.56 (m, 5H, NPh 3,5-H, CPh 3,5-H, CPh 4-H), 7.62–7.72 (m, 2H, C(O)CHCH, C(O)CHCH), 7.72–7.80 (m, 2H, CPh 2,6-H), 7.89 (m, 2H, NPh 2,6-H), 9.20 (s, 1H, Pz- 5-H). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 10.4 (CH₃), 22.0 (CH₃CH₂CH₂), 70.6 (C(O)CHCH), 111.5 (Pz- C-4), 118.1 (NPh C-2,6), 124.5 (C(O)CHCH), 126.7 (NPh

C-4), 128.3 (CPh C-2,6), 129.0 (NPh C-3,5), 129.5 (CPh C-3,5), 130.4 (CPh C-4), 132.6 (Pz C-5), 134.7 (CPh C-1), 138.7 (NPh C-1), 141.3 (C(O)CH₂CH), 161.9 (Pz C-3), 181.5 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 355.1417 [C₂₁H₂₀N₂O₂+Na]⁺, apskaičiuota 355.1417. MS (ES⁺): *m/z* (%): 333 ([M+H]⁺, 99). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3118, 3082, 1657 (C = O), 1597, 1561, 1491, 1447, 1349, 1330, 1222, 761, 746, 681, 638.

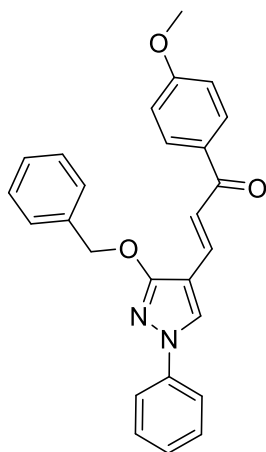
Junginių 33-37 bendrasis gavimo būdas (D)

Etanolyje (5 ml) ištirpinamas 3-(benziloksi)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehidas **32** (278mg, 1 mmol), NaOH (200 mg, 5 mmol) ir atitinkamas acetofenonas (1,1 mmol). Reakcija vykdoma 55 °C temperatūroje 30 min. Tuomet reakcijos mišinys atvėsinaamas, praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×10 ml). Organinis sluoksnius surenkamas, išdžiovinamas su natrio sulfatu, nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas: heksanas/etilacetatas 6/1).



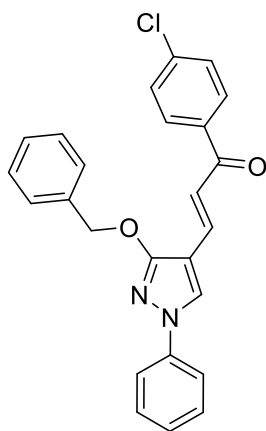
(2*E*)-3-[3-(benziloksi)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il]-1-fenilprop-2-en-1-onas (**33**)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą **D** panaudojant 3-(benziloksi)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehidą **32** (278 mg, 1 mmol), NaOH (200 mg, 5 mmol) ir acetofenoną (132 mg, 1.1 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 66 % (253 mg), lyd. t. 168–169 °C. R_f = 0,36 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ_H m. d. 5.50 (s, 2H, CH₂), 7.27–7.29 (m, 1H, NPh 4-H), 7.39–7.41 (m, 1H, CH₂Ph 4-H), 7.44–7.47 (m, 6H, CH₂Ph 3,5-H, C(O)Ph 3,5-H, NPh 3,5-H), 7.54–7.56 (m, 1H, C(O)Ph 4-H), 7.58–7.59 (m, 2H, CH₂Ph 2,6-H), 7.65–7.66 (m, 2H, NPh 2,6-H), 7.74 (d, J = 15,5 Hz, 1H, CH₂CHC(O)Ph), 7.77 (d, J = 15,4 Hz, 1H, CH₂CHC(O)Ph), 7.96–7.97 (m, 2H, C(O)Ph 2,6-H), 7.99 (s, 1H, Pz 5-H). ¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃): δ_C m. d. 71.2 (CH₂), 107.4 (Pz C-4), 118.3 (NPh C-2,6), 120.8 (CH₂CHC(O)Ph), 126.4 (NPh C-4), 128.0 (CH₂Ph C-4), 128.3 (CH₂Ph C-4), 128.5 (C(O)Ph C-2,6), 128.6, 128.7, 129.0 (Pz C-5), 129.7 (NPh C-3,5), 132.6 (C(O)Ph C-4), 133.5 (CH₂CHC(O)Ph), 136.9 (CH₂Ph C-1), 138.6 (C(O)Ph C-1), 139.5 (NPh C-1), 162.8 (Pz C-3), 190.4 (C = O). ¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃): δ_N m. d. -184.29 (Pz N-1), -117.99 (Pz N-2). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 403.1416 [C₂₅H₂₀N₂O₂+Na]⁺, apskaičiuota 403.1417. MS (ES⁺): *m/z* (%): 381 ([M+H]⁺, 96). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3063, 3029, 1654 (C = O), 1591, 1567, 1504, 1359, 1005, 970, 779, 680.



(2E)-3-[3-(benziloksi)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-onas (34)

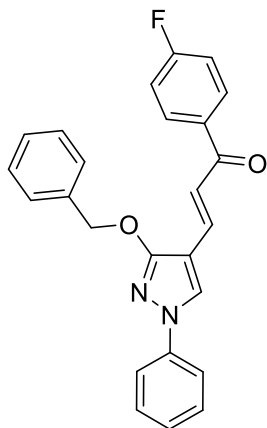
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą D panaudojant 3-(benziloksi)-1-fenil-1H-pirazol-4-karbaldehidą **32** (278 mg, 1 mmol), NaOH (200 mg, 5 mmol) ir 4-metoksiacetofenoną (165 mg, 1,1 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 68 % (279 mg), lyd. t. 164–165 °C. $R_f = 0,34$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (700 MHz, CDCl_3): δ_{H} m. d. 3.88 (s, 3H, CH_3), 5.50 (s, 2H, CH_2), 6.92–6.93 (m, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ 2,6-H), 7.27–7.28 (m, 1H, NPh 4-H), 7.39–7.41 (m, 1H, CH_2Ph 4-H), 7.44–7.47 (m, 4H, CH_2Ph 3,5-H, NPh 3,5-H), 7.58–7.60 (m, 2H, CH_2Ph 2,6-H), 7.64–7.66 (m, 2H, NPh 2,6-H), 7.74 (s, 2H, $\text{CHCHC}(\text{O})\text{Ph}$), 7.96–7.97 (m, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ 3,5-H), 7.98 (s, 1H, Pz 5-H). ^{13}C BMR (176 MHz, CDCl_3): δ_{C} m. d. 55.6 (CH_3), 71.2 (CH_2), 107.5 (Pz C-4), 113.8 ($\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ C-2,6), 118.2 (NPh C-2,6), 120.7 ($\text{CHCHC}(\text{O})\text{Ph}$), 126.3 (NPh C-4), 128.0 (CH_2Ph C-2,6), 128.3 (CH_2Ph C-4), 128.7 (CH_2Ph C-3,5), 128.9 (Pz C-5), 129.7 (NPh C-3,5), 130.8 ($\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ C-3,5), 131.6 ($\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ C-1), 132.7 ($\text{CHCHC}(\text{O})\text{Ph}$), 137.0 (CH_2Ph C-1), 139.6 (NPh C-1), 162.7 (Pz C-3), 163.3 ($\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ C-4), 188.8 ($\text{C}=\text{O}$). ^{15}N BMR (71 MHz, CDCl_3): δ_{N} m. d. –184.44 (Pz N-1), –117.93 (Pz N-2). HRMS (ESI^+): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ rasta 433.1525 [$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3+\text{Na}]^+$, apskaičiuota 433.1523. MS (ES^+): m/z (%): 411 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 97). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3064, 2928, 1652 ($\text{C}=\text{O}$), 1502, 1417, 1221, 1169, 1010, 972, 826, 700.



(2E)-3-[3-(benziloksi)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-1-(4-chlorfenil)prop-2-en-1-onas (35)

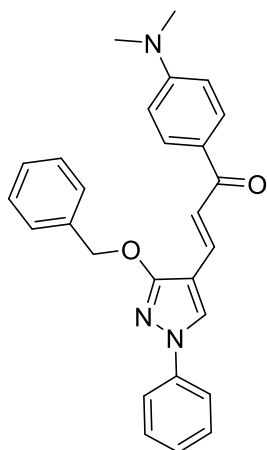
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą D panaudojant 3-(benziloksi)-1-fenil-1H-pirazol-4-karbaldehidą **32** (278 mg, 1 mmol), NaOH (200 mg, 5 mmol) ir 4-chloracetofenoną (170 mg, 1,1 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 97 % (411 mg), lyd. t. 192–193 °C. $R_f = 0,56$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (700 MHz, CDCl_3): δ_{H} m. d. 5.49 (s, 2H, CH_2), 7.28–7.30 (m, 1H, NPh 4-H), 7.40–7.42 (m, 3H, CH_2Ph 4-H, 4ClPh 2,6-H), 7.44–7.48 (m, 4H, CH_2Ph 3,5-H, NPh 3,5-H), 7.57–7.58 (m, 2H, CH_2Ph 2,6-H), 7.65–7.66 (m, 2H, NPh 2,6-H), 7.68 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H, $\text{CHCHC}(\text{O})\text{Ph}$), 7.77 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H, $\text{CHCHC}(\text{O})\text{Ph}$), 7.87–7.89 (m, 2H, 4ClPh 3,5-H), 7.99 (s, 1H, Pz 5-H). ^{13}C BMR (176 MHz, CDCl_3): δ_{C} m. d. 71.3 (CH_2), 107.3 (Pz C-4), 118.3 (NPh C-2,6), 120.1 ($\text{CHCHC}(\text{O})\text{Ph}$), 126.5 (NPh C-4), 128.1 (CH_2Ph C-2,6), 128.4 (CH_2Ph C-4), 128.7 (4ClPh C-2,6), 128.9 (CH_2Ph C-3,5), 129.1 (Pz C-5), 129.7 (NPh C-3,5), 129.9 (4ClPh C-3,5), 134.1 ($\text{CHCHC}(\text{O})\text{Ph}$), 136.9, 137.0, 139.0 (4ClPh C-1), 139.5 (NPh C-1), 162.8 (Pz C-3), 189.0 ($\text{C}=\text{O}$). ^{15}N BMR (71 MHz, CDCl_3): δ_{N} m. d. –183.94 (Pz N-1), –117.85 (Pz N-2). HRMS (ESI^+): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ rasta 437.1028 [$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3+\text{Na}]^+$, apskaičiuota 437.1027. MS (ES^+): m/z (%): 416,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$,

95). IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3033, 2916, 1600 (C = O), 1501, 1409, 1365, 1215, 1003, 973, 823, 740.



(2E)-3-[3-(benziloksi)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-1-[4-fluorfenil]prop-2-en-1-onas (36)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą **D** panaudojant 3-(benziloksi)-1-fenil-1H-pirazol-4-karbaldehydą **32** (278 mg, 1 mmol), NaOH (200 mg, 5 mmol) ir 4-fluoracetofenoną (138 mg, 1,1 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 79 % (318 mg), lyd. t. 145–146 °C. $R_f = 0,54$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (700 MHz, CDCl_3): δ_{H} m. d. 5.49 (s, 2H, CH_2), 7.09–7.12 (m, 2H, 4FPh 3,5-H), 7.27–7.30 (m, 1H, NPh 4-H), 7.41–7.42 (m, 1H, CH_2Ph 4-H), 7.44–7.48 (m, 4H, CH_2Ph 3,5-H, NPh 3,5-H), 7.58–7.59 (m, 2H, CH_2Ph 2,6-H), 7.65–7.66 (m, 2H, NPh 2,6-H), 7.70 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H, $\text{CHCHC}(\text{O})\text{Ph}$), 7.76 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H, $\text{CHCHC}(\text{O})\text{Ph}$), 7.95–7.98 (m, 2H, 4FPh 2,6-H), 7.99 (s, 1H, Pz 5-H). ^{13}C BMR (176 MHz, CDCl_3): δ_{C} m. d. 71.3 (CH_2), 107.3 (Pz C-4), 115.7 ($^2J = 21,7$ Hz, 4FPh C-3,5), 118.3 (NPh C-2,6), 120.3 ($\text{CHCHC}(\text{O})\text{Ph}$), 126.4 (NPh C-4), 128.1 (CH_2Ph C-2,6), 128.4 (CH_2Ph C-4), 128.7 (CH_2Ph C-3,5), 129.1 (Pz C-5), 129.7 (NPh C-3,5), 131.1 ($^3J = 9,1$ Hz, 4FPh C-2,6), 133.7 ($\text{CHCHC}(\text{O})\text{Ph}$), 135.0 ($^4J = 3,0$ Hz, 4FPh C-1), 136.9 (CH_2Ph C-1), 139.5 (NPh C-1), 162.8 (Pz C-3), 164.2 ($^1J = 253,7$ Hz, 4FPh C-4), 188.7 (C = O). ^{15}N BMR (71 MHz, CDCl_3): δ_{N} m. d. -184.26 (Pz N-1), -118.00 (Pz N-2). HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ rasta 421.1323 [$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3+\text{Na}$], apskaičiuota 421.1323, MS (ES⁺): m/z (%): 360 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 96). IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3033, 2944, 1654 (C = O), 1596, 1500, 1411, 1364, 1002, 973, 826, 685.



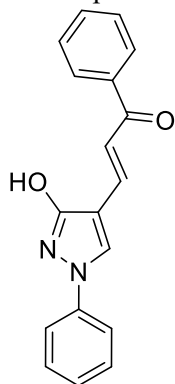
(2E)-3-[3-(benziloksi)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-1-[4-(dimetilamino)fenil]prop-2-en-1-onas (37)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą **D** panaudojant 3-(benziloksi)-1-fenil-1H-pirazol-4-karbaldehydą **32** (278 mg, 1 mmol), NaOH (200 mg, 5 mmol) ir 4-(dimetilamino)acetofenoną (179 mg, 1,1 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 85 % (376 mg), lyd. t. 179–180 °C. $R_f = 0,15$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (700 MHz, CDCl_3): δ_{H} m. d. 3.06 (s, 6H, CH_3), 5.50 (s, 2H, CH_2), 6.64–6.66 (m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{NPh}$ 3,5-H), 7.24–7.26 (m, 1H, NNPh 4-H), 7.38–7.40 (m, 1H, CH_2Ph 4-H), 7.43–7.46 (m, 4H, CH_2Ph 3,5-H, NNPh 3,5-H), 7.60–7.61 (m, 2H, CH_2Ph 2,6-H), 7.64–7.65 (m, 2H, NNPh 2,6-H), 7.72 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H, $\text{CHCHC}(\text{O})\text{Ph}$), 7.78 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H, $\text{CHCHC}(\text{O})\text{Ph}$), 7.94–7.96 (m, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{NPh}$ 2,6-H, Pz 5-H). ^{13}C BMR (176 MHz, CDCl_3): δ_{C} m. d. 40.2 (CH_3), 71.0 (CH_2), 107.7 (Pz C-4), 110.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{NPh}$ C-3,5), 118.1 (NNPh C-2,6), 121.1 ($\text{CHCHC}(\text{O})\text{Ph}$), 126.1 (NNPh C-4), 126.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{NPh}$ C-1), 127.9 (CH_2Ph C-2,6), 128.1 (CH_2Ph C-4), 128.5 (Pz C-5), 128.6 (CH_2Ph C-3,5),

129.6 (NNPh C-4), 130.8 ((CH₃)₂NPh C-2,6), 131.2 (CHCHC(O)Ph), 137.1 (CH₂Ph C-1), 139.6 (NNPh C-1), 153.3 ((CH₃)₂NPh C-4), 162.6 (Pz C-3), 188.0 (C = O). ¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃): δ_N m. d. -325.44 (N(CH₃)₂), -185.23 (Pz N-1), -118.32 (Pz N-2). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 446.1842 [C₂₇H₂₅N₃O₂+Na]⁺, apskaičiuota 446.1839. MS (ES⁺): *m/z* (%): 424 ([M+H]⁺, 98). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3102, 2918, 1564 (C = O), 1434, 1404, 1358, 1166, 1028, 977, 809, 742.

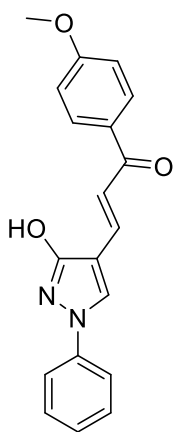
Junginių **38-41** bendrasis gavimo būdas (**E**)

Toluene (3 ml) ištirpinamas atitinkamas **33-36** junginys (1 mmol) ir TFA (3 ml). Reakcija vykdoma 24 °C temperatūroje 24 valandas. Tuomet rotacinio vakuuminio garintuvo pagalba iš reakcijos mišinio pašalinamas toluenas ir TFA. Likutis perkristalizuojamas iš acetonitrilo.



(2E)-1-fenil-3-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onas (38)

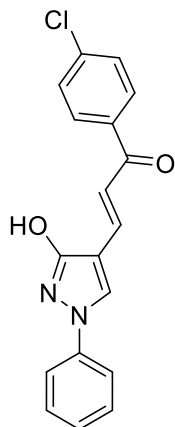
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą **E** panaudojant **33** junginį (380 mg, 1 mmol) ir TFA (3 ml). Geltoni kristalai, išeiga 60 % (208 mg), lyd. t. 257–258 °C. *R_f* = 0,2 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H m. d. 7.27–7.29 (m, 1H, NPh 4-H), 7.49–7.51 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.56–7.59 (m, 2H, CPh 3,5-H), 7.64–7.66 (m, 3H, CPh 4-H, CHCHC(O)Ph), 7.73–7.74 (m, 2H, NPh 2,6-H), 7.99–8.00 (m, 2H, CPh 2,6-H), 8.89 (s, 1H, Pz 5-H), 11.48 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO DMSO-*d*₆): δ_C m. d. 106.5 (Pz C-4), 117.3 (NPh C-2,6), 118.8 (CHCHC(O)Ph), 125.9 (NPh C-4), 128.0 (CPh C-2,6), 128.8 (CPh C-3,5), 129.5 (Pz C-5), 129.6 (NPh C-3,5), 132.7 (CPh C-4), 134.3 (CHCHC(O)Ph), 138.1 (CPh C-1), 139.0 (NPh C-1), 161.9 (Pz C-3), 189.0 (C = O). ¹⁵N BMR (71 MHz, DMSO-*d*₆): δ_N m. d. -183.51 (Pz N-1). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 313.0948 [C₁₈H₁₄N₂O₂+Na]⁺, apskaičiuota 313.0947. MS (ES⁺): *m/z* (%): 291 ([M+H]⁺, 99). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 2922, 2852, 1655 (C = O), 1593, 1573, 1504, 1416, 1020, 974, 751, 684.



(2E)-3-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-onas (39)

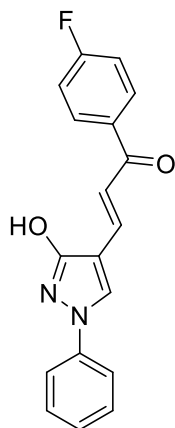
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą **E** panaudojant **34** junginį (410 mg, 1 mmol) ir TFA (3 ml). Geltoni kristalai, išeiga 36 % (116 mg), lyd. t. 250–251 °C. *R_f* = 0,13 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H m. d. 3.86 (s, 3H, CH₃), 7.09–7.10 (m, 2H, CPh 2,6-H), 7.27–7.29 (m, 1H, NPh 4-H), 7.49–7.51 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.62 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H, CHCHC(O)Ph), 7.67 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H, CHCHC(O)Ph), 7.72–7.73 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8.00–8.01 (m, 2H, CPh 3,5-H), 8.87 (s, 1H, Pz 5-H), 11.43 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C m. d. 55.5 (CH₃), 106.6 (Pz C-4), 114.1 (CPh C-2,6), 117.3 (NPh C-2,6), 118.7 (CHCHC(O)Ph), 125.8 (NPh C-4), 129.3 (Pz C-5), 129.6 (CPh C-3,5), 130.3 (CPh C-3,5), 130.8 (CPh C-1), 133.2 (CHCHC(O)Ph), 139.1 (NPh C-1), 161.9 (Pz C-3), 162.9 (CPh C-4), 187.1 (C = O). ¹⁵N BMR (71 MHz,

DMSO-*d*₆): δ_N m. d. -183.85 (Pz N-1), -118.86 (Pz N-2). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 343.1054 [C₁₉H₁₆N₂O₃+Na]⁺, apskaičiuota 343.1053. MS (ES⁺): *m/z* (%): 321 ([M+H]⁺, 98). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3097, 2935, 1655 (C = O), 1593, 1504, 1246, 1173, 1023, 972, 829, 753.



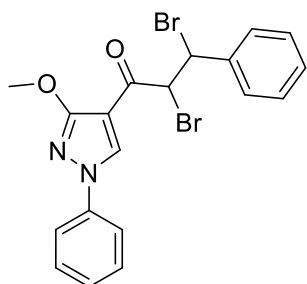
(2E)-1-(4-chlorofenil)-3-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onas (40)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą E panaudojant 35 junginį (415 mg, 1 mmol) ir TFA (3 ml). Geltoni kristalai, išeiga 83 % (270 mg), lyd. t. 290–291 °C. *R_f* = 0,26 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H m. d. 7.28–7.30 (m, 1H, NPh 4-H), 7.49–7.51 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.61–7.68 (m, 4H, CPh 3,5-H, CHCHC(O)Ph), 7.72–7.73 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8.00–8.01 (m, 2H, CPh 2,6-H), 8.89 (s, 1H, Pz 5-H), 11.51 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C m. d. 107.0 (Pz C-4), 117.8 (NPh C-2,6), 118.8 (CHCHC(O)Ph), 126.4 (NPh C-4), 129.4 (CPh C-3,5), 130.1 (NPh C-3,5), 130.1 (Pz C-5), 130.3 (CPh C-2,6), 135.2 (CHCHC(O)Ph), 137.2 (CPh C-4), 138.1 (CPh C-1), 139.4 (NPh C-1), 162.4 (Pz C-3), 188.2 (C = O). ¹⁵N BMR (71 MHz, DMSO-*d*₆): δ_N m. d. -183.15 (Pz N-1), -118.69 (Pz N-2). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 347.0557 [C₁₈H₁₃ClN₂O₂+Na]⁺, apskaičiuota 347.0558. MS (ES⁺): *m/z* (%): 326,5 ([M+H]⁺, 97). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3068, 2928, 1655 (C = O), 1509, 1416, 1217, 1093, 1040, 971, 827, 742.



(2E)-1-(4-fluorofenil)-3-(1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-one (41)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą E panaudojant 36 junginį (398 mg, 1 mmol) ir TFA (3 ml). Geltoni kristalai, išeiga 67 % (207 mg), lyd. t. 279–280 °C. *R_f* = 0,25 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 6.93–6.98 (m, 1H), 7.00–7.04 (m, 1H), 7.29–7.33 (m, 1H), 7.34–7.41 (m, 2H), 7.49–7.54 (m, 2H), 7.71–7.75 (m, 2H), 8.11–8.16 (m, 2H), 9.31 (s, 1H, Pz 5-H), 11.37 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C 106.0 (Pz C-4), 115.7 (d, ²*J* = 21,62 Hz, 4FPh C-3,5), 116.7, 117.9 (NPh C-2,6), 126.1, 129.7, 130.3, 131.0 (d, ³*J* = 9.21 Hz, 4FPh C-2,6), 132.2, 135.4 (d, ⁴*J* = 2,62 Hz, 4FPh C-1), 139.1, 163.4, 163.7 (q, ¹*J* = 254,85, 251,13 Hz, 4FPh C-4), 188.2 (C = O). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 331,0854 [C₁₈H₁₄N₂O₂+Na]⁺, apskaičiuota 331,0853. MS (ES⁺): *m/z* (%): 309 ([M+H]⁺, 98). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3108, 2930, 1656 (C = O), 1610, 1597, 1503, 1416, 1216, 1151, 972, 827, 749, 669.



Junginio **2,3-dibrom-1-(3-metoksi-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-fenilpropan-1-ono [42]** gavimo būdas

Acetonitrile (15 ml) ištirpinamas junginys **22** (304 mg, 1 mmol) ir NBS (374 mg, 2,1 mmol). Reakcija vykdoma 80°C temperatūroje 2 valandas. Tuomet reakcijos mišinys atvėsinaamas, praskiedžiamas vandeniu (50 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (3x20 ml). Organinis sluoksnis surenkamas, išdžiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas:

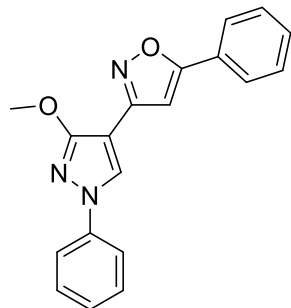
heksanas/etilacetatas 3/1).

Balti kristalai išeiga 16 % (84 mg). MS (ES⁺): *m/z* (%): 465 ([M+H]⁺, 95). Platesni struktūros tyrimai neatlikti, nes visas junginys sunaudotas kitame sintezės etape.

Junginių **43-46** bendrasis gavimo būdas (**F**)

Etanolyje (25 ml) ištirpinamas atitinkamas junginys **4**, **7**, **22** arba **24** (1 mmol), NaOH (240 mg, 6 mmol), hidroksilamino hidrochloridas (209 mg, 3 mmol) ir Na₂SO₄ (130 mg, 0,9 mmol). Reakcija vykdoma 79 °C temperatūroje 16 valandų. Tuomet reakcijos mišinys atvėsinaamas, praskiedžiamas vandeniu (50 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (3x20 ml). Organinis sluoksnis surenkamas, išdžiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas: heksanas/etilacetatas 3/1).

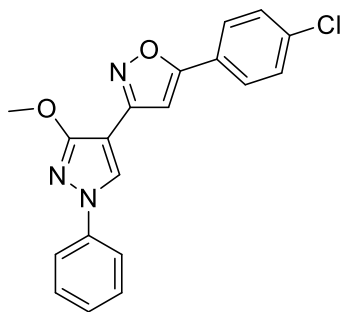
3-(1-Fenil-3-metoksi-1H-pirazol-4-il)-5-fenil-1,2-oksazolas (43)



Etanolyje (10 ml) ištirpinamas 2,3-dibrom-1-(3-metoksi-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-fenilpropan-1-onas **42** (84 mg, 0,181 mmol) ir mišinys užverdamaas. Vandenyje ištirpinamas hidroksilamino hidrochloridas (25 mg, 0,362 mmol) ir NaOH (36 mg, 0,90 mmol). Vandenis tirpalas supilamas į verdantį etanolį. Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 16 valandų. Tuomet reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu (20 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (3x10 ml). Organinis sluoksnis surenkamas, išdžiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas: heksanas/etilacetatas 3/1). Geltoni kristalai, išeiga 18 % (10 mg).

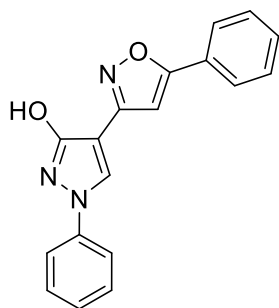
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą **F** panaudojant junginį **22** (304 mg, 1 mmol), NaOH (240 mg, 6 mmol), hidroksilamino hidrochloridas (209 mg, 3 mmol) ir Na₂SO₄ (130 mg, 0,9 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 39 % (124 mg); lyd. t. 162–163 °C; *R_f* = 0,66 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ_H m. d. 4.16 (s, 3H, CH₃), 6.93 (s, 1H, 4-H), 7.27–7.28 (m, 1H, NPh 4-H), 7.43–7.50 (m, 5H, NPh 3,5-H, CPh 3,5-H, CPh 4-H), 7.68–7.69 (m, 2H, NPh 2,6-H), 7.85–7.86 (m, 2H, CPh 2,6-H), 8.33 (s, 1H, Pz 5-H). ¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃): δ_C m. d. 56.6 (CH₃), 98.4 (Ox C-4), 98.8 (Pz C-4), 118.1 (NPh C-2,6), 125.9 (CPh C-2,6), 126.03 (Pz C-5),

126.06 (NPh C-4), 127.6 (CPh C-1), 128.9 (NPh C-3,5), 129.5 (CPh C-3,5), 130.1 (CPh C-4), 139.7 (NPh C-1), 155.4 (Ox C-3), 162.3 (Pz C-3), 169.6 (Ox C-5). ^{15}N BMR (71 MHz, CDCl_3): δ_{N} m. d. -184.8 (Pz N-1), -120.0 (Pz N-2), -19.6 (Ox N). HRMS (ESI^+): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ rasta 340.1061 [$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2+\text{Na}$] $^+$, apskaičiuota 340.1056. MS (ES^+): m/z (%): 318 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 96). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3098, 2953, 1595, 1525, 1420, 1249, 1220, 1173, 950, 830, 752, 683.



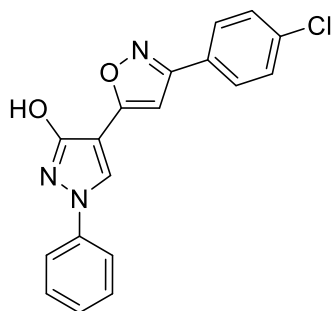
3-(4-Chlorfenil)-5-(1-fenil-3-metoksi-1H-pirazol-4-il)-1,2-oksazolas (44)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą F panaudojant junginį **24** (339 mg, 1 mmol), NaOH (240 mg, 6 mmol), hidroksilamino hidrochloridas (209 mg, 3 mmol) ir Na_2SO_4 (130 mg, 0,9 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 25 % (88 mg), lyd. t. 183–184 °C. $R_f = 0,62$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (700 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.16 (s, 3H, CH_3), 6.74 (s, 1H), 7.27–7.31 (m, 1H), 7.43–7.49 (m, 4H), 7.66–7.70 (m, 2H), 7.80–7.84 (m, 2H), 8.25 (s, 1H, Pz 5-H). ^{13}C BMR (176 MHz, CDCl_3) δ_{C} 56.9 (CH_3), 97.4, 98.9, 118.4 (NPh C-2,6), 125.7, 126.5, 127.3, 127.9, 128.3, 129.3, 129.7, 136.0, 139.6, 161.2, 162.0, 163.3. MS (ES^+): m/z (%): 352,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 95). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3109, 2935, 1666, 1611, 1583, 1505, 1410, 1235, 1141, 833, 745, 672.



1-Fenil-4-(5-fenil-1,2-oksazol-3-il)-1H-pirazol-3-olis (45)

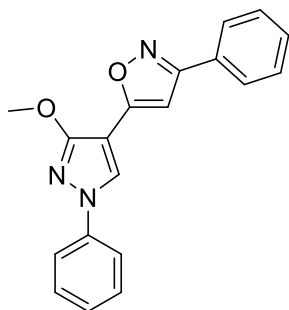
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą F panaudojant junginį **4** (290 mg, 1 mmol), NaOH (240 mg, 6 mmol), hidroksilamino hidrochloridas (209 mg, 3 mmol) ir Na_2SO_4 (130 mg, 0,9 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 25 % (77 mg), lyd. t. 250–251 °C. $R_f = 0,28$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} 6.99 (s, 1H, 4-H), 7.25–7.31 (m, 1H, Nph 4-H), 7.45–7.56 (m, 5H), 7.81–7.85 (m, 2H, Nph 2,6-H), 7.90–7.96 (m, 2H), 8.93 (s, 1H, Pz 5-H), 11.61 (s, 1H, OH). ^{13}C BMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{C} 97.0 (Ox C-4), 98.1 (Pz C-4), 117.5 (NPh C-2,6), 125.8, 126.5, 126.7, 128.7, 129.1, 129.5, 130.1, 139.1, 159.6 (Pz C-3), 162.1 (Ox C-3), 163.4 (Ox C-5). MS (ES^+): m/z (%): 304 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 99). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3295, 3101, 2942, 1656, 1610, 1597, 1523, 1401, 1232, 1120, 964, 835, 771, 620.



4-[5-(4-Chlorfenil)-1,2-oksazol-3-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-3-olis (46)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą **F** panaudojant junginį **7** (325 mg, 1 mmol), NaOH (240 mg, 6 mmol), hidroksilamino hidrokloridas (209 mg, 3 mmol) ir Na₂SO₄ (130 mg, 0,9 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 24 % (81 mg), lyd. t. 271–272 °C. $R_f = 0,25$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v) ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 7.02 (s, 1H, 4-H), 7.26–7.31 (m, 1H, NPh 4-H), 7.48–7.51 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.57–7.60

(m, 2H, CPh 3,5-H), 7.81–7.85 (m, 2H, NPh 2,6-H), 7.95–7.98 (m, 2H, CPh 2,6-H), 8.94 (s, 1H, Pz 5-H), 11.63 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO) δ_C 97.0 (Ox C-4), 98.0 (Pz C-4), 117.5 (NPh C-2,6), 125.9 (NPh C-4), 127.6 (CPh C-1), 128.5 (CPh C-2,6), 129.2 (CPh C-3,5), 129.6 (NPh C-3,5), 134.8 (CPh C-4), 139.1 (NPh C-1), 159.6 (Pz C-3), 161.2 (Ox C-3), 163.7 (Ox C-5). MS (ES⁺): m/z (%): 338 ([M+H]⁺, 98) IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3298, 3096, 1656, 1614, 1594, 1523, 1486, 1397, 1217, 1107, 1057, 760, 570

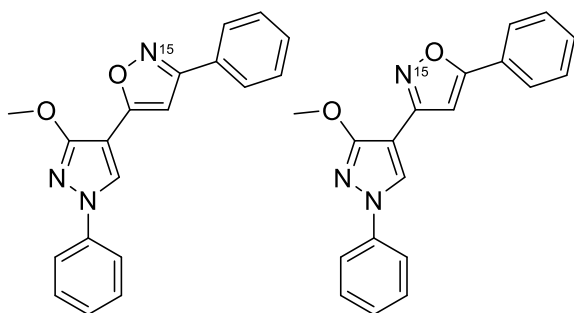


Junginio **5**-(1-Fenil-3-metoksi-1*H*-pirazol-4-il)-3-fenil-1,2-oksazolo (**47**) gavimo būdas

Etanolio ir vandens mišinyje (9/1, 25 ml) ištirpinamas *N*-hidroksi-4-toluensulfonamidas (1.49 g, 8 mmol), NaOH (0,4 g, 10 mmol) ir junginys **22** (0,339 g, 1 mmol). Reakcija vykdoma maišant 40 °C temperatūroje 48 valandas. Po to pridedama papildomai NaOH (0,4 g, 10 mmol) ir reakcija toliau vykdoma 55 °C temperatūroje 24 valandas. Tuomet reakcijos mišinys atvėsinaamas, praskiedžiamas etilacetatu (30 ml) ir plaunamas vandeniu

(3×30 ml) ir sočiu natrio chlorido tirpalu (30 ml). Organinis sluoksnius surenkamas, išdžiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas: heksanas/etilacetatas 3/1).

Geltoni kristalai, išeiga 37 % (117 mg), lyd. t. 162–163 °C. $R_f = 0,63$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ_H m. d. 4.16 (s, 3H, CH₃), 6.77 (s, 1H, 4-H), 7.27–7.29 (m, 1H, NPh 4-H), 7.45–7.49 (m, 5H, NPh 3,5-H, CPh 3,5-H, CPh 4-H), 7.67–7.69 (m, 2H, NPh 2,6-H), 7.88–7.89 (m, 2H, CPh 2,6-H), 8.24 (s, 1H, Pz 5-H). ¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃): δ_C m. d. 56.7 (CH₃), 97.5 (Ox C-4), 99.0 (Pz C-4), 118.2 (NPh C-2,6), 125.6 (Pz C-5), 126.3 (NPh C-4), 126.9 (CPh C-2,6), 128.9 (CPh C-3,5), 129.3 (CPh C-1), 129.6 (NPh C-3,5), 129.9 (CPh C-4), 139.5 (NPh C-1), 161.1 (Pz C-3), 162.8 (Ox C-3), 162.9 (Ox C-5). ¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃): δ_N m. d. -183.9 (Pz N-1), -118.8 (Pz N-2), -18.6 (Ox N). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 340.1059 [C₁₉H₁₅N₃O₂+Na]⁺, apskaičiuota 340.1056. MS (ES⁺): m/z (%): 318 ([M+H]⁺, 96). IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3138, 2916, 1592, 1528, 1506, 1393, 1359, 1220, 948, 899, 752, 685



pagrindinis regioizomeras minorinis regioizomeras

Junginių **3-(1-Fenil-3-metoksi-1*H*-pirazol-4-il)-5-fenil-¹⁵N-1,2-oksazolo (48)** ir **5-(1-fenil-3-metoksi-1*H*-pirazol-4-il)-3-fenil-¹⁵N-1,2-oksazolo (49)** gavimo būdas.

Etanolyje ištirpinamas ¹⁵N hidroksilamino hidrochloridas (139 mg, 2 mmol), kalio hidroksidas (160 mg, 4 mmol) ir chalkonas

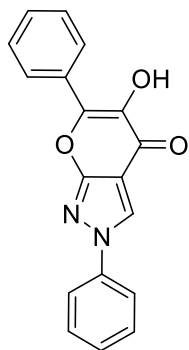
22 (304 mg, 1 mmol). Reakcija buvo vykdoma maišant 80 °C temperatūroje 3valandas. Po to mišinys atvėsinaamas, skiedžiamas vandeniu (30 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (3x50 ml). Organinis sluoksnius surenkamas, išdžiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas: heksanas/etilacetatas 3/1). Gautas neatskiriamas junginių **48** ir **49** mišinys, kurių išeiga yra 23%, o santykis 9:1.

Geltoni kristalai, išeiga 23 % (73 mg), ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ_H m. d. 4.15 (s, 3H, CH₃ minorinis regioizomeras), 4.16 (s, 3H, CH₃ pagrindinis regioizomeras), 6.77 (d, *J* = 1,23 Hz, 1H, Ox 4-H pagrindinis regioizomeras), 6.93 (d, *J* = 1,31 Hz, 1H, Ox 4-H minorinis regioizomeras), 7.27–7.29 (m, 1H, NPh 4-H abu regioizomerai), 7.45–7.49 (m, 5H, NPh 3,5-H, CPh 3,5-H, CPh 4-H abu regioizomerai), 7.67–7.69 (m, 2H, NPh 2,6-H abu regioizomerai), 7.84–7.86 (m, 1H, NPh 2,6-H minorinis regioizomeras), 7.87–7.89 (m, 2H, CPh 2,6-H pagrindinis regioizomeras), 8.24 (s, 1H, Pz 5-H pagrindinis regioizomeras), 8.33 (s, 1H, Pz 5-H minorinis regioizomeras). ¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃): δ_C m. d. 56.62 (CH₃ minorinis regioizomeras), 56.73 (CH₃ pagrindinis regioizomeras), 97.51 (d, ²*J*_{C,N} = 1,23 Hz, Ox C-4 pagrindinis regioizomeras), 98.45 (d, ²*J*_{C,N} = 1,11 Hz, Ox C-4 minorinis regioizomeras), 98.82 (d, ²*J*_{C,N} = 8,40 Hz, Pz C-4 minorinis regioizomeras), 98.96 (d, ³*J*_{C,N} = 0,66 Hz, Pz C-4 pagrindinis regioizomeras), 118.12 (NPh C-2,6 minorinis regioizomeras), 118.20 (NPh C-2,6 pagrindinis regioizomeras), 125.53 (Pz C-5 pagrindinis regioizomeras), 125.88 (CPh C-2,6 minorinis regioizomeras), 126.03 (d, ³*J*_{C,N} = 1,47 Hz, Pz C-5), 126.06 (NPh C-4 minorinis regioizomeras), 126.27 (NPh C-4 pagrindinis regioizomeras), 126.91 (d, ³*J*_{C,N} = 2,28 Hz, CPh C-2,6 pagrindinis regioizomeras), 127.59 (CPh C-1 minorinis regioizomeras), 128.85 (CPh C-3,5 pagrindinis regioizomeras), 128.94 (NPh C-3,5 minorinis regioizomeras), 129.28 (d, ²*J*_{C,N} = 7,11 Hz, CPh C-1 pagrindinis regioizomeras), 129.50 (CPh C-3,5 minorinis regioizomeras), 129.54 (NPh C-3,5 pagrindinis regioizomeras), 129.89 (CPh C-4 pagrindinis regioizomeras), 130.06 (CPh C-4 minorinis regioizomeras), 139.51 (NPh C-1 pagrindinis regioizomeras), 139.68 (NPh C-1 minorinis regioizomeras), 155.35 (d, ¹*J*_{C,N} = 2,25 Hz, Ox C-3 minorinis regioizomeras), 161.09 (Pz C-3 pagrindinis regioizomeras), 162.27 (d, ³*J*_{C,N} = 1,92 Hz, Pz C-3 minorinis regioizomeras), 162.77 (d, ¹*J*_{C,N} = 2,89 Hz, Ox C-3 pagrindinis regioizomeras), 162.84 (d, ²*J*_{C,N} = 1,39 Hz, Ox C-5 pagrindinis regioizomeras), 169.61 (d, ²*J*_{C,N} = 1,52 Hz, Ox C-5 minorinis regioizomeras). ¹⁵N BMR (71 MHz,

CDCl₃): δ_N m. d. -184.8 (Pz N-1 minorinis regioizomeras), -184.5 (Pz N-1 pagrindinis regioizomeras), -119.9 (Pz N-2 minorinis regioizomeras), -119.7 (Pz N-2 pagrindinis regioizomeras), -19.5 (Ox N minorinis regioizomeras), -18.6 (Ox N pagrindinis regioizomeras). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 340.1061 [C₁₉H₁₅¹⁵NN₂O₂+Na]⁺, apskaičiuota 340.1056. MS (ES⁺): *m/z* (%): 319 ([M+H]⁺, 95).

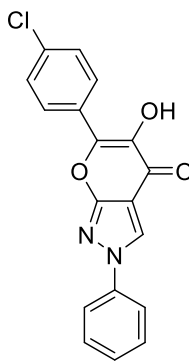
Junginių 50-59 bendrasis gavimo būdas (G)

Etanolyje (5 ml) ištirpinamas atitinkamas chalkonas (1 mmol), supilamas vandeninis natrio šarmo tirpalas (20%, 1 ml, 5 mmol) ir mišinys atvėsina iki -25 °C temperatūros. Tuomet lėtai sulašinamas H₂O₂ 30% (0,51 ml, 5 mmol). Reakcija vykdoma 2 val., tuomet mišinys sušildomas iki k. t. ir toliau reakcija vykdoma 16 valandų. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos vandeniu, šaltu metanoliu ir eteriu. Gauti kristalai perkristalizuojami iš acetonitrilo.



2,6-Difenil-5-hidroksi-pirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas (50)

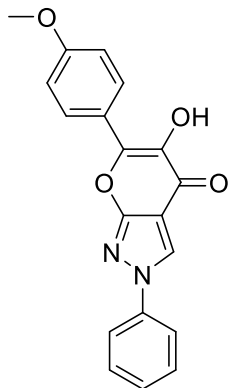
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą g panaudojant junginį 4 (290 mg, 1 mmol), NaOH (20%, 1 ml, 5 mmol) ir H₂O₂ 30% (0,51 ml, 5 mmol). Smėlio spalvos kristalai, išeiga 58 % (177 mg), lyd. t. 183–184 °C. *R_f* = 0,23 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H m. d. 7.46 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, NPh 4-H), 7.49 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, 6-CPh 4-H), 7.55–7.58 (m, 2H, 6-CPh 3,5-H), 7.58–7.61 (m, 2H, NPh 3,5-H), 8.01–8.03 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8.13–8.14 (m, 2H, 6-CPh 2,6-H), 9.38 (s, 1H, 3-H), 9.44 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C m. d. 108.3 (C-3a), 119.9 (NPh C-2,6), 126.6 (C-3), 127.9 (6-CPh C-2,6), 128.5 (NPh C-4), 129.0 (6-CPh C-3,5), 130.0 (6-CPh C-4), 130.2 (NPh C-3,5), 131.8 (6-CPh C-1), 139.16 (C-5), 139.19 (NPh C-1), 144.4 (C-6), 161.2 (C-7a), 171.8 (C-4). ¹⁵N BMR (71 MHz, DMSO-*d*₆): δ_N m. d. -167.7 (N-2), -117.0 (N-1). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 327.0740 [C₁₈H₁₂N₂O₃+Na]⁺, apskaičiuota 327.0740. MS (ES⁺): *m/z* (%): 305 ([M+H]⁺, 99). IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3110, 3062, 2920, 2850, 1679 (C = O), 1568, 1489, 1199, 1110, 913, 832, 761, 696.



6-(4-Chlorfenil)-2-fenil-5-hidroksipirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas (51)

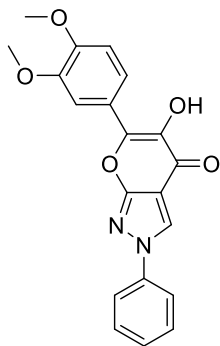
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą g panaudojant junginį 7 (325 mg, 1 mmol), NaOH (20%, 1 ml, 5 mmol) ir H₂O₂ 30% (0,51 ml, 5 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 63 % (213 mg), lyd. t. 262–263 °C. *R_f* = 0,16 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H m. d. 7.45 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, NPh 4-H), 7.58 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, NPh 3,5-H), 7.62 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, 6-CPh 3,5-H), 8.01 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, NPh 2,6-H), 8.15 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, 6-CPh 2,6-H), 9.38 (s, 1H, 3-H), 9.70 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C m. d. 107.9 (C-3a), 119.5 (NPh C-2,6), 126.3 (C-3), 128.1 (NPh C-4), 128.6 (6-CPh C-3,5), 129.1 (6-CPh C-2,6), 129.8 (NPh

C-3,5), 130.2 (6-CPh C-1), 134.1 (6-CPh C-4), 138.7 (NPh C-1), 139.1 (C-5), 142.7 (C-6), 160.6 (C-7a), 171.3 (C-4). ^{15}N BMR (71 MHz, DMSO- d_6): δ_{N} m. d. -167.5 (N-2), -117.2 (N-1). HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ rasta 361.0350 $[\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3+\text{Na}]^+$, apskaičiuota 361.0350. MS (ES $^+$): m/z (%): 339,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 97). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3348, 3289, 3100, 1645 (C = O), 1576, 1495, 1442, 1098, 825, 752, 679.



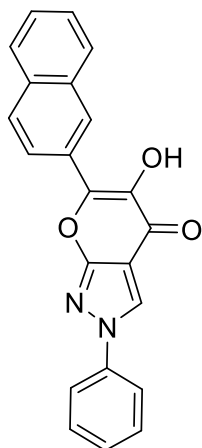
2-Fenil-5-hidroksi-6-(4-metoksifenil)pirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas (52)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą g panaudojant junginį **6** (320 mg, 1 mmol), NaOH (20%, 1 ml, 5 mmol) ir H_2O_2 30% (0,51 ml, 5 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 51 % (171 mg), lyd. t. 263–264 °C. $R_f = 0,13$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} m. d. 3.85 (s, 3H, 6-CPh 4-OCH $_3$), 7.12–7.13 (m, 2H, 6-CPh 3,5-H), 7.45 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, NPh 4-H), 7.57–7.60 (m, 2H, NPh 3,5-H), 8.00–8.02 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8.09–8.12 (m, 2H, 6-CPh 2,6-H), 9.27 (s, 1H, OH), 9.36 (s, 1H, 3-H). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} m. d. 55.3 (6-CPh 4-OCH $_3$), 107.9 (C-3a), 114.2 (6-CPh C-3,5), 119.4 (NPh C-2,6), 123.6 (6-CPh C-1), 126.0 (C-3), 128.0 (NPh C-4), 129.2 (6-CPh C-2,6), 129.8 (NPh C-3,5), 137.8 (C-5), 138.8 (NPh C-1), 144.4 (C-6), 160.2 (6-CPh C-4), 160.7 (C-7a), 171.2 (C-4). ^{15}N BMR (71 MHz, DMSO- d_6): δ_{N} m. d. -168.3 (N-2). HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ rasta 357.0841 $[\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4+\text{Na}]^+$, apskaičiuota 357.0846. MS (ES $^+$): m/z (%): 335 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 98). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3286, 3134, 1642 (C = O), 1580, 1509, 1441, 1256, 1108, 821, 748, 680.



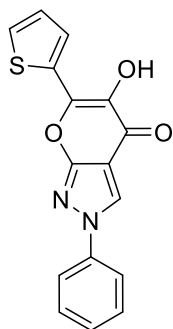
2-Fenil-5-hidroksi-6-(3,4-dimetoksifenil)pirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas (53)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą g panaudojant junginį **17** (350 mg, 1 mmol), NaOH (20%, 1 ml, 5 mmol) ir H_2O_2 30% (0,51 ml, 5 mmol). Oranžiniai kristalai, išeiga 67 % (245 mg), lyd. t. 252–253 °C. $R_f = 0,11$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} m. d. 3.84 (s, 3H, 6-CPh 3-OCH $_3$), 3.85 (s, 3H, 6-CPh 4-OCH $_3$), 7.15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, 6-CPh 5-H), 7.45 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, NPh 4-H), 7.58 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, NPh 3,5-H), 7.71 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, 6-CPh 2-H), 7.78 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H, 6-CPh 6-H), 8.02 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, NPh 2,6-H), 9.28 (s, 1H, OH), 9.35 (s, 1H, 3-H). ^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} m. d. 55.6 (6-CPh 3,4-OCH $_3$), 107.8 (C-3a), 110.7 (6-CPh C-2), 111.5 (6-CPh C-5), 119.4 (NPh C-2,6), 121.3 (6-CPh C-6), 123.7 (6-CPh C-1), 126.0 (C-3), 128.0 (NPh C-4), 129.8 (NPh C-3,5), 137.9 (C-5), 138.8 (NPh C-1), 144.3 (C-6), 148.3 (6-CPh C-3), 150.0 (6-CPh C-4), 160.6 (C-7a), 171.1 (C-4). ^{15}N BMR (71 MHz, DMSO- d_6): δ_{N} m. d. -168.2 (N-2), -117.3 (N-1). HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ rasta 387.0953 $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5+\text{Na}]^+$, apskaičiuota 387.0951. MS (ES $^+$): m/z (%): 365 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 96). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3281, 2963, 1632 (C = O), 1583, 1515, 1439, 1106, 754, 657.



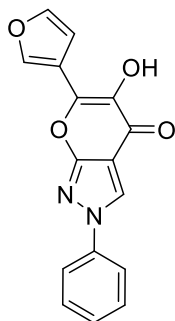
2-Fenil-5-hidroksi-6-(naftalen-2-il)pirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas (54)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą g panaudojant junginį **15** (340 mg, 1 mmol), NaOH (20%, 1 ml, 5 mmol) ir H₂O₂ 30% (0,51 ml, 5 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 32 % (113 mg), lyd. t. 256–257 °C. *R_f* = 0,13 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H m. d. 7.46 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, NPh 4-H), 7.59–7.63 (m, 4H, NPh 3,5-H and Naph 6,7-H), 7.99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Naph 5-H), 8.04 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, NPh 2,6-H), 8.06–8.09 (m, 1H, Naph 4-H), 8.09–8.10 (m, 1H, Naph 8-H), 8.27 (dd, *J* = 8.7, 1,8 Hz, 1H, Naph 3-H), 8.71 (s, 1H, Naph 1-H), 9.41 (s, 1H, 3-H), 9.59 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C m. d. 107.8 (C-3a), 119.3 (NPh C-2,6), 124.3 (Naph C-3), 126.1 (C-3), 126.7 (Naph C-7), 127.38 (Naph C-1 and Naph C-6), 127.44 (Naph C-5), 127.82 (Naph C-4), 128.01 (NPh C-4), 128.76 (Naph C-8), 128.79 (Naph C-2), 129.7 (NPh C-3,5), 132.4 (Naph C-8a), 132.9 (Naph C-4a), 138.7 (NPh C-1), 139.0 (C-5), 143.8 (C-6), 160.7 (C-7a), 171.2 (C-4). ¹⁵N BMR (71 MHz, DMSO-*d*₆): δ_N m. d. -167.7 (N-2), -117.4 (N-1). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 377.0908 [C₂₂H₁₄N₂O₃+Na]⁺, apskaičiuota 377.0897. MS (ES⁺): *m/z* (%): 355 ([M+H]⁺, 95). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3240, 1629 (C = O), 1576, 1564, 1441, 1386, 1216, 1096, 753, 685.



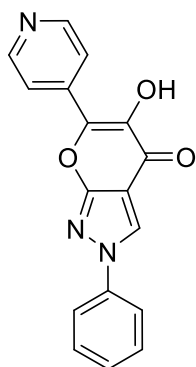
2-Fenil-5-hidroksi-6-(tien-2-il)pirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas (55)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą g panaudojant junginį **12** (296 mg, 1 mmol), NaOH (20%, 1 ml, 5 mmol) ir H₂O₂ 30% (0,51 ml, 5 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 62 % (193 mg), lyd. t. 187–188 °C. *R_f* = 0,09 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H m. d. 7.29 (dd, *J* = 5.0, 3,8 Hz, 1H, Th 5-H), 7.44–7.46 (m, 1H, NPh 4-H), 7.57–7.60 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.87 (dd, *J* = 3.8, 1,2 Hz, 1H, Th 3-H), 7.88 (dd, *J* = 5.0, 1,2 Hz, 1H, Th 4-H), 8.00–8.02 (m, 2H, NPh 2,6-H), 9.35 (s, 1H, 3-H), 10.12 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C m. d. 108.1 (C-3a), 119.3 (NPh C-2,6), 126.1 (C-3), 127.66 (Th C-3), 127.70 (Th C-5), 127.9 (NPh C-4), 129.6 (NPh C-3,5), 130.4 (Th C-4), 132.3 (Th C-2), 136.5 (C-5), 138.6 (NPh C-1), 141.9 (C-6), 160.2 (C-7a), 170.4 (C-4). ¹⁵N BMR (71 MHz, DMSO-*d*₆): δ_N m. d. -168.6 (N-2), -117.2 (N-1). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 333.0309 [C₁₆H₁₀N₂O₃S+Na]⁺, apskaičiuota 333.0304. MS (ES⁺): *m/z* (%): 311 ([M+H]⁺, 96). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3259, 3113, 1629 (C = O), 1575, 1503, 1217, 1103, 826, 753, 685.



2-Fenil-5-hidroksi-6-(furan-3-il)pirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas (56)

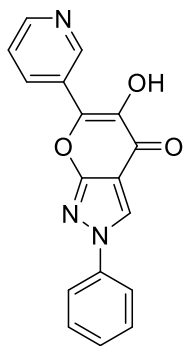
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą g panaudojant junginį **14** (280 mg, 1 mmol), NaOH (20%, 1 ml, 5 mmol) ir H₂O₂ 30% (0,51 ml, 5 mmol). Smėlio spalvos kristalai, išeiga 30 % (89 mg), lyd. t. 228–229 °C. *R_f* = 0,09 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H m. d. 6.78 (dd, *J* = 3,4, 1,7 Hz, 1H, Furanil 5-H), 7.23 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H, Furanil 4-H), 7.45 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, NPh 4-H), 7.59 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, NPh 3,5-H), 8.00 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, NPh 2,6-H), 8.02 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H, Furanil 2-H), 9.36 (s, 1H, 3-H), 9.86 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C m. d. 108.2 (C-3a), 112.7 (Furanil C-5), 114.5 (Furanil C-4), 119.3 (NPh C-2,6), 126.1 (C-3), 127.9 (NPh C-4), 129.7 (NPh C-3,5), 136.9 (C-5), 138.0 (Furanil C-3), 138.6 (NPh C-1), 144.0 (C-6), 144.9 (Furanil C-2), 160.2 (C-7a), 170.3 (C-4). ¹⁵N BMR (71 MHz, DMSO-*d*₆): δ_N m. d. -168.4 (N-2), -117.1 (N-1). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 317.0534 [C₁₆H₁₀N₂O₄+Na]⁺, apskaičiuota 317.0533. MS (ES⁺): *m/z* (%): 295 ([M+H]⁺, 95). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3246, 3138, 2957, 2856, 1633 (C = O), 1576, 1483, 1221, 1124, 934, 845, 755, 681.



2-Fenil-5-hidroksi-6-(piridin-4-il)pirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas (57)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą g panaudojant junginį **9** (291 mg, 1 mmol), NaOH (20%, 1 ml, 5 mmol) ir H₂O₂ 30% (0,51 ml, 5 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 53 % (163 mg), lyd. t. 298–299 °C. *R_f* = 0,03 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 7.45–7.48 (m, 1H, Ph 4-H), 7.56–7.61 (m, 2H, Ph 3,5-H), 8.00–8.03 (m, 2H, Ph 2,6-H), 8.04–8.07 (m, 2H, Pyr 3,5-H), 8.74–8.77 (m, 2H, Pyr 2,4-H), 9.42 (s, 1H, 3-H), 10.13 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C 107.8 (C-3a), 119.4 (Ph C-2,6), 120.6 (Pyr C-3,5), 126.4 (C-3), 128.1 (Ph C-4), 129.7 (Ph C-3,5), 138.45 (Pyr C-4), 138.53 (Ph C-1), 140.5 (C-6), 140.9 (C-5), 150.0 (Pyr C-2,6), 160.5 (C-7a), 171.2 (C-4). ¹⁵N BMR (71 MHz, DMSO-*d*₆): δ_N m. d. -166.9 (N-2), -117.1 (N-1), -62.2 (Pyr N). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ rasta 306.0871 [C₁₇H₁₀N₃O₃+H]⁺, apskaičiuota 306.0873. MS (ES⁺): *m/z* (%): 306 ([M+H]⁺, 95). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3112, 3087, 1648 (C = O), 1571, 1500, 1442, 1228, 1026, 834, 754, 629.

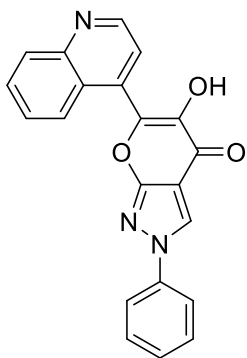
2-Fenil-5-hidroksi-6-(piridin-3-il)pirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas (58)



Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą g panaudojant junginį **8** (291 mg, 1 mmol), NaOH (20%, 1 ml, 5 mmol) ir H₂O₂ 30% (0,51 ml, 5 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 85 % (260 mg), lyd. t. 251–252°C. *R_f* = 0,02 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 7.43–7.47 (m, 1H), 7.55–7.60 (m, 2H), 7.80–7.84 (m, 1H), 7.98–8.02 (m, 2H), 8.67–8.71 (m, 1H), 8.76 (d, *J* = 6,61 Hz, 1H), 9.34–9.37 (m, 1H), 9.41 (s, 1H, 3-H), 10.12 (p. s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C 108.5 (C-3a), 119.9, 125.4, 127.0 (C-3), 128.7, 129.3, 130.3, 138.0, 139.1, 140.6 (C-6), 140.9 (C-5), 145.8, 147.4, 161.1 (C-7a), 171.6 (C-4). MS (ES⁺): *m/z* (%): 306 ([M+H]⁺, 97). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3240, 3095, 1620 (C = O), 1577,

1446, 1108, 759, 614.

6-(Chinolin-4-il)-2-fenil-5-hidroksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onas (**59**)



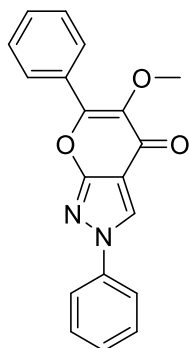
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą g panaudojant junginį **5** (341 mg, 1 mmol), NaOH (20%, 1 ml, 5 mmol) ir H₂O₂ 30% (0,51 ml, 5 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 21 % (76 mg), lyd. t. 230–231°C. *R_f* = 0,19 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 7.46 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7.68 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7.80–7.88 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 24.0, 8,1 Hz, 3H), 8.16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9.09 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H, OH), 9.47 (s, 1H 3-H). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO) δ_C 109.2 (C-3a), 120.0, 123.0, 125.1, 126.4 (C-3), 127.0, 127.8, 128.7, 130.0, 130.3, 130.3, 137.1, 139.2, 140.1 (C-5), 143.4 (C-6), 148.5, 150.6, 161.6 (C-7a), 171.8 (C-4). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ rasta

356.1030 [C₂₁H₁₂N₃O₃+H]⁺, apskaičiuota 356.1030. MS ES⁺): *m/z* (%): 356 ([M+H]⁺, 98). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3030, 2925, 1641 (C = O), 1574, 1506, 1443, 1372, 1229, 810, 752, 683.

Junginių **60–62** bendrasis gavimo būdas (**H**)

Dioksane (30 ml) ištirpinamas **50**, **57** arba **58** (1 mmol), Cs₂CO₃, (650 mg, 2 mmol) ir MeI (0,07 ml, 1,1 mmol). Reakcija vykdoma 40 °C temperatūroje 3 val. (16 val. junginiams **61**, **62**). Reakcijos mišinys parūgštinamas KHSO₄ tirpalu iki pH = 5 ir ekstrahuojamas EtOAc (3x50 ml). Organinis sluoksnis surenkamas, išdžiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas: heksanas/etilacetatas 3/1).

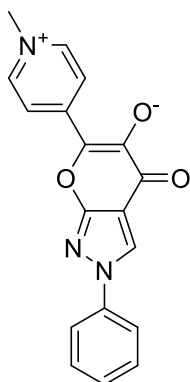
2,6-Difenil-5-metoksipirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas



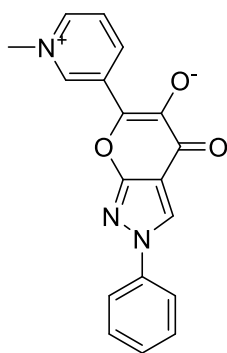
(60)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą **H** panaudojant junginį **50** (304 mg, 1 mmol), Cs₂CO₃, (0,65 g, 2 mmol) ir MeI (0,07 ml, 1,1 mmol). Balti kristalai, išeiga 79 % (251 mg), lyd. t. 220–221 °C. *R_f* = 0,15 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H m. d. 3.77 (s, 3H, 5-OCH₃), 7.45 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, NPh 4-H), 7.56–7.61 (m, 5H, NPh 3,5-H and 6-CPh 3,4,5-H), 7.96–7.98 (m, 2H, 6-CPh 2,6-H), 8.00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, NPh 2,6-H), 9.34 (s, 1H, 3-H). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C m. d. 60.1 (5-OCH₃), 109.8 (C-3a), 119.5 (NPh C-2,6), 126.5 (C-3), 128.1 (NPh C-4), 128.2 (6-CPh C-2,6), 128.7 (6-CPh C-3,5), 129.8 (NPh C-3,5), 130.4 (6-CPh C-1), 130.7 (6-CPh C-4), 138.7 (NPh C-1), 140.8 (C-5), 154.1 (C-6), 160.8 (C-7a), 172.1 (C-4). ¹⁵N BMR (71 MHz, DMSO-*d*₆): δ_N m. d. -168.0 (N-2), -115.9 (N-1). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 341.0899 [C₁₉H₁₄N₂O₃+Na]⁺, apskaičiuota 341.0897. MS (ES⁺): *m/z* (%): 319 ([M+H]⁺, 99). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3101, 2936, 1640 (C = O), 1578, 1554, 1443, 1351, 1134, 764, 753, 682.

2-Fenil-6-(1-metilpiridin-1-io-4-il)-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-c]pirazol-5-olatas (61)

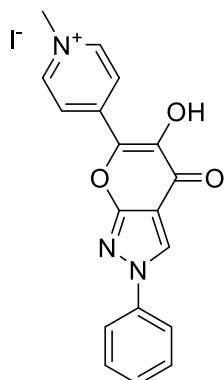


Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą **H** panaudojant junginį **57** (305 mg, 1 mmol), Cs₂CO₃, (0,65 g, 2 mmol) ir MeI (0,07 ml, 1,1 mmol). Raudoni kristalai, išeiga 59 % (264 mg), suskilo esant 255–256 °C. *R_f* = 0,03 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 3.95 (CH₃), 7.42 (m, 1H, Ph 4-H), 7.56 (m, 2H, Ph 3,5-H), 7.98 (m, 2H, Ph 2,6-H), 8.12–8.20 (m, 2H, Pyr 2,6-H), 9.14–9.20 (m, 2H, Pyr 3,5-H), 9.41 (s, 1H, 3-H). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C 44.5 (CH₃), 109.4 (C-3a), 112.9 (Pyr C-5), 114.6 (Pyr C-3), 119.1 (Ph C-2,6), 126.7 (C-3), 127.6 (Ph C-4), 129.6 (Ph C-3,5), 134.8 (C-6), 138.7 (Ph C-1), 140.9 (Pyr C-6), 141.6 (Pyr C-2), 143.3 (Pyr C-4), 161.2 (C-7a), 164.1 (C-5), 176.1 (C-4). ¹⁵N BMR (71 MHz, DMSO-*d*₆): δ_N m. d. -214.4 (Pyr N); -170.1 (N-2), -120.2 (N-1). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 342.0852 [C₁₈H₁₄N₃O₃+Na]⁺, apskaičiuota 342.0849. MS (ES⁺): *m/z* (%): 320 ([M+H]⁺, 98). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3089, 2920, 2852, 1629 (C = O), 1569, 1488, 1465, 1382, 1189, 756, 689.



2-Fenil-6-(1-metilpiridin-1-jo-3-il)-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-c]pirazol-5-olatas (62)

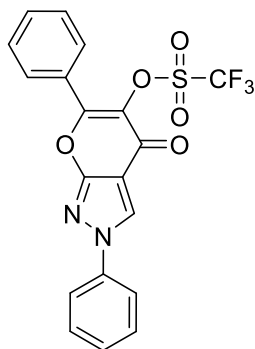
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą **H** panaudojant junginį **58** (305 mg, 1 mmol), Cs₂CO₃, (0.65 g, 2 mmol) ir MeI (0,07 ml, 1,1 mmol). Raudoni kristalai, išeiga 65 % (291 mg), suskilo esant 256–257 °C. *R_f* = 0,03 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 4.49 (s, 3H, CH₃), 7.48 (m, 1H, Ph 4-H), 7.61 (m, 2H, Ph 3,5-H), 8.01 (m, 2H, Ph 2,6-H), 8.28 (m, 1H, Pyr 6-H), 9.03 (m, 1H, Pyr 4-H), 9.18 (m, 1H, Pyr 5-H), 9.48 (s, 1H, 3-H), 9.57 (s, 1H, Pyr 2-H). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C 48.6 (CH₃), 108.1 (C-3a), 119.5 (Ph C-2,6), 127.0 (C-3), 127.7 (Pyr C-6), 128.4 (Ph C-4), 129.9 (Ph C-3,5), 131.4 (C-6), 137.6 (Pyr C-1), 138.6 (Ph C-1), 141.6 (C-5), 142.0 (Pyr C-5), 143.4 (Pyr C-1), 145.0 (Pyr C-4), 160.5 (C-7a), 171.1 (C-4). MS (ES⁺): *m/z* (%): 320 ([M+H]⁺, 95). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3570, 3285, 3097, 1640 (C = O), 1578, 1504, 1444, 1201, 1171, 1127, 1028, 849, 571.



Junginio 4-(2-Fenil-5-hidroksi-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-c]pirazol-6-il)-1-metilpiridin-1-jo jodido (63) gavimo būdas.

Acetonitrile (15 ml) ištirpinamas flavonolis **57** (305 mg, 1 mmol) ir įpilama metilo jodido (1 ml, 16.1 mmol). Reakcija vykdoma 40 °C temperatūroje 2 valandas. Tuomet mišinys praskiedžiamas DMF (15 ml) ir lėtai lašinamas į šaltą eterį. Susidarę kristalai nufiltruojami ir praplaunami nedideliu kiekiu metanolio ir eterio.

Oranžiniai kristalai, išeiga 78 % (348 mg), suskilo esant 277–278 °C. *R_f* = 0,03 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 4.39 (CH₃), 7.47 (m, 1H, Ph 4-H), 7.58 (m, 2H, Ph 3,5-H), 7.97 (m, 2H, Ph 2,6-H), 8.63 (m, 2H, Pyr 3,5-H), 9.03 (m, 2H, Pyr 2,6-H), 9.45 (s, 1H, 3-H), 11.49 (p. s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C 48.0 (CH₃), 108.4 (C-3a), 119.9 (Ph C-2,6), 123.8 (Pyr C-3,5), 127.4 (C-3), 128.9 (Ph C-4), 130.3 (Ph C-3,5), 146.1 (Pyr C-4), 138.8 (Ph C-1), 137.5 (C-6), 145.4 (C-5), 145.9 (Pyr C-2,6), 160.7 (C-7a), 171.4 (C-4). ¹⁵N BMR (71 MHz, DMSO-*d*₆): δ_N m. d. –183.2 (Pyr N); –165.7 (N-2), –117.1 (N-1). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ rasta 320.1032 [C₁₈H₁₄N₃O₃+H]⁺, apskaičiuota 320.1030. MS (ES⁺): *m/z* (%): 320 ([M+H]⁺, 95). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3135, 3066, 1646 (C = O), 1575, 1497, 1441, 1388, 1232, 1197, 1109, 761.



Junginio **2,6-Difenil-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-c]pirazol-5-iltrifluormetanesulfonato (64)** gavimo būdas.

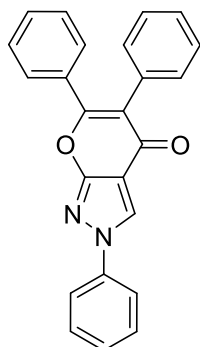
DCM tirpiklyje (30 ml) ištirpinama **50** (304 mg, 1 mmol), į iki 0 °C atvėsintą tirpalą lėtai sulašinama TEA (0,7 ml, 5 mmol) ir Tf₂O (0,34 ml, 2 mmol). Reakcija vykdoma 24 °C temperatūroje 16 valandų. Reakcijos mišinys praskiedžiamas DCM (100 ml) ir plaunamas sočiu natrio chlorido tirpalu (100 ml). Organinis sluoksnis surenkamas, išdžiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas: heksanas/etilacetatas

6/1).

Smėlio spalvos kristalai, išeiga 74 % (323 mg), lyd. t. 200–201 °C. *R_f* = 0,52 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ_H m. d. 7.46 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, NPh 4-H), 7.55–7.58 (m, 4H, NPh 3,5-H ir 6-CPh 3,5-H), 7.62 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, 6-CPh 4-H), 7.78 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, NPh 2,6-H), 7.87 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, 6-CPh 2,6-H), 8.59 (s, 1H, 3-H). ¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃): δ_C m. d. 109.4 (C-3a), 118.2 (q, ¹*J*_{C,F} = 320,8 Hz, CF₃), 120.3 (NPh C-2,6), 125.5 (C-3), 128.4 (6-CPh C-1), 129.0 (6-CPh C-3,5), 129.1 (NPh C-4), 129.2 (6-CPh C-2,6), 130.1 (NPh C-3,5), 132.6 (6-CPh C-4), 134.6 (C-5), 138.9 (NPh C-1), 158.2 (C-6), 161.3 (C-7a), 168.8 (C-4). ¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃): δ_N m. d. -165.8 (N-2), -112.7 (N-1). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 459.0235 [C₁₉H₁₁F₃N₂O₅S+Na]⁺, apskaičiuota 459.0233. MS (ES⁺): *m/z* (%): 437 ([M+H]⁺, 97). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3105, 2918, 1658 (C=O), 1594, 1553, 1425, 1208, 1134, 1019, 897, 757, 686, 600.

Junginių **65-70** bendrasis gavimo būdas (**I**)

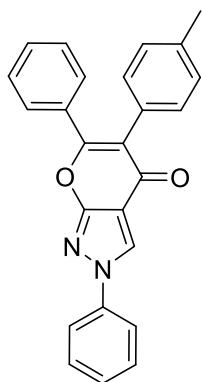
Dioksane (15 ml) ištirpinamas junginys **64** (436 mg, 1 mmol), K₃PO₄ (634 mg, 3 mmol), KBr (131 mg, 1,1 mmol), atitinkama (hetero)arilboro rūgštis (2,5 mmol) ir Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0,06 mmol). Reakcija vykdoma 90 °C temperatūroje 16 valandų. Tuomet reakcijos mišinys atvėsinaamas, praskiedžiamas vandeniu (80 ml) ir ekstrahuojama DCM (3x15 ml). Organinis sluoksnis surenkamas, išdžiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas: heksanas/etilacetatas 6/1).



2,5,6-Trifenilpirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas (65)

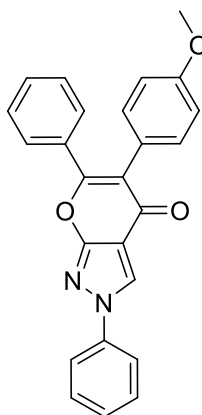
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą **I** panaudojant junginį **64** (436 mg, 1 mmol), K₃PO₄ (634 mg, 3 mmol), KBr (131 mg, 1,1 mmol), fenilboro rūgštis (305 mg, 2,5 mmol) ir Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0,06 mmol). Geltoni kristalai, išeiga 95 % (346 mg), lyd. t. 265–266 °C. *R_f* = 0,23 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ_H m. d. 7.20–7.21 (m, 2H, 5-CPh 2,6-H), 7.24–7.25 (m, 2H, 6-CPh 3,5-H), 7.28–7.33 (m, 4H, 5-CPh 3,4,5-H and 6-CPh 4-H), 7.39 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, 6-CPh 2,6-H), 7.42 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, NPh 4-H), 7.53 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, NPh 3,5-H), 7.80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, NPh 2,6-H), 8.55 (s, 1H, 3-H). ¹³C BMR

(176 MHz, CDCl₃): δ_C m. d. 109.7 (C-3a), 119.9 (NPh C-2,6), 123.0 (C-5), 124.7 (C-3), 127.7 (5-CPh C-4), 128.0 (6-CPh C-3,5), 128.24 (NPh C-4), 128.29 (5-CPh C-3,5), 129.78 (6-CPh C-2,6), 129.83 (NPh C-3,5), 130.0 (6-CPh C-4), 131.4 (5-CPh C-2,6), 132.8 (5-CPh C-1), 133.0 (6-CPh C-1), 139.2 (NPh C-1), 160.8 (C-6), 162.4 (C-7a), 175.5 (C-4). ¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃): δ_N m. d. -169.5 (N-2), -115.3 (N-1). HRMS (ESI⁺): ([M+Na]⁺) rasta 387.1107 [C₂₄H₁₆N₂O₂+Na]⁺, apskaičiuota 387.1104. MS (ES⁺): *m/z* (%): 365 ([M+H]⁺, 99). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3093, 2922, 1642 (C=O), 1578, 1561, 1493, 1349, 1224, 1056, 755, 730, 694, 683.



2,6-Difenil-5-(4-metilfenil)pirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas (66)

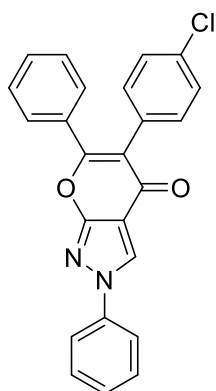
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą I panaudojant junginį **64** (436 mg, 1 mmol), K₃PO₄ (634 mg, 3 mmol), KBr (131 mg, 1,1 mmol), 4-metilfenilboro rūgštis (340 mg, 2,5 mmol) ir Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0,06 mmol). Balti kristalai, išeiga 62 % (235 mg), lyd. t. 256–257 °C. *R_f* = 0,19 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ_H m. d. 2.34 (s, 3H, CH₃), 7.08 (m, 2H, 5-CPh 2,6-H), 7.11 (m, 2H, 5-CPh 3,5-H), 7.24–7.27 (m, 2H, 6-CPh 3,5-H), 7.32 (m, 2H, 6-CPh 4-H), 7.40–7.43 (m, 3H, 6-CPh 2,6-H, NPh 4-H), 7.53 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.78–7.81 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8.55 (s, 1H, 3-H). ¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃): δ_C m. d. 21.3 (CH₃), 109.7 (C-3a), 119.8 (NPh C-2,6), 122.9 (C-5), 124.6 (C-3), 128.0 (6-CPh C-3,5), 128.2 (NPh C-4), 129.1 (5-CPh C-3,5), 129.6 (5-CPh C-1), 129.7 (6-CPh C-2,6), 129.8 (NPh C-3,5), 129.9 (6-Ph C-4), 131.2 (5-CPh C-2,6), 133.1 (6-CPh C-1), 137.4 (5-CPh C-4), 139.2 (NPh C-1), 160.5 (C-6), 162.3 (C-7a), 175.7 (C-4). ¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃): δ_N m. d. -169.7 (N-2), -115.3 (N-1). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 401.1262 [C₂₅H₁₈N₂O₂+Na]⁺, apskaičiuota 401.1260. MS (ES⁺): *m/z* (%): 379 ([M+H]⁺, 99). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3098, 3023, 1649 (C=O), 1578, 1565, 1348, 1181, 1021, 755, 742, 732, 683.



2,6-Difenil-5-(4-metoksifenil)pirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas (67)

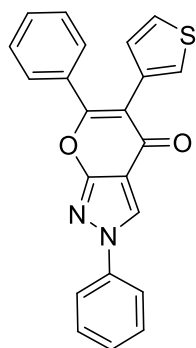
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą I panaudojant junginį **64** (436 mg, 1 mmol), K₃PO₄ (634 mg, 3 mmol), KBr (131 mg, 1,1 mmol), 4-metoksifenilboro rūgštis (380 mg, 2,5 mmol) ir Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0,06 mmol). Balti kristalai, išeiga 77 % (304 mg), lyd. t. 236–237 °C. *R_f* = 0,18 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ_H m. d. 3.80 (s, 3H, CH₃), 6.85 (m, 2H, 5-CPh 3,5-H), 7.12 (m, 2H, 5-CPh 2,6-H), 7.24–7.28 (m, 2H, 6-CPh 3,5-H), 7.32 (m, 2H, 6-CPh 4-H), 7.40–7.44 (m, 3H, 6-CPh 2,6-H, NPh 4-H), 7.54 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.80 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8.54 (s, 1H, 3-H). ¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃): δ_C m. d. 55.2 (CH₃), 109.7 (C-3a), 113.9 (5-CPh C-3,5), 119.8 (NPh C-2,6), 122.5 (C-5), 124.6 (C-3), 124.8 (5-CPh C-1), 128.0 (6-CPh C-3,5), 128.2 (NPh C-4), 129.7 (6-CPh C-2,6), 129.8 (NPh C-3,5), 129.9 (6-Ph C-4), 132.5 (5-CPh

C-2,6), 133.2 (6-CPh C-1), 139.2 (NPh C-1), 159.1 (5-CPh C-4), 160.5 (C-6), 162.3 (C-7a), 175.8 (C-4). ^{15}N BMR (71 MHz, CDCl_3): δ_{N} m. d. -169.7 (N-2), -115.6 (N-1). HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ rasta 417.1208 [$\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3+\text{Na}$]⁺, apskaičiuota 417.1210. MS (ES⁺): m/z (%): 395 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 98). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3102, 3024, 1650 (C = O), 1598, 1567, 1335, 1241, 1167, 1023, 748, 686, 549.



5-(4-Chlorfenil)-2,6-difenilpirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas (68)

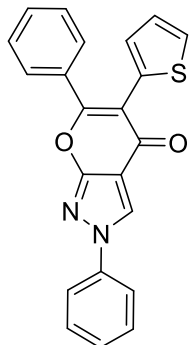
Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą I panaudojant junginį **64** (436 mg, 1 mmol), K_3PO_4 (634 mg, 3 mmol), KBr (131 mg, 1,1 mmol), 4-chlorfenilboro rūgštis (391 mg, 2,5 mmol) ir $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (69 mg, 0,06 mmol). Balti kristalai, išeiga 44 % (176 mg), lyd. t. 255–256 °C. $R_f = 0,25$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (700 MHz, CDCl_3): δ_{H} m. d. 7.14 (m, 2H, 5-CPh 2,6-H), 7.27–7.31 (m, 4H, 5-CPh 3,5-H, 6-CPh 3,5-H), 7.35 (m, 2H, 6-CPh 4-H), 7.39 (m, 2H, 6-CPh 2,6-H), 7.43 (m, 1H, NPh 4-H), 7.54 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.80 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8.55 (s, 1H, 3-H). ^{13}C BMR (176 MHz, CDCl_3): δ_{C} m. d. 109.5 (C-3a), 119.9 (NPh C-2,6), 121.8 (C-5), 124.7 (C-3), 128.2 (6-CPh C-3,5), 128.4 (NPh C-4), 128.6 (5-CPh C-3,5), 129.7 (6-CPh C-2,6), 129.8 (NPh C-3,5), 130.3 (6-Ph C-4), 131.3 (5-CPh C-1), 132.7 (6-CPh C-1), 132.8 (5-CPh C-2,6), 133.7 (5-CPh C-4), 139.1 (NPh C-1), 161.00 (C-6), 162.32 (C-7a), 175.2 (C-4). ^{15}N BMR (71 MHz, CDCl_3): δ_{N} m. d. -169.1 (N-2), -115.0 (N-1). HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ rasta 421.0711 [$\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2+\text{Na}$]⁺, apskaičiuota 421.0714. MS (ES⁺): m/z (%): 399,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 99). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3206, 3105, 1650 (C = O), 1568, 1422, 1348, 1211, 1135, 757, 731, 686.



2,6-Difenil-5-(tien-3-il)pirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas (69)

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą I panaudojant junginį **64** (436 mg, 1 mmol), K_3PO_4 (634 mg, 3 mmol), KBr (131 mg, 1,1 mmol), tien-3-ilboro rūgštis (320 mg, 2,5 mmol) ir $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (69 mg, 0,06 mmol). Smėlio spalvos kristalai, išeiga 80 % (297 mg), lyd. t. 265–266 °C. $R_f = 0,23$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ^1H BMR (700 MHz, CDCl_3): δ_{H} m. d. 6.88 (m, 1H, Th 4-H), 7.20 (m, 1H, Th 2-H), 7.24 (m, 1H, Th 5-H), 7.31 (m, 2H, 6-CPh 3,5-H), 7.37 (m, 2H, 6-CPh 4-H), 7.42 (m, 1H, NPh 4-H), 7.44 (m, 2H, 6-CPh 2,6-H), 7.54 (m, 2H, NPh 3,5-H), 7.80 (m, 2H, NPh 2,6-H), 8.54 (s, 1H, 3-H). ^{13}C BMR (176 MHz, CDCl_3): δ_{C} m. d. 109.6 (C-3a), 118.1 (C-5), 119.9 (NPh C-2,6), 124.6 (C-3), 124.7 (Th C-5), 126.4 (Th C-2), 128.1 (6-CPh C-3,5), 128.3 (NPh C-4), 129.8 (Th C-4), 129.5 (6-CPh C-2,6), 129.8 (NPh C-3,5), 130.2 (6-Ph C-4), 131.9 (Th C-3), 132.2 (6-CPh C-1), 139.1 (NPh C-1), 160.8 (C-6), 162.2 (C-7a), 175.3 (C-4). ^{15}N BMR (71 MHz, CDCl_3): δ_{N} m. d. -169.4 (N-2), -115.2 (N-1). HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ rasta 393.0669 [$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$]⁺, apskaičiuota

393.0668. MS (ES⁺): m/z (%): 371 ([M+H]⁺, 97). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3100, 1644 (C = O), 1577, 1564, 1441, 1328, 1218, 753, 739, 685.

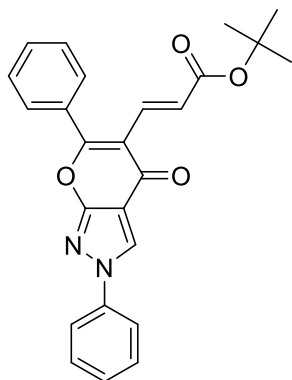


(70)

2,6-Difenil-5-(tien-2-il)pirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-onas

Susintetintas pagal bendrąjį gavimo būdą I panaudojant junginį **64** (436 mg, 1 mmol), K₃PO₄ (634 mg, 3 mmol), KBr (131 mg, 1,1 mmol), tien-2-ilboro rūgštis (320 mg, 2,5 mmol) ir Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0,06 mmol). Balti kristalai, išeiga 39 % (146 mg), lyd. t. 238–239°C. R_f = 0,29 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ_H 6.85–6.86 (m, 1H), 6.95–6.96 (m, 1H), 7.32–7.34 (m, 2H), 7.36–7.40 (m, 2H), 7.42–7.44 (m, 1H), 7.51–7.55 (m, 4H), 7.79–7.81 (m, 2H), 8.56 (s, 1H). ¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃) δ_C 109.5, 116.8, 120.0, 124.9, 126.9, 127.5, 128.3, 128.5, 129.6, 130.0, 130.1, 130.5, 133.1, 133.2, 139.2, 161.7, 162.2, 174.9. HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 393.0671 [C₂₂H₁₄N₂O₂S+Na]⁺, apskaičiuota 393.0668. MS (ES⁺): m/z (%): 371 ([M+H]⁺, 98). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3104, 1650 (C = O), 1578, 1562, 1442, 1217, 1133, 755, 686.

Junginio *tert*-Butil (2*E*)-3-(2,6-difenil-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-c]pirazol-5-il)prop-2-enoato (71) gavimo būdas.

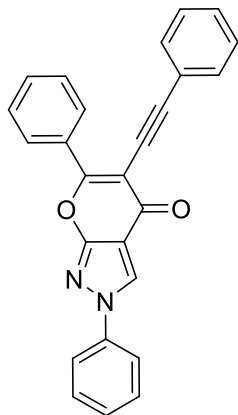


DMF tirpiklyje (10 ml) ištirpinamas **64** (436 mg, 1 mmol), TEA (0,28 ml, 2 mmol), *tert*-butil akrilatas (0,29 ml., 2 mmol) ir Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg, 0,05 mmol). Reakcija vykdoma 100 °C temperatūroje 72 valandas. Tuomet reakcijos mišinys atvėsinaamas, praskiedžiamas vandeniu (100 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (3x50 ml). Organinis sluoksnius surenkamas, išdžiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas: dichlormetanas).

Balti kristalai, išeiga 24 % (99 mg), suskilo esant 312–313 °C. R_f = 0,25 (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ_H m. d. 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 7.31 (d, J = 15,9 Hz, 1H, CHCHCOOC(CH₃)₃), 7.35 (d, J = 15,8 Hz, 1H, CHCHCOOC(CH₃)₃), 7.42 (t, J = 7,4 Hz, 1H, NPh 4-H), 7.52–7.56 (m, 5H, NPh 3,5-H and 6-CPh 3,4,5-H), 7.68 (d, J = 6,8 Hz, 2H, 6-CPh 2,6-H), 7.79 (d, J = 8,0 Hz, 2H, NPh 2,6-H), 8.54 (s, 1H, 3-H). ¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃): δ_C m. d. 28.2 (C(CH₃)₃), 80.3 (C(CH₃)₃), 110.0 (C-3a), 115.9 (C-5), 120.0 (NPh C-2,6), 125.0 (C-5), 125.5 (CHCHCOOC(CH₃)₃), 128.6 (NPh C-4), 128.8 (6-CPh C-3,5), 130.0 (NPh C-3,5), 130.2 (6-CPh C-2,6), 131.6 (6-CPh C-4), 132.1 (6-CPh C-1), 135.3 (CHCHCOOC(CH₃)₃), 139.2 (NPh C-1), 161.7 (C-7a), 166.0 (C-6), 167.1 (CHCHCOOC(CH₃)₃), 175.2 (C-4). ¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃): δ_N m. d. -168.8 (N-2), -114.4 (N-1). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 437.1473 [C₂₅H₂₂N₂O₄+Na]⁺,

apskaičiuota 437.1472. MS (ES⁺): *m/z* (%): 415 ([M+H]⁺, 99). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3106, 2971, 1647 (C = O), 1584, 1554, 1445, 1290, 1149, 753, 688.

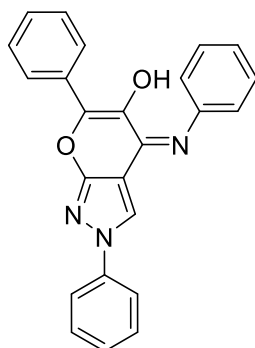
Junginio



2,6-Difenil-5-(feniletinil)pirano[2,3-c]pirazol-4(2H)-ono (72) gavimo būdas.

DMF tirpiklyje (10 ml) ištirpinamas **64** (436 mg, 1 mmol), TEA (0,28 ml, 2 mmol), CuI (19 mg, 0,1 mmol), fenilacetilenas (0,16 mL, 1,5 mmol) ir Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 mg, 0,06 mmol). Reakcija vykdoma 65 °C temperatūroje 1 valandą. Tuomet reakcijos mišinys atvėsinaamas, praskiedžiamas vandeniu (100 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (3x50 ml). Organinis sluoksnis surenkamas, išdžiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas: dichlormetanas).

Balti kristalai, išeiga 71 % (276 mg), lyd. t. 222–223 °C. $R_f = 0,20$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ_H m. d. 7.31–7.34 (m, 3H, C≡CPh 3,4,5-H), 7.42 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, NPh 4-H), 7.49–7.50 (m, 2H, C≡CPh 2,6-H), 7.52–7.57 (m, 5H, NPh 3,5-H and 6-CPh 3,4,5-H), 7.79 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, NPh 2,6-H), 8.25 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, 6-CPh 2,6-H), 8.55 (s, 1H, 3-H). ¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃): δ_C m. d. 82.0 (C≡CPh), 97.9 (C≡CPh), 107.7 (C-5), 108.8 (C-3a), 120.0 (NPh C-2,6), 123.3 (C≡CPh C-1), 124.8 (C-3), 128.3 (6-CPh C-3,5), 128.4 (C≡CPh C-3,5), 128.6 (C≡CPh C-4 and NPh C-4), 129.4 (6-CPh C-2,6), 130.0 (NPh C-3,5), 131.66 (6-CPh C-4), 131.71 (C≡CPh C-2,6), 132.3 (6-CPh C-1), 139.1 (NPh C-1), 161.9 (C-7a), 165.1 (C-6), 174.2 (C-4). ¹⁵N BMR (71 MHz, CDCl₃): δ_N m. d. -168.6 (N-2), -114.3 (N-1). HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ rasta 411.1101 [C₂₆H₁₆N₂O₂+Na]⁺, apskaičiuota 411.1104. MS (ES⁺): *m/z* (%): 389 ([M+H]⁺, 99). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3094, 3057, 1649 (C = O), 1577, 1542, 1442, 1361, 1264, 1118, 750, 684.



Junginio **(4E)-2,6-difenil-4-(fenilimino)-2,4-dihidropirano[2,3-c]pirazol-5-olis (73) gavimo būdas.**

Dioksane (20 ml) ištirpinamas **64** (436 mg, 1 mmol), anilinas (102 mg, 1,1 mmol), KOtBu (179 mg, 1,6 mmol), X-phos (143 mg, 0,3 mmol) ir Pd(OAc)₂ (23 mg, 0,1 mmol). Reakcija vykdoma 130 °C temperatūroje 16 valandų. Tuomet reakcijos mišinys atvėsinaamas, praskiedžiamas vandeniu (50 ml) ir ekstrahuojamas DCM (3x25 ml). Organinis sluoksnis surenkamas, išdžiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas: heksanas/etilacetatas

6/1).

Balti kristalai, išeiga 23 % (88 mg), lyd. t. 237–238 °C. $R_f = 0,20$ (EtOAc/Hex 1/4, v/v). ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ_H 7.02–7.05 (m, 3H), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.29–7.34 (m, 1H), 7.38–7.44 (m, 3H), 7.44–7.53 (m, 6H), 8.24–8.28 (m, 2H). ¹³C BMR

(176 MHz, CDCl₃) δ_C 101.2, 119.5, 120.5, 124.4, 124.5, 127.3, 127.7, 128.3, 128.8, 129.6, 129.7, 131.8, 135.5, 138.5, 139.0, 147.8, 151.0, 160.0 (C-7a). ¹⁵N NMR (71 MHz, CDCl₃) δ_N -172.24, -118.78, -116.80. MS (ES⁺): *m/z* (%): 380 ([M+H]⁺, 95). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3104, 3095, 1678, 1603, 1550, 1448, 1391, 1184, 1065, 761, 692.

4. PAGRINDINIAI REZULTATAI IR IŠVADOS

1. Atliktos 4-formil- arba 4-acetil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-olių ir atitinkamų acetofenonų arba karbaldehidų reakcijos panaudojus Claiseno ir Schmidto sąlygas. Nustatyta, kad:
 - a. visi naujai susidarę junginiai buvo *E* konfigūracijos;
 - b. naudojant BMR metodus, tokius kaip ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C H2BC, ^1H - ^{15}N HMBC, ^1H - ^1H NOESY ir 1,1-ADEQUATE, galima nustatyti (2*E*)-3-aril-1-(1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)prop-2-en-1-onų ir jų analogų bei (*E*)-1-aril-3-[(3-benziloksi)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il]prop-2-en-1-onų ir jų analogų konformaciją.
2. Atliktos (*E*)-1-(3-hidroksi-, metoksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(hetero)arilprop-2-en-1-onų prijungimo reakcijos su hidroksilaminu. Gauti nauji junginiai 5-(1-fenil-3-metoksi-1*H*-pirazol-4-il)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2-oksazolas ir 4-(5-alil-1,2-oksazol-3-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-oliai ir 3-(4-aril)-5-(1-fenil-3-metoksi-1*H*-pirazol-4-il)-1,2-oksazoliai. Nustatyta, kad:
 - a. heteroaromatinė chalkono struktūra gali būti panaudota prijungimo reakcijose su hidroksilaminu suformuojant atitinkamas ciklines struktūras;
 - b. atliekant reakciją su (2*E*)-1-(1-fenil-3-metoksi-1*H*-pirazol-4-il)-3-fenilprop-2-en-1-onu ir *N*-hidroksi-4-toluensulfonamidu įmanoma gauti regioselektyvų produktą 5-(1-fenil-3-metoksi-1*H*-pirazol-4-il)-3-fenil-1,2-oksazolą;
 - c. panaudojus žymėtą azoto atomą turintį ^{15}N -hidroksilamino hidrochloridą susidarė neatskiriamas regioizomerų mišinys santykiu 9:1. Šios reakcijos produktai padėjo nenuginčijamai identifikuoti susidariusias pirazol-izoksazolų struktūras.
3. Nustatyta, kad (*E*)-1-(3-hidroksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(hetero)arilprop-2-en-1-onai gali būti naudojami AFO reakcijoje gaunant naujus 6-(hetero)aril-2-fenil-5-hidroksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onus geromis išiegomis. Ištyrus naujai gautų junginių savybes, nustatyta, kad:
 - a. pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono 5-padėtyje esanti hidroksilo grupė gali būti panaudota junginiui modifikuoti. Tokiu būdu buvo gautas naujas junginys 2,6-difenil-5-metoksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onas. O atliekant reakciją su junginiais 2-fenil-5-hidroksi-6-(piridin-4-il)pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onu ir 2-fenil-5-hidroksi-6-(piridin-3-il)pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onu susidarė nauji cviterioniniai pirano[2,3-*c*]pirazolo dariniai.Atliktas junginio 2-fenil-6-(1-metilpiridin-1-io-4-il)-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-olatui rentgeno spindulių difraktometrijos tyrimas, kurio metu nustatyta, kad:
 - b. monokristalas yra sudarytas iš minėto junginio ir įsiterpusių metanolio molekulių;

- c. pagrindinė pirano[2,3-*c*]pirazolo dalis yra plokščia su fenil- ir piridin-4-ilpakaitais atitinkamai N(2) ir C(6) padėtyse. Šie pakaitai yra šiek tiek iškreipti nuo pagrindinės dalies plokštumos;
 - d. fenilo žiedas yra pasuktas apie 10°, o piridino žiedas—apie 6° prieš laikrodžio rodyklę žiūrint nuo pirano[2,3-*c*]pirazolo dalies;
 - e. N-metilpiridino grupės N(19)—C(22) ryšio ilgis yra 1.4737(14) Å.
4. Susintetinti 8 nauji 5-pakeisti pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onai ir nustatyta, kad 6-aril-2-fenil-5-hidroksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onai gali dalyvauti Pd-katalizuojamose reakcijose per tarpinius 2,6-difenil-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-iltrifluormetansulfonatus.
 5. Ištirtos 5-hidroksi-2,6-difenilpirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onų, 5-pakeistų 2,6-difenilpirano[2,3-*c*]pirazolo-4(2*H*)-onų ir junginių 2-fenil-6-(1-metilpiridin-1-io-4-il)-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-olato ir 4-(2-fenil-5-hidroksi-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-6-il)-1-metilpiridin-1-io jodido fotofizikinės savybės ir nustatyta, kad:
 - a. 5-hidroksi-2,6-difenilpirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onams būdingi absorbcijos maksimumai buvo 337 nm ir 341 nm bangos ilgio. Taip pat šiems junginiams būdingos dvi gerai išsiskiriančios fluorescencinės juostos maždaug ties 440 ir 590 nm dėl sužadintos būsenos intramolekulinės protonų pernašos (ESIPT). Stokso poslinkiai šiems junginiams buvo maždaug 220 nm ir 250 nm bangos ilgio;
 - b. ESIPT efektu pasižyminčiuose junginiuose N* ir T* juostų intensyvumo santykis, I_{N^*}/I_{T^*} , priklauso nuo pakaitų fenilo žiede. Didžiausią santykį turėjo 2-fenil-5-hidroksi-6-(3,4-dimetoksifenil)pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onas lyginant su 2,6-difenil-5-hidroksi-pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onu metanolio tirpiklyje;
 - c. fluorescencijos spektre junginys 2,6-difenil-5-metoksipirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onas turėjo dvi emisijos juostas ties 475 ir 582 nm, tačiau kvantinė išeiga buvo artima 0.
 - d. junginių 2,5,6-trifenilpirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono, *tret*-butil (2*E*)-3-(2,6-difenil-4-okso-2,4-dihidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-il)prop-2-enoato ir 2,6-difenil-5-(feniletinil)pirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono absorbcijos maksimumas buvo diapazone nuo 297 iki 302 nm. Sužadinus minėtus junginius THF tirpale 340 nm bangos ilgiu, fluorescencijos emisijos maksimumas (λ_{em}) buvo apie 593–603 nm bangos ilgio.

5. SUMMARY

INTRODUCTION

Chalcones are compounds found in nature. They belong to the flavonoid family, and are present in vegetables, fruits, and other plants [1]. Most literature sources, by using the term 'chalcone', refer to compounds with an α,β -unsaturated ketone system. Compounds from the chalcone family are characterized by a wide structural diversity, but their structure can be divided into two groups: simple or classical chalcones and chalcone hybrids. Compounds from the chalcone family are of interest not only due to synthetic or biosynthetic possibilities but also because of their biological activity. Their therapeutic use dates back thousands of years, with plants and their extracts, ointments, and mixtures being used for treating inflammation, diabetes, and even cancer [2–5]. Over the last 40 years, a significant number of natural chalcones have been discovered, exhibiting anticancer [6–9], antimalarial [10, 11], antibacterial [12–14], anti-inflammatory [15, 16], antiretroviral [17], anti-hyperglycemic [18], and tyrosine kinase inhibitory properties [19].

Since the beginning of this millennium, and especially in the last decade, the synthesis of heteroaromatic hybrid chalcones has become more prominent. An increasing number of new molecules are being created; they demonstrate a wide range of applications in medicine and industry. In the literature, it has been noted that chalcones with heteroaromatic fragments, such as pyrazole, pyridine, oxazole, thiophene, indole, and others, may serve as potential pharmaceutical agents. Additionally, the chalcone structure can be adapted for the synthesis of more complex compounds. The introduction of heteroaromatic rings into the chalcone structure can enhance their biological properties. Many existing pharmaceutical molecules on the market incorporate heterocycles into their structure and exhibit anticancer, anti-inflammatory, antipsychotic, H₂ receptor agonist, and other properties [20–26]. The pyrazole ring is one of the main heterocyclic rings used in the pharmaceutical field as a building block [27]. *Celecoxib*, *Rimonabant*, and *Sildenafil* are well-known drugs containing a pyrazole ring in their composition. Of course, this heterocycle has also been adapted for use in other fields, such as agrochemistry [28], polymers [29], or ligand development [30]. Molecules containing the pyrazole ring can also exhibit fluorescent properties [31, 32].

Heteroaromatic chalcones are also being investigated as the starting compounds for the synthesis of more complex derivatives. One such group is *flavonols*. These compounds are found in nature as biosynthetic products derived from chalcones. Flavonols belong to the flavonoid group and are responsible for colors and UV protection in plants [33]. Scientists are exploring the application of flavonols in the field of medicine, by using them to develop anticancer [34, 35], neuroprotective [36], and cardiovascular compounds [37, 38]. The fluorescent properties of flavonols are also being studied [39, 40].

The aim of this work is the synthesis and the investigation of the properties of (*E*)-3-(hetero)aryl-1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-prop-2-en-1-ones and 6-(hetero)aryl-5-hydroxy-2-phenylpyran[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-ones when using 1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ol as a starting material.

The proposed tasks to achieve the above stated aim were as follows:

1. To apply the Claisen–Schmidt reaction conditions to synthesize new heterocyclic chalcones from 4-formyl- or 4-acetyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ols and the corresponding acetophenones or carbonyl compounds.
2. To investigate the reactions of the obtained heterocyclic chalcones with hydroxylamine and to determine the structure of the resulting compounds.
3. To use the obtained heterocyclic chalcones under Algar–Flynn–Oyamada reaction conditions to obtain pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives.
4. To apply Pd-catalyzed reactions with intermediate 2,6-diphenyl-4-oxo-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-yl trifluoromethanesulfonates to obtain various 5-substituted pyrano[2,3-*c*]pyrazole-4(2*H*)-ones from 6-aryl-2-phenyl-5-hydroxypyran[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-ones.
5. To investigate the photophysical properties of the synthesized compounds.

Scientific novelty:

For the first time, new 6-(hetero)aryl-2-phenyl-5-hydroxypyran[2,3-*c*]pyrazole-4(2*H*)-ones were synthesized through four reaction stages when using readily available 1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ol. In this synthesis, (*E*)-1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(hetero)arylprop-2-en-1-ones were employed in reactions with hydroxylamine to obtain pyrazole-isoxazoles. Additionally, a ¹⁵N-labeled 3/5-(3-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5/3-phenyl-¹⁵N-1,2-oxazole was synthesized. The introduction of the ¹⁵N isotope into azaheterocycles is an important method for studying molecular structures, thereby significantly expanding the possibilities of using NMR methods. O-alkynylation reactions of 5-hydroxypyran[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-ones were performed to obtain 2,6-diphenyl-5-methoxypyran[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one, 2-phenyl-6-(1-methylpyridin-1-ium-4-yl)-4-oxo-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-olate, and 2-phenyl-6-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-4-oxo-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-olate. By performing Pd-catalyzed reactions with 5-trifluoromethanesulfonate, the corresponding new 5-alkenyl-, 5-alkynyl-, and 5-arylhydroxypyran[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-ones were obtained. The crystal of the obtained compound, 2-phenyl-6-(1-methylpyridinium-4-yl)-4-oxo-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-olate, was grown, and X-ray diffraction analysis was performed. The compound was assigned the CCDC-2287991 code in the CSD database. The newly synthesized compounds contribute to the library of organic chemistry compounds which are potentially applicable in the creation of more complex molecules and which are subject to biological activity investigations. The photophysical studies of the compounds showed the ability of pyrano[2,3-*c*]pyrazole-4(2*H*)-ones to exhibit dual-emission fluorescence with a large Stokes shift. The structures of these compounds can be further explored for potential applications as biomarkers.

Main statements to be defended:

1. 1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ol as the starting compound can be utilized in the synthesis of heteroaromatic chalcones such as (2*E*)-3-aryl-1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-ones and their analogues, as well as (*E*)-1-aryl-3-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-ones and their analogues.

- The structure of (*2E*)-3-aryl-1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-ones is well-suited for obtaining pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(*2H*)-ones by applying the Algar–Flynn–Oyamada reaction conditions.
- 6-aryl-5-hydroxypyran-2-phenyl-[2,3-*c*]pyrazol-4(*2H*)-ones can be utilized in Pd-catalyzed reactions to obtain various 5-substituted pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(*2H*)-ones through intermediates of 2,6-diphenyl-4-oxo-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-yl trifluoromethanesulfonates.

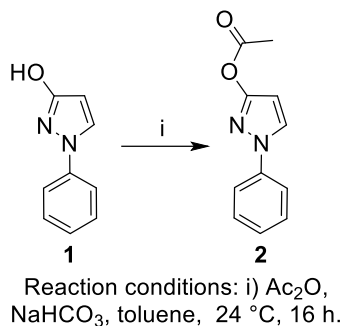
RESULTS AND DISCUSSION

5.1. Synthesis of phenyl-pyrazole chalcones

5.1.1 Synthesis of 1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl acetate and 1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)ethan-1-one

The target hybrid chalcones, (*E*)-1-(1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(hetero)arylprop-2-en-1-ones, were synthesized by using a starting material which was obtained from 1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ol (**1**) after several stages, resulting in 1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)ethan-1-one (**3**).

In the first stage, compound **1** was reacted with acetic anhydride (Scheme 5.1). Various reaction conditions were tested, including the use of acylating agents such as acetyl chloride (Table 5.1, entry 1 [174]) or acetic anhydride (Table 5.1, entry 2 [175], 3 [176]), solvents like chloroform or toluene, and different bases like TEA or NaHCO₃ (Table 5.1). The best results were obtained when the reaction was being carried out with the use of acetic anhydride in toluene and NaHCO₃ as the base, which resulted in the product 1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl acetate (**2**) with a yield of 92% (Table 5.1, entry 3).



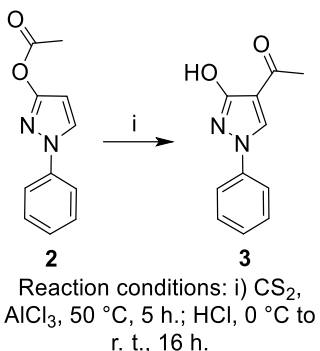
Scheme 5.1. Synthesis of 1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl acetate

Table 5.1. Optimization of the synthesis of 1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl acetate

Entry.	Acylating agent	Solvent	Base	Temperature	Reaction time	Yield
1	acetyl chloride	Chloroform	TEA	24 °C	1 h	55%

2	acetic anhydride	Toluene	----	100 °C	0.5 h	75%
3	acetic anhydride	Toluene	NaHCO ₃	24 °C	16 h	92%

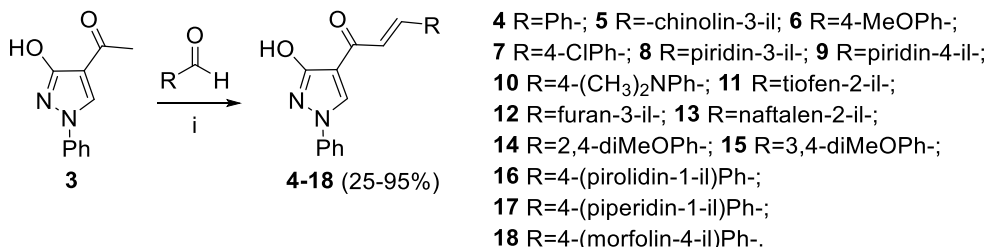
In the second stage of the synthesis, the Fries rearrangement reaction of 1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl acetate (**2**) was performed by using AlCl₃ as a base (Scheme 5.2) [177]. The resulting product was 1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)ethan-1-one (**3**), obtained with a yield of 83%.



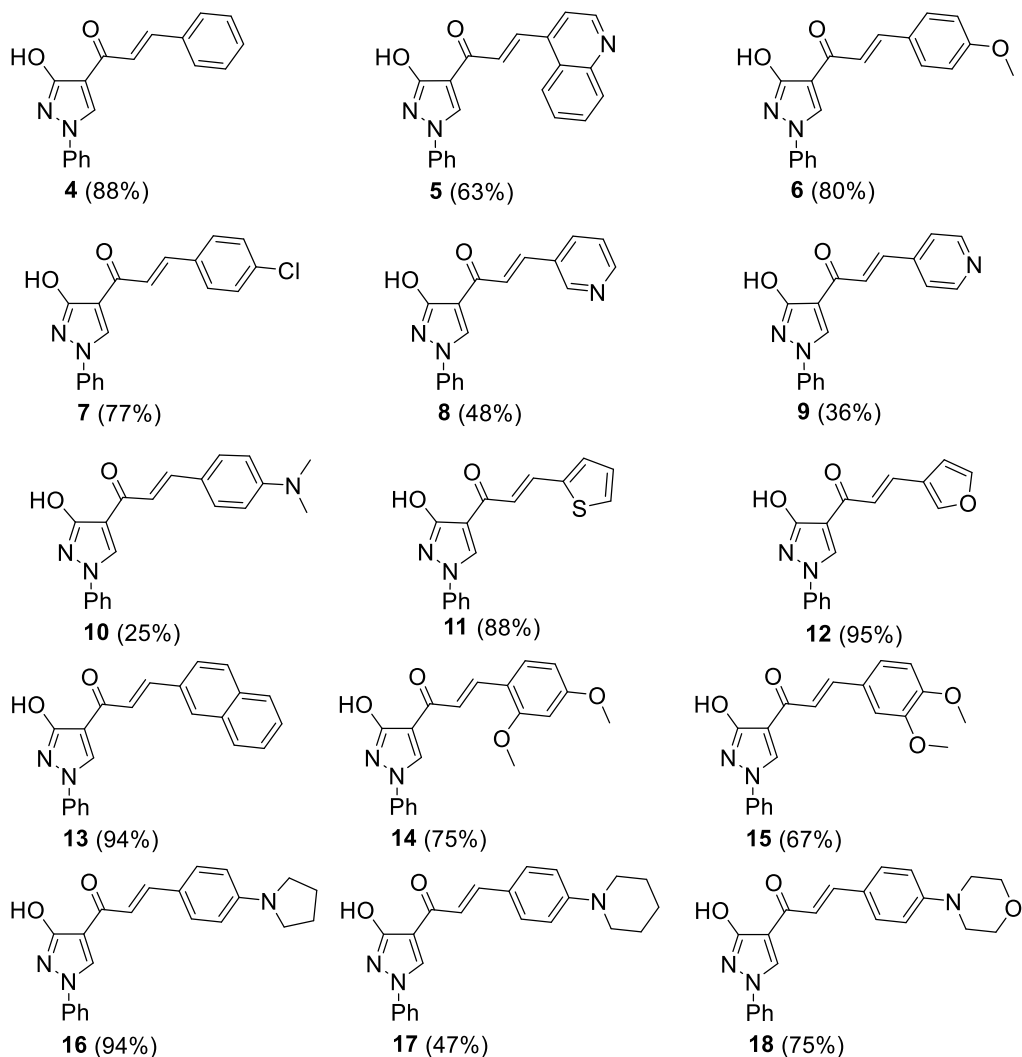
Scheme 5.2. Synthesis of 1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)ethan-1-one

5.1.2. Synthesis of (*E*)-1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(hetero)arylprop-2-en-1-ones

The compound 1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)ethan-1-one (**3**) was further utilized in the Claisen–Schmidt reaction with various benzaldehydes and heteroaromatic carbonyl compounds (Scheme 5.3). The condensation was carried out under the classical conditions, with ethanol as a solvent and NaOH as a base. The reaction was conducted at 55 °C for 3–4 hours. Chalcones **4–18** were obtained with the yields ranging from 25% to 95%. It is noteworthy that the reactions performed best with furan-3-carbaldehyde, 2-naphthaldehyde, and 4-(pyrrolidin-1-yl)benzaldehyde, yielding products **12**, **13**, and **16** with 94–95% yields. The lowest yields were obtained for chalcones from the reaction of ethanon **3** with isonicotinaldehyde and 4-(dimethylamino)benzaldehyde, which resulted in products **9** and **10** with the yields of 25–36%.



Reaction conditions: i) the corresponding carbaldehyde, NaOH, EtOH, 55 °C, 3-5 h.

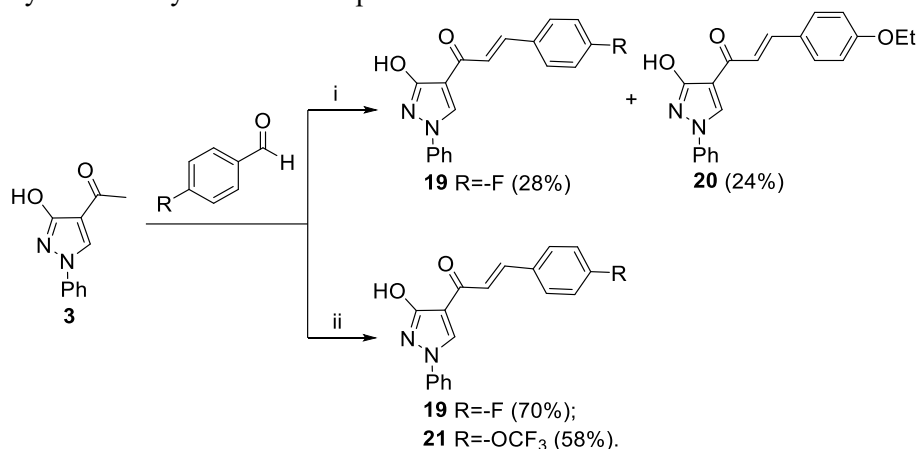


Scheme 5.3. Synthesis of (*E*)-1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(hetero)arylprop-2-en-1-ones

During the reaction of 1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)ethan-1-one (**3**) with 4-fluorobenzaldehyde, it was observed that, in addition to the intended Claisen–Schmidt reaction product, a side product – 3-(4-ethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-one (**20**) – was formed (Scheme 5.4). It is believed that the formed chalcone **19** undergoes a further S_NAr reaction, where the ethoxide ion, acting as a nucleophile, attacks the 4-C atom of the benzene ring which carries a partial positive charge. Upon attachment of the ethoxide ion, the system loses F^- , and the aromaticity is restored [178].

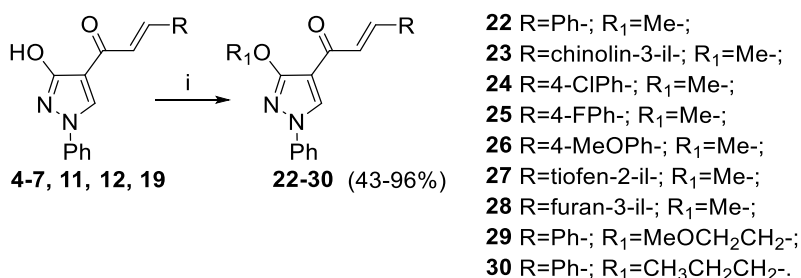
To avoid forming the side product **20**, the reaction of ethanon **3** with 4-fluorobenzaldehyde was carried out by using an aprotic solvent, dioxane, and sodium hydroxide dissolved in a small amount of water. The reaction was conducted for 16

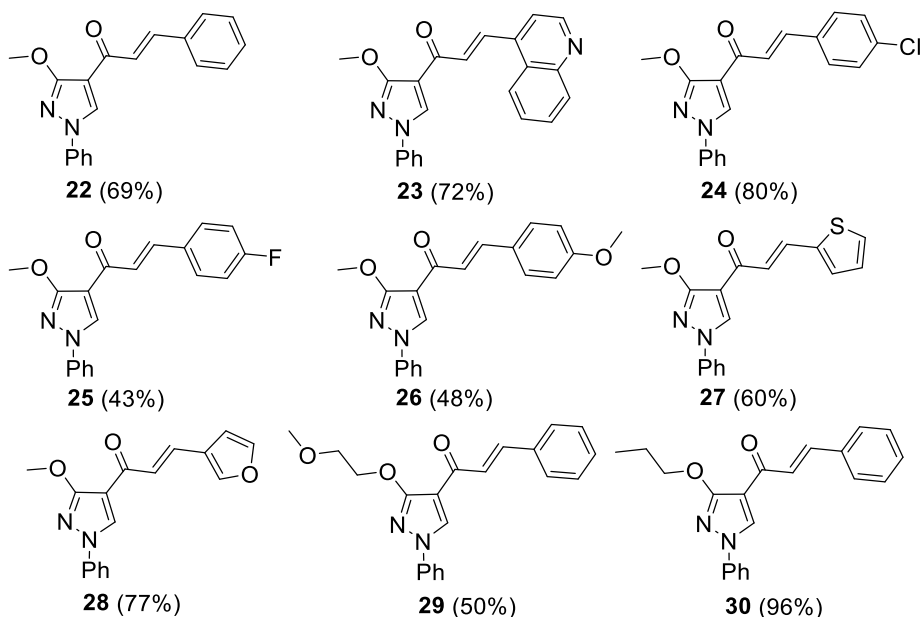
hours at 65 °C, yielding the product **19** with a 70% yield. Similar conditions were employed for the synthesis of compound **21**.



Scheme 5.4. Synthesis of compounds **19–21**

Additionally, the synthesis of (*E*)-1-(3-alkoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(hetero)arylprop-2-en-1-ones **22–30** was performed (Scheme 5.5). The products of the Claisen–Schmidt condensation **4–7**, **11**, **12**, **19** were used in the O-alkylation reaction with methyl-, propyl-, and 2-methoxyethylhalides. The products were obtained with yields ranging from 43% to 96%.

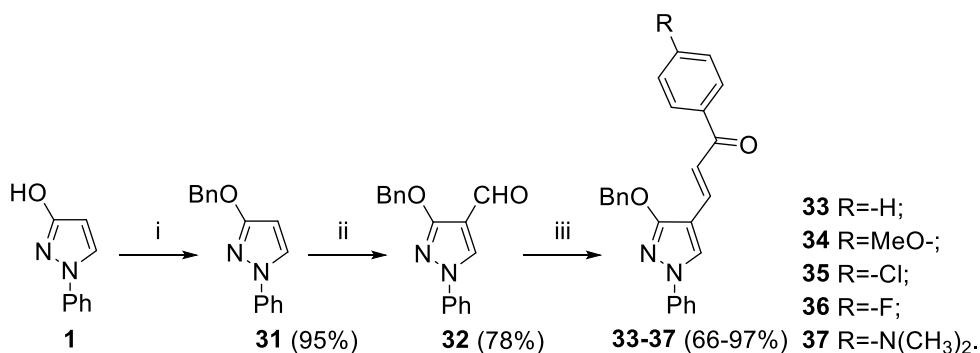




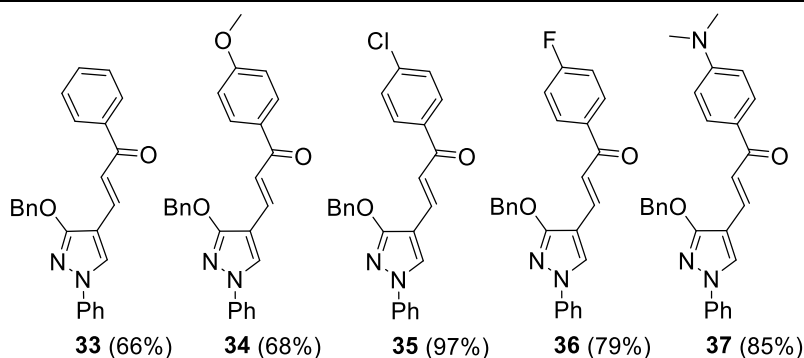
Scheme 5.5. Synthesis of compounds **22–30**

5.1.3. Synthesis of (*E*)-3-(3-benzyloxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-arylprop-2-en-1-ones

To expand the library of chalcones, (*E*)-3-(3-benzyloxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-phenylprop-2-en-1-ones (Scheme 5.6) were synthesized by using 1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ol **1**. The products **33–37** were obtained through three reaction stages. In the first stage, 1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ol **1** was treated with benzyl chloride and NaH (60% mixture in mineral oil) in dimethylformamide (DMF) under inert conditions at 60 °C for 1 hour [179]. The resulting 3-(benzyloxy)-1-phenyl-1*H*-pyrazole **31** participated in the second stage by undergoing Vilsmeier–Haack formylation. The intermediate product **32** was obtained by reacting compound **31** with phosphorus oxychloride in DMF at 70 °C for 1 hour [180]. In the third stage, compound **32** reacted with various 4'-substituted acetophenones in ethanol, catalyzed by sodium hydroxide, at 55 °C for 30 minutes [181]. The yields of the obtained products **33–37** ranged from 66% to 97%.

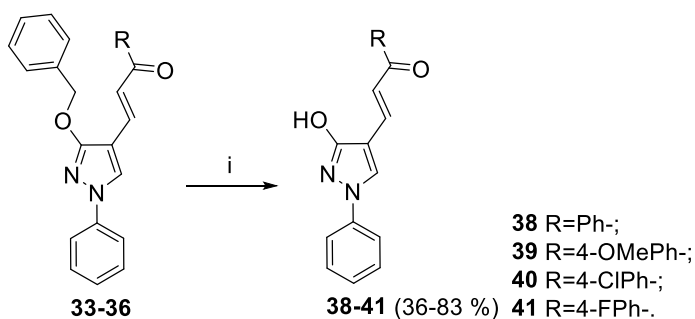


Reaction conditions: i) NaH, DMF (dry), and 0 °C; alkylhalide, 70 °C, 1 h.; ii) POCl₃, DMF, -10 °C to 70 °C, 1 h.; iii) NaOH, EtOH, 55 °C, 30 min.

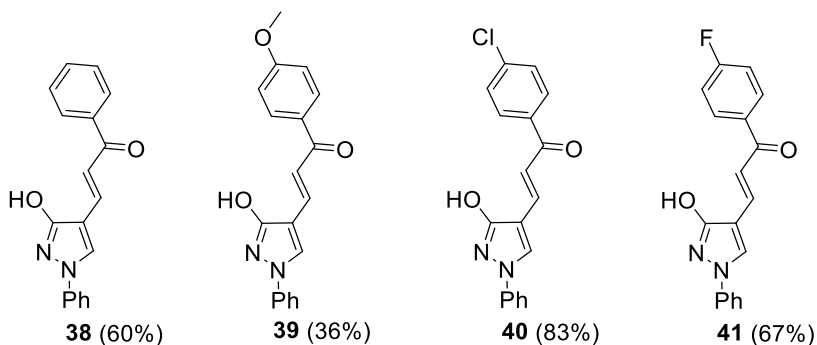


Scheme 5.6. Synthesis of (*E*)-3-(3-(benzyloxy)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-arylprop-2-en-1-ones

The obtained (*E*)-3-[3-(benzyloxy)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-1-arylprop-2-en-1-ones **33–36** were additionally treated with trifluoroacetic acid in toluene to yield (*E*)-3-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-arylprop-2-en-1-ones **38–41** with good yields (36–83%) (Scheme 5.7) [179].



Reaction conditions: i) TFA, toluene, r.t., 24 h.



Scheme 5.7. Synthesis of (*E*)-3-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-phenylprop-2-en-1-ones

5.2. NMR Analysis of Pyrazole Chalcone Derivatives

The structures of the newly obtained compounds were confirmed by using NMR, MS, HRMS, and IR spectroscopy methods. For example, (*2E*)-1-(3-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **22** exhibited strong long-range interactions in the ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C H2BC, and ^1H - ^{15}N HMBC spectra. These interactions, along with data from the 1,1-ADEQUATE experiment, allowed for clear assignments of ^1H , ^{13}C , and ^{15}N NMR resonances (Figure 5.1). For instance, the pyrazole 5-H proton (singlet, δ 8.42 ppm) showed not only long-range interactions with the entire 1*H*-pyrazol-4-yl moiety but also a strong interaction with the furthest-shifted ^{13}C resonance undoubtedly belonging to the carbonyl carbon (δ 183.3 ppm). These assignments, along with the 1,1-ADEQUATE experiment data, enabled the assignment of the adjacent carbon signal at 124.3 ppm, thereby indicating the sole interaction with the aforementioned carbonyl carbon. Additionally, the protonated carbon also interacts with the adjacent olefinic carbon resonating at δ 142.6 ppm. With this information and the data obtained from the ^1H - ^{13}C HSQC spectrum, it was possible to identify the olefinic protons H_a (δ 7.63 ppm) and H_b (δ 7.82 ppm) which appeared as an AB-spin-spin system of two doublets ($^3J_{\text{H}_a, \text{H}_b} = 15.7$ Hz) in the spectrum. In the analyzed compound 1*H*-1*H* NOESY spectrum, NOE interactions were observed between the phenyl group 2''(6'')-H protons and both olefinic H_a and H_b proton signals. Additionally, the H_a proton exhibited NOE interaction with the pyrazole 5-H proton, thus confirming the conformation of compound **22**.

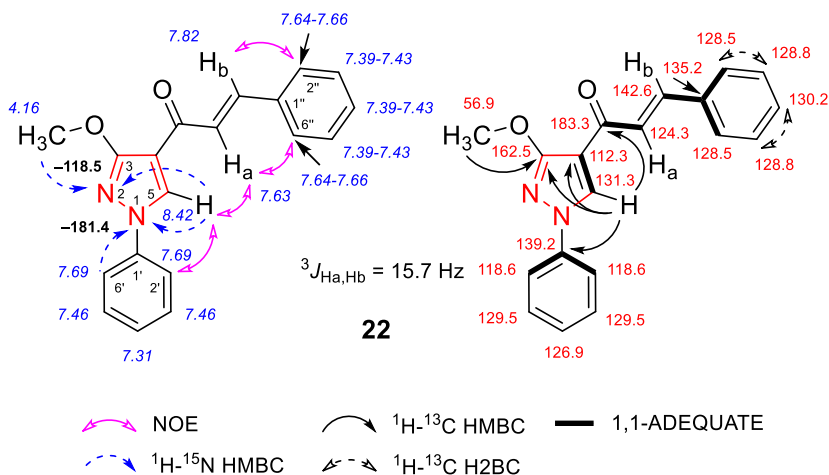


Fig. 5.1. Relevant ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C H2BC, ^1H - ^{15}N HMBC, ^1H - ^1H NOESY and 1,1-ADEQUATE correlations and ^1H NMR (*italics*), ^{13}C NMR and ^{15}N NMR (**bold**) chemical shifts of compound **22**

For the determination of the structure of (2*E*)-3-[3-(benzyloxy)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-1-phenylprop-2-en-1-one **33**, data from ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C H2BC, ^1H - ^{13}C HSQC, and ^1H - ^{15}N LR-HSQMBC spectra was utilized (Figure 5.2). In the case of this compound, the pyrazole 5-H proton (singlet δ 7.99 ppm) was easily identified due to its long-range HSQMBC interactions with the adjacent N-1 "pyrrolic" (δ -184.3 ppm) and N-2 "pyridinic" (δ -118.0 ppm) nitrogen atoms, as well as HMBC interactions with the quaternary C-3 (δ 162.8 ppm) and C-4 (δ 107.4 ppm) carbons. ^1H - ^{13}C HSQC data showed that the pyrazole 5-H proton was attached to the C-5 carbon (δ 129.0 ppm). This data confirmed the connection of the 1*H*-pyrazol-4-yl fragment with the adjacent 1-phenylprop-2-en-1-one fragment whose H_a olefinic proton in the HMBC spectrum showed long-range interactions with the carbons of the pyrazole ring.

The *E*-configuration of the C=C double bond was unambiguously determined from the vicinal couplings between the olefinic protons H_a (δ 7.77 ppm) and H_b (δ 7.74 ppm), which appeared as an AB-spin-spin system of two doublets ($^3J_{H_a, H_b} = 15.4$ Hz). As expected, in the ^1H - ^{13}C HMBC spectrum, there were separate long-range interactions between these olefinic protons and the phenyl group's 2''(6'')-H protons (δ 7.96–7.97 ppm) with a characteristic carbonyl carbon signal (δ 190.4 ppm).

The ^1H - ^1H NOESY spectrum data revealed interactions identifying protons located close to each other in space. In this case, clear interactions were observed between the pyrazole ring proton 5-H and the olefinic proton H_a , while the 2''(6'')-H proton of the phenyl group had interactions with the olefinic proton H_b . The CH_2 protons of the benzyloxy fragment (δ 5.50 ppm, singlet) in the ^1H - ^{13}C HMBC spectrum showed interactions with the C-3 carbon of the pyrazole ring and the C-2'''(6''') carbon of the phenyl ring (δ 128.0 ppm).

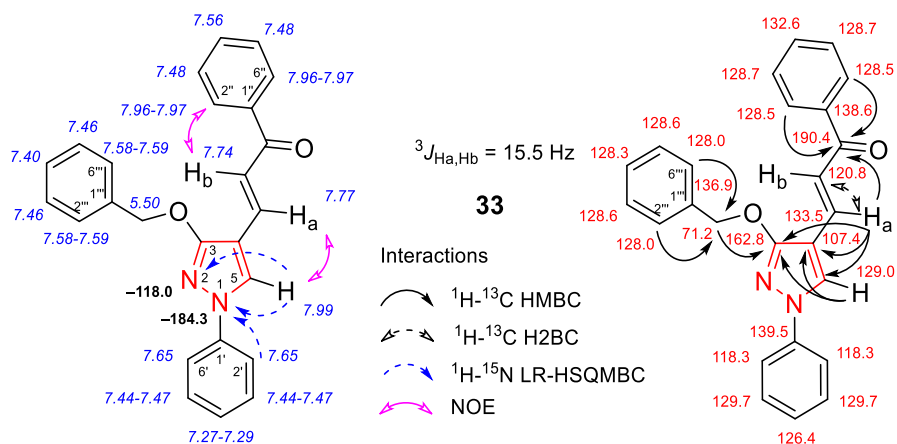
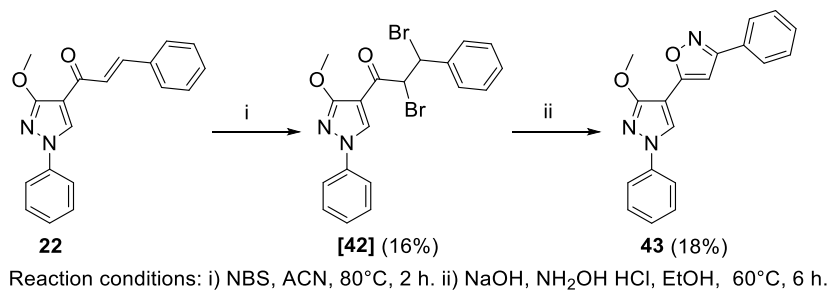


Fig. 5.2. Relevant ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C H2BC, ^1H - ^{15}N LR-HSQMBC and ^1H - ^1H NOESY correlations and ^1H NMR (*italics*), ^{13}C NMR and ^{15}N NMR (**bold**) chemical shifts of compound **33**

5.3. Utilization of Pyrazole Chalcones in the Synthesis of Pyrazolyloxazole Derivatives.

Chalcone cyclization to obtain pyrazole-isoxazole derivatives was explored in more detail. Initially, experiments were conducted by treating chalcone's double bond with a brominating agent (NBS) followed by hydroxylamine hydrochloride (Scheme 5.8). However, in the first stage, the obtained product did not exceed a yield of 17%, whereas, after cyclization, the yield reached 18%. The overall two-stage yield did not exceed 3 percent.

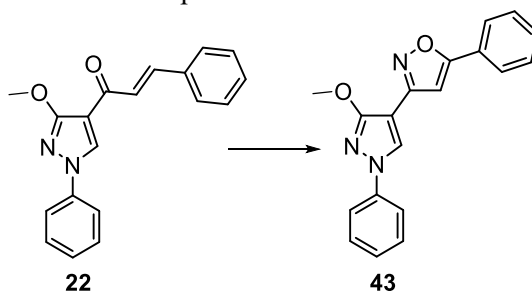


Scheme 5.8. Synthesis of compounds **[42]** and **43**

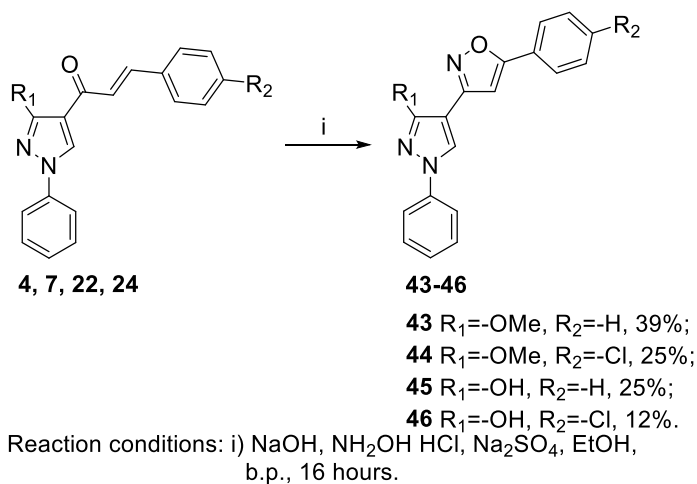
In the next stage of the study, experiments were conducted on the synthesis of compound **45** from chalcone **22** in order to obtain the target compound in one step (Table 5.2). When the experiment was carried out with compound **22** and hydroxylamine hydrochloride by using pyridine as a base in 2-propanol, yields of up to 5% were obtained [183]. This and other test reactions were carried out in two ways. Without using sodium sulfate and removing the water formed during the reaction using anhydrous sodium sulfate (Table 5.2, entries 1 and 2). By replacing the base with sodium acetate and the solvent with DMSO, the target product was not formed (Table 5.2, entries 3 and 4 [184]). However, 5-phenyl-3-(1-phenyl-3-methoxy-1H-

pyrazol-4-yl)-2,5-dihydro-1,2-oxazole was isolated with a yield of 25%. This compound was attempted to be oxidized, but the desired product was not obtained. In further optimization reactions, sodium or potassium hydroxide was used as the base and ethanol as the solvent. During the experiments, when potassium hydroxide was used as the base, the product was obtained with a yield of 20% (Table 5.2, entry 8). In the reaction where sodium hydroxide was used as the base, compound **45** was formed with a yield of 30% (Table 5.2, entry 5 [185]). During the reaction, when anhydrous sodium sulfate was used, a yield of up to 9% higher was obtained (Table 5.2, entry 6). Similar experiments were conducted with chalcones **4**, **7**, and **22**, **24**, where isoxazoles **43–46** were formed with low yields (Scheme 5.9). It is believed that the formation of side isoxazoline products led to low product yields.

Table 5.2. Optimization of compound **43**



Entry	Base	Solvent	Temperature, °C	Time, h.	Na ₂ SO ₄	Yield, %
1	Pyr	2-propanol	83	6	-	3
2	Pyr	2-propanol	83	6	+	5
3	CH ₃ COONa	DMSO	120	6	-	0
4	CH ₃ COONa	DMSO	120	6	+	0
5	NaOH	EtOH	79	16	-	30
6	NaOH	EtOH	79	16	+	39
7	KOH	EtOH	79	16	-	12
8	KOH	EtOH	79	16	+	20



Scheme 5.9. Synthesis of compounds **43–46**

After obtaining the results of optimization, it was decided to search for a more selective and efficient way to obtain pyrazole-isoxazole products. Treating chalcone **22** with N-hydroxy-4-toluenesulfonamide (TsNHOH), NaOH in an ethanol-water mixture (9:1) [186–189] resulted in the regioselective formation of 5-(1*H*-pyrazol-4-yl)-3-phenyl-1,2-oxazole (**47**) with a yield 37%. The regioselective formation of 1,2-oxazole can be attributed to the enhanced nucleophilicity of the nitrogen atom in the TsNHOH group [189].

The regioselective formation of pyrazole-isoxazole was confirmed through NMR studies. The unequivocal formation of the 1,2-oxazole (isoxazole) group was identified from the ¹H-¹⁵N HMBC spectrum data. In this spectrum, long-range interactions were observed between the isoxazole 4-H proton (6.77 ppm) and the resonance of the N-2 nitrogen atom at -18.6 ppm, which is consistent with the literature data [190]. 2 Hz optimized ¹H-¹⁵N HMBC spectra confirmed this structure, as the phenyl part protons 2''(6'')-H (δ 7.88 ppm) exhibited long-range interactions with the 1,2-oxazole nitrogen. Furthermore, in the ¹H-¹³C HMBC spectrum, the same phenyl part protons 2''(6'')-H (δ 7.88 ppm) displayed interactions with the C-3 carbon (162.8 ppm). The pyrazole 5-H proton (the singlet at 8.24 ppm) interacted with the C-5 carbon of the isoxazole ring whose resonance was at 162.9 ppm.

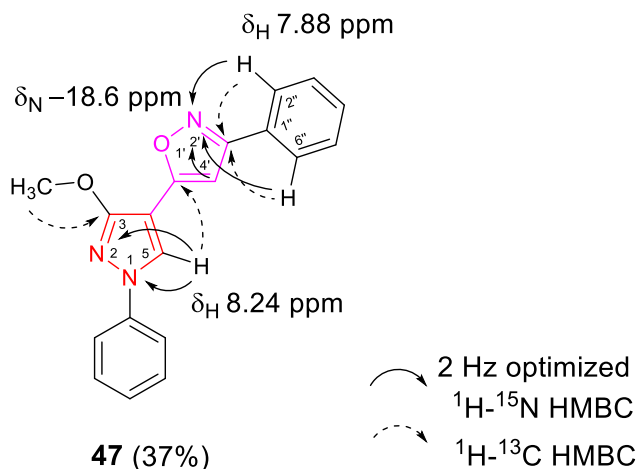
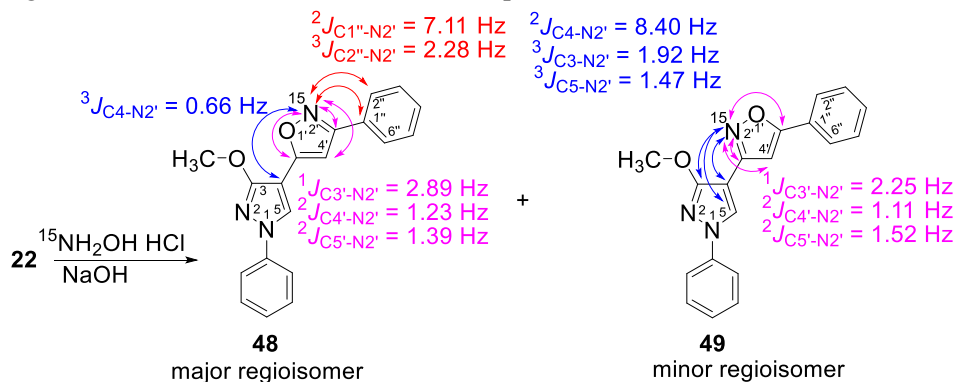


Fig. 5.3. Correlations of compound **47**

To avoid any ambiguity in proving this structure, ^{15}N -labeled pyrazole isoxazoles **48** and **49** were synthesized like **43**. Reacting chalcone **22** with ^{15}N -hydroxylamine hydrochloride resulted in an inseparable mixture of regioisomers **48** and **49** in a ratio of 9:1 (Scheme 5.10). The introduction of a labeled ^{15}N atom into azaheterocycles is an important method for investigating molecular structures, thereby significantly expanding the possibilities of using NMR methods [191]. Aromatic heterocyclic structures labeled with ^{15}N often exhibit well-resolved ^1H - ^{15}N (J_{HN}) and ^{13}C - ^{15}N (J_{CN}) coupling constants, allowing for clear resolution of corresponding signals in 1D ^{13}C NMR and 1D ^1H NMR spectra [192, 193].



Scheme 5.10. Synthesis and correlations of ^{15}N -labeled 1,2-oxazoles **48** and **49**

In the case of ^{15}N -labeled pyrazole isoxazoles **48** and **49**, the ^1H - ^{15}N (J_{HN}) spectroscopic data did not provide significant information regarding the $^3J_{\text{H4}'-\text{N2}'}$ coupling constants which were 1.23 Hz and 1.31 Hz for the major and the minor regioisomers, respectively. As expected, the unambiguous assignment of regioisomeric 1,2-oxazoles was achieved by carefully analyzing the ^{13}C - ^{15}N (J_{CN}) coupling constants obtained from the ^{13}C NMR spectrum. Spin-spin interactions between the ^{13}C - ^{15}N nucleus were observed for the major regioisomer in the C-3'

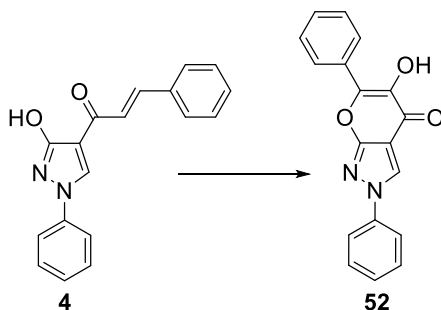
($^1J_{C3'-N2'} = 2.89$ Hz), C-4' ($^2J_{C4'-N2'} = 1.23$ Hz), and C-5' ($^2J_{C5'-N2'} = 1.39$ Hz) signals of the 1,2-oxazole group, as well as $^2J_{CN}$ and $^3J_{CN}$ interactions with the adjacent phenyl ring. Similar data was observed for the minor regioisomer where the $^1J_{CN}$ coupling constant was larger than the $^2J_{CN}$ coupling constant in the 1,2-oxazole group, C-3' ($^1J_{C3'-N2'} = 2.25$ Hz), C-4' ($^2J_{C4'-N2'} = 1.11$ Hz), and C-5' ($^2J_{C5'-N2'} = 1.52$ Hz), which correlates with the literature data [194]. Additionally, the interactions of $^2J_{CN}$ and $^3J_{CN}$ with signals from the pyrazole fragment were observed. These ^{13}C - ^{15}N spin-spin interactions with the adjacent phenyl and pyrazole groups provided additional criteria to confirm the final structures of pyrazole isoxazoles **48** and **49**.

5.4. Synthesis of Flavonols

5.4.1. Synthesis of pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-ones

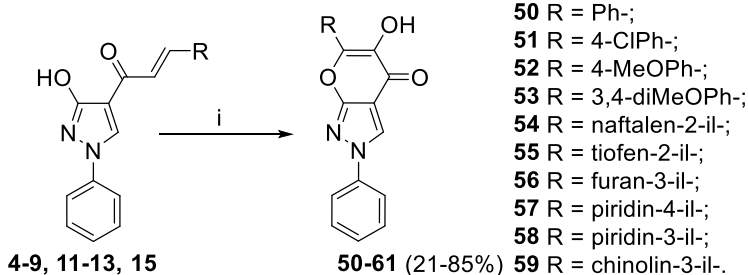
In a subsequent study, the Algar–Flynn–Oyamada (AFO) synthetic chemical reaction method was applied for the synthesis of new pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-ones **50–59**. The AFO reaction is a stepwise process in which chalcones are converted into flavonols through oxidative cyclization using hydrogen peroxide in an alkaline medium [66]. The outcome of the AFO reaction depends on the choice of the base; therefore, chalcone **4** was used for optimizing the reaction conditions. Various organic and inorganic bases (NaOH, KOH, NaOAc, TEA, and NaHCO₃) were investigated in different ethanol/water mixtures, and the influence of different amounts of hydrogen peroxide on the product formation was studied (Table 5.3). When using sodium acetate, sodium bicarbonate, sodium carbonate, and sodium hydroxide in a mixture of water and ethanol with 5 equivalents of H₂O₂, the product was obtained only with sodium hydroxide as the base, and yielding 24%. No product was formed with the other bases. Using TEA as the base and ethanol with 5 equivalents of H₂O₂ did not yield the product, either. Experiments with sodium and potassium hydroxide in ethanol revealed that the use of 5 equivalents of H₂O₂ resulted in a better reaction with sodium hydroxide, thus giving a more than-3-times-higher yield. The reduction of the amount of H₂O₂ equivalents to 2.5 when using sodium hydroxide led to a decrease in yield to 49%, while using up to 10 equivalents of H₂O₂ dramatically reduced the yield to 19%. X. Shen and colleagues attempted to cyclize chalcone (2*E*)-1-(2-hydroxy-6-methoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one and observed that the AFO reaction with higher equivalents of the base and H₂O₂ led to the formation of 4-methoxybenzaldehyde and 2-hydroxy-6-methoxybenzoic acid [68].

Table 5.3. Table of optimization for compound **50**

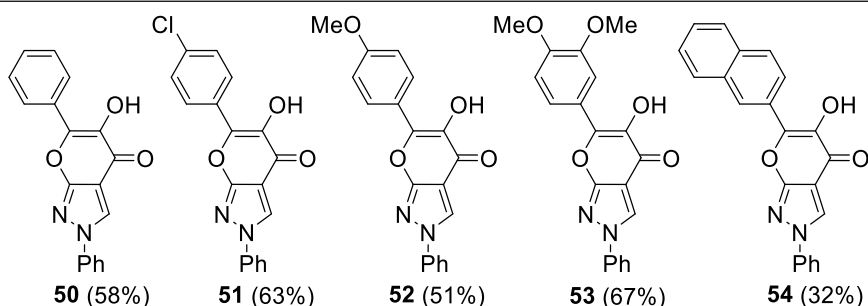


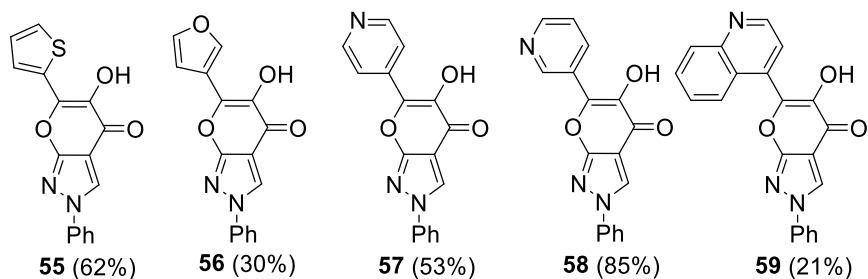
No.	Base (5 eq)	Solvent	H ₂ O ₂ (eq)	Yield (%)
1	NaOAc	EtOH/H ₂ O, 2:1	5	0%
2	NaHCO ₃	EtOH/H ₂ O, 2:1	5	0%
3	Na ₂ CO ₃	EtOH/H ₂ O, 2:1	5	0%
4	N(Et) ₃	EtOH	5	0%
5	NaOH	EtOH/H ₂ O, 2:1	5	24%
6	NaOH	EtOH	5	58%
7	NaOH	EtOH	2.5	49%
8	NaOH	EtOH	10	19%
9	KOH	EtOH	5	17%

The best results were obtained by using NaOH in ethanol and adding 5 equivalents of H₂O₂. Chalcones **4–9**, **11–13** and **15** when stirred with hydrogen peroxide in alkaline ethanol at -25 °C for 2 hours, followed by room temperature overnight, yielded flavonol analogs **50–59** with yields ranging from 21% to 85% (Scheme 5.11). Pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-ones **54**, **56**, and **59** were obtained with the lowest yields (21–32%) when chalcones with furan-3-yl or naphthalen-2-yl substituents (**13**, **12**, and **5**, respectively) were used as the starting materials for the AFO reaction. Unfortunately, when attempting the AFO reaction with chalcones **16–19**, only traces of the desired pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-ones were obtained.



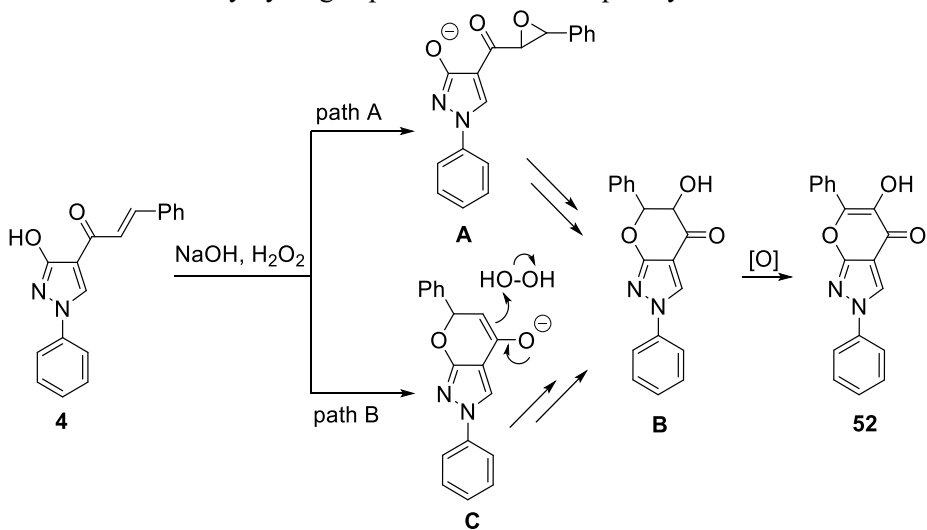
Reaction conditions: i) NaOH, H₂O₂, -25 °C, 2 hours, and r. t., 16 hours.





Scheme 5.11. Synthesis of compounds **50–59**

Based on the reaction mechanism studies presented in the literature [66–68], the formation of 6-(hetero)aryl-5-hydroxy-2-phenylpyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-ones from (*E*)-1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-ones, by using the AFO reaction conditions, can proceed through two different pathways, as illustrated in Scheme 5.12, using the transformation of **4** into **50** as an example. According to the method proposed by X. Shen et al. [68], epoxide **A** is initially formed (Scheme 5.12, pathway A), which then transforms into 5-hydroxy-2,6-diphenyl-5,6-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one **B** and is oxidized to the target 5-hydroxy-2-phenylpyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one **50**. Alternatively, as suggested in the work by D. Ferreira et al. [195], pyrazole-chalcone **4** can first undergo cyclization to form 2,6-diphenyl-2,6-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-4-ol **C** (Scheme 5.12, pathway B) which can then be attacked by hydrogen peroxide and subsequently oxidized to form **50**.

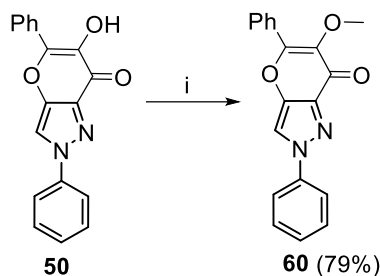


Scheme 5.12. Probable reaction mechanism of AFO

5.4.2. Alkylation Reactions of Hydroxy Pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-ones

The obtained 5-hydroxy-2,6-diphenylpyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one (**50**) was used in an O-alkylation reaction. Compound **50** was treated with methyl iodide in dioxane in the presence of cesium carbonate at 40 °C for 3 hours (Scheme 5.13). The

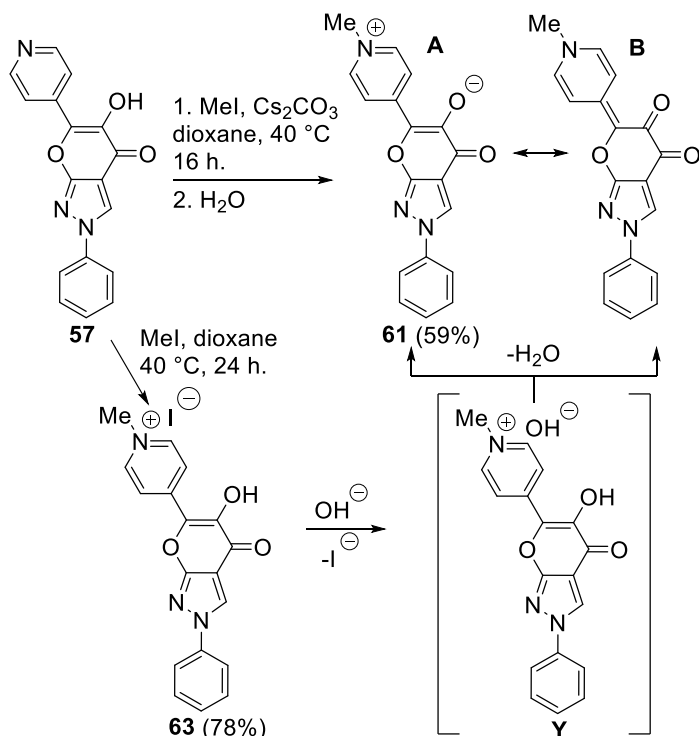
yield of the purified compound, 5-methoxy-2,6-diphenylpyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one (**60**), was 79%.



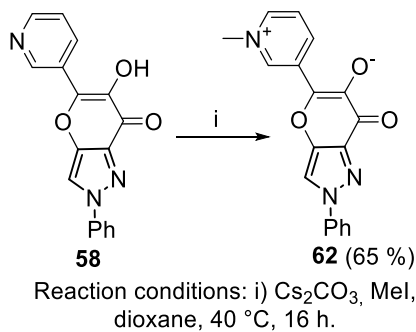
Reaction conditions: i) Cs₂CO₃, MeI,
dioxane, 40 °C, 3 hours.

Scheme 5.13. Synthesis of compound **60**

Flavonols **57** and **58** were also used in an alkylation reaction (MeI, Cs₂CO₃, dioxane, 40 °C). In the case of these compounds, zwitterionic pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives (**61** and **62**, Schemes 5.14 and 5.15) were formed. A possible mechanism for obtaining compound **61** is presented in Scheme 5.14. It is likely that, initially, when reacting the pyridine-containing compound **57** with methyl iodide, the formation of the methylpyridinium iodide salt (**63**) occurred. This was confirmed when compound **57** was alkylated without using a base, and salt **63** was obtained in a 78% yield. The subsequent action of this salt with a base led to the formation of methylpyridinium hydroxide **Y**, which, upon removal of a water molecule, resulted in the formation of the corresponding structure **61**. This structure exists as a resonating hybrid of zwitterionic **A** and neutral **B** molecules. S. K. Pat and others investigated the two-photon absorption (TPA) process in 4-quinopyran derivatives. They observed that, in the neutral molecule, the bond connecting the phenyl and pyridine fragments is double, while, in the zwitterionic state, this bond is single [196].



Scheme 5.14. A possible mechanism for the formation of compound **61**



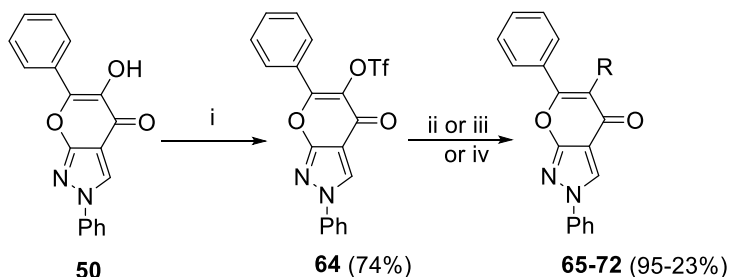
Scheme 5.15. Synthesis of compound **62**

5.4.3. Synthesis of Flavonol Derivatives by Applying Pd-Catalyzed Reactions

In further studies, modification of pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-ones to the -OH group was performed (Scheme 5.16). The hydrogen of the 5-hydroxy-2,6-diphenylpyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one (**50**) -OH group was replaced with a triflate group. This was achieved by conducting the reaction at room temperature in DCM as a solvent, TEA as a base, and trifluoromethanesulfonyl anhydride (Tf₂O) as the triflate group source. Later, the intermediate compound 4-oxo-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-yl-trifluoromethane sulfonate **64** participated in palladium-catalyzed Suzuki, Heck, and Sonogashira reactions. Thus, triflate **64** in the Suzuki cross-

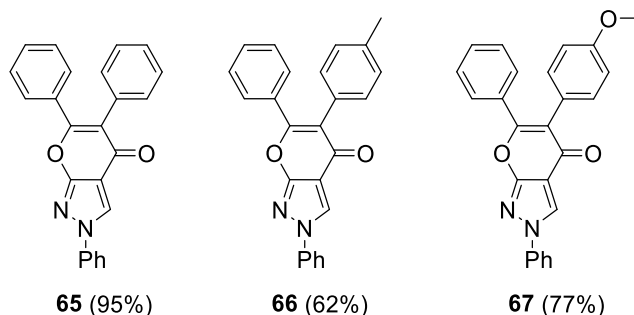
coupling reaction was coupled with heteroaryl boronic acids, and products (**65–70**) were obtained in good yields (39–95%). The reaction conditions can be described as standard, where palladium tetrakis(triphenylphosphine) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) was used as a catalyst, anhydrous potassium phosphate (K_3PO_4) as a base, and dioxane was the solvent. Potassium bromide (KBr) was also used in the reaction, which, as known from the literature [197], inhibits catalyst decomposition by converting phosphonium salts into palladium bromide.

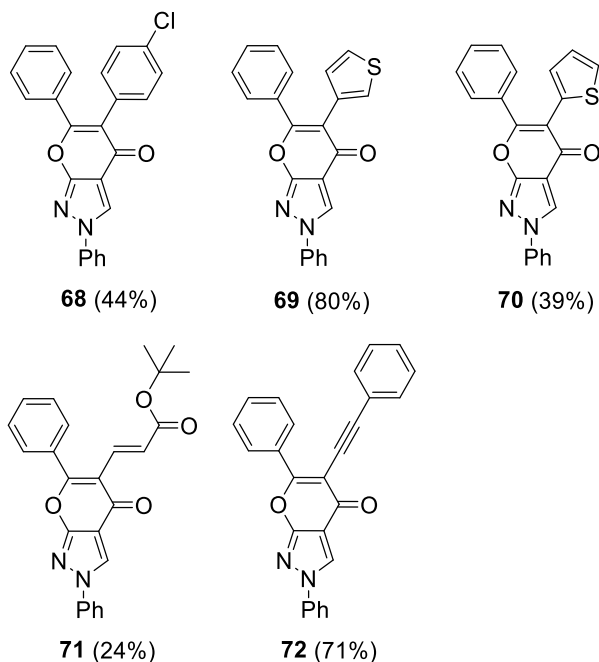
During the Heck reaction, compound **64** reacted with *tert*-butyl acrylate to form *tert*-butyl (*E*)-3-(4-oxo-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-yl)acrylate (**71**) with a low yield (24%). In the Sonogashira cross-coupling reaction, the reaction of compound **64** with phenylacetylene resulted in product **72**, with a yield of 71%. This reaction proceeded under standard conditions, where the catalyst in use was bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) and copper iodide (CuI), TEA was used as the base, and DMF was the solvent. A. Kumar and others had to use even three times the amount of triaryl bismuth as an arylating agent to obtain 3,4-diarylpyrazoles and 4,5-diarylpyrimidines [198]. K. Dahlén and others presented a synthetic strategy to obtain 2,3,6,8-tetrasubstituted chromones by applying Stille coupling while modifying the third position of 4-oxo-4*H*-chromen-3-yl trifluoromethanesulfonates. It is noted in their work that the modification of this position by using the Heck reaction was unsuccessful [199].



65 R=Ph-; **66** R=4-MePh-; **67** R=4-MeOPh-; **68** R=4-ClPh-; **69** R=thiophen-3-yl-; **70** R=thiophen-2-yl-; **71** R=*tert*-butyl-COOCHCH-; **72** R=phenylethynyl-.

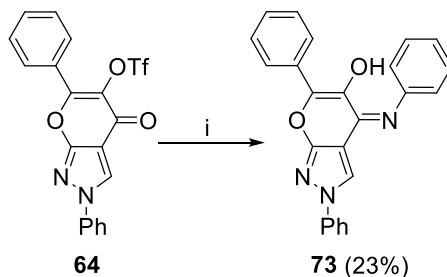
Reaction conditions: i) DCM, TEA, Tf_2O , 24 °C, 16 hours; ii) K_3PO_4 , KBr , dioxane, the corresponding (hetero)arylboronic acid, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 90 °C, 16 hours (for compounds **65–70**); iii) TEA, *tert*-butyl acrylate, DMF, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 100 °C, 72 hours (for compound **71**); iv) TEA, CuI , DMF, phenylacetylene, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 65 °C, 1 hour (for compound **72**);





Scheme 5.16. Synthesis of compounds **65–72**

During the reaction of compound **64** with aniline, the unintended product **73** was formed (Scheme 5.17). When the reaction was carried out in dioxane, while using KO^tBu as a base, ligand X-phos and catalyst Pd(OAc)₂, at 130 °C for 16 hours, the formation of the product proceeded according to the nucleophilic coupling mechanism of amines. Therefore, the target 5-substituted pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivative was not formed.



Reaction conditions: i) aniline, KO^tBu, dioxane,
X-phos, Pd(OAc)₂, 130 °C, 16 hours.

Scheme 5.17 Synthesis of compound **73**

5.4.4. NMR study of Flavonols and their Derivatives

6-(hetero)aryl-5-hydroxy-2-phenylpyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-ones **50–59** and their derivatives **60–62**, **63**, **64**, and **65–73** were confirmed by detailed analysis of their NMR spectroscopic data. Information essential for elucidating the structures of

the compounds was obtained by using standard and advanced NMR spectroscopy techniques and experiments, such as ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C LR-HSQMBC, ^1H - ^{15}N HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C H2BC, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H TOCSY, ^1H - ^1H NOESY, and 1,1-ADEQUATE. Since popular NMR prediction programs, such as CSEARCH, ACD C+H NMR prediction software, and NMR chemical shift databases for structural assignment, rely on high-quality data with clearly assigned resonances, NMR studies were performed with the obtained compounds to accurately assign all ^1H , ^{13}C , and ^{15}N NMR signals [200].

Representative NMR data for the mentioned new compounds is provided in Figures 5.4 and 5.5. After obtaining flavonols **50–59**, their NMR spectra were first compared with the NMR spectra of the initial compounds, chalcones. A comparison of the ^1H NMR spectra of chalcone **4** and flavonol **50** clearly showed that the characteristic olefinic protons (δ 7.63 and 7.75 ppm) from the prop-2-en-1-one group had disappeared. Further analysis of the ^{13}C NMR and DEPT spectra of compound **50**, together with the analysis of ^1H - ^{13}C HSQC spectroscopic data, showed the presence of two new quaternary carbon atoms (δ 139.16 and 144.4 ppm), and there were no longer olefinic carbon atoms. This data suggested that oxidative cyclization had occurred, and it resulted in the formation of a new flavonol molecule.

The pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one-ring system, which has phenyl substituents in the N-2 and C-6 positions, was further analyzed by using ^1H - ^1H NOESY spectroscopic data. This data allowed the evaluation of spatial interactions. Clear NOE interactions were identified between the 3-H proton of the pyrazole ring (a singlet, δ 9.38 ppm) and the 2'(6')-H protons of the nearby phenyl ring (δ 8.01–8.03 ppm). These interactions confirmed the proximity of the pyrazole and phenyl fragments in space.

The 3-H proton of the pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one fragment was easily identified because it had long-range HMBC interactions with the nearby "pyrrolic" N-2 (δ -167.7 ppm) and "pyridinic" N-1 (δ -117.0 ppm) nitrogen atoms. HMBC interactions with quaternary C-3a (δ 108.3 ppm) and C-7a (δ 161.2 ppm) carbons were also identified. Quaternary carbons C-5 (δ 139.16 ppm) and C-6 (δ 144.4 ppm) were assigned by comparing long-range interactions obtained from ^1H - ^{13}C HMBC and ^1H - ^{13}C LR-HSQMBC experiments. The most shielded and significantly broadened resonance in the ^1H spectrum at δ 9.44 ppm was assigned to the hydroxyl group, as it had no interactions in the HSQC spectra. Finally, by a process of elimination, the furthest resonance in the ^{13}C spectrum was confidently assigned to the carbonyl carbon atom, thus concluding the identification of the pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one fragment.

Detailed analysis of the NMR data for compounds **50–59** showed that the chemical shift values were very similar for these compounds. The chemical shift values of the pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one fragment for compounds **50–59** are presented in Table 5.4.

Table 5.4. Relevant ^1H and ^{13}C NMR spectral data of 6-(hetero)aryl-5-hydroxy-2-phenylpyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-ones **50–59** in DMSO- d_6 (δ in ppm)

	50		51		52		53		54		55		56		57		58		59	
Position	δ_H	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H	δ_C
3	9.38	126.6	9.38	126.3	9.36	126.0	9.35	126.0	9.41	126.1	9.35	126.1	9.36	126.1	9.42	126.4	9.41	127.0	9.47	126.4
3a	-	108.3	-	107.9	-	107.9	-	107.8	-	107.8	-	108.1	-	108.2	-	107.8	-	108.5	-	109.2
4	-	171.8	-	171.3	-	171.2	-	171.1	-	171.3	-	170.4	-	170.3	-	171.2	-	171.6	-	171.8
5	-	139.16	-	139.1	-	137.8	-	137.9	-	139.0	-	136.5	-	136.9	-	140.9	-	140.9	-	140.1
6	-	144.4	-	142.7	-	144.4	-	144.3	-	143.8	-	141.9	-	144.0	-	140.5	-	140.6	-	143.4
7a	-	161.2	-	160.6	-	160.7	-	160.6	-	160.7	-	160.2	-	160.2	-	160.5	-	161.1	-	161.6
5-OH	9.44	-	9.70	-	9.27	-	9.28	-	9.59	-	10.12	-	9.86	-	10.13	-	10.12	-	9.38	-

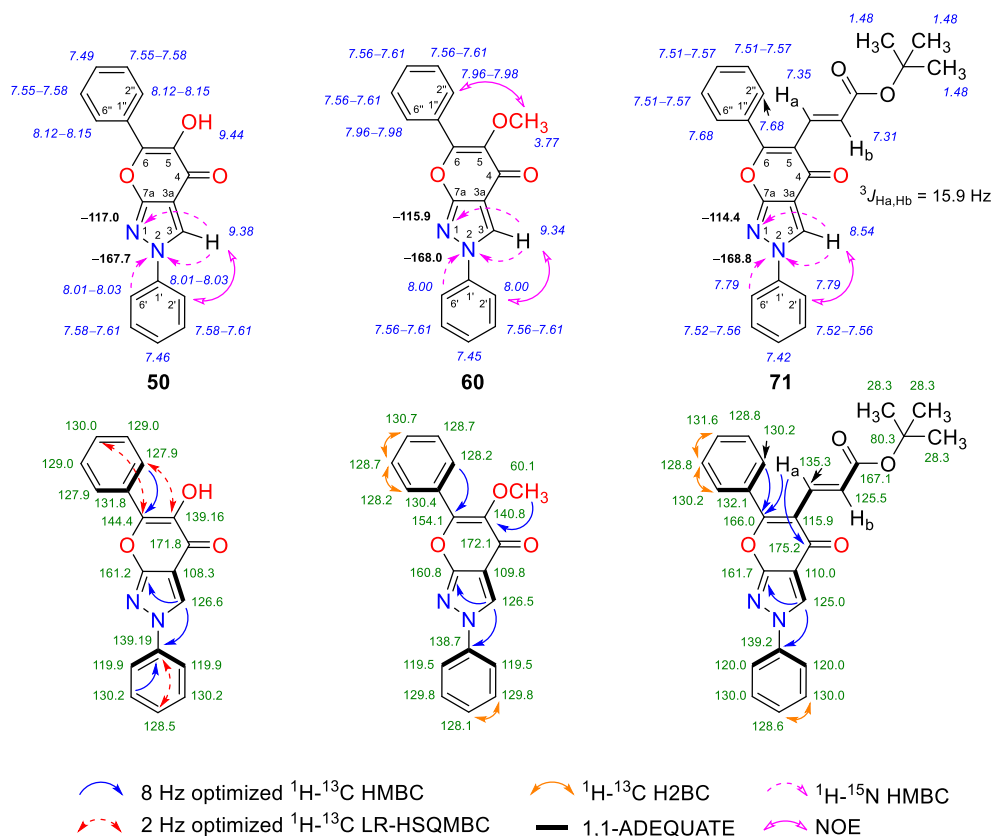


Fig. 5.4. Relevant ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C LR-HSQMBC, ^1H - ^{13}C H2BC, ^1H - ^{15}N HMBC, ^1H - ^1H NOESY, and 1,1-ADEQUATE correlations, as well as ^1H NMR (*italics*), ^{13}C NMR, and ^{15}N NMR (**bold**) chemical shifts of compounds **50** (DMSO- d_6), **60** (DMSO- d_6), and **71** (CDCl_3)

The hydroxyl group in the fifth position allowed compound **50** to be used in O-methylation and O-triflation reactions to form compounds **60** and **64**. The determination of the structure of compound **60** was performed following the same logic as for compounds **50**–**59**. Additionally, NOE interactions were observed between the methoxy group protons (δ 3.77 ppm) and the nearby phenyl group 2''(6'')-H protons (δ 7.96–7.98 ppm). The formation of the O-triflate **64** derivative was identified from the ^{13}C NMR spectrum, where the $-\text{CF}_3$ group was observed as a quartet at δ 118.2 ppm (q, $^1J_{\text{CF}} = 320.8$ Hz). Furthermore, the ^{19}F NMR spectrum

showed a chemical shift of $\delta -74.0$ ppm for the $-\text{CF}_3$ group, which is in good agreement with the literature data [175, 201].

The intermediate compound **64** participated in Pd-catalyzed reactions, and compounds **65–73** were obtained. The structures of these compounds were also clearly determined. For example, compound **71** was obtained as the *E*-isomer. The olefinic protons H_a ($\delta 7.35$ ppm) and H_b ($\delta 7.31$ ppm) of the vicinal bond, which appeared in the spectrum as an AB-spin-spin system of two doublets ($^3J_{\text{H}_a, \text{H}_b} = 15.9$ Hz), confirmed the *E*-configuration of the C=C double bond beyond reasonable doubt. The olefinic protons were easily identified, as only proton H_a showed long-range HMBC interactions with the nearby quaternary carbons C-4, C-5, and C-6 (Figure 5.4).

The NMR spectroscopic data of compound **57**, which has a pyridine ring in the 6-position, showed very similar chemical shifts in the pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one part as in the compounds of the **50–59** series. In the ^1H - ^{15}N HMBC spectrum, the "pyrrolic" N-2 ($\delta -166.9$ ppm) and "pyridinic" N-1 ($\delta -117.1$ ppm) nitrogen atoms from the pyrazole fragment were observed, and a new ^{15}N resonance at -62.2 ppm was also observed. Compound **57** participated in an alkylation reaction, and the newly formed methylpyridinium salt (compound **63**) was confirmed by using ^1H - ^{15}N HMBC and ^1H - ^1H NOESY spectral data. NOE interactions were observed between the methyl group protons ($\delta 4.39$ ppm) and the nearby pyridine ring 2''(6'')-H protons ($\delta 9.03$ ppm). These protons also had strong long-range interactions with the methylpyridinium ring nitrogen atom ($\delta -183.3$ ppm), and these interactions are in good agreement with the literature data [202].

In the case of compound **61**, which can exist in two forms, the ^1H - ^{15}N HMBC spectrum showed a new ^{15}N resonance position at $\delta -214.4$ ppm. Signals for ^1H and ^{13}C were also observed at positions 2'', 3'', 5'', and 6'', which, in this case, were broadened. The main information for determining the structures of compounds **57**, **61**, and **63** was obtained by thoroughly analyzing long-range interactions in ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C H2BC, and ^1H - ^{13}C LR-HSQMBC spectral data [203].

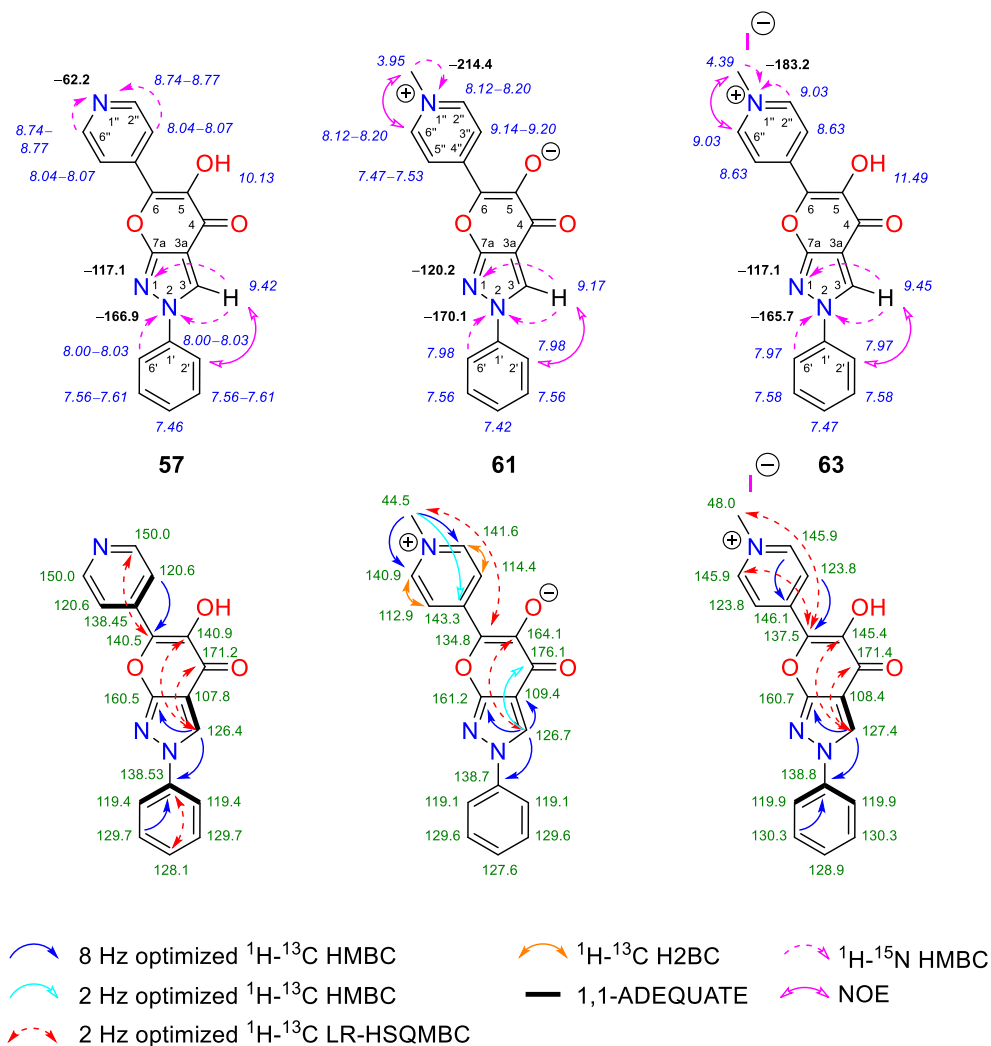
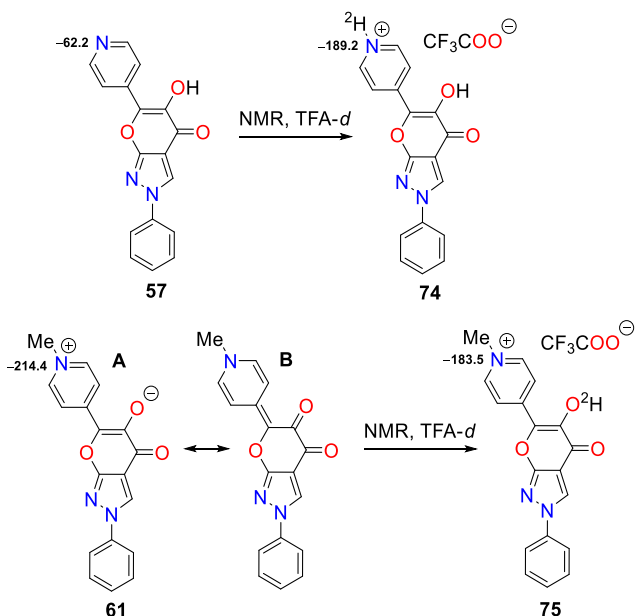


Fig. 5.5. Relevant ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C LR-HSQMBC, ^1H - ^{13}C H2BC, ^1H - ^{15}N HMBC, ^1H - ^1H NOESY, and 1,1-ADEQUATE correlations, as well as ^1H NMR (*italics*), ^{13}C NMR, and ^{15}N NMR (**bold**) chemical shifts of compounds **57** (DMSO- d_6), **61** (DMSO- d_6), and **63** (DMSO- d_6)

The experiment with compounds **57** and **61** was additionally conducted in TFA-*d* solution at 25 °C (Scheme 5.18) to convert these compounds into pyridinium and methylpyridinium acetates **74** and **75**, respectively. The ^{15}N NMR spectral data confirmed that the conversion of the compounds was successful, as "pyridine" type ^{15}N signals were observed at δ -189.2 ppm for compound **74** and at δ -183.2 ppm for compound **75**. This data aligns well with the ^{15}N signal of compound **61**. Moreover, in the case of compound **75**, no broadened ^1H and/or ^{13}C signals were observed at positions 2'', 3'', 5'', and 6''.



Scheme 5.18. ^{15}N NMR (**bold**) chemical shifts of compounds **57** (DMSO- d_6), **61** (DMSO- d_6), **74** (TFA- d), and **75** (TFA- d)

5.5. Single-Crystal X-ray Diffraction Analysis

The asymmetric molecular structure of compound **61** is presented in Figure 5.6a. The monocystal consists of compound **61** and incorporated methanol molecules. A hydrogen bond is formed between the methanol molecule and O(15) of compound **61** (H...O distance is 1.917 Å; see Appendix 1, Table P1). An intramolecular hydrogen bond is also observed between the enolate oxygen O(15) and the hydrogen atoms C(17)–H(17) (H...O distance is 2.207 Å). The main part of compound **61**, the pyrano[2,3-*c*]pyrazole moiety, is planar with phenyl and pyridin-4-yl- substituents at N(2) and C(6) positions, respectively. These substituents are slightly twisted from the main part's plane. The phenyl ring is tilted by about 10°, and the pyridine ring about 6° in the clockwise direction when viewed from the pyrano[2,3-*c*]pyrazole moiety. The N-methylpyridine group's N(19)–C(22) bond length is 1.4737(14) Å (Appendix 3, Table P3), and the C(17)–C(18) and C(20)–C(21) bond lengths are 1.3721(15) and 1.3633(16) Å, respectively, which is consistent with known bond lengths in N-methylpyridinium salts [204]. All atoms of the pyridine moiety lie in the same plane, as reported in the literature [205].

The bond lengths and angles of compound **61** are provided in Appendix 3, Table P3, and Appendix 4, Table P4. The carbonyl C=O bond length of the pyrano-4-one is 1.2265(14) Å, which is typical for ketones [206]. The C(5)–O(15) bond length [1.2723(13) Å] is shorter than a typical C–O single bond (~1.43 Å) [207] but longer than a typical C=O double bond (~1.23 Å) [208]. It is worth noting that the C(6)–O(7) bond length [1.4135(12) Å] is longer than O(7)–C(7a) [1.3387(12) Å]. The N(1)–N(2) and N(2)–C(3) bond lengths are 1.3839(12) and 1.3458(14) Å, respectively, which is consistent with known bond lengths in pyrazole compounds [209–212]. The sum of

the angles around the N(2) atom is 360°, which indicates that the sp² hybridized nitrogen atom adopts a trigonal planar geometry. The molecules in the crystal are arranged in columns composed of asymmetric units connected by hydrogen bonds (Figure 5.6b).

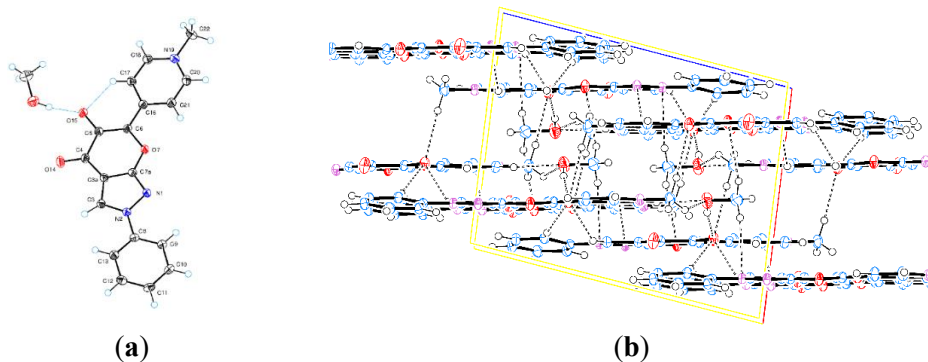


Fig. 5.6. ORTEP view of compound **61**: (a) asymmetric unit; (b) crystal cell and hydrogen bonds

5.6. UV Study of Flavonols

Over the past 20 years, a greater interest has been observed in the biological activity of flavonols (3-hydroxyflavones) and their noticeable fluorescence properties [213, 214]. From a photophysical perspective, the interest in these molecules focuses on the fact that they undergo an *Excited State Intramolecular Proton Transfer Process* (ESIPT), which results in the formation of two forms in the excited state [39, 215]. Therefore, in the course of conducting chemical reactions, it was decided to explore some fluorescent flavonols from a photophysical perspective, by analyzing the influence of substituents and solvents on the electron absorption, the proton transfer process, the fluorescence quantum yield, and the Stokes shift.

The optical properties of 5-hydroxy-2,6-diphenylpyrano[2,3-*c*]pyrazole-4(2*H*)-ones **50–57** were investigated by using UV-vis spectroscopy in various solvents, including polar protic (MeOH), polar aprotic (THF, DMF), and nonpolar (toluene) solvents (Figures 5.7a and 5.9a, Tables 5.5 and 5.6). Fluorimetric measurements were also conducted (Figures 5.7b and 5.9b, Tables 5.5 and 5.6).

The UV-vis electron absorption spectra of compounds **50** and **51** showed characteristic absorption maxima at wavelengths of 337 nm and 341 nm, respectively (Table 5.5, entries 1 and 2). The electron-donating substituents in the para position of the phenyl ring in compounds **52** and **53** led to a bathochromic shift of the absorption bands towards longer wavelengths. In compound **52**, the 4-methoxyphenyl substituent caused a shift of λ_{max} by 18 nm, whereas, in compound **53**, the 3,4-dimethoxyphenyl substituent caused a shift by 24 nm compared to compound **50** (Table 5.5, entries 3 and 4). A bathochromic shift with λ_{max} at 353 nm was also observed for compound **54** containing a naphthalene ring (Table 5.5, entry 5). Comparing compound **50** with analogs containing heterocyclic substituents such as thien-2-yl-, furan-3-yl-, and pyridin-4-yl- in place of the phenyl ring, a significant bathochromic shift was noted. Compounds **55**, **56**, and **57** exhibited intense absorption bands with λ_{max} at 365, 360, and 355 nm, respectively (Table 5.5, entries 6, 7, 8).

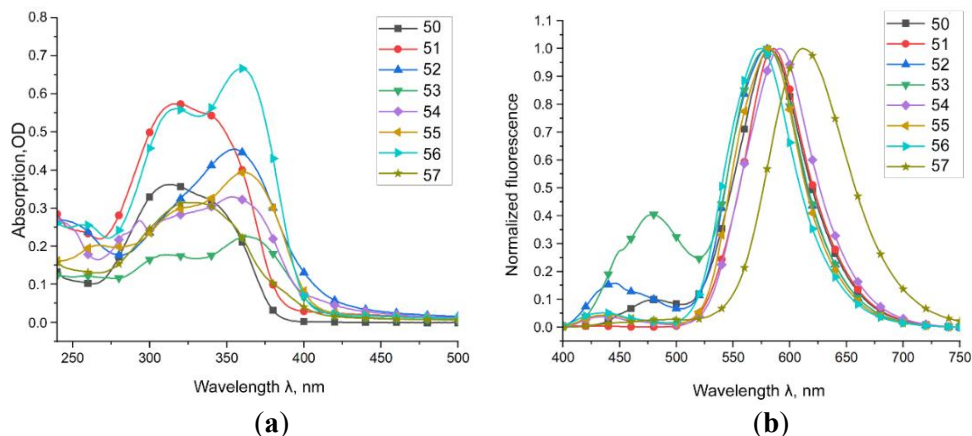


Fig. 5.7. (a) UV-vis absorption spectra of compounds **50–57** in MeOH; (b) fluorescence emission spectra ($\lambda_{\text{ex}} = 380 \text{ nm}$) of compounds **50–57** in MeOH

Table 5.5. Absorption (λ_{abs} of the absorption maxima and ϵ), fluorescence emission ($\lambda_{\text{em}}^{\text{N*}}$, $\lambda_{\text{em}}^{\text{T*}}$, ratio $I_{\text{N*}}/I_{\text{T*}}$ and quantum yield Φ_f) parameters, and Stokes shifts for compounds **50–57** in MeOH ($\lambda_{\text{ex}} = 380 \text{ nm}$)

Entry	Comp.	λ_{abs} (nm)	$\epsilon \times 10^3$ ($\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{N*}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{T*}}$ (nm)	$I_{\text{N*}}/I_{\text{T*}}$	Stokes Shift (nm)	Φ_f (%)
1	50	337sh	70.89	482	582	0.102	145	59.3
		311	78.45				245	
2	51	341sh	112.50	428	586	0.009	87	42.7
		317	119.51				245	
3	52	355	93.74	446	582	0.161	91	13.4
		320sh	66.27				227	
4	53	240	54.91	479	580	0.406	118	52.7
		361	43.82				219	
5	54	261	23.65	435	591	0.043	82	76.1
		353	70.76				238	
		321sh	60.39					
		310sh	57.42					
6	55	293	56.73	438	582	0.046	73	55.8
		245sh	55.59				217	
		365	80.34					
7	56	266	41.23	435	575	0.054	75	42.6
		360	138.88				215	
		317	116.75					
		260	53.16					

8	57	355sh 329	49.99 61.54	493	611	0.031	138 256	13.1
---	----	--------------	----------------	-----	-----	-------	------------	------

In the fluorescence spectra of compounds **50–57** in methanol, two well-distinguished fluorescence bands were observed at approximately 440 and 590 nm (Fig. 5.7b, Table 5.5). It is indicated in the literature that the fluorescence spectra of 3-hydroxyflavones exhibit dual emission due to the *Excited-State Intramolecular Proton Transfer* (ESIPT) [216–224]. Similarly, in compounds **50–57**, a proton transfer process (ESIPT) could occur, leading to the formation of two forms in the excited state: the normal (N^*) and tautomeric (ESIPT product, T^*) forms. For example, excitation of the **N-50** form induces the excited normal form N^* , which, through proton transfer, transforms into product T^* (Fig. 5.8).

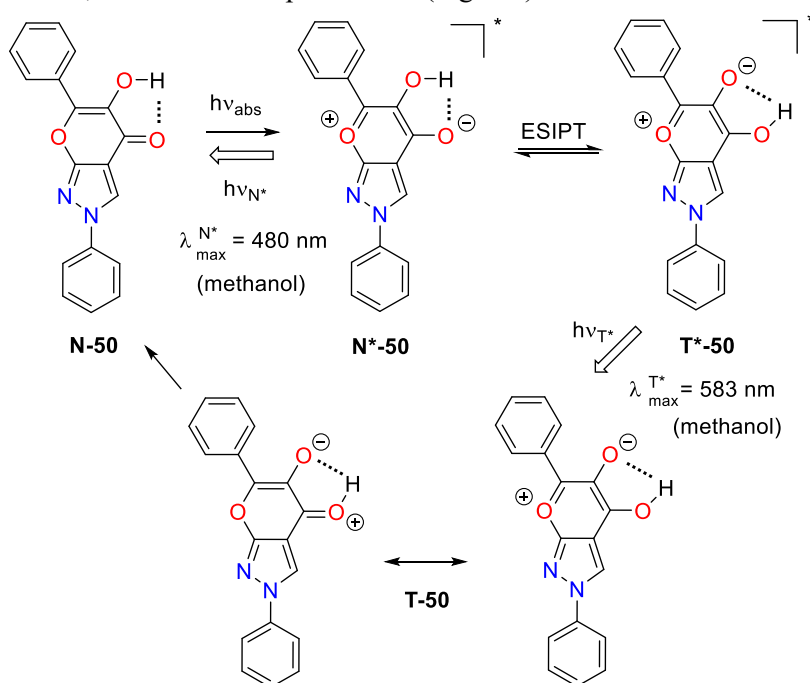


Fig. 5.8. Depiction of the ESIPT process in **50**

The measurements of the intensity ratio of I_{N^*}/I_{T^*} (Excited State Intramolecular Proton Transfer) in compounds **50–57** exhibiting ESIPT effects were used for relative detection. The substitution effect on the fluorescence intensity ratio I_{N^*}/I_{T^*} was observed within the group of compounds **50–57**. Compound **51** with a 4-chlorophenyl substituent, compared to the corresponding unmodified compound **50**, showed a I_{N^*}/I_{T^*} ratio reduced by about 11 times (Table 5.5, entry 2). Meanwhile, compounds **52** with a 4-methoxyphenyl substituent and **53** with a dimethoxyphenyl substituent exhibited increased I_{N^*}/I_{T^*} ratios, by approximately 1.6 and 4 times, respectively, compared to compound **50** (Table 5.5, entries 3, 4). Additionally, it was observed that the respective compounds **54–57**, where the phenyl group in compound **50** was

replaced with naphthalene-2-yl-, thien-2-yl-, furan-3-yl-, and pyridin-4-yl- groups, reduced the I_{N^*}/I_{T^*} ratio by about 2–3 times (Table 5.5, entries 5–8).

The fluorescence quantum yields (Φ_f) of compounds **50–57** in various solvents were measured by using the integrating sphere method. The obtained quantum yields depended on the structure of the compounds. The compound without substituents, **50**, had a quantum yield of 59.3%. Compound **52** with a 4-methoxyphenyl substituent exhibited a low quantum yield which did not exceed 14%. The highest Φ_f value (76.1%) was recorded for compound **54** which contains a naphthalene-2-aryl-substituent. Compounds **55**, **56**, and **57**, containing thien-2-yl-, furan-3-yl-, and pyridin-4-yl- groups, respectively, had quantum yields of 55.8%, 42.6%, and 13.1%. It is important to note that the molecule of 3-hydroxyflavone did not exhibit high quantum yields in methanol ($\Phi_f = 3\%$) and DMF ($\Phi_f = 1.3\%$) [219].

Furthermore, the electronic absorption spectra of compounds **50–57** in a polar aprotic solvent, THF, were measured. The data showed that the maximum absorption band was between 339–362 nm (Fig. 5.9a, Table 5.6, entries 1–8). The fluorescence spectra of these compounds ($\lambda_{ex} = 380$ nm), similar to those in methanol, displayed two emission bands at around 441 nm and 591 nm (Fig. 5.9b, Table 5.6, entries 1–8). However, for compound **50** in THF, aprotic solvent, it was observed that the N^* band was very weak compared to the T^* band. Compounds **52–56**, especially those with methoxy groups, in THF solutions, compared to methanol solutions, showed significantly reduced I_{N^*}/I_{T^*} ratios, while compound **51** with a 4-chlorophenyl substituent maintained a similar I_{N^*}/I_{T^*} ratio. The suppression of ESIPT reactions in protic solvents in 3-hydroxyflavones is associated with the formation of intermolecular hydrogen bonds which inhibit the necessary intramolecular hydrogen bond migration in the ESIPT reaction [217, 222]. However, compound **57**, containing a pyridine substituent, had an increased I_{N^*}/I_{T^*} ratio of 0.221 compared to the data obtained from a methanol solution of 0.031. This may indicate that the proton in the molecule shifted to pyridine instead of the carbonyl group. In this case, the pyridin-4-yl substituent suppresses the proton transfer process (ESIPT).

The fluorescence spectrum of compound **50** in a polar aprotic solvent, DMF, also had two fluorescence bands at 428 nm and 589 nm. The I_{N^*}/I_{T^*} ratio of these bands was 0.009 (Fig. 5.9b, Table 5.6, entry 9). Meanwhile, in toluene, this compound also exhibited two fluorescence bands at 430 and 589 nm and had a slightly lower I_{N^*}/I_{T^*} ratio of 0.004 (Fig. 5.9b, Table 5.6, entry 10).

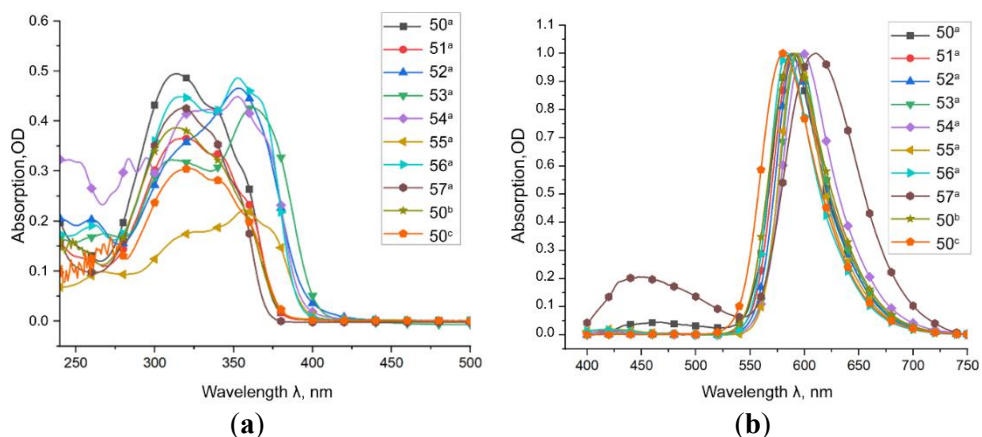


Fig. 5.9. (a) UV-vis absorption spectra of compounds **50–57** in aprotic solvents; (b) fluorescence emission spectra ($\lambda_{\text{ex}} = 380$ nm) of compounds **50–57** in aprotic solvents (^a THF, ^b DMF, and ^c toluene)

Table 5.6. Absorption (λ_{abs} absorption maxima and ϵ), fluorescence emission ($\lambda^{\text{N*}}_{\text{em}}$, $\lambda^{\text{T*}}_{\text{em}}$, ratio $I_{\text{N*}}/I_{\text{T*}}$, and quantum yield Φ_f) parameters, and Stokes shifts for **50–57** in aprotic solvents (^a THF, ^b DMF, and ^c toluene) ($\lambda_{\text{ex}} = 380$ nm)

Entry	Comp.	λ_{abs} (nm)	$\epsilon \times 10^3$ ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	$\lambda^{\text{N*}}_{\text{em}}$ (nm)	$\lambda^{\text{T*}}_{\text{em}}$ (nm)	$I_{\text{N*}}/I_{\text{T*}}$	Stokes shift (nm)	Φ_f (%)
1	50 ^a	339sh	58.67	466	588	0.014	127	59.2
		315	69.15				249	
2	51 ^a	339	49.24	428	590	0.019	89	75.5
		317	53.74				251	
		240	22.77					
3	52 ^a	353	69.71	428	591	0.005	75	19.2
		318sh	52.84				238	
		260	30.30					
4	53 ^a	362	58.61	429	594	0.006	67	39.6
		311	44.19				232	
		268	23.99					
5	54 ^a	352	63.18	416	598	0.012	64	50.6
		334sh	59.61				246	
		295	46.02					
6	55 ^a	357	35.90	423	593	0.023	66	41.2
		327sh	28.75				236	
		266	15.87					
7	56 ^a	352	82.58	421	584	0.020	69	55.0
		317	75.99				232	
		262	32.57					

8	57^a	351sh	40.75	442	610	0.221	91	30.1
		335sh	57.39				259	
		319	64.62					
9	50^b	338sh	64.22	428	589	0.009	90	45.5
		315	75.82				252	
10	50^c	357sh	43.31	430	581	0.004	73	67.7
		338	57.48				224	
		322	62.27					

The electronic absorption spectrum of compound **60** with a methoxy substituent in the fifth position closely resembled the spectrum of its analogue, compound **65**. The absorption maximum for compound **60** was at 306 nm, while, for **65**, it was at 302 nm (Fig. 5.10a). In the fluorescence spectrum, compound **60** exhibited two emission bands at 475 and 582 nm, but the quantum yield was close to 0 ($\Phi_f < 0.1\%$). Ormson et al. reported that the quantum yield of 3-hydroxyflavones is much higher than that of the corresponding methoxy-substituted analogs, and they also observed a longer fluorescence lifetime [225].

The UV-vis absorption and fluorescence emission spectra in the THF solution were investigated for 5-substituted 2,6-diphenylpyrano[2,3-*c*]pyrazole-4(2*H*)-ones **65**, **71**, and **72** (Fig. 5.10, Table 5.7). The absorption maximum for compounds **65**, **71**, and **72** ranged from 297 to 302 nm. Upon exciting compounds, **65**, **71**, and **72** in THF solution at a wavelength of 340 nm, the fluorescence emission maximum (λ_{em}) was around 593–603 nm, although the fluorescence was weak (Fig. 5.10, Table 5.7). Compound **62**, obtained from 2,6-diphenylpyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one with a 5-phenyl substituent, had a low fluorescence quantum yield ($\Phi_f = 1\%$) (Table 5.7, entry 2). The Φ_f values for compounds **65** and **72** were close to 0 (Table 5.7, entries 3, 4). All compounds **65**, **71**, and **72** exhibited very high Stokes shift values, approximately $\Delta\nu = 300$ nm.

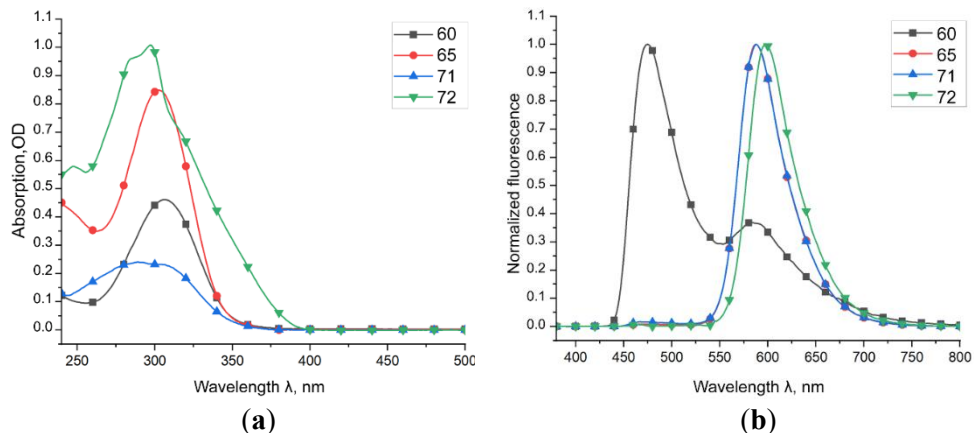


Fig. 5.10. (a) UV-vis absorption spectra of compounds **60**, **65**, **71**, and **72** in THF solvent; (b) fluorescence emission spectra ($\lambda_{ex} = 340$ nm) of compounds **60**, **65**, **71**, and **72** in THF solvent

Table 5.7. Absorption (λ_{abs} absorption maxima and ϵ), fluorescence emission (λ_{em} , and quantum yield Φ_f) parameters, and Stokes shifts for **60**, **65**, **71**, and **72** in THF solvent ($\lambda_{\text{ex}} = 340$ nm)

Entry	Comp.	λ_{abs} (nm)	$\epsilon \times 10^3$ ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	λ_{em} (nm)	Stokes shift (nm)	Φ_f (%)
1	60	306	62.75	475	169	<0.1
				582	276	
2	65	302	110.31	593	291	1
3	71	302sh	28.02	593	291	<0.1
4	72	297	118.62	603	307	<0.1

The UV-vis spectra of compounds **61** and **63** were also investigated. The absorption maxima for both compounds in THF solution were identical at 528 nm (Fig. 5.11, Table 5.8). The versatility of pyrano and zwitterionic chromophores in various derivatives is well-documented in synthesis and material applications [226–228].

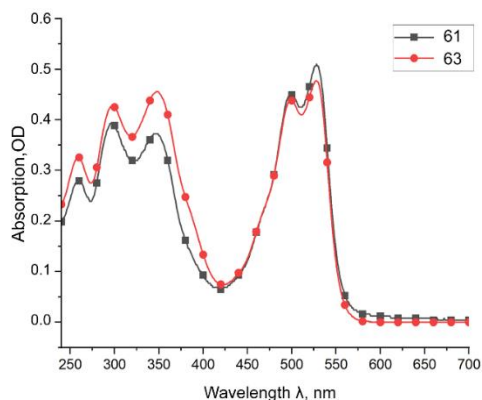


Fig. 5.11. UV–vis electronic absorption spectra of compounds **61** and **63** in THF

Table 5.8. Absorption (λ_{abs} absorption maxima and ϵ) of compounds **63** and **65** in THF

Entry	Comp.	λ_{abs} (nm)	$\epsilon \times 10^3$ ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)
1	61	528	0.55
		499	0.48
		346	0.39
		299	0.42
		261	0.30
2	63	528	0.54
		499	0.49
		348	0.52
		297	0.49
		261	0.37

5.7. Summary of Results and Discussion

In this study, it has been reported that new heterocyclic chalcones were synthesized from 4-formyl- or 4-acetyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ols and corresponding acetophenones or carbonyl compounds by using the conditions of the Claisen–Schmidt reaction. Various NMR analysis methods were employed to determine that all the resulting compounds had the *E* configuration. Additionally, the conformations of (2*E*)-3-aryl-1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-ones, (*E*)-1-aryl-3-[(3-benziloxy)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl]prop-2-en-1-ones, and their analogues were indisputably demonstrated.

The synthesized heterocyclic chalcones were then used in reactions with hydroxylamine to form the corresponding cyclic structures. Furthermore, conducting the reaction of (2*E*)-1-(3-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one with *N*-hydroxy-4-toluenesulfonamide yielded a regioselective product, 5-(3-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-phenyl-1,2-oxazole. To determine the complete structures of pyrazole-oxazoles, a reaction with hydroxylamino hydrochloride bearing a labeled nitrogen atom was performed.

In further studies, the newly synthesized heteroaromatic chalcones participated in the Algar–Flynn–Oyamada reaction by yielding new pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives. The hydroxyl group at the 5-position of 6-(hetero)aryl-2-phenyl-5-hydroxypyran[2,3-*c*]pyrazole-4-(2*H*)-ones allowed these compounds to be used in the subsequent reactions. Conducting alkynylation reactions with 5-hydroxy-2-phenyl-6-(pyridin-4-yl)pyrano[2,3-*c*]pyrazole-4(2*H*)-one and 2-phenyl-5-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)pyrano[2,3-*c*]pyrazole-4(2*H*)-one resulted in new zwitterionic pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives. Precise determination of the structure of 2-phenyl-6-(1-methylpyridin-1-ium-4-yl)-4-oxo-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-olate was carried out by using X-ray diffraction analysis. Subsequently, conducting Pd-catalyzed reactions via intermediates of 2,6-diphenyl-4-oxo-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-yltrifluoromethanesulfonates yielded variously 5-substituted pyrano[2,3-*c*]pyrazole-4(2*H*)-ones.

Finally, studies of the photophysical properties were conducted on well-fluorescent flavonol derivatives in various protonic and aprotic solvents.

MAIN RESULTS AND CONCLUSIONS

1. Reactions were conducted by using Claisen–Schmidt conditions with 4-formyl- or 4-acetyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ols and the corresponding acetophenones or carbonyl compounds. It has been determined that:
 - a. all newly formed compounds exhibited the *E* configuration. Utilizing NMR methods such as ¹H-¹³C HMBC, ¹H-¹³C H2BC, ¹H-¹⁵N HMBC, ¹H-¹H NOESY, and 1,1-ADEQUATE allowed for the determination of the conformation of (2*E*)-3-aryl-1-(1-phenyl-3-hydroxy-1*H*-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-ones and their analogs, as well as (*E*)-1-aryl-3-[(3-benzyloxy)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl]prop-2-en-1-ones and their analogs.
2. Reactions were performed for the coupling of (*E*)-1-(3-hydroxy-, methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(hetero)arylprop-2-en-1-ones with hydroxylamine. New compounds 5-(1-phenyl-3-methoxy-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2-oxazoles and 4-(5-allyl-1,2-oxazol-3-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ols, as well as 3-(4-aryl)-5-(1-phenyl-3-methoxy-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2-oxazoles have been obtained, and it has been determined that:
 - a. the heteroaromatic chalcone structure is a suitable precursor in coupling reactions with hydroxylamine to form the corresponding cyclic structures.
 - b. during the reaction, a regioselective product 5-(1-phenyl-3-methoxy-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-phenyl-1,2-oxazole is formed between (2*E*)-1-(1-phenyl-3-methoxy-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one and *N*-hydroxy-4-toluenesulfonamide.
 - c. by employing nitrogen-labeled ¹⁵N-hydroxylamine hydrochloride, an inseparable mixture of regioisomers was formed at a ratio of 9:1. The products of this reaction unequivocally facilitated the identification of the formed pyrazole-isoxazole structures.
3. It has been determined that (*E*)-1-(3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(hetero)arylprop-2-en-1-ones can be utilized in the AFO reaction to obtain new 6-(hetero)aryl-5-hydroxy-2-phenylpyran-[2,3-*c*]pyrazole-4(2*H*)-ones in good yields. Upon examining the properties of the newly obtained compounds, it has been found that:
 - a. the hydroxyl group at the 5-position of pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one can be used for compound modification. In this manner, a new compound, 2,6-diphenyl-5-methoxypyran[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one, has been obtained. Furthermore, by reacting with compounds 5-hydroxy-2-phenyl-6-(pyridin-4-yl)pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one and 5-hydroxy-2-phenyl-6-(pyridin-3-yl)pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one, novel zwitterionic pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives have been formed.

The compound 6-(1-methylpyridin-1-ium-4-yl)-4-oxo-2-phenyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-olate was subjected to X-ray crystallography analysis. The analysis revealed that:

- b. the monocystal consists of the above mentioned compound and intercalated methanol molecules.
 - c. the main part of pyrano[2,3-*c*]pyrazole is flat, with phenyl and pyridin-4-yl substituents at positions N(2) and C(6), respectively. These substituents are slightly distorted from the plane of the main part.
 - d. the phenyl ring is turned by approximately 10° and the pyridinyl ring for approximately 6° counterclockwise when looking outward from the pyrano[2,3-*c*]pyrazole moiety.
 - e. the bond length of the N(19)–C(22) bond in the N-methylpyridine group is 1.4737 (14) Å.
4. Eight new 5-substituted pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one derivatives have been synthesized, and it has been determined that 6-aryl-2-phenyl-5-hydroxypyran[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-ones can participate in Pd-catalyzed reactions via intermediates of 2,6-diphenyl-4-oxo-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-yl trifluoromethanesulfonates.
5. The photophysical properties of 5-hydroxy-2,6-diphenylpyrano[2,3-*c*]pyrazole-4(2*H*)-ones, 5-substituted 2,6-diphenylpyrano[2,3-*c*]pyrazole-4(2*H*)-ones, 2-phenyl-6-(1-methylpyridin-1-ium-4-yl)-4-oxo-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-olate and 4-(5-hydroxy-2-phenyl-4-oxo-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-6-yl)-1-methylpyridin-1-ium iodide have been investigated. It has been revealed that:
- a. 5-hydroxy-2,6-diphenylpyrano[2,3-*c*]pyrazole-4(2*H*)-ones exhibited absorption maxima at 337 nm and 341 nm. Additionally, these compounds showed two well-distinguished fluorescence bands at approximately 440 nm and 590 nm, attributed to Excited-State Intramolecular Proton Transfer (ESIPT). The Stokes shifts for these compounds were around 220 nm and 250 nm in wavelength.
 - b. in compounds exhibiting the ESIPT effect, the fluorescence intensity ratio of the N* and T* bands, I_{N^*}/I_{T^*} , depends on the substituents on the phenyl ring, and the highest ratio was determined for 5-hydroxy-2-phenyl-6-(3,4-dimethoxyphenyl)pyran[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one compared to 5-hydroxy-2,6-diphenyl-pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one in the methanol solvent.
 - c. the fluorescence spectrum of the compound 2,6-diphenyl-5-methoxypyran[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one exhibited two emission bands at 475 and 582 nm, although the quantum yield was close to 0.

- d. compounds of 2,5,6-triphenylpyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one, *tert*-butyl (2*E*)-3-(2,6-diphenyl-4-oxo-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-yl)prop-2-enoate, and 2,6-diphenyl-5-(phenylethynyl)pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one exhibited absorption maxima in the range of 297 to 302 nm. Upon excitation of these compounds in THF solution at 340 nm, the fluorescence emission maximum (λ_{em}) was around 593–603 nm.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Zhou, B., Xing, C.: Diverse Molecular Targets for Chalcones with Varied Bioactivities. *Med Chem (Los Angeles)*. 5, 388–404 (2015). <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000291>
2. Batovska, D.I., Todorova, I.T.: Trends in utilization of the pharmacological potential of chalcones. *Curr Clin Pharmacol*. 5, 1–29 (2010). <https://doi.org/10.2174/157488410790410579>
3. Sahu, N.K., Balbhadra, S.S., Choudhary, J., Kohli, D. V: Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Curr Med Chem*. 19, 209–225 (2012). <https://doi.org/10.2174/092986712803414132>
4. Singh, P., Anand, A., Kumar, V.: Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review. *Eur J Med Chem*. 85, 758–777 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.033>
5. Karthikeyan, C., Moorthy, N.S.H.N., Ramasamy, S., Vanam, U., Manivannan, E., Karunakaran, D., Trivedi, P.: Advances in chalcones with anticancer activities. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 10, 97–115 (2015). <https://doi.org/10.2174/1574892809666140819153902>
6. Modzelewska, A., Pettit, C., Achanta, G., Davidson, N.E., Huang, P., Khan, S.R.: Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives. *Bioorg Med Chem*. 14, 3491–5 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.01.003>
7. Dinkova-Kostova, A.T., Abeygunawardana, C., Talalay, P.: Chemoprotective properties of phenylpropenoids, bis(benzylidene)cycloalkanones, and related Michael reaction acceptors: correlation of potencies as phase 2 enzyme inducers and radical scavengers. *J Med Chem*. 41, 5287–96 (1998). <https://doi.org/10.1021/jm980424s>
8. Wattenberg, L.W., Coccia, J.B., Galbraith, A.R.: Inhibition of carcinogen-induced pulmonary and mammary carcinogenesis by chalcone administered subsequent to carcinogen exposure. *Cancer Lett*. 83, 165–9 (1994). [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(94\)90314-x](https://doi.org/10.1016/0304-3835(94)90314-x)
9. Wang, G., Liu, W., Gong, Z., Huang, Y., Li, Y., Peng, Z.: Synthesis, biological evaluation, and molecular modelling of new naphthalene-chalcone derivatives as potential anticancer agents on MCF-7 breast cancer cells by targeting tubulin colchicine binding site. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 35, 139–144 (2020). <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1690479>
10. Ram, V.J., Saxena, A.S., Srivastava, S., Chandra, S.: Oxygenated chalcones and bischalcones as potential antimalarial agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 10, 2159–2161 (2000). [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(00\)00409-1](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(00)00409-1)
11. Valla, A., Valla, B., Cartier, D., Le Guillou, R., Labia, R., Florent, L., Charneau, S., Schrevel, J., Potier, P.: New syntheses and potential antimalarial activities of new “retinoid-like chalcones”. *Eur J Med Chem*. 41, 142–146 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2005.05.008>
12. Kidwai, M., Sapra, P., Misra, P., Saxena, R.K., Singh, M.: Microwave assisted solid support synthesis of novel 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazepines as potent antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem*. 9, 217–220 (2001). [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(00\)00245-5](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(00)00245-5)
13. Zhang, J., Ji, F.-J., Gu, Y., Zhang, X.-Y., Qiao, S.-X.: Chalcones derivatives as potent Cell division cycle 25B phosphatase inhibitors. *Pharmacol Rep*. 66, 515–519 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2013.08.016>
14. Chen, M., Zhai, L., Christensen, S.B., Theander, T.G., Kharazmi, A.: Inhibition of fumarate reductase in *Leishmania major* and *L. donovani* by chalcones.

Antimicrob Agents Chemother. 45, 2023–2029 (2001).

<https://doi.org/10.1128/AAC.45.7.2023-2029.2001>

15. Ballesteros, J.F., Sanz, M.J., Ubeda, A., Miranda, M.A., Iborra, S., Payá, M., Alcaraz, M.J.: Synthesis and pharmacological evaluation of 2'-hydroxychalcones and flavones as inhibitors of inflammatory mediators generation. *J Med Chem.* 38, 2794–2797 (1995). <https://doi.org/10.1021/jm00014a032>
16. Lee, S.H., Seo, G.S., Kim, J.Y., Jin, X.Y., Kim, H.-D., Sohn, D.H.: Heme oxygenase 1 mediates anti-inflammatory effects of 2',4',6'-tris(methoxymethoxy) chalcone. *Eur J Pharmacol.* 532, 178–186 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.01.005>
17. Cheenpracha, S., Karalai, C., Ponglimanont, C., Subhadhirasakul, S., Tewtrakul, S.: Anti-HIV-1 protease activity of compounds from *Boesenbergia pandurata*. *Bioorg Med Chem.* 14, 1710–1714 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.10.019>
18. Acharjee, S., Maity, T.K., Samanta, S., Mana, S., Chakraborty, T., Singha, T., Mondal, A.: Antihyperglycemic activity of chalcone based novel 1-{3-[3-(substituted phenyl) prop-2-enoyl] phenyl} thioureas. *Synth Commun.* 48, 3015–3024 (2018). <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1539178>
19. Nerya, O., Musa, R., Khatib, S., Tamir, S., Vaya, J.: Chalcones as potent tyrosinase inhibitors: the effect of hydroxyl positions and numbers. *Phytochemistry.* 65, 1389–1395 (2004). <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2004.04.016>
20. Hassan, G.S., Abou-Seri, S.M., Kamel, G., Ali, M.M.: Celecoxib analogs bearing benzofuran moiety as cyclooxygenase-2 inhibitors: Design, synthesis and evaluation as potential anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem.* 76, 482–493 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.02.033>
21. Friedrich, G.: Determination of lonazolac and its hydroxy and O-sulfated metabolites by on-line sample preparation liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Chromatography B.* 766, 295–305 (2002). [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(01\)00514-X](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(01)00514-X)
22. Sun, H.-Y., Ji, F.-Q.: A molecular dynamics investigation on the crizotinib resistance mechanism of C1156Y mutation in ALK. *Biochem Biophys Res Commun.* 423, 319–324 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.05.120>
23. Kapadia, G.J., Tokuda, H., Sridhar, R., Balasubramanian, V., Takayasu, J., Bu, P., Enjo, F., Takasaki, M., Konoshima, T., Nishino, H.: Cancer chemopreventive activity of synthetic colorants used in foods, pharmaceuticals and cosmetic preparations. *Cancer Lett.* 129, 87–95 (1998). [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(98\)00087-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(98)00087-1)
24. Uslaner, J.M., Parmentier-Batteur, S., Flick, R.B., Surles, N.O., Lam, J.S.H., McNaughton, C.H., Jacobson, M.A., Hutson, P.H.: Dose-dependent effect of CDPPB, the mGluR5 positive allosteric modulator, on recognition memory is associated with GluR1 and CREB phosphorylation in the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuropharmacology.* 57, 531–538 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.022>
25. Hampp, C., Hartzema, A.G., Kauf, T.L.: Cost-Utility Analysis of Rimonabant in the Treatment of Obesity. *Value in Health.* 11, 389–399 (2008). <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00281.x>
26. Spitz, I.M., Novis, B.H., Ebert, R., Trestian, S., LeRoith, D., Creutzfeldt, W.: Betazole-induced GIP secretion is not mediated by gastric HCl. *Metabolism.* 31, 380–382 (1982). [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(82\)90114-7](https://doi.org/10.1016/0026-0495(82)90114-7)

27. McDonald, E., Jones, K., Brough, P., Drysdale, M., Workman, P.: Discovery and Development of Pyrazole-Scaffold Hsp90 Inhibitors. *Curr Top Med Chem.* 6, 1193–1203 (2006). <https://doi.org/10.2174/156802606777812086>
28. Lamberth, C.: Pyrazole Chemistry in Crop Protection. *Heterocycles.* 71, 1467–1502 (2007). <https://doi.org/10.3987/REV-07-613>
29. Navarro, J.A.R., Lippert, B.: Simple 1:1 and 1:2 complexes of metal ions with heterocycles as building blocks for discrete molecular as well as polymeric assemblies. *Coord Chem Rev.* 222, 219–250 (2001). [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(01\)00390-3](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(01)00390-3)
30. Klingele, J., Dechert, S., Meyer, F.: Polynuclear transition metal complexes of metal···metal-bridging compartmental pyrazolate ligands. *Coord Chem Rev.* 253, 2698–2741 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.03.026>
31. Tigreros, A., Portilla, J.: Recent progress in chemosensors based on pyrazole derivatives. *RSC Adv.* 10, 19693–19712 (2020). <https://doi.org/10.1039/D0RA02394A>
32. Götzinger, A.C., Theßeling, F.A., Hoppe, C., Müller, T.J.J.: One-Pot Coupling–Coupling–Cyclocondensation Synthesis of Fluorescent Pyrazoles. *J Org Chem.* 81, 10328–10338 (2016). <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01326>
33. Smith, G.J., Markham, K.R.: Tautomerism of flavonol glucosides: relevance to plant UV protection and flower colour. *J Photochem Photobiol A Chem.* 118, 99–105 (1998). [https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(98\)00354-2](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(98)00354-2)
34. Kashyap, D., Mittal, S., Sak, K., Singhal, P., Tuli, H.S.: Molecular mechanisms of action of quercetin in cancer: recent advances. *Tumor Biology.* 37, 12927–12939 (2016). <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5184-x>
35. Pal, H.C., Diamond, A.C., Strickland, L.R., Kappes, J.C., Katiyar, S.K., Elmets, C.A., Athar, M., Afaq, F.: Fisetin, a dietary flavonoid, augments the anti-invasive and anti-metastatic potential of sorafenib in melanoma. *Oncotarget.* 7, 1227–1241 (2016). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6237>
36. Ren, R., Shi, C., Cao, J., Sun, Y., Zhao, X., Guo, Y., Wang, C., Lei, H., Jiang, H., Ablat, N., Xu, J., Li, W., Ma, Y., Qi, X., Ye, M., Pu, X., Han, H.: Neuroprotective Effects of A Standardized Flavonoid Extract of Safflower Against Neurotoxin-Induced Cellular and Animal Models of Parkinson’s Disease. *Sci Rep.* 6, 22135 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep22135>
37. Chen, P., Cao, Y., Bao, B., Zhang, L., Ding, A.: Antioxidant capacity of *Typha angustifolia* extracts and two active flavonoids. *Pharm Biol.* 55, 1283–1288 (2017). <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1300818>
38. Gao, J., Chen, G., He, H., Liu, C., Xiong, X., Li, J., Wang, J.: Therapeutic Effects of Breviscapine in Cardiovascular Diseases: A Review. *Front Pharmacol.* 8, (2017). <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00289>
39. Guharay, J., Sengupta, B., Sengupta, P.K.: Protein-flavonol interaction: Fluorescence spectroscopic study. *Proteins: Structure, Function, and Genetics.* 43, 75–81 (2001). [https://doi.org/10.1002/1097-0134\(20010501\)43:2<75::AID-PROT1019>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0134(20010501)43:2<75::AID-PROT1019>3.0.CO;2-7)
40. Sentchouk, V. V., Bondaryuk, E. V.: Fluorescent analysis of interaction of flavonols with hemoglobin and bovine serum albumin. *J Appl Spectrosc.* 74, 731–737 (2007). <https://doi.org/10.1007/s10812-007-0117-5>
41. v. Kostanecki, St., Tambor, J.: Ueber die sechs isomeren Monooxybenzalacetophenone (Monooxychalkone). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* 32, 1921–1926 (1899). <https://doi.org/10.1002/cber.18990320293>

42. 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.* 3, 335–339 (2002). [https://doi.org/10.1016/S1566-7367\(02\)00137-1](https://doi.org/10.1016/S1566-7367(02)00137-1)
43. Raut, N.A., Dhore, P.W., Saoji, S.D., Kokare, D.M.: Selected Bioactive Natural Products for Diabetes Mellitus. Presented at the (2016)
44. Yang, E.B., Zhang, K., Cheng, L.Y., Mack, P.: Butein, a specific protein tyrosine kinase inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 245, 435–438 (1998). <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8452>
45. Yang, E.B., Guo, Y.J., Zhang, K., Chen, Y.Z., Mack, P.: Inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase by chalcone derivatives. *Biochim Biophys Acta.* 1550, 144–52 (2001). [https://doi.org/10.1016/s0167-4838\(01\)00276-x](https://doi.org/10.1016/s0167-4838(01)00276-x)
46. Washiyama, M., Sasaki, Y., Hosokawa, T., Nagumo, S.: Anti-inflammatory constituents of Sappan Lignum. *Biol Pharm Bull.* 32, 941–4 (2009). <https://doi.org/10.1248/bpb.32.941>
47. Fu, L., Huang, X., Lai, Z., Hu, Y., Liu, H., Cai, X.: A New 3-Benzylchroman Derivative from Sappan Lignum (*Caesalpinia sappan*). *Molecules.* 13, 1923–1930 (2008). <https://doi.org/10.3390/molecules13081923>
48. Qiu, R.-L., Li, L., Zhu, M.-H., Liu, J.: Study on the chemical constituents of *Psoralea corylifolia*. *Zhong Yao Cai.* 34, 1211–3 (2011)
49. de Castro, C.C.B., Costa, P.S., Laktin, G.T., de Carvalho, P.H.D., Geraldo, R.B., de Moraes, J., Pinto, P.L.S., Couri, M.R.C., Pinto, P. de F., Da Silva Filho, A.A.: Cardamonin, a schistosomicidal chalcone from *Piper aduncum* L. (Piperaceae) that inhibits *Schistosoma mansoni* ATP diphosphohydrolase. *Phytomedicine.* 22, 921–928 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.06.009>
50. Mdee, L.K., Yeboah, S.O., Abegaz, B.M.: Rhuschalcones II–VI, five new bichalcones from the root bark of *Rhus pyroides*. *J Nat Prod.* 66, 599–604 (2003). <https://doi.org/10.1021/np020138q>
51. Wang, Y., Curtis-Long, M.J., Lee, B.W., Yuk, H.J., Kim, D.W., Tan, X.F., Park, K.H.: Inhibition of tyrosinase activity by polyphenol compounds from *Flemingia philippinensis* roots. *Bioorg Med Chem.* 22, 1115–1120 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.12.047>
52. Zhang, X.-J., Li, L.-Y., Wang, S.-S., Que, S., Yang, W.-Z., Zhang, F.-Y., Gong, N.-B., Cheng, W., Liang, H., Ye, M., Jia, Y.-X., Zhang, Q.-Y.: Oxyfadichalcones A–C: three chalcone dimers fused through a cyclobutane ring from Tibetan medicine *Oxytropis falcata* Bunge. *Tetrahedron.* 69, 11074–11079 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.11.018>
53. Kreuzaler, F., Hahlbrock, K.: Enzymatic synthesis of aromatic compounds in higher plants: formation of naringenin (5,7,4'-trihydroxyflavanone) from p-coumaroyl coenzyme A and malonyl coenzyme A. *FEBS Lett.* 28, 69–72 (1972). [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(72\)80679-3](https://doi.org/10.1016/0014-5793(72)80679-3)
54. Fischer, S.: Chalcone synthase in the liverwort *Marchantia polymorpha*. *Phytochemistry.* 39, 1007–1012 (1995). [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(95\)00097-Q](https://doi.org/10.1016/0031-9422(95)00097-Q)
55. Yamazaki, Y., Suh, D.Y., Sitthithaworn, W., Ishiguro, K., Kobayashi, Y., Shibuya, M., Ebizuka, Y., Sankawa, U.: Diverse chalcone synthase superfamily enzymes from the most primitive vascular plant, *Psilotum nudum*. *Planta.* 214, 75–84 (2001). <https://doi.org/10.1007/s004250100586>

56. Austin, M.B., Noel, J.P.: The chalcone synthase superfamily of type III polyketide synthases. *Nat Prod Rep.* 20, 79–110 (2003). <https://doi.org/10.1039/b100917f>
57. Abe, I., Watanabe, T., Morita, H., Kohno, T., Noguchi, H.: Engineered biosynthesis of plant polyketides: manipulation of chalcone synthase. *Org Lett.* 8, 499–502 (2006). <https://doi.org/10.1021/ol052912h>
58. Abe, I., Morita, H.: Structure and function of the chalcone synthase superfamily of plant type III polyketide synthases. *Nat Prod Rep.* 27, 809–838 (2010). <https://doi.org/10.1039/b909988n>
59. Flores-Sanchez, I.J., Verpoorte, R.: PKS activities and biosynthesis of cannabinoids and flavonoids in *Cannabis sativa* L. plants. *Plant Cell Physiol.* 49, 1767–1782 (2008). <https://doi.org/10.1093/pcp/pcn150>
60. Flores-Sanchez, I.J., Verpoorte, R.: Plant polyketide synthases: a fascinating group of enzymes. *Plant Physiol Biochem.* 47, 167–174 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2008.11.005>
61. Jez, J.M., Ferrer, J.L., Bowman, M.E., Austin, M.B., Schröder, J., Dixon, R.A., Noel, J.P.: Structure and mechanism of chalcone synthase-like polyketide synthases. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 27, 393–398 (2001). <https://doi.org/10.1038/sj.jim.7000188>
62. Shi, S.-P., Wanibuchi, K., Morita, H., Endo, K., Noguchi, H., Abe, I.: Enzymatic Formation of Unnatural Novel Chalcone, Stilbene, and Benzophenone Scaffolds by Plant Type III Polyketide Synthase. *Org Lett.* 11, 551–554 (2009). <https://doi.org/10.1021/ol802606w>
63. Molitor, C., Mauracher, S.G., Rompel, A.: Aurone synthase is a catechol oxidase with hydroxylase activity and provides insights into the mechanism of plant polyphenol oxidases. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 113, 1806–1815 (2016). <https://doi.org/10.1073/pnas.1523575113>
64. Bennett, M., Burke, A.J., Ivo O’Sullivan, W.: Aspects of the Algar-Flynn-Oyamada (AFO) reaction. *Tetrahedron.* 52, 7163–7178 (1996). [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(96\)00334-1](https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00334-1)
65. Borge, V. V., Patil, R.M.: Comparative Study on Synthesis and Biological, Pharmaceutical Applications of Aromatic Substituted Chalcones. *Mini Rev Org Chem.* 20, 260–269 (2023). <https://doi.org/10.2174/1570193X19666220420110928>
66. Adnan, D., Singh, B., Mehta, S.K., Kumar, V., Kataria, R.: Simple and solvent free practical procedure for chalcones: An expeditious, mild and greener approach. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry.* 3, 100041 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2020.100041>
67. Kitawat, B.S., Singh, M., Kathalupant Kale, R.: Solvent free synthesis, characterization, anticancer, antibacterial, antifungal, antioxidant and SAR studies of novel (E)-3-aryl-1-(3-alkyl-2-pyrazinyl)-2-propenone. *New Journal of Chemistry.* 37, 2541–2550 (2013). <https://doi.org/10.1039/c3nj00308f>
68. Shen, X., Zhou, Q., Xiong, W., Pu, W., Zhang, W., Zhang, G., Wang, C.: Synthesis of 5-substituted flavonols via the Algar-Flynn-Oyamada (AFO) reaction: The mechanistic implication. *Tetrahedron.* 73, 4822–4829 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.06.064>
69. Chen, H., Noirbent, G., Liu, S., Brunel, D., Graff, B., Gimes, D., Zhang, Y., Sun, K., Morlet-Savary, F., Xiao, P., Dumur, F., Lalevée, J.: Bis-chalcone derivatives derived from natural products as near-UV/visible light sensitive photoinitiators for 3D/4D printing. *Mater Chem Front.* 5, 901–916 (2021). <https://doi.org/10.1039/D0QM00755B>

70. Heravi, M.M., Zadsirjan, V.: Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC Adv.* 10, 44247–44311 (2020). <https://doi.org/10.1039/D0RA09198G>
71. Barreiro, E.J.: Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry: Design, Synthesis, Evaluation. Presented at the (2015)
72. Gaber, M., El-Ghamry, H.A., Mansour, M.A.: Pd(II) and Pt(II) chalcone complexes. Synthesis, spectral characterization, molecular modeling, biomolecular docking, antimicrobial and antitumor activities. *J Photochem Photobiol A Chem.* 354, 163–174 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2017.07.031>
73. Xu, F., Li, W., Shuai, W., Yang, L., Bi, Y., Ma, C., Yao, H., Xu, S., Zhu, Z., Xu, J.: Design, synthesis and biological evaluation of pyridine-chalcone derivatives as novel microtubule-destabilizing agents. *Eur J Med Chem.* 173, 1–14 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.008>
74. Park, S., Kim, E.H., Kim, J., Kim, S.H., Kim, I.: Biological evaluation of indolizine-chalcone hybrids as new anticancer agents. *Eur J Med Chem.* 144, 435–443 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.056>
75. Desai, V., Desai, S., Gaonkar, S.N., Palyekar, U., Joshi, S.D., Dixit, S.K.: Novel quinoxaliny chalcone hybrid scaffolds as enoyl ACP reductase inhibitors: Synthesis, molecular docking and biological evaluation. *Bioorg Med Chem Lett.* 27, 2174–2180 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.059>
76. Yamali, C., Engin, F.S., Bilginer, S., Tugrak, M., Ozmen Ozgun, D., Ozli, G., Levent, S., Saglik, B.N., Ozkay, Y., Gul, H.I.: Phenothiazine-based chalcones as potential dual-target inhibitors toward cholinesterases (AChE, BuChE) and monoamine oxidases (MAO-A, MAO-B). *J Heterocycl Chem.* 58, 161–171 (2021). <https://doi.org/10.1002/jhet.4156>
77. de Vasconcelos, A., Campos, V.F., Nedel, F., Seixas, F.K., Dellagostin, O.A., Smith, K.R., de Pereira, C.M.P., Stefanello, F.M., Collares, T., Barschak, A.G.: Cytotoxic and apoptotic effects of chalcone derivatives of 2-acetyl thiophene on human colon adenocarcinoma cells. *Cell Biochem Funct.* 31, 289–297 (2013). <https://doi.org/10.1002/cbf.2897>
78. Baretto, M., Fuchi, N.: Tissue transglutaminase inhibitor, chalcone derivative, and pharmaceutical application thereof., (2013)
79. Gomes, M.N., Braga, R.C., Grzelak, E.M., Neves, B.J., Muratov, E., Ma, R., Klein, L.L., Cho, S., Oliveira, G.R., Franzblau, S.G., Andrade, C.H.: QSAR-driven design, synthesis and discovery of potent chalcone derivatives with antitubercular activity. *Eur J Med Chem.* 137, 126–138 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.026>
80. Özdemir, A., Altıntop, M.D., Turan-Zitouni, G., Çiftçi, G.A., Ertorun, İ., Alataş, Ö., Kaplancıklı, Z.A.: Synthesis and evaluation of new indole-based chalcones as potential antiinflammatory agents. *Eur J Med Chem.* 89, 304–309 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.056>
81. G. Gadhve, A., K. Uphade, B.: Synthesis of Some Pyrazole containing Chalcones and Pyridine-3-Carbonitirles and Study of their Anti-inflammatory Activity. *Oriental Journal of Chemistry.* 33, 219–225 (2017). <https://doi.org/10.13005/ojc/330125>
82. Hawash, M.M.A., Kahraman, D.C., Eren, F., Cetin Atalay, R., Baytas, S.N.: Synthesis and biological evaluation of novel pyrazolic chalcone derivatives as novel hepatocellular carcinoma therapeutics. *Eur J Med Chem.* 129, 12–26 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.002>

83. Claisen, L., Claparède, A.: Condensationen von Ketonen mit Aldehyden. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. 14, 2460–2468 (1881)
84. Schmidt, J.G.: Ueber die Einwirkung von Aceton auf Furfurol und auf Bittermandelöl bei Gegenwart von Alkalilauge. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 14, 1459–1461 (1881). <https://doi.org/10.1002/cber.188101401306>
85. Nielsen, A.T., Houlihan, W.J.: The Aldol Condensation. In: *Organic Reactions*. pp. 1–438. Wiley (2011)
86. Matsuo, J., Murakami, M.: The Mukaiyama Aldol Reaction: 40 Years of Continuous Development. *Angewandte Chemie International Edition*. 52, 9109–9118 (2013). <https://doi.org/10.1002/anie.201303192>
87. Széll, T., Sohár, I.: New nitrochalcones. IX. *Can J Chem*. 47, 1254–1258 (1969). <https://doi.org/10.1139/v69-207>
88. Song, Q.-B., Li, X.-N., Shen, T.-H., Yang, S.-D., Qiang, G.-R., Wu, X.-L., Ma, Y.-X.: Synthesis of Novel Chalcone Analogues of Ferrocene Biarenes. *Synth Commun*. 33, 3935–3941 (2003). <https://doi.org/10.1081/SCC-120026317>
89. Armesto, D., Horspool, W.M., Martin, N., Ramos, A., Seoane, C.: Synthesis of cyclobutenes by the novel photochemical ring contraction of 4-substituted 2-amino-3,5-dicyano-6-phenyl-4H-pyrans. *J Org Chem*. 54, 3069–3072 (1989). <https://doi.org/10.1021/jo00274a021>
90. Daskiewicz, J.B., Comte, G., Barron, D., Di Pietro, A., Thomasson, F.: Organolithium mediated synthesis of prenylchalcones as potential inhibitors of chemoresistance. *Tetrahedron Lett*. 40, 7095–7098 (1999). [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)01461-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)01461-6)
91. 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*. 42, 7953–7955 (2001). [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01698-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01698-7)
92. Sweeting, S.G., Hall, C.L., Potticary, J., Pridmore, N.E., Warren, S.D., Cremeens, M.E., D'Ambruoso, G.D., Matsumoto, M., Hall, S.R.: The solubility and stability of heterocyclic chalcones compared with trans-chalcone. *Acta Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater*. 76, 13–17 (2020). <https://doi.org/10.1107/S2052520619015907>
93. Lokeshwari, D.M., Rekha, N.D., Srinivasan, B., Vivek, H.K., Kariyappa, A.K.: Design, synthesis of novel furan appended benzothiazepine derivatives and in vitro biological evaluation as potent VRV-PL-8a and H⁺/K⁺ ATPase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 27, 3048–3054 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.05.059>
94. Parveen, H., Iqbal, P.F., Azam, A.: Synthesis and Characterization of a New Series of Hydroxy Pyrazolines. *Synth Commun*. 38, 3973–3983 (2008). <https://doi.org/10.1080/00397910802241407>
95. Sunduru, N., Agarwal, A., Katiyar, S.B., Nishi, Goyal, N., Gupta, S., Chauhan, P.M.S.: Synthesis of 2,4,6-trisubstituted pyrimidine and triazine heterocycles as antileishmanial agents. *Bioorg Med Chem*. 14, 7706–7715 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.08.009>
96. Sinha, S., Manju, S.L., Doble, M.: Chalcone-Thiazole Hybrids: Rational Design, Synthesis, and Lead Identification against 5-Lipoxygenase. *ACS Med Chem Lett*. 10, 1415–1422 (2019). <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.9b00193>
97. Zhao, X., Dong, W., Gao, Y., Shin, D.-S., Ye, Q., Su, L., Jiang, F., Zhao, B., Miao, J.: Novel indolyl-chalcone derivatives inhibit A549 lung cancer cell growth

- through activating Nrf-2/HO-1 and inducing apoptosis in vitro and in vivo. *Sci Rep.* 7, 3919 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04411-3>
98. Hsieh, C.-J., Xu, K., Lee, I., Graham, T.J.A., Tu, Z., Dhavale, D., Kotzbauer, P., Mach, R.H.: Chalcones and Five-Membered Heterocyclic Isosteres Bind to Alpha Synuclein Fibrils in Vitro. *ACS Omega.* 3, 4486–4493 (2018). <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b01897>
99. Saito, Y., Kishimoto, M., Yoshizawa, Y., Kawaii, S.: Synthesis and structure-activity relationship studies of furan-ring fused chalcones as antiproliferative agents. *Anticancer Res.* 35, 811–818 (2015)
100. Li, J., Zheng, H., Lu, H., Li, J., Yao, L., Wang, Y., Zhou, X., Nie, J., Zhu, X., Fu, Z.: Study on pyrrole chalcone derivatives used for blue LED free radical photopolymerization: Controllable initiating activity achieved through photoisomerization property. *Eur Polym J.* 176, 111393 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.111393>
101. Robinson, S.J., Petzer, J.P., Petzer, A., Bergh, J.J., Lourens, A.C.U.: Selected furanochalcones as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorg Med Chem Lett.* 23, 4985–4989 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.06.050>
102. G. Gadhave, A., K. Uphade, B.: Synthesis of Some Pyrazole containing Chalcones and Pyridine-3-Carbonitriles and Study of their Anti-inflammatory Activity. *Oriental Journal of Chemistry.* 33, 219–225 (2017). <https://doi.org/10.13005/ojc/330125>
103. Mallik, A.K., Dey, S.P., Chattopadhyay, F., Patra, A.: Novel formation of 6-acyl-5-(2-pyrrolyl)-3 H -pyrrolizines by base-catalysed condensation of pyrrole-2-aldehyde with methyl ketones. *Tetrahedron Lett.* 43, 1295–1297 (2002). [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)02284-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)02284-5)
104. Bandgar, B.P., Adsul, L.K., Lonikar, S. V, Chavan, H. V, Shringare, S.N., Patil, S.A., Jalde, S.S., Koti, B.A., Dhole, N.A., Gacche, R.N., Shirfule, A.: Synthesis of novel carbazole chalcones as radical scavenger, antimicrobial and cancer chemopreventive agents. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 28, 593–600 (2013). <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.663365>
105. Bindu, P.J., Mahadevan, K.M., Naik, T.R.R., Harish, B.G.: Synthesis, DNA binding, docking and photocleavage studies of quinolinyl chalcones. *Med. Chem. Commun.* 5, 1708–1717 (2014). <https://doi.org/10.1039/C4MD00185K>
106. Alidmat, M.M., Khairuddean, M., Salhimi, S.M., Al-Amin, M.: Docking studies, synthesis, characterization, and cytotoxicity activity of new bis-chalcones derivatives. *Biomedical Research and Therapy.* 8, 4294–4305 (2021). <https://doi.org/10.15419/bmrat.v8i4.668>
107. Fu, D.-J., Zhang, S.-Y., Liu, Y.-C., Yue, X.-X., Liu, J.-J., Song, J., Zhao, R.-H., Li, F., Sun, H.-H., Zhang, Y.-B., Liu, H.-M.: Design, synthesis and antiproliferative activity studies of 1,2,3-triazole-chalcones. *Medchemcomm.* 7, 1664–1671 (2016). <https://doi.org/10.1039/C6MD00169F>
108. 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.* 9, 799–809 (2014). [https://doi.org/10.1016/S1452-3981\(23\)07757-X](https://doi.org/10.1016/S1452-3981(23)07757-X)
109. Abdel-Aziz, H.A., Al-Rashood, K.A., ElTahir, K.E.H., Ibrahim, H.S.: Microwave-assisted Synthesis of Novel 3,4-Bis-chalcone-N-arylpyrazoles and Their Anti-inflammatory Activity. *Journal of the Chinese Chemical Society.* 58, 863–868 (2011). <https://doi.org/10.1002/jccs.201190137>

110. Anastas, P., Warner, J.: *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, New York (1998)
111. Rateb, N.M., Zohdi, H.F.: Atom-efficient, solvent-free, green synthesis of chalcones by grinding. *Synth Commun.* 39, 2789–2794 (2009). <https://doi.org/10.1080/00397910802664244>
112. LIU, X., SHI, D.: Research progress in the synthesis of chalcone. *Applied Chemical Industry.* 1210–1013 (2009)
113. Kulkarni, P.: Calcium Oxide Catalyzed Synthesis of Chalcone Under Microwave Condition. *Current Microwave Chemistry.* 2, 144–149 (2015). <https://doi.org/10.2174/2213335601666141126220412>
114. Mubofu, E.B., Engberts, J.B.F.N.: Specific acid catalysis and Lewis acid catalysis of Diels–Alder reactions in aqueous media. *J Phys Org Chem.* 17, 180–186 (2004). <https://doi.org/10.1002/poc.711>
115. Jiang, X., Jin, H., Wang, T., Yoo, H., Koo, S.: Synthesis of Phenyl-2,2'-bichalophenes and Their Aza-Analogues by Catalytic Oxidative Deacetylation. *Synthesis (Stuttg).* 51, 3259–3268 (2019). <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611564>
116. Ritter, M., Martins, R.M., Rosa, S.A., Malavolta, J.L., Lund, R.G., Flores, A.F.C., Pereira, C.M.P.: Green Synthesis of Chalcones and Microbiological Evaluation. *J Braz Chem Soc.* 1201–1210 (2015). <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150084>
117. Khan, S.A., Asiri, A.M.: Green synthesis, characterization and biological evaluation of novel chalcones as anti bacterial agents. *Arabian Journal of Chemistry.* 10, S2890–S2895 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.11.018>
118. Polo, E., Ferrer-Pertuz, K., Trilleras, J., Quiroga, J., Gutiérrez, M.: Microwave-assisted one-pot synthesis in water of carbonylpyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives catalyzed by InCl_3 and sonochemical assisted condensation with aldehydes to obtain new chalcone derivatives containing the pyrazolopyridinic moiety. *RSC Adv.* 7, 50044–50055 (2017). <https://doi.org/10.1039/C7RA10127A>
119. Ashok, D., Ravi, S., Ganesh, A., Lakshmi, B.V., Adam, S., Murthy, S.D.S.: Microwave-assisted synthesis and biological evaluation of carbazole-based chalcones, aurones and flavones. *Medicinal Chemistry Research.* 25, 909–922 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1537-7>
120. Keyur D. Bhatt, Vishal Rana, Nihal Patel, Jaymin Parikh, Shibu G. Pillai: Novel Oxygen Fused Bicyclic Derivatives and Antioxidant Labelling: Bioactive Chalcone Based Green Synthesis. *Biointerface Res Appl Chem.* 13, 130–141 (2022). <https://doi.org/10.33263/BRIAC132.130>
121. Kudličková, Z., Stahorský, M., Michalková, R., Vilková, M., Baláž, M.: Mechanochemical synthesis of indolyl chalcones with antiproliferative activity. *Green Chem Lett Rev.* 15, 474–482 (2022). <https://doi.org/10.1080/17518253.2022.2089061>
122. M. K. Saglani, H. D. Joshi: RAPID AND GREENER ULTRASOUND ASSISTED SYNTHESIS OF SERIES (2-((SUBSTITUTED 2-CHLOROQUINOLIN-3-YL) METHYLENE)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE) DERIVATIVES AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY. *J Adv Sci Res.* 11, 147–152 (2020)
123. Kumar, K.S., Siddaiah, V., Lilakar, J.D., Ganesh, A.: An efficient continuous-flow synthesis and evaluation of antimicrobial activity of novel 1,2,3-Triazole-Furan hybrid chalcone derivatives. *Chemical Data Collections.* 28, 100457 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2020.100457>

124. Usta, A., Öztürk, E., Beriş, F.Ş.: Microwave-assisted preparation of azachalcones and their N-alkyl derivatives with antimicrobial activities. *Nat Prod Res.* 28, 483–487 (2014). <https://doi.org/10.1080/14786419.2013.879472>
125. Sarveswari, S., Vijayakumar, V.: A rapid microwave assisted synthesis of 1-(6-chloro-2-methyl-4-phenylquinolin-3-yl)-3-(aryl)prop-2-en-1-ones and their anti bacterial and anti fungal evaluation. *Arabian Journal of Chemistry.* 9, S35–S40 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.01.032>
126. GOLAY, M.J.: NOTE ON GAS CHROMATOGRAPHIC INJECTION. *Nature.* 202, 489–490 (1964). <https://doi.org/10.1038/202489b0>
127. Narender, T., Papi Reddy, K.: A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. *Tetrahedron Lett.* 48, 3177–3180 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.03.054>
128. Iranpoor, N., Kazemi, F.: RuCl₃ catalyses aldol condensations of aldehydes and ketones. *Tetrahedron.* 54, 9475–9480 (1998). [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)00575-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00575-4)
129. Calloway, N.O., Green, L.D.: Reactions in the Presence of Metallic Halides. I. β -Unsaturated Ketone Formation as a Side Reaction in Friedel—Crafts Acylations. *J Am Chem Soc.* 59, 809–811 (1937). <https://doi.org/10.1021/ja01284a011>
130. Petrov, O., Ivanova, Y., Gerova, M.: SOCl₂/EtOH: Catalytic system for synthesis of chalcones. *Catal Commun.* 9, 315–316 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2007.06.013>
131. Eddarir, S., Cotelle, N., Bakkour, Y., Rolando, C.: An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Lett.* 44, 5359–5363 (2003). [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01140-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01140-7)
132. Wu, X.-F., Neumann, H., Beller, M.: Palladium-catalyzed coupling reactions: carbonylative Heck reactions to give chalcones. *Angew Chem Int Ed Engl.* 49, 5284–5288 (2010). <https://doi.org/10.1002/anie.201002155>
133. RAMIREZ, F., DERSHOWITZ, S.: Phosphinemethylenes. I II. Triphenylphosphineacetylmethylenes. *J Org Chem.* 22, 41–45 (1957). <https://doi.org/10.1021/jo01352a010>
134. Bestmann, H.J., Arnason, B.: Reaktionen mit Phosphin-alkylenen, II. C -Acylierung von Phosphin-alkylenen. Ein neuer Weg zur Synthese von Ketonen. *Chem Ber.* 95, 1513–1527 (1962). <https://doi.org/10.1002/cber.19620950631>
135. XU, C., CHEN, G., HUANG, X.: Chalcones by the Wittig Reaction of a Stable Ylide with Aldehydes under Microwave Irradiation. *Synth Commun.* 25, 2229–2233 (1995). <https://doi.org/10.1002/chin.199552109>
136. SAIKACHI, H., MUTO, H.: Preparation of Resonance-Stabilized Bisphosphoranes. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 19, 2262–2270 (1971). <https://doi.org/10.1248/cpb.19.2262>
137. Kumar, A., Sharma, S., Tripathi, V.D., Srivastava, S.: Synthesis of chalcones and flavanones using Julia–Kocienski olefination. *Tetrahedron.* 66, 9445–9449 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.09.089>
138. Shotter, R.G., Johnston, K.M., Jones, J.F.: Reactions of unsaturated acid halides—IV: Competitive friedel-crafts acylations and alkylations of monohalogenobenzenes by the bifunctional cinnamoyl chloride. *Tetrahedron.* 34, 741–746 (1978). [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(78\)88113-7](https://doi.org/10.1016/0040-4020(78)88113-7)
139. Al-Masum, M., Ng, E., Wai, M.C.: Palladium-catalyzed direct cross-coupling of potassium styryltrifluoroborates and benzoyl chlorides—a one step method for chalcone synthesis. *Tetrahedron Lett.* 52, 1008–1010 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.12.085>

140. Weaver, J.D., Recio, A., Grenning, A.J., Tunge, J.A.: Transition Metal-Catalyzed Decarboxylative Allylation and Benzoylation Reactions. *Chem Rev.* 111, 1846–1913 (2011). <https://doi.org/10.1021/cr1002744>
141. Unoh, Y., Hirano, K., Satoh, T., Miura, M.: Palladium-catalyzed decarboxylative arylation of benzoylacrylic acids toward the synthesis of chalcones. *J Org Chem.* 78, 5096–5102 (2013). <https://doi.org/10.1021/jo400716e>
142. Zhang, N., Yang, D., Wei, W., Yuan, L., Nie, F., Tian, L., Wang, H.: Silver-Catalyzed Double-Decarboxylative Cross-Coupling of α -Keto Acids with Cinnamic Acids in Water: A Strategy for the Preparation of Chalcones. *J Org Chem.* 80, 3258–3263 (2015). <https://doi.org/10.1021/jo502642n>
143. Zhou, J., Wu, G., Zhang, M., Jie, X., Su, W.: Pd-catalyzed cross-coupling of aryl carboxylic acids with propiophenones through a combination of decarboxylation and dehydrogenation. *Chemistry.* 18, 8032–8036 (2012). <https://doi.org/10.1002/chem.201200829>
144. Obara, H., Takahashi, H., Hirano, H.: The Photo-Fries Rearrangement of Hydroxyphenyl Cinnamates. *Bull Chem Soc Jpn.* 42, 560–561 (1969). <https://doi.org/10.1246/bcsj.42.560>
145. Ramakrishnan, V.T., Kagan, J.: Photochemical synthesis of 2'-hydroxychalcones from phenyl cinnamates. *J Org Chem.* 35, 2901–2904 (1970)
146. Yadav, P., Yadav, M., Gaur, R., Gupta, R., Arora, G., Rana, P., Srivastava, A., Sharma, R.K.: Fabrication of Copper-based Silica-coated Magnetic Nanocatalyst for Efficient One-pot Synthesis of Chalcones *via* A ³ Coupling of Aldehydes-Alkynes-Amines. *ChemCatChem.* 12, 2488–2496 (2020). <https://doi.org/10.1002/cctc.202000148>
147. Li, Y., Chen, D.: Novel and Efficient One Pot Condensation Reactions between Ketones and Aromatic Alcohols in the Presence of CrO₃ Producing α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *Chin J Chem.* 29, 2086–2090 (2011). <https://doi.org/10.1002/cjoc.201180361>
148. Yoshizawa, K., Shioiri, T.: Convenient stereoselective synthesis of (Z)-chalcone derivatives from 1,3-diaryl-2-propynyl silyl ethers. *Tetrahedron Lett.* 47, 4943–4945 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.05.021>
149. Devi, L., Sharma, G., Kant, R., Shukla, S.K., Rastogi, N.: Regioselective synthesis of functionalized pyrazole-chalcones *via* a base mediated reaction of diazo compounds with pyrylium salts. *Org Biomol Chem.* 19, 4132–4136 (2021). <https://doi.org/10.1039/D1OB00274K>
150. Tan, P., Wang, S.R.: Reductive (3 + 2) Annulation of Benzils with Pyrylium Salts: Stereoselective Access to Furyl Analogues of *cis* -Chalcones. *Org Lett.* 21, 6029–6033 (2019). <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02182>
151. RAVAL, A.A., SHAH, N.M.: Chalcones and Related Compounds Derived from 2-Hydroxy-5-acetaminoacetophenone II. Flavones and Flavonols. *J Org Chem.* 22, 304–306 (1957). <https://doi.org/10.1021/jo01354a021>
152. Cabrera, M., Simoens, M., Falchi, G., Lavaggi, M.L., Piro, O.E., Castellano, E.E., Vidal, A., Azqueta, A., Monge, A., de Ceráin, A.L., Sagraera, G., Seoane, G., Cerecetto, H., González, M.: Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: biological evaluation and structure-activity relationships. *Bioorg Med Chem.* 15, 3356–3367 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.031>
153. Huang, W.-H., Chien, P.-Y., Yang, C.-H., Lee, A.-R.: Novel Synthesis of Flavonoids of *Scutellaria baicalensis* GEORGI. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 51, 339–340 (2003). <https://doi.org/10.1248/cpb.51.339>

154. Bernini, R., Mincione, E., Coratti, A., Fabrizi, G., Battistuzzi, G.: Epoxidation of chromones and flavonoids in ionic liquids. *Tetrahedron*. 60, 967–971 (2004). <https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.11.032>
155. Bakó, T., Bakó, P., Szöllösy, Á., Czugler, M., Keglevich, G., Töke, L.: Enantioselective Michael reaction of 2-nitropropane with substituted chalcones catalysed by chiral azacrown ethers derived from α -D-glucose. *Tetrahedron Asymmetry*. 13, 203–209 (2002). [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(02\)00068-X](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(02)00068-X)
156. Kumar, D.K., Rajendran, S.P.: Synthesis of 2-Benzoylfuro[2,3-*b*]Quinolines from Quinoline-Based Chalcones. *Synth Commun*. 42, 2290–2298 (2012). <https://doi.org/10.1080/00397911.2011.555902>
157. Oberhauser Hoffmann-, T.F.: A New Bromination Method for Phenols and Anisoles: NBS/HBF₄·Et₂O in CH₃CN. American Cyanamide Co (1984)
158. Pravst, I., Zupan, M., Stavber, S.: Directed regioselectivity of bromination of ketones with NBS: solvent-free conditions versus water. *Tetrahedron Lett*. 47, 4707–4710 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.04.119>
159. Das, B., Venkateswarlu, K., Krishnaiah, M., Holla, H.: An efficient, rapid and regioselective nuclear bromination of aromatics and heteroaromatics with NBS using sulfonic-acid-functionalized silica as a heterogeneous recyclable catalyst. *Tetrahedron Lett*. 47, 8693–8697 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.10.029>
160. Alimenla, B., Kumar, A., Jamir, L., Sinha, D., Sinha, U.B.: Microwave-induced reactions: an alternative route for chemical synthesis. *Radiation Effects and Defects in Solids*. 161, 687–693 (2006). <https://doi.org/10.1080/10420150600907657>
161. Kamakshi, R., Reddy, B.S.R.: Synthesis of chalcone-based fluorescent polymers: Diels-Alder reaction of chalcones and their polymerization through ROMP. *J Polym Sci A Polym Chem*. 46, 1521–1531 (2008). <https://doi.org/10.1002/pola.22493>
162. Chate, A. V., Joshi, R.S., Mandhane, P.G., Gill, C.H.: An Improved Procedure for the Synthesis of 1,5-Benzothiazepines Using Cerium Ammonium Nitrate (CAN). *Journal of the Korean Chemical Society*. 55, 776–780 (2011). <https://doi.org/10.5012/jkcs.2011.55.5.776>
163. Prakash, O., Kumar, A., Sadana, A., Prakash, R., Singh, S.P., Claramunt, R.M., Sanz, D., Alkorta, I., Elguero, J.: Study of the reaction of chalcone analogs of dehydroacetic acid and o-aminothiophenol: synthesis and structure of 1,5-benzothiazepines and 1,4-benzothiazines. *Tetrahedron*. 61, 6642–6651 (2005). <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.03.035>
164. Du, Y., Tian, F., Zhao, W.: [BPy]HSO₄ Acidic Ionic Liquid as a Novel, Efficient, and Environmentally Benign Catalyst for Synthesis of 1,5-Benzodiazepines under Mild Conditions. *Synth Commun*. 36, 1661–1669 (2006). <https://doi.org/10.1080/00397910600616602>
165. Singh, S.P., Ansari, W.H., Lemièrè, G., Jonckers, T., Dommissè, R.: Bifunctional derivative of p,p'-dichlorochalcone. *Eur J Med Chem*. 37, 63–67 (2002). [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(01\)01268-5](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(01)01268-5)
166. Nielsen, S.F., Kharazmi, A., Christensen, S.B.: Modifications of the α,β -Double bond in chalcones only Marginally affect the antiprotozoal activities. *Bioorg Med Chem*. 6, 937–945 (1998). [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(98\)00051-0](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(98)00051-0)
167. Yadav, L.D.S., Patel, R., Rai, V.K., Srivastava, V.P.: An efficient conjugate hydrothiocyanation of chalcones with a task-specific ionic liquid. *Tetrahedron Lett*. 48, 7793–7795 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.09.024>
168. Mebi, C.A., Nair, R.P., Frost, B.J.: pH-Dependent Selective Transfer Hydrogenation of α,β -Unsaturated Carbonyls in Aqueous Media Utilizing Half-

- Sandwich Ruthenium(II) Complexes. *Organometallics*. 26, 429–438 (2007).
<https://doi.org/10.1021/om060892x>
169. Raghavendra, M., Bhojya Naik, H.S., Ravikumar Naik, T.R.R., Sherigara, B.S.: *p*-TsOH Catalysed a Facile One-Pot Synthesis of Some New Substituted [1,2,4]Triazolo[3,4-*b*] [1,3,4] thiadiazepines under Microwave Irradiation in Solvent-Free Conditions. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. 182, 1823–1831 (2007). <https://doi.org/10.1080/10426500701323408>
170. J. B. Harborne, T. J. Mabry: *The Flavonoids*. Advances in Research. Chapman and Hall, London (1975)
171. v. Kostanecki, St., Szabrański, W.: Synthese des Flavanons. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 37, 2634–2635 (1904).
<https://doi.org/10.1002/cber.19040370321>
172. ERTAN, R.: Spazmolitik Etki Gösteren Bazı Flavanon Eter Türevleri Üzerinde Sentez Çalışmaları II. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 160–171 (1981). https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000176
173. Saravanamurugan, S., Palanichamy, M., Arabindoo, B., Murugesan, V.: Liquid phase reaction of 2'-hydroxyacetophenone and benzaldehyde over ZSM-5 catalysts. *J Mol Catal A Chem*. 218, 101–106 (2004).
<https://doi.org/10.1016/j.molcata.2004.04.009>
174. Milišiūnaitė, V., Kadlecová, A., Žukauskaitė, A., Doležal, K., Strnad, M., Voller, J., Arbačiauskienė, E., Holzer, W., Šačkus, A.: Synthesis and anthelmintic activity of benzopyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2H)-one derivatives. *Mol Divers*. 24, 1025–1042 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11030-019-10010-3>
175. Arbačiauskienė, E., Martynaitis, V., Krikštolaitytė, S., Holzer, W., Šačkus, A.: Synthesis of 3-substituted 1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehydes and the corresponding ethanones by Pd-catalysed cross-coupling reactions. *Arkivoc*. 2011, 1–21 (2011). <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0012.b01>
176. Lugemwa, F.N., Shaikh, K., Hochstedt, E.: Facile and efficient acetylation of primary alcohols and phenols with acetic anhydride catalyzed by dried sodium bicarbonate. *Catalysts*. 3, 954–965 (2013). <https://doi.org/10.3390/catal3040954>
177. O'Brien, D.F., Gates, J.W.: Some Reactions of 3-Hydroxy-1-phenylpyrazole. *J Org Chem*. 31, 1538–1542 (1966). <https://doi.org/10.1021/jo01343a054>
178. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S.: *Organic Chemistry*. Oxford University Press, New York (2012)
179. Milišiūnaitė, V., Arbačiauskienė, E., Řezníčková, E., Jorda, R., Malínková, V., Žukauskaitė, A., Holzer, W., Šačkus, A., Kryštof, V.: Synthesis and anti-mitotic activity of 2,4- or 2,6-disubstituted- and 2,4,6-trisubstituted-2H-pyrazolo[4,3-*c*]pyridines. *Eur J Med Chem*. 150, 908–919 (2018).
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.037>
180. Bieliauskas, A., Krikštolaitytė, S., Holzer, W., Šačkus, A.: Ring-closing metathesis as a key step to construct 2,6-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole ring system. *Arkivoc*. 2018, 296–307 (2018). <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.407>
181. Luo, H., Li, N., Liu, L., Wang, H., He, F.: Synthesis of New AIEE-Active Chalcones for Imaging of Mitochondria in Living Cells and Zebrafish In Vivo. *Int J Mol Sci*. 22, 8949 (2021). <https://doi.org/10.3390/ijms22168949>
182. Djerassi, Carl.: Brominations with *N*-Bromosuccinimide and Related Compounds. The Wohl-Ziegler Reaction. *Chem Rev*. 43, 271–317 (1948).
<https://doi.org/10.1021/cr60135a004>

183. Voskienė, A., Mickevičius, V.: Cyclization of chalcones to isoxazole and pyrazole derivatives. *Chem Heterocycl Compd (N Y)*. 45, 1485–1488 (2009). <https://doi.org/10.1007/s10593-010-0455-8>
184. Uguen, M., Davison, G., Sprenger, L.J., Hunter, J.H., Martin, M.P., Turberville, S., Watt, J.E., Golding, B.T., Noble, M.E.M., Stewart, H.L., Waring, M.J.: Build–Couple–Transform: A Paradigm for Lead-like Library Synthesis with Scaffold Diversity. *J Med Chem*. 65, 11322–11339 (2022). <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00897>
185. Bakhite, E.A., Mohamed, T.A., Abdel-Rahman, A.E.: Synthesis and application of some new oxazole derivatives as antimicrobial agents. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*. 55, 157–161 (1992). <https://doi.org/10.1002/jctb.280550209>
186. Tang, S., He, J., Sun, Y., He, L., She, X.: Efficient and Regioselective Synthesis of 5-Hydroxy-2-isoxazolines: Versatile Synthons for Isoxazoles, β -Lactams, and γ -Amino Alcohols. *J Org Chem*. 75, 1961–1966 (2010). <https://doi.org/10.1021/jo1000065>
187. Debleds, O., Gayon, E., Ostaszuk, E., Vrancken, E., Campagne, J.: A Versatile Iron-Catalyzed Protocol for the One-Pot Synthesis of Isoxazoles or Isoxazolines from the Same Propargylic Alcohols. *Chemistry—A European Journal*. 16, 12207–12213 (2010). <https://doi.org/10.1002/chem.201001461>
188. Tang, M., Zhang, F.M.: Efficient one-pot synthesis of substituted pyrazoles. *Tetrahedron*. 69, 1427–1433 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.12.038>
189. Tang, S., He, J., Sun, Y., He, L., She, X.: Efficient and regioselective one-pot synthesis of 3-substituted and 3,5-disubstituted isoxazoles. *Org Lett*. 11, 3982–3985 (2009). <https://doi.org/10.1021/ol901626n>
190. Milišiūnaitė, V., Plytninkienė, E., Bakšienė, R., Bieliauskas, A., Krikštolaitytė, S., Račkauskienė, G., Arbačiauskienė, E., Šačkus, A.: Convenient Synthesis of Pyrazolo[4',3':5,6]pyrano[4,3-c][1,2]oxazoles via Intramolecular Nitrile Oxide Cycloaddition. *Molecules*. 26, (2021). <https://doi.org/10.3390/molecules26185604>
191. Deev, S.L., Khalymbadzha, I.A., Shestakova, T.S., Charushin, V.N., Chupakhin, O.N.: ^{15}N labeling and analysis of ^{13}C – ^{15}N and ^1H – ^{15}N couplings in studies of the structures and chemical transformations of nitrogen heterocycles. *RSC Adv*. 9, 26856–26879 (2019). <https://doi.org/10.1039/C9RA04825A>
192. Deev, S.L., Shenkarev, Z.O., Shestakova, T.S., Chupakhin, O.N., Rusinov, V.L., Arseniev, A.S.: Selective ^{15}N -Labeling and Analysis of ^{13}C – ^{15}N *J* Couplings as an Effective Tool for Studying the Structure and Azide–Tetrazole Equilibrium in a Series of Tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazines and Tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *J Org Chem*. 75, 8487–8497 (2010). <https://doi.org/10.1021/jo1017876>
193. Chen, B.C., Von Philipsborn, W., Nagarajan, K.: ^{15}N -NMR Spectra of Azoles with Two Heteroatoms. *Helv Chim Acta*. 66, 1537–1555 (1983). <https://doi.org/10.1002/hlca.19830660522>
194. Bruzgulienė, J., Račkauskienė, G., Bieliauskas, A., Milišiūnaitė, V., Dagilienė, M., Matulevičiūtė, G., Martynaitis, V., Krikštolaitytė, S., Slėk, F.A., Šačkus, A.: Regioselective synthesis of methyl 5-(*N*-Boc-cycloaminy)-1,2-oxazole-4-carboxylates as new amino acid-like building blocks. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 18, 102–109 (2022). <https://doi.org/10.3762/bjoc.18.11>
195. Ferreira, D., Brandt, E. V., du R. Volstedt, F., Roux, D.G.: Parameters regulating the α - and β -cyclization of chalcones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 1437–1446 (1975). <https://doi.org/10.1039/P19750001437>

196. Pati, S.K., Marks, T.J., Ratner, M.A.: Conformationally Tuned Large Two-Photon Absorption Cross Sections in Simple Molecular Chromophores. *J Am Chem Soc.* 123, 7287–7291 (2001). <https://doi.org/10.1021/ja0033281>
197. Jutand, A., Mosleh, A.: Rate and Mechanism of Oxidative Addition of Aryl Triflates to Zerovalent Palladium Complexes. Evidence for the Formation of Cationic (σ -Aryl)palladium Complexes. *Organometallics.* 14, 1810–1817 (1995). <https://doi.org/10.1021/om00004a038>
198. Kumar, A., Rao, M.L.N.: Pot-economic synthesis of diarylpyrazoles and pyrimidines involving Pd-catalyzed cross-coupling of 3-trifloxychromone and triarylbiuth. *Journal of Chemical Sciences.* 130, 165 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12039-018-1565-6>
199. Dahlén, K., Wallén, E.A.A., Grøtli, M., Luthman, K.: Synthesis of 2,3,6,8-tetrasubstituted chromone scaffolds. *Journal of Organic Chemistry.* 71, 6863–6871 (2006). <https://doi.org/10.1021/jo061008f>
200. Nuzillard, J.-M.: Use of carbon-13 NMR to identify known natural products by querying a nuclear magnetic resonance database-An assessment. *Magn Reson Chem.* 61, 582–588 (2023). <https://doi.org/10.1002/mrc.5386>
201. William R. Dolbier: *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists.* John Wiley & Sons, Hoboken, NJ 07030, Jungtinès Valstijos (2016)
202. Mark S. Solum, Karen L. Altmann, Mark Strohmeier, David A. Berges, Yulei Zhang, Julio C. Facelli, Ronald J. Pugmire, David M. Grant: *¹⁵N Chemical Shift Principal Values in Nitrogen Heterocycles.* *Journal of the American Chemical Society.* 119, 9804–9809 (1997)
203. Williamson, R.T., Buevich, A. V., Martin, G.E., Parella, T.: LR-HSQMBC: A Sensitive NMR Technique To Probe Very Long-Range Heteronuclear Coupling Pathways. *J Org Chem.* 79, 3887–3894 (2014). <https://doi.org/10.1021/jo500333u>
204. Barczyński, P., Szafran, M., Ratajczak-Sitarz, M., Nowaczyk, Ł., Dega-Szafran, Z., Katrusiak, A.: Structure of 2,3-dicarboxy-1-methylpyridinium chloride studied by X-ray diffraction, DFT calculation, NMR, FTIR and Raman spectra. *J Mol Struct.* 1018, 21–27 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.11.009>
205. IWATSUKI, S., KANAMITSU, Y., OHARA, H., KAWAHATA, M., DANJO, H., ISHIHARA, K.: Crystal Structure of a Methanesulfonate Salt of 4-(σ -Methyl)pyridinium Boronic Acid. *X-ray Structure Analysis Online.* 28, 63–64 (2012). <https://doi.org/10.2116/xraystruct.28.63>
206. Macdonald, A.L., Trotter, J.: Crystal and molecular structure of o-benzoquinone. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2.* 476–480 (1973). <https://doi.org/10.1039/p29730000476>
207. Allinger, N.L., Chen, K.-H., Lii, J.-H., Durkin, K.A.: Alcohols, ethers, carbohydrates, and related compounds. I. The MM4 force field for simple compounds. *J Comput Chem.* 24, 1447–1472 (2003). <https://doi.org/10.1002/jcc.10268>
208. Li, P., Su, W., Lei, X., Xiao, Q., Huang, S.: Synthesis, characterization and anticancer activity of a series of curcuminoids and their half-sandwich ruthenium(II) complexes. *Appl Organomet Chem.* 31, (2017). <https://doi.org/10.1002/aoc.3685>
209. Milišunaitė, V., Arbačiauskienė, E., Bieliauskas, A., Vilkauskaitė, G., Šačkus, A., Holzer, W.: Synthesis of pyrazolo[4',3':3,4]pyrido[1,2-a]benzimidazoles and related new ring systems by tandem cyclisation of vic-alkynylpyrazole-4-carbaldehydes with (het)aryl-1,2-diamines and investigation of their optical properties. *Tetrahedron.* 71, 3385–3395 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.03.092>

210. Arbačiauskienė, E., Krikštolaitytė, S., Mitrulevičienė, A., Bieliauskas, A., Martynaitis, V., Bechmann, M., Roller, A., Šačkus, A., Holzer, W.: On the Tautomerism of N-Substituted Pyrazolones: 1,2-Dihydro-3H-pyrazol-3-ones versus 1H-Pyrazol-3-ols. *Molecules*. 23, 129 (2018). <https://doi.org/10.3390/molecules23010129>
211. Titi, A., Messali, M., Alqurashy, B.A., Touzani, R., Shiga, T., Oshio, H., Fettouhi, M., Rajabi, M., Almalki, F.A., Ben Hadda, T.: Synthesis, characterization, X-Ray crystal study and bioactivities of pyrazole derivatives: Identification of antitumor, antifungal and antibacterial pharmacophore sites. *J Mol Struct*. 1205, 127625 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127625>
212. Sharma, S., Brahmachari, G., Kant, R., Gupta, V.K.: One-pot green synthesis of biologically relevant novel spiro[indolin-2-one-3,4'-pyrano[2,3-c]pyrazoles] and studies on their spectral and X-ray crystallographic behaviors. *Acta Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater*. 72, 335–43 (2016). <https://doi.org/10.1107/S2052520616005060>
213. Protti, S., Mezzetti, A.: Any colour you like. Excited state and ground state proton transfer in flavonols and applications. In: *Photochemistry*. pp. 295–322. The Royal Society of Chemistry (2012)
214. Chaudhuri, S., Sengupta, B., Taylor, J., Pahari, B.P., Sengupta, P.K.: Interactions of Dietary Flavonoids with Proteins: Insights from Fluorescence Spectroscopy and Other Related Biophysical Studies. *Curr Drug Metab*. 14, 491–503 (2013). <https://doi.org/10.2174/1389200211314040011>
215. Demchenko, A.P., Heldt, J., Waluk, J., Chou, P., Sengupta, P.K., Brizhik, L., del Valle, J.C.: Michael Kasha: From Photochemistry and Flowers to Spectroscopy and Music. *Angewandte Chemie International Edition*. 53, 14316–14324 (2014). <https://doi.org/10.1002/anie.201405222>
216. Shynkar, V. V., Mély, Y., Duportail, G., Piémont, E., Klymchenko, A.S., Demchenko, A.P.: Picosecond Time-Resolved Fluorescence Studies Are Consistent with Reversible Excited-State Intramolecular Proton Transfer in 4'-(Dialkylamino)-3-hydroxyflavones. *J Phys Chem A*. 107, 9522–9529 (2003). <https://doi.org/10.1021/jp035855n>
217. Spadafora, M., Postupalenko, V.Y., Shvadchak, V. V., Klymchenko, A.S., Mély, Y., Burger, A., Benhida, R.: Efficient Synthesis of Ratiometric Fluorescent Nucleosides Featuring 3-Hydroxychromone Nucleobases. *Tetrahedron*. 65, 7809–7816 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.07.021>
218. Klymchenko, A.S., Ozturk, T., Pivovarenko, V.G., Demchenko, A.P.: A 3-hydroxychromone with dramatically improved fluorescence properties. *Tetrahedron Lett*. 42, 7967–7970 (2001). [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01723-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01723-3)
219. Klymchenko, A.S., Kenfack, C., Duportail, G., Mély, Y.: Effects of polar protic solvents on dual emissions of 3-hydroxychromones. *Journal of Chemical Sciences*. 119, 83–89 (2007). <https://doi.org/10.1007/s12039-007-0014-8>
220. Voicescu, M., Ionescu, S., Gatea, F.: Effect of pH on the fluorescence characteristics of some flavones probes. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 123, 303–308 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.12.040>
221. Klymchenko, A.S., Pivovarenko, V.G., Ozturk, T., Demchenko, A.P.: Modulation of the solvent-dependent dual emission in 3-hydroxychromones by substituents. *New Journal of Chemistry*. 27, 1336–1343 (2003). <https://doi.org/10.1039/b302965d>
222. Klymchenko, A.S., Demchenko, A.P.: Multiparametric probing of intermolecular interactions with fluorescent dye exhibiting excited state

- intramolecular proton transfer. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 5, 461–468 (2003). <https://doi.org/10.1039/b210352d>
223. Zhao, X., Liu, Y., Zhou, L., Li, Y., Chen, M.: Time-dependent density functional theory study on excited state intramolecular proton transfer of 3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4H-chromen-4-one. *J Lumin*. 130, 1431–1436 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2010.03.007>
224. Chen, L., Fu, P., Wang, H., Pan, M.: Excited-State Intramolecular Proton Transfer (ESIPT) for Optical Sensing in Solid State (Advanced Optical Materials 23/2021). *Adv Opt Mater*. 9, 2170097 (2021). <https://doi.org/10.1002/adom.202170097>
225. Ormson, S.M., Brown, R.G., Vollmer, F., Rettig, W.: Switching between charge- and proton-transfer emission in the excited state of a substituted 3-hydroxyflavone. *J Photochem Photobiol A Chem*. 81, 65–72 (1994). [https://doi.org/10.1016/1010-6030\(94\)03778-7](https://doi.org/10.1016/1010-6030(94)03778-7)
226. Lebeau, B., Innocenzi, P.: Hybrid materials for optics and photonics. *Chem Soc Rev*. 40, 886–906 (2011). <https://doi.org/10.1039/c0cs00106f>
227. Mohammad-Pour, G.S., de Coene, Y., Wiratmo, M., Maan, A., Clays, K., Masunov, A.E., Crawford, K.E.: Modular synthesis of zwitterionic, xanthene bridged, low twist angle chromophores with high hyperpolarizability. *Mater Adv*. 3, 7520–7530 (2022). <https://doi.org/10.1039/D2MA00721E>
228. Andreu, R., Carrasquer, L., Franco, S., Garín, J., Orduna, J., Martínez de Baroja, N., Alicante, R., Villacampa, B., Allain, M.: 4 *H*-Pyran-4-ylidenes: Strong Proaromatic Donors for Organic Nonlinear Optical Chromophores. *J Org Chem*. 74, 6647–6657 (2009). <https://doi.org/10.1021/jo901142f>

CURRICULUM VITAE

Arminas Urbonavičius

ArmisUrb@gmail.com

Išsilavinimas:

- | | |
|-----------|--|
| 2019–2024 | Doktorantūros studijos, chemija, Kauno technologijos universitetas |
| 2014–2017 | Magistro laipsnis, farmacija, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas |
| 2011–2014 | Sveikatos mokslų profesinis bakalauras, farmakotechnika, Kauno kolegija. |

Profesinė patirtis:

- | | |
|-----------|--|
| 2022–2023 | Kauno technologijos universitetas, Sintetinės chemijos institutas, inžinierius |
| 2020–2022 | Kauno technologijos universitetas, Sintetinės chemijos institutas, jaunesnysis mokslo darbuotojas. |
| 2019–2020 | Kauno technologijos universitetas, Sintetinės chemijos institutas, inžinierius |
| 2018–2018 | UAB „SynHet“, chemikas |
| 2015–2019 | UAB „Camelia vaistinė“, vaistininkas |
| 2014–2015 | UAB „Eurovaistinė“, vaistininkas |

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Moksliniai straipsniai disertacijos tema:

1. **Urbonavičius, A.**; Fortunato, G.; Ambrazaitytė, E.; Plytninkienė, E.; Bieliauskas, A.; Milišiūnaitė, V.; Luisi, R.; Arbačiauskienė, E.; Krikštolaitytė, S.; Šačkus, A. Synthesis and Characterization of Novel Heterocyclic Chalcones from 1-Phenyl-1*H*-pyrazol-3-ol. *Molecules* 2022, 27, 3752. <https://doi.org/10.3390/molecules27123752>
2. **Urbonavičius, A.**; Krikštolaitytė, S.; Bieliauskas, A.; Martynaitis, V.; Solovjova, J.; Žukauskaitė, A.; Arbačiauskienė, E.; Šačkus, A. Synthesis and Characterization of New Pyrano[2,3-*c*]pyrazole Derivatives as 3-Hydroxyflavone Analogues. *Molecules* 2023, 28, 6599. <https://doi.org/10.3390/molecules28186599>

Mokslinės konferencijos:

1. Aurimas Bieliauskas; **Arminas Urbonavičius**; Elena Plytninkienė; Eglė Arbačiauskienė; Sonata Krikštolaitytė; Algirdas Šačkus. NMR-based structure elucidation of novel regioisomeric 3(5)-(1*H*-pyrazol-4-yl)-5(3)-phenyl-1,2-oxazoles obtained from pyrazolo-chalcones. Euromar 2022: July 10-14, Utrecht, the Netherlands: abstract book.
2. Emilija Ambrazaitytė; **Arminas Urbonavičius**; Vaida Milišiūnaitė; Eglė Arbačiauskienė; Algirdas Šačkus. Synthesis of pyrazole-chalcone derivatives, COINS 2023: international conference of life sciences, [April 24-27]: book of abstracts.
3. **Arminas Urbonavičius**; Graziana Fortunato; Emilija Ambrazaitytė; Vaida Milišiūnaitė; Aurimas Bieliauskas; Renzo Luisi; Eglė Arbačiauskienė; Sonata Krikštolaitytė; Algirdas Šačkus. Synthesis and characterization of novel heterocyclic chalcones and their derivatives from 1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ol. BOSS XVII: 17th Belgian organic synthesis symposium, July 3-8, 2022, Namur, Belgium: programme & book of abstracts
4. **Arminas Urbonavičius**; Graziana Fortunato; Emilija Ambrazaitytė; Vaida Milišiūnaitė; Aurimas Bieliauskas; Renzo Luisi; Eglė Arbačiauskienė; Sonata Krikštolaitytė; Algirdas Šačkus. Synthesis of novel heterocyclic chalcone derivatives from 1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ol. Balticum organicum syntheticum [BOS] 2022: in memory of prof. Victor Sniečkus: July 3-6, 2022, Vilnius, Lithuania: program and abstracts.
5. **Arminas Urbonavičius**; Elena Plytninkienė; Eglė Arbačiauskienė; Aurimas Bieliauskas; Asta Žukauskaitė; Vladimir Kryštof; Greta Ragaitė; Algirdas Šačkus; Sonata Krikštolaitytė. Synthesis, structure elucidation and biological activity of 3-hidroksi- and 3-alkoxy-1-aryl-1*H*-pyrazole chalcones. 29th European colloquium on heterocyclic chemistry: virtual event, April 26-28, 2021: book of abstracts.

6. Sonata Krikštolaitytė; Monika Stančiauskaitė; **Arminas Urbonavičius**; Frank A. Sløk; Algirdas Šačkus. Synthesis and structure of oxetane containing amino acid blocks. 21st Tetrahedron symposium, 21-24 June 2021, online: live and on-demand.

PRIEDAI

1 priedas

P1 lentelė. Junginio **18b** monokristale susidarę vandeniliniai ryšiai

Ryšys	Ilgis (Å)		Kampas/°
	X-H	H...A	X-H...A
C(1m)-H(1mc)...N(2)	0,98	2,670	150,08
C(1m)-H(1ma)...O(7)	0,981	2,696	131,28
O(1m)-H(1m)...O15	0,822	1,917	171,87
C(18)-H(18)...O(1m)	0,95	2,294	161,73
C(22)-H(22a)...O(1m)	0,98	2,759	133,24
C(22)-H(22b)...O(15)	0,98	2,483	172,27
C(20)-H(20)...N(1)	0,95	2,859	135,83
C(3)-H(3)...O(15)	0,95	2,417	137,47
C(17)-H(17)...O(15)	0,927	2,207	123,89

2 priedas.

P2 lentelė. Junginio **18b** atominiai koordinacių santykiai ($\times 10^4$) ir ekvivalentiški izotropiniai poslinkio parametrai ($\text{Å}^2 \times 10^3$). U_{eq} yra apibrėžtas kaip 1/3 iš ortogonalizuoto U_{ij} tenzoriaus pėdsakų

Atomas	x	y	z	U_{eq}
N1	1681,7(9)	5763,5(8)	5121,7(7)	20,0(2)
N2	1451,4(8)	5072,8(7)	4276,3(7)	18,0(2)
C3	1583,6(10)	4000,1(9)	4522,8(8)	19,2(2)
C3A	1911,7(10)	3953,5(8)	5582,5(8)	18,2(2)
C4	2166,6(10)	3073,0(9)	6319,2(8)	19,9(2)
C5	2540,8(10)	3461,6(9)	7417,8(8)	19,2(2)
C6	2575,4(10)	4596,0(9)	7624,7(8)	19,1(2)
O7	2250,5(8)	5410,6(6)	6863,2(6)	21,49(19)
C7A	1955,4(10)	5058,7(9)	5890,7(8)	18,2(2)
C8	1120,7(10)	5536,8(9)	3272,6(8)	18,7(2)
C9	836,7(10)	6652,9(9)	3174,4(8)	21,3(2)
C10	522,1(11)	7098,8(10)	2193,0(9)	24,5(2)
C11	446,4(11)	6435,2(10)	1321,9(9)	26,3(3)

C12	730,4(11)	5322,9(10)	1435,3(8)	25,3(2)
C13	1093,3(10)	4868,2(9)	2405,5(8)	21,9(2)
O14	2092,8(9)	2089,0(7)	6111,9(6)	30,1(2)
O15	2819,0(8)	2723,3(6)	8100,8(6)	23,54(19)
C16	2931,9(10)	5088,6(9)	8615,0(8)	19,9(2)
C17	3183,3(11)	4472,5(9)	9537,8(8)	22,3(2)
C18	3500,5(11)	4993,3(10)	10467,6(8)	23,0(2)
N19	3578,3(9)	6100,0(8)	10535,2(7)	22,5(2)
C20	3346,5(12)	6719,5(10)	9668,6(9)	27,6(3)
C21	3038,0(12)	6246,6(10)	8723,0(9)	26,8(3)
C22	3912,5(12)	6633,8(11)	11546,9(9)	29,1(3)
C1M	4650,1(13)	504,6(12)	8750,7(10)	36,1(3)
O1M	4300,4(10)	936,6(9)	7759,9(7)	37,6(2)

3 priedas.

P3 lentelė. Junginio 18b ryšių ilgiai

Atomas	Atomas	Ilgis/Å	Atomas	Atomas	Ilgis/Å
N1	N2	1,3839(12)	C8	C9	1,3907(15)
N1	C7A	1,3233(14)	C8	C13	1,3925(15)
N2	C3	1,3458(14)	C9	C10	1,3920(15)
N2	C8	1,4287(13)	C10	C11	1,3897(16)
C3	C3A	1,3842(14)	C11	C12	1,3877(17)
C3A	C4	1,4411(14)	C12	C13	1,3900(15)
C3A	C7A	1,4017(14)	C16	C17	1,4152(15)
C4	C5	1,5140(14)	C16	C21	1,4174(16)
C4	O14	1,2265(14)	C17	C18	1,3721(15)
C5	C6	1,4047(15)	C18	N19	1,3498(15)
C5	O15	1,2723(13)	N19	C20	1,3557(15)
C6	O7	1,4135(12)	N19	C22	1,4737(14)
C6	C16	1,4308(14)	C20	C21	1,3633(16)
O7	C7A	1,3387(12)	C1M	O1M	1,4010(16)

4 priedas
P4 lentelė. Junginio 18b ryšių kampai

Atomas	Atomas	Atomas	Kampas/°	Atomas	Atomas	Atomas	Kampas/°
C7A	N1	N2	102,23(8)	O7	C7A	C3A	125,04(9)
C3	N2	N1	113,26(8)	C9	C8	N2	119,50(9)
C8	N2	N1	119,35(8)	C13	C8	N2	119,65(10)
C8	N2	C3	127,39(9)	C13	C8	C9	120,85(10)
C3A	C3	N2	106,46(9)	C10	C9	C8	119,09(10)
C4	C3A	C3	134,37(10)	C11	C10	C9	120,73(11)
C7A	C3A	C3	104,07(9)	C12	C11	C10	119,32(10)
C7A	C3A	C4	121,56(9)	C13	C12	C11	120,87(10)
C5	C4	C3A	113,86(9)	C12	C13	C8	119,05(10)
O14	C4	C3A	125,15(10)	C17	C16	C6	123,19(10)
O14	C4	C5	120,99(10)	C21	C16	C6	120,88(10)
C6	C5	C4	119,08(9)	C21	C16	C17	115,93(10)
O15	C5	C4	116,91(9)	C18	C17	C16	120,50(10)
O15	C5	C6	124,01(10)	N19	C18	C17	121,54(10)
O7	C6	C5	123,66(9)	C20	N19	C18	119,75(9)
C16	C6	C5	125,60(10)	C22	N19	C18	120,18(10)
C16	C6	O7	110,74(9)	C22	N19	C20	120,07(10)
C7A	O7	C6	116,70(8)	C21	C20	N19	121,26(11)
C3A	C7A	N1	113,97(9)	C20	C21	C16	121,00(11)
O7	C7A	N1	120,98(9)				

5 priedas

P5 lentelė. Junginio 18b vandenilio atomų koordinatės ($\text{\AA} \times 10^4$) ir izotropinio poslinkio parametrai ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Atomas	x	y	z	<i>U</i> (iso)
H3	1473,5(10)	3394,3(9)	4060,6(8)	23,0(3)
H9	857,2(10)	7104,8(9)	3768,8(8)	25,6(3)

H10	357,4(11)	7865,3(10)	2117,8(9)	29,4(3)
H11	202,7(11)	6740,0(10)	655,7(9)	31,6(3)
H12	676,0(11)	4866,0(10)	841,9(8)	30,4(3)
H13	1319,4(10)	4112,2(9)	2476,1(8)	26,3(3)
H17	3104(14)	3713(14)	9527(12)	28(4)
H18	3669,3(11)	4565,0(10)	11078,0(8)	27,6(3)
H20	3400,2(12)	7498,1(10)	9721,4(9)	33,1(3)
H21	2856(16)	6701(15)	8115(13)	40(4)
H22a	3637(9)	6164(4)	12086,5(12)	43,6(4)
H22b	4853,2(17)	6747(8)	11680(4)	43,6(4)
H22c	3470(8)	7346(4)	11547(3)	43,6(4)
H1Ma	5414(7)	31(8)	8752(2)	54,1(5)
H1Mb	4854(11)	1108,3(13)	9242,1(18)	54,1(5)
H1Mc	3928(4)	72(8)	8950(4)	54,1(5)
H1M	3818(19)	1465(18)	7804(14)	50(5)

PADĖKA

Disertacijos autorius labiausiai dėkingas prof. habil. dr. A. Šačkui už naudingus patarimus rengiant šį darbą ir už suteiktą galimybę dirbti jo tyrimų grupėje.

Autorius nuoširdžiai dėkingas vadovei dr. Sonatai Krikštolei ir konsultantei dr. Eglei Arbačiauskienei už konsultacijas, palaikymą, padaršinimą ir vertingas pastabas. Be Jūsų pagalbos ši kelionė per doktorantūros metus būtų neįmanoma.

Šios disertacijos autorius dėkoja Aurimui Bieliauskui (Kauno technologijos universiteto Organinės chemijos katedra) už NMR matavimus ir analizę, Sauliui Burinskui (Kauno technologijos universiteto Sintetinės chemijos institutas) už HRMS matavimus ir dr. Sergey Belyakov (Latvijos organinės chemijos institutas, Ryga, Latvija) už rentgeno spindulių difraktometrijos tyrimus ir analizę.

Autorius taip pat yra dėkingas draugams ir kolegoms iš Kauno technologijos universiteto Organinės chemijos katedros ir Sintetinės chemijos instituto už jų palaikymą, džiugesį ir draugystę.

Galiausiai nuoširdžiausias AČIŪ šeimai ir draugams už kantrybę ir paramą per ilgus studijų metus.

UDK 547.057+547.972](043.3)

SL344. 2024-04-22, 00 leidyb. apsk. 1. Tiražas 14 egz. Užsakymas 24-0069.

Išleido Kauno technologijos universitetas, K. Donelaičio g. 73, 44249 Kaunas
Spausdino leidyklos „Technologija“ spaustuvė, Studentų g. 54, 51424 Kaunas