

CZU: 547.79+547.77

**SINTEZA 3,5- DISUBSTITUIȚI-4,5-DIHIIDRO-(1H-PYRAZOL-4-IL)-1H-1,2,4-TRIAZOLI****Marina ZVEAGHINȚEVA\*, Natalia SUCMAN, Fliur MACAEV***Laboratorul de Sinteză Organică, Institutul de Chimie, Universitatea de stat din Moldova*Autor corespondent\*: [marina.zveaghinteva@ichem.md](mailto:marina.zveaghinteva@ichem.md)

**Introducere.** Este cunoscut faptul, că heterociclurile cu cinci membri care conțin atomi de azot sau de oxigen sunt fragmente structurale ale unui număr de compuși naturali și sintetici, a unor substanțe biologic active [1-2]. Un interes deosebit prezintă compușii care conțin fragmente din mai multe clase biologic active, cum ar fi pirazoli și triazoli. După cum a fost arătat anterior, vinil triazolii care conțin în calitate de a doua funcție halogen, nitro sau gruparea alchil sunt substanțe disponibile [3]. Interesul nostru pentru chimia acestui grup de substanțe este legat de investigarea posibilității de a introduce în moleculele lor un fragment pirazolic, care reprezintă clase importante de compuși heterociclici cu cinci membri biologic activi.

**Scopul lucrării.** Sinteza a unor noi 3,5-disubstituiți-4,5-dihidro-(1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,4-triazoli, studiul structurii și proprietăților acestora.

**Material și metode.** Produsele chimice utilizate au fost de calitate reactiv și au fost folosite așa cum au fost primite. Spectrele  $^1\text{H}$  și  $^{13}\text{C}$  RMN au fost înregistrate pentru soluții de DMSO-  $d_6$  2% pe un aparat „Bruker-Avance III” (400,13 și 100,61 MHz). Spectrele IR au fost înregistrate pe un spectrofotometru Spectrum 100 FT-IR (Perkin - Elmer) utilizând accesoriul universal ATR pentru probe. Toate produsele au fost analizate prin analiză elementală CHN (analizor Elementar Vario EL). Punctele de topire (necorectate) au fost determinate pe un aparat Boetius. Cromatografia pe strat subțire a fost realizată pe plăci TLC de aluminiu Merck, acoperite cu gel de silice 60 și indicator fluorescent F254.

**Rezultate.** În cadrul acestei lucrări s-a constatat, că interacțiunii enonei cu hidratul de hidrazină în acid acetic, împreună cu formarea perechii diastereomerice din șirul 4,5-dihidro-1H-pirazolinic decurge acilarea produsului de ciclizare și eliminarea fragmentului triazolic cu formarea pirazolului 3,5-disubstituit. Acest proces deschide calea pentru sinteza substanțelor construite specific în seria de pirazoli. Reacția de adiție conjugată a hidratului de hidrazină în acid acetic are loc printr-un mecanism de eliminare bimoleculară  $E_2$ , cu formarea ciclului cel mai substituit (regula lui Zaitsev) sau prin conversia bazelor de amoniu cuaternar, cu formarea unui compus alternativ (regula lui Hofmann) - pirazolul 3,5-disubstituit (19%). Adductul țintă al hidratului de hidrazină cu viniltriazolul se formează în principal ca *trans*-izomerul de 4,5-dihidro-1H-pirazolinic (18%), iar *cis*-izomerul în cantități urme (1,4%). Structura izomerului *cis* a fost confirmată prin analiză cu raze X.

**Concluzii.** Datele obținute pentru reacția de cicloadiție dipolară și reacția de eliminare completează noile idei teoretice despre reactivitatea cetonelor  $\alpha,\beta$ - nesaturate. pentru prepararea într-un singur reactor a compușilor care conțin fragmentul din două clase biologic active, cum ar fi pirazoli și triazoli cu activitate biologică potențială.

**Cuvinte cheie:** pirazol, triazol. reacție de cicloadiție, activitate biologică.

## Bibliografie.

1. I. Frota de Fariasa et al. Synthesis, characterization and molecular docking study of pyrazolines synthesized from chalcones: Antioxidant and acetylcholinesterase activities. *Journal of Molecular Structure*. 1291(5), 2023, pp.135961.
2. M. K. Elgoharya et al. Fragment merging approach for the design of thiazole/thiazolidine clubbed pyrazoline derivatives as anti-inflammatory agents: Synthesis, biopharmacological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorganic Chemistry*. 139, 2023, pp. 106724.
3. Stingaci, E et al. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 30(17), 2020, pp. 127368.

---

**Mulțumiri. Acest studiu a fost susținut de proiectul de cercetare nr. 010601, finanțat de Ministerul Educației și Cercetării al Republicii Moldova.**

---

CZU: 547.79+547.77

## SYNTHESIS OF 3,5-DISUBSTITUTED-4,5-DIHYDRO-(1H-PYRAZOL-4-YL)-1H-1,2,4-TRIAZOLES

Marina ZVEAGHINȚEVA\*, Natalia SUCMAN, Fliur MACAEV

*Laboratory of Organic Synthesis, Institute of Chemistry, Moldova State University*

Corresponding author\*: [marina.zveaghinteva@ichem.md](mailto:marina.zveaghinteva@ichem.md)

**Introduction.** Five-membered heterocycles containing nitrogen atom are known to be structural fragments of a number of natural and synthetic compounds and biologically active substances [1-2]. Of interest are compounds containing fragments of several biologically active classes such as pyrazoles and triazoles. As was shown previously [3], vinyltriazoles containing halogen, nitro- or alkyl groups at the second level of function are accessible substances. Our interest in the chemistry of this group of substances is related to the investigation of the possibility of introducing a pyrazoline fragment into their molecules, which represent important classes of biologically active five-membered heterocyclic compounds.

**Aim of the study.** Synthesis of new 3,5-disubstituted-4,5-dihydro-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-1,2,4-triazoles, study of their structure and properties.

**Material and methods.** The chemicals used were of reagent grade and used as received. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra have been recorded for DMSO- d<sub>6</sub> 2% solutions on a „Bruker-Avance III” (400.13 and 100.61 MHz). IR spectra were recorded on a Spectrum 100 FT-IR spectrophotometer (Perkin - Elmer) using the universal ATR sampling accessory. All products were analysed by CHN elemental analysis (Elementar Vario EL analyser). Melting points (uncorrected) were determined on a Boetius apparatus. Thin-layer chromatography was carried out on Merck aluminum TLC plates, silica gel 60 coated with fluorescent indicator F254.

**Results.** Within the framework of this work it was found that the interaction of enones with hydrazine hydrate in acetic alongside with the process of heterocyclization, both acetamides are formed and the triazole substituent is eliminated. This process paves the way for the synthesis of specifically constructed substances in the pyrazole series. The reaction of conjugated addition of hydrazine hydrate in acetic acid proceeds by the mechanism of bimolecular elimination E<sub>2</sub> with the formation of the most substituted cycle

(Zaitsev's rule) or conversion of quaternary ammonium bases, with the formation of an alternative compound (Hofmann's rule) - 3,5-disubstituted pyrazole (19%). The target adduct of hydrazine hydrate to the vinyltriazole is formed mainly as the trans-isomer- 4,5-dihydro-1*H*-pyrazol with triazol fragment (18%), and the cis-isomer in trace amounts (1,4%). The structure of compound was confirmed by X-ray analysis.

**Conclusions.** The obtained data on the dipolar cycloaddition reaction and the elimination reaction complement the new theoretical ideas about the reactivity of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones. The developed new effective method for the one-pot preparation of compounds containing fragment of two biologically active classes such as pyrazoles and triazoles with potential biological activity.

**Key words:** pyrazole, triazole. cycloaddition reaction, biological activity

### Bibliography

1. I. Frota de Fariasa et al. Synthesis, characterization and molecular docking study of pyrazolines synthesized from chalcones: Antioxidant and acetylcholinesterase activities. *Journal of Molecular Structure*. 1291(5), 2023, pp.135961.
2. M. K. Elgoharya et al. Fragment merging approach for the design of thiazole/thiazolidine clubbed pyrazoline derivatives as anti-inflammatory agents: Synthesis, biopharmacological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorganic Chemistry*. 139, 2023, pp. 106724.
3. Stingaci, E et al. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 30(17), 2020, pp. 127368.

---

**Acknowledgments.** This study was supported by the research project no. 010601, funded by the Ministry of Education and Research of the Republic of Moldova.

---

### AUTHORS' ORCID

Marina Zveaghintseva	<a href="https://orcid.org/0000-0003-1553-5246">https://orcid.org/0000-0003-1553-5246</a>
Natalia Sucman	<a href="https://orcid.org/0000-0001-8733-3040">https://orcid.org/0000-0001-8733-3040</a>
Fliur Macaev	<a href="https://orcid.org/0000-0002-3094-1990">https://orcid.org/0000-0002-3094-1990</a>