

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
(институт)
Химия, химические процессы и технологии
(кафедра)
020100.62 «Химия»
(код и наименование направления подготовки, специальности)
«Медицинская и фармацевтическая химия»
(наименование профиля, специализации)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему «РЕАКЦИИ СОПРЯЖЕННЫХ ЕДИНОВЫХ КЕТОНОВ С
ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯМИ»

Студент(ка)	<u>Э. Е. Корнеева</u> (И.О. Фамилия)	_____	(личная подпись)
Руководитель	<u>А.А. Голованов</u> (И.О. Фамилия)	_____	(личная подпись)

Допустить к защите

Заведующий кафедрой, д.х.н, профессор Г.И. Остапенко
(ученая степень, звание, И.О. Фамилия) _____
(личная подпись)

« _____ » _____ 2016г.

Тольятти 2016 г.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

(институт)

Химия, химические процессы и технологии

(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ

Завкафедрой

_____ Остапенко Г.И.

« ____ » _____ 2016 г.

ЗАДАНИЕ

на выполнение бакалаврской работы

Студентке Корнеевой Эльвире Евгеньевне

1. Тема «Реакции сопряженных ениновых кетонов с диазометаном»
2. Срок сдачи студентом законченной выпускной квалификационной работы июнь 2016
3. Исходные данные к выпускной квалификационной работе литература по теме исследования
4. Содержание выпускной квалификационной работы (перечень подлежащих разработке вопросов, разделов) Введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение, список литературы.
5. Ориентировочный перечень графического и иллюстративного материала презентация
6. Консультанты по разделам не предусмотрены
7. Дата выдачи задания « ____ » _____ 2016г.

Руководитель выпускной
квалификационной работы

(подпись)

А. А. Голованов
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

Э. Е. Корнеева
(И.О. Фамилия)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
КАФЕДРА «ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ТЕХНОЛОГИИ»

УТВЕРЖДАЮ: _____
(подпись)

Зав. Кафедрой Остапенко Г.И.

«___» _____ 2016 г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН
бакалаврской работы

Студента: Корнеевой Эльвиры Евгеньевны

по теме: Реакции сопряженных ениновых кетонов с diazosоединениями.

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении и	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	07.04.2016 г.	07.04.2016 г.	Выполнено	
Выполнение экспериментальной части работы	02.05.2016 г.	02.05.2016 г.	Выполнено	
Написание раздела «Экспериментальная часть»	11.05.2016 г.	11.05.2016 г.	Выполнено	
Написание остальных разделов	14.05.2016 г.	14.05.2016 г.	Выполнено	
Верстка работы, проверка научным руководителем	15.05.2016 г.	15.05.2016 г.	Выполнено	
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	27.06.2016	27.06.2016	Выполнено	
Верстка и переплетение пояснительной записки	Первая неделя июня 2016 г.	1.06.2016	Выполнено	
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	За пять дней до защиты ВКР	20.06.2016	Выполнено	

Руководитель выпускной квалификационной работы

(подпись)

А.А. Голованов

(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

Э. Е. Корнеева

(И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

Выпускная квалификационная работа изложена на 50 страницах, содержит 7 рисунков, 5 таблиц, 45 схем. Список литературы включает в себя 43 источника.

Объектом исследования в настоящей работе являются реакции сопряженных ениновых кетонов с диазосоединениями.

Целью работы является изучение протекания реакций сопряженных ениновых кетонов с диазометаном.

В литературном обзоре изложены сведения о реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения, в которых в качестве 1,3-диполя выступает диазометан. Рассмотрено строение, способы получения и химические свойства диазосоединений.

Во второй главе приведены результаты экспериментов и их обсуждение.

В экспериментальной части описаны методики синтеза и очистки реагентов, продуктов реакции.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	10
1. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЙ ПО КРАТНЫМ СВЯЗЯМ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	11
1.1 Строение и способы синтеза diazosоединений.....	11
1.2 Синтез diazoалканов.....	12
1.3 Химические свойства diazosоединений.....	16
1.4 Присоединение diazosоединений по двойной и тройной связи.	19
1.5 Биологическая активность производных пиразола и пиразолина.....	26
2 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	28
2.1. Синтез 3,4-диарил-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразолов.....	28
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	48
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	50
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	51

ВВЕДЕНИЕ

Сопряженные ениновые кетоны являются отличными исходными соединениями для синтеза пятичленных гетероциклов. Они хорошо взаимодействуют с диазосоединениями, выступая в качестве диполярофила в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Диазометан присоединяясь к ениновым кетонам по двойной связи, образуют пиразолы, которые имеют широкий спектр применения. Производные пиразолов обладают высокой биологической активностью, поэтому их активно применяют в фармацевтической и медицинской химии.

Реакции сопряженных ениновых кетонов с диазометаном мало изучены, в связи с этим получение пиразолов на их основе является актуальной задачей. Полученные соединения представляют большой интерес, так как в зависимости от заместителей пиразолы обладают различными фармакологическими свойствами. Производные пиразолов обладают противовоспалительным, антибактериальным, противовирусным, противогрибковым, противораковым действием. На основе пиразолов создано большое количество лекарственных средств.

Целью настоящей работы является получение данных о протекании реакции ениновых кетонов с диазометаном.

В соответствии с целью выделяются следующие задачи:

- получить производные пиразола;
- получить данные о их строении и физико-химических свойствах.

1. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЙ ПО КРАТНЫМ СВЯЗЯМ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1 Строение и способы синтеза диазосоединений.

Дiazosоединения – органические соединения, содержащие два атома азота соединенные с атомом углерода углеводородного заместителя, общая формула:



Дiazosоединения - нестабильные соединения, обладающие высокой реакционной способностью. Диазоалканы обладают несколькими резонансными структурами. Рассмотрим их на примере диазометана. Положительный заряд смещен на ближайший к углероду атом азота, заряд на крайнем атоме азота не изменяется [1]. Отрицательный заряд, который распределен между концевым атомом азота и углерода возникает за счет мезомерного эффекта, что отражает его нуклеофильные свойства (Схема 1) [2].

Схема 1



Дiazометан имеет плоское строение (C_{2v} симметрия) [3] это подтверждается значениями валентных углов (Схема 2) и длинами связей (Таблица 1) [4].

Схема 2

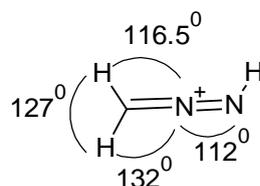


Таблица 1. Длины связей в диазоалканах

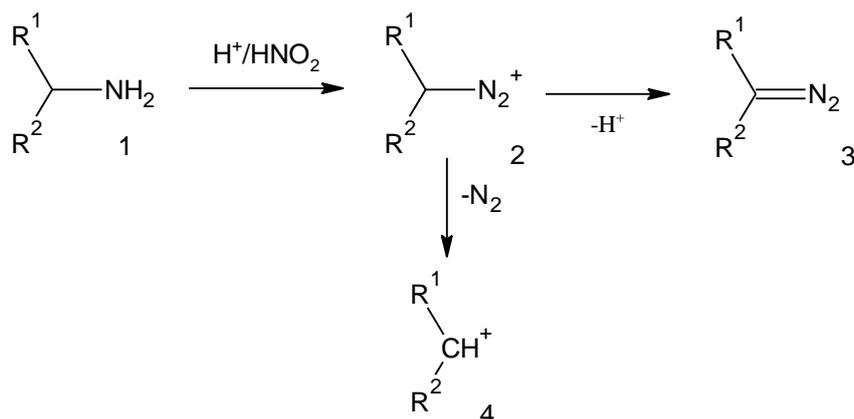
Связь	Дина связи, пм
C-N	147
N-N	144
N=N	124
N≡N	109.8

Диазоалканы являются нестабильными соединениями, они с легкостью вступают в реакции нуклеофильного замещения в ряду алифатических производных.

1.2 Синтез диазоалканов

Один из методов синтеза диазоалканов — диазотирование аминов — метод синтеза алифатических диазосоединений из диазоацетата (Схема 3).

Схема 3

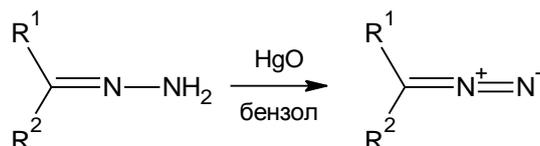


Промежуточный ион диазония **2** плавно преобразуется в диазоалкан **3**, когда депротонированию способствуют диполярные заместители в α -положении, такие как галогенметильная, циано-,

ацильная- или фосфорильная группы. При отсутствии данных заместителей образуется карбонильный ион 4[5].

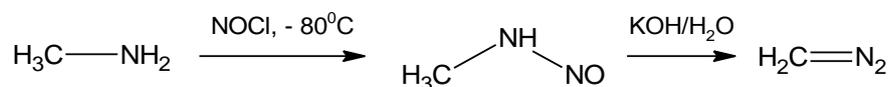
Дiazосоединения также могут быть получены окислением соответствующих гидразонов желтой окисью ртути в эфире или бензоле[1] (Схема 4).

Схема 4



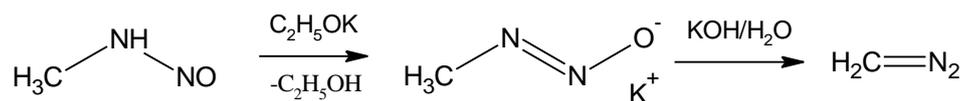
Диазометан получают из метиламина, который вступает в реакцию с нитрозилхлоридом в основной среде (Схема 5).

Схема 5



Согласно УФ - спектроскопическим данным, которые были получены автором [6], в качестве промежуточного продукта образуется нитрозоамин, щелочной гидролиз которого приводит к образованию диазометана (Схема 8).

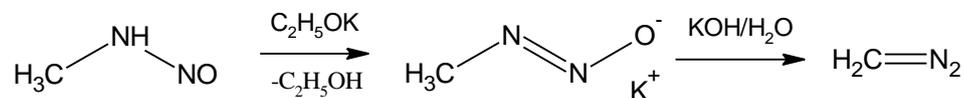
Схема 8



Нитрозоамин в присутствии этоксида калия образует диазотат, который под действием щелочного гидролиза так же преобразуется в диазометан. Диазотат можно назвать

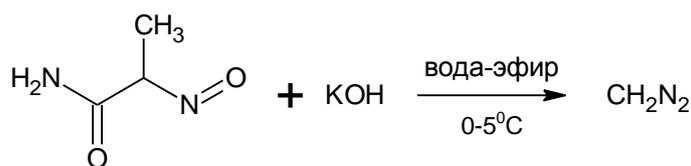
«стабилизированным диазометаном», так как его можно хранить при комнатной температуре (Схема 9).

Схема 9



Лучший способ получения диазометана считается метод Ф. Арндта[7]. Данный метод заключается в том, что N – нитрозометилмочевину обрабатывают концентрированным раствором щелочи (Схема 10).

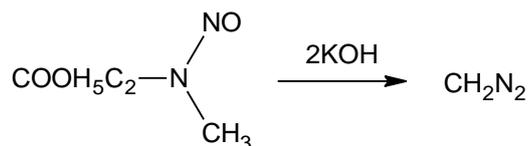
Схема 10



Для синтеза диазоалканов можно использовать и другие N–нитрозопроизводные вещества[8], ниже приведены примеры получения диазометана:

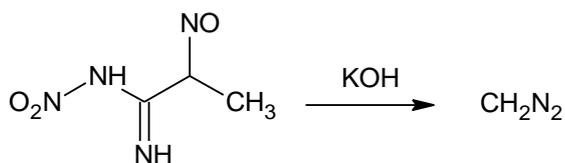
1) Действием раствора щелочи на N–метил-N-нитрозоуретан(Схема 11).

Схема 11



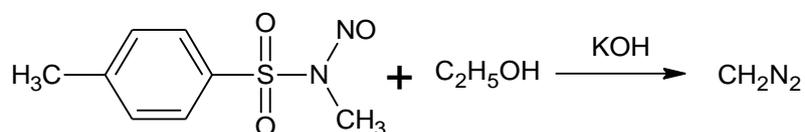
2) Действием раствора щелочи на N-метил-N-нитро-N'-нитрозогуанидин (Схема 12).

Схема 12



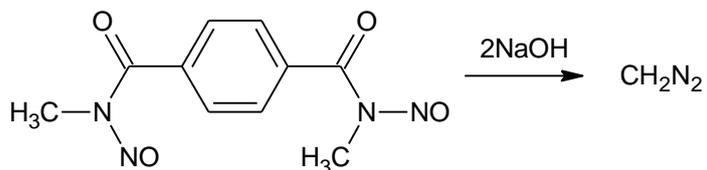
3) Действием раствора щелочи на N-метил-N-нитрозо-N-толилсульфаниламид (Схема 13).

Схема 13



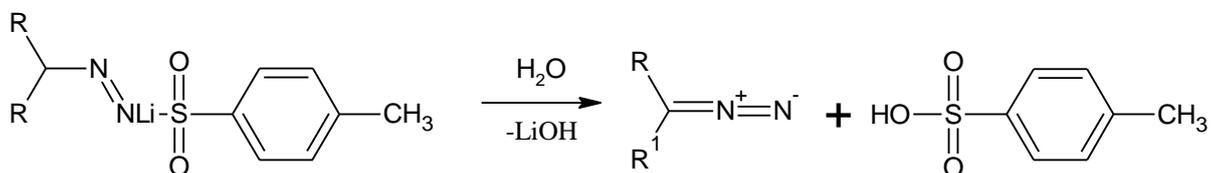
4) Действием 30% водного раствора щелочи на бис(N-метил-N-нитрозо)терефталимид (Схема 14).

Схема 14



Высшиедиазоалканы можно получить разложением литиевых солей тозилгидразонов под действием оснований(Схема 15).

Схема 15

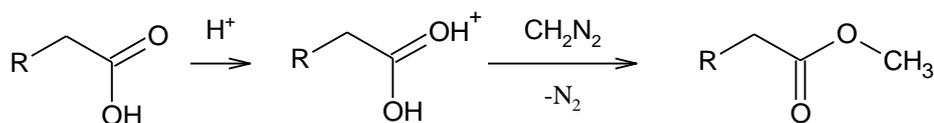


1.3 Химические свойства диазосоединений

Диазоалканы имеют большое значение в органическом синтезе за счет их высокой реакционной способности, однако, из-за того что эти вещества взрывоопасны и ядовиты их применяют, как правило, только в лаборатории. Диазоалканы являются 1,3 – диполями[9] и участвуют в реакциях циклоприсоединения. Эти реакции имеют большое значение, так как конечным продуктом являются пиразолины.

Диазометан быстро вступает в реакции с карбоновыми кислотами (реакции метилирования) с образованием соответствующих сложных метиловых эфиров, как правило, реакция протекает с высоким выходом и выделением газообразного азота. Подобным образом, диазометан реагирует с фенолами и спиртами с образованием метиловых эфиров с сопутствующим выделением азота, скорость реакции зависит от кислотности субстрата[10]. Карбоновые кислоты в данной реакции переносят протон к диазометану, образуя катион метилдiazония CH_3N_2^+ , который затем взаимодействует с карбоновой кислотой (Схема 16).

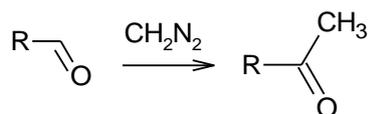
Схема 16



Аналогичным образом с карбоновыми кислотами взаимодействует диазоуксусный эфир, но скорость реакции существенно ниже.

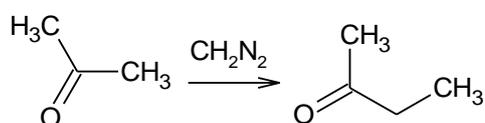
Диазометан вступает в реакции с хлорангидами карбоновых кислот, альдегидами и кетонами, выступая в качестве нуклеофила, атакует карбонильный углерод. В результате реакции диазометана с альдегидами образуются метилкетоны (Схема 17)[11].

Схема 17



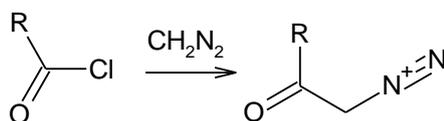
Диазометан реагируя с симметричными кетонами, образует кетон, усложненный на метиленовую группу (Схема 18).

Схема 18



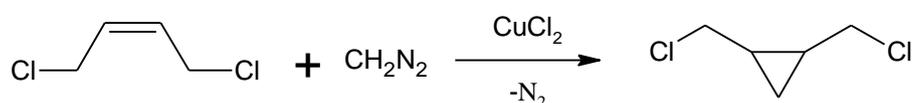
При взаимодействии диазометана с хлорангидами образуются диазокетоны (Схема 19).

Схема 19



Диазометан является эффективным реагентом в реакции циклопропанирования алкенов, при этом в качестве катализаторов выступают соединения меди и палладия. Если разбавленный азотом диазометан пропустить через олефин образуется *цис*-1,2-ди(хлорметил)циклопропан (Схема 208)[12].

Схема 20



Диазометан при взаимодействии с винилангидами в присутствии меди образует соответствующие циклопропаны, но выходы при этом низкие (Схемы 21, 22).

Схема 21

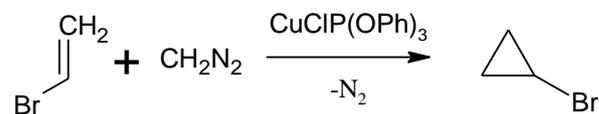
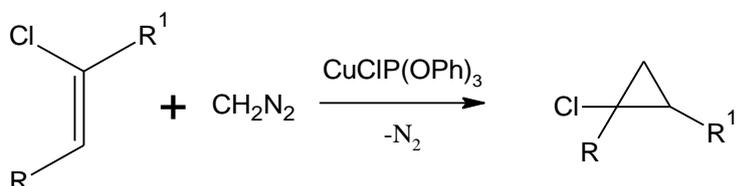
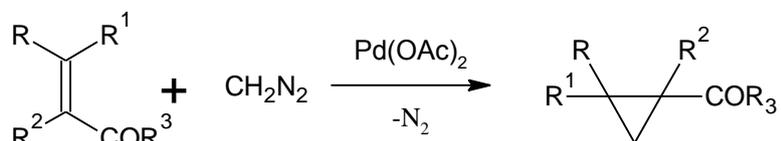


Схема 22



Для циклопропанирования олефинов также в качестве катализаторов используют соединения палладия. Например, для циклопропанирования α,β -ненасыщенных карбонильных соединений с диазометаном, выходы при этом высокие (Схема 23) [13].

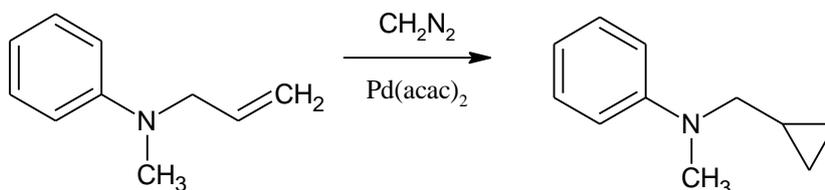
Схема 23



Согласно работе авторов [14], в результате взаимодействия N-аллил-N-метиламина и диазометана образуется N-метил-N-

(циклопропилметил)анилин и Pd-комплексы, выход при этом не большой (36%) (Схема 24).

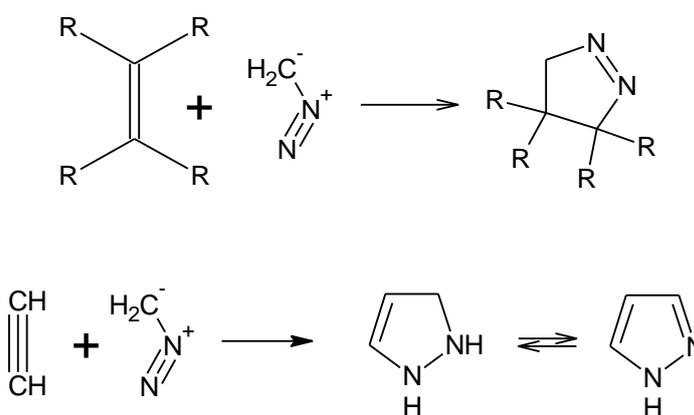
Схема 24



1.4 Присоединение диазосоединений по двойной и тройной связи.

В реакциях 1,3 - диполярного циклоприсоединения диазометан выступает в качестве 1,3 – диполя, в результате образуются пиразолы и пиразолины. Присоединение диазометана к двойным и тройным углерод-углеродным связям осуществляется следующим образом (Схема25):

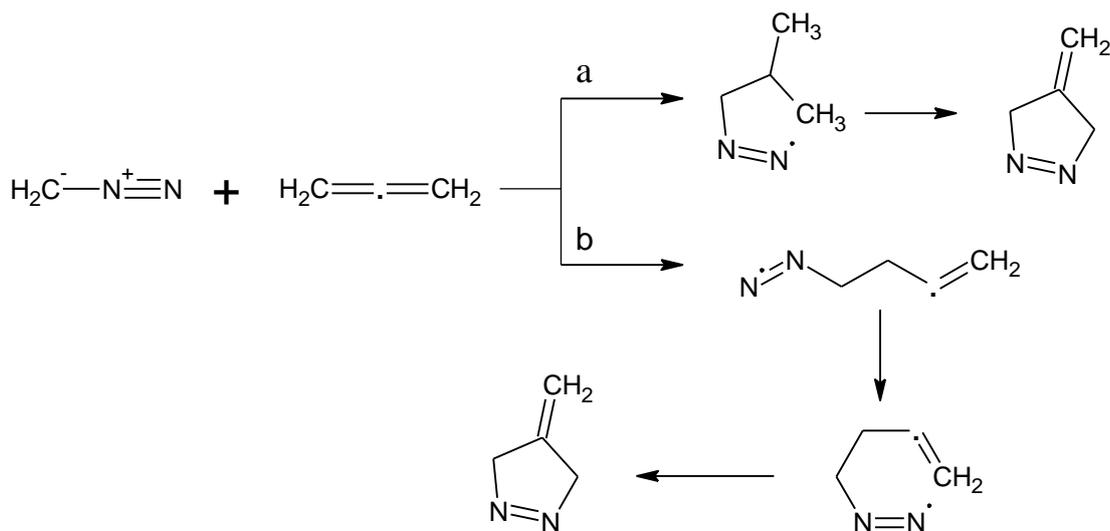
Схема 25



Существует два механизма протекания реакции циклоприсоединения диазометана с алленами[15], первый энергетически более выгодный [16], заключается в присоединении концевго атома азота

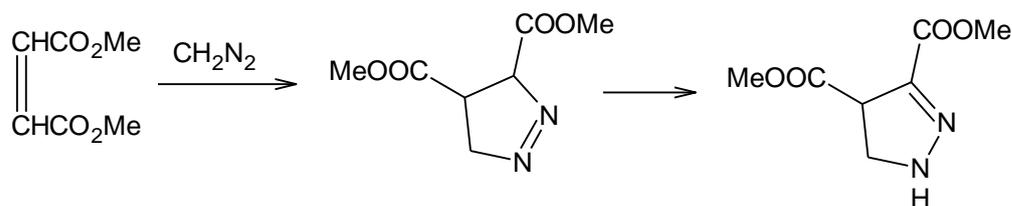
молекулы диазومتана к концевому атому молекулы аллена (путь а), в результате образуется один промежуточный продукт. По второму механизму (путь b), реакция протекает за счет присоединения концевой атома азота молекулы диазومتана к центральному атому молекулы аллена, в результате чего образуется два промежуточных продукта (Схема 26).

Схема 26



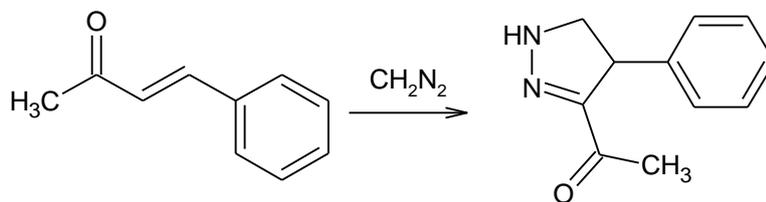
При согласованном циклоприсоединении к олефинам образуются 1-пиразолины, которые в результате Н-сдвига преобразуются в термодинамически более стабильные 2-пиразолины. Впервые реакция получения пиразолина с использованием диазومتана была описана Пехманом [10] (Схема 27). При этом полученный продукт – пиразолин изомеризуется в термодинамически более стабильный – пиразолин с 1,3–Н сдвигом.

Схема 27



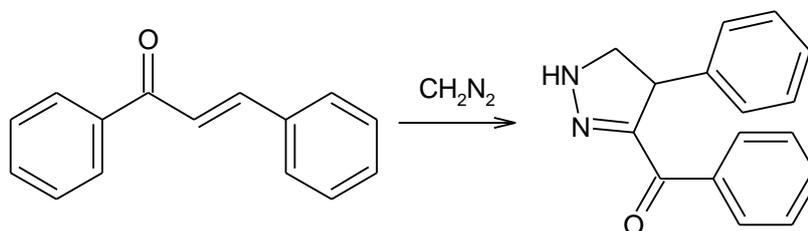
Согласно работам авторов [17-19] бензальдегид по двойной связи присоединяет диазометан с образованием 3-ацетил-4-фенил-2-пиразолина (Схема 28).

Схема 28



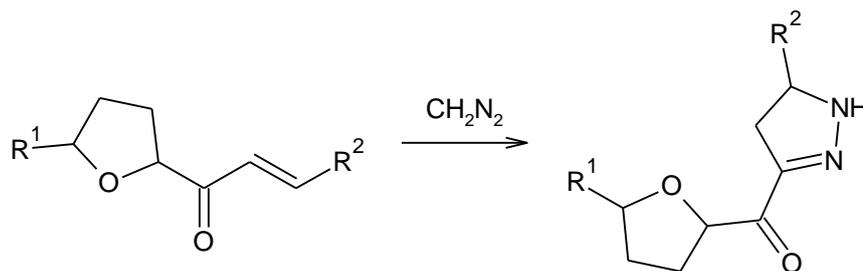
Аналогично протекает 1,3 – диполярное циклоприсоединение халкона и диазометана исследованное авторами [20], приводит к образованию 3-бензоил-4-фенил-1-пиразолину, который преобразуется в изомер 3-бензоил-4-фенил-2-пиразолин (Схема 29).

Схема 29



При изучении реакции циклоприсоединения 2 – фурил аналогов халконов и диазометана было обнаружено, что образуется только 4-арил-3-(2-фурил)-2-пиразолин, соответствующего 1-пиразолина обнаружено не было (Схема 30) [21].

Схема 30

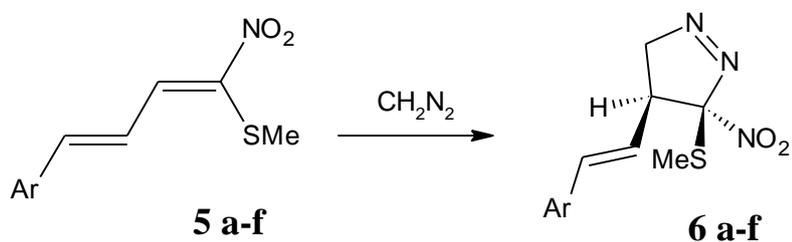


$R^1 = \text{H, Me}; R^2 = \text{Ph, 2-фурил.}$

Синтез спиро-1-пиразолинов реакцией 1,3 – диполярного циклоприсоединения экзоциклических α,β -ненасыщенных кетонов с диазометаном были исследованы авторами [22-24]. Эти исследования показали, что в результате 1,3 - циклоприсоединения в качестве единственного продукта образуются стабильные спиро-1-пиразолины.

В результате взаимодействия нитросульфидов **5 a-f** избытком диазометана образуются смеси диастериоизомеров **6 a-f** (Схема 31) [25].

Схема 31

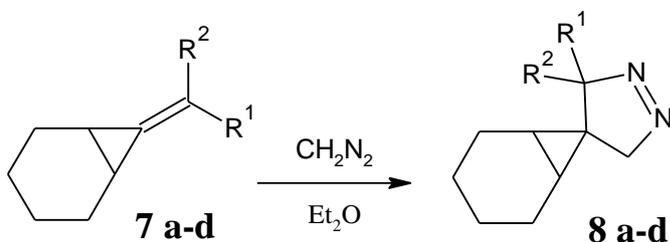


a:Ar = Ph; **b:**Ar = 4-MeC₆H₄; **c:**Ar = 4-MrOC₆H₄:

d:Ar = 4-ClC₆H₄; **e:**Ar = 1-naphtyl; **f:**Ar = 2-thienil.

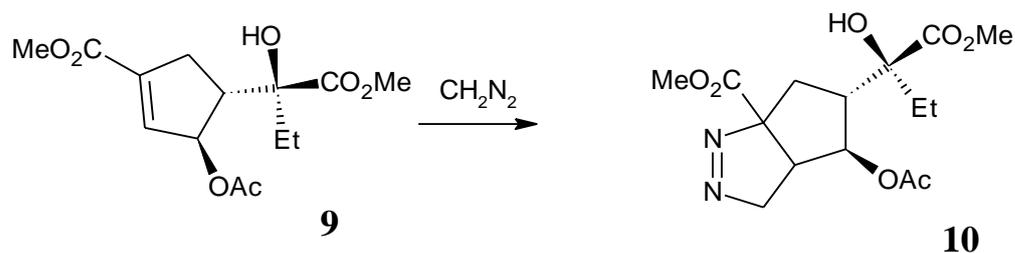
Алкилдиенциклопропаны **7 a-d** региоспецифично взаимодействуют с диазометаном образуя пиразолины **8 a-d** (Схема 32) [26].

Схема 32



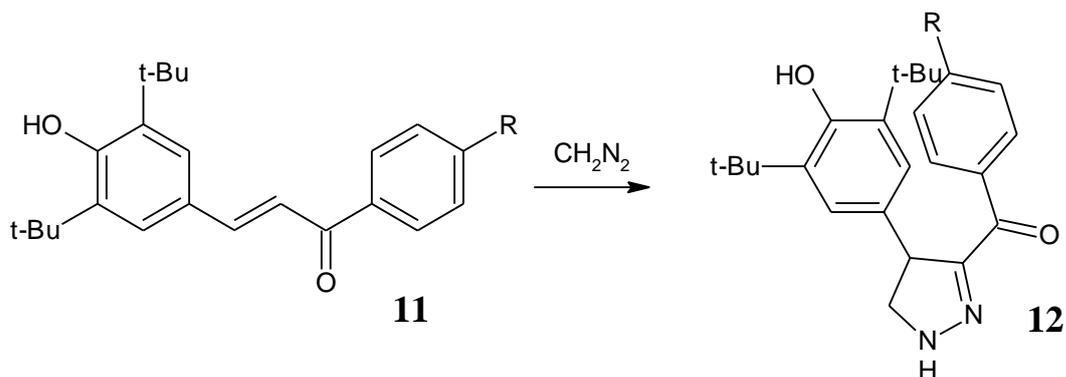
Диазометан с циклопропом **9** образует смесь диастериоизомеров пиразолина **10** (Схема 33) [27,28].

Схема 33



Присоединение диазометана к халкону **11** приводит к образованию 2-пиразолов **36** (Схема 34) [29].

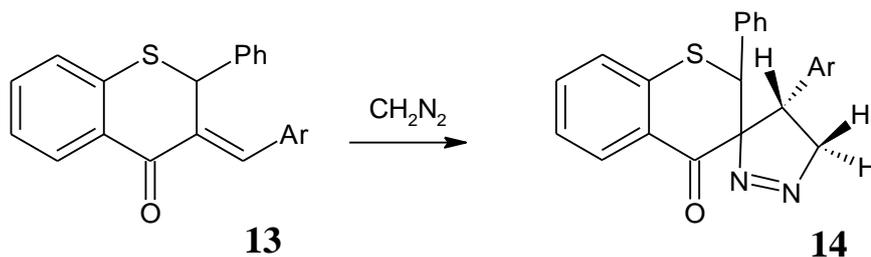
Схема 34



R = H; OMe; NO₂.

Согласно работе автора [30], (Z)-3-(Арил-метилен)-2-фенил-1-тиофлованон **13** взаимодействуя с диазометаном, образует 1-пиразолин **14**, выход которого при этом составляет 73-83% (Схема 35).

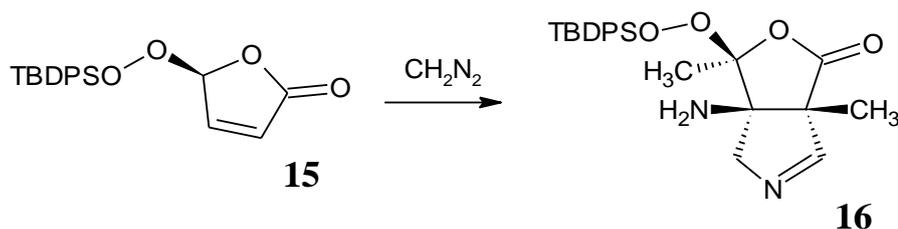
Схема 35



Ar = 2-MeC₆H₄, 3-Me C₆H₄, 4-Me C₆H₄, 4-i-Pr- C₆H₄, 4-Me₂N
C₆H₄, 4-MeO C₆H₄, 4-F C₆H₄, 2-Cl C₆H₄, thienyl-2-yl.

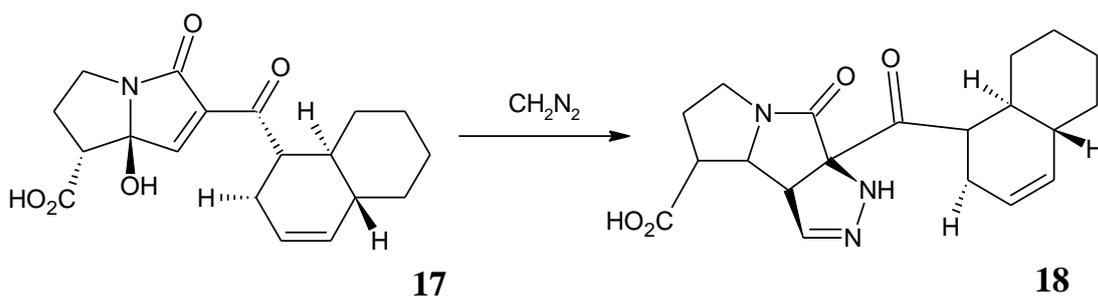
При взаимодействии лактона **15** с избытком диазометана образуется анти-изомер пиразолин-1 **16** (Схема 36) [31].

Схема 36



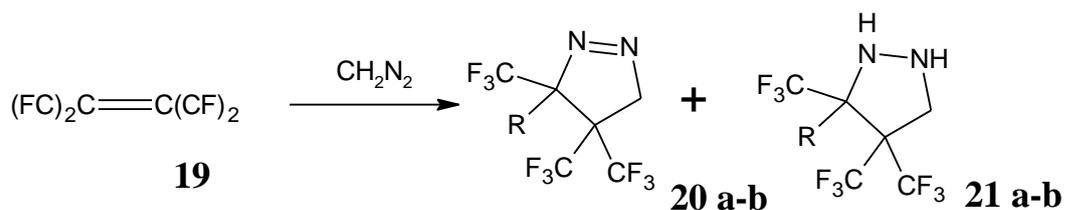
По C=C связи взаимодействует соединение **17** с диазометаном при комнатной температуре с образованием трициклического пиразолина **18** (Схема 37)[32].

Схема 37



Диазоалканы хорошо взаимодействуют с фторсодержащими олефинами, в частности диазометан вступая в реакцию с соединением **19**, образует смесь изомерных пиразолинов – соединения **20** и **21** (Схема 38) [33].

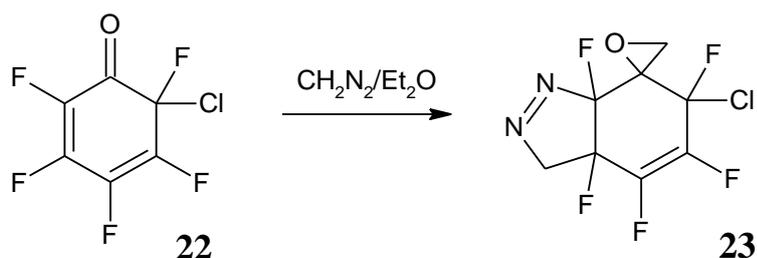
Схема 38



20 a:R=H; **b:**R=F; **21 a:**R=H; **b:**R=F.

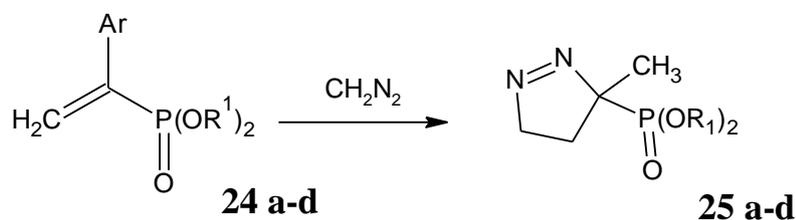
Диазометан так же взаимодействует с карбонильной связью в диклогексадионе **22** с образованием соединения **23** (Схема 39) [34].

Схема 39



Фенилэтинилфосфонаты **24 a-d** реагируя с диазометаном образуют пиразолины **25a-d** (Схема 40) [35].

Схема 40

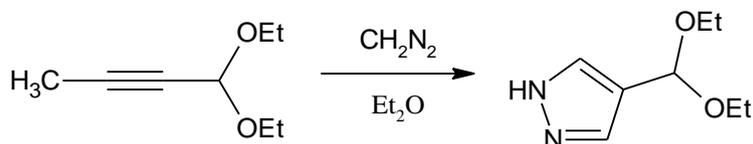


24 a: Ar = Ph, R1 = R2 = Et; **b:** R1 = H, R2 = Me, Ar = 4-ClC6H4;
c: 4-t-BuC6H4; **d:** 4-PhC6H4; **e:** 2-naphtyl;

25 a: Ar = Ph, R1 = R2 = Et; **b:** R1 = H, R2 = Me, Ar = 4-ClC6H4;
c: 4-t-BuC6H4; **d:** 4-PhC6H4; **e:** 2-naphtyl.

3,3 –диэтоксипропин при комнатной температуре в диэтиловом эфире взаимодействует с диазометаном с образованием пиразола (Схема 41).

Схема 41



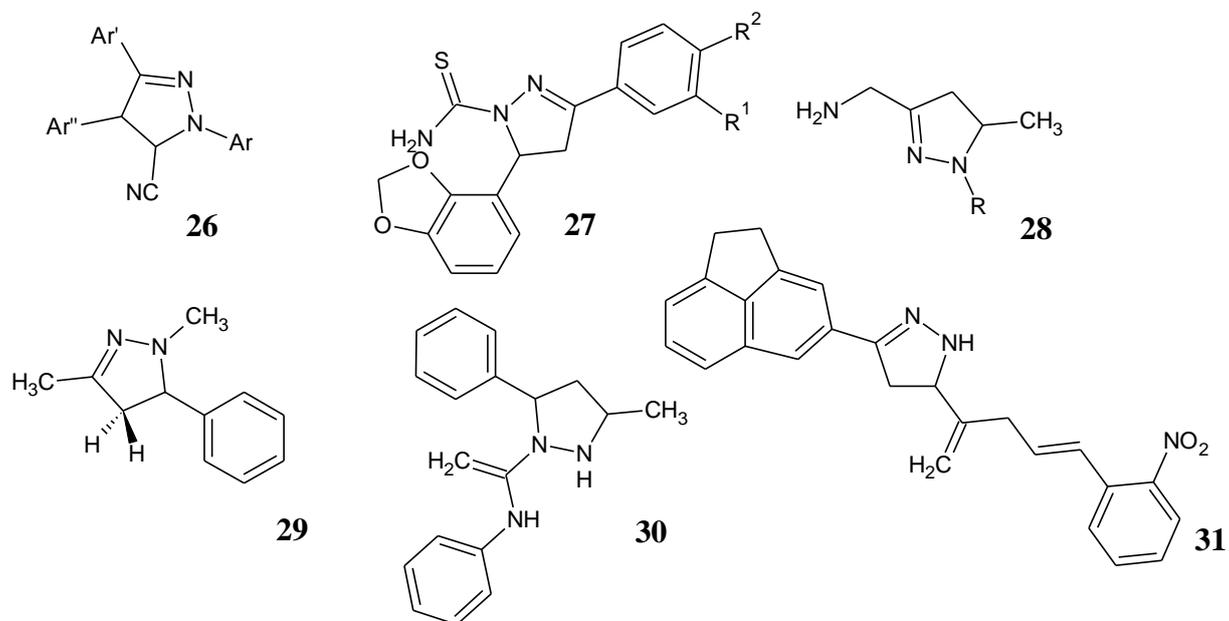
1.5 Биологическая активность производных пиразола и пиразолина.

Производные пиразола и пиразолина имеют большое значение в медицинской химии. Соединения, в которых в качестве базового скелета выступает пиразол или пиразолин обладают высокой биологической активностью, поэтому их активно используют в фармацевтике. Эти соединения обладают широким спектром действия, например противовоспалительным, противомикробным, противогрибковым, противогиперлипидемическим, антианогенным, противоопухолевым, нейролептическим, обезболивающим, жаропонижающим. Пиразолы активно участвуют в жизненно важных процессах, они являются антагонистами рецепторов, инициаторами различных типов киназ.

Согласно исследованиям [36], соединение **26** получено из альдегидов и фенильных гидразинов, данные соединения обладают противогрибковым, противобактериальным и антиоксидантным действием. Соединение **27** - аналог пиперина, обладает противораковой активностью [37]. Тризамещенные пиразолины **28** обладают противогрибковой активностью [38], а соединение **29** антибактериальным действием [39]. На основе пиразолина **43** производят лекарства для лечения туберкулеза [40], а соединение **44** обладает сильным ингибирующим

действием против вируса гриппа, препарат на основе этого соединения является одним из наилучших противовирусных средств [41] (Схема 42).

Схема 42

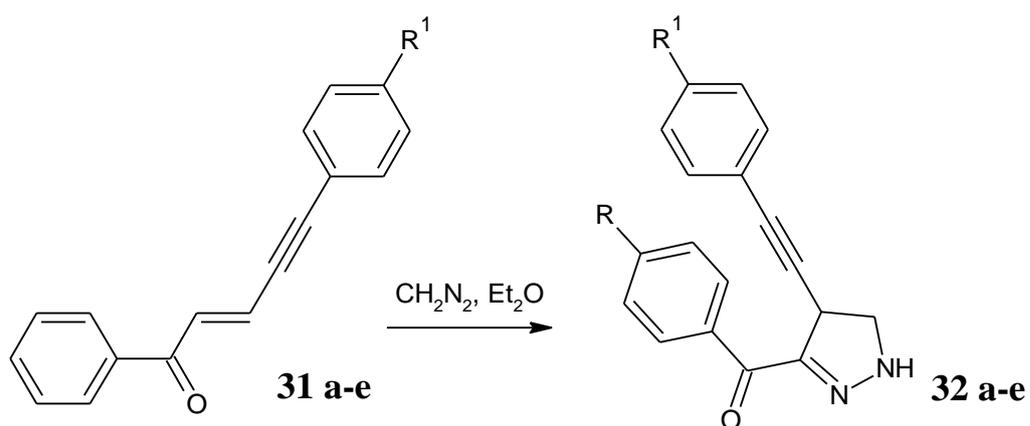


2 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

2.1. Синтез 3,4-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов

Объектами исследования в настоящей работе являются реакции сопряженных ениновых кетонов **31 а-е** с диазометаном. В результате были получены 3,4-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **32 а-е** (Схема 43). Пиразолы синтезировались из замещенных ениновых кетонов и диазометана при комнатной температуре в присутствии диэтилового эфира.

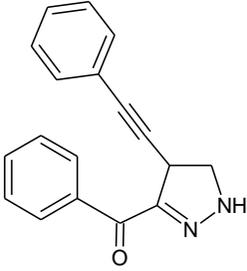
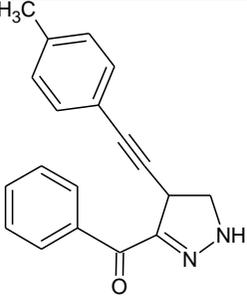
Схема 43



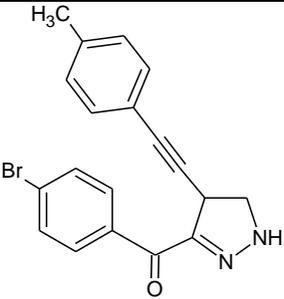
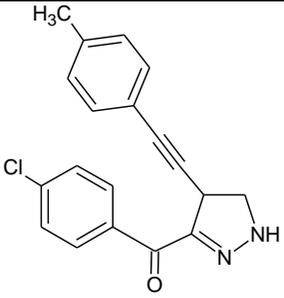
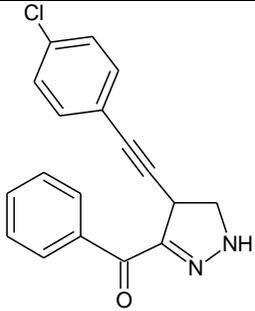
31R=H, **a**:R¹=H; R=CH₃; **b**:R¹=H; **c**:R¹=Br; **d**:R¹=Cl; R=Cl, **e**:R¹=H, **32**R=H, **a**:R¹=H; R=CH₃; **b**:R¹=H; **c**:R¹=Br; **d**:R¹=Cl; R=Cl, **e**:R¹=H.

Синтезированные вещества **32 а-е** представляют собой устойчивые при хранении кристаллические вещества, светло-желтого цвета. Состав полученных продуктов подтверждается данными элементного анализа (Таблица 2) и масс-спектрометрией высокого разрешения (Рисунок 1).

Таблица 2. Характеристика соединений **32 а-е**.

Соединение	Структурная формула	Брутто формула	Элементный состав		Т. пл. (с разл.) °С	Выход, %
			<u>Вычисленно %</u>			
			Н	С		
1	2	3	4	5	7	8
32 а		$C_{18}H_{14}N_2O$	-	-	143-145	83
32b		$C_{18}H_{13}ClN_2O$	$\frac{4,24}{4,40}$	$\frac{70,02}{69,91}$	152-155	75

Продолжение таблицы 2.

1	2	3	4	5	7	8
32 c		$C_{19}H_{16}N_2O$	-	-	190	85
32 d		$C_{19}H_{15}ClN_2O$	$\frac{4,68}{4,83}$	$\frac{70,70}{70,31}$	195	92
32 e		$C_{19}H_{15}BrN_2O$	$\frac{4,12}{4,31}$	$\frac{62,14}{62,22}$	158-160	89

Строение продуктов **32 а-е** подтверждается ИК спектрами. Наличие NH группы подтверждается полосой в области 3255-3270 см⁻¹. Наличие карбонильной группы в данных соединениях подтверждается полосой в области 1603-1670 см⁻¹(Рисунок 2).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **32** (рисунок 3), проявляются сигналы метиленовых протонов пиразолинового цикла, которые проявляются как дублет дублетов и триплет при 3.94-3.81 м.д. (J=11.0, 6.60) и 3.95-3.94 м.д. (J=11.54). Сигнал метилового протона представлен в виде дублета при 4.46-4.45 м.д.(J=12.06, 6.59). Сигнал группы NH проявляется в области 9.31-9.29 м.д. в виде синглета.

В спектрах ЯМР ¹³C соединений **32** (рисунок 4), проявляются сигналы, отвечающие ацетиленовым атомам, которые проявляются при 33.39-33.38 м.д. (C-4) и 55.82-55.63 (C-5). Наличие тройной связи в данных соединениях подтверждается сигналами 81.28-81.26 м.д (CH≡C) и 87.94-87.93 (C≡CC₆H₅) м.д.. Сигнал C=N проявляется в области 144.62-144.59 м.д. Атом углерода группы C=O дает сигнал в области 183.82-183.65 м.д. Остальные сигналы в области 137.94-117.45 м.д. принадлежат атомам углерода ароматических колец.

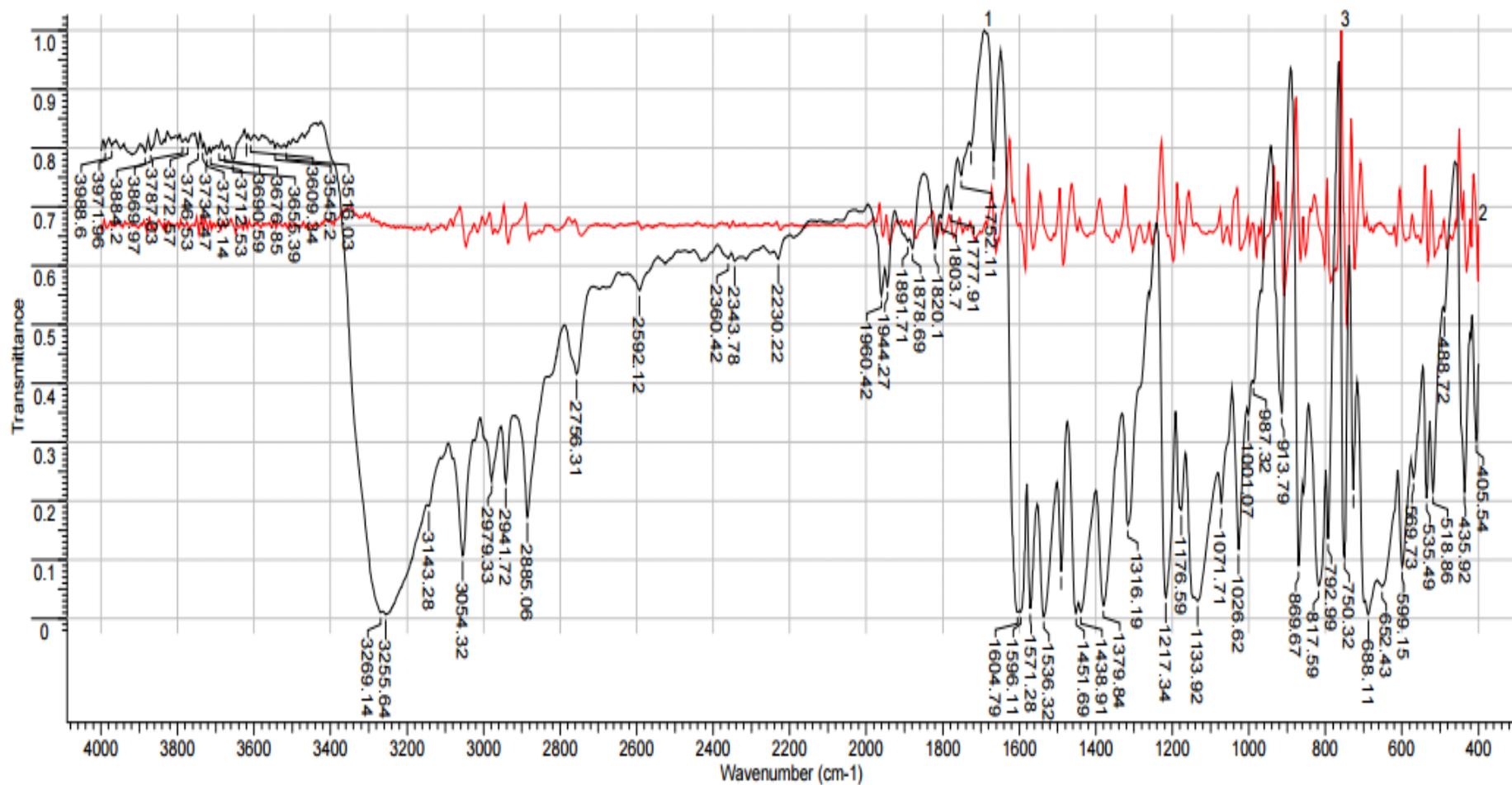


Рис. 1 ИК спектр 3-фенил-4-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразола (32a) в таблетке KBr

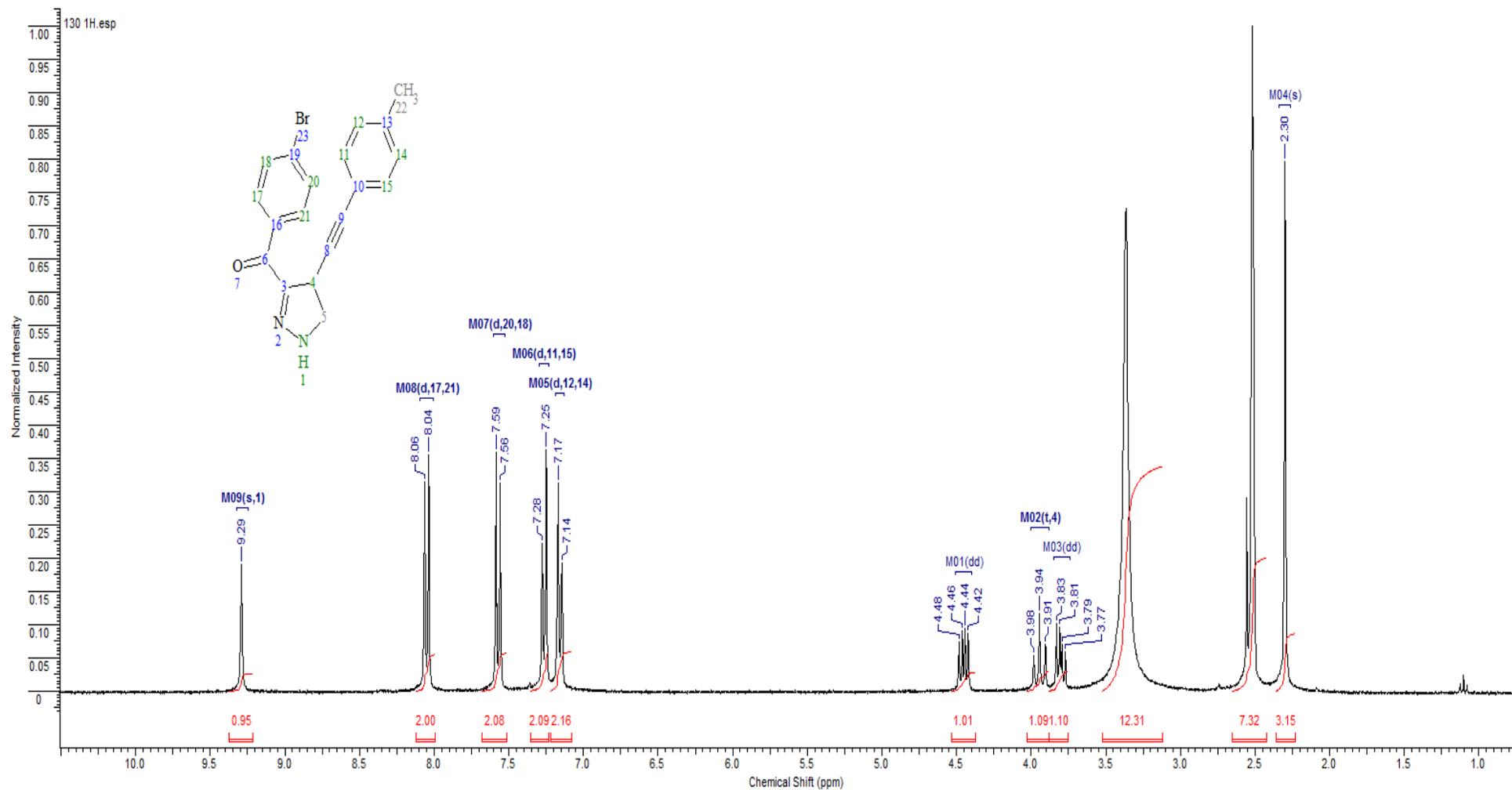


Рис. 2 Спектр ЯМР ^1H 3-фенил-4-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразола (32 а), 300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС.

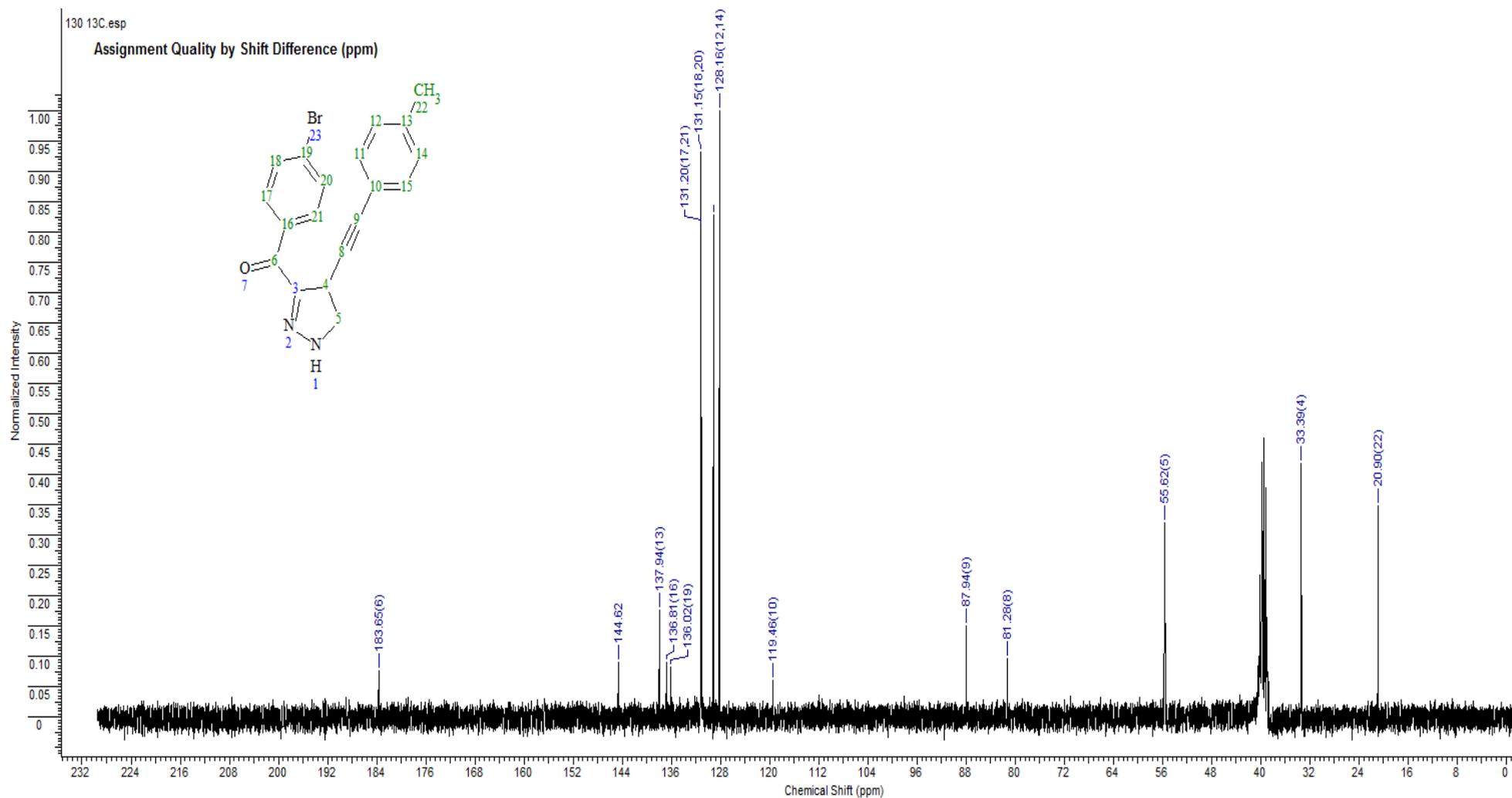


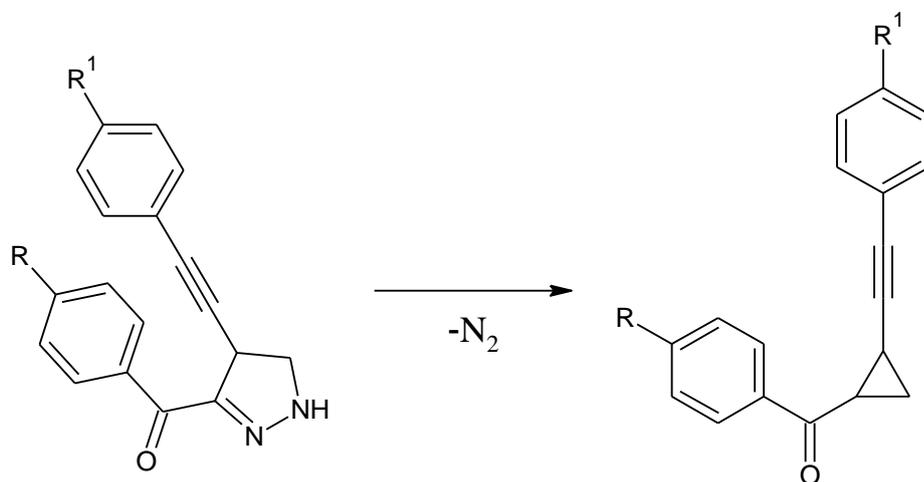
Рис. 3 Спектр ЯМР ^{13}C 3-фенил-4-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразола (32 а), 300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС.

Таблица 3. Спектральные характеристики 3,4-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов (**32 a-e**)

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J, Гц)
32 a	3255 (NH); 1604 (C=O)	-	-
32 b	3262 (NH); 1604 (C=O)	-	-
32 c	1670 (C=O)	2.30 (3H, с., 22-CH ₃); 3.81 (1H, д.д., $^1\text{J}=10.99$, $^2\text{J}=6.59$) и 3.95 (1H, т., $\text{J}=11.35$, 5-CH ₂); 4.46 (1H, д.д., $^1\text{J}=12.09$, $^2\text{J}=6.59$); 7.14-7.08 (8H, м, H Ar), 9.31 (1H, с., NH).	20.91 (C-22); 33.38 (C-4); 55.63 (C-5); 81.28(CH≡C); 87.93 (C≡CC ₆ H ₅); 119.45, 125.88, 129.14, 131.11, 131.31, 136.37, 137.94 (C Ar); 144.59 (C-3); 183.82 (C=O).
32 d	3270 (NH); 2225 (C=C); 1606 (C=O).	2.30 (3H, с., 22-CH ₃); 3.80 (1H, д.д., $^1\text{J}=11.00$, $^2\text{J}=6.60$) и 3.94 (1H, т., $\text{J}=11.54$, 5-CH ₂); 4.45 (1H, д.д., $^1\text{J}=12.09$, $^2\text{J}=6.59$); 7.16-8.05 (8H, м, H Ar), 9.29 (1H, с., NH).	20.90 (C-22); 33.39 (C-4); 55.82 (C-5); 81.26(CH≡C); 87.94 (C≡CC ₆ H ₅); 119.45, 128.18, 131.15, 131.20, 136.02, 136.81, 137.94 (CAr); 144.62 (C-3); 183.65 (C=O).
32 e	3269 (NH); 1603(C=O).	-	-

Из литературы известно [42,43], что пиразолины при нагревании разлагаются с отщеплением молекулы азота (Схема 44).

Схема 44



Пиразолин разлагается в испарителе газового хроматографа при температуре 300 °С. В результате разложения образуются циклопропан, который попадает в колонку, а после этого в масс-спектрометр, где регистрируется соответствующий масс-спектр. Об этом свидетельствует то, что при нагревании небольшого количества вещества наблюдается его разложение с выделением газа. Это было визуально зафиксировано при измерении температуры плавления.

На основании полученных данных возможна разработка методик получения ацетиленовых циклопропанов. Например, методику препаративного синтеза данных соединений, путем нагревания пиразолинов в колбе при температуре 250-300 °С с дальнейшим выделением продукта.

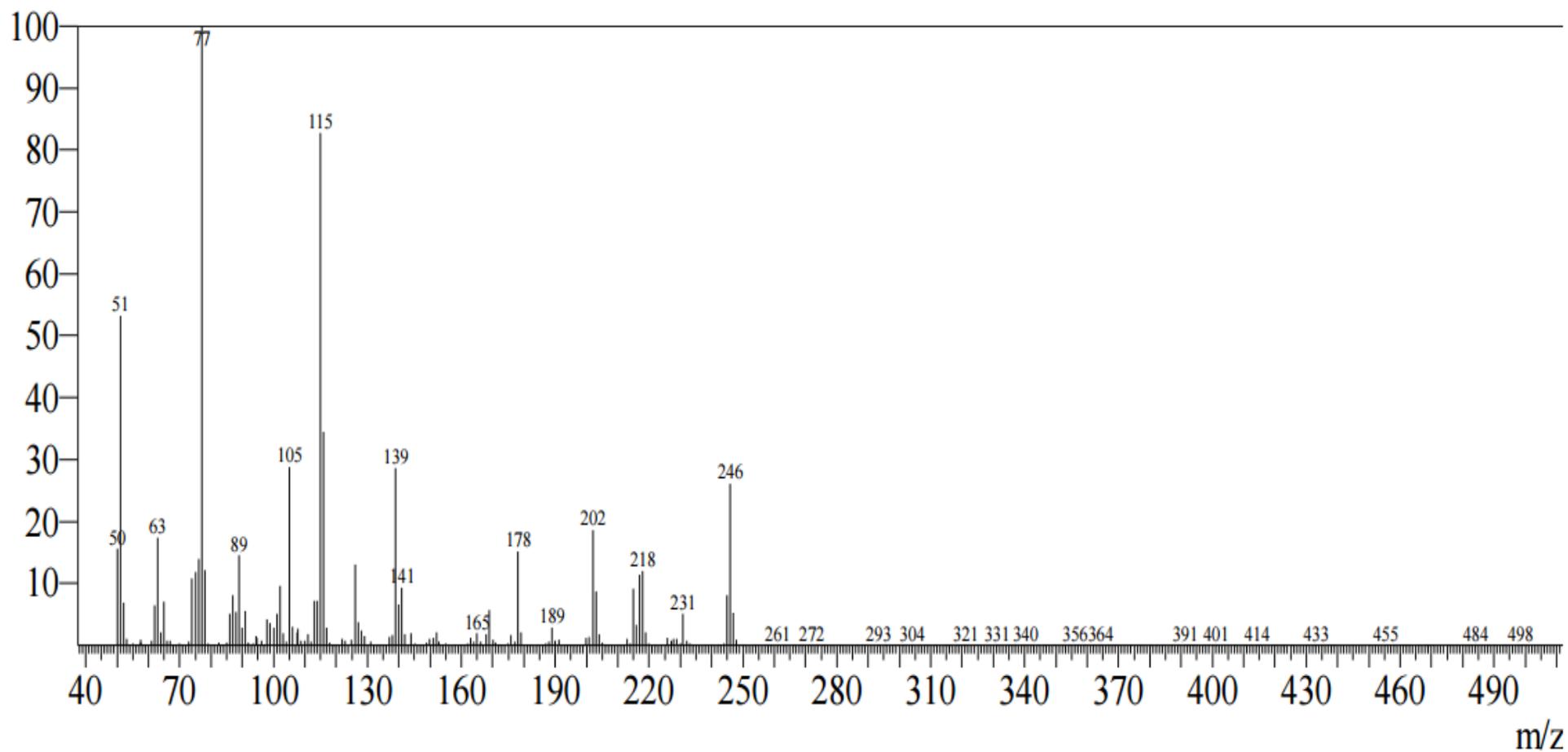
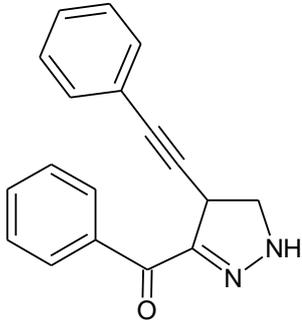
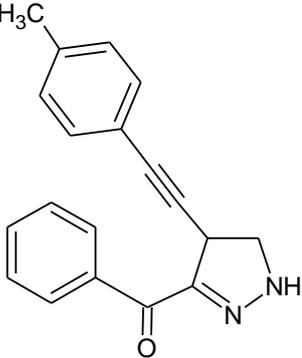
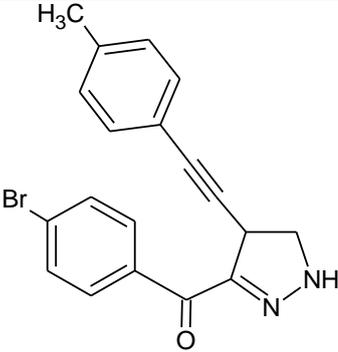
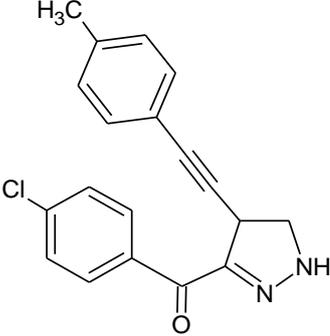
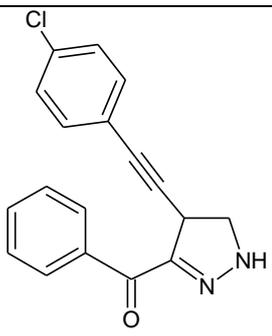


Рис. 4. Масс-спектр 3-фенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразол (**32 а**).

Таблица 4. Масс-спектры 3,4-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов (**32a-e**).

Соединение	Структурная формула	Масс-спектр, m/z(J _{отн.} , %)
1	2	3
32 a		246 (26) [M-28] ⁺ ; 139 (29); 115 (82); 105 (98) 89 (16); 77 (100); 63 (17); 51 (53); 50 (15)
32 b		-
32 c		340 (30); 325 (10); 312 (12); 272 (13); 244 (12); 215 (65); 196 (13); 189 (12); 183 (23); 157 (51); 155 (61); 153 (37); 139 (100); 115 (78); 108 (21); 76 (67); 63 (29); 50 (40)
32 d		294 (8) [M-28]; 279 (11); 266 (12); 226 (18); 216 (26); 152 (36); 139 (100); 15 (55); 111 (83); 89 (16); 75 (68); 63 (23); 51 (50)

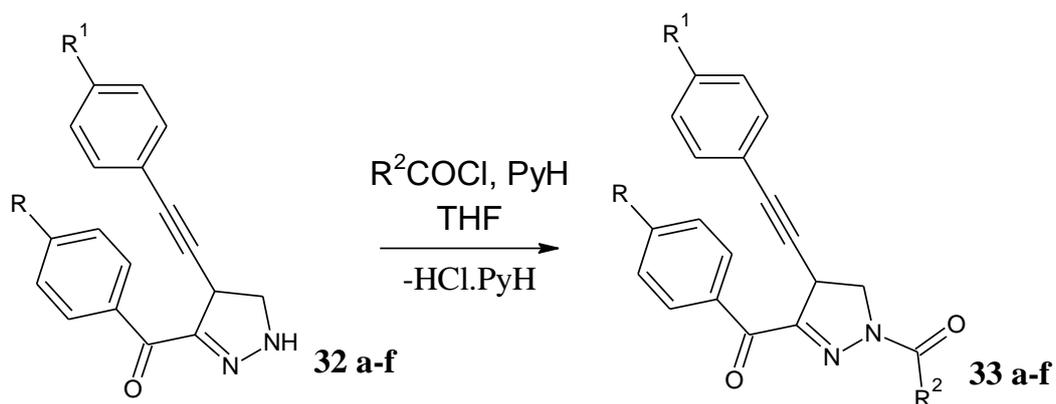
Продолжение таблицы 3.

1	2	3
32 e		280 (25) [M-28]; 252 (11); 215 (17); 202 (16); 150 (17); 141 (19); 139 (64); 126 (16); 115 (100); 111 (67); 89 (17); 75 (64); 63 (24); 50 (22)

2.3 Синтез 1-ацетил-3,4-диарил-4,5-дигидро-1H-пиразолов

Полученные соединения **32 a-e** были подвергнуты ацилированию хлорангидридами, в результате чего были получены 3-ацил-4-арилэтинил - 4,5-дигидро-1H-пиразолы **33 a-f** (Схема 44). Реакцию проводили в присутствии пиридина при комнатной температуре. Были получены устойчивые соединения светло-желтого цвета, выход продукта составил 80-90%.

Схема 45



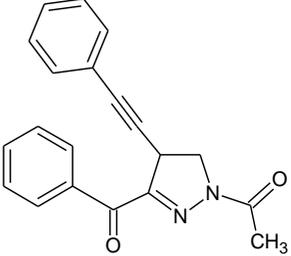
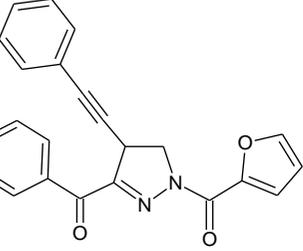
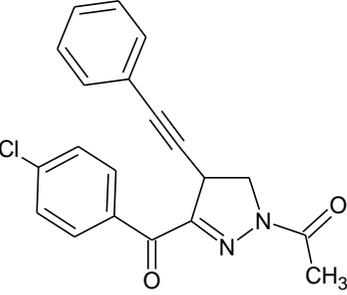
32 a: R=H, R¹=H, R²=CH₃; **b:** R²=2-furil; **c:** R=Cl, R¹=H, R²=CH₃;

d: R²=2-furil; **e:** R²=CH₂(3-NO₂C₆H₅); **f:** R=Br, R¹=CH₃, R²=CH₃.

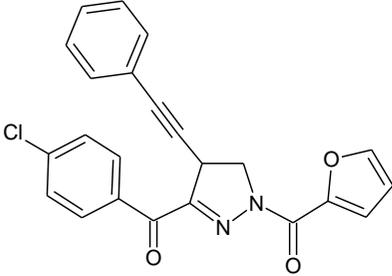
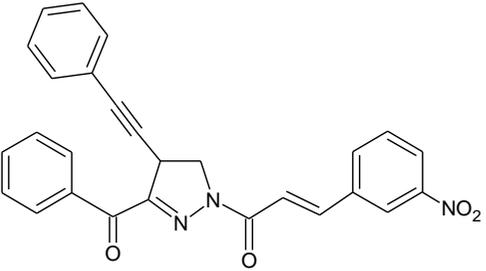
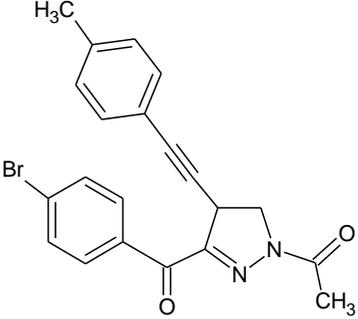
33 a: R=H, R¹=H, R²=CH₃; **b:** R²=2-furil; **c:** R=Cl, R¹=H, R²=CH₃;

d: R²=2-furil; **e:** R²=CH₂(3-NO₂C₆H₅); **f:** R=Br, R¹=CH₃, R²=CH₃.

Таблица 5. Характеристика соединений **33 a-f**.

№	Структурная формула	Т. пл. (с разл.), °С	Выход, %
1	2	3	4
33 a		106-108	88
33 b		140	87
33 c		143-145	85

Продолжение таблицы 5.

1	2	3	4
33 d		173-175	90
33 e		133-135	82
33 f		88-90	87

Строение продуктов **33 a-f** подтверждается их спектральными характеристиками. В ИК спектрах появляется полоса валентных колебаний карбонильной группы ацильного фрагмента в области $1182-1116 \text{ см}^{-1}$.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **33** (рисунок 6), проявляются сигналы метиленовых протонов пиразолинового цикла, которые проявляются как дублет дублетов и триплет при $4.26-3.58 \text{ м.д.}$ ($J=11.72-6.59$) и $4.52-3.78 \text{ м.д.}$ ($J=11.9$), Сигнал метилового протона представлен в виде дублета при $5.63-4.85 \text{ м.д.}$ ($J=12.09-6.96$). Остальные сигналы в области $8.19-7.29 \text{ м.д.}$ принадлежат протонам ароматических колец.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **33** (рисунок 7), проявляются сигналы отвечающие ациленовым атомам, которые проявляются при $39.26-34.47 \text{ м.д.}$ (C-4) и $53.25-48.56 \text{ м.д.}$ (C-5). Наличие тройной связи в данных соединениях подтверждается сигналами $82.96-82.81 \text{ м.д.}$ ($\text{CH}\equiv\text{C}$) и $87.66-85.95 \text{ м.д.}$ ($\text{C}\equiv\text{CC}_6\text{H}_5$) м.д.. Атом углерода группы $\text{C}=\text{O}$ дает сигнал в области $155.94-146.43 \text{ м.д.}$ Карбоксильная группа в ацильном фрагменте дает сигнал в области $155.94-155.31 \text{ м.д.}$ Остальные сигналы в области $137.94-117.45 \text{ м.д.}$ принадлежат атомам углерода ароматических колец.

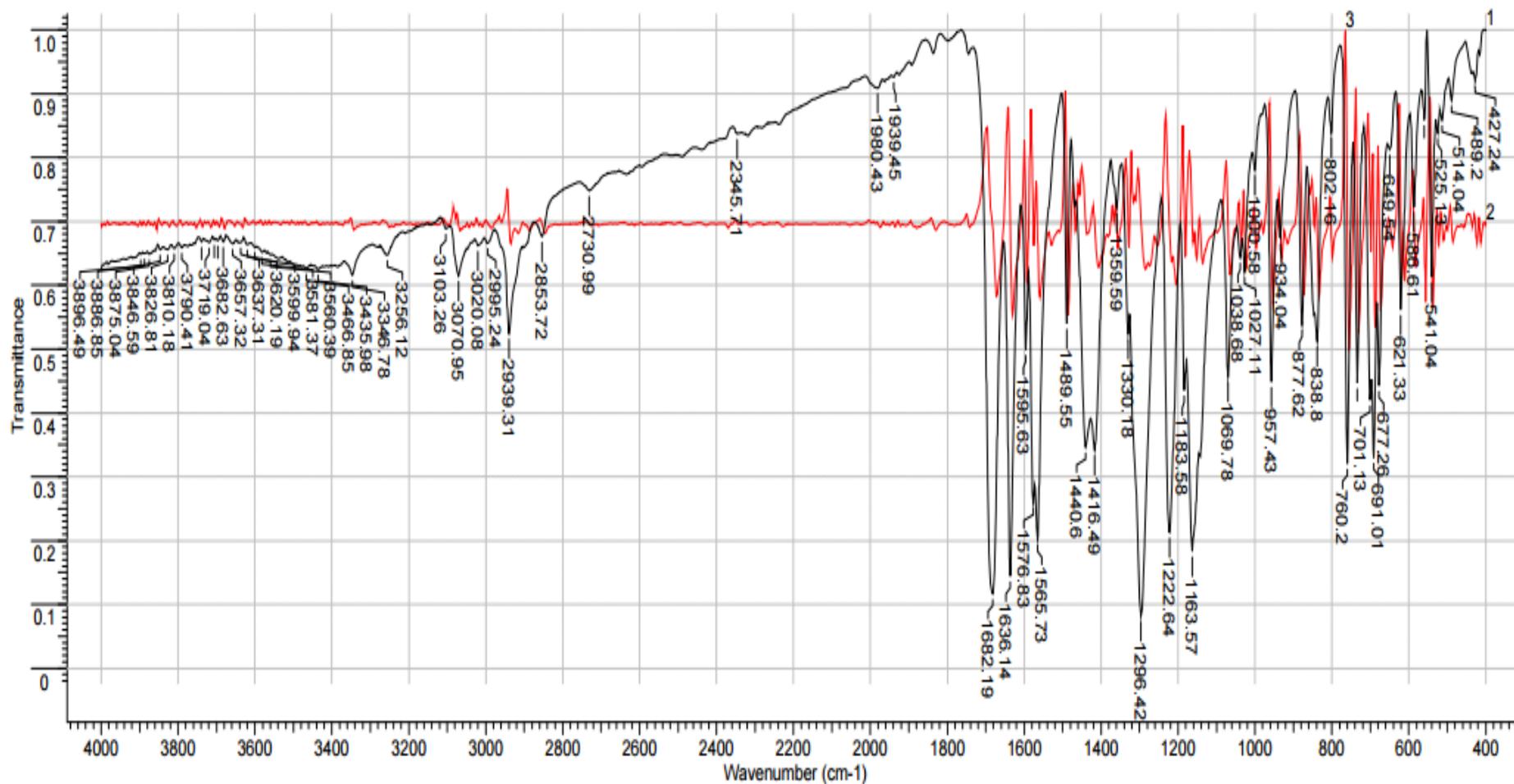


Рис. 5 ИК спектр 1-ацетил-3-фенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразола (**32 а**) таблетка KVr

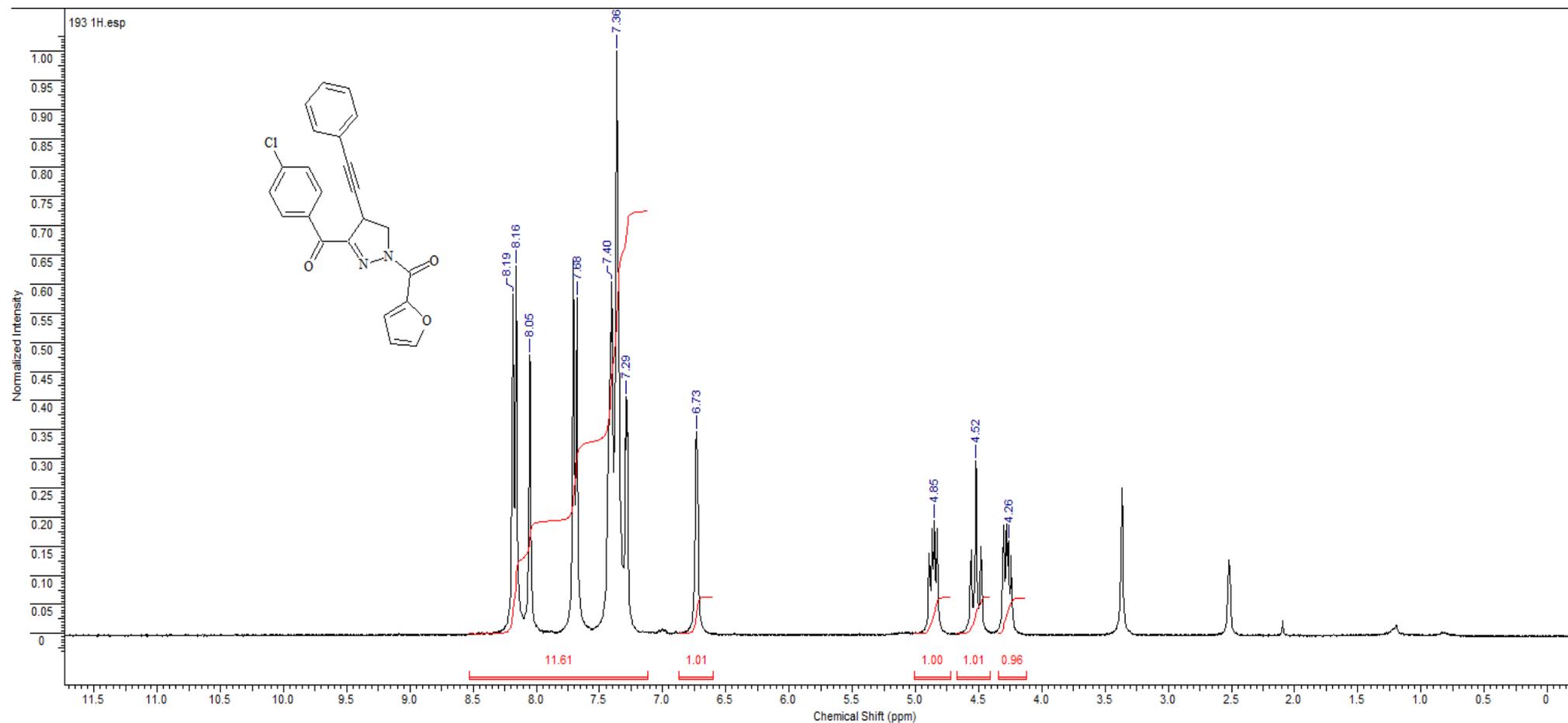


Рис. 6 Спектр ЯМР ^1H фуран-2-ил{4-[(4-метилфинил)этинил]-2-(фенилкарбонил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил}метанон (**33d**), 300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС.

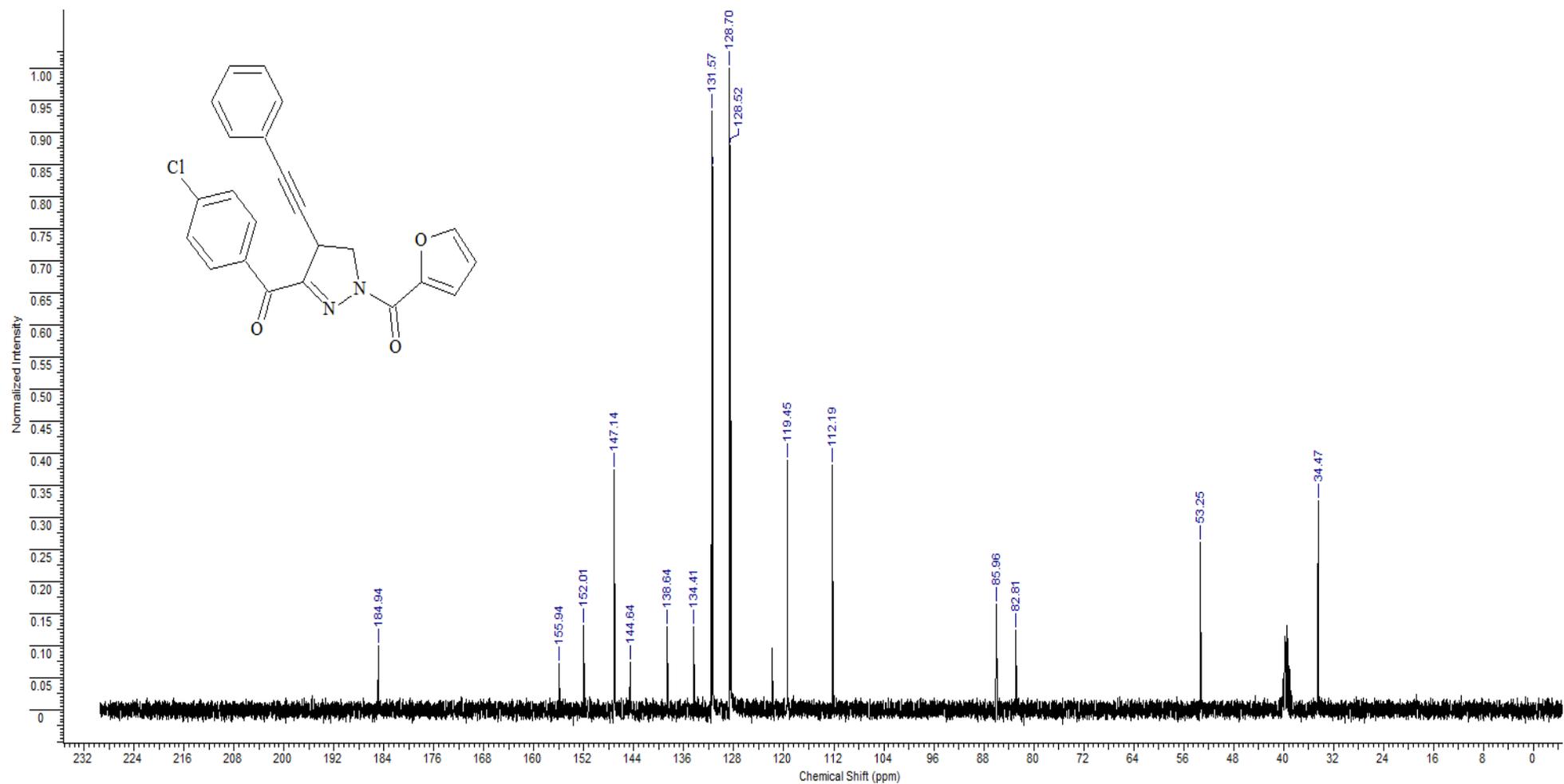


Рис. 7 Спектр ЯМР ^{13}C фуран-2-ил{4-[(4-метилфинил)этинил]-2-(фенилкарбонил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил}метанон (**33 d**), 300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС.

Таблица 6. Спектральные характеристики соединений **33 (a-f)**

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J, Гц)
1	2	3	4
33 a	1682 (C=O).	-	-
33b	1662 (C=O).	3.58 (1H, д.д., $^1\text{J}=11.72$, $^2\text{J}=6.59$) и 3.78 (1H, т., $\text{J}=11.9$, 5- CH_2); 5.63 (1H, д.д., $^1\text{J}=12.09$, $^2\text{J}=6.96$); 7.14-7.08 (13H, м, H Ar)	39.26(C-4); 48.56 (C-5); 82.96 (CH \equiv C); 87.66 (C \equiv CC $_6\text{H}_5$); 112.0, 119.1, 121.56, 124.14, 128.55, 131.43, 131.84 (CAr); 146.43 (C $_6$ =O); 155.31 (C $_{11}$ =O)
33 c	1662 (C=O);	-	-

Продолжение таблицы 6.

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J, Гц)
1	2	3	4
33d	1663 (C=O).	4.26 (1H, д.д., $^1\text{J}=17.95$, $^2\text{J}=4.76$) и 4.52 (1H, т., J=14.83, 5-CH ₂); 4.85 (1H, д.д., $^1\text{J}=11.72$, $^2\text{J}=4.76$); 7.14-7.08 (12H, м, H Ar),	34.47(C-4); 53.25(C-5); 82.81 (CH \equiv C); 85.95 (C \equiv CC ₆ H ₅); 112.19, 119.45, 128.52, 128.70, 131.57, 138.64, 144.64, 147.14, 152.01 (CAr); 155.94 (C ₆ =O); 184.94 (C ₁₁ =O)
33e	1656 (C=O).	-	-
33 f	1603 (C=O);	-	-

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AM-300 (рабочая частота для спектров ЯМР ^1H 300.13 МГц, для спектров ^{13}C 75.00 МГц) в ДМСО- d_6 при 50 °С, внутренний стандарт – $(\text{Me})_4\text{Si}$. ИК спектры зарегистрированы на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr.

Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе QExactive, ионизация электрораспылением.

Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе PerkinElmer, модель 2400. Температуры плавления определены в открытом капилляре.

Реакционные смеси анализировали и определяли чистоту полученных соединений методом ТСХ. Для этого использовали пластины Sorbfilc закрепленным слоем силикагеля, элюент – этилацетат – циклогексан 1:2.

1,5-Диариллпент-2-ен-4-ин-1-оны (31 а–е) (общая методика) К охлажденному до 0°С раствору 0.01 моль 1-арилэтанона и 0.01 моль 3-арилпроп-2-иналя в 25 мл 50%-ного водного EtOH добавляют по каплям при перемешивании 0.8 мл 20%-ного водного раствора NaOH. К выпавшему осадку добавляют еще 0.6 мл раствора NaOH и оставляют реакционную смесь на 10 ч при комнатной температуре, после чего осадок отфильтровывают, промывают 10 мл холодного 20%-ного водного раствора EtOH и перекристаллизовывают из 70–80%-ного водного EtOH.

Диазометан (общая методика) В охлаждаемую льдом смесь 15 мл 40%-го KOH и 80 мл эфира добавляют при перемешивании 4,12 г (40,0 ммоль) N-нитрозометилмочевины таким образом, чтобы температура реакционной смеси не превышала 3 часов и сушат над твердым KOH [7].

Для ацилирования пиразолинов использовали готовые хлорангидриды.

3,4-дифенил-4,5-дигидро-(1H)-пирозолин (32 a-e) – к раствору 1 ммолья кетона растворенного в 5 мл диэтилового эфира при комнатной температуре добавляют 4 мл эфирного раствора диазометана и оставляют на ночь. Растворитель отгоняют, остаток после удаления растворителя разделяют методом колоночной хроматографии.

1-ацетил-3,4-дифенил-4,5-дигидро-(1H)-пирозолин (33 a-f)– К раствору хлорангидрида в ТГФ прикапывают 20 минут к раствору пирозолина и пиридина в ТГФ. Перемешивают в течении двух часов, добавляют 8 мл воды, снова перемешивают в течении 10 минут. Добавляют 10 мл диэтилового эфира. После расслоения вещества разделить на делительной воронке, верхний слой отделить и удалить растворитель в вакууме водоструйного насоса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что сопряженные ениновые кетоны вступают в реакцию 1,3 – диполярного циклоприсоединения с диазометаном, образуя 3,4-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы.
2. 3,4-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы легко вступают в реакции с хлорангидами. Данная реакция является отличным способом получения производных пиразолинов, так же это позволяет расширить их спектр биологической активности.
3. Обнаружено, что синтезированные 3,4-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы в условиях газохроматографического анализа разлагаются до ацетиленциклопропановых кетонов. Полученные данные могут быть использованы для разработки препаративной методики синтеза фенилэтинил замещенных циклопропановых кетонов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. О строении алифатических диазосоединений и их изомеров / Э. Г. Баскир, И.П. Клименко, Ю.В. Томилов, О. М. Нефедоров // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2005. - №5. – С.1072-1076.
2. Реутов О. А. Органическая химия. В 4-х частях. Ч.3: Учеб. Для студентов вузов, обучающихся по направлению и специальности «Химия» / О.а. Реутов, А.Л. Курц, К.П. Бутин // М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. - 2004. – С 544.
3. Regitz. M., Diazo Compounds Properties and Syntesis / Regitz. M., Maas G. // 1986. - P. 596.
4. Macgillavry, C. H. International Tables for X-Ray Crystallography / Macgillavry C. H., Rieck G.D., Lonsdale K. // Kynoch Press, Birmingham. - 1968. – P. 270-276.
5. Curtis, T.Veber die einwirkung von salptriger sauresut glycocokater / T. Curtis // Berichte der DeutchenChemischenGesellschaft. 1883. – Vol. 16, P. 2230 – 2231.
6. MullerE., RundelW. ChemischeBerichte. - 1958.-Vol. 91, P. 446.
7. Титце Л. Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно исследовательской лаборатории / Л. Титце, Т. Айкер. – М., 1999. – 704 с.
8. Сидорина Н. Е. Диазо и азосоединения: практикум / Н. Е. Сидоркина, Ю.Н. Климочкин // 2009. – С 118
9. Andre' G. H., Barbosa G.S. / Monteiro on the electronic structure of the diazomethane molecule, TheorChemAcc, Springer – verlag Berlin Heclclberg 2012
10. PechmanH. V.,Burkard E. Berichte der DeutchenChemischenGesellschalf, - 1900. - Vol. 33, P. 3590.

11. Шабаров, Ю. С. Органическая химия. Учебник для вузов / Ю. С. Шабаров. – Москва: Химия, 2002. – 848 с.
12. Нефедоров О. М. Химия карбенов / О. М. Нефедоров, А. И. Иоффе, Л. Б. Менчиков. – М., 1990. – 304с.
13. Kirmse W., Karpis M., Hager R. B. // Chem. Azer.. 1996. Vol. 99. – P. 2855 – 2868.
14. Каталитическое взаимодействие о-аллилфенолов и N-аллил-N-метиламина с диазосоединениями в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и $\text{Ph}_2(\text{OAc})_4$ / Д. О. Попашко, А. И. Сюсина, М. Д. Ханова, В.Г. Сафарова и др. // Башкирский химический журнал. – 2011. - №2. С. 16-164.
15. Kavitha K., Venuvolingam P., Journal of Chemical Society, Perkin Trans2, 2130 (2002)
16. R. J. Crawford, D.M. Cameron, M. Tokunaga, Canadian Journal of Chemistry 1974. 52, 4025
17. Jie Jack Li, Name Reactions. A collection of Detailed Reaction mechanisms, Third Edition, 2006, p 94-95 (Springer Berlin Heidelberg)
18. Azzarello J. Gaz. Chem. Hal, 36, 50, 1906
19. G. V. S. Raju., Rao K.S. Current Science 1919, 58, 1030,
20. Smith L. I., Pings W.B. Journal of Organic Chemistry 1937, 2, 23
21. Aleksandrova I.A., Dorofeeva N.A., Chernova A.V., Khairullin V.K. Journal of Organic Chemistry 1978. 14, 1974.
22. Mustafa A., Hilmy M.K. Journal Chemical Society. – 1951. - P. 3254.
23. Fateen A.A., Ali M.M. Indian Journal Chemical. - 1985. - Vol. 59. – P. 255.
24. Levai A. Organic Preparations and Procedures International / Levai A.. - 2002. – Vol. 34. – P. 425.
25. Bianchi L., Giorgi G., Maccagno M., Petrillo G., Rocca V., Sancassan F., Scapolla C., Severi E., Tavani C. // J. Org. Chem. - 2007. - Vol. 72. - No. 24. - P. 9067-9073.

26. Chowdhury M., Senboku H., Tokuda M. // *Tetrahedron Lett.* - 2003. - Vol. 44. - No. 16. - P. 3329-3332.
27. Diaz M., Ortuno R.M. // *Tetrahedron Asymmetry.* - 1995. - Vol. 6. - No. 8. - P. 1845-1848.
28. Diaz M., Ortuno R.M. // *Tetrahedron Asymmetry.* - 1996. - Vol. 7. - No. 12. - P. 3465-3478.
29. Vasile D., Teodor C.M., Constantin D. // *Rev. Roum. Chim.* - 2005. - Vol. 50. - No. 1. - P. 47-51.
30. Levai A. // *Org. Prep. Proced. Int.* - 2002. - Vol. 34. - No. 4. - P. 425-429.
31. Martin-Vila M., Hanafi N., Jimenez J.M., Alvarez-Larena A., Piniella J.F., Branchadell V., Oliva A., Ortuno R.M. // *J. Org. Chem.* - 1998. - Vol. 63. - No. 11. - P. 3581-3589.
32. Agatsuma T., Akama T., Nara S., Matsumiya S., Nakai R., Ogawa H., Otaki S., Ikeda S., Saitoh Y., Kanda Y. // *Org. Lett.* - 2002. - Vol. 4. - No. 25. - P. 4387-4390.
33. Chambers R., Salisbury M. // *J. Fluorine Chem.* - 2000. - Vol. 104. - No. 2. - P. 239-246.
34. Kovtonyuk V.N., Kobrina L.S., Gatilov Yu.V., Bagryanskaya I.Yu., Haufe G. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* - 2000. - No. 12. - P. 1929-1933.
35. Гумохина И. С., Варакута А. В., Белецкая И. П. // *Изв. АН, Сер. Хим* – 2007 - №9. – с. 1820-1826
36. Jayaroopa P, Vasanth Kumar G, Renuka N, Harish Nayaka MA, Ajay Kumar K. Evaluation of new pyrazole derivatives for their biological activity: Structure-activity relationship. *Int J Pharm Tech Res* 5(1)(2013)264-270.
37. Mathew A, Mary STL, Arun KT, Radha K. Design, synthesis and biological evaluation of pyrazole analogues of natural piperine. *Hygeia J D Med* 3(2)(2011)48-56.

38. Rao TV, Prasanna KOL, Irfan AM, Sarvani B, Vuday KA. Design, synthesis and biological activity of a new series of 1-(5-methyl-4H-pyrazol-3-yl)methanamine. *Int J Res Pharm Biomed Sci* 2(2)(2011)547-549.
39. Manjula M, Jayaroopa P, Manjunath BC, Ajay Kumar K, Lokanath NK. 3-Methyl-
40. 1,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole. *Acta Crysta Sect EE69(Part 4)(2013)o602-o602*.
41. Patel VI, Patel B. Synthesis and study of some pyrazole derivatives as antitubercular agent. *Int J Pharma Bio Sci* 1(4) (2010) 453 -458
42. Photolysis of Chiral 1-pyrazolines to cyclopropanes: Mechanism and Stereospecificity/ E/ Muray, O. Illa, A. Jose et al. // *J. Org. Chem.* 2003/ - Vol. 68. – P. 4906-4911.
43. Crawford, R. J. The mechanism of the thermal decomposition of 1-pyrazolines and its relationship to cyclopropane isomerizations / R. J. Crawford, A. Mishra // University of Alberta Edmonton. – 1966. – P. 3863 – 3969.