

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

**«Тольяттинский государственный университет»  
ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ**

(институт, факультет)

Химия, химические процессы и технологии

(кафедра)

18.04.01 «Химическая технология»

(код и наименование направления подготовки)

«Химия и технология основного органического и нефтехимического синтеза»

(наименование магистерской программы)

## МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на тему: **Разработка принципиальной технологической схемы малотонажного производства азоллизамещенных 1,2,3-триазолов, обладающих биологической активностью**

Студент (ка)

И.С. Один

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Научный

к.х.н., доцент, А.А. Голованов

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

руководитель

Руководитель магистерской  
программы

д.х.н., профессор, Г.И. Остапенко

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия )

(личная подпись)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.

**Допустить к защите**  
заведующий кафедрой

«Химия, химические процессы и технологии»,

Д.х.н., проф. Остапенко Г.И.

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия )

(личная подпись)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.

Тольятти, 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	8
1.1. Синтез 1,2,3-триазолов.....	8
1.2. Синтез азолов на основе $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов .....	22
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	33
2.1. Синтез исходных 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов и 1,5-диарилпент-1-ен-4-ин-3-онов .....	33
2.2. 1,3-Диполярное циклоприсоединение азиды калия к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам и 1,5-диарилпент-1-ен-4-ин-3-онам .....	34
2.3. Синтез 4-[3-(арил)-1-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил]-5-фенил-1Н-1,2,3-триазолов.....	50
2.4. Биологическая часть .....	60
3. РАСЧЕТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	64
3.1. Описание процесса.....	64
3.2. Характеристика сырья.....	68
3.3. Расчет материального баланса.....	69
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	82
ВЫВОДЫ.....	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87

## Введение

1,2,3-Триазолы относятся к важному классу азотсодержащих гетероциклических соединений, представляющих большой практический и теоретический интерес. Они известны еще с конца XIX века, однако в последние десятилетия триазолы вновь стали одним из привлекательных объектов исследования в гетероциклической химии, благодаря использованию в фармацевтической промышленности и сельском хозяйстве. Производные 1,2,3-триазола обладают антимикробной, антиаллергической, противовирусной, противовоспалительной, гербицидной активностью, могут обладать антиаллергическим, седативным, противовоспалительным, противосудорожным эффектами. Широкое промышленное применение 1,2,3-триазолы нашли в качестве ингибиторов коррозии, фотостабилизаторов и красителей.

Известны эффективные методы синтеза 1,2,3-триазолов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов и алкинов. В этом ключе удобными синтонами могут служить сопряженные ениновые (винилацетиленовые) кетоны.

Винилацетиленовые кетоны ароматического ряда являются многофункциональным, но в то же время мало изученным классом органических соединений. Наличие карбонильной группы, этиленовой и ацетиленовой связи, находящихся во взаимном сопряжении открывает широкие синтетические возможности для получения на их основе сложных азотсодержащих гетероциклических систем.

Получение гетероциклов, на основе активированных непредельных соединений, на сегодняшний момент, является актуальной, задачей, поскольку продукты этих реакций часто проявляют выраженную биологическую активность.

Несмотря на довольно обширные исследования в области химии винилацетиленовых карбонильных соединений, 1,5-дизамещенных (*E*)-пент-2-

ен-4-ин-1-оны и (*E*)-пент-1-ен-4-ин-3-оны являются на сегодняшний день малоизученными объектами.

Полученные к настоящему моменту результаты исследования реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к сопряженным ениновым кетонам в значительной степени противоречивы. В результате не до конца разрешенными остались вопросы строения и стереоселективности в полученных продуктах реакции циклоприсоединения. Данные факты обуславливают важность и актуальность дальнейшего всестороннего исследования реакций сопряженных ениновых систем.

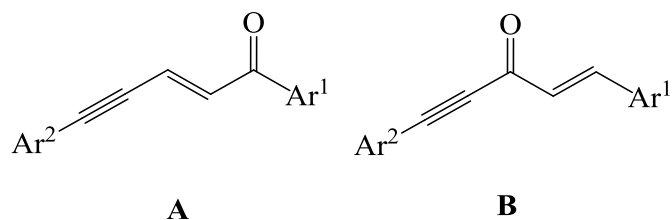
#### **Цель и задачи исследования.**

Цель работы – синтез и разработка принципиальной технологической схемы малотоннажного производства азолилзамещенных 1,2,3-триазолов.

Поставленная в работе цель включала решение следующих задач:

- синтезировать представительный ряд 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов и пент-1-ен-4-ин-3-онов;
- изучить реакцию азид-алкинового циклоприсоединения в ряду 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов и пент-1-ен-4-ин-3-онов;
- изучить методами РСА, ИК-, масс-, ЯМР <sup>1</sup>H и ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопии особенности молекулярного строения и основные физико-химические свойства 1-арил-3-(5-арил-1,2,3-триазол-4-ил) проп-2-ен-1-онов и 3-арил-1-(5-фенил-1,2,3-триазол-4-ил) проп-2-ен-1-онов;
- разработать пути дальнейшей модификации образующихся циннамоильных производных 1,2,3-триазола;
- исследовать биологическую активность ряда синтезированных азотистых гетероциклов;
- разработать, на основании полученных данных, принципиальную технологическую схему производства 1,2,3-триазолов.

**Объект и предмет исследования.** В соответствии с поставленной целью, объектами настоящего исследования явились линейно- (**A**) и кросс-сопряженные (**B**) ениноновые системы.



Перспективным направлением синтеза потенциально биологически активных соединений могут служить  $Ad_N$ - и реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в ряду винилацетиленовых кетонов ароматического ряда. Полученные на их основе продукты, относящиеся преимущественно к гетероциклическому ряду, успешно используются в качестве эффективных антимикотиков, средств защиты растений, противораковых препаратов. Кроме того, отдельные карбонильные соединения, содержащие ениновую группировку, сами по себе проявляют биологическую активность.

**Предметом** исследования явились 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны и пент-1-ен-4-ин-3-оны, с широким набором заместителей, в условиях реакции Хьюсгена с получением продуктов их гетероциклизации – 1,2,3-триазолов и 1,2-азолов.

### **Новизна исследований**

Впервые показано, что 1,5-дизамещенные пент-2-ен-4-ин-1-оны и пент-1-ен-4-ин-3-оны могут быть использованы для эффективного синтеза потенциально биологически активных производных 1,2,3-триазола

Осуществлен синтез серии (*E*)-1-арил-3-(5-арил-1,2,3-триазол-4-ил) проп-2-ен-1-онов и (*E*)-3-арил-1-(5-фенил-1,2,3-триазол-4-ил) проп-2-ен-1-онов и изучены их реакции гетероциклизации, получены новые полициклические ансамбли, содержащие комбинацию нескольких азотсодержащих гетероциклов.

Показано, что синтезированные 1,2,3-триазолы обладают цитотоксическими свойствами.

Разработана принципиальная технологическая схема получения 1,2,3-триазольных аналогов халконов.

**Методы проведения исследования.** Изучение и анализ литературных данных. Проведены лабораторные исследования с применением современных физико-химических методов анализа веществ.

## **Теоретическая, научная, практическая значимость полученных результатов.**

Разработан препаративный метод синтеза азолилзамещенных-1,2,3-триазолов из доступных и удобных, с точки зрения введения различных заместителей, исходных ениновых кетонов.

Исследована биологическая активность некоторых впервые синтезированных 1,2,3-триазолов.

### **Научная обоснованность и достоверность.**

Исследования проводились с применением современных методов лабораторного анализа.

### **Научные положения и результаты исследования, выносимые на защиту.**

Реакции винилацетиленовых кетонов ароматического ряда с азидами являются мало изученными.

Выбранный представительный ряд 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов и пент-1-ен-4-ин-3-онов с высокими выходами вступает в реакцию циклоприсоединения с неорганическими азидами и могут быть использованы в качестве сырья для производства 1,2,3-триазольных гетероциклических систем.

На защиту выносятся следующие положения:

- физико-химические методы подтверждения структуры синтезированных 1,2,3-триазольных халконов.
- разработанные пути модификации 1,2,3-триазольных производных халконов в 1,2-азолы.
- показана возможность дальнейшего биохимического изучения 3-арил-1-(5-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-онов и 1-арил-3-(5-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-онов как потенциальных противораковых препаратов.
- обсуждение предложенной принципиальной технологической схемы малотоннажного производства.

### **Апробация результатов диссертации**

Основные результаты диссертационной работы докладывались на всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-Петербург, 2014 г.), на зимней конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2016» (Москва, 2016 г.).

### **Опубликованность результатов**

По материалам диссертации опубликовано 4 работы, в том числе 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК.

### **Личный вклад диссертанта**

Обобщен и проанализирован материал по теме диссертации. Представленные результаты в диссертации получены автором самостоятельно или совместно с соавторами опубликованных работ. При этом автор принимал непосредственное участие в лабораторных экспериментах, анализе полученных результатов, расчетах и формулировке выводов.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, общих выводов, списка литературы и приложений. Работа изложена на 90 страницах, содержит 42 схемы, 23 рисунка, 22 таблицы, библиографию из 62 наименований.

# 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

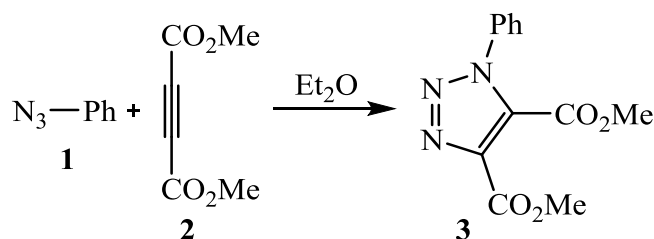
## 1.1 Синтез 1,2,3-триазолов

1,2,3-Триазолы относятся к важному классу азотсодержащих гетероциклических соединений, представляющих большой теоретический и прикладной интерес. В последние десятилетия триазолы вновь стали одним из привлекательных объектов исследования в гетероциклической химии, благодаря использованию в фармацевтической и сельскохозяйственной промышленности, а также их применению в качестве ингибиторов коррозии, фотостабилизаторов и красителей.

Производные этого ряда соединений характеризуются широким спектром биологически активных свойств [1-3]. Например, 1-(2-феноксиэтил) -1,2,4-триазолы в составе нематоцидной композиции могут быть использованы в качестве сельскохозяйственных, медицинских или ветеринарных нематоцидов [4], 1,2,3-триазольные и 1,2,3-бензотриазольные халконы являются эффективными ингибиторами транскляминазы [5,6], калиевые соли 4-динитрометил-1,2,3-триазолов обладают гербицидной активностью [7]. Кроме того, 1,2,3-триазолы в ряде случаев могут обладать ярко выраженной противомикробной активностью [8,9], противовоспалительным, противосудорожным и антиаллергическим эффектами [10]. Важно отметить, что триазольные фрагменты встречаются в составе некоторых коммерческих лекарственных средств, обладающих седативным (препарат *Triazolam*) и противогрибковым (препараты *Itraconazole*, *Fluconazole*) действием.

В 1893 году А. Михаэлем было опубликовано первое сообщение о реакции азидов и алкинов с образованием 1,2,3-триазолов (схема 1).

Схема 1.

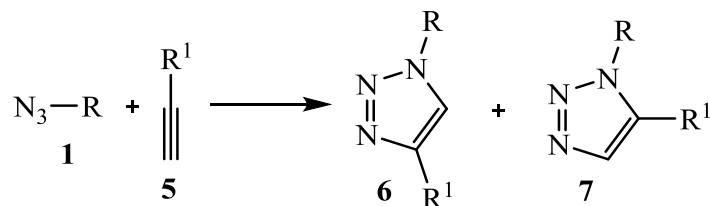




Выдерживанием на свету или нагреванием в запаянной ампуле (8 ч. при 100 °С) эфирного раствора фенилазида **1** и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты **2**, Михаэль получил соответствующий 1,2,3-триазол **3**.

Позднее, на рубеже 50–60-х годов XX века Р. Хьюсеном была разработана общая концепция реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам [11, 12]. Несмотря на простоту проведения эксперимента и высокий выход реакций, широкого распространения она так и не получила в виду своей низкой селективности. Дело в том, что при взаимодействии несимметричных или терминальных алкинов с азидами **4** образуется смесь трудноразделимых изомерных 1,4- **6** и 1,5-дизамещенных производных триазола **7** (схема 2). В большинстве случаев соотношение продуктов зависело от типов заместителей R и R<sup>1</sup> в соединениях **4** и **5** и от условий реакции, но получать чистый региоизомер не удавалось.

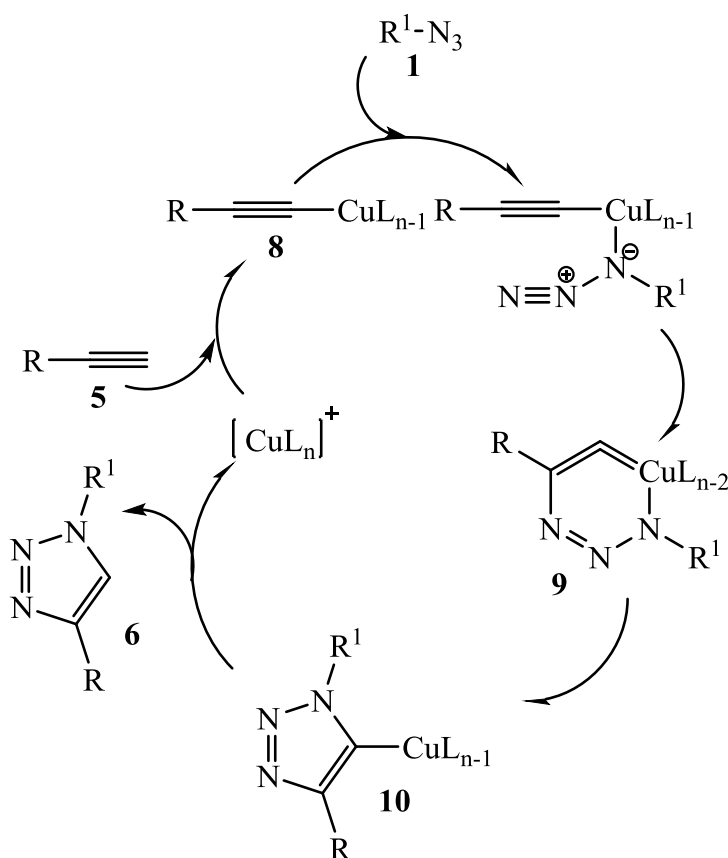
Схема 2.



Ситуация изменилась с открытием каталитического эффекта соединений меди в этой реакции (CuAAC, Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition). В 2002 году, независимо друг от друга, научными группами М. Мельдаля [13] и Б. Шарплесса с В.В. Фокиным [14], было обнаружено, что соединения меди(I) способны эффективно катализировать эту реакцию с участием терминальных алкинов, а сама реакция, в этом случае, обеспечивает высокую региоселективность в образовании 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов. Связано это с тем, что катализ коренным образом изменяет механизм реакции. В отличие от термического 1,3-диполярного циклоприсоединения Хьюсена, являющегося синхронным процессом, реакция с участием меди имеет ступенчатый характер. Предложенный авторами [14,15] механизм включает в

себя образование на первой стадии ацетиленида меди **8**, присоединением к нему азида **1** и циклизацию образующегося интермедиата в производное **9**, дальнейшие сужение цикла и образование 5-металлзамещенного триазола **10** с последующим гидролизом связи углерод-медь и наконец образованием 1,2,3-триазола **6** (схема 3). В связи с тем, что для такого пути реакции энергия интермедиатов сильно снижена, общая скорость превращения увеличивается на 7–8 порядков по сравнению с согласованным процессом.

Схема 3.



Существование интермедиата **10** доказано в работе [16] в условиях ЯМР  $^1H$  эксперимента. Применения в качестве алкина дейтерий замещенного фенилацетилена **5a** в протонных растворителях не привело к включению дейтерия в конечный триазол и, наоборот реакция того же недеитерированного алкина в  $D_2O$  или  $MeOD$  давала высокую степень дейтерирования в положение **5**.

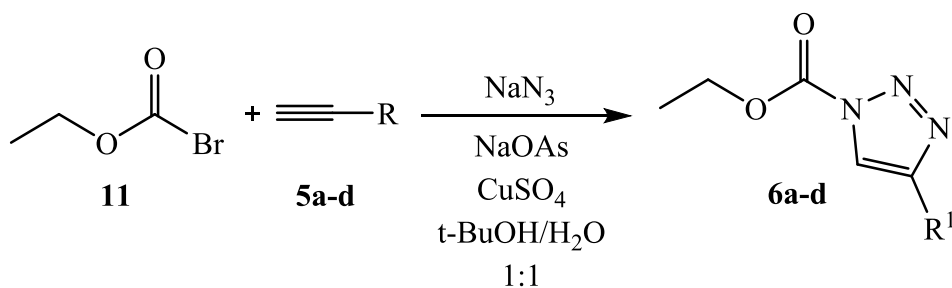
Этими же авторами изучалась кинетика азид-алкинового циклоприсоединения в отсутствие одновалентных лигандов. Катализатор  $Cu(I)$

был получен из  $\text{CuSO}_4$  и аскорбата натрия, системы которых является наиболее часто используемой для этой реакции в водной среде [16]. После серии экспериментов было установлено, что в ходе клик-реакции необходимо использовать избыток аскорбата натрия, поскольку именно он, по мере протекания реакции играет роли буфера для связывания кислотности, смещая равновесие в сторону образования  $\text{Cu}_2\text{O}$ . Так же соль аскорбиновой кислоты делает систему катализаторов менее восприимчивой к  $\text{O}_2$ . Вследствие того, что оксид  $\text{Cu(I)}$  очень чувствителен к окислению кислородом воздуха, избыток аскорбата натрия не дает ему перейти в соединение  $\text{Cu(II)}$ , так как в этом случае преимущественно окисляется сам.

В последующие годы, различными авторами был опубликован ряд статей, в которых подробно исследовались возможности получения различных замещенных 1,2,3-триазолов.

В работе [17], описан пример одnoreакторного синтеза 2-(арил-1H-1,2,3-триазол-1-ил) -этилацетатов **6a-d** из азиды натрия, 1-бромэтилацетата **11a** и арилацетиленов **5a-d** в присутствии сульфата меди (5% mol.) и натриевой соли аскорбиновой кислоты (10% mol.) в водном t-BuOH (схема 4).

Схема 4.



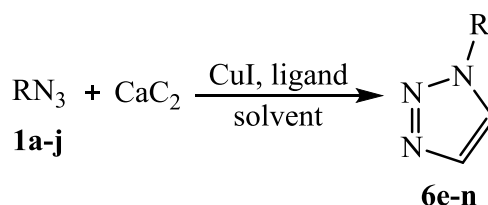
**5-6 a:** R=Ph, **b:** R=4-Br- $\text{C}_6\text{H}_4$ , **c:** R=4- $\text{NO}_2$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ , **d:** R=3,4,5-MeO- $\text{C}_6\text{H}_2$ .

Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 12 часов, продукты представляют собой белые кристаллические вещества, выход которых составлял 80-94%. Анализ ВЖХ-МС и спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР продуктов и реакционной смеси подтвердили наличие непрореагировавших арилацетиленов и отсутствие NH-замещенных 1,2,3-триазолов. Во всех случаях, продукты были

выделены простой фильтрацией с последующим удалением остатков катализатора путем промывания 10% водным аммиаком.

Авторами [18] было показано, что синтетическим эквивалентом ацетиленом может служить  $\text{CaC}_2$ . С целью оптимизации методики был выбран 1-азидо-4-метилбензол **1b**, реакцию проводили при комнатной температуре в течение 24 часов с использованием различных растворителей и варьируя количества катализатора  $\text{CuI}$  и лиганда от 0.05 до 0.4 % моль. (схема 5). Было установлено, что оптимальным для смеси растворителей TGF-вода является соотношение 3:1, содержание катализатора 0.2 % мольн. и эквивалентное ему содержание аскорбата натрия (выход 62%), однако в системе растворителей MeCN-вода, в тех же условиях и пропорциях выход может достигать 80 %. Здесь же показано, что увеличение содержания катализатора и воды ведет к увеличению выхода продукта до 88 %, а использования, в качестве лигандов N,N-диметилглицина или L-пролина приводит к снижению выхода до 32% и 55% соответственно. Реакции арилазидов несущих в пара положение электрон-дефицитные **6h,j,k,l** группы протекает с более высокими выходами (90-95%), чем с электрон донорными **6f,m** при комнатной температуре. Тут так же следует отметить, что в отличие от пара-замещенных арилазидов, заместители в орто-положение приводили к снижению скорость реакции из-за своей стерической затрудненности, в этом случае улучшения удалось добиться лишь при нагревании реакционной смеси в запаянной ампуле при 90 °C.

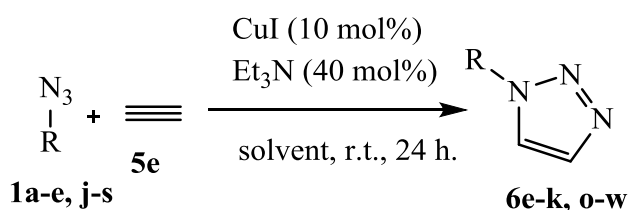
Схема 5.



**1 a:**  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ , **b:**  $\text{R}=4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ , **c:**  $\text{R}=2\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ , **d:**  $\text{R}=4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ , **e:**  $\text{R}=2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ , **f:**  $\text{R}=4\text{-F-C}_6\text{H}_4$ , **j:**  $\text{R}=4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ , **h:**  $\text{R}=2\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ , **i:**  $\text{R}=4\text{-BrCH=CH-C}_6\text{H}_4$ , **j:**  $\text{R}=2\text{-BrCH=CH-C}_6\text{H}_4$ . **6 e:**  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ , **f:**  $\text{R}=4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ , **j:**  $\text{R}=2\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ , **h:**  $\text{R}=4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ , **i:**  $\text{R}=2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ , **j:**  $\text{R}=4\text{-F-C}_6\text{H}_4$ , **k:**  $\text{R}=4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ , **l:**  $\text{R}=2\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ , **m:**  $\text{R}=4\text{-BrCH=CH-C}_6\text{H}_4$ , **n:**  $\text{R}=2\text{-BrCH=CH-C}_6\text{H}_4$ .

Аналогично авторами [19], исследовалась реакция ацетилена **5e** с бензилазидом **1r** в присутствии йодида меди и триэтиламина в различных растворителях (схема 6). Показано, что в ацетоне, реакция идет только после добавления органического основания с выходом до 38%. Реакция в полярных растворителях дает более приемлемые выходы в случае MeCN 89% и ДМСО 85%, в метаноле, диоксане, диметилформамиде не превышает 44%, снижение количества катализатора до 5 мольн. % ведет к снижению выхода, а в отсутствие катализатора реакция не идет вовсе.

Схема 6.



**1 a:** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b:** R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c:** R=2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d:** R=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e:** R=2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **j:** R=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **k:** R=3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **l:** R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **m:** R=3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **n:** R=4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **o:** R=3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **p:** R=4-EtO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **q:** R=3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **r:** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-, **s:** R=n-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>. **6 e:** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **f:** R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **j:** R=2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **h:** R=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i:** R=2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **k:** R=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **o:** R=3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **p:** R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **q:** R=3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **r:** R=4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **s:** R=3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **t:** R=4-EtO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **u:** R=3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **v:** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-, **w:** R=n-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>.

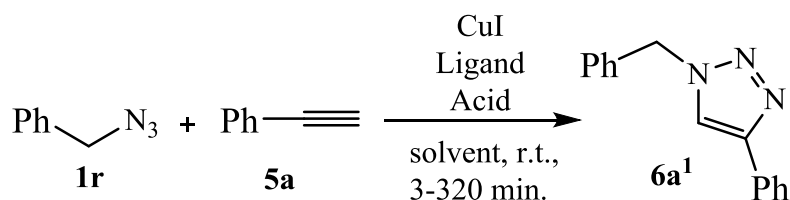
В

этой же работе изучалось влияние стерических и электронных эффектов арилазидов. Электрон-дефицитные и электрон-донорные заместители в пара- и мета-положении дают продукты с выходами 86-92%, а стерически более затрудненные 2-метилфенил **1c** и 2-хлорфенил **1e** азиды реагируют медленнее и с выходами 45% и 54% соответственно. В случае n-октанил азида **1w** реакция идет с выходом 97%.

В работе [20] установлено, что эффективность реакции CuAAC можно повысить путем добавления в реакционную систему уксусной кислоты. Как считают авторы, это связано с протонированием образующегося аддукта **10**. Триазол **6a**<sup>1</sup> был получен с 96%-ным выходом в течение 3 мин, после добавления уксусной кислоты (2.0 mmol) к смеси фенилацетилана **5a** (2 mmol), CuI(0.1 mmol), диизопропилэтиламина (2.0 mmol) и бензилазида (2.1 mmol) в 2 мл толуола, в случае же если кислота не добавлялась эта же реакция идет в

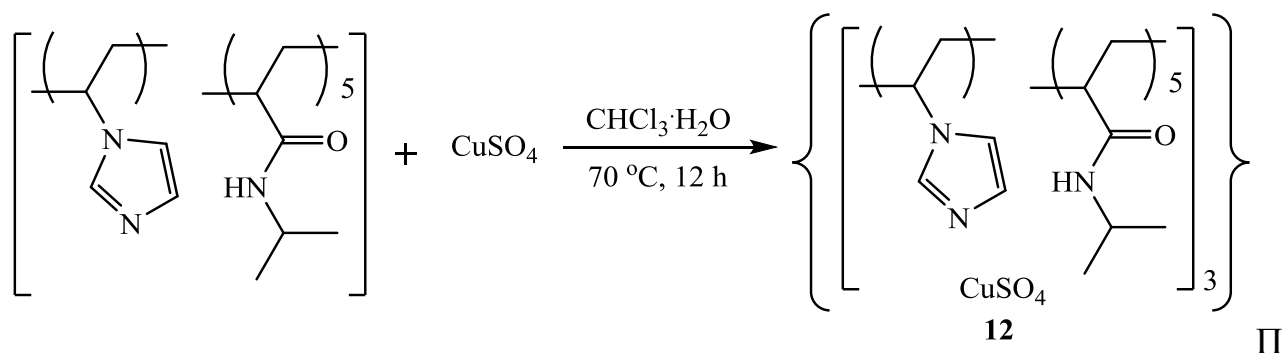
течение 150 минут с выходом 84% (схема 7). Авторы проанализировали влияние различных соотношений катализатора аминов и кислот от 0.1 до 0.005 моль эквивалентов. Было установлено, что, уменьшение содержания одного из компонентов ведет к увеличению выдержки реакционной смеси от 1 до 120 минут и снижению выхода от 96 до 89%. Здесь же говорится о том, что наилучшие результаты достигаются при использовании третичных аминов по сравнению с вторичными и первичным, а использование более сильных кислот ведет к увеличению времени реакции и уменьшению выхода. Каталитическая активность может быть снижена использованием более полярных растворителей.

Схема 7.



Чрезвычайно активным показал себя катализатор, полученный путем 12 часового кипячения  $\text{CuSO}_4$  с поли-N-изопропилакриламид-СО-N-винилимидазолом в смеси растворителей  $\text{CHCl}_3\text{-H}_2\text{O}$  при  $70^\circ\text{C}$  (схема 8.) [21].

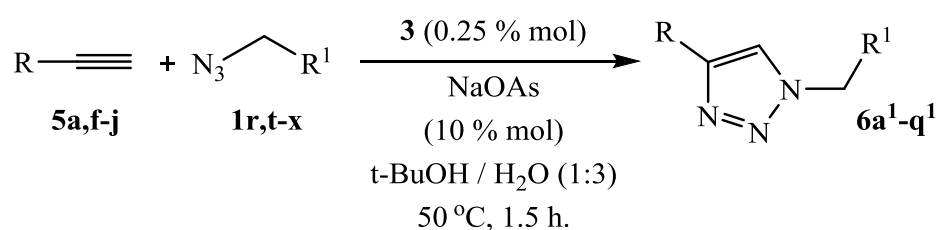
Схема 8.



Полученный комплекс **12** был испытан в реакции фенилацетилена **5a** и бензилазида **1r** в смеси растворителей  $t\text{-BuOH} / \text{H}_2\text{O}$  1:3 и каталитических количествах аскорбата натрия (10% мольн.) при  $50^\circ\text{C}$  в течение 1.5 часов (схема 9). Полученный с 99 % выходом 1-бензил-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол **6a<sup>1</sup>** был выделен из реакционной смеси путем экстракции этилацетатом,

катализатор отделялся механическим путем и не терял активности. Электрон-дефицитные **1v-w** и электрон-донорные группы замещенных бензилазидов **1t-u** и 2-нафтилметилазид **1x** эффективно реагировали с фенилацетиленом с получением 1,2,3-триазолов **6b<sup>1</sup>-f<sup>1</sup>** с выходом 94-97%. Реакции 4-толилацетилена **5f** с бензилазидом **1r**, 1-азидододеканом **1y** и 1-азидо-2-фенилэтаном **1z** привела к полной конверсии с образованием продуктов **6h<sup>1</sup>-i<sup>1</sup>** выход которых составлял 96-97%. Гекс-5-ин-1-ол легко реагируют с бензилазидами **1r,t-x** и алифатическим азидом **1y** с получением соответствующих триазолов **6j<sup>1</sup>-q<sup>1</sup>** с выходом 95-97% (схема 9).

Схема 9.

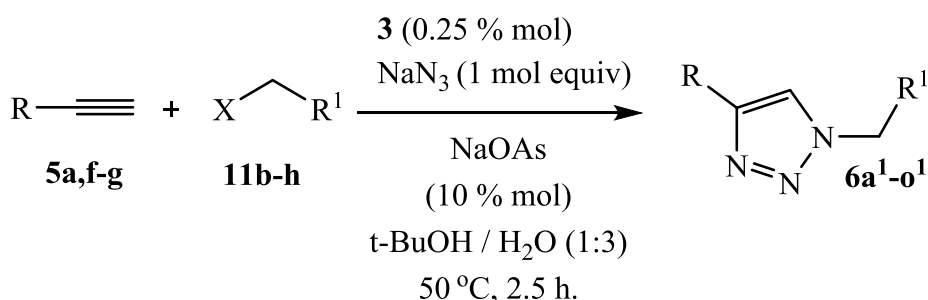


**1 r:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **t:** R<sup>1</sup>=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **u:** R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **v:** R<sup>1</sup>=4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **w:** R<sup>1</sup>=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **x:** R<sup>1</sup>=2-Napf, **y:** R<sup>1</sup>=n-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>, **z:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>. **5 a:** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **f:** R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g:** R=(HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>). **6 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> a<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=2-Napf. R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> **j<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **h<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>, **i<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=n-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>. R=(HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>) **j<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **k<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **l<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **m<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **n<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **o<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=2-Napf, **p<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>, **q<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=n-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>.

В этой же работе было показано, что полимерный имидазольный катализатор **3** может эффективно ускорять трехкомпонентную циклизацию алкинов, алкилгалагенидов и NaN<sub>3</sub> в условиях, приведенных в схеме 9. 1-Бензил-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазола **6a<sup>1</sup>** был получен с аналогичным выходом по реакции фенилацетилена с бензилбромидом **11b**, однако использование бензилхлорида **11h** ведет к получению того же продукта **6a<sup>1</sup>** с чуть меньшим выходом (97%) в течение 2,5 часов. Различные замещенных бензил-галогениды, имеющие как донорные, так и акцепторные заместители, успешно были превращены в триазолы **6b<sup>1</sup>-f<sup>1</sup>** с выходами 94-98%. 4-Толилацетилен **5f** и гекс-5-ин-1-ол **5g** гладко реагируют с галогенидами **11b-g** что дает соответствующие аддукты **6h<sup>1</sup>-o<sup>1</sup>** в 81-98%. Таким образом, можно сделать вывод, что данная каталитическая система, учитывая высокую живучесть катализатора, может

быть эффективно применима для получения 1,2,3-триазолов независимо от природы исходных реагентов.

Схема 10.



**5 a:** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **f:** R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g:** R= (HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>). **11 X=Br b:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **c:** R<sup>1</sup>=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d:** R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e:** R<sup>1</sup>=4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f:** R<sup>1</sup>=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g:** R<sup>1</sup>=2-Napf, X=Cl **h:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

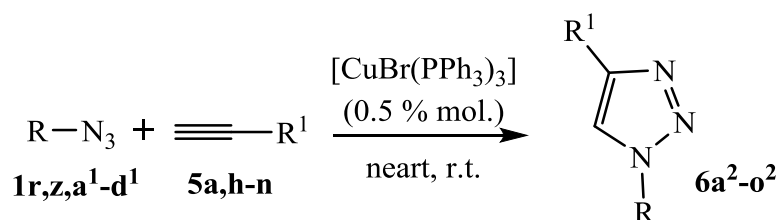
**6 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> a<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=2-Napf. R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **j<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **h<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>, **i<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=*n*-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>. R= (HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>) **j<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **k<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **l<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **m<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **n<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **o<sup>1</sup>:** R<sup>1</sup>=2-Napf

Другой вариант катализа был предложен авторами работы [22]. Применение 5 мольн. % фосфорсодержащего катализаторного комплекса CuBr(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> **12** в реакции фенилацетилена **5a** с бензилазидом **1r** привело к образованию соответствующего триазола **6a<sup>1</sup>** за 2 часа в водном *t*-BuOH спирте с выходом 95 % (схема 11). Отмечается, что скорость реакции меняется в зависимости от применяемого растворителя. В ряду: EtOH-*i*-PrOH-Me<sub>2</sub>CO-MeCN-DMSO-H<sub>2</sub>O время выдержки меняется от 8 до 2 часов из чего можно сделать вывод, что на скорость реакции влияет полярность растворителя, выход при этом для спиртов составляет 70 %, а в остальных случаях сохраняется по 95 %. В отсутствие растворителя эта же реакция заканчивается менее чем за час, уменьшение количества катализатора до 0.5 мольн. % привело лишь к увеличению выдержки до 3 часов. В этой же работе исследовались старические и электронные эффекты различных замещенных азидов **1z,a<sup>1</sup>-d<sup>1</sup>** и ацетиленов **5a-n**. Закономерно, стерически затрудненные азиды приводили к увеличению времени выдержки и ухудшению выходов, что в особенности хорошо наблюдалось для ацетилена **5f** с адамантил азидом **1d<sup>1</sup>**, в случае которого наблюдалась неполная конверсия (выход 52 %) даже при более высоких



загрузках катализатора (2% мольн.). Здесь же, как и отмечалось ранее [18], донорные заместители увеличивают время реакции, а акцепторные уменьшают, выход при этом сохраняется на уровне 88-99 %. Важно отметить, что реакции тех же исходных веществ при 40 °С образуют около 10 %, по данным <sup>1</sup>H ЯМР спектров, 1,5-дизамещенных 1,2,3-триазолов.

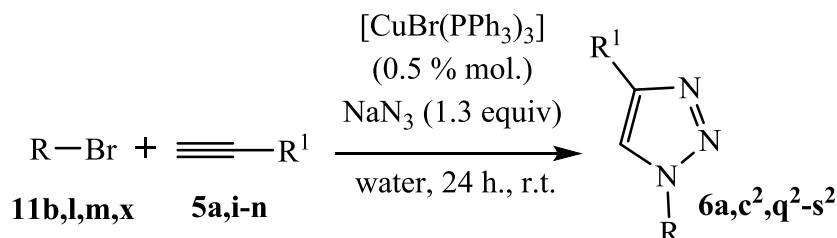
Схема 11.



**1 r:** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>, **z:** R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, **a<sup>1</sup>:** R=3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>, **b<sup>1</sup>:** R=3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub> **c<sup>1</sup>:** R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH(CH<sub>3</sub>), **d<sup>1</sup>:** R=Ad. **5 a:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **h:** R<sup>1</sup>=2,4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, **i:** R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>-OH, **j:** R<sup>1</sup>= cyclopropyl, **k:** R<sup>1</sup>=C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, **l:** R<sup>1</sup>=SiMe<sub>3</sub>, **m:** R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>-OBz, **n:** R<sup>1</sup>=C(O)-OEt. **6** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>: **a<sup>2</sup>:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b<sup>2</sup>:** R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>-OBz, **c<sup>2</sup>:** R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>-OH, **d<sup>2</sup>:** R<sup>1</sup>= cyclopropyl, **e<sup>2</sup>:** R<sup>1</sup>=C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, **f<sup>2</sup>:** R<sup>1</sup>=-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Cl, **g<sup>2</sup>:** R<sup>1</sup>=SiMe<sub>3</sub>. R=3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>, **i<sup>2</sup>:** R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>-OBz. **j<sup>2</sup>:** R=3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, **k<sup>2</sup>:** R<sup>1</sup>=2,4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, **l<sup>2</sup>:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH(CH<sub>3</sub>), **m<sup>2</sup>:** R<sup>1</sup>= cyclopropyl, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, **n<sup>2</sup>:** R<sup>1</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. R=Ad, **o<sup>2</sup>:** R<sup>1</sup>=C(O)-OEt.

Трехкомпонентная циклизация азиды, галогенида и ацетилен в присутствии комплекса CuBr(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> протекает менее эффективно (схема 12). Выход продуктов **6a,c<sup>2</sup>,q<sup>2</sup>-s<sup>2</sup>** при этом составляет 53-89 % и время реакции увеличено до 24 часов. Как считают авторы, это связано с тем, что образующаяся соль NaBr выступает как ингибитор реакции циклоприсоединения.

Схема 12.



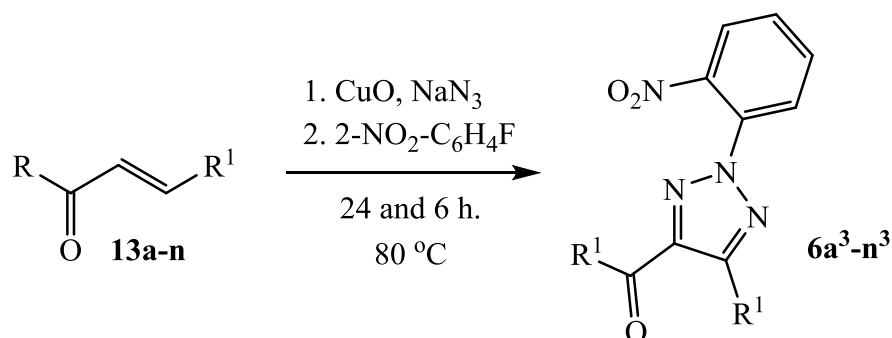
**5 a:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **i:** R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>-OH, **m:** R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>-OBz, **n:** R<sup>1</sup>=C(O)-OEt. **11 b:** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>, **l:** R=3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>, **m:** R=CH<sub>3</sub>, **x:** R=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>. **6** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub> **a:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **c<sup>2</sup>:** R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>OH, **p<sup>2</sup>:** R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>. **q<sup>2</sup>:** R=3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>-OBz. **r<sup>2</sup>:** R=CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. **s<sup>2</sup>:** R=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Другим методом построения 1,2,3-триазольных гетероциклических систем являются реакции диполярного циклоприсоединения к α,β -

ненасыщенным кетонам. Этиленовые и, в особенности ацетиленовые, кетоны являются активными диполярофилами и присоединяют такие диполи, как диазосоединения и азиды.

Авторами работы [23] установлено, что халконы **13a-n** вступают в реакцию с азидом натрия по типу окислительного циклоприсоединения в присутствии медных катализаторов. В качестве исходного соединения для оптимизации методики был выбран 1-фенил-3-(4-хлорфенил) -проп-2-ен-1-он **13i**, который вводился в реакцию с азидом натрия в присутствии различных медных катализаторов в DMFA при разных температурах. Было установлено, что данная реакция протекает только в присутствии CuO (1 mol. equiv.) и температуре 80 °C и выше в течение 24 часов. Полученный триазол нагревали еще 6 часов при той же температуре с 1-фтор-2-нитробензолом в результате чего с 93% выходом получен [5-(4-хлорфенил)-2-(2-нитрофенил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-фенил-метанон **6i<sup>3</sup>** (схема 13).

Схема 13.



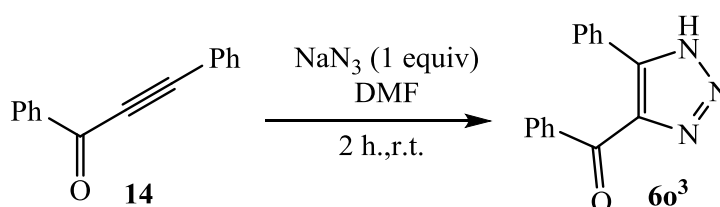
**13** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> **a**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b**: R<sup>1</sup>=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c**: R<sup>1</sup>=3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **d**: R<sup>1</sup>=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e**: R<sup>1</sup>=4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f**: R<sup>1</sup>=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> **j**: R=Fc, R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> **h**: R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i**: R<sup>1</sup>=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **j**: R<sup>1</sup>=4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **k**: R<sup>1</sup>=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **l**: R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup>=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **m**: R=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **n**: R=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. **6** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> **a<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **d<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **j<sup>3</sup>**: R=Fc, R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> **h<sup>3</sup>**: R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **j<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **k<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **l<sup>3</sup>**: R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup>=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **m<sup>3</sup>**: R=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **n<sup>3</sup>**: R=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Здесь же показано, что повышение температуры до 120 °C приводит к снижению выхода продукта до 71 %. Уменьшение количества катализатора до 0.5 и 0.2 моль эквивалентов так же приводило к снижению урожайности до 68 и

81 %, примечательно, что увеличение количества катализатора так же привело к снижению выхода (2 mol. equiv. - 76%). Как правило пропеноны **13d-f,i-k,m,n**, содержащие электрон-дефицитные группы, в особенности в положении (R), дают более приемлемые выходы (75-97 %), для донорных заместителей выход составляет 28-71 %.

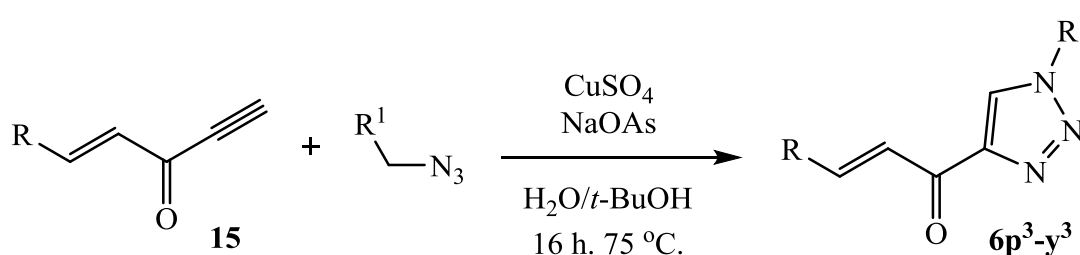
В отличие от халконов 1,3-дифенилпропин-1-он **14** реагирует с азидом натрия в отсутствие катализаторов при комнатной температуре в течение 2 часов [24]. Реакция протекает в растворе DMFA с 99 % выходом. Продукт реакции триазол **6o<sup>3</sup>** представляет собой чистый региоизомер (схема 14).

Схема 14.



1-(4-Нитрофенил)пент-1-ен-4-ин-3-он **15** взаимодействует с органическими азидами, в условиях медного катализа в водном *t*-BuOH при нагревании (75 °C / 16 ч.). Продукты реакции **6p<sup>3</sup>-y<sup>3</sup>** выделялись из реакционной смеси методом колоночной хроматографии (выходом 19-52%) [5].

Схема 15.



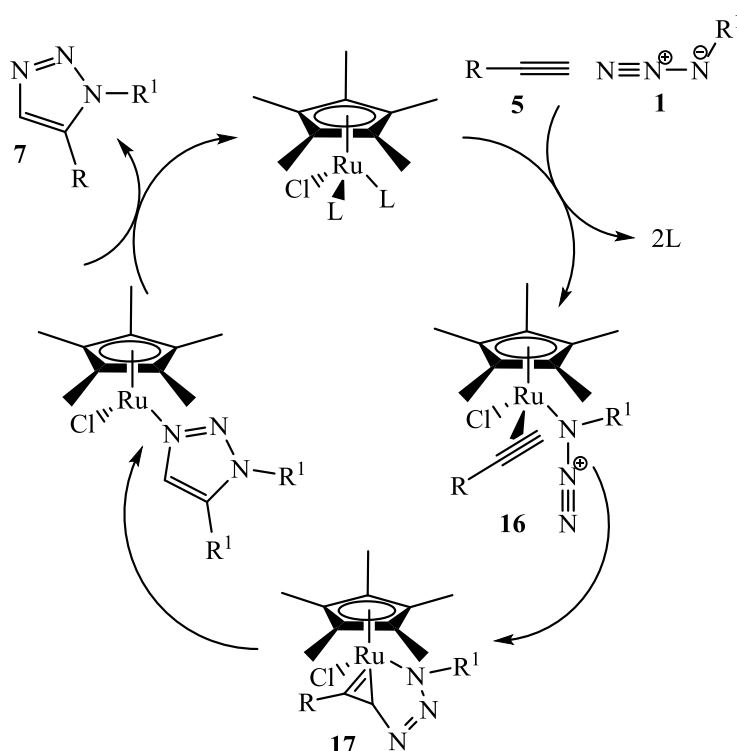
**6** R=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> **p<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **q<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **r<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **s<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **t<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, **u<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=3,5-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **v<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **w<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>, **x<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=ciklopentan, **y<sup>3</sup>**: R<sup>1</sup>=ciklogeksan.

Позднее были разработаны эффективные рутениевые катализаторы, которые позволяют селективно получать 1,5-замещенные 1,2,3-триазолы **7** непосредственно из терминальных ацетиленов. Важным отличием от CuAAC

является возможность синтеза полностью замещенных 1,2,3-триазолов, поскольку дизамещенные алкины также могут участвовать в данной реакции.

Предполагаемый механизм, объясняющий такую регионаправленность описан в работе [25,26] (схема 16). Он включает в себя образование активных каталитических частиц  $[Cr^*RuCl]$ , обмен лигандов на азид и алкин **16** и далее атом азота, формирует связь с терминальным атомом углерода алкина с образованием цикла **17**, восстановительное элиминирование которого формирует 1,5-замещенный 1,2,3-триазол **7**.

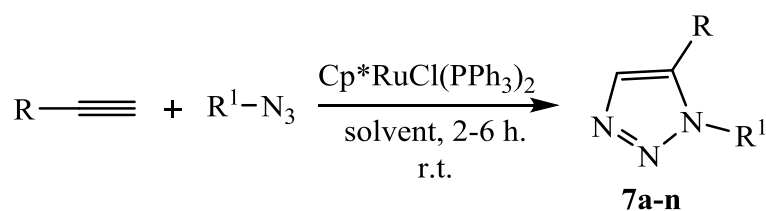
Схема 16.



Исследование реакции фенилацетилена с бензилазидом (1: 1,5 mol. equiv), при кипячении в бензоле в течение 4 часов и присутствии 5 % мольных различных комплексов Ru (II), показало, что рутений действительно проявляет каталитическую активность в образовании 1,2,3-триазолов, причем региоселективность реакции зависит от лигандного окружения металла [26]. С комплексом  $Ru(OAc)_2(PPh_3)_2$  реакция шла в сторону образования 1,4-изомера **6a<sup>1</sup>** с почти количественным выходом. Еще менее эффективными оказались  $RuCl_2(PPh_3)_3$  и  $RuHCl(CO)(PPh_3)_3$ , реакция в присутствии которых так же шла в пользу образования соединения **6a<sup>1</sup>**, однако конверсия ацетилена в этих случаях

составила всего 20 %. Переход на пентаметильный аналог,  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ , осуществляет формирование только желаемого 1,5-региоизомера **7a**, с полным превращением исходного ацетилена. Для оценки активности катализатора была проведена реакция бензилазида **1r** с различными терминальными алкинами (схема 17). Установлено, что по данным ГХ и ЯМР  $^1\text{H}$  ароматические и алифатические алкины взаимодействуют с бензилазидом образуя соответствующие 1,5-дизамещенных 1,2,3-триазолы **7a-n** с выходом 80-93%. Алкины с гидроксильными функциональными группами также легко реагируют с бензилазидом, выход продуктов **7j-k** составляет 87-94%. Пространственная затрудненность исходных соединений может существенно повлиять на протекание процесса. Так алифатические азиды реагируют с фенилацетиленом с выходами 82 и 89%, однако стерически более затрудненные трет-бутил и адамантил азиды дают триазолы **7** только с кипячением в течение 6 часов и низкими выходами. Краткое исследование влияния растворителя показало, что бензол, толуол, ТГФ, 1,2-дихлорэтан и диоксан дают одинаковые результаты, протонные растворители оказывают отрицательное воздействие на выход и региоселективность.

Схема 17.



**7**  $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$  **a**:  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ , **b**:  $\text{R}=\text{4-MeO-C}_6\text{H}_4$ , **c**:  $\text{R}=\text{2-Napf}$ , **d**:  $\text{R}=(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ , **e**:  $\text{R}=\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , **j**:  $\text{R}=\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ , **k**:  $\text{R}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{OH}$   $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$ , **l**:  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ , **m**:  $\text{R}=\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ , **n**:  $\text{R}^1=\text{OH}(\text{CH}_2)_2$   $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ .

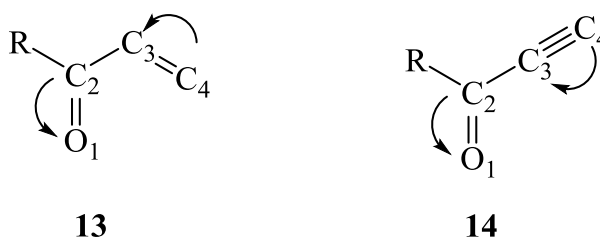
Из всего выше описанного можно сделать вывод, что для селективного образования 1,2,3-триазолов ведущую роль оказывает выбор каталитической системы, подбор условий, растворителей и исходных реагентов. Важно так же отметить, что данных по реакциям подобного типа с 1,5-дизамещенными (*E*)-пент-2-ен-4-ин-1-онами и (*E*)-пент-1-ен-4-ин-3-онами **15** практически не встречается.

## 1.2 Синтез азолов на основе $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов

Реакции циклоконденсации гидразинов к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кетонами является важным методом синтеза 1,2-азолов. Пиразолы, привлекающие внимание как биологически активные вещества, проявляют свойства анальгетиков и ингибиторов агрегации тромбоцитов [27], обладают сильным антибактериальным [28-30] и анестезирующим [31,32] действием. N-замещенные пиразолы используются как нестероидные противовоспалительные агенты (препарат *lonazolac*), а также применяются при лечении ревматоидного артрита (препарат *pirazolac*).

Наличие в молекулах ненасыщенных соединений электроноакцепторной карбонильной группы значительно облегчает атаку нуклеофильных реагентов. Сопряжение с карбонилем проявляется в тех случаях, когда стоящий рядом заместитель имеет  $\pi$ -связи, заполненные, вакантные или полувакантные р-орбитали, находящиеся при атоме углерода в состоянии  $sp^2$ - или  $sp$ -гибридизации. Электронное смещение осуществляется как для двойных, так и для тройных связей, однако в случае **2** в силу большей подвижности электронов ацетиленовых углеродных атомов имеет место большая поляризация (схема 18) [33, 34].

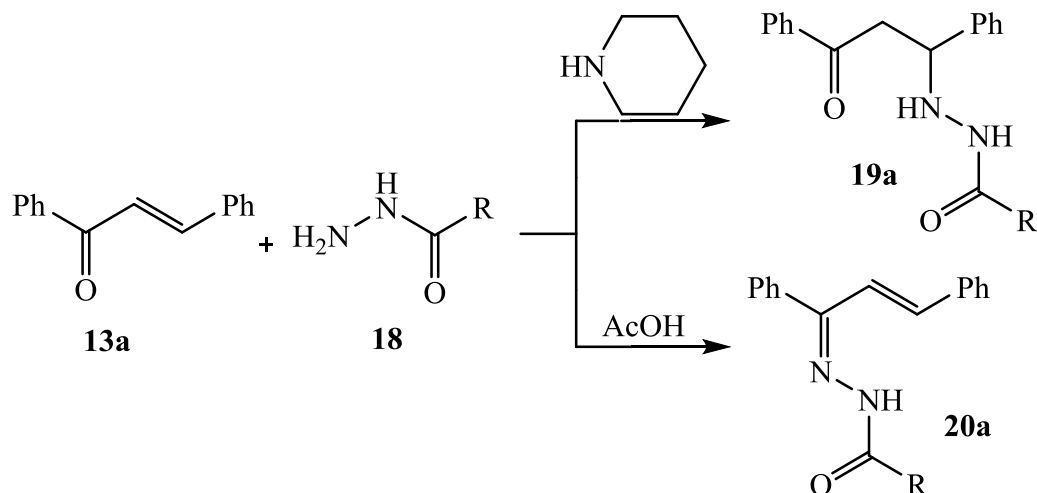
Схема 18.



Известно, что гидразины являются более сильными нуклеофилами, по сравнению с первичными и вторичными аминами. В зависимости от условий проведения реакции атака реагента может протекать как по карбонильной группе (1,2- присоединение), так и по двойной или тройной связи (3,4-присоединение) ненасыщенных кетонов. Различная регионаправленность

взаимодействия 1,3-дизамещенных пропенонов **1a** с гидразинами органических кислот отмечалась в монографии С. Л. Десенко и В. Д. Орлова [34] (схема 19).

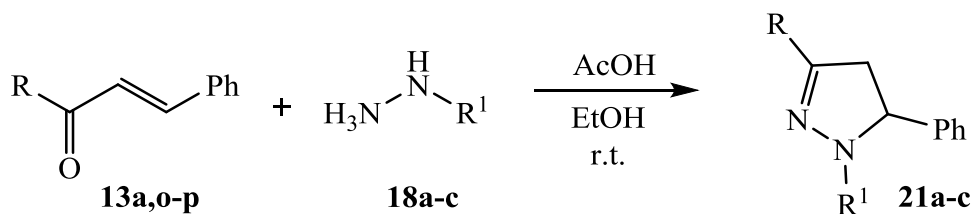
Схема 19.



Показано, что в условиях кислотного катализа присоединение ацилгидразинов **18** к халкону **13a** идет исключительно по карбонильной группе **20a**, а проведение реакции в пиперидине приводит к образованию аддуктов по двойной связи **19a**.

Образующиеся гидразоны **19** легко могут изомеризоваться в пиразолы **20**. Это наблюдалось авторами работ [35,36], в реакции халконов **13a-c** с небольшим избытком арилгидразинов под действием каталитических количеств уксусной кислоты в этиловом спирте. Выход продуктов 3-арил-1- $\text{R}^1$ -5-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **21a-c** в этом случае составил 72-85% (схема 20).

Схема 20.

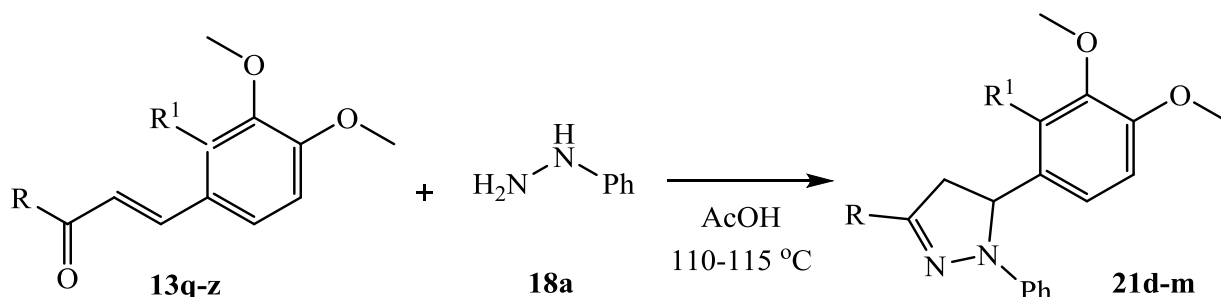


**13 a:**  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ , **o:**  $\text{R}=2\text{-OH } 3\text{-MeO-C}_6\text{H}_3$ , **p:**  $\text{R}=2,3\text{-MeO-C}_6\text{H}_3$ . **18 a:**  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  
**b:**  $\text{R}^1=4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ , **c:**  $\text{R}^1=4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ , **21 a:**  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$ , **b:**  $\text{R}=2\text{-OH } 3\text{-MeO-}$   
 $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{R}^1=\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ , **c:**  $\text{R}=2,3\text{-MeO-C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{R}^1=4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$

При кипячении 1,3-диарилпентен-1-онов **13q-z** с фенилгидразином в ледяной уксусной кислоте образуются те же пиразолы **21**, выход их достигает 90% и выше в случае электроноакцепторных заместителей (R) (схема 21) [37].

Установлено, что продукты реакции – 3-(арил)-5-(2- $R^1$ -3,4-диметоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **21d-m** проявляют антидепрессантную активность, причем введение электронодонорной метильной группы в фенильное кольцо положения 4 значительно усиливает, а электроноакцепторы снижают эту активность (схема 21).

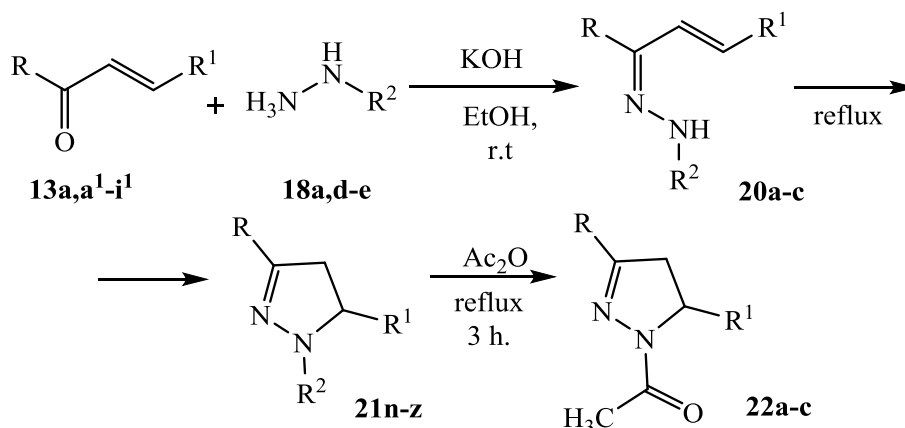
Схема 21.



**13**  $R^1=H$  **q**:  $R=C_6H_5$ , **r**:  $R=4-Cl-C_6H_4$ , **s**:  $R=4-Br-C_6H_4$ , **t**:  $R=4-Me-C_6H_4$ , **u**:  $R=4-MeO-C_6H_4$ ,  $R^1=Cl$   
**v**:  $R=C_6H_5$ , **w**:  $R=4-Cl-C_6H_4$ ; **x**:  $R=4-Br-C_6H_4$ , **y**:  $R=4-Me-C_6H_4$ , **z**:  $R=4-MeO-C_6H_4$ . **21**  $R^1=H$  **d**:  
 $R=C_6H_5$ , **e**:  $R=4-Cl-C_6H_4$ , **f**:  $R=4-Br-C_6H_4$ , **g**:  $R=4-Me-C_6H_4$ , **h**:  $R=4-MeO-C_6H_4$ ,  $R^1=Cl$  **i**:  $R=C_6H_5$ ,  
**g**:  $R=4-Cl-C_6H_4$ , **k**:  $R=4-Br-C_6H_4$ , **l**:  $R=4-Me-C_6H_4$ , **m**:  $R=4-MeO-C_6H_4$ .

Авторами [38] показано, что халконы **13 a,a<sup>1</sup>-i<sup>1</sup>** с избытком гидразинов **18a,d-e** в этанольном растворе KOH, образуют пиразолы **21n-z** (схема 22).

Схема 22.



**13 a**:  $R=C_6H_5$   $R^1=C_6H_5$ , **a<sup>1</sup>**:  $R=4-Cl-C_6H_4$   $R^1=C_6H_5$  **b<sup>1</sup>**:  $R=C_6H_5$   $R^1=4-Cl-C_6H_4$ , **c<sup>1</sup>**:  $R=4-MeO-C_6H_4$   
 $R^1=C_6H_5$ , **d<sup>1</sup>**:  $R=C_6H_5$   $R^1=4-MeO-C_6H_4$ , **e<sup>1</sup>**:  $R=C_4H_3S$   $R^1=C_6H_5$ , **f<sup>1</sup>**:  $R=C_4H_3S$   $R^1=C_6H_5$ , **g<sup>1</sup>**:  $R=C_4H_3S$   
 $R^1=4-MeO-C_6H_4$ , **h<sup>1</sup>**:  $R=C_4H_3S$   $R^1=4-Cl-C_6H_4$ , **i<sup>1</sup>**:  $R=4-Cl-C_6H_4$   $R^1=C_4H_3S$ . **18 a**:  $R^2=C_6H_5$ , **d**:  $R^2=CH_3$ ,  
**e**:  $R^2=H$ . **20**  $R^2=C_6H_5$  **a**:  $R=C_6H_5$   $R^1=C_6H_5$ , **b**:  $R=4-Cl-C_6H_4$   $R^1=C_6H_4$ , **c**:  $R=C_6H_5$ ,  $R^1=4-Cl-C_6H_4$ . **21**  
 $R^2=H$  **n**:  $R=C_6H_5$   $R^1=C_6H_5$ , **o**:  $R=4-Cl-C_6H_4$   $R^1=C_6H_5$ , **p**:  $R=C_6H_5$   $R^1=4-Cl-C_6H_4$ , **q**:  $R=C_4H_3S$   $R^1=4-$   
 $MeOC_6H_4$ , **r**:  $R=C_4H_3S$   $R^1=4-Cl-C_6H_4$   $R^2=C_6H_5$ , **s**:  $R=4-Cl-C_6H_4$ ,  $R^1=C_6H_5$ , **t**:  $R=C_6H_5$   $R^1=4-Cl-C_6H_4$ , **u**:  
 $R=C_4H_3S$   $R^1=4-MeO-C_6H_4$   $R^2=CH_3$ , **v**:  $R=R^1=C_6H_5$ , **w**:  $R=4-MeO-C_6H_4$   $R^1=C_6H_5$ , **x**:  $R=4-Cl-C_6H_4$   
 $R^1=C_6H_5$ , **y**:  $R=C_4H_3S$   $R^1=4-Cl-C_6H_4$ , **z**:  $R=4-Cl-C_6H_4$ ,  $R^1=C_4H_3S$ . **22 a**:  $R=R^1=C_6H_5$ , **b**:  $R=4-Cl-C_6H_4$   
 $R^1=C_6H_5$ , **c**:  $R=C_6H_5$   $R^1=4-Cl-C_6H_4$ .

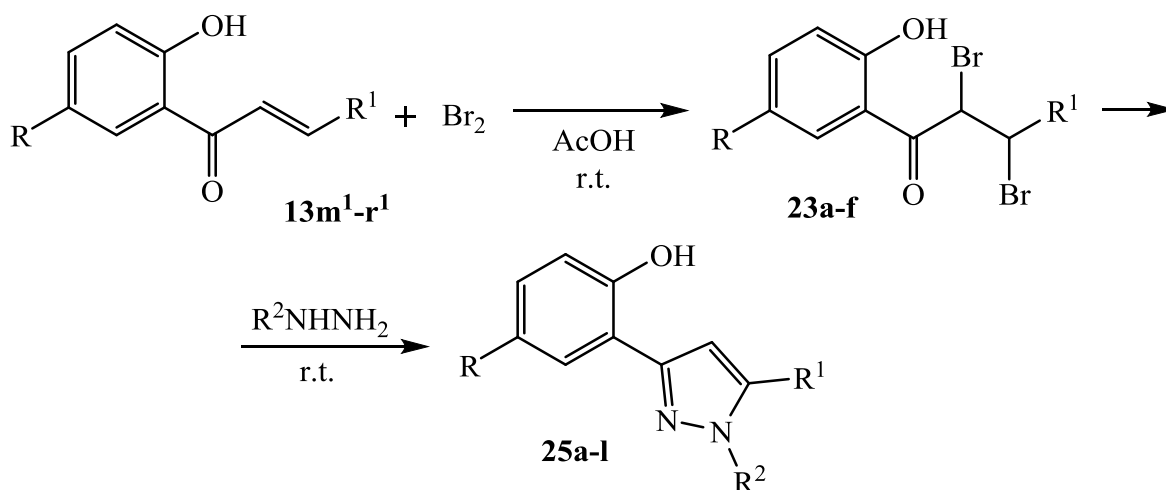


Гидразоны **20a-c** были получены при перемешивании халконов **13** с фенилгидразином в уксусной кислоте при комнатной температуре. Необходимо отметить, что наличие электронодонорной метокси-группы значительно стабилизируют образующиеся гидразоны. Дальнейшая изомеризация до пиразолинов проходит при продолжительном нагревании. В этой же работе, пиразолины вводили в реакцию N-ацилирования (кипячение с уксусным ангидридом в течение 3 ч.), в результате чего, почти с количественным выходом были синтезированы N-ацильные производные **22a-c**.

Синтез замещенных пиразолинов на основе ароматических непредельных кетонов может включать предварительное превращение халконов в соответствующие дибромиды **23** (реакция Габриэля) или  $\alpha$ -окиси **24**.

Кетоны **13m<sup>1</sup>-r<sup>1</sup>** гладко бромруются в среде уксусной кислоты с образованием соответствующих дибромидов **23a-f**, которые затем действием двухкратного избытка гидразингидрата или фенилгидразина превращаются в 3,5-диарил-1*H*-пиразолы и 1,3-диарил-5-фенил-1*H*-пиразолы **25a-l** с выходом 65–80% (схема 23) [39].

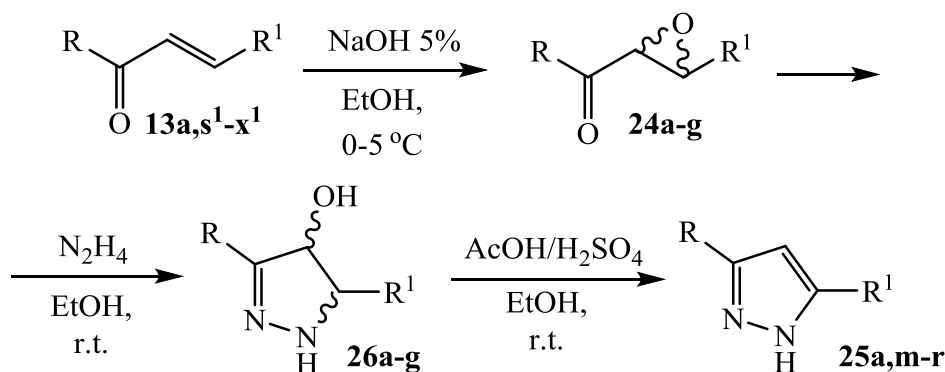
Схема 23.



**13** R=CH<sub>3</sub> **m<sup>1</sup>**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **n<sup>1</sup>**: R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **o<sup>1</sup>**: R<sup>1</sup>=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=H **p<sup>1</sup>**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **q<sup>1</sup>**: R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **r<sup>1</sup>**: R<sup>1</sup>=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. **23a**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, **b**: R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c**: R<sup>1</sup>=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=H **d**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, **e**: R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f**: R<sup>1</sup>=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. **25** R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> R=CH<sub>3</sub> **a**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b**: R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c**: R<sup>1</sup>=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=H **d**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **e**: R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f**: R<sup>1</sup>=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H R=CH<sub>3</sub> **g**: R<sup>1</sup>=H, **h**: R<sup>1</sup>= 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i**: R<sup>1</sup>=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=H **j**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **k**: R<sup>1</sup>=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **l**: R<sup>1</sup>=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Аналогично к 3,5-диарил-1*H*-пиразолам (71–83%) приводит каталитическая дегидратация 3,5-диарил-4-гидрокси-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **26a–g**, смесью уксусной и серной кислот. Соединения **26** получают из соответствующих эпоксидов **24a–g** при действии на них небольшого избытка гидразингидрата в этиловом спирте (схема 24) [40].

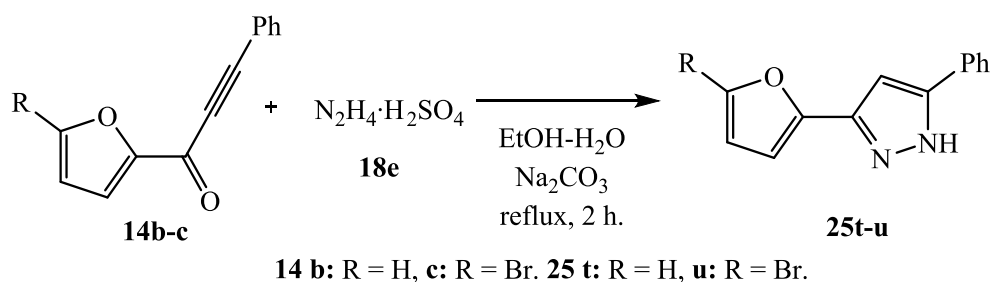
Схема 24.



**13** R=C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> **a**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, **s**<sup>1</sup>: R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **t**<sup>1</sup>: R=R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **u**<sup>1</sup>: R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
R<sup>1</sup>=3,4,5-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, **v**<sup>1</sup>: R=3,4,5-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H, **w**<sup>1</sup>: R=R<sup>1</sup>=3,4,5-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, **x**<sup>1</sup>:  
R=4,5-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> R<sup>1</sup>=4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. **24,26** R=C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> **a**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, **b**: R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c**: R=R<sup>1</sup>=4-  
MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d**: R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> R<sup>1</sup>=3,4,5-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, **e**: R=3,4,5-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H, **f**:  
R=R<sup>1</sup>=3,4,5-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, **g**: R=4,5-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> R<sup>1</sup>=4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. **25** R=C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> **a**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, **m**: R<sup>1</sup>=4-  
MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **n**: R=R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **o**: R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> R<sup>1</sup>=3,4,5-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, **p**: R=3,4,5-MeO-  
C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H, **q**: R=R<sup>1</sup>=3,4,5-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, **r**: R=4,5-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> R<sup>1</sup>=4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

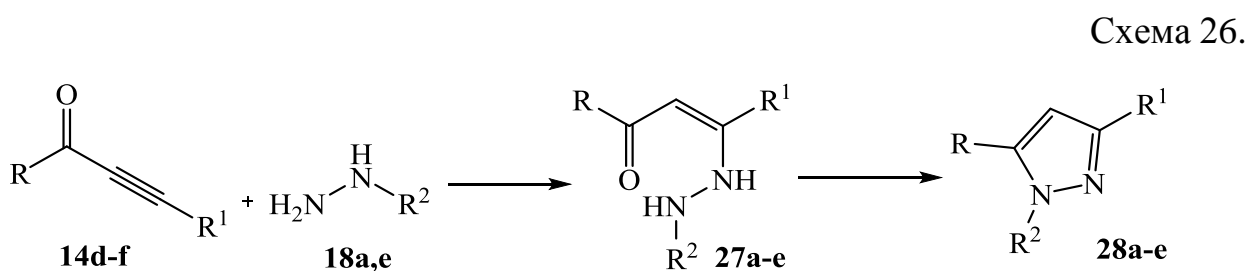
Более удобным способом синтеза пиразолов **25** является реакция гидразинов с различными ацетиленовыми кетонами **14**. Атака нуклеофильного реагента протекает преимущественно в 1,2-положение и легко может идти как в кислой, так и в щелочной среде [33]. Было показано [41], что при трехчасовым кипячением эквимолекулярных количествах 1-(5-R-фуран-2-ил) -3-фенилпроп-2-ин-1-онов **14b–c** с сульфатом гидразина в водно-спиртовой среде, в присутствии Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (схема 25).

Схема 25.



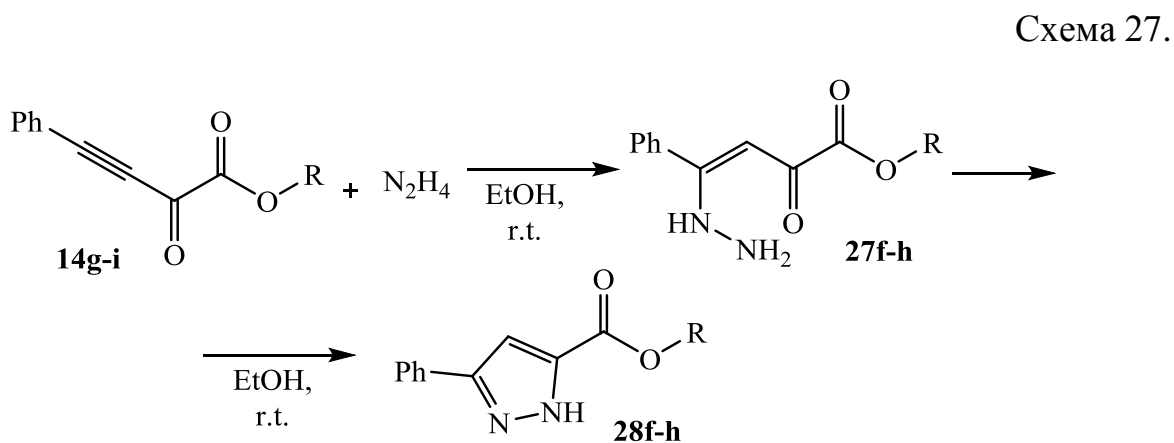
Продукты реакции 3-фенил-5-(2-фурил) -1*H*-пиразол **25t** выход 80%, и 3-фенил-5-(2-бромфурил-5) -1*H*-пиразол **25u** выход 95% представляют собой кристаллические вещества белого цвета.

Образование пиразолов по схеме 1,2-присоединения не является единственно возможным. Пиразолы **28** были синтезированы по типу 3,4-присоединения через стадию образования енаминокарбонильных интермедиантов **27** и последующей их циклизацией. Так, например, авторы работы [42] обнаружили, что  $\alpha$ -этинилкетоны **14d-f** в спиртовом растворе при взаимодействии с гидразинами дают гидразилвинилкетоны **27a-e**, которые при нагревании легко превращаются в пиразолы **28a-e**. Выход продуктов может достигать 86% (схема 26).



**14** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> **d**: R<sup>1</sup>=C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, **e**: R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>COH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, **f**: R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>CH(OH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. **18 f**: R<sup>2</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH **27-28** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> **a**: R<sup>1</sup>=C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b**: R<sup>1</sup>=C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R<sup>2</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH, **c**: R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>COH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> R<sup>2</sup> = H, **d**: R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>COH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> R<sup>2</sup> = H, **e**: R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>CH(OH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H

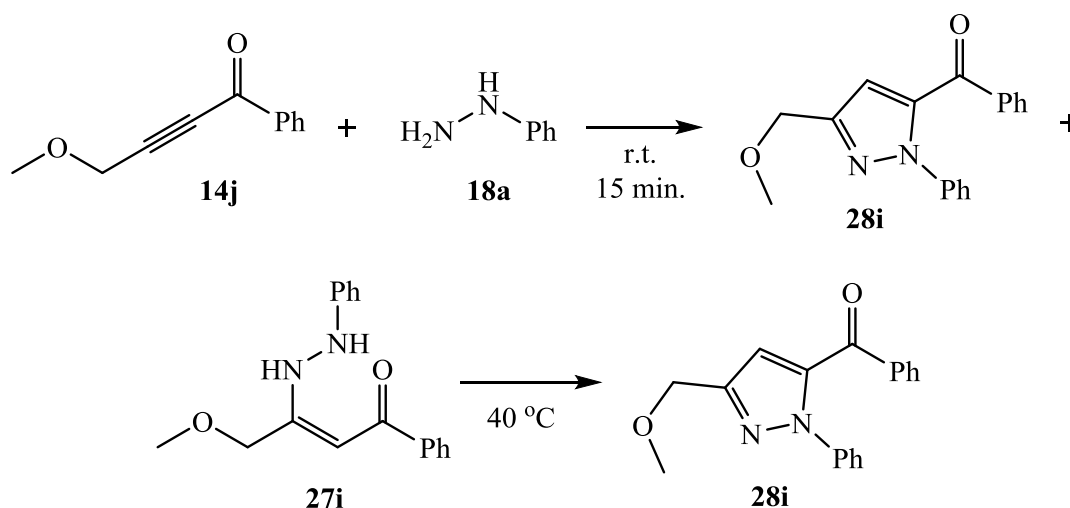
Аналогично, авторы [43] наблюдали реакцию гидразингидрата **18e** со сложными эфирами ацетиленовых кислот **14g-i** в этанольном растворе при комнатной температуре (схема 27).



**14 g**: R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, **h**: R=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, **i**: R=*i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>. **27-28 f**: R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, **g**: R=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, **h**: R=*i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

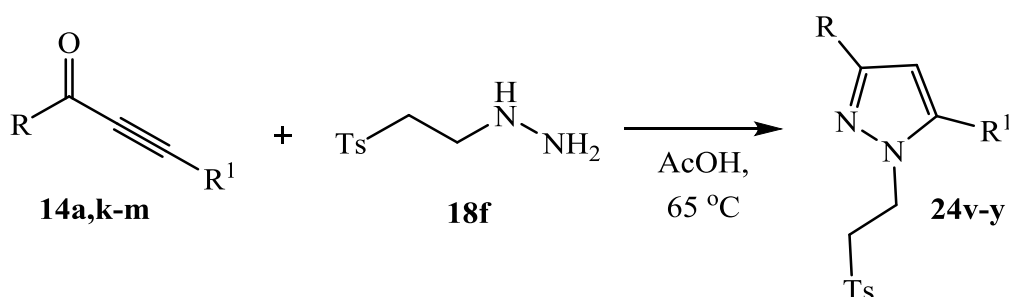
1-Метокси-4-фенил-2-бутин-4-он **14j** образует с фенилгидразином **18a** фенилгидразилвинилкетон **27i** и пиразол **28i** в соотношении 4:1 за 15 мин при 20–25 °С. При длительном стоянии (15–18 ч), или при нагревании до 40 °С соединение **27i** полностью циклизуется в 1,5-дифенил-3-метоксиметилпиразол **28i** (схема 28) [44].

Схема 28.



Кислотно катализируемое взаимодействие ацетиленовых кетонов **14a,k-m** и β-тозилгидразина **18f** при нагревании до 65 °С в ледяной AcOH идет исключительно по 1,2-типу. Выход пиразолов **24v-y** колеблется от 60 до 90% (схема 29) [45].

Схема 29.

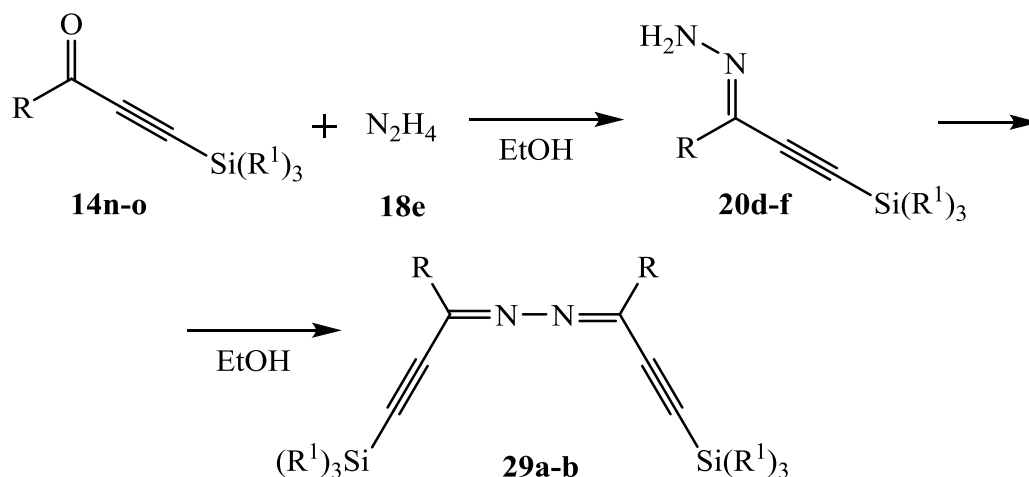


**14** R=CH<sub>3</sub> **k**: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, **l**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> **m**: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>. **24** R = CH<sub>3</sub>  
**v**: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, **w**: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> **x**: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, **y**: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Большой интерес вызывают кремний- и германийацетиленовые кетоны, так как наличие дополнительной функциональной группы может существенно изменить направление протекания процесса. В работе [46] авторы показали, что кремнийацетиленовые кетоны **14a-b**, в отличие от своих органических

аналогов, в реакции с гидразингидратом образуют только гидразоны **20**, а в избытке амина – азины **29a–b**, попытки зациклизовать полученные продукты **20a–b** под действием уксусной кислоты или ее ангидрида при 100–130 °С приводили лишь к осмолению реакционной смеси (схема 30).

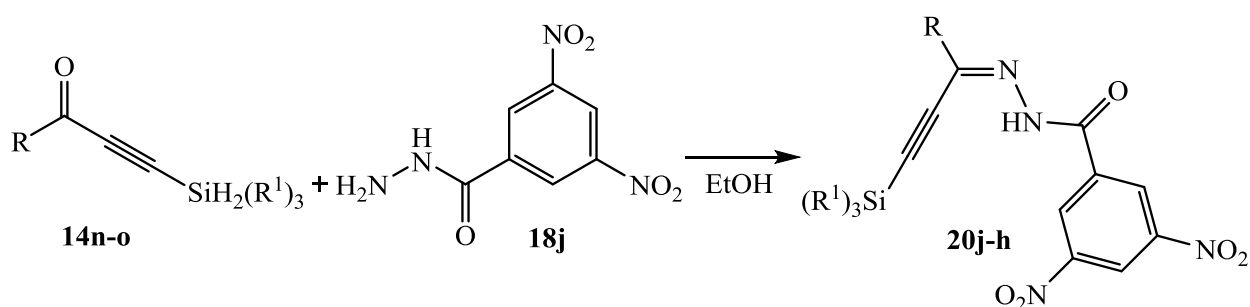
Схема 30.



**14** R=CH<sub>3</sub> **n**: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, **o**: R<sup>1</sup>=2(CH<sub>3</sub>) R<sup>1</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. **20** R=CH<sub>3</sub> **d**: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>,  
**f**: R<sup>1</sup>=2(CH<sub>3</sub>) R<sup>1</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. **29** R=CH<sub>3</sub> **a**: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, **b**: R<sup>1</sup>=2(CH<sub>3</sub>) R<sup>1</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

Аналогичным образом кремнийацетиленовые кетоны **14n–o** присоединяют 3,5-динитробензоилгидразоны **18j** при получасовом нагревании в этанольном растворе (схема 31) [47].

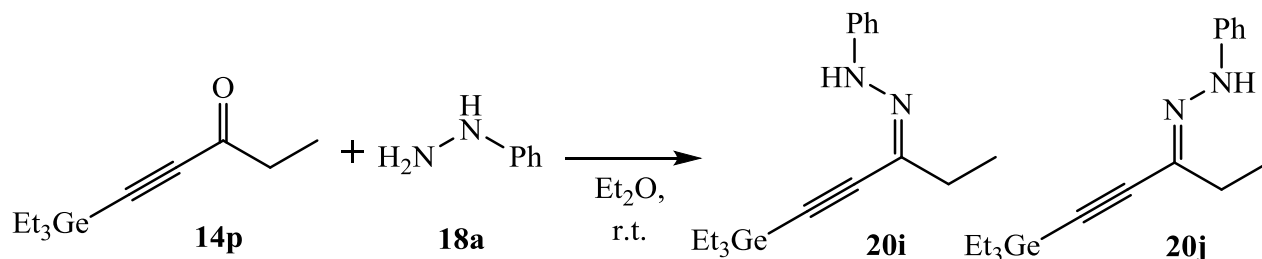
Схема 31.



**14** R=CH<sub>3</sub> **n**: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, **o**: R<sup>1</sup>=2(CH<sub>3</sub>) R<sup>1</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. **20** R=CH<sub>3</sub> **j**: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, **h**: R<sup>1</sup>=2(CH<sub>3</sub>) R<sup>1</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

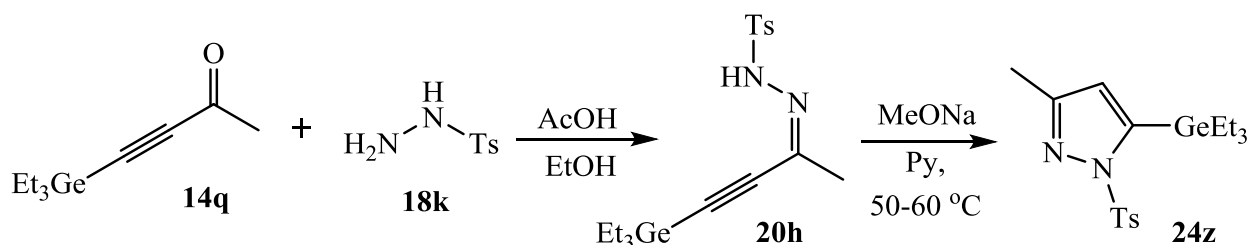
Гермилпроизводные ацетиленовых кетонов **14p** легко взаимодействуют с фенилгидразином **18a** в эфире при 20 °С. В этих условиях образуется только смесь *син* **20i**– и *анти* **20j**– изомерных гидразонов в соотношении 3:2 (схема 32) [48].

Схема 32.



Этими же авторами была осуществлена циклизация гидразонов гермилацетиленовых кетонов **14q** в пиразолы **24a** при нагревании в сухом пиридине под действием метилата натрия (схема 33) [49].

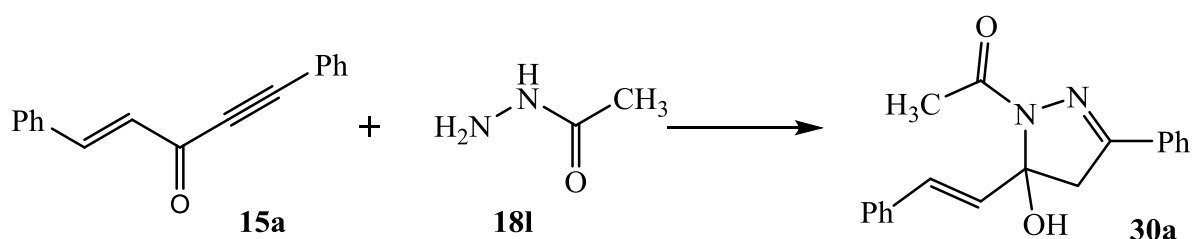
Схема 33.



Низкую активность ацетиленовой связи в этих реакциях, вероятно, можно объяснить ее малой полярностью в результате влияния противоположно направленных электроноакцепторных эффектов заместителей (R<sup>1</sup>)<sub>3</sub>X (где X = Si, Ge) и карбонильной группы. Существенно затрудняет атаку нуклеофила, вероятно, и стерическое действие этих заместителей.

Удобными синтонами для создания сложных гетероциклических систем являются винилацетиленовые кетоны. Так, в случае присоединения ацетилгидразина к 1,5-дифенилпентен-1-ин-4-ону-3 **15a** процесс может идти аналогично ацетиленовым кетонам, т. е. по тройной связи с образованием 1-этанон-3-фенил-4-гидро-5-гидрокси-5-(2-фенилэтен) -1*H*-пиразола **30a** (схема 34) [50].

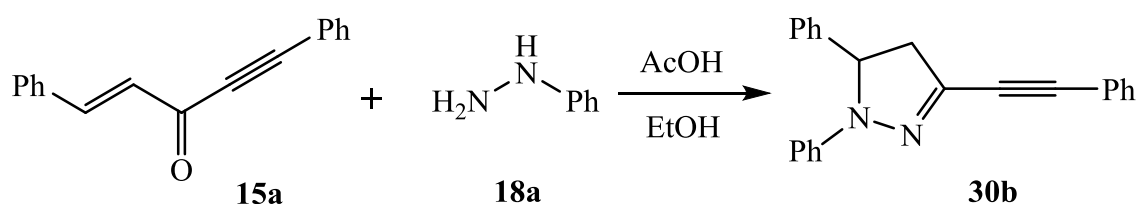
Схема 34.



Очевидно, что наличие нескольких реакционных центров дает возможность, в зависимости от условий проведения реакции, получать различные продукты.

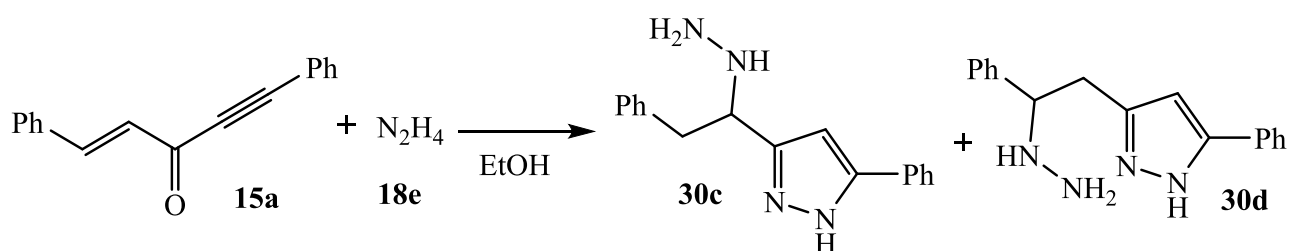
Проведение реакции 1,5-дифенилпентен-1-ин-4-она-3 **15a** с фенилгидразином в этиловом спирте, подкисленном уксусной кислотой, приводит к уже другому 1,5-дифенил-3-(2-фенилэтин) -1*H*-пиразолу **30b** (схема 35) [51].

Схема 35.

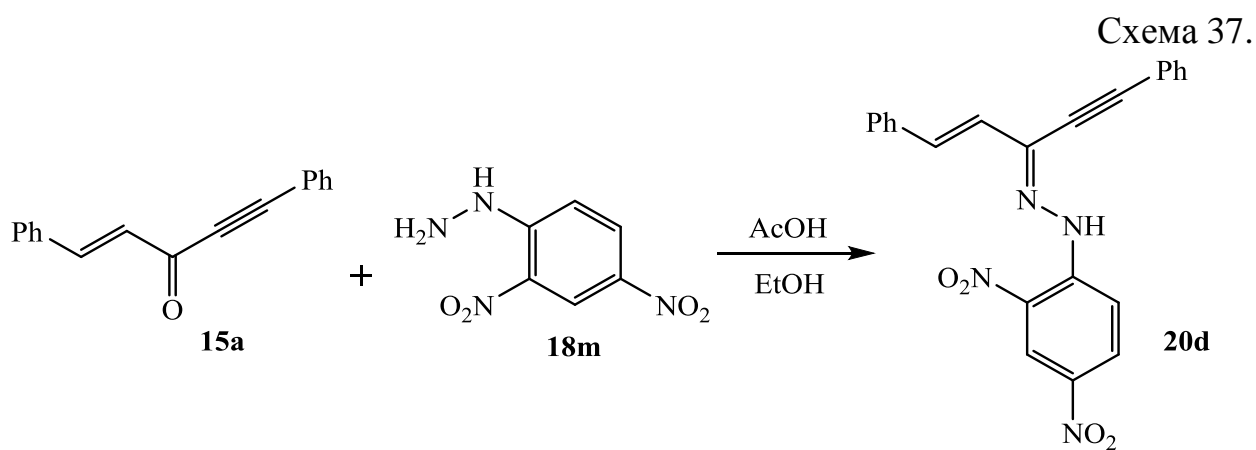


А в реакции того же 1,5-дифенилпентен-1-ин-4-она-3 **15a** с гидразином **18e** участвуют обе кратные связи [52]. Так, присоединение по данным спектроскопии ЯМР происходит по тройной связи и карбонильной группе с образованием пиразольного цикла, а также по двойной связи в положения 1 или 2. Это приводит к неразделимой смеси продуктов 3-(1-гидразин-2-фенилэтил)-5-фенил-1*H*-пиразола **30c** и 3-(2-гидразин-2-фенилэтил)-5-фенил-1-*H*-пиразола **30d** (схема 36).

Схема 36.



Продуктом взаимодействия 2,4-динитрофенилгидразина с 1,5-дифенилпентен-1-ин-4-оном-3 **15a** является соответствующий гидразон **20d** [53]. Дальнейшей циклизации до пиразола не происходит даже при длительном кипячении в подкисленном ледяной уксусной кислотой этанольном растворе (схема 37).



Таким образом, можно сделать вывод, что, варьируя условия, тип реагента и структуру субстрата, на основе  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонилсодержащих соединений можно получать продукты реакции по различным реакционным центрам.

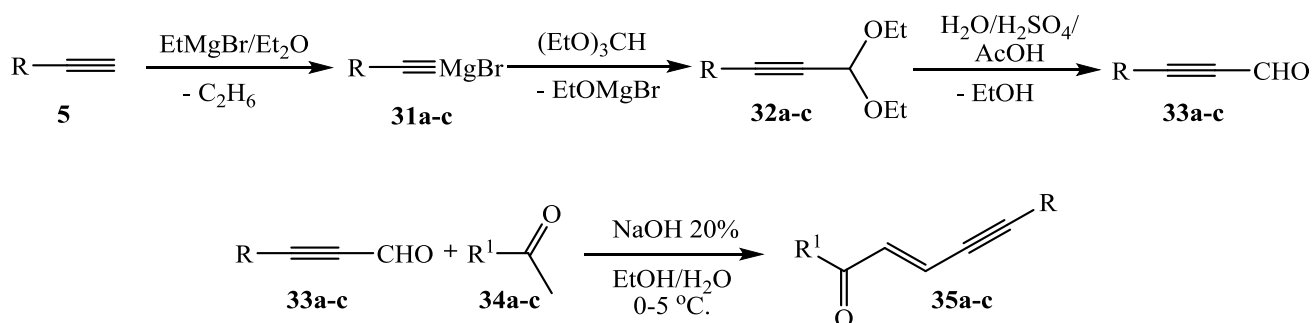


## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 2.1 Синтез исходных 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов и 1,5-диарилпент-1-ен-4-ин-3-онов

Объектами исследования в настоящей работе были замещенные 1,5-диарилпентен-2-ин-4-оны-1 **35a–h** и 1,5-диарилпентен-1-ин-4-оны-3 **15a–g**. Из описанных в литературе методов синтеза соединений **35** и **15**, наиболее удобным и приемлемым является щелочная конденсация по Кляйзену-Шмидту. Синтез арилпропиоловых альдегидов **33a–c** проводили по известной методике [54], он включает в себя получение ацеталей **32** в среде абсолютного диэтилового эфира при продолжительном (6-8ч.) кипячении реактива Июича **31** с избытком триэтилортоформиата. Модификация ранее описанной методики [54]: на первой стадии использовали небольшой (5–10%) избыток EtMgBr, позволила повысить выход этилацеталей **32** до 66–91% и обеспечить тем самым препаративную доступность исходных соединений. Полученные диэтилацетали **32a–c** гладко гидролизуются до соответствующих альдегидов **33** в системе H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> – AcOH – H<sub>2</sub>O. Реакцию замещенных ацетофенонов **34a–f** с арилпропиоловыми альдегидами **33a–c** проводили в водно-спиртовой среде при пониженной температуре (0-5°C) в присутствии NaOH 20% (схема 38).

Схема 38.



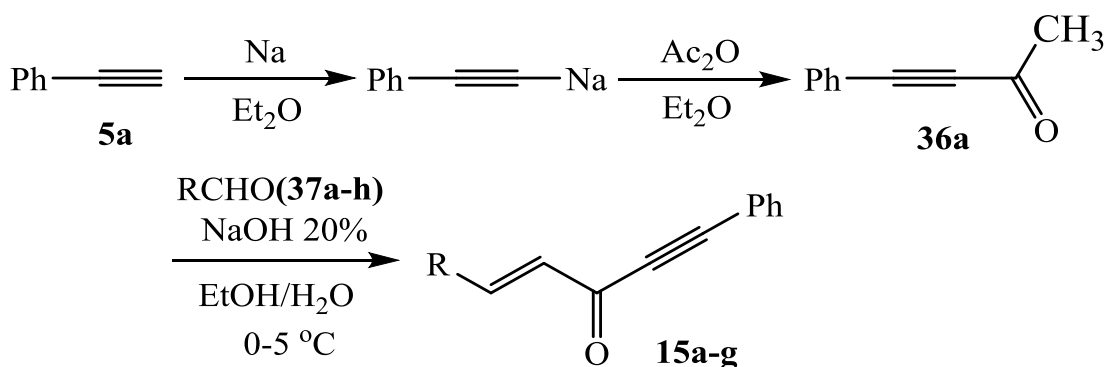
**31-33 a:** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b:** R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c:** R=4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. **34 a:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b:** R<sup>1</sup>=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c:** R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d:** R<sup>1</sup>=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e:** R<sup>1</sup>=4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f:** R<sup>1</sup>=2-thienyl. **35** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> **a:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b:** R<sup>1</sup>=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c:** R<sup>1</sup>=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d:** R<sup>1</sup>=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e:** R<sup>1</sup>=4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f:** R<sup>1</sup>=2-thienyl, **g:** R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **h:** R<sup>1</sup>=R=4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Соотношение растворителей EtOH / H<sub>2</sub>O подбиралось таким образом, чтобы образовывался насыщенный раствор реагентов и выделяющийся в ходе реакции 1,5-диарилпентен-2-ин-4-он-1 **35** выпадал в осадок. Такие условия проведения

синтеза позволяли удалить из сферы реакции лабильный в щелочной среде продукт, в результате чего достигались хорошие выходы (50-90 %) и достаточная чистота продуктов.

В аналогичных условиях конденсацией 4-фенилбут-3-ин-2-она **36a** и арилальдегидов **37a-g** были получены кетоны **15a-g** (схема 39).

Схема 39.



**15,37 a:** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b:** R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c:** R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d:** R=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**e:** R=3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f:** R=4-(Me)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g:** R=2-thienyl.

Полученные винилацетиленовые кетоны очищали перекристаллизацией из водного этанола. Синтезированные соединения **35** и **15** представляют собой устойчивые при хранении игольчатые или пластинчатые кристаллические вещества, бесцветные или слабо окрашенные. Все полученные кетоны представляют собой индивидуальные *E*-изомеры [54].

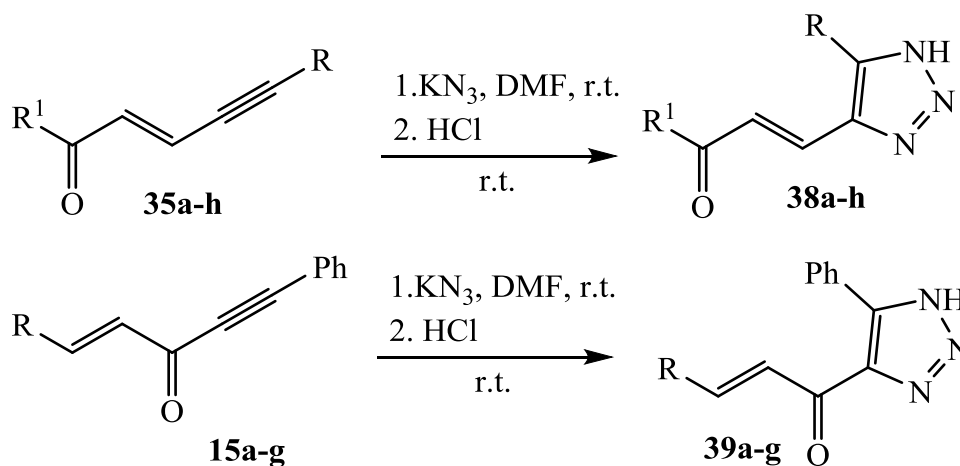
## 2.2. 1.3-Диполярное циклоприсоединение азиды калия к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам и 1,5-диарилпент-1-ен-4-ин-3-онам

Рассматриваемые нами 1,5-дизамещенные пент-2-ен-4-ин-1-оны **35** пент-1-ен-4-ин-3-оны **15** являются активными диполярофилами и в качестве примера присоединения диполя нами было рассмотрено взаимодействие набора кетонов **35 a-g** и **15a-h** с азидом калия в условиях реакции Хьюсена. В литературе практически отсутствуют данные о реакциях бифункциональных диполярофилов подобного строения и ограничиваются работой [5] (схема 15)

Арилацетиленилвинилкетоны **35a-g**, так же, как и винилацетиленовые кетоны **35a-h** вступают в реакцию с KN<sub>3</sub> в ДМФА при комнатной температуре. Взаимодействие полностью завершается менее чем за 2 час; после удаления

растворителя и подкисления реакционной смеси 20% раствором HCl до pH 4-5 с высокими выходами выделяются (*E*)-1-арил-3-(5-арил-1,2,3-триазол-4-ил) проп-2-ен-1-оны **38a–g** и (*E*)-3-арил-1-(5-фенил-1,2,3-триазол-4-ил) проп-2-ен-1-оны **39a–h** (схема 40). Соединения **38** и **39** - устойчивые при хранении бесцветные, светло-желтые или ярко окрашенные **39f** мелкокристаллические вещества с четкими температурами плавления.

Схема 40.



**38** R = Ph, **a**: R<sup>1</sup> = Ph, **b**: R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c**: R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d**: R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e**: R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f**: R<sup>1</sup> = Thiophen-2-yl, R<sup>1</sup> = Ph, **g**: R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **h**: R = R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.  
**39**, **a**: R = Ph, **b**: R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c**: R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d**: R = 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e**: R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f**: R = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g**: R = Thiophen-2-yl.

Стоит отметить, что данная реакция является примером клик-химии, протекает селективно по тройной связи, при этом электроноакцепторные заместители, как правило, ускоряют реакцию и дают наибольшие выходы. Синтезированные соединения, хорошо кристаллизующиеся в системе растворителей спирт-вода, однако в этом случае могут захватывать в свою кристаллическую решетку часть молекул растворителя, что требует дополнительной осушки. Состав синтезированных соединений подтверждался методом элементного анализа и масс-спектрами высокого разрешения (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристики *E*-1-арил-3-[5-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-онов **38a–g** и *E*-3-арил-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-онов **39a–g**.

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Найдено [M + H] <sup>+</sup> , <i>m/z</i> Вычислено [M + H] <sup>+</sup> , <i>m/z</i>	Т. пл.*, °C	Выход, %
		С	Н			
1	2	3	4	5	6	7
<b>38a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	<u>74.30</u> 74.16	<u>5.11</u> 4.76	<u>276.1136</u> 276.1138	134–135	97
<b>38b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	<u>74.60</u> 74.72	<u>5.63</u> 5.23	<u>290.1295</u> 290.1294	135–136	96
<b>38c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>70.60</u> 70.80	<u>5.12</u> 4.96	<u>306.1243</u> 306.1243	133–134	90
<b>38d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O	<u>65.65</u> 65.92	<u>4.11</u> 3.90	<u>310.0747</u> 310.0748	133–134	95
<b>38e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O	<u>57.26</u> 57.64	<u>3.40</u> 3.41	<u>354.0240</u> 354.0243	133–134	98
<b>38f</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	<u>63.93</u> 64.04	<u>4.24</u> 3.94	<u>282.0699</u> 282.0702	172.5–173.5	91
<b>38g</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	<u>74.52</u> 74.72	<u>5.41</u> 5.23	<u>290.1291</u> 290.1294	125–126	87
<b>38h</b>	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	–	–	<u>431.9348</u> 431.9348	166–167	91

Таблица 1. Продолжение

1	2	3	4	5	6	7
<b>39a</b>	$C_{17}H_{13}N_3O$	–	–	<u>276.1124</u> 276.1138	140–141	89
<b>39b</b>	$C_{18}H_{15}N_3O$	<u>74.55</u> 74.72	<u>5.32</u> 5.23	<u>290.1295</u> 290.1294	118–119	89
<b>39c</b>	$C_{18}H_{15}N_3O_2$	<u>70.80</u> 70.80	<u>5.03</u> 4.96	<u>306.1243</u> 306.1243	119–121	87
<b>39d</b>	$C_{17}H_{12}ClN_3O$	<u>65.90</u> 65.92	<u>3.95</u> 3.90	<u>310.0747</u> 310.0748	171–172	94
<b>39e</b>	$C_{17}H_{12}BrN_3O$	<u>57.65</u> 57.65	<u>3.36</u> 3.41	<u>354.0240</u> 354.0243	169–170	95
<b>39f</b>	$C_{19}H_{18}N_4O$			<u>319.1549</u> 319.1560	143–144	82
<b>39g</b>	$C_{15}H_{11}N_3OS$	<u>63.92</u> 64.04	<u>3.98</u> 3.94	<u>282.0699</u> 282.0702	151–152	86

\* растворитель – водный этанол; после высушивания в вакууме (40–50 мм рт. ст.) при 90–95 °

Строение синтезированных соединений следует из их спектральных характеристик. В ИК спектрах, полученных триазольных халконов (рисунки 1-4)

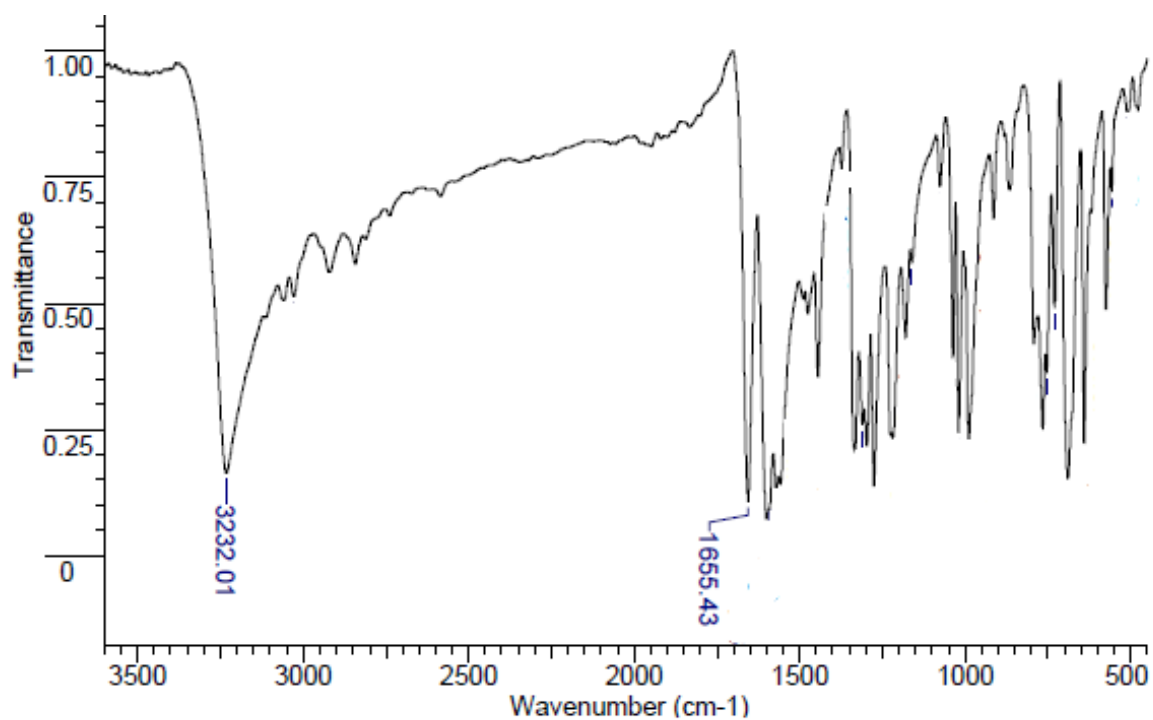


Рисунок 1 – ИК спектр *E*-1-фенил-3-[5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **38a** в таблетке KBr

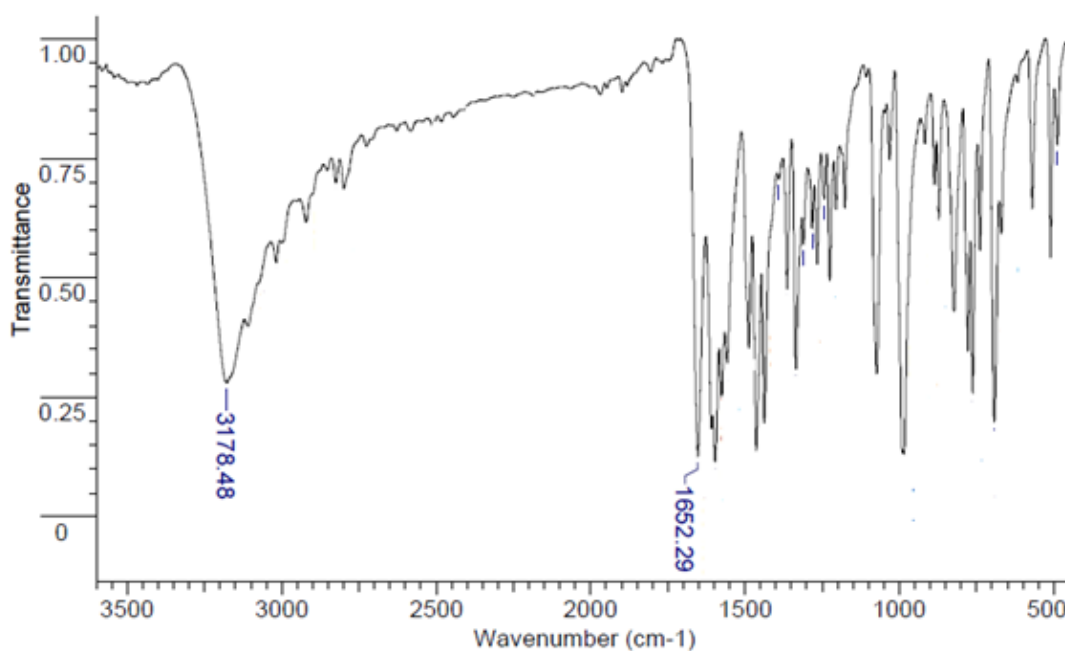


Рисунок 2 – ИК спектр *E*-3-фенил-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **39a** в таблетке KBr

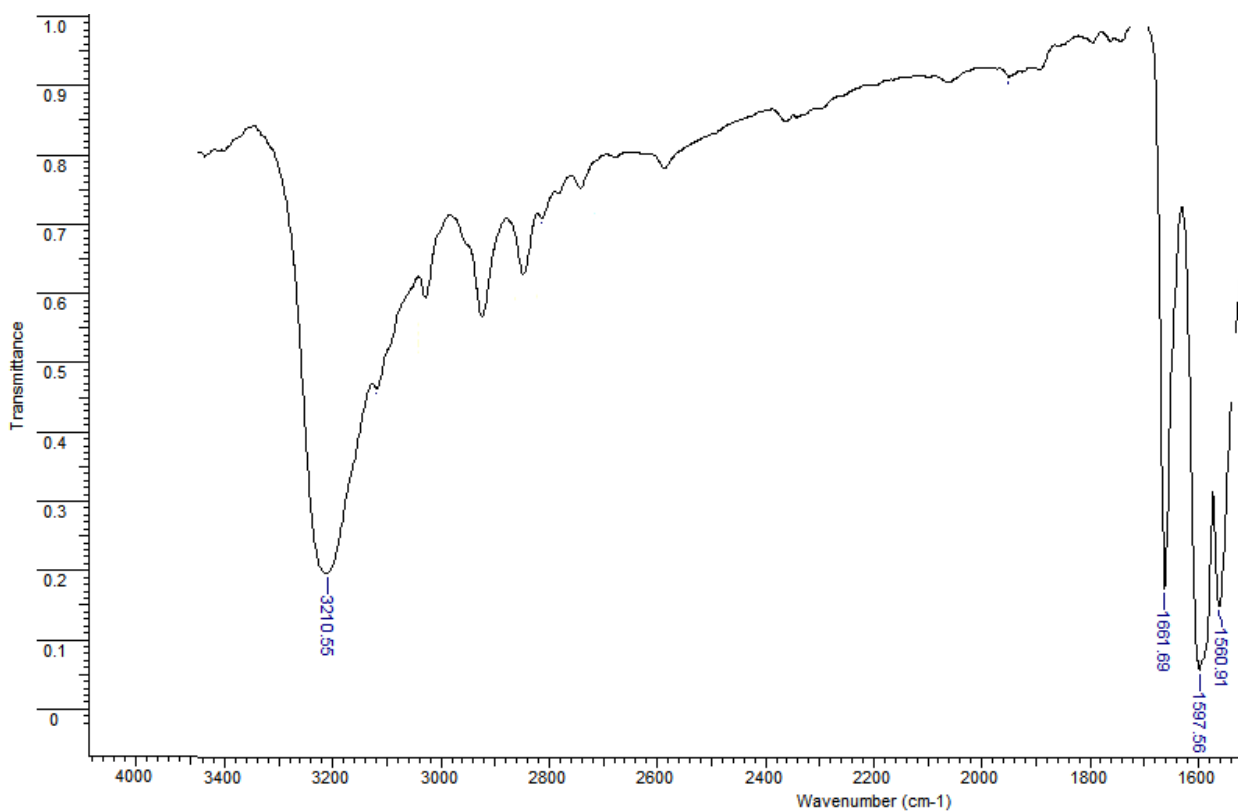


Рисунок 3 – ИК спектр *E*-1-(4-метилфенил)-3-[5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **38b** в таблетке КВr

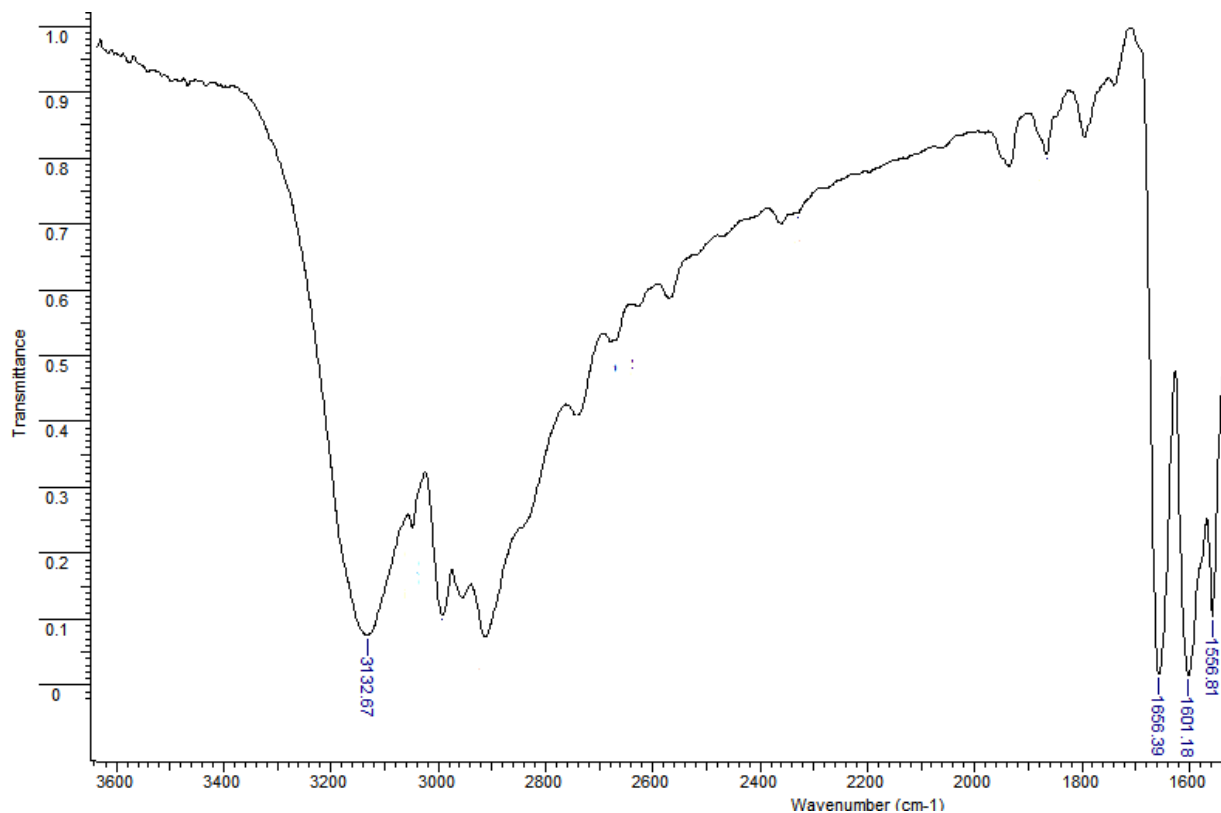


Рисунок 4 – ИК спектр *E*-3-(3-бромфенил)-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **39e** в таблетке КВr

присутствует интенсивная полоса валентных колебаний группы NH при 3232–3174  $\text{см}^{-1}$  для соединений **38a–h** и 3200–3090  $\text{см}^{-1}$  для соединений **39a–g**. Карбонильная группа проявляется одной интенсивной полосой  $\nu_{\text{C=O}}$  в районе 1662–1652  $\text{см}^{-1}$  для халконов **38a–h** и 1675–1637  $\text{см}^{-1}$  для халконов **39a–g**. Полос тройной связи в спектре не наблюдается.

Наибольший интерес в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах кетонов **38** и **39** (Таблица 2, рисунки 5-10) представляют дублетные сигналы винильных протонов, лежащие в пределах 7.92–7.60 м. д. (2-СН) и 8.09–7.93 м. д. (1-СН). Величины констант спин-спинового взаимодействия  $J = 15.4\text{--}16.1$  Гц винильных протонов однозначно свидетельствуют о том, что синтезированные триазольные производные халконов являются *E*-изомерами. Сигналы винильных протонов 2-СН в некоторых случаях частично или полностью перекрываются мультиплетными сигналами ароматических протонов, которые находятся в области 8.11–6.86 м. д. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  снятых в  $\text{CDCl}_3$  сигнал протона группы NH проявляется уширенным синглетом в районе 12.35–8.89 м. д. (рисунки 5,7,8,9), однако в растворах  $\text{DMCO-d}_6$  положение сигнала этого протона смещается в область 15.98–15.73 м. д. (рисунки 6,10).

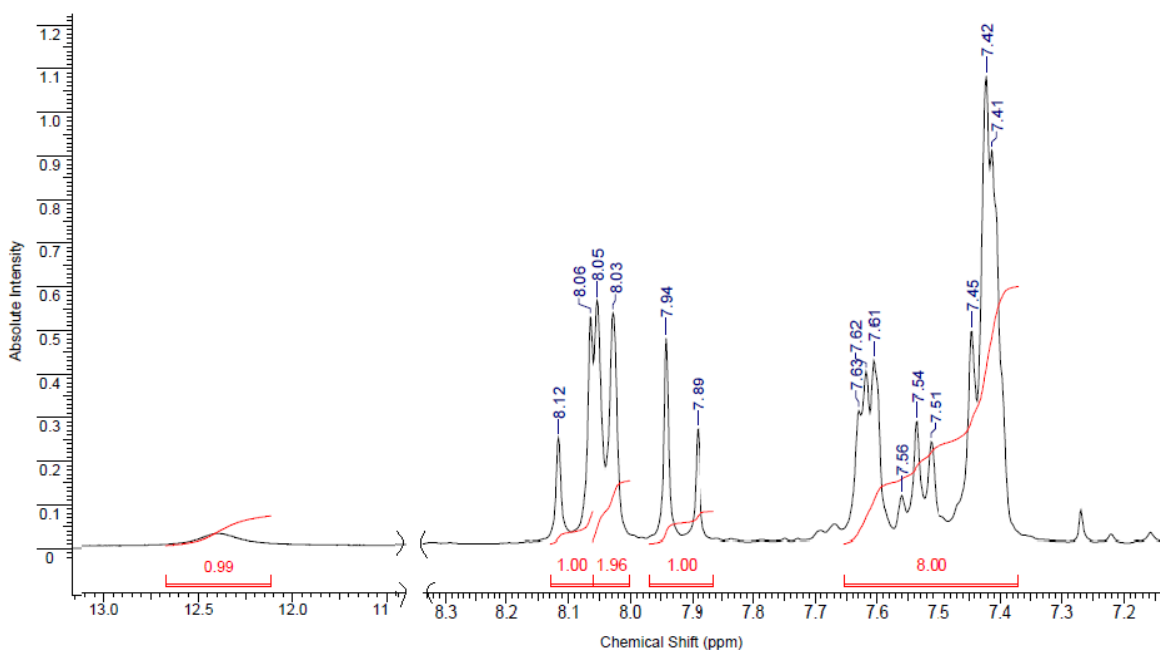


Рисунок 5 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр *E*-1-фенил-3-[5-фенил-1 $H$ -1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **38a**, 300 МГц, растворитель –  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – ТМС



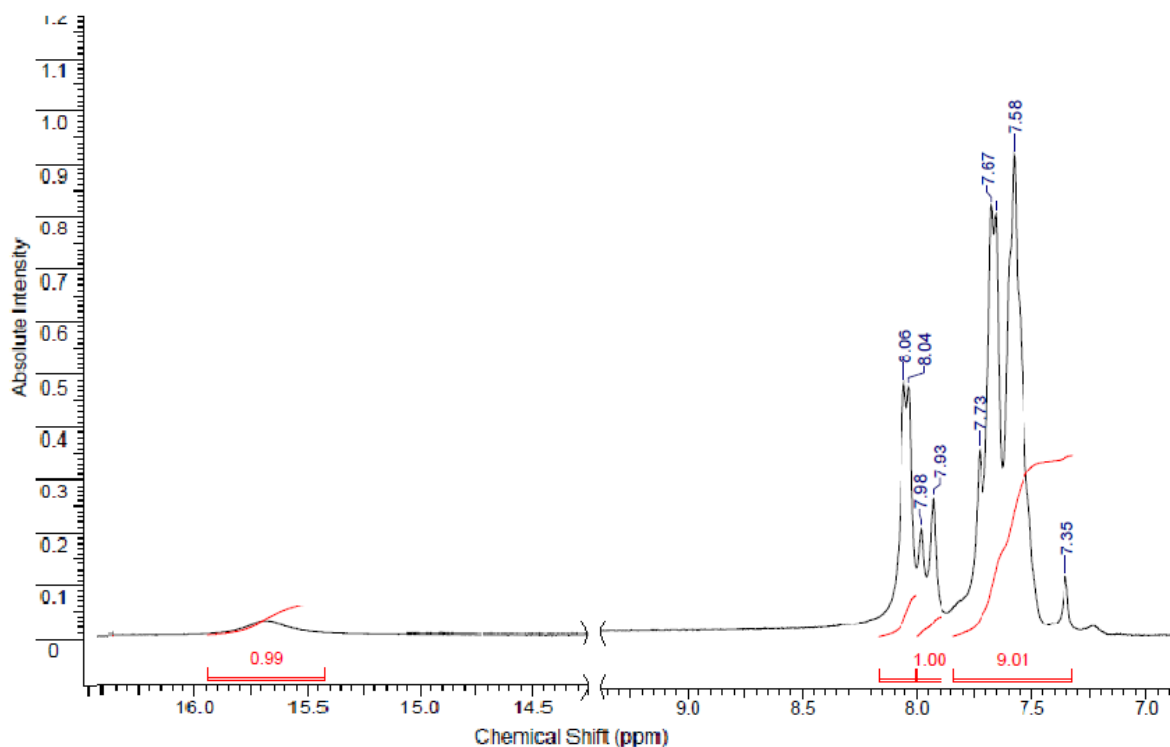


Рисунок 6 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр E-1-фенил-3-[5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **38a**, 300 МГц, растворитель – ДМСО- $\text{d}_6$ , внутренний стандарт – ТМС

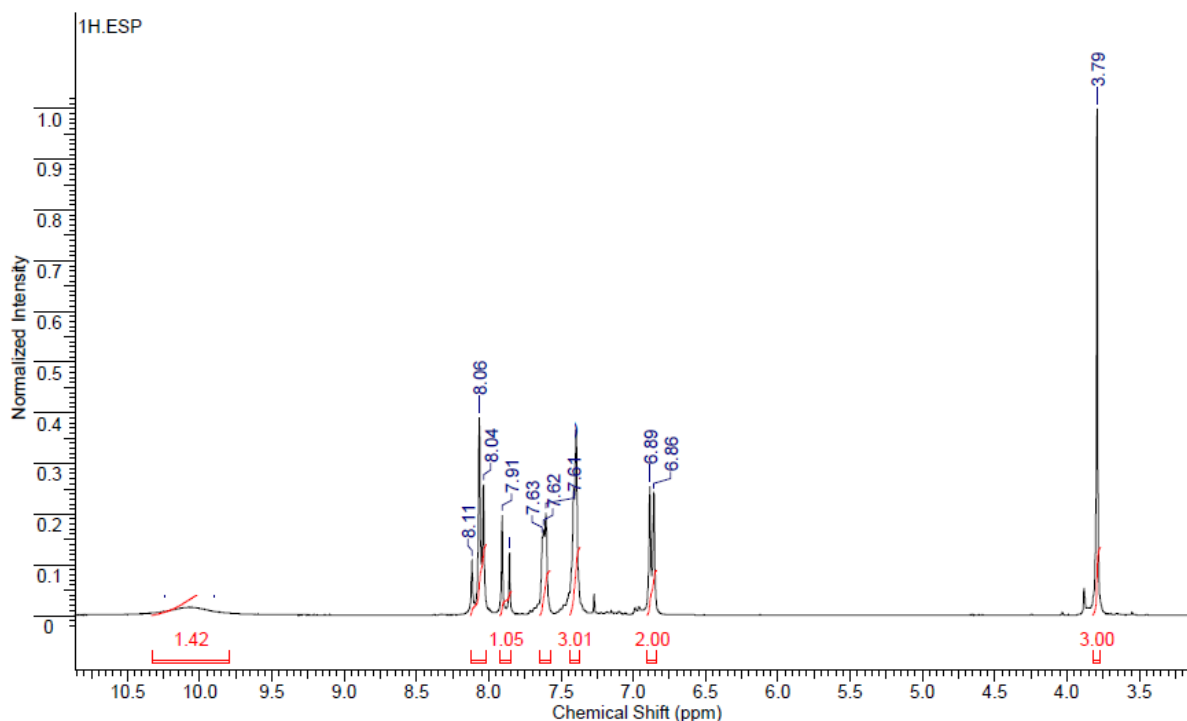


Рисунок 7 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр E-1-(4-метоксифенил)-3-[5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **38c**, 300 МГц, растворитель –  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – ТМС

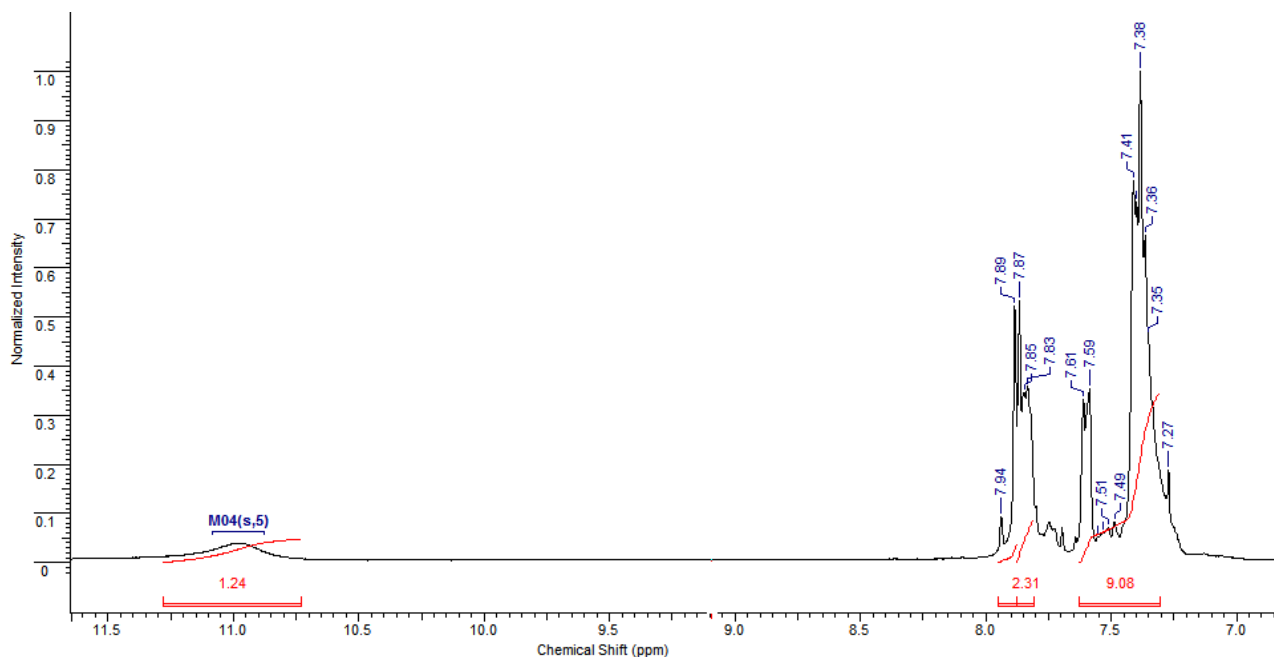


Рисунок 8 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр *E*-3-фенил-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-онов **39a**, 300 МГц, растворитель –  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – ТМС

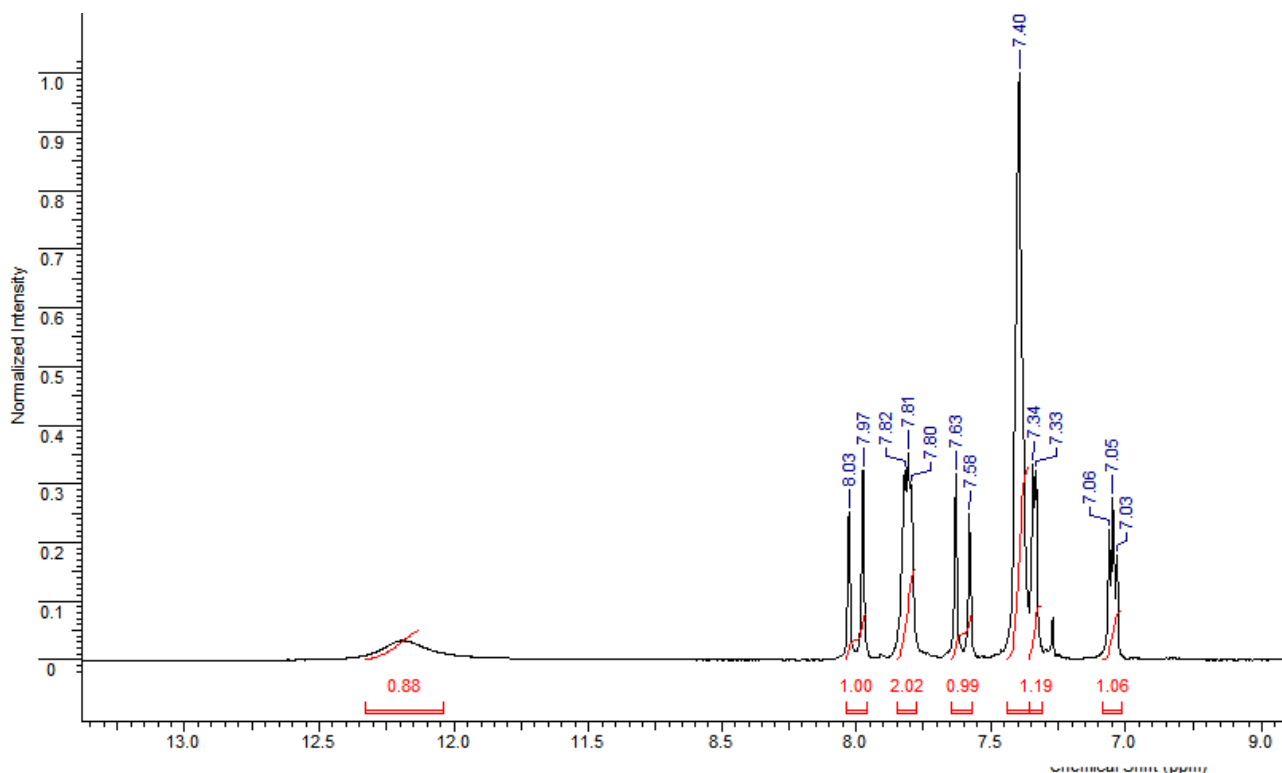


Рисунок 9 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр *E*-3-(2-тиофенил)-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-онов **39g**, 300 МГц, растворитель –  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – ТМС

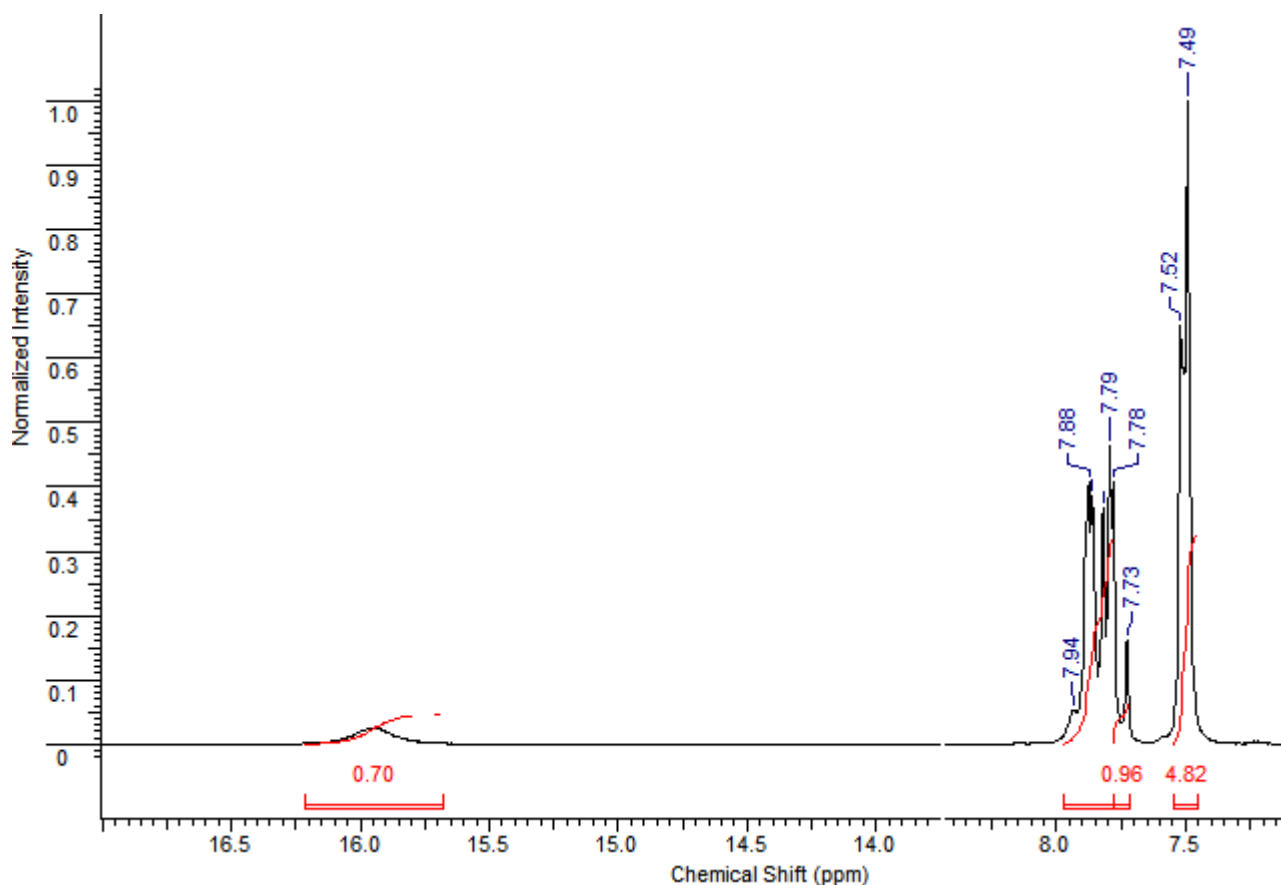


Рисунок 10 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр *E*-3-фенил-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-онов **39e**, 300 МГц, растворитель – ДМСО- $\text{d}_6$ , внутренний стандарт – ТМС

Применение ДМСО- $\text{d}_6$  целесообразно в случае соединений **38f**, **38h**, **39e**, **39f** – плохо растворимых в хлороформе. В случаях халконов **38g** и **39f** иминный протон перекрыт мультиплетом ароматических протонов (таблица 2).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектры соединений **38** и **39** (рисунки 11-16), однозначно подтверждают отсутствие тройной связи. В спектре имеются сигналы карбонильной группы при 190.20–180.90 м. д.; халконы, с заместителями в арильных кольцах дают дополнительные сигналы четвертичного атома углерода – 144.4 м. д. **38b** (рисунок 13), 163.9 м. д. **38c** (рисунок 14), 139.9 м. д. **38d**, 139.9 м. д. **38e**, 141.8 м. д. **39d** и 141.4 м. д. **39e**. Для алкил- и алкоксизамещенных пропенонов **38** и **39** в спектрах присутствуют сигналы соответствующих углеродных атомов: 21.7 м. д. **38b** (рисунок 12), 55.5 м. д. **38c** (рисунок 13) и 21.0 м. д. **38b** (рисунок 15), 55.3 м. д. **39c** (рисунок 16), 40.2 м. д.

**39f.** Углеродный атомы 1,2,3-триазольного цикла, а также винильной связи теряются среди сигналов ароматических ядер и не поддаются интерпретации.

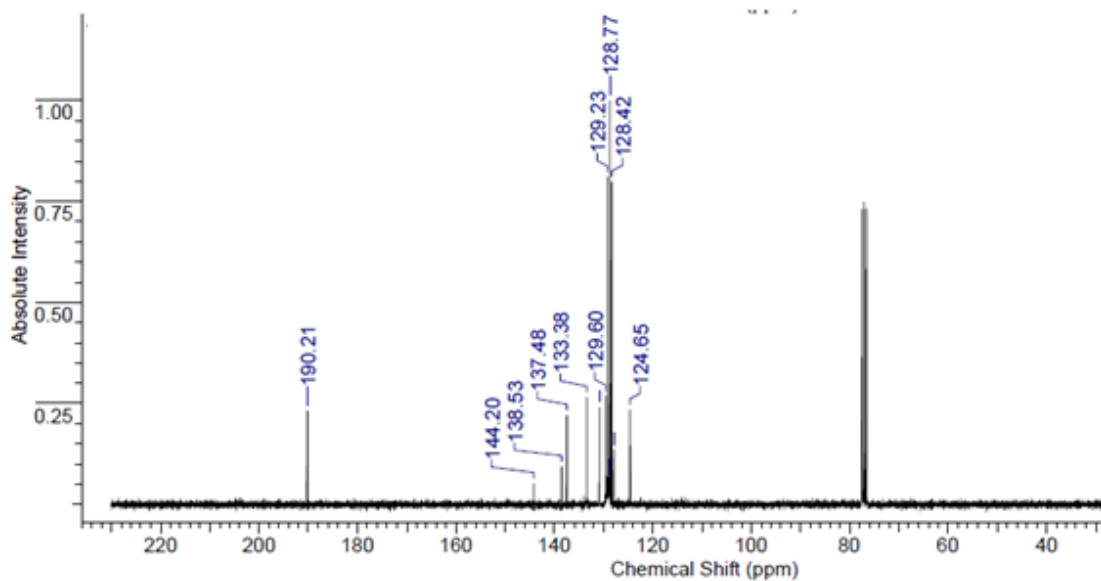


Рисунок 11 – Спектр ЯМР <sup>13</sup>C *E*-1-фенил-3-[5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-проп-2-ен-1-она **38a** 75 МГц, растворитель – CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – TMS

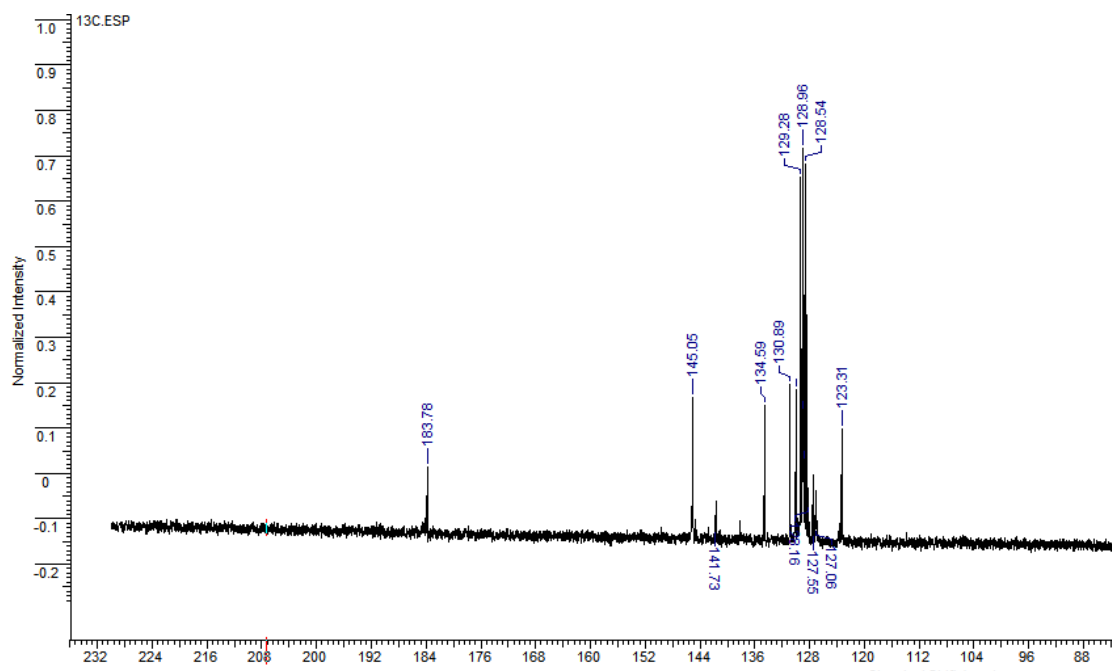


Рисунок 12 – Спектр ЯМР <sup>13</sup>C *E*-3-фенил-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-онов **39a**, 300 МГц, растворитель – CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – TMS

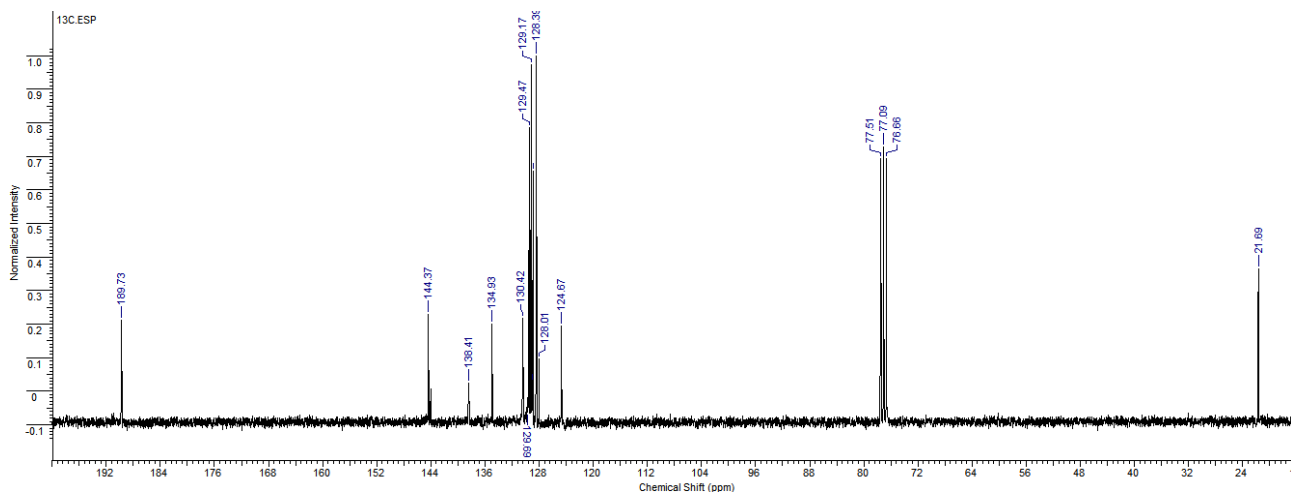


Рисунок 13 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  *E*-1-(4-метилфенил)-3-[5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **38b**, 300 МГц, растворитель –  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – TMS

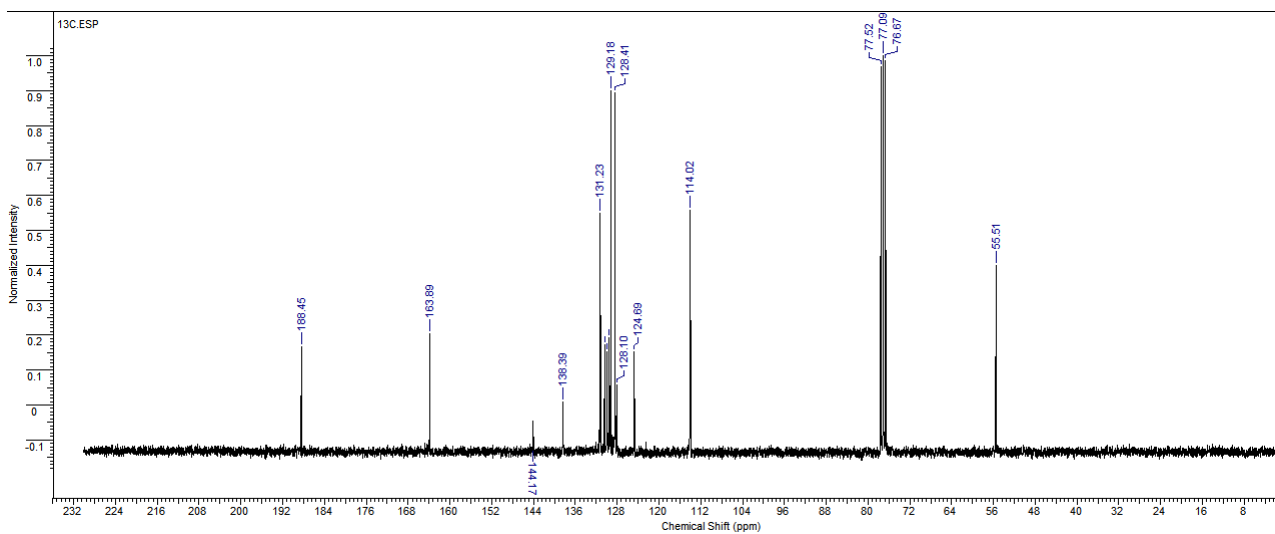


Рисунок 14 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  *E*-1-(4-метоксифенил)-3-[5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **38c**, 300 МГц, растворитель –  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – TMS

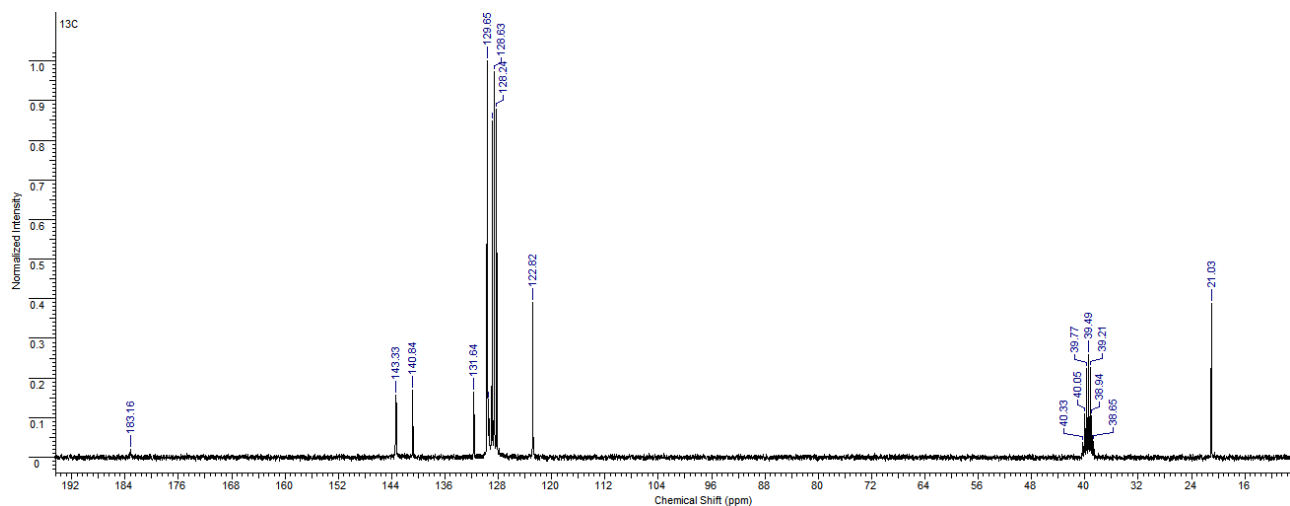


Рисунок 15 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  *E*-3-(4-метилфенил)-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-онов **39b**, 300 МГц, растворитель – ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – ТМС

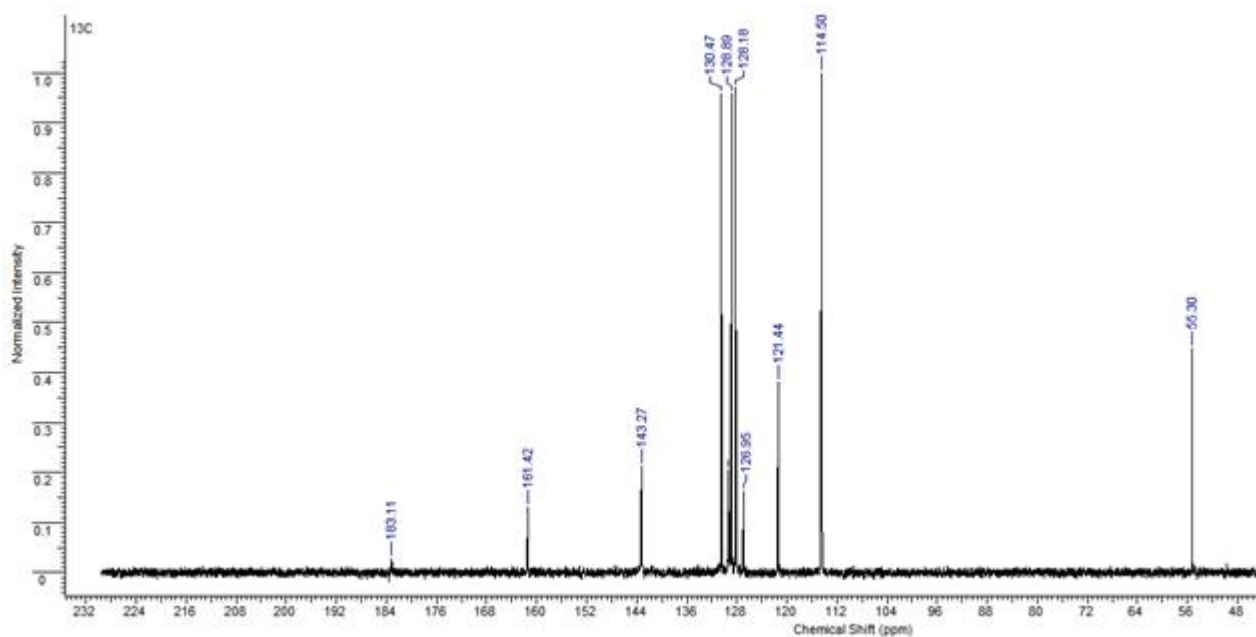


Рисунок 16 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  *E*-3-(4-метоксифенил)-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-онов **39c**, 300 МГц, растворитель – ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – ТМС

Таблица 2 – Спектральные характеристики *E*-1-арил-3-[5-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-онов **38a–g** и *E*-3-арил-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-онов **39a–g**.

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м. Д.
1	2	3	4
<b>38a</b>	3232 (NH); 1656 (C=O); 1599 (C=C)	7.37–7.65 м (8H <sub>аром.</sub> ), 7.92 д (1H, C(O)CH=CH, $J^3$ 15.8 Гц), 8.02–8.06 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.09 д (1H, C(O)CH=CH, $^3J$ 15.4 Гц), 12.39 уш. с (1H, NH)	124.6, 127.9, 128.4, 128.8, 128.9, 129.2, 129.6, 130.8, 133.4, 137.5, 138.5, 144.2 (C <sub>Ar</sub> + C <sub>triazole</sub> + CH=); 190.2 (C=O)
<b>38b</b>	3179 (NH); 1652 (C=O); 1609 (C=C)	2.35 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.19–7.64 м (7H <sub>аром.</sub> ), 7.89 д (1H, C(O)CH=CH, $^3J$ 15.4 Гц), 7.92–7.97 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.07 д (1H, C(O)CH=CH, $J^3$ 15.4 Гц), 9.77 уш. с (1H, NH).	21.7 (CH <sub>3</sub> ), 124.7, 128.0, 128.4, 128.9, 129.2, 129.5, 130.4, 134.9, 138.4, 138.5, 144.0, 144.4 (C <sub>Ar</sub> + C <sub>triazole</sub> + CH=); 190.2 (C=O)
<b>38c</b>	3193 (NH); 1656 (C=O); 1609 (C=C)	3.79 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 6.86–7.63 м (7H <sub>аром.</sub> ), 7.88 д [1H, C(O)CH=CH, $^3J$ 15.4 Гц], 8.03–8.11 м [3H, C(O)CH=CH + H <sub>аром.</sub> ], 10.07 уш.с (1H, NH).	55.5 (CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 114.0; 124.7; 128.1; 128.4; 129.2; 129.5; 129.9; 130.4; 131.2; 138.4; 144.0; 163.9 (C <sub>Ar</sub> + C <sub>triazole</sub> + CH=); 188.4 (C=O)
<b>38d</b>	3211 (NH); 1662 (C=O); 1598 (C=C)	7.43–7.91 м [10H, C(O)CH=CH + H <sub>аром.</sub> ], 8.00 д [1H, C(O)CH=CH, $^3J$ 15.4 Гц], 8.70 уш.с (1H, NH).	124.1, 127.8 (2C), 128.4, 129.1, 129.3, 129.7, 130.2, 131.2, 135.8, 139.9, 144.4, 188.7 (C=O)
<b>38e</b>	3207 (NH); 1661 (C=O); 1596 (C=C)	7.43–7.91 (10H, м, H <sub>аром.</sub> + 2-CH), 8.00 (1H, д, 1-CH, $^3J$ = 15.4), 8.70 (1H, уш., с, NH)	124.1; 127.8; 128.4; 129.1; 129.3; 129.7; 130.2; 131.2; 135.8; 139.9 (C <sub>Ar</sub> + C <sub>triazole</sub> + CH=); 188.7 (C=O)

Таблица 2. Продолжение

1	2	3	4
<b>38f</b>	3187 (NH); 1656 (C=O); 1592 (C=C)	7.26–7.72 (6H, м, H <sub>аром.</sub> + 2-CH); 7.87 (1H, д, 1-CH, <sup>3</sup> J = 15.4); 7.93–8.02 (2H, м, H <sub>аром.</sub> ); 15.73 (1H, уш., с, NH)	123.49; 129.04; 129.15; 135.35; 135.74; 144.77 (C <sub>Ar</sub> + C <sub>triazole</sub> + CH=); 180.98 (C=O).
<b>38g</b>	3194 (NH); 1665 (C=O); 1597 (C=C)	2.41 (3H, с, CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.25–7.61 (6H, м, H <sub>аром.</sub> + NH); 7.89 (1H, д, 2-CH, <sup>3</sup> J = 15.4); 7.92–7.97 (2H, м, H <sub>аром.</sub> + 1-CH)	21.42 (CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 124.84; 128.34; 128.78; 130.02; 130.81; 133.25; 137.73; 139.82 (C <sub>Ar</sub> + C <sub>triazole</sub> + CH=); 189.96 (C=O)
<b>38h</b>	3174 (NH); 1652 (C=O); 1586 (C=C)	7.36–7.81 (9H, м, H <sub>аром.</sub> + 2-CH+ NH); 7.93 (1H, д, 1-CH, <sup>3</sup> J = 15.4); 7.98–8.01 (2H, м, H <sub>аром.</sub> )	122.6; 123.7; 127.5; 130.2; 130.4; 132.0; 132.2; 136.1 (C <sub>Ar</sub> + C <sub>triazole</sub> + CH=); 187.9 (C=O)
<b>39a</b>	3178 (NH); 1652 (C=O); 1609 (C=C)	7.27–7.87 (11H, м, H <sub>аром.</sub> + 2-CH); 7.91 (1H, д, 1-CH, <sup>3</sup> J = 15.8); 10.98 (1H, уш., с, NH)	123.31; 127.23; 127.51; 128.25; 128.54; 128.67; 128.96; 129.28; 130.02; 130.89; 134.59; 141.59; 145.05 (C <sub>Ar</sub> + C <sub>triazole</sub> + CH=); 183.89 (C=O).
<b>39b</b>	3137 (NH); 1637 (C=O); 1610 (C=C)	2.33 (3H, s, CH <sub>3</sub> ); 7.26 (2H, d, J = 7.7, H <sub>Ar</sub> ); 7.49–7.50 (3H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.65 (2H, d, J = 7.7, H <sub>Ar</sub> ); 7.74 (1H, d, <sup>2</sup> J = 15.8, C(O)CH=CH); 7.82–7.88 (3H, м, H <sub>Ar</sub> + C(O)CH=CH); 15.91 (1H, s NH).	21.0 (CH <sub>3</sub> ); 122.8, 128.2, 128.6, 128.9, 129.4, 129.7, 131.6, 140.8, 143.3 (C <sub>Ar</sub> + C <sub>triazole</sub> + CH=); 183.1 (C=O)
<b>39c</b>	3132 (NH); 1675 (C=O); 1601 (C=C)	3.81 (3H, s, MeO), 7.01 (2H, d, J = 8.3, H <sub>Ar</sub> ), 7.48–7.89 (9H, м, H <sub>Ar</sub> + C(O)CH=CH).	55.3 (CH <sub>3</sub> O); 114.5, 121.4, 126.9, 128.2, 128.9, 129.3, 130.5, 143.3, 161.4 (C <sub>Ar</sub> + C <sub>triazole</sub> + CH=); 183.1 (C=O).



Таблица 2. Продолжение

1	2	3	4
<b>39d</b>	3137 (NH); 1637 (C=O); 1610 (C=C)	7.45–7.54 (5H, м, Наром); 7.75 (1H, д, 2-CH, $^3J = 16.1$ ); 7.79–7.94 (5H, м, Наром.+ 1-CH); 15.94 (1H, уш., с, NH)	124.49; 128.25; 128.93; 129.05; 129.55; 130.30; 133.31; 135.19; 141.77 (C <sub>Ar</sub> + C <sub>triazole</sub> + CH=); 183.21 (C=O).
<b>39e</b>	3132 (NH); 1675 (C=O); 1601 (C=C)	7.35–7.65 (5H, м, H <sub>аром.</sub> ); 7.73 (1H, д, 2-CH, $^3J = 16.1$ ); 7.79–7.94 (5H, м, H <sub>аром.</sub> + 1-CH); 15.96 (1H, уш., с, NH)	124.34; 125.29; 127.37; 128.25; 128.94; 129.53; 131.02; 131.08; 133.11; 136.88; 141.43 (C <sub>Ar</sub> + C <sub>triazole</sub> + CH=); 182.86 (C=O).
<b>39f</b>	3090 (NH); 1637 (C=O); 1610 (C=C)	2.96 с (6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N), 6.69–7.83 м (12H, C(O)CH=CH + C(O)CH=CH + H <sub>аром.</sub> + NH)	40.2 ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N), 112.4–152.6 (C <sub>аром.</sub> + C <sub>триаз.</sub> + CH=), 183.7 (C=O)
<b>39g</b>	3200 (NH); 1660(C=O); 1595 (C=C)	7.03–7.44 (6H, м, H <sub>аром.</sub> ); 7.60 (1H, д, 2-CH, $^3J = 15.8$ ); 8.02–8.81 (2H, м, H <sub>аром.</sub> ); 8.00 (1H, д, 1-CH, $^3J = 15.8$ ); 12.18 (1H, уш., с, NH)	122.19; 127.38; 128.43; 128.54; 129.27; 129.78; 129.99; 132.66; 137.38; 140.21; 141.56; 145.01 (C <sub>Ar</sub> + C <sub>triazole</sub> + CH=); 183.23 (C=O)

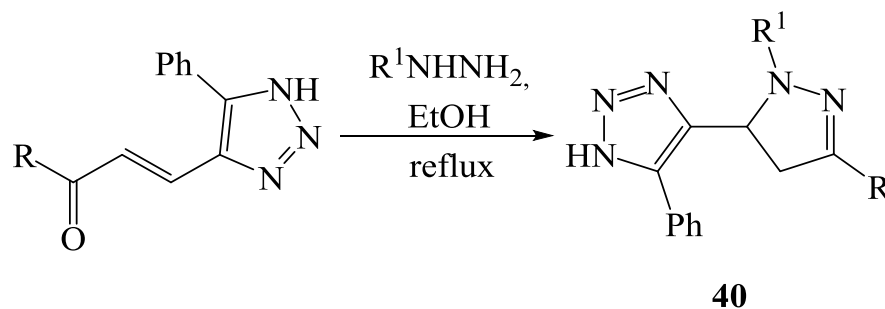
### 2.3 Синтез 4-[3-(арил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазолов

Наличие проп-2-ен-1-онового фрагмента в молекулах, синтезированных халконов **38** и **39** делает этот ряд соединений весьма перспективным для дальнейшей функционализации. Два неравнозначных реакционных центра позволяют синтезировать неконденсированные бициклические системы и тем самым варьировать биологическую активность всего соединения. Поскольку ряд примеров присоединения по пропеноновому фрагменту халконов различных бифункциональных нуклеофильных реагентов весьма разнообразен (образование пиразолов, изооксазолов, бензодиазепинов, флавонов и т.д.), вариантов таких взаимодействий может быть очень много. В литературном обзоре были описаны некоторые варианты таких модификации с получение пятичленных гетероциклических систем пиразольного ряда.

В рамках данной работы нами были изучены реакции кетонов **38** и **39** с гидразинами. Соединения **38** достаточно легко вступают в реакцию циклоконденсации с  $N_2H_4 \cdot H_2O$  и  $PhNHNH_2 \cdot HCl$ . Обнаружено, что пропеноны **38** реагируют с гидрохлоридом фенилгидразина, взятым в небольшом избытке при кипячении в EtOH в течение 5–8 ч. с хорошим выходом образуют 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилзамещенные 1,2,3-триазолы **40a–e** (схема 41). Взаимодействие кетонов **38** с гидразингидратом протекает при 20-30 минутном нагревании исходных соединений в отсутствие растворителя с образование аддуктов **40f–h**. Кетоны **39** в тех же условиях дают лишь смолообразные продукты, не поддающиеся очистке. Синтезированные 4-[3-(R)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-5-R<sup>1</sup>-1*H*-1,2,3-триазолы **40a–h** представляют собой бесцветные или слабо окрашенные кристаллические вещества, устойчивые при хранении. Как и в случае 1,2,3-триазольных халконов соединения **40** нуждаются в длительной сушке в вакууме при температуре 90–95 °С. С введением в молекулу халконов **40** электроноакцепторных R время проведения реакции закономерно уменьшается, при этом наибольший выход удастся получить для соединения – **40c**. Состав продуктов подтверждается методом масс–

спектрометрии высокого разрешения (таблица 3).

Схема 41.



**40**  $R^1 = \text{Ph}$ , **a**:  $R = \text{Ph}$ , **b**:  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ , **c**:  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ , **d**:  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  
**e**: Thiophene-2-yl;  $R^1 = \text{H}$ , **f**:  $R = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ , **g**:  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ , **h**:  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ .

Таблица 3 – Характеристики 4-[3-(арил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазолов **40a–h**

Соединение	Брутто-формула	Найдено $[M + H]^+$ , $m/z$ Вычислено $[M + H]^+$ , $m/z$	Т. пл.*, °C	Выход, %
<b>40a</b>	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5$	$\frac{366.1684}{366.1719}$	172–173	83
<b>40b</b>	$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5$	$\frac{380.1873}{380.1876}$	114–115	87
<b>40c</b>	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClN}_5$	$\frac{400.1323}{400.1330}$	194.5–195.5	93
<b>40d</b>	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrN}_5$	$\frac{444.0692}{444.0825}$	112–113	84
<b>40e</b>	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}$	$\frac{372.1284}{372.1284}$	95–96	72
<b>40f</b>	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5$	–	129–130	85
<b>40g</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_5$	–	134–135	89
<b>40h</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_5$	–	133–134	87

В ИК спектрах соединений **40** сигнал углеродных атомов группы  $\text{C}=\text{N}$  пиразолинового ядра  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  лежит в области  $1596\text{--}1594\text{ см}^{-1}$ , а полоса валентных колебаний группы  $\text{NH}$  триазольного цикла при  $3350\text{--}3258\text{ см}^{-1}$ . В соединениях **40f–h** полоса валентных колебаний  $\text{NH}$  группы пиразолинового цикла лежит в области  $3420\text{--}3350\text{ см}^{-1}$  (рисунки 17-18).

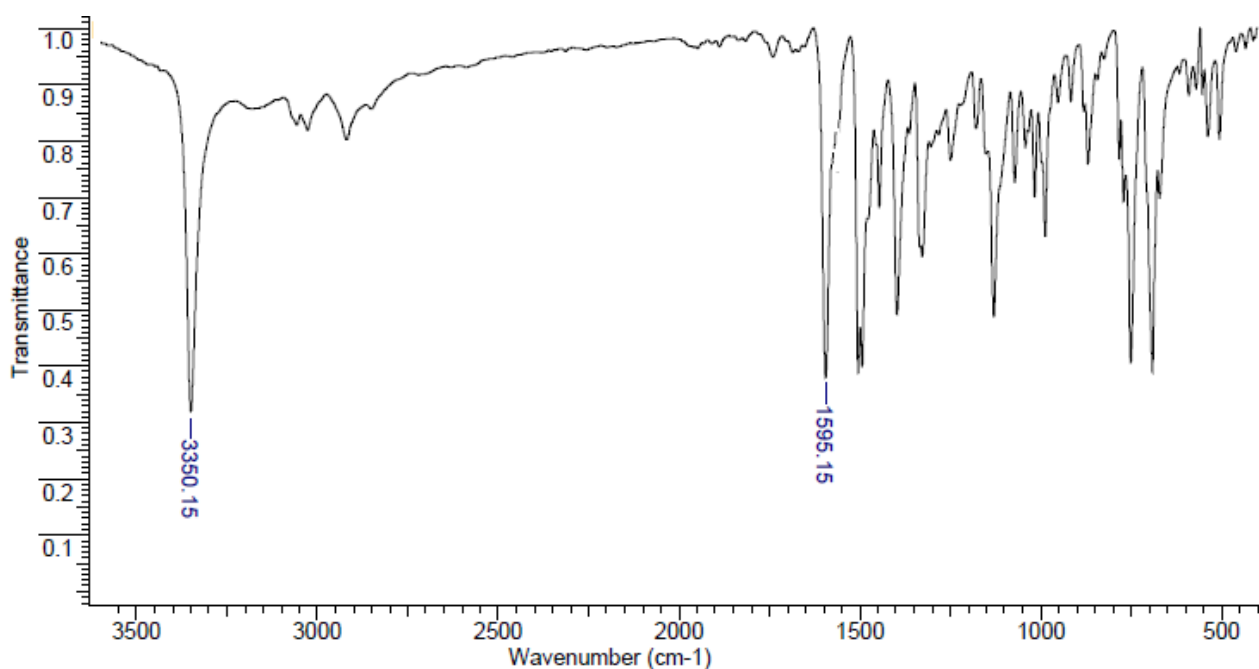


Рисунок 17 – ИК спектр 4-(1,3-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил)-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазола **40a** таблетка KBr

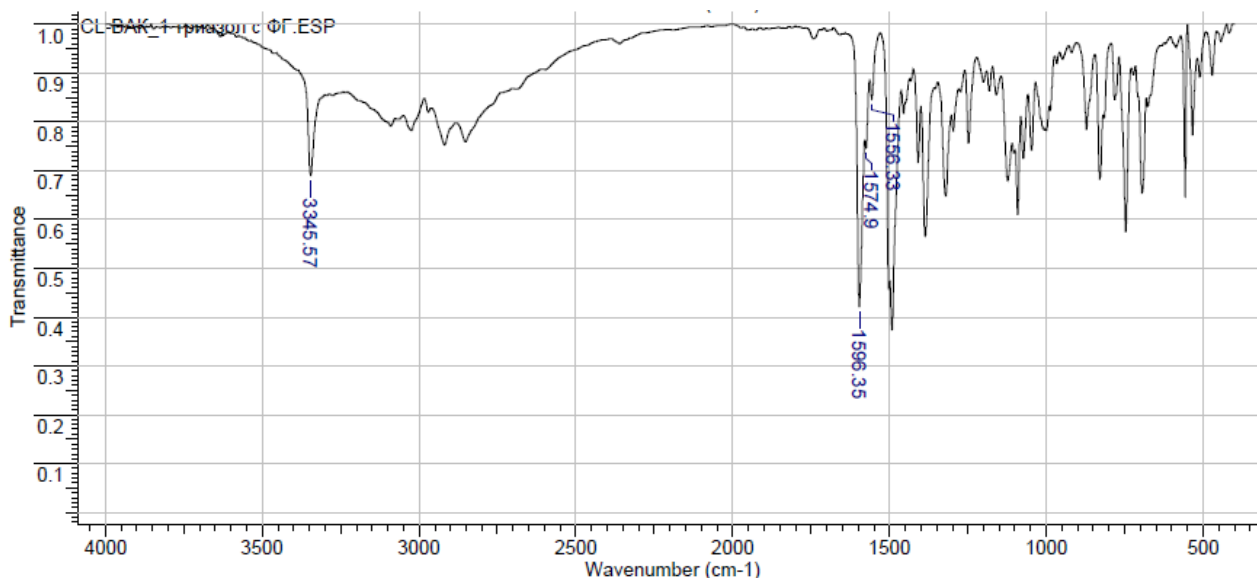


Рисунок 18 – ИК спектр 4-(3-(4-хлорфенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил)-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазола **40c** таблетка KBr

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **40** (рисунки 19,20) метиленовые протоны пиразолинового цикла, проявляющиеся в виде двух плохо разрешенных дублет дублетных сигнала при 3.33–3.18 м. д. и 3.51–3.25 м. д., которые зачастую могут перекрываться пиком растворителя при 3.35–3.33 м. д. Сигнал

метинового протона представлен в виде плохо разрешенного дублета дублетов при 5.84–5.77.

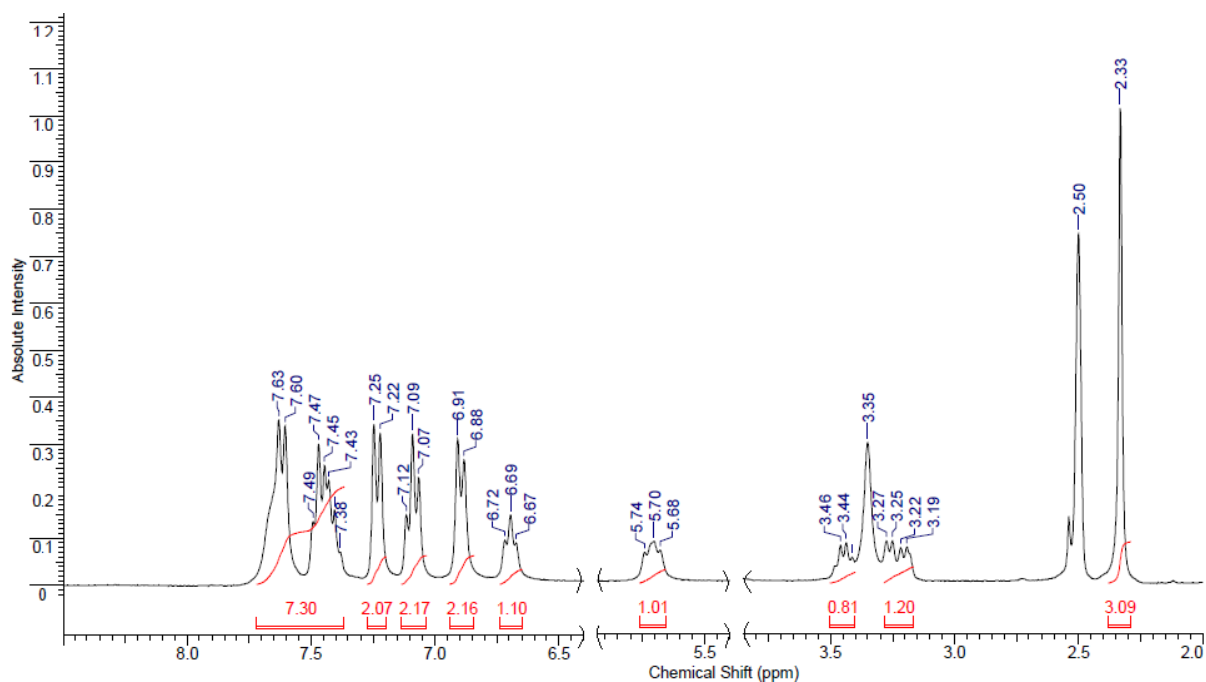


Рисунок 19 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 4-[3-(4-метилфенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазола **40b**, 300 МГц, растворитель – ДМСО- $\text{d}_6$ , внутренний стандарт – ТМС

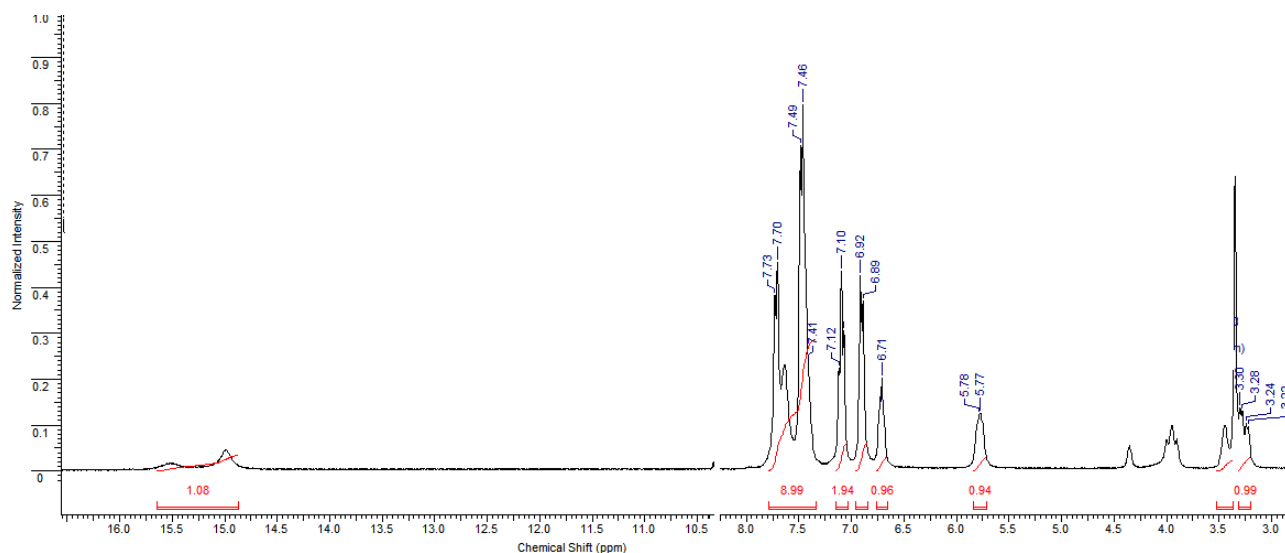


Рисунок 20 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 4-[3-(4-хлорфенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазола **40c**, 300 МГц, растворитель – ДМСО- $\text{d}_6$ , внутренний стандарт – ТМС

Стоит отметить, что в растворе ДМСО- $\text{d}_6$ , в условиях ЯМР эксперимента, присутствуют обе таутомерные формы соединения **40**, проявляющиеся двумя

уширенными синглетами при 14.95–15.51 м. д. Общее число протонов этих сигналов соответствует одному протону NH группы (рисунок 20).

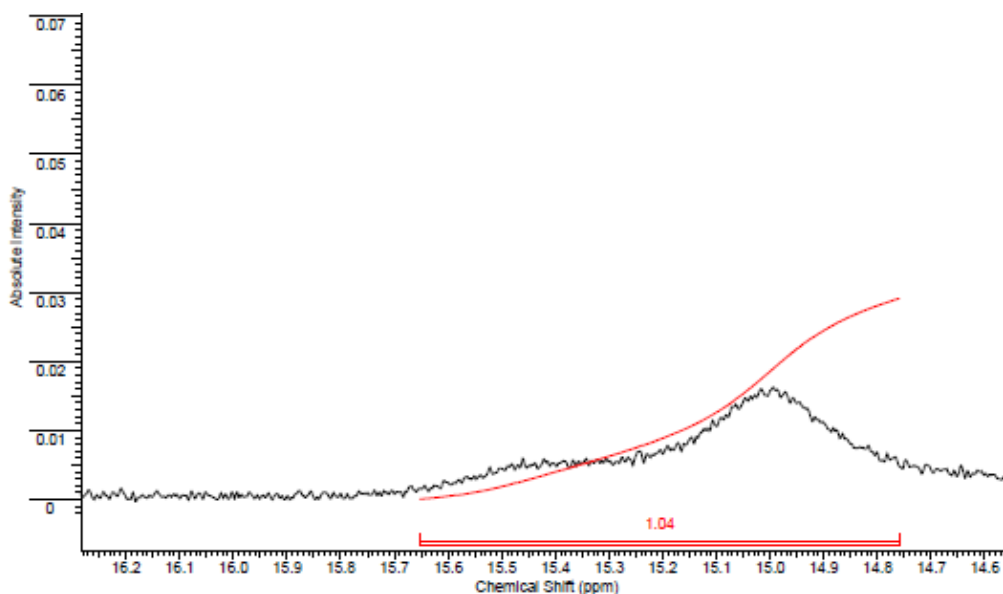


Рисунок 21 – Сигнал NH протона 4-[3-(4-метилфенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил]-5-фенил-1H-1,2,3-триазола **40b**, 300 МГц, растворитель – ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт – ТМС

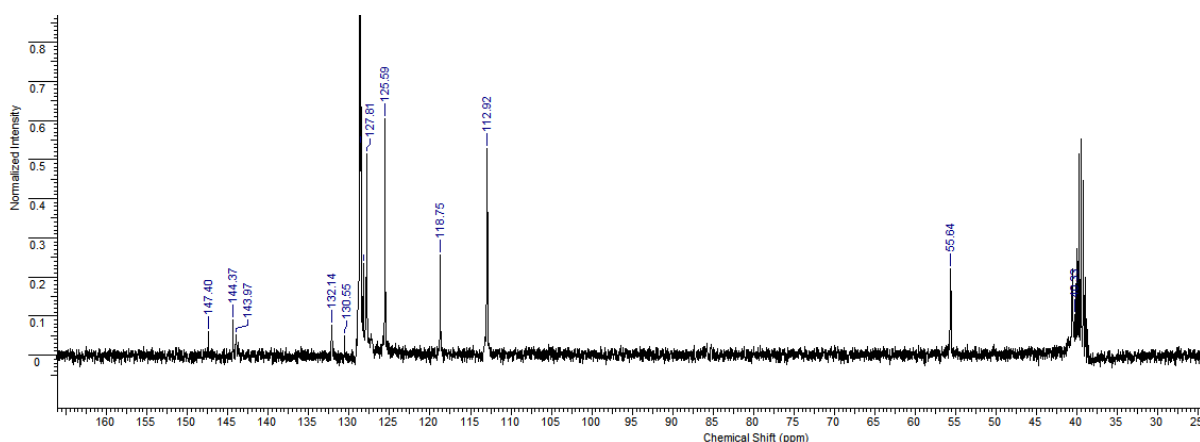


Рисунок 22 – Спектр ЯМР <sup>13</sup>C 4-[1,3-дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил]-5-фенил-1H-1,2,3-триазола **40a**, 75 МГц, растворитель – ДМСО-d<sub>6</sub>

В спектрах появляются два сигнала, отвечающие алкильным атомам углерода пиразолинового ядра при 41.3–40.4 м. д. (C-3) и 55.7–55.5 м. д. (C-4). Углеродный атом группы C=N гетероциклического кольца дает сигнал в области 147.6–144.4 м. д. Остальные сигналы в области 135.5–112.9 м. д. принадлежат атомам углерода 1,2,3-триазольного и ароматических колец.

Спектральные характеристики полученных продуктов **40a–h** приведены в таблице 4. Кроме того пиразолины **40** содержащие заместители в арильных кольцах дают дополнительные сигналы четвертичного атома углерода (таблица 4).

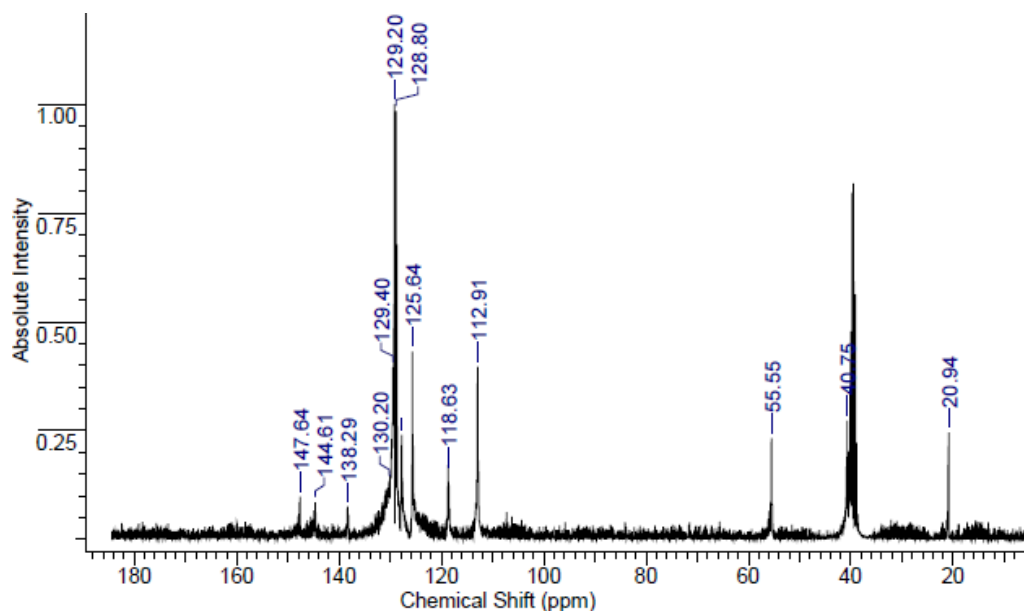


Рисунок 23 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  4-[3-(4-метилфенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазола **40b**, 75 МГц, растворитель – ДМСО- $\text{d}_6$

Таблица 4 – Спектральные характеристики 4-[3-(R)-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил]-5-фенил-1H-1,2,3-триазолов

**40a–h**

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м. д.
1	2	3	4
<b>40a</b>	3350 (NH); 1595 (C=N)	3.18–3.25 (1H, м, 4-CH) и 3.47–3.51 (1H, м, 4-CH), 5.74–5.79 (1H, м, 3-CH), 6.68-7.73 (15H, м, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 14.95 и 15.51 (1H, уш., с, NH)	40.7 (C-3); 55.5 (C-4); 112.9, 118.6, 125.6, 127.8, 128.7, 128.8, 129.2, 129.4, 138.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ + $\text{C}_{\text{triazole}}$ ); 147.6 (C=N);
<b>40b</b>	3273 (NH); 1594 (C=N)	2.33 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 3.23 (1H, д. д, 4-CH, $^2J = 17.4$ , $^3J = 7.1$ ) и 3.44 (1H, д. д, $^2J = 17.4$ , $^3J = 11.4$ , 4-CH), 5.71 (1H, д. д, 3-CH, $^2J = 11.4$ , $^3J = 7.1$ ), 6.65-7.73 (14H, м, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 15.21 (1H, уш., с, NH)	20.9 ( $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ); 40.7 (C-3); 55.5 (C-4); 112.9, 118.6, 125.6, 127.8, 128.7, 128.8, 129.2, 129.4, 138.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ + $\text{C}_{\text{triazole}}$ ); 147.6 (C=N);
<b>40c</b>	3345 (NH); 1596 (C=N)	3.26 (1H, д. д, 4-CH, $^2J = 17.4$ , $^3J = 6.4$ ) и 3.45 (1H, м, 4-CH), 5.77 (1H, д. д, 3-CH, $^2J = 11.4$ , $^3J = 6.4$ ), 6.60-7.80 (14H, м, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 15.26 (1H, уш., с, NH)	40.4 (C-3); 55.6 (C-4); 113.0, 118.9, 127.2, 128.6, 128.8, 131.0, 133.1, 144.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ + $\text{C}_{\text{triazole}}$ ); 144.4 (C=N);
<b>40d</b>	3258 (NH); 1596 (C=N)	3.21 (1H, д. д, 4-CH, $^2J = 17.0$ , $^3J = 7.7$ ) и 3.25 (1H, м, 4-CH), 5.77 (1H, д. д, 3-CH, $^2J = 12.1$ , $^3J = 7.7$ ), 6.69-7.68 (14H, м, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 15.26 (1H, уш., с, NH)	40.4 (C-3); 55.7 (C-4); 113.0, 119.0, 121.7, 127.5, 127.8, 128.8, 131.4, 131.5, 144.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ + $\text{C}_{\text{triazole}}$ ); 146.4 (C=N);



Таблица 4. Продолжение

1	2	3	4
<b>40e</b>	3335 (NH); 1595 (C=N);	3.26 (1H, м, 4-CH) и 3.44 (1H, д. д, 4-CH, $^2J = 17.2$ , $^3J = 12.8$ ), 5.77 (1H, м, 3-CH), 6.62-7.77 (13H, м, H <sub>аром.</sub> ), 15.27 (1H, уш., с, NH)	41.3 (C-3); 55.6 (C-4); 112.9, 118.7, 127.2, 127.3, 127.7, 127.8, 128.7, 135.5 (C <sub>Ar</sub> + C <sub>triazole</sub> ); 144.2 (C=N).
<b>40f</b>	3428 (NH); 3268 (NH); 1588 (C=N).	2.39 (3H, с, CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 3.15–3.24 м (1H, 4-CH), 3.38–3.47 м (1H, 4-CH), 5.13–5.21 м (1H, 5-CH), 7.36–7.73 м (10H, H <sub>аром.</sub> + NH), 15.10 уш.с. (1H, NH)	20.9 (CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 38.1 (C-3); 54.9 (C-4); 127.1–141.5 (C <sub>Ar</sub> + C <sub>triazole</sub> ), 148.3 (C=N).
<b>40g</b>	3437 (NH); 3271 (NH); 1593 (C=N).	3.15–3.24 м (1H, 4-CH), 3.38–3.47 м (1H, 4-CH), 5.16–5.27 м (1H, 5-CH), 7.44–7.86 м (10H, H <sub>аром.</sub> + NH), 15.15 уш.с. (1H, NH)	-
<b>40h</b>	3441 (NH); 3270 (NH); 1584 (C=N).	3.15–3.24 м (1H, 4-CH), 3.38–3.47 м (1H, 4-CH), 5.23–5.30 м (1H, 5-CH), 7.41–7.82 м (10H, H <sub>аром.</sub> + NH), 15.22 уш.с. (1H, NH)	-

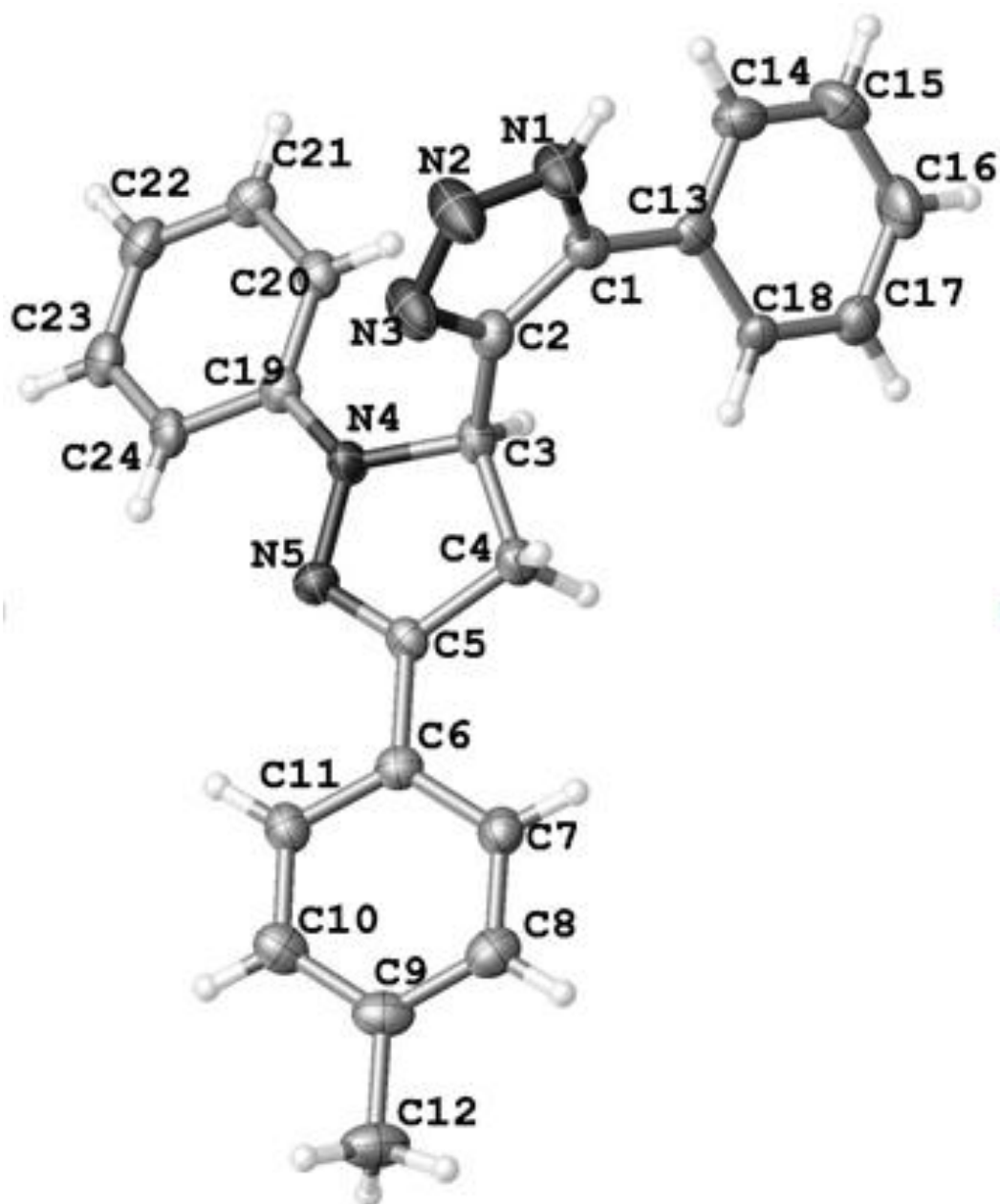


Рисунок 10 – Вид молекулы соединения **40b** в тепловых эллипсоидах (атомы приведены с вероятностью 50%)

Особенности строения пиразолинилзамещенных 1,2,3-триазолов было изучено нами на примере соединения **40b** (рис. 10, таб. 5 и 6; нумерация атомов не совпадает с используемой согласно номенклатуре ИЮПАК в названиях, приведенных в экспериментальной части). По данным РСА связь между гетероциклическими кольцами ( $C_{(2)}-C_{(3)}$ ) несколько укорочена. Остальные длины связей и валентные углы в молекуле соединения **40b** близки к стандартным. Атомы триазольного цикла расположены в одной плоскости.

Величины торсионных углов  $C_{(3)}-N_{(4)}-N_{(5)}-C_{(5)}$ ,  $N_{(5)}-N_{(4)}-C_{(3)}-C_{(4)}$ ,  $N_{(3)}-C_{(3)}-C_{(4)}-C_{(5)}$  и  $C_{(3)}-C_{(4)}-C_{(5)}-N_{(5)}$  (табл. 6) свидетельствуют о том, что пиразолиновый цикл также имеет почти плоское строение. Торсионный угол  $N_{(3)}-C_{(2)}-C_{(3)}-C_{(4)}$  близок к прямому, т. е. плоскости пиразолинового и 1,2,3-триазольного колец практически перпендикулярны по отношению друг к другу. Торсионные углы  $N_{(5)}-C_{(5)}-C_{(6)}-C_{(11)}$  и  $N_{(5)}-N_{(4)}-C_{(19)}-C_{(20)}$  равны  $-9.5$  и  $-171.8^\circ$  соответственно, следовательно арильные кольца при атомах  $N_4$  и  $C_5$  приблизительно копланарны пиразолиновому циклу. Фенильное кольцо при атоме  $C_1$  развернуто на  $34^\circ$  относительно плоскости триазольного цикла, о чем свидетельствуют торсионные углы  $N_{(1)}-C_{(1)}-C_{(13)}-C_{(14)}$  и  $N_{(1)}-C_{(1)}-C_{(13)}-C_{(14)}$ .

Таблица 5 – Длины некоторых связей в молекуле соединения **40b**

Связь	$d, \text{Å}$	Связь	$d, \text{Å}$	Связь	$d, \text{Å}$
$N_{(1)}-N_{(2)}$	1.317(4)	$N_{(4)}-C_{(3)}$	1.485(3)	$C_{(2)}-C_{(3)}$	1.494(4)
$N_{(1)}-C_{(1)}$	1.330(4)	$N_{(4)}-C_{(19)}$	1.380(4)	$C_{(3)}-C_{(4)}$	1.538(4)
$N_{(2)}-N_{(3)}$	1.329(4)	$N_{(5)}-C_{(5)}$	1.300(4)	$C_{(4)}-C_{(5)}$	1.502(4)
$N_{(3)}-C_{(2)}$	1.322(4)	$C_{(1)}-C_{(2)}$	1.419(4)	$C_{(5)}-C_{(6)}$	1.463(4)
$N_{(4)}-N_{(5)}$	1.380(3)	$C_{(1)}-C_{(13)}$	1.448(4)		

Таблица 6 – Некоторые валентные и торсионные углы в молекуле **40b**

Угол	$\omega, ^\circ$	Угол	$\omega, ^\circ$
1	2	3	4
$C_{(1)}-N_{(1)}-N_{(2)}$	105.3(3)	$C_{(3)}-N_{(4)}-N_{(5)}-C_{(5)}$	5.9(3)
$N_{(3)}-N_{(2)}-N_{(1)}$	115.1(3)	$N_{(2)}-N_{(1)}-C_{(1)}-C_{(13)}$	-0.6(4)
$C_{(2)}-N_{(3)}-N_{(2)}$	103.8(3)	$N_{(2)}-N_{(1)}-C_{(1)}-C_{(2)}$	179.5(3)
$C_{(3)}-N_{(4)}-N_{(5)}$	112.1(2)	$N_{(2)}-N_{(3)}-C_{(2)}-C_{(1)}$	-0.6(4)
$C_{(19)}-N_{(4)}-N_{(5)}$	120.7(2)	$N_{(2)}-N_{(3)}-C_{(2)}-C_{(3)}$	-179.0(3)
$C_{(19)}-N_{(4)}-C_{(3)}$	123.4(2)	$N_{(1)}-C_{(1)}-C_{(2)}-N_{(3)}$	0.8(4)
$C_{(5)}-N_{(5)}-N_{(4)}$	109.1(2)	$C_{(13)}-C_{(1)}-C_{(2)}-N_{(3)}$	-179.4(3)

Таблица 6. Продолжение

1	2	3	4
$C_{(2)}-C_{(1)}-N_{(1)}$	106.7(3)	$N_{(5)}-N_{(4)}-C_{(3)}-C_{(2)}$	-128.6(3)
$C_{(13)}-C_{(1)}-N_{(1)}$	122.3(3)	$N_{(5)}-N_{(4)}-C_{(3)}-C_{(4)}$	-6.3(3)
$C_{(13)}-C_{(1)}-C_{(2)}$	109.1(3)	$N_{(3)}-C_{(2)}-C_{(3)}-N_{(4)}$	33.3(5)
$C_{(1)}-C_{(2)}-N_{(3)}$	120.0(3)	$C_{(1)}-C_{(2)}-C_{(3)}-N_{(4)}$	-144.9(3)
$C_{(2)}-C_{(3)}-N_{(4)}$	112.6(6)	$N_{(3)}-C_{(2)}-C_{(3)}-C_{(4)}$	-82.3(4)
$C_{(4)}-C_{(3)}-N_{(4)}$	102.3(2)	$C_{(1)}-C_{(2)}-C_{(3)}-C_{(4)}$	99.5(4)
$C_{(4)}-C_{(3)}-C_{(2)}$	113.7(2)	$N_{(4)}-C_{(3)}-C_{(4)}-C_{(5)}$	4.2(3)
$C_{(5)}-C_{(4)}-C_{(3)}$	102.6(2)	$C_{(2)}-C_{(3)}-C_{(4)}-C_{(5)}$	125.9(3)
$C_{(4)}-C_{(5)}-N_{(5)}$	113.5(3)	$N_{(4)}-N_{(5)}-C_{(5)}-C_{(4)}$	-2.8(3)
$C_{(6)}-C_{(5)}-N_{(5)}$	122.0(3)	$C_{(3)}-C_{(4)}-C_{(5)}-N_{(5)}$	-1.2(3)
$C_{(6)}-C_{(5)}-C_{(4)}$	124.5(3)	$N_{(5)}-C_{(5)}-C_{(6)}-C_{(11)}$	-9.5(4)
$C_{(1)}-N_{(1)}-N_{(2)}-N_{(3)}$	0.3(5)	$N_{(1)}-C_{(1)}-C_{(13)}-C_{(14)}$	-34.0(5)
$N_{(1)}-N_{(2)}-N_{(3)}-C_{(2)}$	0.2(5)	$N_{(1)}-C_{(1)}-C_{(13)}-C_{(14)}$	-34.1(5)
$C_{(19)}-N_{(4)}-N_{(5)}-C_{(5)}$	164.5(3)	$N_{(5)}-N_{(4)}-C_{(19)}-C_{(20)}$	-171.8(3)

## 2.4 Биологическая часть

В лабораторной практике биотестирования с начала XX века часто используют отдельные виды ветвистоусых рачков – дафний. Они легко культивируются и имеют малый временной цикл развития, что делает их весьма привлекательными для биотестов.

Целью проведения экспериментов на дафниях является установление токсичности исследуемых проб воды, по выживаемости тест-организмов. Основным показателем является выживаемость рачков. Гибель рачков отмечается по состоянию неподвижности, так как эта стадия является необратимой, либо с наступлением клинической смерти. Результаты опытов дают возможность оценить наличие острой токсичности по концентрациям, вызывающим достоверное снижение выживаемости рачков по сравнению с

контрольными группами и определить максимальную концентрацию, при которой острая токсичность не проявляется.

Испытание острой токсичности соединений **38b**, **40b–d** выполнено в Самарском государственном университете, по результатам опубликована совместна работа в «Журнале органической химии». Эксперимент проводился на лабораторной культуре дафний, по стандартной методике Н. С. Строганова [55] при температуре 21–22°C в условиях естественного освещения. Среду для испытаний готовили на водной основе с добавкой 1 % корма (пекарские дрожжи) и раствора исследуемого вещества в DMSO. В качестве контрольного образца использовали воду. В ходе испытания учитывали количество погибших и оставшихся в живых, время появления яиц в выводковых камерах, время выхода молоди из выводковых камер и ее количество. Все испытания проводили в трех повторностях. Полулетальную токсичность за 72 ч. рассчитывали по критерию Штабского, достоверность различий по размножению оценивали по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни [56].

Растворы всех веществ оказались токсичны для дафний. Летальное действие начиналось с концентрации 0.01 мг/л, полная гибель дафний – с концентраций от 0.4 до 1.0 мг/л (табл. 7).

Таблица 7 – Параметры острой токсичности *E*-1-арил-3-[5-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-онов **38b**, 4-[3-(арил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазолов **b–d**.

Соединение	LC <sub>50</sub> , мг/л	Минимальная концентрация, вызывающая полную гибель дафний, мг/л	Минимальная концентрация, угнетающая размножение, мг/л	Минимальная концентрация, прекращающая размножение, мг/л
1	2	3	4	5
<b>38b</b>	1.66 ± 0.85	0.5	0.005	2.0
<b>40b</b>	1.75 ± 0.25	1.0	0.005	2.0

Таблица 7. Продолжение.

1	2	3	4	5
<b>40c</b>	1.77 ± 0.75	0.5	0.01	1.6
<b>40d</b>	1.15 ± 0.13	0.1	0.005	2.0

Величины полуметальных концентраций составили от 1.02 до 2.29 мг/л (табл. 7). Негативное действие на размножение у 4-х веществ начиналось с концентрации 0.005 мг/л и у 2-х с концентрации 0.01 мг/л (табл. 7). Все вещества вызывали увеличение длительности эмбрионального развития дафний.

Биологические тест-системы на основе культуры клеток человека и животных все чаще используются исследователями ввиду простоты их культивирования, возможности контроля и большей воспроизводимости по сравнению с другими тест-системами. Изучение биологической активности химических веществ, как правило, предполагает этап оценки токсичности. Использование культур клеток позволяет не только снизить гибель дорогостоящих экспериментальных животных, но и сократить сроки предварительного исследования новых препаратов. Еще одним преимуществом данной модели является возможность работы непосредственно на культурах клеток человека, что делает получаемые данные более адекватными при их проекции на человеческий организм [57].

Цитотоксичность соединений **38a–c,e,i**, **39a–g** и **40a–c** исследовалась на культурах эмбриональных клеток почки человека линии *HEK293* и на клеточной линии человека *Jurkat* (*T-лимфобластная лейкемия*). Исследования выполнены в Институте биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН под руководством д.б.н., чл.-кор. РАН Вахитовой Ю. В. В ходе эксперимента определялись величины IC50, являющиеся количественной характеристикой сродства препарата к тому или иному макромолекулярному комплексу, представляющая собой 50% ингибиторную концентрацию данного вещества выраженная в мкМ. Полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Параметры цитотоксичности *E*-1-арил-3-[5-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-онов **38a–c,e,i**, *E*-3-арил-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-онов **39a–g**, 4-[3-(арил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазолов **40a–c**

Соединение	Тип клеток	IC50 - мкМ	Тип клеток	IC50 - мкМ
<b>38a</b>	HEK293	20.05	Jurcat	16.05
<b>38b</b>	HEK293	20.54	Jurcat	13.81
<b>38c</b>	HEK293	25.04	Jurcat	16.42
<b>38e</b>	HEK293	16.36	Jurcat	12.06
<b>38i</b>	HEK293	9.236	Jurcat	7.273
<b>39a</b>	HEK293	14.93	Jurcat	13.81
<b>39b</b>	HEK293	23.66	Jurcat	24.23
<b>39c</b>	HEK293	2.14	Jurcat	2.882
<b>39d</b>	HEK293	0.235	Jurcat	0.03291
<b>39e</b>	HEK293	13.93	Jurcat	15.95
<b>39f</b>	HEK293	7.644	Jurcat	9.109
<b>39g</b>	HEK293	46.99	Jurcat	54.34
<b>40a</b>	HEK293	33.74	Jurcat	40.09
<b>40b</b>	HEK293	15.12	Jurcat	18.73
<b>40c</b>	HEK293	13.24	Jurcat	17.16

Установлено, что величины IC50 для соединений **38a–c,e,i** составляют 7.273-16.42 мкМ, для пиразолинов **40a–c** 17.16-40.09 мкМ, а для соединений **39a–g** находятся в пределах 0.03291-54.34 мкМ. Соединение **39d** показало самую высокую активность, по отношению к клеткам *HEK293* и *Jurcat*.

### 3. РАСЧЕТНО- ТЕХНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

#### 3.1 Описание процесса

Из перечисленного списка синтезированных веществ, на основании данных биологической активности был выбран 3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-он, как наиболее перспективный объект дальнейших биохимических исследований. Исходя из данных экспериментальных лабораторных исследований технология получения этого соединения будет включать два основных этапа периодического технологического процесса. Первый этап – щелочная конденсация Кляйзена-Шмидта соответствующего альдегида и 4-фенилбут-3-ин-2-она (табл. 9).

Таблица 9 – Технологическая карта синтеза 1,5-диарилпент-1-ин-4-онов-3.

№	Наименование операции	Температурный режим, °С
1	Загрузка 4-фенилбут-3-ин-2-она	20-25
2	Загрузка арилальдегида	20-25
3	Дозировка EtOH перемешивание 20 мин.	20-25
4	Дозировка воды	20-25
5	Охлаждение суспензии до 0-5 °С	20-25
6	Дозировка первой порции NaOH 20%	0-5
7	Выдержка 30-60 мин. до появления осадка	0-5
8	Дозировка второй порции NaOH 20%	0-5
9	Выдержка 120 мин.	0-5
10	Отделение образовавшегося осадка посредством фильтрования	0-5

Второй этап – реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения  $\text{KN}_3$  и 1-(4-диметиламинофенил)-(5-фенил)-пент-1-ин-4-она-3 в растворе DMFA, с последующей отгонкой растворителя и кристаллизацией готового продукта из его калиевой соли (табл. 10). Все синтезированные соединения нуждаются в очистке, путем перекристаллизации из 60-70% водного этиловом спирте. Для



этого в технологической схеме необходимо введение блока перекристаллизации, выделения и сушки целевого продукта.

Таблица 10 – Технологическая карта синтеза 3-(4-диметиламинофенил)-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она.

№	Наименование операции	Температурный режим, °С
1	Загрузка 1-(4-диметиламинофенил)-5-фенил-пент-1-ин-4-она-3	20-25
2	Загрузка $\text{KN}_3$	20-25
3	Дозировка DMF	20-25
4	Выдержка при перемешивании 120 мин.	20-25
5	Вакуум-сушка при 0.004-0.005 мПа до удаления растворителя	50-60
6	Дозировка воды и перемешивание 15 мин.	50-60
7	Охлаждение до 20-25°С	20-25
8	Дозировка диэтилового эфира	20-25
9	Перемешивание 15 мин.	20-25
10	Декантация водной фазы	20-25
11	Введение 20% HCl до pH 4-5	20-25
12	Отделение образовавшегося осадка посредством фильтрования	20-25

Принципиальная технологическая схема получения 1,2,3-триазольных аналогов халконов работает по периодической схеме (рис. 11). Важно отметить, что данный технологический вариант универсален и подходит для синтеза соединений **15,35,38,39**.

В реактор 5 осуществляется получение исходного 1-(4-диметиламинофенил)-5-фенил-пент-1-ин-4-она-3 **15d** из 4-фенилбут-3-ин-2-она **36** и 4-диметиламинобензальдегида **37d** при интенсивном перемешивании и охлаждении до 0-5 °С в водно-спиртовой среде. Из реактора суспензия

поступает на фильтр 6, полученным маточным раствором осуществляется промывка до полного удаления кристаллического продукта реакции. Реакционная смесь затем поступает на стадию экстракции и выделения непрореагировавших исходных компонентов.

Из фильтра 6 кетон выгружается в кристаллизатор 9 где нагревается в водно-спиртовом растворе до кипения, после чего поступает на фильтр 10. После отделения смолообразных побочных продуктов, насыщенный раствор кетона поступает в кристаллизатор 11, где посредством перемешивания и охлаждения выделяется чистый 1-(4-диметиламинофенил)-5-фенил-пент-1-ин-4-он-3 **15d**. Стадия выделения и осушки протекает в аппаратах 12 и 13.

Превращение кетона **15d** в 1,2,3-триазол **39d** осуществляется в вакуум-варочном аппарате 20. Операция включает в себя проведения реакции соединения **15** с  $\text{KN}_3$  в растворе ДМФА при 20-25 °С. Растворитель удаляется посредством вакууммирования при давлении 0.004-0.005 мПа и температуре 50-60 °С и может быть повторно использован. К сухому остатку дозируется вода, для растворения калиевой соли 1,2,3-триазола и диэтиловый эфир для удаления остатков растворителя и непрореагировавших компонентов. Водная фаза сливается в кристаллизатор 24, а органическая в емкость 25.

Кристаллизация продукта **39d** осуществляется путем добавления к водной фазе 20% р-ра  $\text{HCl}$  до  $\text{pH}=4-5$ . Полученный 3-(4-диметиламинофенил)-1-(5-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4ил)-проп-2-ен-1-он **39d** поступает на фильтр 26, а затем в кристаллизаторе 29 нагревается до кипения в водно-спиртовой среде. Выделение чистого продукта осуществляется в центрифуге 30, а сушка в аппарате 32. Водно-спиртовая часть из емкостей 14 и 31 поступает на стадию регенерации растворителя.

Для предложенной технологической схемы произведён расчёт материального баланса на 1 кг продукта 3-(4-диметиламинофенил)-1-(5-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4ил)-проп-2-ен-1-она**39d**.

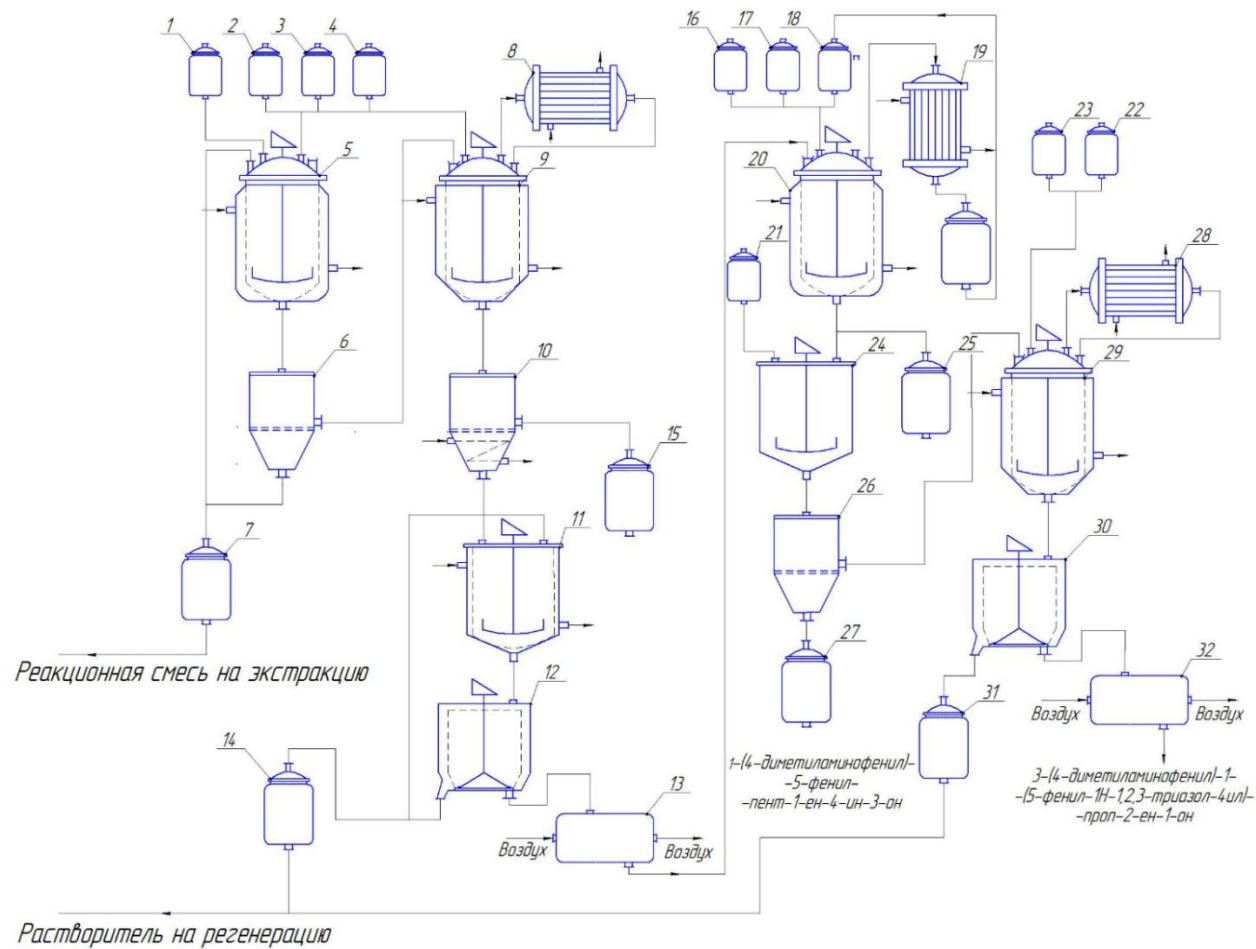


Рисунок 11 – Принципиальная технологическая схема производства 1,2,3-триазолов из 1,5-диарилпент-1-ин-4-онов-3: 1,2,3,4,16,17,18,21,22,23 – мерники; 8,19,28– конденсаторы; 5,20 – реакторы; 9,11,24,29– кристаллизаторы; 6,10,16 – фильтры; 12,32 – центрифуги; 12,32 – сушилки;

### 3.2 Характеристика сырья

Технический этиловый спирт по ГОСТ 17299-78.

4-Фенилбут-3-ин-2-он ( $C_{10}H_8O$ ) – прозрачная жидкость с резким запахом. Производство Acros Organics.  $T_{кип} - 75-76$  °C (0.8 mmHg),  $\rho - 0.990$  г/см<sup>3</sup>,  $n_D^{20} - 1.574$ . Сильный лакриматор.

4-(Диметиламино)бензальдегид ( $C_9H_{11}NO$ ) – листовидные кристаллы желтого цвета.  $T_{пл} - 75$  °C. Не токсичен. Растворим в этаноле, бензоле, диэтиловом эфире, ограниченно растворим в воде.

Азид калия ( $KN_3$ ) – калиевая соль азотистоводородной кислоты, неорганическое соединение. Бесцветные тетрагональные кристаллы.  $T_{пл} - 354$  °C. Токсичен, по симптоматике действия похож на цианид, дозы от 0.3 грамм приводят к летальному исходу, класс опасности 2.

Диэтиловый эфир ( $C_4H_{10}O$ ) – алифатический простой эфир, бесцветная, прозрачная, летучая жидкость со своеобразным запахом.  $T_{кип} - 34.6$  °C,  $\rho - 0.714$  г/см<sup>3</sup>,  $n_D^{20} - 1.353$ . Ограниченно растворим в воде, с этанолом и бензолом смешивается в любых соотношениях. ЛВЖ, под действием тепла, света, воздуха и влаги разлагается до взрывоопасных пероксидов, альдегидов и кетонов. ПДК 300 мг/м<sup>3</sup>, класс опасности 3.

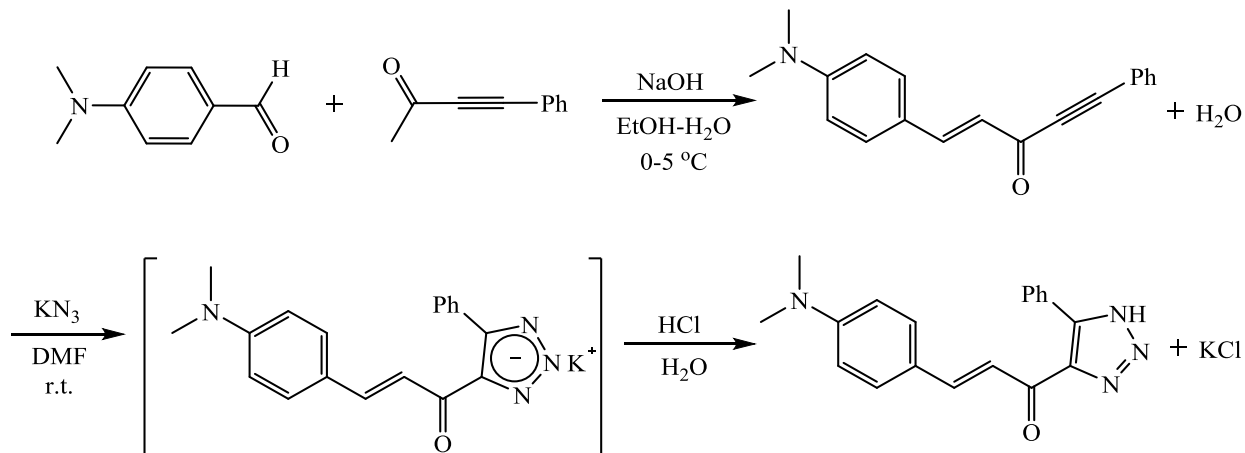
Соляная кислота 20% (HCl) – раствор готовится производством, плотность готового раствора – 1.101-1.096 г/см<sup>3</sup>. Не горюч и невзрывоопасен. При попадании на кожу и слизистые оболочки, особенно глаза, вызывает химические ожоги. ПДК 5 мг/м<sup>3</sup>, класс опасности 3.

Гидроксид натрия 20% (NaOH) – раствор готовится производством, плотность готового раствора – 1.214-1.224 г/см<sup>3</sup>. Не горюч и невзрывоопасен. При попадании на кожу и слизистые оболочки, особенно глаза, вызывает химические ожоги. ПДК 0.5 мг/м<sup>3</sup>, класс опасности 2.

### 3.3 Расчет материального баланса

Целевая реакция получения 3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она приведена на схеме 42.

Схема 42.



Исходные данные для расчета материального баланса получения 3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **39d** приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Исходные данные для реакции получения 3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **39d**

Состав сырья, г	Кетон <b>15d</b>	0.655
	Азид калия	0.193
	Диметилформамид	35.891
	HCl 20%	0.434
	Вода	10.000
	Диэтиловый эфир	4.300
	Итого:	51.473

1. Примем исходное количество компонентов за 100 %.
2. Определим содержание каждого исходного компонента в смеси по формуле 3.1:

$$\omega_{\text{компонента}} = \frac{m_x \times 100}{\sum m_x} = \% \quad (3.1)$$

$$\omega_{\text{кетон}} = \frac{0.655 \cdot 100}{51.473} = 1.27\% ;$$

$$\omega_{\text{азид калия}} = \frac{0.193 \times 100}{51.473} = 0.38\% ;$$

$$\omega_{\text{диметилформамид}} = \frac{35.891 \times 100}{51.473} = 69.73\% ;$$

$$\omega_{\text{HCl 20\%}} = \frac{0.434 \times 100}{51.473} = 0.84\% ;$$

$$\omega_{\text{диэтиловыйэфир}} = \frac{4.3 \times 100}{51.473} = 8.35\% ;$$

$$\omega_{\text{вода}} = \frac{10.0 \times 100}{51.473} = 19.43\% ;$$

3. По данным ТСХ за время проведения реакции равное 120 мин, исходный кетон реагирует полностью. Исходя из этого рассчитаем количество 1,2,3-триазола и соли KCl, которое образовалось в результате реакции. По уравнению реакции все исходные компоненты берутся в отношение 1 : 1, то есть  $n_{\text{кетона}} : n_{1,2,3\text{-триазола}} : n_{\text{KCl}} = 1 : 1 : 1$

Массу 1,2,3-триазола и соли KCl определим по формуле 3.2:

$$m = n \times Mr, \text{ г.} \quad (3.2)$$

$$m_{1,2,3\text{-триазола}} = 0.002379 \times 318.37 = 0.757 \text{ г.}$$

$$m_{\text{KCl}} = 0.002379 \times 75.55 = 0.179 \text{ г.}$$

4. Определим общую массу воды в расходе, так как для подкисления реакционной смеси используется 20% HCl:

$$m_{\text{вода в HCl}} = 0.434 - \frac{(0.434 \times 20)}{100} = 0.346 \text{ г.};$$

$$m_{\text{вода в расходе}} = 10.00 + 0.346 = 10.346 \text{ г.}$$

5. Определим общую массу расхода как сумму всех компонентов:

$$m_{\text{расход}} = 0.757 + 0.179 + 35.891 + 10.346 + 4.3 = 51.473 \text{ г.}$$

6. Определим содержание каждого компонента в статье расхода по формуле 3.1:

$$\omega_{1,2,3\text{-триазол}} = \frac{0.757 \times 100}{51.473} = 1.47\% ;$$

$$\omega_{\text{KCl}} = \frac{0.179 \times 100}{51.473} = 0.35\% ;$$

$$\omega_{\text{диметилформаид}} = \frac{35.891 \times 100}{51.473} = 69.73\% ;$$

$$\omega_{\text{диэтиловыйэфир}} = \frac{4.3 \times 100}{51.473} = 8.35\% ;$$

$$\omega_{\text{вода}} = \frac{10.346 \times 100}{51.473} = 20.10\% ;$$

Все получившиеся результаты свели в таблицу 13.

Таблица 13 – Материальный баланс получения 3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **39d**

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Кетон <b>15d</b>	0.655	1.27	1,2,3-триазол <b>39d</b>	0.757	1.47
Азид калия	0.193	0.38	KCl	0.179	0.35
Диметилформаид	35.891	69.73	Диметилформаид	35.891	69.73
HCl 20%	0.434	0.84	HCl 20%	-	-
Вода	10.000	19.43	Вода	10.346	20.10
Диэтиловый эфир	4.300	8.35	Диэтиловый эфир	4.300	8.35
Итого:	51.473	100	Итого:	51.473	100

Процесс получения 1,2,3-триазола **39d** после синтеза включает стадию перекристаллизации нагреванием в водном этиловом спирте. Исходные данные для расчета представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Данные лабораторных экспериментов для процесса перекристаллизации 3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **39d**.

Состав сырья, г	1,2,3-триазол <b>39d</b>	0.757
	Этанол	12.112
	Вода	6.000
	Итого:	18.869

7. Определим содержание каждого исходного компонента в смеси по формуле 3.1:

$$\omega_{1,2,3\text{-триазол}} = \frac{0.757 \times 100}{18.869} = 4.01\% ;$$

$$\omega_{\text{этаноло}} = \frac{12.112 \times 100}{18.869} = 64.19\% ;$$

$$\omega_{\text{вода}} = \frac{6.000 \times 100}{18.869} = 31.80\% .$$

8. Практический выход чистого 3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она составляет 91%, оставшиеся 9% являются потерями продукта при перекристаллизации. Исходя из этого найдем количество потерь и готового продукта по формуле 3.3:

$$m_{\text{ком-та}} = \frac{m_{\text{ком-та теор}} \times \omega_{\text{ком-та}}}{100} \text{ г}; \quad (3.3)$$

$$m_{1,2,3\text{-триазола}} = \frac{0.757 \times 91.0}{100} = 0.689 \text{ г};$$

$$m_{\text{потерь}} = \frac{0.757 \times 9.0}{100} = 0.068 \text{ г}.$$

Определим общую массу расхода процесса перекристаллизации:

$$m_{\text{расход}} = 12.112 + 6.000 + 0.689 + 0.068 = 18.869 \text{ г}.$$

9. Определим содержание каждого компонента в статье расхода:

$$\omega_{1,2,3\text{-триазол}} = \frac{0.689 \times 100}{18.869} = 3.65\% ;$$

$$\omega_{\text{потери}} = \frac{0.068 \times 100}{18.869} = 0.36\%$$

$$\omega_{\text{этанол}} = \frac{12.112 \times 100}{18.869} = 64.19\% ;$$

$$\omega_{\text{вода}} = \frac{6.000 \times 100}{18.869} = 31.80\% .$$

10. При внедрении способа получения 3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она в промышленное производство, главным образом, в фармацевтическую отрасль, произведем расчет на 1 кг готовой продукции по пропорции:

$$m_{\text{расхода}} = \frac{18.869 \times 1000}{0.689} = 27386.067 \text{ г}.$$

11. Зная содержание каждого компонента в смеси в статье расхода с учетом принятых выше условий, найдем их соответствующие массы:

$$m_{1,2,3\text{-триазола}} = \frac{27386.067 \times 3.65}{100} = 1000.00 \text{ г};$$



$$m_{\text{потерь}} = \frac{27386.067 \times 0.36}{100} = 98.63 \text{ г};$$

$$m_{\text{этанол}} = \frac{27386.067 \times 64.19}{100} = 17579.10 \text{ г};$$

$$m_{\text{вода}} = \frac{27386.067 \times 31.80}{100} = 8708.27 \text{ г}.$$

Все получившиеся результаты свели в таблицу 15.

Таблица 15 – Материальный баланс процесса перекристаллизации 3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **39d**

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
1,2,3-триазол <b>39d</b>	1098.69	4.01	1,2,3-триазол <b>39d</b>	1000.00	3.65
Этанол	17579.1	64.19	Этанол	17579.1	64.19
Вода	8708.27	31.80	Вода	8708.27	31.80
			Потери	98.63	0.36
Итого:	27386.06	100	Итого:	27386.0 0	100

12.3ная содержание каждого компонента в статье расхода процесса перекристаллизации, с учетом полученных данных произведем перерасчет соответствующих масс в статье расхода блока синтеза 1,2,3-триазол **39d**:

$$m_{\text{расхода}} = \frac{51.473 \times 1098.69}{0.757} = 74706.56 \text{ г}.$$

$$m_{\text{КСI}} = \frac{74706.56 \times 0.35}{100} = 261.47 \text{ г};$$

$$m_{\text{диметилформаида}} = \frac{74706.56 \times 69.73}{100} = 52092.88 \text{ г};$$

$$m_{\text{воды}} = \frac{74706.56 \times 20.10}{100} = 15015.5 \text{ г};$$

$$m_{\text{диэтиловоо эфира}} = \frac{74706.56 \times 8.35}{100} = 6237.99 \text{ г}.$$

Аналогичные вычисления проведем для статьи прихода:

$$m_{\text{исходногоекетона}} = \frac{74706.56 \times 1.27}{100} = 948.77 \text{ г};$$

$$m_{\text{азидокалия}} = \frac{74706.56 \times 0.38}{100} = 283.88 \text{ г};$$

$$m_{\text{HCl}20\%} = \frac{74706.56 \times 0.84}{100} = 627.53 \text{ г};$$

$$m_{\text{диметилформаида}} = \frac{74706.56 \times 69.73}{100} = 52092.88 \text{ г};$$

$$m_{\text{воды}} = \frac{74706.56 \times 19.43}{100} = 14515.48 \text{ г};$$

$$m_{\text{диэтилового эфира}} = \frac{74706.56 \times 8.35}{100} = 6237.99 \text{ г}.$$

Полученные результаты свели в таблицу 16.

Таблица 16 – Материальный баланс процесса синтеза 3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **39d**

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Кетон <b>15d</b>	948.77	1.27	1,2,3-триазол	1098.69	1.47
Азид калия	283.88	0.38	KCl	261.47	0.35
Диметилформамид	52092.88	69.73	Диметилформамид	52092.88	69.73
HCl 20%	627.53	0.84	HCl 20%	-	-
Вода	14515.48	19.43	Вода	15015.50	20.10
Диэтиловый эфир	6237.99	8.35	Диэтиловый эфир	6237.99	8.35
Итого:	74706.53	100	Итого:	74706.53	100

13. Исходя из того, что для получения 1 кг. 1,2,3-триазола **39d** необходимо 948.77 гр. кетона **15d**, произведем расчет материального блока получения 1-(4-диметиламинофенил)-(5-фенил)-пент-1-ин-4-он-3 **15d**. Исходные данные приведены в таблице 17.

14. Определим содержание каждого исходного компонента в смеси по формуле 3.1:

$$\omega_{\text{фенилбутиюна}} = \frac{1.32 \times 100}{25.2} = 5.24\% ;$$

$$\omega_{\text{альдегида}} = \frac{1.36 \times 100}{25.2} = 5.40\% ;$$

$$\omega_{\text{этанола}} = \frac{13.73 \times 100}{25.2} = 54.48\% ;$$

$$\omega_{\text{NaOH}20\%} = \frac{0.79 \times 100}{25.2} = 3.13\% ;$$

$$\omega_{\text{воды}} = \frac{8.00 \times 100}{25.2} = 31.75\% .$$

Таблица 17 – Исходные данные процесса синтеза 1-(4-диметиламинофенил)-(5-фенил)-пент-1-ин-4-она- **15d**

Состав сырья, г	Фенилбутинон <b>36a</b>	1.32
	Альдегид <b>37d</b>	1.36
	Этанол	13.73
	NaOH 20%	0.79
	Вода	8.00
	Итого:	25.2

15. Из данных экспериментальных лабораторных исследований за время проведения реакции равное 190 мин, практический выход продукта составляет 1.59 г (63% от теоретического). ГХ анализ реакционной смеси показал, что в растворной части остается: кетон **15d**, непрореагировавшие фенилбутинон **36a**, альдегид **37d**, а также не идентифицированные компоненты X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>. Данные расчетов и ГХ анализа сведены в таблицу 18.

Таблица 18 – Материальный баланс процесса синтеза 1-(4-диметиламинофенил)-(5-фенил)-пент-1-ин-4-она-3 **15d**

Приход			Расход		
1	2	3	4	5	6
Вещество	м, г	ω, %	Вещество	м, г	ω, %
Фенилбутинон <b>36a</b>	1.32	5.24	Кетон <b>15d</b>	1.59	6.31
Альдегид <b>37d</b>	1.36	5.40	Кетон <b>15d</b> в растворе	0.18	0.72
Этанол	13.73	54.48	Фенилбутинон <b>36a</b>	0.2	0.79
NaOH 20%	0.79	3.13	Альдегид <b>37d</b>	0.2	0.79
Вода	8.00	31.75	NaOH 20%	0.79	3.13
			Комп X <sup>1</sup>	0.08	0.33

Таблица 18. Продолжение

1	2	3	4	5	6
			Комп X <sup>2</sup>	0.2	0.79
			Комп X <sup>3</sup>	0.09	0.36
			Этанол	13.73	54.48
			Вода	8.14	32.30
Итого:	25.2	100	Итого:	25.2	100

16. Далее рассчитаем блок перекристаллизации полученного кетона **15d**. Исходные данные лабораторных исследований приведены в таблице 19.

Таблица 19 – Исходные данные для процесса перекристаллизации 1-(4-диметиламинофенил)-(5-фенил)-пент-1-ин-4-она-3 **15d**

Состав сырья, г	Кетон <b>15d</b>	1.59
	Этанол	14.53
	Вода	7.0
	Итого:	23.12

17. Определим содержание каждого исходного компонента в смеси:

$$\omega_{\text{кетона}} = \frac{1.59 \times 100}{23.12} = 6.88 \%;$$

$$\omega_{\text{этанола}} = \frac{14.53 \times 100}{23.12} = 62.85 \%;$$

$$\omega_{\text{воды}} = \frac{7.00 \times 100}{23.12} = 30.27 \%.$$

18. Процесс перекристаллизации сопровождается отделением маслообразных побочных продуктов в размере 10-11% от загруженного кетона. Потери при перекристаллизации составляют:

$$m_{\text{потерь}} = \frac{1.59 \times 11.0}{100} = 0.17 \text{ г}.$$

Практический выход 1-(4-диметиламинофенил)-(5-фенил)-пент-1-ин-4-она-3 после стадии очистки составит:

$$m_{\text{кетона}} = 1.59 - 0.17 = 1.42 \text{ г.}$$

19. Определим содержание каждого исходного компонента в смеси:

$$\omega_{\text{кетона}} = \frac{1.42 \times 100}{23.12} = 6.14 \%;$$

$$\omega_{\text{потерь}} = \frac{0.17 \times 100}{23.12} = 0.74 \%;$$

$$\omega_{\text{этанола}} = \frac{14.53 \times 100}{23.12} = 62.85 \%;$$

$$\omega_{\text{воды}} = \frac{7.00 \times 100}{23.12} = 30.27 \%.$$

20. Пользуясь полученными данными сделаем перерасчет на 948.8 г. готового продукта

$$m_{\text{расхода}} = \frac{23.12 \times 948.8}{1.42} = 15448.0 \text{ г.}$$

Отсюда найдем параметры статьи расхода:

$$m_{\text{потерь}} = \frac{15448.0 \times 0.74}{100} = 114.1 \text{ г.};$$

$$m_{\text{этанола}} = \frac{15448.0 \times 62.85}{100} = 9709.0 \text{ г.};$$

$$m_{\text{воды}} = \frac{15448.0 \times 30.27}{100} = 4676.1 \text{ г.}$$

Статья прихода:

$$m_{\text{потерь}} = \frac{15448.0 \times 6.88}{100} = 1062.8 \text{ г.};$$

$$m_{\text{этанола}} = \frac{15448.0 \times 62.85}{100} = 9709.0 \text{ г.};$$

$$m_{\text{воды}} = \frac{15448.0 \times 30.27}{100} = 4676.1 \text{ г.}$$

Все полученные данные занесем в таблицу 20.

Таблица 20 – Материальный баланс перекристаллизации 1-(4-диметиламинофенил)-(5-фенил)-пент-1-ин-4-она-3 **15d**

Приход			Расход		
1	2	3	4	5	6
Вещество	м, г	ω, %	Вещество	м, г	ω, %

Таблица 20. Продолжение

1	2	3	4	5	6
Кетон <b>15d</b>	1062.8	6.88	Кетон <b>15d</b>	948.8	3.65
Этанол	9709.0	62.58	Этанол	9709.0	62.58
Вода	4676.1	30.27	Вода	4676.1	30.27
			Потери	114.1	0.74
Итого:	15448.0	100	Итого:	15448.0	100

21.3ная содержание каждого компонента в статье расхода процесса перекристаллизации, с учетом полученных данных произведем перерасчет соответствующих масс в статье расхода блока синтеза кетона **15d**:

$$m_{\text{расхода}} = \frac{25.2 \times 1062.8}{1.59} = 16844.4 \text{ г.}$$

$$m_{\text{кетона}} = \frac{16844.4 \times 6.31}{100} = 1062.8 \text{ г.};$$

$$m_{\text{кетона в растворе}} = \frac{16844.4 \times 0.72}{100} = 121.4 \text{ г.};$$

$$m_{\text{фенилбутиюна}} = \frac{16844.4 \times 0.75}{100} = 126.3 \text{ г.};$$

$$m_{\text{альдегида}} = \frac{16844.4 \times 0.83}{100} = 139.8 \text{ г.};$$

$$m_{\text{NaOH20\%}} = \frac{16844.4 \times 3.13}{100} = 527.2 \text{ г.};$$

$$m_{\text{компонентаX}^1} = \frac{16844.4 \times 0.33}{100} = 55.6 \text{ г.};$$

$$m_{\text{компонентаX}^2} = \frac{16844.4 \times 0.79}{100} = 133.1 \text{ г.};$$

$$m_{\text{компонентаX}^3} = \frac{16844.4 \times 0.36}{100} = 60.7 \text{ г.};$$

$$m_{\text{этанола}} = \frac{16844.4 \times 54.48}{100} = 9176.8 \text{ г.};$$

$$m_{\text{воды}} = \frac{16844.4 \times 32.30}{100} = 5440.7 \text{ г.};$$

Аналогичные вычисления проведем для статьи прихода:

$$m_{\text{фенилбутиюна}} = \frac{16844.4 \times 5.24}{100} = 882.6 \text{ г.};$$

$$m_{\text{альдегида}} = \frac{16844.4 \times 5.40}{100} = 909.6 \text{ г.};$$

$$m_{\text{NaOH}20\%} = \frac{16844.4 \times 3.13}{100} = 527.2 \text{ г};$$

$$m_{\text{этанола}} = \frac{16844.4 \times 54.48}{100} = 9176.8 \text{ г};$$

$$m_{\text{воды}} = \frac{16844.4 \times 31.75}{100} = 5348.2 \text{ г};$$

Все полученные результаты занесем в таблицу 21.

Таблица 21 – Материальный баланс процесса синтеза 1-(4-диметиламинофенил)-(5-фенил)-пент-1-ин-4-она-3 **15d**

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Фенилбутинон <b>36a</b>	882.6	5.24	Кетон <b>15d</b>	1062.8	6.31
Альдегид <b>37d</b>	909.6	5.40	Кетон <b>15d</b> в растворе	121.4	0.72
Этанол	9176.8	54.48	Фенилбутинон <b>36a</b>	126.3	0.79
NaOH 20%	527.2	3.13	Альдегид <b>37d</b>	139.8	0.79
Вода	5348.2	31.75	NaOH 20%	527.2	3.13
			Комп X <sup>1</sup>	55.6	0.33
			Комп X <sup>2</sup>	133.1	0.79
			Комп X <sup>3</sup>	60.7	0.36
			Этанол	9176.8	54.48
			Вода	5440.7	32.30
Итого:	16844.4	100	Итого:	16844.4	100

Таким образом, был произведен расчет материального баланса всего малотоннажного производства 3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **39d** из 1-(4-диметиламинофенил)-(5-фенил)-пент-1-ин-4-она-3 **15d**, включающий в себя 2 процесса синтеза и 2 процесса перекристаллизации полученных соединения. Все полученные результаты свели в таблицу 22.

Таблица 22 – Материальный баланс малотоннажного производства 3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она **39d**

Приход			Расход		
1	2	3	4	5	6
Процесс получения 1-(4-диметиламинофенил)-(5-фенил)-пент-1-ин-4-она-3 <b>15d</b>					
Вещество	м, г	ω, %	Вещество	м, г	ω, %
Фенилбутинон <b>36a</b>	882.6	5.24	Кетон <b>15d</b>	1062.8	6.31
Альдегид <b>37d</b>	909.6	5.40	Кетон <b>15d</b> в растворе	121.4	0.72
Этанол	9176.8	54.48	Фенилбутинон <b>36a</b>	126.3	0.79
NaOH 20%	527.2	3.13	Альдегид <b>37d</b>	139.8	0.79
Вода	5348.2	31.75	NaOH 20%	527.2	3.13
			Комп X <sup>1</sup>	55.6	0.33
			Комп X <sup>2</sup>	133.1	0.79
			Комп X <sup>3</sup>	60.7	0.36
			Этанол	9176.8	54.48
			Вода	5440.7	32.30
Итого:	16844.4	100	Итого:	16844.4	100
Процесс перекристаллизации 1-(4-диметиламинофенил)-(5-фенил)-пент-1-ин-4-она-3 <b>15d</b>					
Кетон <b>15d</b>	1062.8	6.88	Кетон <b>15d</b>	948.8	3.65
Этанол	9709.0	62.58	Этанол	9709.0	62.58
Вода	4676.1	30.27	Вода	4676.1	30.27
			Потери	114.1	0.74
Итого:	15448.0	100	Итого:	15448.0	100
Процесс получения 3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(5-фенил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она <b>39d</b>					
Кетон <b>15d</b>	948.77	1.27	1,2,3-триазол	1098.69	1.47
Азид калия	283.88	0.38	KCl	261.47	0.35
HCl 20%	627.53	0.84	HCl 20%	-	-



Таблица 22. Продолжение

1	2	3	4	5	6
Диметилформамид	52092.88	69.73	Диметилформамид	52092.88	69.73
Вода	14515.48	19.43	Вода	15015.50	20.10
Диэтиловый эфир	6237.99	8.35	Диэтиловый эфир	6237.99	8.35
Итого:	74706.53	100	Итого:	74706.53	100
Процесс перекристаллизации 3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она <b>39d</b>					
1,2,3-триазол <b>39d</b>	1098.69	4.01	1,2,3-триазол <b>39d</b>	1000.00	3.65
Этанол	17579.10	64.19	Этанол	17579.10	64.19
Вода	8708.27	31.80	Вода	8708.27	31.80
			Потери	98.63	0.36
Итого:	27386.06	100	Итого:	27386.00	100

#### 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировались на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr. Спектры записывали в диапазоне 4000–400 см<sup>-1</sup>.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C сняты на спектрометрах Bruker AM-300 (рабочая частота для спектров ЯМР <sup>1</sup>H 300.13 МГц, для спектров <sup>13</sup>C 75.00 МГц) и Jeol EСХ-400А (рабочая частота для спектров ЯМР <sup>1</sup>H 400.13 МГц, для спектров <sup>13</sup>C 100.00 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub> и CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – (Me)<sub>4</sub>Si.

Масс-спектры электронной ионизации получали на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010Ultra с капиллярной колонкой Rtx-5MS (5% дифенил- и 95% диметилполисилоксана) длиной 30 м, при энергии излучения 70 эВ; масс-спектры высокого разрешения – на приборе Q Exactive с источником ионизации HESI (нагреваемый электроспрей).

Элементный анализ выполнен на стандартной аппаратуре и на CHN-анализаторе PerkinElmer, модель 2400.

Температуры плавления определены в открытом капилляре.

Анализ реакционных смесей и определение чистоты полученных соединений проводили методом ТСХ. Использовали пластины Sorbfil и Silufol с закрепленным слоем силикагеля. Элюент – система этилацетат-циклогексан в соотношении 1 : (1–6). А также методом ГЖХ на хроматографе Кристалл 4000М с пламенно-ионизационным детектором. Использовали капиллярную колонку ZB-1 (неподвижная фаза – 100% полидиметилсилоксан), длина 50 м, диаметр 0.25 мм, толщина пленки неподвижной фазы 0,5 мкм. Температура термостата колонок 230 °С, испарителя и детектора 315 °С.

95%-ный этиловый спирт ректификат по ГОСТ 18300 использовали без дополнительной очистки.

Растворители очищали по известным методам [58].

В работе использовались товарные арилметилкетоны **34a–f**, арилальдегиды **37a–e** и фенилацетилен производства фирмы AcrosOrganics, гидразингидрат фирмы SigmaAldrich.

Монокристалл соединения **40b** получен медленной кристаллизацией из EtOH; линейные размеры кристалла  $0.5 \times 0.06 \times 0.06$  мм. Светло-желтые иглы  $C_{25}H_{24}N_5O_{0.5}$  ( $M = 379.47$ ) при 120K ромбические,  $a = 18.2477(5)$  Å,  $b = 86.222(2)$  Å,  $c = 5.7239(2)$  Å,  $V = 9005.7(2)$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.1194$  мг/мм<sup>3</sup>. Пространственная группа Fdd2,  $Z = 16$ . Набор из 15965 отражений получен на дифрактометре Bruker Apex II CCD area detector (излучение  $\lambda\text{Cu-K}\alpha$ , микрофокусная трубка с многослойной оптикой,  $2\theta_{\text{max}} = 130^\circ$ ) при 120K. Поглощение учитывалось с помощью программы SADABS [59]. Структура решена методом «варьирования заряда» (Charge Flipping), все неводородные атомы локализованы в разностных синтезах электронной плотности и уточнены по  $F_{\text{hkl}}^2$  в анизотропном приближении; все атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены изотропно в модели «наездника» с  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}(\text{C})$  для метильной группы и  $1.2 U_{\text{eq}}(\text{X})$  для остальных атомов, где  $U(\text{X})$  – эквивалентный температурный фактор атома, с которым связан соответствующий атом H. Ячейка содержит разупорядоченные молекулы EtOH, вклад которых в общую интенсивность был учтен без уточнения позиций атомов с помощью программы SQUEEZE/PLATON [60]. Формула, молекулярная масса и плотность пересчитаны с учетом молекул растворителя. Окончательные значения факторов расходимости составили  $R_f = 0.063$  (для 3399 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ),  $wR_2 = 0.143$  (для 3723 независимых отражений,  $R_{\text{int}} = 0.073$ ),  $\text{GOF} = 1.07$ ,  $\text{Flack} = 0.2(5)$ . Все расчеты проведены с помощью комплексов программ SHELXTL [61] и OLEX2 [62]. Структуры депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (CCDC 1009919 и могут быть получены по запросу через [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

**3-Арилпроп-2-инали 33a–c** синтезировались по известному методу [54].

**1,5-Диариллпент-2-ен-4-ин-1-оны (35b–i)** (общая методика) К охлажденному до 0°C раствору 0.01 моль 1-арилэтанона **34** и 0.01 моль 3-арилпроп-2-иналя **33** 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.

**4-Фенилбут-3-ин-2-он (36)** К 8.00 г (0.347 моль) натриевой фольги в 100 мл абсолютного диэтилового эфира добавляют по каплям 35 г (0.343 моль) фенилацетилена в 75 мл эфира, затем нагревают на водяной бане до растворения натрия и оставляют на ночь. Образовавшуюся суспензию фенилацетиленида натрия в эфире при перемешивании и охлаждении льдом добавляют порциями к 35 г (0.343 моль) к свежеперегнанному уксусному ангидриду, реакционную смесь оставляют на ночь, а затем выливают в 200 г льда. Органический слой отделяют, водную фазу экстрагируют тремя порциями эфира по 40 мл. Органический слой и экстракт объединяют, промывают 150 мл воды, затем 100 мл 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, после чего снова промывают 150 мл воды и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Эфир отгоняют на водяной бане, а остаток перегоняют в вакууме. Получено 18.4 г (37%) 4-фенилбут-3-ин-2-она, т. кип 133–135 °С (21 мм рт. ст.). Литературные данные: т. кип 122–124 °С (12 мм рт. ст.).

**1,5-Диарилпент-1-ен-4-ин-3-оны (15a-h)** (общая методика) К эмульсии 0.63 моль 4-фенилбут-3-ин-2-она **36** и 0.63 моль ароматического альдегида **37** в 60 мл 50% этанола при перемешивании и охлаждении льдом (0–5 °С) добавляют по каплям 3 мл 20% NaOH. После выпадения кристаллов добавляют еще 2 мл раствора щелочи и перемешивают реакционную смесь еще 30 мин. Полученные кристаллы фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из водного EtOH.

**(E)-1,5-Диарил-3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-оны (38a-h)** и **(E)-3-арил-1-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-оны (39a-g)** (общая методика). Раствор 0.02 моль кетона **12** или **13** в 12 мл ДМФА и эквимолярное количество KN<sub>3</sub> перемешивают при комнатной температуре 2 ч. до полного превращения реагентов (ТСХ). Растворитель отгоняют в вакууме, к полученному маслянистому остатку добавляют 8 мл воды и экстрагируют

эфиром. Эфирную вытяжку отделяют, а к водному слою при перемешивании по каплям добавляют разбавленную HCl (1 : 2) до pH 4–5. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат в вакууме (30 мм рт. ст.) при ~90–95 °С.

**4-[3-(4-арил)-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил]-5-фенил-1H-1,2,3-триазолы (40a-e)** (общая методика). Раствор 0.001 моль триазольного халкона **38** и 0.0013 моль гидрохлорида фенилгидразина в 5 мл EtOH кипятят в течение 5-8 ч до полного превращения исходного кетона (ТСХ). Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают 3 мл 30% EtOH и сушат на воздухе, а затем в вакууме (30 мм рт. ст.) при ~90–95 °С.

**4-[3-(4-арил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил]-5-фенил-1H-1,2,3-триазолы (40f-h)** (общая методика). Раствор 0.001 моль триазольного халкона **38** в 2 мл. водного гидразина кипятят 20-30 мин. до полного превращения исходного кетона (ТСХ). Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают 3 мл 20% EtOH и сушат на воздухе, а затем в вакууме (30 мм рт. ст.) при ~90–95 °С.

## ВЫВОДЫ

1. Показано, что (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны и (*E*)-1,5-диарилпент-1-ен-4-ин-3-оны в условиях реакции Хьюсгена взаимодействуют с азидом калия с образованием соответствующих 1,2,3-триазольных аналогов халкона, выход которых достигает 98%.
2. Разработан высокоэффективный двустадийный метод получения азолилзамещенных 1,2,3 триазолов из ениновых кетонов.
3. Современными методами физико-химических анализов установлены особенности молекулярного строения и основные физико-химические свойства впервые синтезированных 1,2,3-триазольных аналогов халконов и 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилзамещенные 1,2,3-триазолов.
4. Получены и обработаны данные по биологической активности. Впервые показано, что полученные на основе винилацетиленовых кетонов 1,2,3-триазолы обладают цитотоксическими свойствами.
5. Разработана принципиальная технологическая схема синтеза азолилзамещенных 1,2,3-триазолов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lauria A., Delisi R., Mingoia F., Terenzi A., Martorana A., Barone G., Almerico A. M. // *Eur. J. Org. Chem.* 2014. – V16. – P. 3289–3306.
2. Oliva C. G., Jagerovic N., Goya P., Alkorta I., Elguero J., Cuberes R., Dordal A. // *ARKIVOC.* 2010. – V2. – P. 127-147.
3. Cheng H., Wan J., Lin M. I., Liu Y., Lu X., Chen J., Tu Z., Cheng Y.-S. E., Ding K. // *J. Med. Chem.* 2012. – V55. – P. 2144-2153.
4. Попков С.В., Коваленко Л.В. № 2434001 (1978). РХТУ. 1980, 34.
5. Pardin C., Roy I., Lubell W. D., Keillor J. K. // *Chem. Biol. Drug Des.* 2008. – V72. – P. 189-196.
6. Pardin C., Pelletier J. N., Lubell W. D., Keillor J. K. *J. // Org. Chem.* 2008. – V73. – P. 5766-5775.
7. Тырков А.Г., Носачев С.В. № 2404978 (2008). АГУ. 2010
8. Abdel-Wahab B. F., Abdel-Latif E., Mohamed H. A., Awad G. E. A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. – V52. – P. 263-267.
9. Nagarajan S., Shanmugavelan P., Sathishkumar M., Selvi R., Ponnuswamy A., Harikrishnan H., Shanmugaiah V. // *Chinese Chem. Lett.* 2014. – V25. – P. 146.
10. Mouysset G., Payard M., Couquelet J., Bastide P., Stenger A., Delhon A. // *Tisneversailles J. Farmaco.* 1990. – V45. – P. 847-851.
11. Huisgen R. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1963. – V2. – P. 565-598.
12. Huisgen R. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1963. – V2. – P. 633-645.
13. Tornøe C.W., Christensen C., Meldal M. // *J. Org. Chem.* 2002. – V67. – P. 3057-3064.
14. Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K.B. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002. – V41. – P. 2596-2599.
15. Himo F., Lovell T., Hilgraf R., Rostovtsev V.V., Noodleman L., Sharpless K.B., Fokin V.V. // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. – V127. – P. 210-216.
16. Rodionov V.O., Fokin V.V., Finn M.G. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005. – V44. – P. 2210-2215.

17. Kristin O., Edmund A.H., Trond V.H. // *Tetrahedron Letters*. 2007. – V48. – P. 2097-2099.
18. Yubo J., Chunxiang K., Qing Y. // *Synlett*. 2009. – N19. – P. 3163–3166.
19. Lu-Yong W., Yong-Xin X., Zi-Sheng Chen., Yan-Ning N., Yong-Min L.. // *Synlett*. 2009. – N9. – P. 1453-1456.
20. Changwei S., Xinyan W., Qun Z., Sheng L., Jichen Z., Yuefei H. // *J. Org. Chem*. 2011. – N76. – P. 6832-6836.
21. Yoichi M. Y., Shaheen M.S., Yasuhiro U. // *J. Am. Chem. Soc*. 2012. – V134. – P. 9285-9290.
22. Steven L., Silvia D. // *J. Org. Chem*. 2011. – V76. – P. 2367-2373.
23. Yuanhing Z., Xiaolong L., Jihui L., Jinying C. // *Org. Letters*. 2012. – N1. – P. 26-29.
24. Верещагин Л.И., Гаврилов Л.Д., Тимова Е.И., Бузилова С.Р., Сушкова Н.В., Максикова А.В. // *ЖОрХ*. 1977. – N1. – С. 235-238.
25. Rasmussen L.K., Boren B.C., Fokin V. V. // *Org. Lett*. 2007. – V9. – N26. – 5337-5339.
26. Zhang L., Xinguo C., Peng X., Herman H., Sun Y., Williams I.D., Sharpless B.K., Fokin V.V., Guochen J. // *J. Am. Chem. Soc*. 2005. –V127. – N46. – P. 15998-15999.
27. Takagi K., Tanaka M., Murakami Y., Morita H., Aotsuka T. // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther*. 1986. –V21. – P. 65.
28. Mandal N.K., SinhaR., Banerjee K.P. // *Chem.Abstr*. 1986. –V4. – P.340.
29. Ankiwala M.D., NaikH.B. // *Chem.Abstr*. 1991. –V4. – P. 816.
30. ShivaramaHolla B., Akberali P.M., Shivananda M.K. // *Il Farmac*. 2000. –V55 – P. 256.
31. Al-Farkh Y.A., Al-Hajjar F.H., Al-Shamali F.S., Hamoud H.S. // *Chem. And Pharm. Bull*. 1979. –V1 – P. 257-261.
32. Kaname T., Masaaki T., Hikari M., Kuniyoshi O., Katsuyuki I., Naoki N., Masayuki O. // *Eur. J. Med. Chem*. 1987. –V22 – P. 239-244.



33. Большедворская Р.Л., Верещагин Л.И. // Успехи химии. 1973. –N3 – С. 513.
34. Десенко С.М., Орлов В.Д. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. Харьков: Фолио, 1998, 148с.
35. Latif N., Mishriky N., Basyouni Yi. // Heterocycles. 1984. – V 2 – P. 459-463.
36. Jun W., Yun F., Zhang J., Shan-Yong C., Xiao-Qi Y. // Tetrahedron. 2011. – V67 – P. 9618-9623.
37. Palaska E., Erol G., Hayat S. // J. Am. Chem. Soc. 1984. – V29 – P. 225.
38. Nitin N.A., Soni P.A. // J. Indian Chem. 2007. – V46B – P. 532-536.
39. Bhat B.A., Puri S.C., Qurishi M. A., Dhar K. L. // Synth.Comm. 2006. – V35 – P. 1135-1139.
40. Верещагин Л.И., Коршунов С.П., Скобликова В.И., Липович Т.В. // ЖОрХ. 1965. – N6 – С. 1089-1093.
41. Верещагин Л.И., Гаврилов Л.Д., Тимова Е.И., Бузилова С.Р., Сушкова Н.В., Максикова А.В. // ЖОрХ. 1975. – N1 – С. 47-51.
42. Лапкин И.И., Андрейчиков Ю.С. // ЖОрХ. 1965. – N2 – С. 2075-2079.
43. Dastrup D.M., Yarp A.H., Weinreb S.M., Henry J.R., Lechleiter A.J. // Tetrahedron. 2004. – V60 – P. 906-910.
44. Верещагин Л.И., Кирилова Л.П., Речкина А.В., Куимова Н.М. // ЖОрХ. 1971. – N5 – P. 907-911.
45. Шостаковский М.Ф., Комаров Н.В., Пухнаревич В.Б., Ярош О.Г. // ЖОХ. 1968. – N38 – С. 2303-2306.
46. Шостаковский М.Ф., Комарова Л.И., Пухнаревич В.Б., Комаров Н.В., Романов В.К. // Изв. АН СССР сер.хим. 1964. – N2. – С. 382-385.
47. Демина М.М., Медведева А.С., Процук Н.И., Вязанкин Н.С. // ЖОХ. 1978. – N48. – С. 1563-1567.
48. Демина М.М., Медведева А.С., Калихман И.Д., Процук Н.И., Вязанкин Н.С. // ЖОХ. 1981. – N51. – С. 366-369.
49. Waldo J.P., Mehta S., Larock R.C. J. // Org. Chem. 2008. – V73. – N17. – P. 6666-6669.
50. Nightingale D., Wadsworth F. // J. Am. Chem. Soc. 1945. – V3. – P. 416-420.

51. Reimlinger H., Vandewalle J. M. // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1968. – V720. – P. 117-122.
52. Denisov G. S., Golubev N. S. // *J. Mol. Struct.* 1981. – V2 – P. 311-315.
53. Ботвинник Е. В., Бландова Н., Кузнецов М. А. *ЖОрХ*. 2001, 37, 446.
54. Голованов А.А., Латыпова Д.Р., Бекин В.В., Писарева В.С., Вологжанина А.В., Докичев В.А. *ЖОрХ*. 2013, 49, 1282.
55. Строганов Н.С. Методики биологических исследований по водной токсикологии. М.: Наука, 1971, 14.
56. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978, 294.
57. Романова М. А., Додонова А. Ш. // *Молодой ученый*. – 2016. – N18. – С. 110-114.
58. Органические растворители. Физические свойства и методы очистки / Вайсберг А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Тупс Э.-М.Ин. Лит., 1958.- с. 520
59. Sheldrick G.M., SADABS v. 2.01, Bruker/Siemens Area Detector Absorption Correction Program. Madison, Wisconsin, USA: Bruker AXS, 1998
60. Spek A.L. *Acta Cryst.* 2009, 148, D65.
61. Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* 2008, 112, A64.
62. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* 2009, 42, 339.