

**МОЛДАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ХИМИИ**

На правах рукописи
УДК: 547.792 544.121.4
544.122.4 544.164/165
632.952

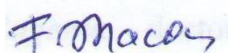
ЗВЯГИНЦЕВА МАРИНА

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ
1-(1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАН-2-ОНОВ**

143.01 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Диссертация на соискание учёной степени доктора химических наук

Научный руководитель:



Макаев Флюр Зайнутдинович,
доктор хабилитат химических наук,
член-корреспондент АНМ

Автор:



Звягинцева Марина

КИШИНЁВ, 2023

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA
INSTITUTUL DE CHIMIE

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 547.792 544.121.4

544.122.4 544.164/165

632.952

ZVEAGHINȚEVA MARINA

SINTEZA ȘI CERCETAREA

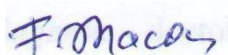
1-(1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)ETAN-2-ONELOR

143.01 – CHIMIE ORGANICĂ

Teză de doctor în științe chimice

Conducător științific:

Macaev Fliur Zainutdin,
doctor habilitat în științe chimice,
membru corespondent al AȘM



Autor:



Zveaghințeva Marina

CHIȘINĂU, 2023

© Zveaghințeva Marina, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ADNOTARE	6
СПИСОК ТАБЛИЦ	9
СПИСОК РИСУНКОВ.....	10
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ	14
ВВЕДЕНИЕ	15
1. АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ 1 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛОВ И ПУТЕЙ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ	21
1.1. Методы получения замещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов циклизацией предшественников.....	21
1.2. Методы получения 1-замещенных-1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов	34
1.3. Выводы по главе 1	51
2. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 1-(1 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАН-2-ОНОВ ЛИНЕЙНОГО СТРОЕНИЯ	52
2.1. Синтез и свойства солей 4-амино-1 <i>H</i> -1,2,4-триазола	52
2.2. Синтез 1-замещенных (1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов.....	58
2.3. Синтез алкил(арил)замещенных (1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов открытой структуры	65
2.4. Методы синтеза и анализа замещенных 1-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов линейного строения.....	75
2.5. Выводы по главе 2	85
3. СИНТЕЗ ФУНКЦИОнализированных веществ гетероциклизацией замещенных (1 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНОВ ГИДРАЗИН-ГИДРАТОМ	86
3.1. Синтез 3,5-дизамещенных-4,5-дигидро-(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	86
3.2. Методы синтеза и анализа продуктов гетероциклизации 1,2,4-триазолилэтан-2-онов	94
3.3. Выводы по главе 3	98
4. СИНТЕЗ 1 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛФУНКЦИОнализированных 2 <i>H</i> -ХРОМЕН-2-ОЛОВ	99
4.1. Синтез алкил/арилзамещённых (1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)хроменолов	99
4.2. Методы синтеза и анализа продуктов гетероциклизации 1,2,4-триазолилэтан-2-онов	112
4.3. Выводы по главе 4	119
5. ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ «СТРУКТУРА-БИОАКТИВНОСТЬ» В РЯДУ СИНТЕЗИРОВАННЫХ АЛКИЛ/АРИЛЗАМЕЩЁННЫХ (1 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАНОНОВ И ПРОДУКТОВ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ.....	120
5.1. Исследование фунгицидной активности полученных соединений	120

5.2. Молекулярный докинг и антибактериальная активность полученных соединений	126
5.3. Исследование активности полученных соединений в отношении фитопатогенных микроорганизмов	129
5.4. Выводы по главе 5	131
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ	132
БИБЛИОГРАФИЯ	135
ПРИЛОЖЕНИЯ	153
<i>Приложение 1</i>	153
<i>Приложение 2</i>	155
ДЕКЛАРАЦИЯ ОБ ОТВЕТСТВЕННОСТИ	157
CV АВТОРА	158

ADNOTARE

**Zveaghințeva Marina, „Sinteza și cercetarea 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor”.
Teză de doctor în științe chimice. Chișinău, Republica Moldova, 2023.**

Structura tezei: Teza constă din introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie ce include 175 de titluri, 2 anexe, 120 de pagini de text de bază, 84 de figuri și 4 tabele. Rezultatele cercetărilor efectuate sunt expuse în 23 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: 1H-1,2,4-triazol, 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onă, 2H-cromen-2-ol, 4,5-dihidro-1H-pirazol, condensare, cuaternizare, 3-fenocylidene oxindole.

Scopul lucrării constă în: cercetarea modalităților de sinteză selectivă a unor noi (1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-one, studiul structurii și proprietăților acestora.

Obiectivele cercetării: elaborarea unor scheme de sinteză simple și eficiente pentru obținerea noilor (1H-1,2,4-triazol-1-il)etanone alchil/aryl-substituite pe baza de 1H-1,2,4-triazol și 2-halo-1-(alchil/aryl)etanone și studiul proprietăților sărurilor de triazoliu; determinarea condițiilor optime pentru obținerea compușilor nesaturați cu o anumită configurație a dublei legături și utilizarea acestora din urmă pentru a construi o legătură carbon-heteroatom a derivaților ciclici; evaluarea relației „*structură-bioactivitate*” în seria de (1H-1,2,4-triazol-1-il)etanone sintetizate alchil/aryl-substituite.

Noutatea și originalitatea științifică: Au fost studiate condițiile de utilizare a clorurii de 4-amino-1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-4H-1,2,4-triazol-1-*iu* și a iodurii de 4-amino-1-metil-4H-1,2,4-triazol-1-*iu* pentru funcționalizarea 3-fenociliden-oxindolilor. A fost dezvoltată și brevetată o metodă stereoselectivă pentru sinteza olefinelor trisubstituite din seria triazolilor în condițiile reacției Knoevenagel.

Problema științifică soluționată. A fost dezvoltată o abordare a unei serii de compuși policiclici cu conținutul de azot și oxigen necunoscuți anterior, care deschide posibilități de modificare structurală dirijată a acestora și extinde domeniul de aplicare a (1H-1,2,4-triazol-1-il)etanone în medicină și agricultură.

Semnificația teoretică. Datele obținute pentru reacția de cicloadiție dipolară și reacția de eliminare completează noile idei teoretice despre reactivitatea cetonelor α,β -insaturate. O nouă metodă eficientă pentru prepararea într-un singur reactor a compușilor care conțin fragmentul 2H-cromen-2-ol și a 4,5-dihidro-(1H-pirazol-1-il)etanonelor izomere este o contribuție importantă la chimia organică.

Valoarea aplicativă. Metodele dezvoltate au constituit baza pentru sinteza selectivă a unei serii mari de derivați (1H-1,2,4-triazol-1-il)etanonei. Folosind 2-*tert*-butil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2H-cromen-2-olul racemic ca exemplu, este prezentată o metodă convenabilă pentru obținerea de substanțe îmbogățite enantiomeric. Analiza dependenței „*structură-proprietate*” a arătat că pentru prima dată substanțele sintetizate au activitate antituberculoză, antibacteriană, fungică care depășește medicamentele cunoscute și prezintă un interes practic pentru tratarea unui număr de patologii, precum și pentru agrochimie în protecția cerealelor cu proprietăți de stimulator de creștere.

Implementarea rezultatelor științifice: Metodele brevetate de sinteză selectivă a derivaților (1H-1,2,4-triazol-1-il)etanonei și-au găsit aplicație în activitățile de cercetare ale Laboratorului de Sinteza Organică al Institutului de Chimie, Moldova, Școala de Farmacie a Universității Aristotel din Salonic, Grecia, Institutul de Cercetare Științifică de Sud, SUA. Datele privind bioactivitatea au scos la iveală substanțe promițătoare pentru studii ulterioare aprofundate la Centrul de Cercetare a Produselor Medicamentale al Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecția Plantelor și Institutul Științific și Practic de Horticultură, Viticultura și Tehnologii Alimentare din Moldova.

АННОТАЦИЯ

Звягинцева Марина, «Синтез и исследование 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов».
Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук. Кишинёв,
Республика Молдова, 2023.

Структура диссертации: диссертация включает введение, 5 глав, общие выводы и рекомендации, библиографию из 175 наименований, 2 приложения, 120 страниц основного текста, 84 рисунков, 4 таблицы. Результаты опубликованы в 23 научных публикациях.

Ключевые слова: 1*H*-1,2,4-триазол, 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-он, 2*H*-хромен-2-ол, 4,5-дигидро-1*H*-пиразол, конденсация, кватернизация, 3-феноцилиден-оксиндол.

Цель научной работы: исследование селективного синтеза новых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, изучение их строения и свойств.

Задачи исследования: разработка простых и эффективных схем синтеза новых алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов на основе 1*H*-1,2,4-триазола и 2-галоген-1-(алкил/арил)этанонов и изучение свойств триазиловых солей; определение оптимальных условий получения непредельных соединений с заданной конфигурацией двойных связей и использование последних для построения связи углерод-гетероатом циклических производных; оценка взаимосвязи «структура-биоактивность» в ряду синтезированных алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов.

Новизна и научная оригинальность работы - изучены условия использования впервые синтезированных 4-амино-1-(3,3-диметил-2-оксобутил)-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум хлорида и 4-амино-1-метил-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум йодида для функционализации 3-феноцилиден-оксиндолов. Разработан и запатентован стереоселективный метод синтеза тризамещённых олефинов триазольного ряда в условиях реакции Кнёвенагеля.

Решенная важная научная проблема - разработан подход к серии ранее неизвестных азот- и кислородсодержащих полициклических соединений, что открывают возможности направленной их структурной модификации, расширяют область применения производных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов в медицине и сельском хозяйстве.

Теоретическая значимость работы - полученные данные по реакции диполярного циклоприсоединения и реакции элиминирования дополняют новые теоретические представления о реакционной способности α,β -ненасыщенных кетонов. Разработанный новый эффективный метод одnoreакторного получения соединений с фрагментом 2*H*-хромен-2-ола и изомерных 4,5-дигидро-(1*H*-пиразол-1-ил)этанонов является существенным вкладом в развитие основ органической химии.

Прикладная значимость работы - разработанные методы легли в основу селективного синтеза большой серии производных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанола. На примере рацемического 2-*трет*-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола показан удобный метод получения энантиомернообогащённых веществ. Анализ зависимости «структура-свойство» показал, что впервые синтезированные вещества обладают антитуберкулезной, антибактериальной, фунгицидной активностью, превышающей известные препараты, и представляют практический интерес как для терапии ряда патологий, так и для агрохимии для защиты колосовых со свойством стимулятора роста.

Внедрение научных результатов. Запатентованные методы селективного получения производных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанола нашли применение в научно-исследовательской деятельности Лаборатории Органического Синтеза Института Химии, Молдовы, Школы Фармации Университета Аристотеля Салонники, Греция, Южного научно-исследовательского института, США. Данные по биоактивности выявили перспективные вещества для дальнейших углубленных исследований в Центре Исследования Медицинских Препаратов Университета Медицины и Фармации «Николае Тестемицану», Института Генетики, Физиологии и Защиты Растений и Научно-практического Института Садоводства Виноградарства и Пищевых Технологий Молдовы.

ANNOTATION

Zveaghintseva Marina, "Synthesis and study of 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ones". Dissertation for the degree of Doctor of Chemical Sciences. Chisinau, Republic of Moldova, 2023.

Dissertation contents: the thesis includes an introduction, 5 chapters, general conclusions and recommendations, a bibliography of 175 titles, 2 annexes, 120 pages of the main text, 84 figures and 4 tables. The results are published in 23 scientific publications.

Keywords: 1*H*-1,2,4-triazole, 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-one, 2*H*-chromen-2-ol, 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole, condensation, quaternization, 3-phenocylidene oxindole.

The goal of the scientific work: study of selective synthesis of new (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ones, study of their structure and properties.

The research objectives: development of simple and efficient schemes for the synthesis of new alkyl/aryl-substituted (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanones based on 1*H*-1,2,4-triazole and 2-halo-1-(alkyl /aryl)ethanones and the study of the properties of triazolium salts; determination of the optimal conditions for obtaining unsaturated compounds with a given configuration of double bonds and the use of the latter to build a carbon-heteroatom bond of cyclic derivatives; evaluation of the "structure-bioactivity" relationship in the series of synthesized alkyl/aryl-substituted (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanones.

The novelty and the scientific originality of the work: the conditions for the use of the first synthesized 4-amino-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-4*H*-1,2,4-triazol-1-ium chloride and 4-amino-1-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-1-ium iodide for the functionalization of 3-phenocylidene oxindoles were studied. A stereoselective method for the synthesis of trisubstituted olefins of the triazole series under the conditions of the Knoevenagel reaction has been developed and patented.

The solved scientific problem. An approach to a series of previously unknown nitrogen- and oxygen-containing polycyclic compounds has been developed, which opens up opportunities for their directed structural modification and expands the field of application of (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanone derivatives in medicine and agriculture.

Theoretical significance of the dissertation. The obtained data on the dipolar cycloaddition reaction and the elimination reaction complement the new theoretical ideas about the reactivity of α,β -unsaturated ketones. The developed new effective method for the one-pot preparation of compounds with a 2*H*-chromen-2-ol fragment and isomeric 4,5-dihydro-(1*H*-pyrazol-1-yl)ethanones is a significant contribution to the development of the fundamentals of organic chemistry.

Applicative value of the dissertation: The developed methods formed the basis for the selective synthesis of a large series of (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanone derivatives. Using racemic 2-*tert*-butyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2*H*-chromen-2-ol as an example, a convenient method for obtaining enantiomerically enriched substances is shown. Analysis of the "structure-property" dependence showed that for the first time the synthesized substances have anti-tuberculosis, antibacterial, fungicidal activity exceeding the known drugs and are of practical interest for the treatment of a number of pathologies, as well as agrochemistry for the protection of cereals with the property of a growth stimulator.

Implementation of the scientific results: Patented methods for the selective synthesis of derivatives of (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanone have found application in the research activities of the Laboratory of Organic Synthesis of the Institute of Chemistry, Moldova, the School of Pharmacy of the Aristotle University of Thessaloniki, Greece, Southern Scientific research institute, USA. The data on bioactivity revealed promising substances for further in-depth studies at the USMF "Nicolae Testemitanu", the IGFP and the Scientific and Practical Institute of Horticulture, Viticulture and Food Technologies of Moldova.

СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 5.1. Сравнительная фунгицидная активность веществ 138, 139, 140, 170a, 170b, 170c, 171, 172a, 164, кетоконазола и бифоназола (в мМ).....	121
Таблица 5.2. Прогнозирование токсичности с помощью программы Protox соединений 139, 148, 158.....	122
Таблица 5.3. Сравнительная фунгицидная активность соединений 174-176, систем 177-180, кетоконазола и бифоназола и нистатина (в мМ).....	124
Таблица 5.4. Сравнительная антибактериальная активность веществ 138- 140, ампицилина и хлорамфеникола (в мМ).....	127

СПИСОК РИСУНКОВ

Рис. 1.1. Синтез 1,5-диарилзамещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов	22
Рис. 1.2. Синтез триарил(гетероарил)замещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	23
Рис. 1.3. Синтез 3-азолилзамещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	24
Рис. 1.4. Синтез 5-изоникотинилзамещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	24
Рис. 1.5. Синтез 5-дигидроимидазооксазепинзамещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	25
Рис. 1.6. Синтез 3-арилзамещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	26
Рис. 1.7. Синтез аналогов комбретастина А-4.....	27
Рис. 1.8. Синтез 1,5-диарил-3-алкилзамещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	28
Рис. 1.9. Синтез 5-винилзамещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	29
Рис. 1.10 Синтез 3-арилзамещенных 1-(β -D-глюкозаминил)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	30
Рис. 1.11. Синтез 3-(β -D-глюкопиранозил)-5-замещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	30
Рис. 1.12. Синтез 3-нитроаминозамещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	31
Рис. 1.13. Синтез 3,5-диаминозамещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	32
Рис. 1.14. Синтез 3,5-диамино(пиридин-2-ил)замещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	33
Рис. 1.15. Синтез замещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов в условиях реакции Сузуки.....	34
Рис. 1.16. Синтез монозамещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов из диарилхлорметанов.....	35
Рис. 1.17. Синтез замещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазилазетидин-2-онов.....	36
Рис. 1.18. Синтез пиримидинзамещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	37
Рис. 1.19. Синтез нитротриазилацетамидов.....	38
Рис. 1.20. Синтез триазилацетамидов и триазилилсульфонамидов.....	39
Рис. 1.21. Синтез триазилацетамидов и триазилилсульфонамидов.....	40
Рис. 1.22. Синтез триазиламинотиазолов.....	41
Рис. 1.23. Синтез аналогов препарата летрозол.....	42
Рис. 1.24. Синтез бензофуранфункционализированных аналогов летрозол.....	43
Рис. 1.25. Синтез циклогексилпиперазинзамещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	44
Рис. 1.26. Синтез итраконазола.....	45
Рис. 1.27. Синтез гидроксипиперазинилтриазолов.....	45
Рис. 1.28. Синтез феноксиалкил(оксо)замещенных триазолов.....	46
Рис. 1.29. Синтез пиазолилметилзамещенных триазолов.....	47
Рис. 1.30. Синтез 1 <i>H</i> -1,2,4-триазилилтазол-2-илацетамидов.....	48
Рис. 1.31. Синтез солей 1-фенил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазола.....	49
Рис. 1.32. Синтез 1,4-диалкилзамещенных 1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов.....	50

Рис. 2.1. Синтез 1-амино-4-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-4-иум йодида.....	53
Рис. 2.2. Синтез 4-амино-1-(3,3-диметил-2-оксобутил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-иум хлорида.....	54
Рис. 2.3. Синтез замещенных оксиндолов с участием солей аминотриазола.....	55
Рис. 2.4. Кристаллическая структура соединения 133.....	56
Рис. 2.5. Возможный механизм реакции образования замещенных оксиндолов.....	57
Рис. 2.6. Кристаллическая структура соединения 134.....	58
Рис. 2.7. Синтез 3,3-диметил-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-она.....	59
Рис. 2.8. Синтез 4-метил-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-она.....	60
Рис. 2.9. Синтез (Z)-4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-она.....	60
Рис. 2.10. Синтез (Z)-5-метил-1-(4-нитрофенил)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4- триазол-1-ил)гекс-1-ен-3-она.....	61
Рис. 2.11. Кристаллическая структура соединения 139.....	62
Рис. 2.12. (Z)-1-(2,4-дихлорфенил)-4,4-диметил -2-(1 <i>H</i> -1,2,4- триазол-1-ил)пент -1-ен-3-она.....	63
Рис. 2.13. Синтез 1-(4-Метоксифенил)-4,4-диметил-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-онов.....	64
Рис. 2.14. Синтез (E)-1-(4-(Диметиламино)фенил)-4,4-диметил-2-(1 <i>H</i> -1,2,4- триазол-1-ил)пент-1-ен-3-онов.....	64
Рис. 2.15. Синтез (Z)-3-(2-гидроксифенил)-1-фенил-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-3-она.....	65
Рис. 2.16. (Z)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-1-фенил-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она	66
Рис. 2.17. Синтез 2-хлорфенил-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она	67
Рис. 2.18. (Z)-1-(4-хлорфенил)-3-(4-гидроксифенил-3-ил)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она.....	68
Рис. 2.19. Синтез нитрофенолфункционализированного триазола.....	69
Рис. 2.20. (Z)-1-(4-хлорфенил)-3-(4-гидроксифенил-3-ил)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она.....	69
Рис. 2.21. (Z)-3-(2-Гидрокси-5-нитрофенил)-1- <i>пара</i> -толил-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она	70

Рис. 2.22. Синтез (Z)-1-(2,4-дихлорфенил)-3-(2-гидроксифенил)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-3-она.....	70
Рис. 2.23. Синтез нитродихлорфенилфункционализированных триазолов.....	71
Рис. 2.24. Кристаллическая структура соединения 153.....	72
Рис. 2.25. Синтез трихлорфенилфункционализированных триазолов.....	73
Рис. 2.26 (Z)-3-(5- <i>трет</i> -бутил-2-гидроксифенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он.....	74
Рис. 2.27. Синтез ди- <i>трет</i> -бутилфенолфункционализированного триазола.....	74
Рис. 3.1. Синтез дигидропиразолил функционализированного триазола.....	86
Рис. 3.2. Синтез NH-функционализированного дихлорфенилпиразолил-триазола...	87
Рис. 3.3. Схема синтеза получения соединений 161 а-с.....	88
Рис. 3.4. Синтез дихлорфенилпиразолилфункционализированного триазола.....	90
Рис. 3.5. Синтез NH-функционализированных пиразол(ил)триазолов.....	91
Рис. 3.6. Синтез 2,4-дихлорфункционализированных пиразол(ил)триазолов.....	92
Рис. 3.7. Синтез фенолфункционализированных пиразол(ил)триазолов.....	93
Рис. 3.8 Кристаллическая структура соединения 165а.....	94
Рис. 4.1. Синтез 6-метилфункционализированного 2 <i>H</i> -хромен-2-ола.....	99
Рис. 4.2. Синтез 8-метилфункционализированного 2 <i>H</i> -хромен-2-ола.....	100
Рис. 4.3. Синтез С6 метоксифункционализированного 2 <i>H</i> -хромен-2-ола.....	101
Рис. 4.4. Синтез С8 метоксифункционализированного 2 <i>H</i> -хромен-2-ола.....	101
Рис. 4.5. Синтез С-6 замещенных 2 <i>H</i> -хромен-2-олов.....	102
Рис. 4.6. Синтез <i>трет</i> -бутил-8-метилзамещенного 2 <i>H</i> -хромен-2-ола.....	104
Рис. 4.7. Синтез С-7 фенилзамещенного 2 <i>H</i> -хромен-2-ола.....	106
Рис. 4.8. Синтез <i>трет</i> -бутилзамещенного 2 <i>H</i> -хромен-2-ола.....	106
Рис. 4.9. Результаты рентгеноструктурного анализа соединения 174.....	107
Рис. 4.10. Структура дегидроабиетеновой кислоты 175.....	107
Рис. 4.11. Кристаллическая структура со-кристалла 176.....	108
Рис. 4.12. Сравнительный анализ ИК-спектров соединений 174-177.....	109
Рис. 4.13. Сравнительный анализ ИК-спектров β -ЦД и систем 178, 179, 180.....	111
Рис. 5.1. Молекулярный докинг взаимодействия вещества 139 в ланостерол-14- α -деметилазе <i>C. albicans</i> (CYP51ca).....	126
Рис. 5.2. Молекулярный докинг взаимодействия вещества 139 в <i>Escherichia coli</i>	126

Рис. 5.3. Молекулярный докинг взаимодействия кетоконазола в ланостерол-14- α -деметилазе <i>Candida albicans</i> (CYP51ca).....	127
Рис. 5.4. Сравнительный молекулярный докинг взаимодействия вещества 139 (синий цвет) и хлоробиоцин (желтый цвет) в <i>Escherichia coli</i> DNA Gyrase.....	129

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

Ac – ацетил	NOESY – ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера
Ar – арил	Ph – фенил
Bu – бутил	<i>p</i> -TSA- <i>n</i> -толуолсульфоновая кислота
Cetyl bromide - 1-бромгексадекан	R – радикал
Chiral HPLC – хиральная колоночная хроматография	SOCl ₂ – тионилхлорид
Cu(OAc) ₂ – ацетат меди (II)	ТГФ- тетрагидрофуран
COSY - корреляционная спектроскопия	ДМСО – диметилсульфоксид
DBU – диазабициклоундецен	ИК – инфракрасный
DIAD – диизопропил азодикарбоксилат	РСА – рентгеноструктурный анализ
DIPEA – диизопропилэтиламин	ТМС – тетраметилсилан
DMA- <i>N,N</i> -диметилацетамид	ТСХ – тонкослойная хроматография
DMAP - 4-диметиламинопиридин	м.д. – миллионная доля
ДМФА – <i>N,N</i> -диметилформамид	δ _H – химический сдвиг ЯМР ¹ H
EDC·HCl - 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид	δ _C – химический сдвиг ЯМР ¹³ C
Et – этил	ν – частота излучения/поглощения
eq – эквивалент	кат. – катализатор
HATU – 2-(7-аза-1 <i>H</i> -бензотриазол-1-ил) - 1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат	T _{комн} – комнатная температура
HOBT - гидроксibenзотриазол	T _{кип} – температура кипения
β-ЦД - β-циклодекстрин	т. пл. – температура плавления
<i>i</i> – <i>изо</i> -	с – синглет
Me – метил	д – дублет
NBS – <i>N</i> -бромсукцинимид	т – триплет
NMBC – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия	к – квартет
HSQC – гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия	м – мультиплет
	дд – дублет дублетов
	тд – триплет дублетов
	уш.с. – уширенный синглет
	экв. – моль-эквивалент
	ЯМР - ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и значимость темы

Известно, что при образовании структурной комбинации органических веществ с участием гетероциклических соединений возникают различные типы молекулярных взаимодействий. Эти взаимодействия обуславливают уникальные свойства, проявляющиеся как в их специфичной реакционной способности, так и в области практического использования. Исследования 1,2,4-триазолов обусловлены их широким распространением, как среди синтетических, так и природных веществ. С каждым годом применение производных 1,2,4-триазола увеличивается как в медицинской практике (противогрибковые, противовирусные, противоопухолевые, анксиолитики и седативные препараты), так и в сельском хозяйстве в качестве системных фунгицидов росторегулирующих препаратов. Среди них следует отметить группу *N*-винил-1,2,4-триазолов. Исследования показали, что данная группа веществ обладает как высокими фунгицидными свойствами, так и роста-регулирующей активностью. Стратегия синтеза данной группы соединений основана на последовательности превращений 1,2,4-триазол→триазилил кетон→реакция конденсации с производными ароматических альдегидов, в результате получения конечного продукта: алкил-, арил-*N*-винил-триазилил кетонов. Приведенная последовательность реакций позволила установить, что данная схема пригодна для получения целевых веществ с хорошими выходами.

Ранее, в литературе появились данные, что производные 1,2,4-триазола, наряду с противогрибковыми свойствами, могут проявлять и противобактериальную активность и могут быть использованы как для человека, так и для растений. Следовательно, поиск новых соединений этого ряда является перспективным. Для триазольных производных являются характерны хорошая растворимость и высокая активность при низкой концентрации.

Характерной особенностью химии замещенных 1*H*-1,2,4-триазолов является большое разнообразие методов их получения, структур и, соответственно, свойств, включая и биологическую активность. В этой связи актуальной задачей является разработка удобных и эффективных методов синтеза как известных 1*H*-1,2,4-триазолов, так и их новых производных. Уникальность этих соединений связана с наличием в их молекуле нескольких реакционных центров. Это позволяет вовлекать их в многочисленные превращения,

приводящие к широкому спектру полифункциональных продуктов алифатического и гетероциклического рядов.

Помимо широких синтетических и прикладных перспектив алкил/арилзамещённые (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-оны можно рассматривать как удобные объекты для изучения ряда теоретических проблем: взаимное влияние замещённой группы и 1*H*-1,2,4-триазольного цикла, реакционная способность и хемоселективность, реакции замещения, перегруппировки и присоединения. Этим определяется актуальность темы настоящего исследования.

Данная работа была выполнена в Лаборатории Органического Синтеза Института Химии и являлась частью научных исследований в рамках следующих проектов:

1. Проект прикладных исследований «Гибридные материалы, функционализированные карбоксильными группами, на основе растительных метаболитов с активностью против патогенов человека и вредителей сельского хозяйства» № 20.80009.5007.17 в рамках государственной программы 2020-2023 г.
2. Институциональный проект прикладных исследований «Вода как среда для конструирования химиотерапевтических веществ» № 15.817.02.17А. 2015-2018 г.
3. Институциональный проект фундаментальных исследований «Исследования структурного и стереоселективного синтеза полифункциональных органических соединений, в том числе азотсодержащих, с различными полезными свойствами для фармацевтики и сельского хозяйства» № 11.817.08.20F. 2011-2014 г.
4. Международный билатеральный проект прикладных исследований «Синтез и оценка *in vitro* / *in vivo* новых конъюгатов с антимикробной активностью». №16.80013.5007.05/Ro. Программа научно-технического сотрудничества между Академией наук Молдовы и Национальным управлением по научным исследованиям и инновациям в Румынии (ANCSI) 2016-2018 г.

Цель работы:

Целью данной работы является разработка методов синтеза новых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, изучение их строения и свойств.

Основные задачи работы:

В соответствии с поставленной целью диссертационной работы, были определены следующие задачи:

- разработка простых и эффективных схем синтеза новых алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов на основе 1*H*-1,2,4-триазола и 2-галоген-1-(алкил/арил)этанонов;
- изучение реакции взаимодействия синтезированных алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов с ароматическими альдегидами в условиях реакции Кнёвенагеля;
- разработка путей синтеза и изучение свойств солей алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов;
- определение оптимальных условий получения непредельных соединений с заданной конфигурацией двойных связей и использование последних для построения связи углерод-гетероатом циклических производных в реакциях присоединения, элиминирования и солеобразования;
- получение гибридных материалов с участием 2-*трет*-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола, дегидроабиетиновой кислоты и β -циклодекстрина;
- оценка взаимосвязи «структура-биоактивность» в ряду синтезированных алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов.

Гипотеза исследования

Исследования данной работы основывались на предполагаемой возможности селективного получения производных алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов, отличительной структурной особенностью которых является наличие активированной метиленовой группы, сопряженной с карбонильной функцией, последняя взаимодействуя со спиртами может образовать полукетали с последующим образованием карбокатионов асимметричного атома углерода. С другой стороны взаимодействие четвертичных солей (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов с депротонированным 3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-оном может привести к образованию реакционноспособного пинаколинового карбокатиона либо катиона NH_2^+ , что в итоге откроет новый путь к замещённым индолин-2-онам. Реакция сопряженного присоединения гидразин-гидрата в зависимости от среды может привести к продуктам циклоприсоединения и сопровождаться реакцией отщепления по механизму

бимолекулярного элиминирования E_2 с образованием наиболее замещенного алкена (правило Зайцева) или расщеплением четвертичных аммониевых оснований, с образованием наименее замещенного алкена (правило Гофмана). Что позволит получить новые соединения, содержащие фрагменты нескольких биологически активных классов, таких как 1*H*-1,2,4-триазолы и 1*H*-пиразолины. В настоящее время перспективным является направление применение двух или трехкомпонентных смесей, которые при совместном использовании усиливают эффект смеси в сравнении с эффектом исходными. Получение комплексов с циклодекстринами позволяет изменить физико-химических свойства, в том числе растворимость, и биодоступность различных классов биологически активных соединений. В результате комплексообразования повышается точность дозировки и гомогенность распределения соединений в готовом продукте при переводе в порошкообразную форму. Что обеспечивает высокую эффективность действующего вещества при минимальном его содержании в комплексе.

Обзор и обоснование выбранных методов исследования

В ходе выполнения работы применялись методы тонкого органического синтеза, определяемые целями и задачами как по изучению селективности реакции алкилирования 1*H*-1,2,4-триазола при получении соответствующих производных с фрагментами алкил/арилэтан-2-онов, так и по развитию методологии одnoreакторного синтеза новых полициклических гетеросистем на их основе в условиях реакции Кнёвенагеля. Расширение области применения β -циклодекстрина и дигидроабетиновой кислоты, в сочетании с синтезированными (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонами для получения микро- и наноразмерных гибридных материалов с целью изучения взаимосвязи между структурой и биологической активностью.

Для контроля за ходом реакции использовалась ТСХ. Синтезированные алкил/арилзамещённые (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этаноны выделялись колоночной хроматографией и перекристаллизацией. Для установления структуры и определения чистоты химических соединений применялся ряд физико-химических методов анализа, таких как инфракрасная спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Краткое описание работы

В ВВЕДЕНИИ изложены обоснование актуальности темы исследования, цель и основные задачи работы, гипотеза исследования, обзор и обоснование выбранных методов исследования, краткое содержание работы.

АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ 1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ И ПУТЕЙ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ. Глава посвящена литературному обзору стратегии синтеза замещенных 1*H*-1,2,4-триазолов и путей их превращений, опубликованных в книгах и научных журналах. Глава состоит из двух параграфов. В первом параграфе сравниваются методы получения замещенных 1*H*-1,2,4-триазолов циклизацией предшественников. Во втором параграфе обсуждаются методы получения и свойства 1-замещенных-1*H*-1,2,4-триазолов и выводы по главе.

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 1-(1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАН-2-ОНОВ ЛИНЕЙНОГО СТРОЕНИЯ. Данная глава состоит из четырех параграфов. Первый параграф посвящен синтезу и изучению свойств солей 4-амино-1*H*-1,2,4-триазола. Второй параграф посвящен данным собственных исследований по синтезу 1-замещенных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов. В третьем параграфе обсуждаются результаты по синтезу арилзамещенных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов открытой структуры, а четвертый параграф посвящен методам синтеза и анализа замещенных 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов линейного строения и выводам по главе.

СИНТЕЗ ФУНКЦИОналиЗИРОВАННЫХ ВЕЩЕСТВ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ (1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНОВ ГИДРАЗИН-ГИДРАТОМ. В главе представлены результаты исследований по сравнительному синтезу функционализированных веществ гетероциклизацией замещенных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-онов гидразин-гидратом в этаноле и уксусной кислоте. Во втором параграфе третьей главы приведены методы синтеза и анализа продуктов гетероциклизации 1,2,4-триазолилэтан-2-онов.

СИНТЕЗ 1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛФУНКЦИОналиЗИРОВАННЫХ 2*H*-ХРОМЕН-2-ОЛОВ. Глава посвящена обсуждению собственных результатов по синтезу 1*H*-1,2,4-триазолфункционализированных 2*H*-хромен-2-олов в условиях реакции Кнёвенагеля, а также методам синтеза и анализа продуктов гетероциклизации 1,2,4-триазолилэтан-2-онов и выводы по главе.

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ «СТРУКТУРА-БИОАКТИВНОСТЬ» В РЯДУ СИНТЕЗИРОВАННЫХ АЛКИЛ/АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ (1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-

ИЛ)ЭТАНОНОВ И ПРОДУКТОВ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ. Глава включает результаты оценки взаимосвязи «структура-биоактивность» в ряду синтезированных алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов и продуктов их превращений, а также выводы.

1. АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ 1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ И ПУТЕЙ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ

Производные 1,2,4-триазола стали предметом изучения многих исследовательских групп благодаря широкому спектру области применения. Как следствие, число публикаций по их синтезу и химическим превращениям в последние десятилетия значительно возросло, что нашло отражение в ряде обзорных работ [1-16].

Основная стратегия получения веществ ряда 1,2,4-триазола сводится к выделению из природных источников [17-23], синтез ациклических предшественников [24-50], либо функционализация самого 1*H*-1,2,4-триазола и дальнейшая трансформация полученных веществ [50-65, 71-80, 83-97]. В приведенном обзоре анализ литературных данных будет начата с синтеза ациклических предшественников в подходе к замещенным 1*H*-1,2,4-триазолам.

1.1. Методы получения замещенных 1*H*-1,2,4-триазолов циклизацией предшественников

В литературе описано несколько способов построения замещенных 1*H*-1,2,4-триазолов. Так в работе [24] авторами группы Yihua Chen показано, что взаимодействие ароматических и пиридин карбоновых кислот **1** с имидами в мягких условиях ведет к образованию амидов **2**, циклизуемых в 1,5-диарил(гетерарил)-3-алкилзамещенные 1*H*-1,2,4-триазолы **3** с выходом 45-78%. С целью поиска веществ с антиметастатическим действием при раке поджелудочной железы авторами проведена трансформация карбометоксильной группы в амидную согласно приведенной схемы. Природа заместителя R¹, R² практически не влияла на выход 3-метилзамещенных триазолов **4a-d** (51%, 48%, 50%, 52%). Наличие гетероатома негативно повлияло на образование веществ **4e-g**, что нашло отражение в выходах, которые составили 42%, 40% и 45%, соответственно. Увеличение длины линкера на одну метиленовую группу по сравнению с триазолами **4c, 4d** привело к незначительному увеличению выхода гомологов **4h, 4i** (54% и 53%). Эта тенденция (выход 60%) сохранилась в случае соединения **4k** у которого длина линкера увеличена на две метиленовые группы. Авторами показано, что замена одной метиленовой группы на эфирную функцию, в том числе и ее различное местоположение в заместителе R¹ ведет к снижению выхода продуктов **4l** (48%), **4m** (44%). Дальнейшее увеличение длины линкера в веществе **4n** практически не повлияло на выход (62%) в сравнении с таковым у соединения **4k** (60%). Также установлено, что природа заместителя

в 3-ем положении существенным образом влияет на выход конечных продуктов **4o-s**. В случае изопропильного и циклопропильного радикала выходы не превысили 30-35%. Самый высокий выход (63%) в этой серии триазолов установлен для этильного производного **4p**, тогда как для пропильного он не превысил 49%, а для продукта **4o** выход составил 51%. Не было отмечено значительной разницы в выходах целевых триазолов **4u-4y** (44%, 48%, 41%, 42%, тогда как для продукта **4t** выход составил 60%.

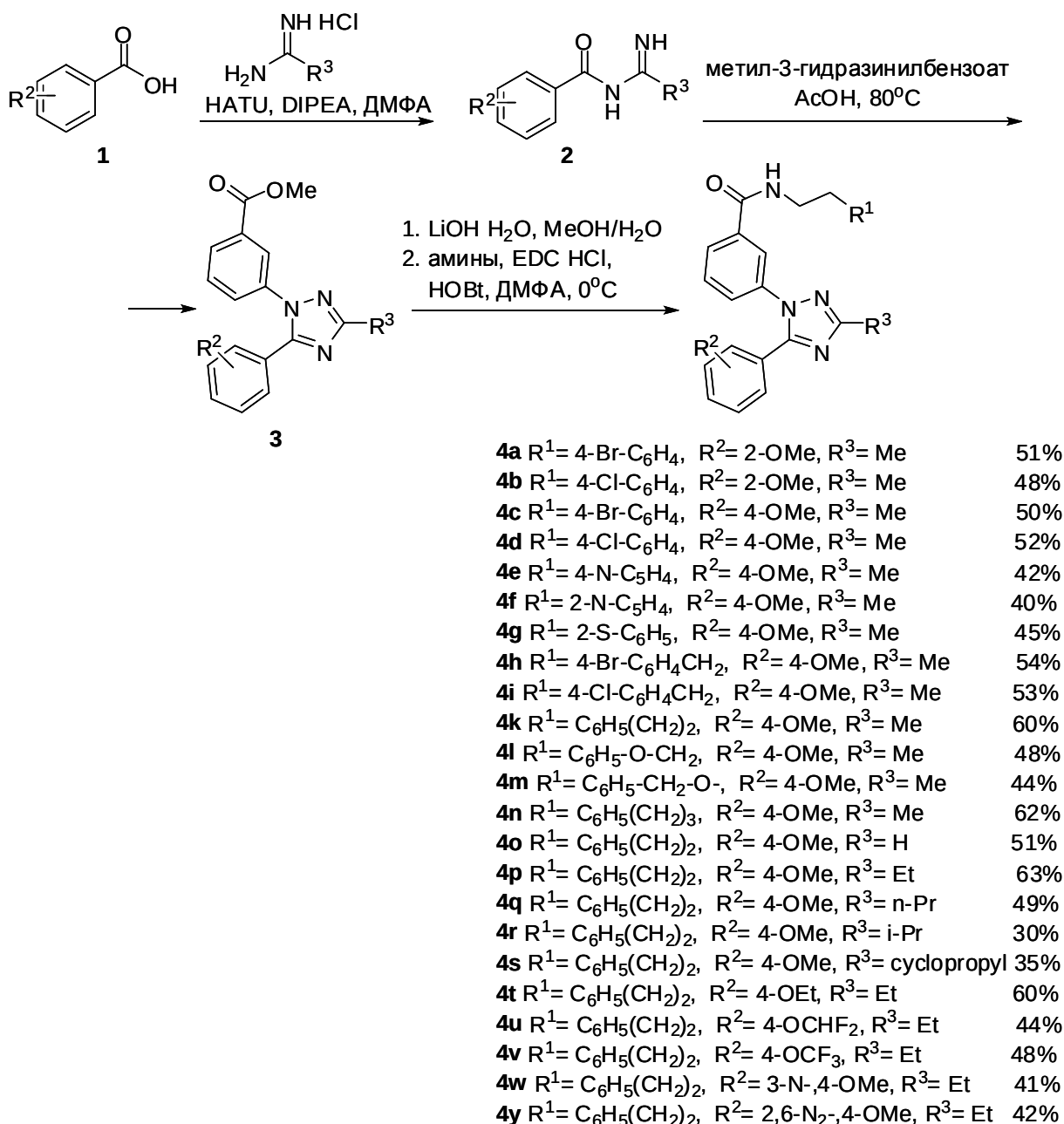


Рис. 1.1. Синтез 1,5-диарилзамещенных 1H-1,2,4-триазолов

Соединение **4y**, показавшее высокую антиметастатическую активность при раке поджелудочной железы, связывается с миоферлином, который является мишенью при терапии злокачественных опухолей.

С целью разработки метода синтеза веществ с люминисцентными и биологическими свойствами авторами Murali M. G. и Tharmalingam P. исследовалась реакция сочетания бис-гидрозонов **5** при температуре 60°C, с последующим окислением кислородом воздуха при комнатной температуре в присутствии 10 моль% Cu(OAc)₂ H₂O [25].

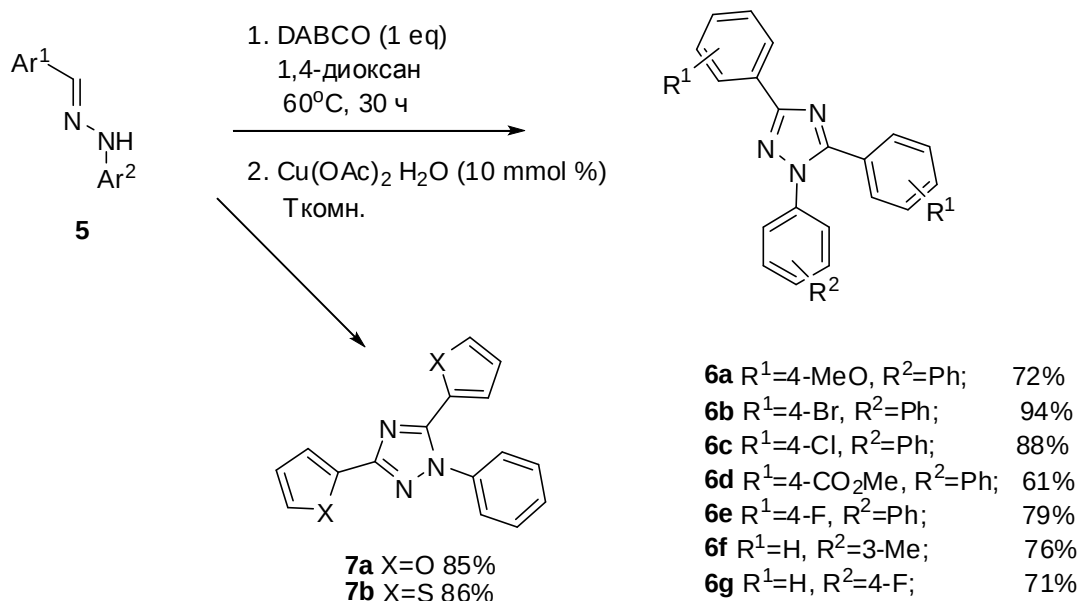


Рис. 1.2. Синтез триарил(гетероарил)замещенных 1H-1,2,4-триазолов

Целевые триарилзамещенные 1H-1,2,4-триазолы **6a-g** были выделены с выходом от 61% до 94%. Данный подход позволяет синтезировать и фуранил- и тиофенил функционализированные производные триазола. Выходы 3,5-ди(фуранил-2-ил)-1-фенил-1H-1,2,4-триазола **7a** и 1-фенил-3,5-ди(тиофен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол **7b** составили 85% и 86%, соответственно.

Внутримолекулярная циклизация доступных N-формил-1H-азолил-1-карбоксамидразонов **8a-e** в кипящем ДМФА в течении 1 часа ведет к образованию 3-азолилфункционализированных 1H-1,2,4-триазолов **9a-d** с высокими выходами была изучена группой исследователей под руководством Бунева А.С. [26].

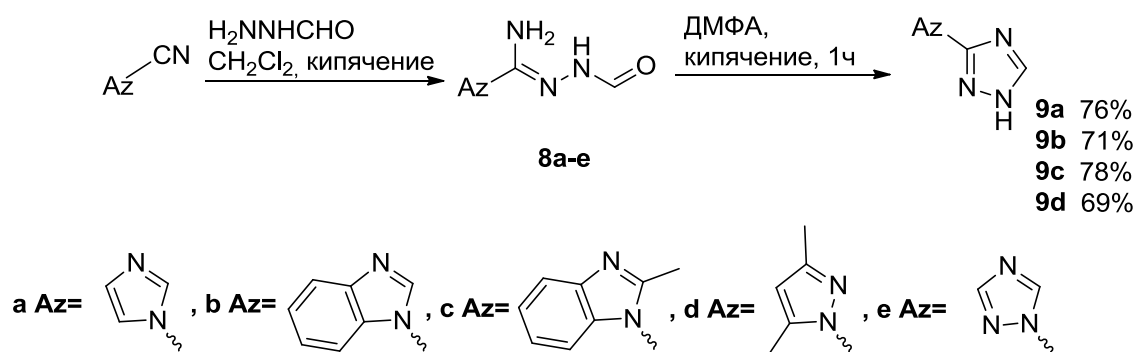


Рис. 1.3. Синтез 3-азолилзамещенных 1H-1,2,4-триазолов

Авторами отмечено, что этот метод не позволил синтезировать 3-триазолфункционализированный триазол из линейного вещества **8e**. Образовалась смесь веществ, в которой целевой продукт не был обнаружен.

Для синтеза пиридилзамещенных 1H-1,2,4-триазолов предложено исследователями Tomohiro Okawa и другими исходить из изоникотинонитрила **10** [27].

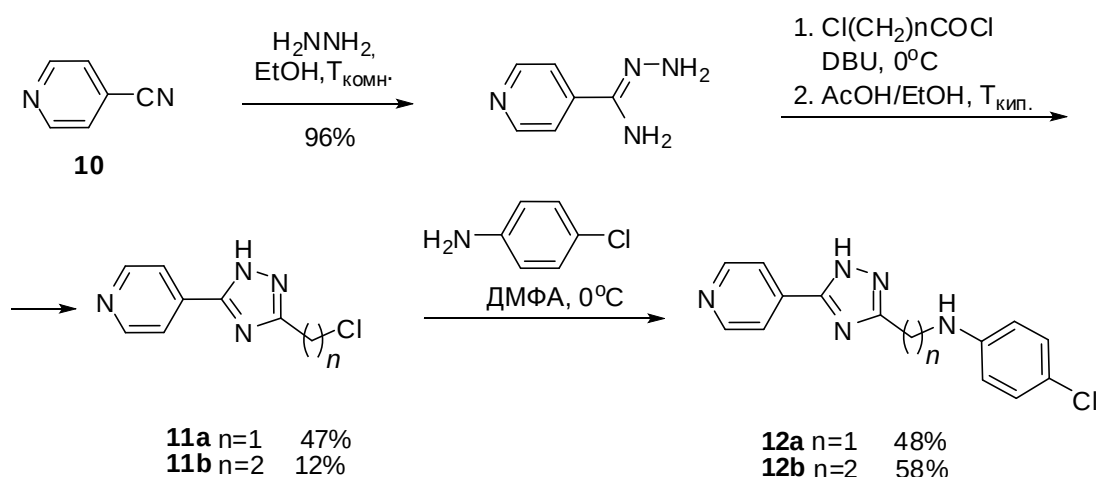


Рис. 1.4. Синтез 5-изоникотинилзамещенных 1H-1,2,4-триазолов

Лимитирующей стадией данного синтеза является реакция циклизации амидов монохлоруксуской и монохлорпропионовой кислот, что нашло отражение в выходах 4-(3-(хлорометил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиридина **11a** (47%) и 4-(3-(2-хлорэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиридина **11b** (12%). Взаимодействие синтезированных хлоридов с 4-хлоранилином проходит в мягких условиях с образованием замещенных производных триазола **12a,b**. Для вещества **11a** *in vitro* установлено свойство сильнодействующего и

селективного ингибитора β -адренергической передачи сигналов, что ставит его в ряд препарата-кандидата для терапевтического лечения сердечной недостаточности.

В качестве ключевого фрагмента для синтеза ингибиторов фосфоинозитид-3-киназы (P13K) первого класса изоформы P13K α авторами Neffron T.P. и другими выбран 1-изопропил-1*H*-1,2,4-триазол **13** полученный циклизацией изопропилгидразина кипячением в формамиде [28].

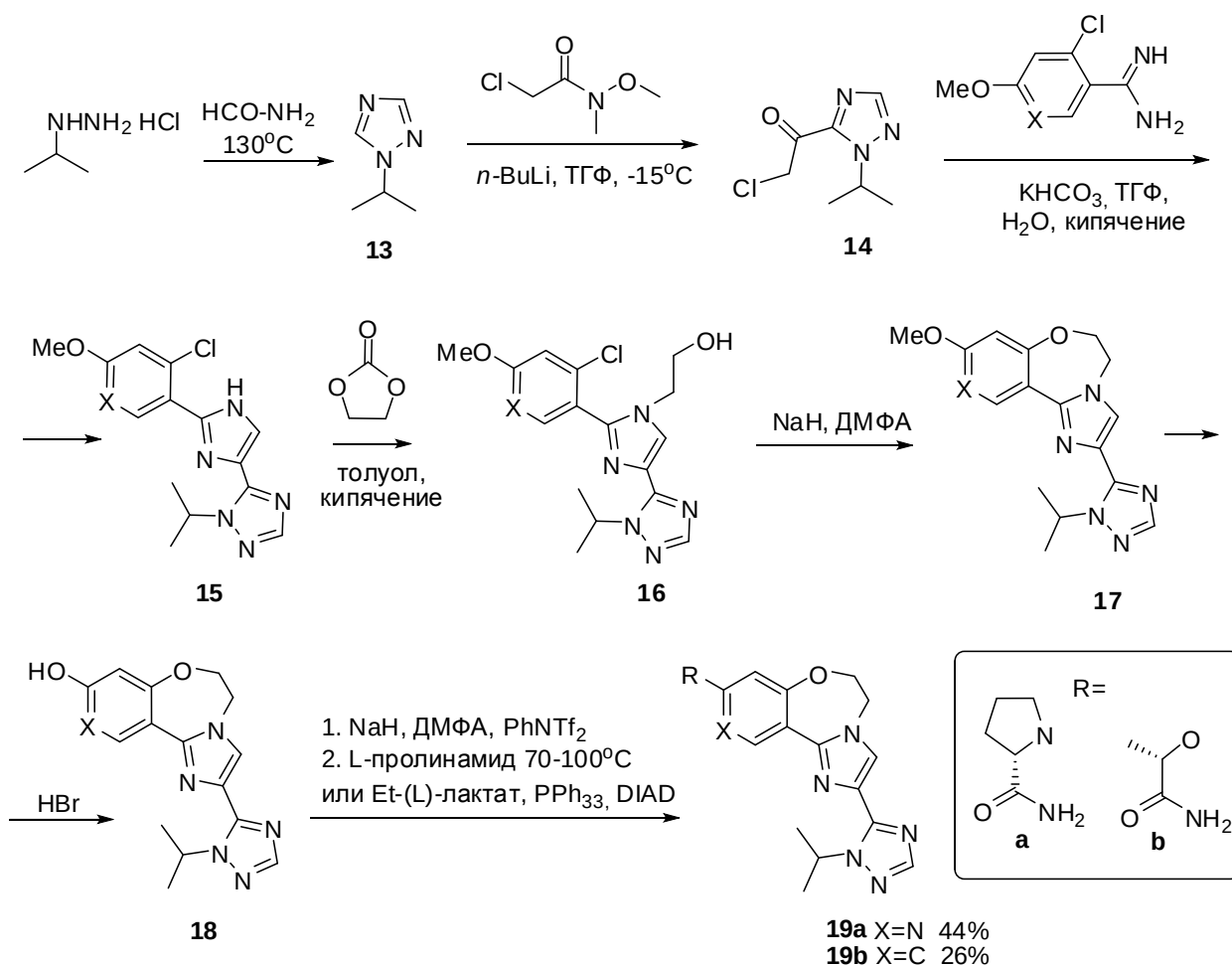


Рис. 1.5. Синтез 5-дигидроимидазооксазепинзамещенных 1*H*-1,2,4-триазолов

Для построения дигидроимидазооксазепинового радикала первоначально проведено алкилирование в положение 5 триазола **13**. Хлорметилкетон **14** вовлекается в реакцию циклизации с образованием имидазолилфункционализированных триазолов **15**. Внутримолекулярная циклизация этанолов **16** ведет к трициклическим производным **17**, которые при обработке с бромистоводородной кислотой дают фенолы **18**. Последние соединения были вовлечены в различные реакции с участием фенольной группы с образованием большой серии производных, среди которых следует отметить (*S*)-1-(2-(1-

изопропил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*d*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбокамид **19a** (выход 44%).

Для синтеза карбоаналога (S)-2-(2-(1-изопропил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидробензо[*f*]имидазо[1,2-*d*][1,4]оксазепин-9-илокси)пропанамид **19b** (выход 26%) авторы использовали реакцию Мицунобу [29-31].

Разработан высокоэффективный метод синтеза 3-арилзамещенных 1*H*-1,2,4-триазолов из амидов бензойных кислот **20a-j** авторами Guirado A. и другими [32].

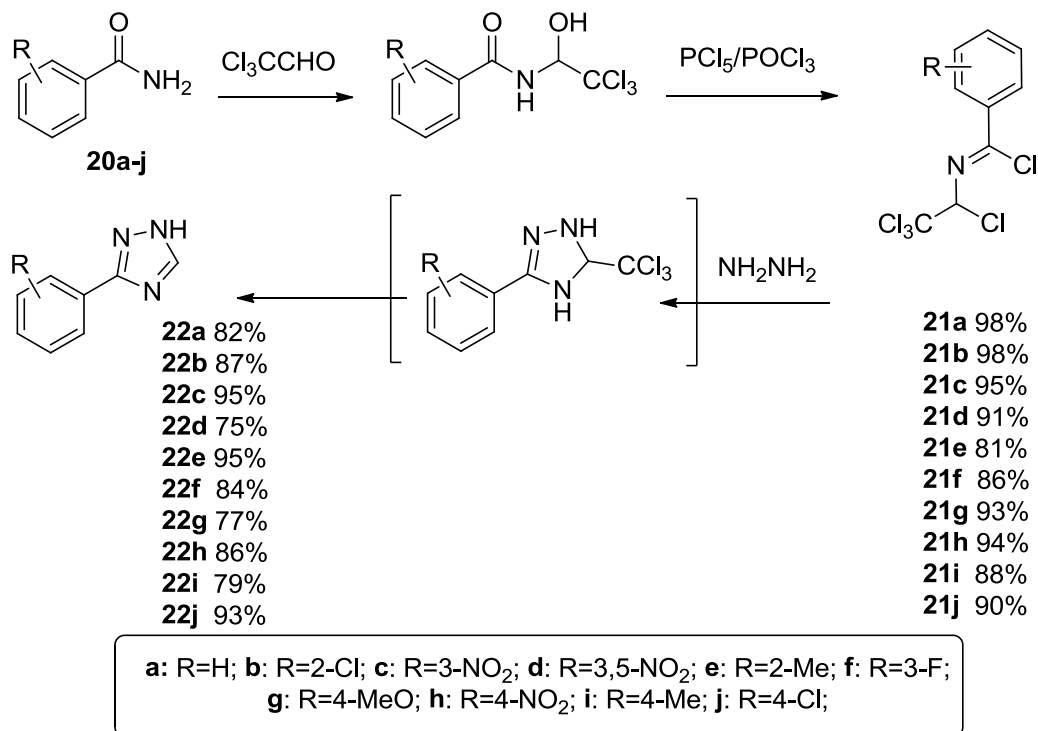


Рис. 1.6. Синтез 3-арилзамещенных 1*H*-1,2,4-триазолов

Схема синтеза включает первоначальное приготовление хлорамидов, которые при взаимодействии со смесью $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ дают соответствующие *N*-(1,2,2,2-тетрахлорэтил)бензимидаилхлориды **21a-j**. Природа заместителя, их количество, как и их положение, влияло на выход хлоридов. Так в случае хлоридов **21b**, **21j** выходы составили 98% и 90%, соответственно, тогда как у метилзамещенных производных **21e**, **21i** разница в выходах составила 7%, причем выход у 4-замещенного был выше. Не было отмечено значительной разницы в выходе нитропроизводных **21c**, **21d**, **21h** (95%, 91%, 94%). Как и ожидалось, выход фторпроизводного **22f** ниже чем у нитропроизводных **21c**, **21d**. Для незамещенного производного **22a** выход был практически количественный, так же как у 2-хлорзамещенного **21b**.

Первый этап синтеза триазол функционализированных аналогов комбретастина А-4 **23** - природного ингибитора полимеризации тубулина был проведен несколькими группами исследователей [33,34] и включал циклизацию арилгидразинов формамидом **24a-i** до 1-арилзамещенных 1*H*-1,2,4-триазолов **25a-i**. Хемоселективное бромирование которых позволило получить авторами Giampietro V. и другими серию 5-бромпроизводных 1-арилзамещенных 1*H*-1,2,4-триазолов **26a-i** [35]. В стандартных условиях реакции Сузуки катализируемая комплексом [Pd(PPh₃)₄] сочетание бромидов с арилбороновыми кислотами в кипящем толуоле привело к серии аналогов **27a-k** было предложено группой ученых Рйрез-Ramнrez J. и другими [36].

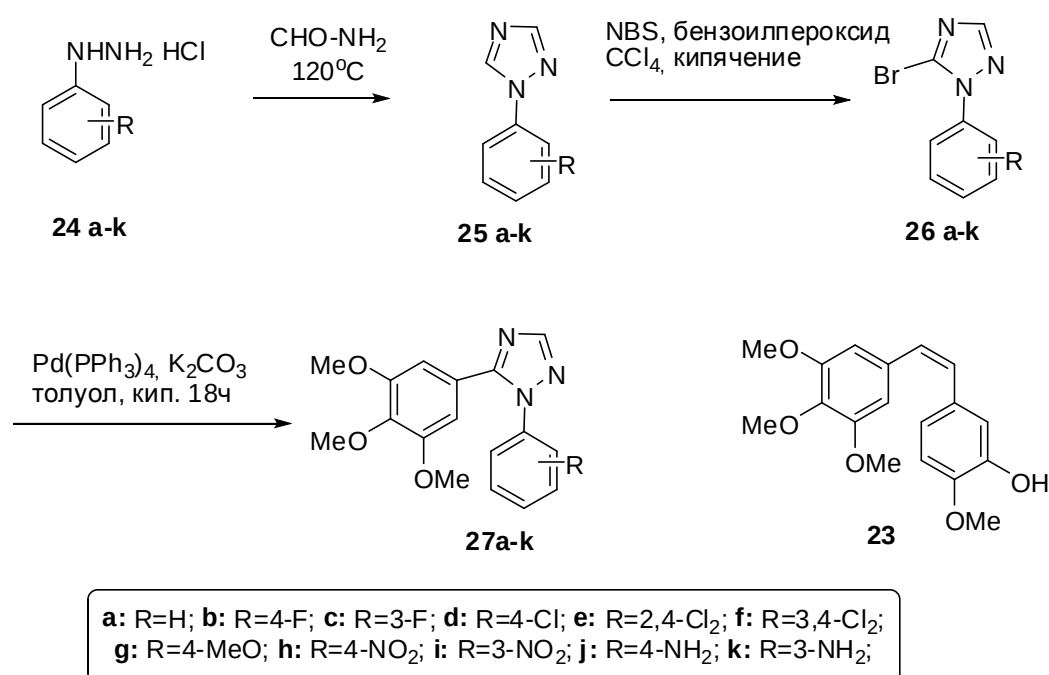


Рис. 1.7. Синтез аналогов комбретастина А-4

Нитросоединения **26h**, **26i** были восстановлены водородом в присутствии 10% Pd/C в ДМФА с образованием соответствующих анилинфункционализированных 1*H*-1,2,4-триазолов **26j**, **26k**.

Возможность получения 3-алкилзамещенных триазолов из аддуктов бензамида, 4-хлорбензамида, 2,4-дихлорбензамида с ангидридами пропионовой, энантовой и каприловой кислот показана группой испанских ученых Jagerovic N. и другими [37].

Взаимодействие бензамидов с ангидридами кислот в кипящем толуоле катализируется серной кислотой и протекает в течении одного часа приводя с умеренными выходами 33% - 55% к продуктам **29a-d**.

Лимитирующей стадией обсуждаемого синтеза замещенных 1*H*-1,2,4-триазолов является реакция гетероциклизации. Не было отмечено разницы во взаимодействии фенилгидразина с *N*-прапаноил-4-хлорбензамидом **29a** и *N*-октаноилбензамидом **29d**, что нашло отражение выходах продуктов **30a** (10%) и **30d** (10%). Увеличение длины алкильного радикала с этильного на гексильный в исходных позволило увеличить выход 4-хлорфенилзамещенных 1*H*-1,2,4-триазолов с 6% у вещества **31a** до 12% вещества **31d**. Присутствие во *орто*-положении ароматического кольца атома хлора в исходном соединении **29c** по сравнению с веществом **29b** благотворно повлияло на протекание реакции взаимодействия с 2,4-дихлорфенилгидразином в кипящей смеси AcOH/NaOAc. Триазолы **32a**, **32b** были выделены с выходом 9% и 6%, соответственно.

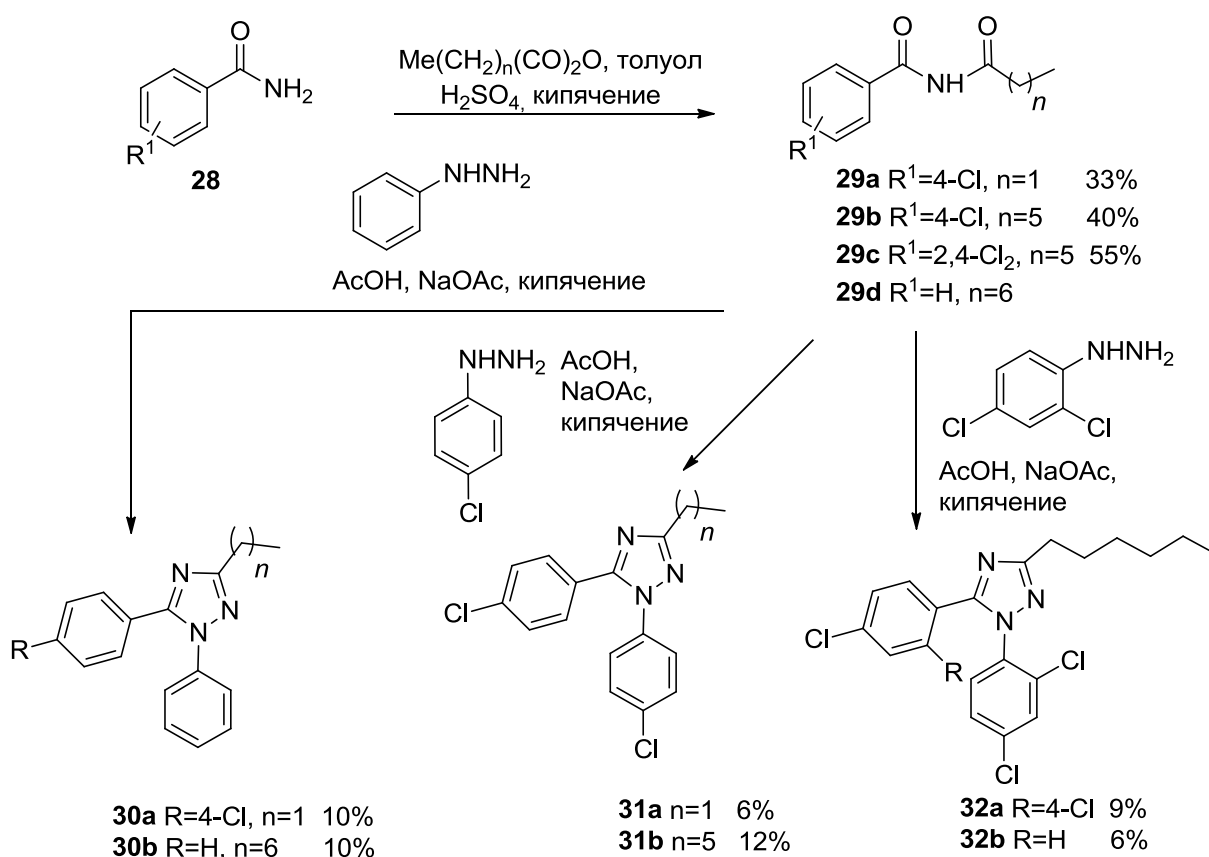


Рис. 1.8. Синтез 1,5-диарил-3-алкилзамещенных 1*H*-1,2,4-триазолов

Вещество **32a** на моделях морской свинки и мыши *in vivo* показало свойство антагониста каннабиноидов.

Взаимодействие эквимольных количеств иминоэфиров **33** с акрилоил хлоридами в присутствии 1.2 эквиволента пиридина в диэтиловом эфире привело к акрилоилимидатам **34a-d**, как показано авторами Prim D. и другими [38]. Внутримолекулярная циклизация

продукта взаимодействия вещества **34a** с гидразин-гидратом при комнатной температуре протекала с образованием 3-фенилзамещенного триазола со свободной NH-группой **35a** с выходом 82%. В аналогичных условиях реакции бензилзамещенный триазол **35b** формируется с меньшим выходом (71%), тогда как изопропильный гомолог **35c** был выделен с выходом 76%. Замена гидразин-гидрата на бензилгидразин в реакции гетероциклизации на основе вещества **34a** привела к незначительному увеличению выхода продукта реакции. Соединение **35d** было получено с выходом 86%.

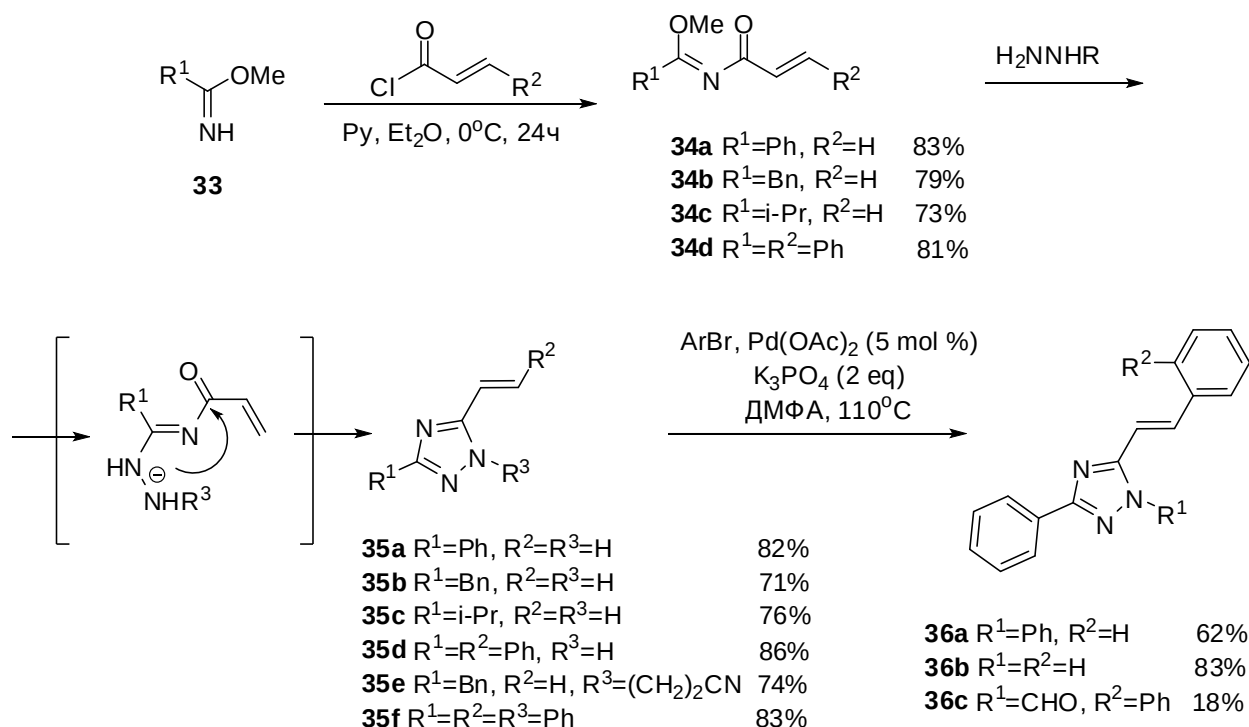


Рис. 1.9. Синтез 5-винилзамещенных 1H-1,2,4-триазолов

Практически аналогичный выход зарегистрирован в случае образования трифенилзамещенного триазола **35f**, что не характерно для цианэтильного производного **35e**. Показано, что известное палладий катализируемое арилирование позволяет дополнить список винилзамещенных триазолов, например, такими как **36a-c** [39-43].

Биологически активные моно- и полисахариды широко представлены среди природных и синтетических веществ [44-46].

Для синтеза 3-арилзамещенных 1-(β -D-глюкозаминил)-1,2,4-триазолов **39a,b**, группа венгерских и греческих ученых Somsak L. и другие использовали реакцию взаимодействия тиокарбоксамидов **38a,b** с гидразин-гидратом [45].

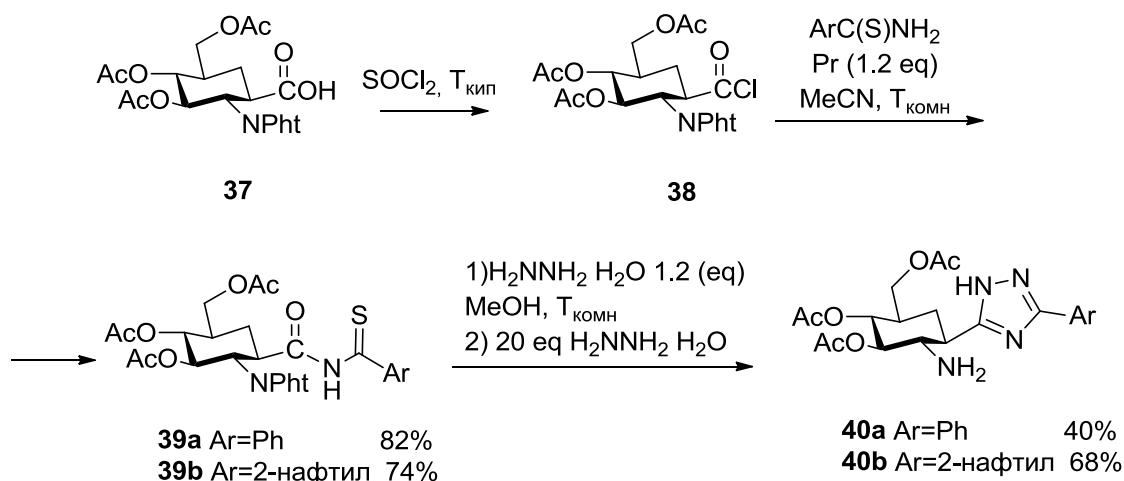


Рис. 1.10. Синтез 3-арилзамещенных 1-(β-D-глюкозаминил)-1H-1,2,4-триазолов

Реакция взаимодействия хлорангидридов **37** с тиамидами в присутствии 1.5 эквивалента пиридина в растворе ацетонитрила проходит при комнатной температуре с образованием продуктов **39a** и **39b** с выходом 82% и 74%, соответственно. Гетероциклизация при комнатной температуре с последующим снятием фталымидной защитной группы протекает с образованием целевых глюкозаминофункционализированных триазолов **40a,b**, которые показали умеренный уровень ингибирования гликогенфосфорилазы (GP).

С целью синтеза *O*-пербензоилированных 3-(β-D-глюкопиранозил)-5-замещенных 1H-1,2,4-триазолов, являющихся предшественниками сильнодействующих ингибиторов гликогенфосфорилазы, теми же авторами (Somsak L. И другие) [46] изучалась циклизация *N*-ацилкарбоксамидразонов **43a**, полученных взаимодействием *C*-(2,3,4,6-тетра-*O*-бензоил-β-D-глюкопиранозил)формамина **41** с арилкарбоксагидразонов **42**.

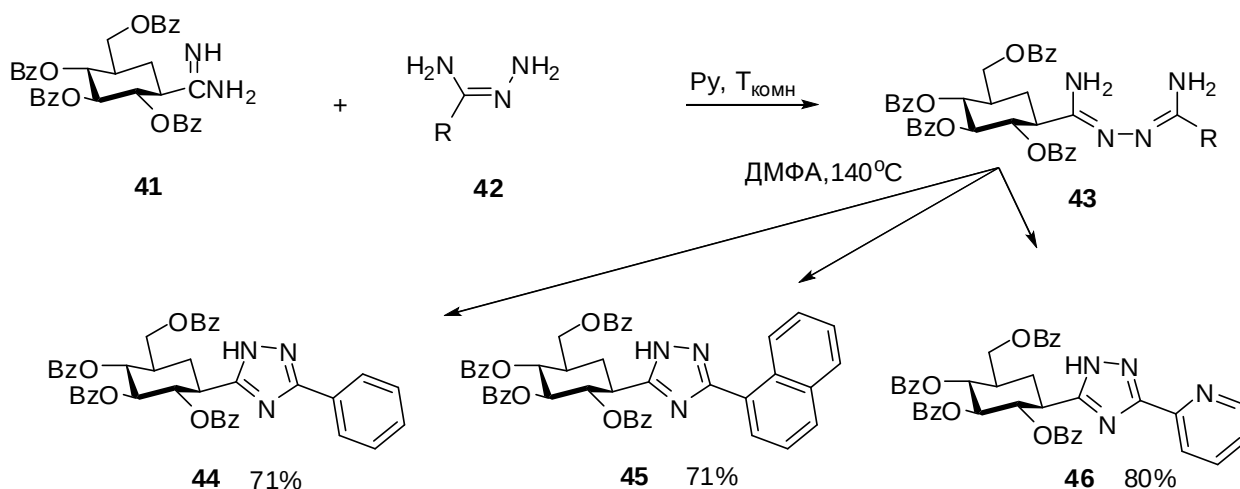


Рис. 1.11. Синтез 3-(β-D-глюкопиранозил)-5-замещенных 1H-1,2,4-триазолов

Выходы продуктов гетероциклизации практически не зависели от природы исходных соединений, и составили 71% для фенил- и нафтилзамещенных триазолов **44**, **45**, и 80% для 2-пиридилфункционализированного триазола **46**.

Было обнаружено, что 2-нитрогуанидин реагирует с гидразидами уксусной и бензойной кислот **47** в присутствии эквимольного количества KOH с образованием циклических продуктов **48a,b**, выход которых составил 75-78% согласно данным представленных авторами Новиковой Т. А. и Метелкиной Е.Л. [47].

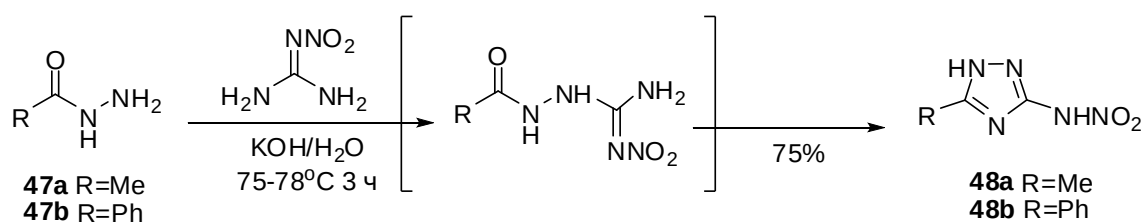


Рис. 1.12. Синтез 3-нитроаминозамещенных 1H-1,2,4-триазолов

Синтез серии 3,5-диамино-1H-1,2,4-триазолов включал первоначальную реакцию взаимодействия 4-сульфамойлбензамида **49** с дифенилцианокarbонимидом с последующей обработкой *in situ* образовавшегося аддукта гидразин-гидратом в кипящем ТГФ, согласно авторов Lin R. и другими [48]. 4-(5-Амино-1H-1,2,4-триазол-3-иламино)фенилсульфамид **50** реагировал с хлорангидридами кислот в пиридине при комнатной температуре с образованием N-ацилзамещенных диаминотриазолов **51a-i**. Реакция ацилирования триазола **50** проходила с различным уровнем хемо- и региоселективности.

Взаимодействие хлорангидрида бензойной кислоты с триазолом **50** привело к единственному продукту **51a** с выходом 72%. Тот же уровень селективности был обнаружен у производных тиофена (выход 72% для вещества **51e**, выход 73% для веществ **51f**, **51g**, **51h**, за исключением 2,6-дифторзамещенного тиофенилпроизводного **51i** (выход 12%).

Тенденция к снижению выхода отмечена в ряду фторфенилзамещенных триазолов **51b**→**51c**→**51d**. Наличие метильной группы в исходном 2,6-дифтор-3-метилбензоил хлориде, по сравнению с 2,6-дифторбензоил хлоридом негативно повлияла на региоселективность реакции. В последнем случае образовался единственный продукт **51b**,

тогда как в другом были выделена смесь продуктов **51c** и **52** с выходом 50% и 4%, соответственно.

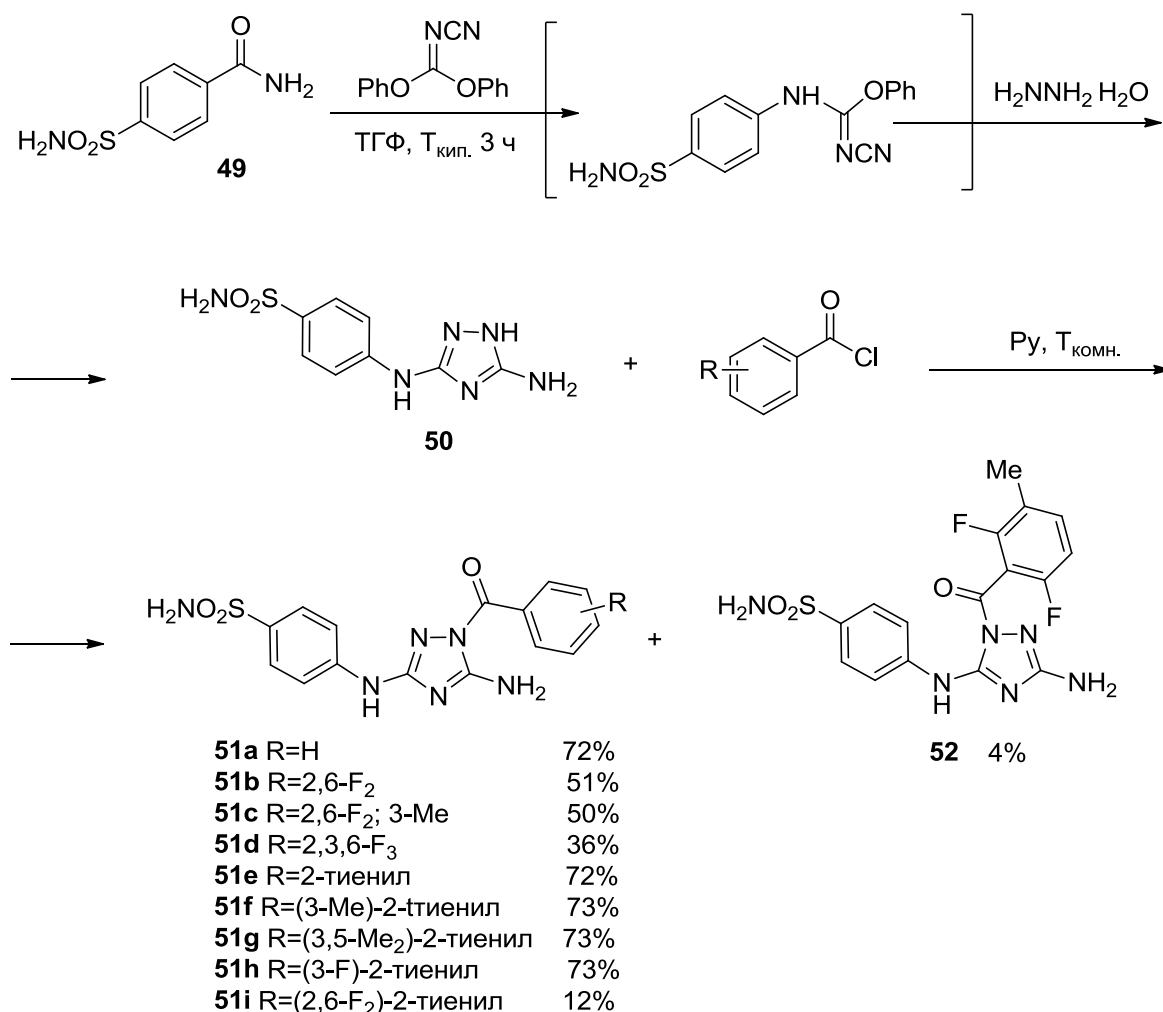


Рис. 1.13. Синтез 3,5-диаминозамещенных 1H-1,2,4-триазолов

Среди синтезированных соединений вещество **51b** показало *in vitro* самый высокий уровень противоопухолевой активности ингибированием деятельности циклинзависимых киназ CDK1 и CDK2.

Для синтеза изомерных пиридилзамещенных 5-аминотриазолов **56a,b** 4-фенилциклогесанон **53** после реакций нитрования и восстановительного аминирования превращен в легко разделяемые стереоизомерные нитрофенилциклогексилморфолины **54a,b** как показано группой под руководством Davies R.J. [49].

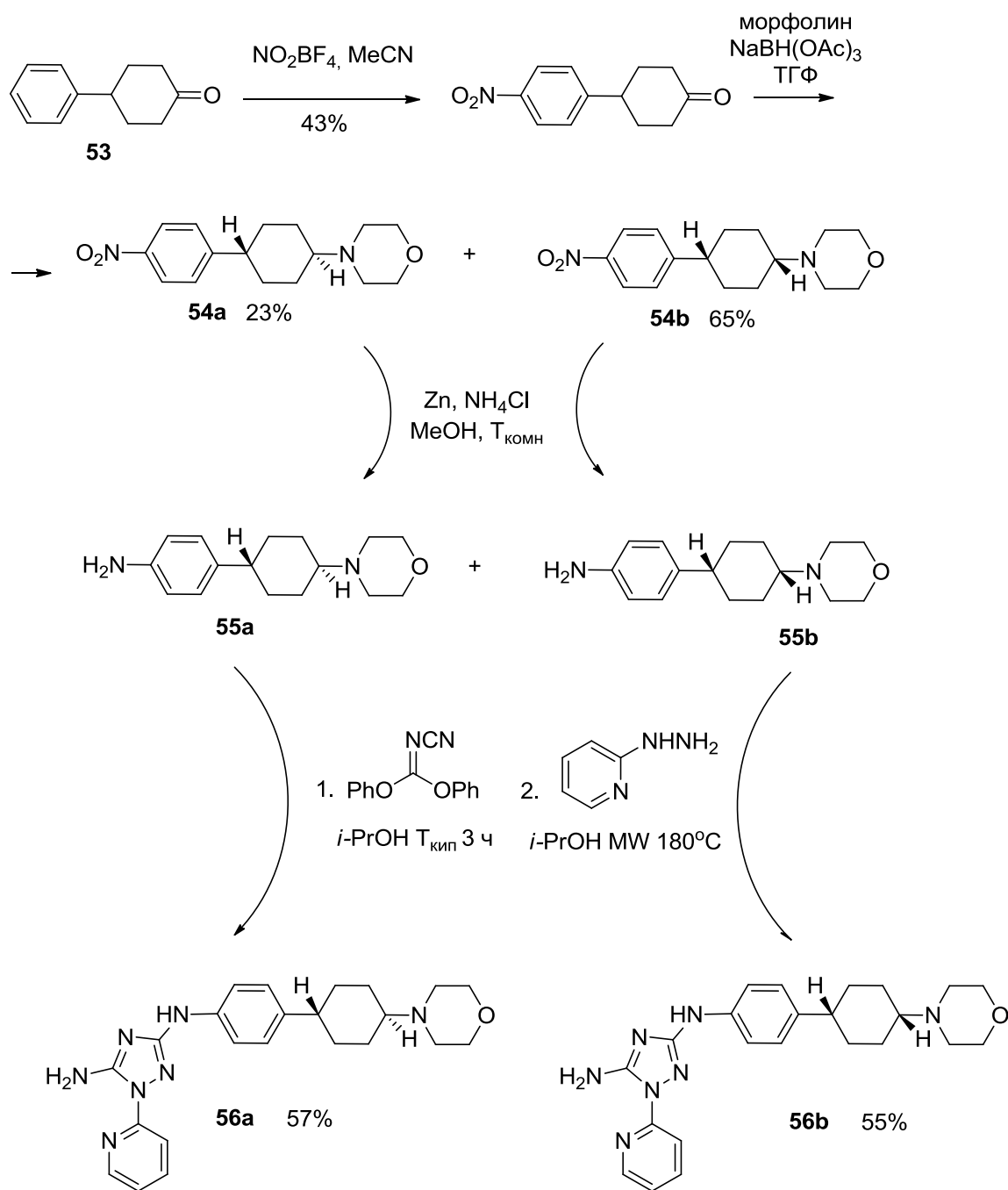


Рис. 1.14. Синтез 3,5-диамино(пиридин-2-ил)замещенных 1H-1,2,4-триазолов

Реакции циклизации аддуктов взаимодействия анилинов **55a,b** с дифенилцианокarbонимидатом и 2-пиридилгидразином протекала в условиях микроволнового облучения при температуре 180°C. N₃-(4-(E-4-морфолиноциклогексил)фенил)-1-(пиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамин **56a** обладает тирозин подобным свойством ингибитора киназы 3 (ТК3), в сочетании со

свойством рецептора фактора стволовых клеток (FLT3/c-KIT), что может быть использовано для лечения лейкемии.

1.2. Методы получения 1-замещенных-1*H*-1,2,4-триазолов

Синтетическая органическая химия добилась значительных успехов в открытии и разработке металл-катализируемых методов получения большого класса пятичленных гетероциклических соединений [50-53]. Учитывая структурную особенность самого 1*H*-1,2,4-триазола **57**, атака реагентов в первую очередь направлена на NH-группу приводя к 1-замещенным-1*H*-1,2,4-триазолам с сохранением нативного гетероциклического фрагмента [54].

Было показано [35], что 1*H*-1,2,4-триазол **57** вступает во взаимодействие с 3,4,5-триметоксифенилбороновой кислотой в присутствии смеси CuI/CsCO₃ в ДМФА и нагревании до 120°C в течении суток.

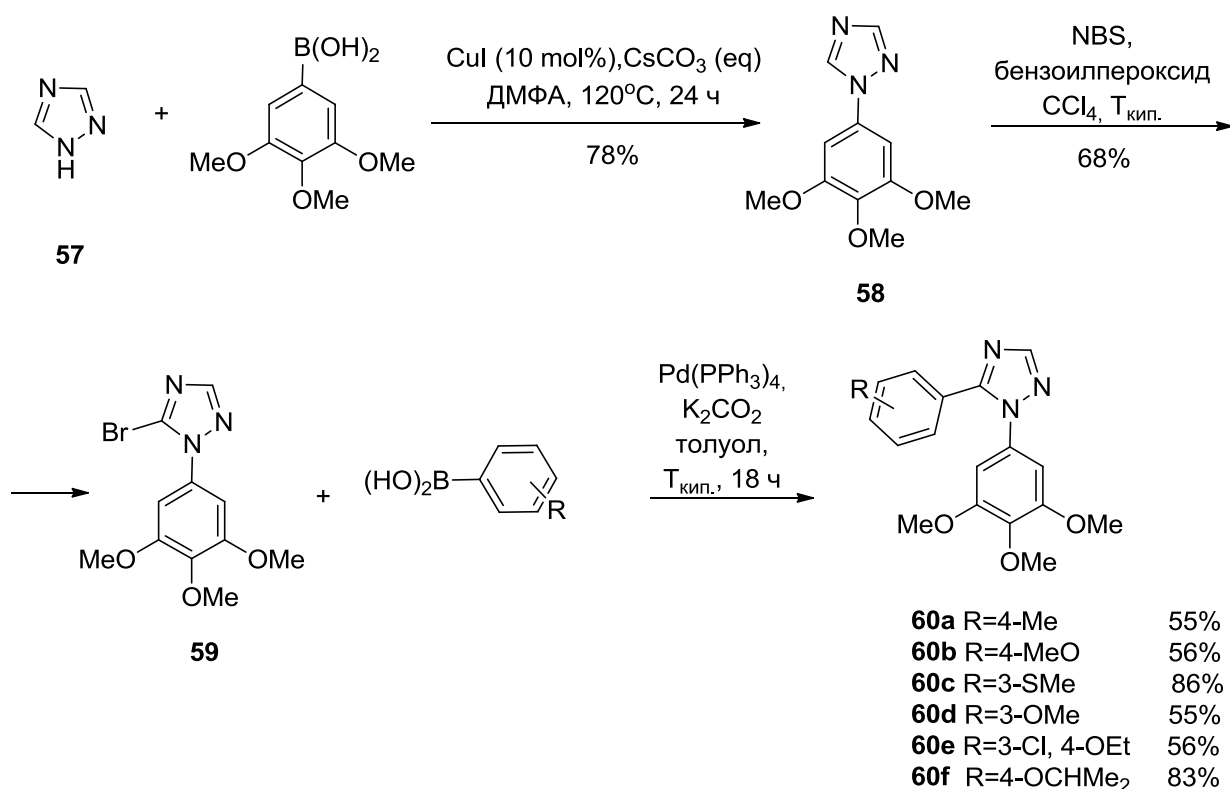


Рис. 1.15. Синтез замещенных 1*H*-1,2,4-триазолов в условиях реакции Сузуки

1-(3,4,5-Триметоксифенил)-1*H*-1,2,4-триазол **58** был вовлечен в реакцию селективного бромирования в течении 12 часов. Установлено, что бромид **59** вступает в реакцию Сузуки с толилбороновой кислотой с образованием 5-фенилзамещенного триазола **60a** (выход 55%). Замена метильной группы в исходной бороновой кислоте на 4-

метоксигруппу в исследованной реакции с участием бромида **59** повысила на 1% выход продукта **60b**. В случае 3-метоксибороновой кислоты выход производного **60d** составил 55%, тогда как использование 3-метилтиобороновой кислоты ведет к повышению на 31% выхода конечного продукта **60c**. Практически аналогичный выход (83%) достигнут при получении 4-изопропоксизамещенного триазола **60f**. Замена 4-изопропокси группы на 4-этокси с наличием хлора в положении 3 негативно влияет на протекание реакции Сузуки, и как результат выход 1,5-диарилзамещенного триазола **60e** составил 56%.

Противоопухолевая активность синтезированных веществ была выше или сравнима с активностью эталонного ингибитора полимеризации тубулина комбретастина А-4 **23**. 3-Хлор-4-этоксипроизводное **60e** показал индекс селективности IC_{50} от 3 до 20 наномоль, тогда как у комбретастина **23** он варьировал от 4 до 370 наномоль.

Монозамещенные триазолы **66-70** были синтезированы взаимодействием 1*H*-1,2,4-триазола **57** с хлорметилендибензолом **61**, 1-хлоро-4-(хлоро(фенил)метил)бензолом **62**, 4,4'-(хлорметил)бис(метоксибензолом) **63**, 2-хлоро-1,2-дифенилэтаном **64** и 1-(2-хлорэтил)-4-((4-хлорофенил)(фенил)метил)пиперазином **65** [55].

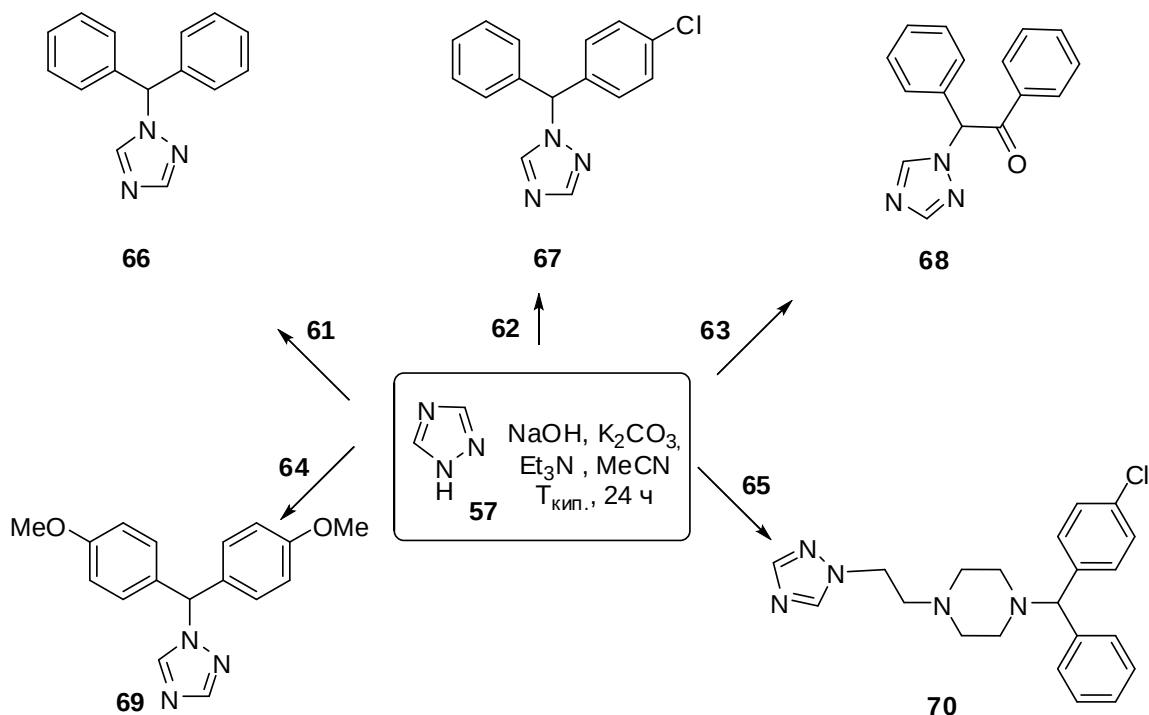


Рис. 1.16. Синтез монозамещенных 1*H*-1,2,4-триазолов из диарилхлорметанов

Для протекания реакции алкилирования необходим 25% избыток как исходного триазола **57**, так и K_2CO_3 с NaOH в сочетании с 25 моль % количеством тетраэтиламмоний

йодида. Выход составил 55% для 1-бензгидрил-1*H*-1,2,4-триазола **66**, 36% для 1-((4-хлорофенил)(фенил)метил)-1*H*-1,2,4-триазола **67**, 40% для 1,2-дифенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанона **68**, 30% для 1-(бис(4-метоксифенил)метил)-1*H*-1,2,4-триазола **69** и 30% для 1-(2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этил)-4-((4-хлорофенил)(фенил)метил)пиперазина **70**.

Исследование антигрибковой активности в отношении *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapeilosis*, *Candida kruzei*, *Candida dubliniensis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophyte*, *Epidermophyton floccosum* показало, что триазол **67** обладает выраженным эффектом в сравнении с препаратами флуконазолом и итраконазолом.

В синтезе стереоизомерных 1-(1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4-фторофенил)азетидин-2-онов **74a,b** построение 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-карбонильного фрагмента включала реакцию 1*H*-1,2,4-триазола **57** с фосгеном в присутствии диметиламинопиридина при комнатной температуре в течении 12 часов [56].

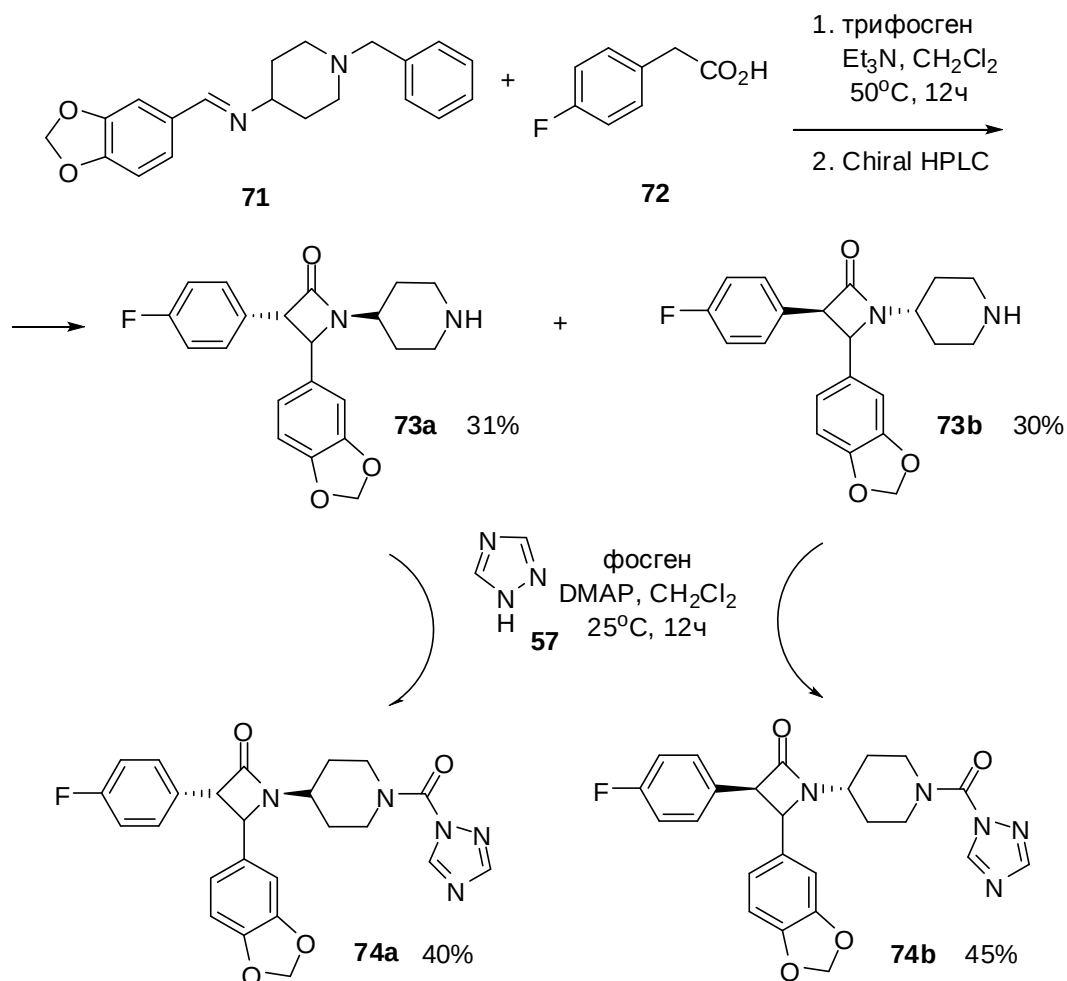


Рис. 1.17. Синтез замещенных 1*H*-1,2,4-триазолилазетидин-2-онов

Продукт взаимодействия имида **71** с 4-фторфенилуксусной кислотой **72** и с гексахлордиметилкарбонатом после восстановительного снятия бензильной защиты приводил к рацемической смеси *E*-изомерных веществ, которые были разделены на энантиомерно чистые β -лактамфункционализированные амины **73a,73b** с выходом 31% и 30%, соответственно. Авторы сообщили, что триазол **74a** является мощным ингибитором моноацилглицериновой липазы (MGL), и обладает высокой проницаемостью через клеточную мембрану, в том числе клеток головного мозга при низкой токсичности в опытах *in vitro*.

Учитывая значительный объем данных, подтверждающих важную роль с-Jun-N-концевой киназы в нейродегенеративных заболеваниях [57] другая группа исследователей реализовала синтез селективных ингибиторов с-Jun-N-концевой киназы **71a-d** из 1*H*-1,2,4-триазолов **57** [58].

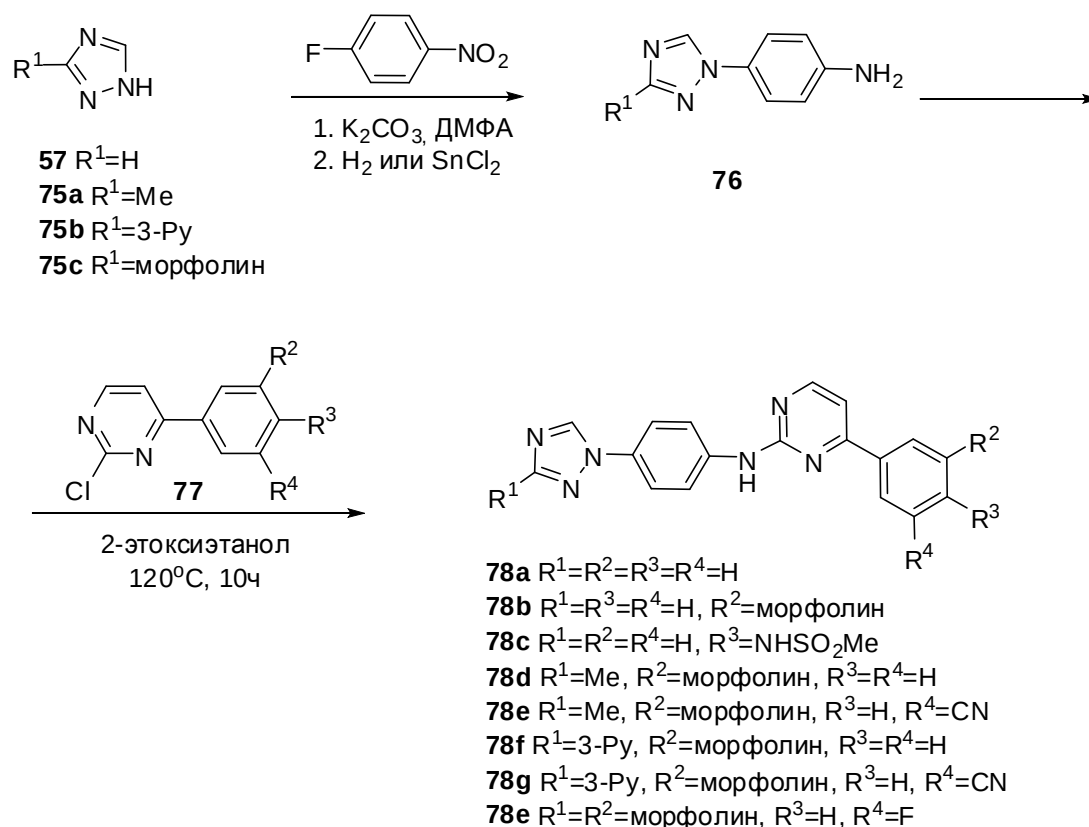


Рис. 1.18. Синтез пиримидинзамещенных 1*H*-1,2,4-триазолов

Сообщилось, что обработка 4-фторнитробензола 1*H*-1,2,4-триазолами **57**, **75a-c** с последующим восстановлением нитрогруппы привела к соответствующим анилинзамещенным триазолам **76**. Для получения *N*-(4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-4-фенилпиримидин-2-амин **78a** потребовалось нагревание при 120°C в запаянной ампуле

смеси 2-хлоро-4-фенилпиримидина и 4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)анилина in 2-этоксиэтанол в течении 1 часа. Замена 2-хлоро-4-фенилпиримидина на 4-(3-(2-хлоропиримидин-4-ил)фенил)морфолин в аналогичных условиях реакции 4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)анилина позволила синтезировать триазол **78b**. Также, без указания выходов показано, что метил-, 3-пиридил- и морфолилзамещенные триазолы вступают в реакцию с 2-хлоро-4-арилпиримидинами с образованием триазолфункционализированных производных **78с-е**. Вещество **78е** при концентрации IC₅₀=0.8 наномоль ингибировало образования активных форм кислорода при высокой проницаемости в клетки головного мозга, и представляет собой новый низкомолекулярный ингибитор с-Jun-*N*-концевой киназы.

Нуклеофильное замещение хлорацетамидов калиевой солью 3-нитротриазола **79** в кипящем ацетонитриле проходит с образованием триазолов **80a**, **80b**, **80c**, **80d**, **80e**, выходы которых составили 64%, 80%, 79%, 77% и 60%, соответственно [59].

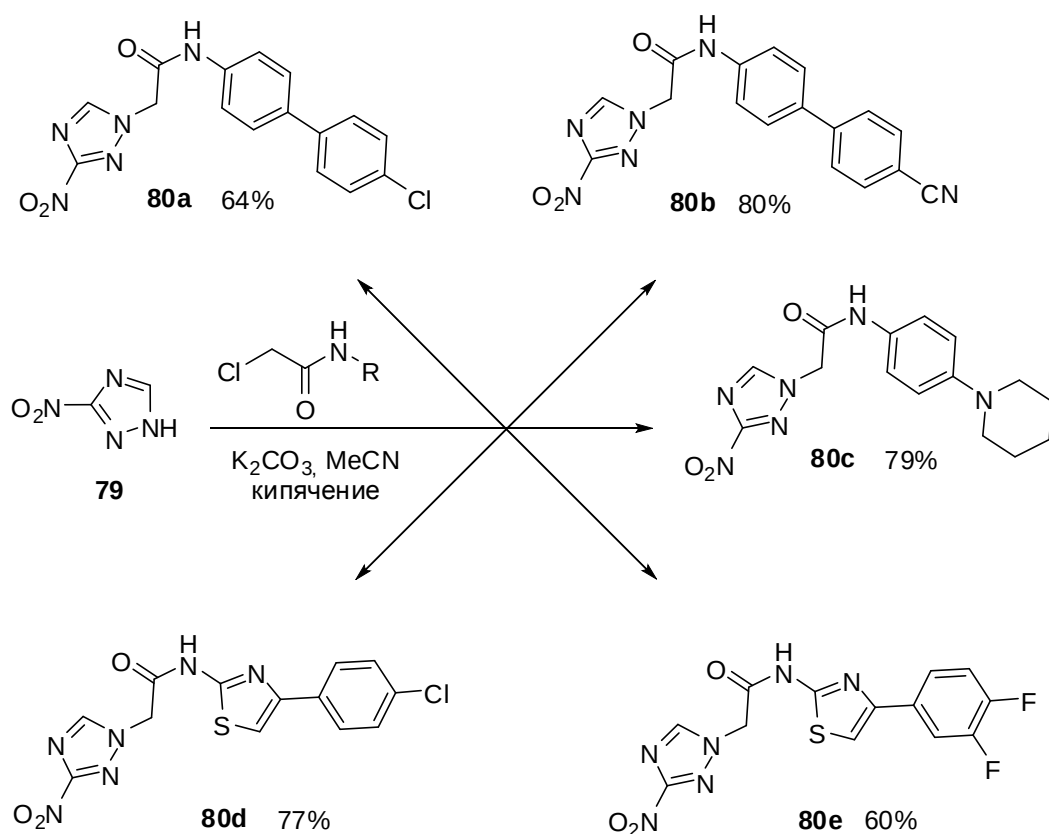


Рис. 1.19. Синтез нитротриазолацетамидов

Синтезированные вещества являются анти трипаносомными агентами вследствие установленного свойства нитроредуктазы I типа (NTR) митохондрий в сочетании со свойством стерол-14 α -деметиلاзы (CYP51).

Установлено, что длина линкера между 3-нитротриазольным, амидным- или сульфонамидным радикалами существенным образом влияет на анти лейшманиальный эффект и анти трипаносомную активность производных триазола [60-61].

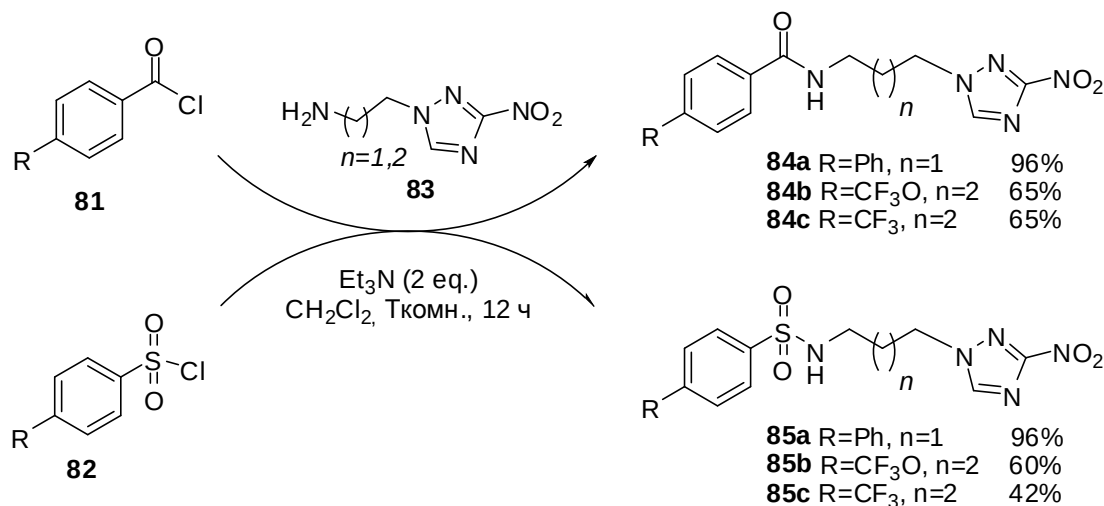


Рис. 1.20. Синтез триазилацетамидов и триазилисульфонамидов

Амиды **84a-c** и сульфонамиды **85a-c** были синтезированы при комнатной температуре взаимодействием арилкарбонил/арилсульфанил хлоридами **81**, **82** с известными [61] (3-нитро-1H-1,2,4-триазилил)алкиламинами **83** в присутствии триэтиламина. Выход N-[3-(3-нитро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-фенилбензол-1-сульфонамида **85a** составил 96%, как и выход N-[3-(3-нитро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-фенилбензамида **84a** был практически количественный. Снижение выхода продуктов реакции отмечена при замене фенильного радикала на трифторметоксильный и составили 60% и 42% для триазола **84b** и триазола **85b**, соответственно. Аналогичная тенденция селективности образования продуктов отмечена и для производных трифторметана **84c**, **85c**. Следует отметить, что триазолы **84b**, **84c** были выделены как гидрохлориды ввиду их высокой водорастворимости. Синтезированные производные триазола проявили значительную активность против *Trypanosoma cruzi* с индексом селективности IC_{50} в диапазоне от 27.51 наномоль для вещества **84c** до 3.78 микромоль для соединения **85b**.

Сообщалось, что взаимодействие 2-аминобензофенона **86** с этил 4-хлоро-3-оксобутаноатом дает с хорошим выходом аддукт **87** [62]. Исследование реакции алкилирования 1*H*-1,2,4-триазола **57** хлоридом **87** показало, что образуется два продукта **88a** (выход 60%) и **88b** (выход 15%).

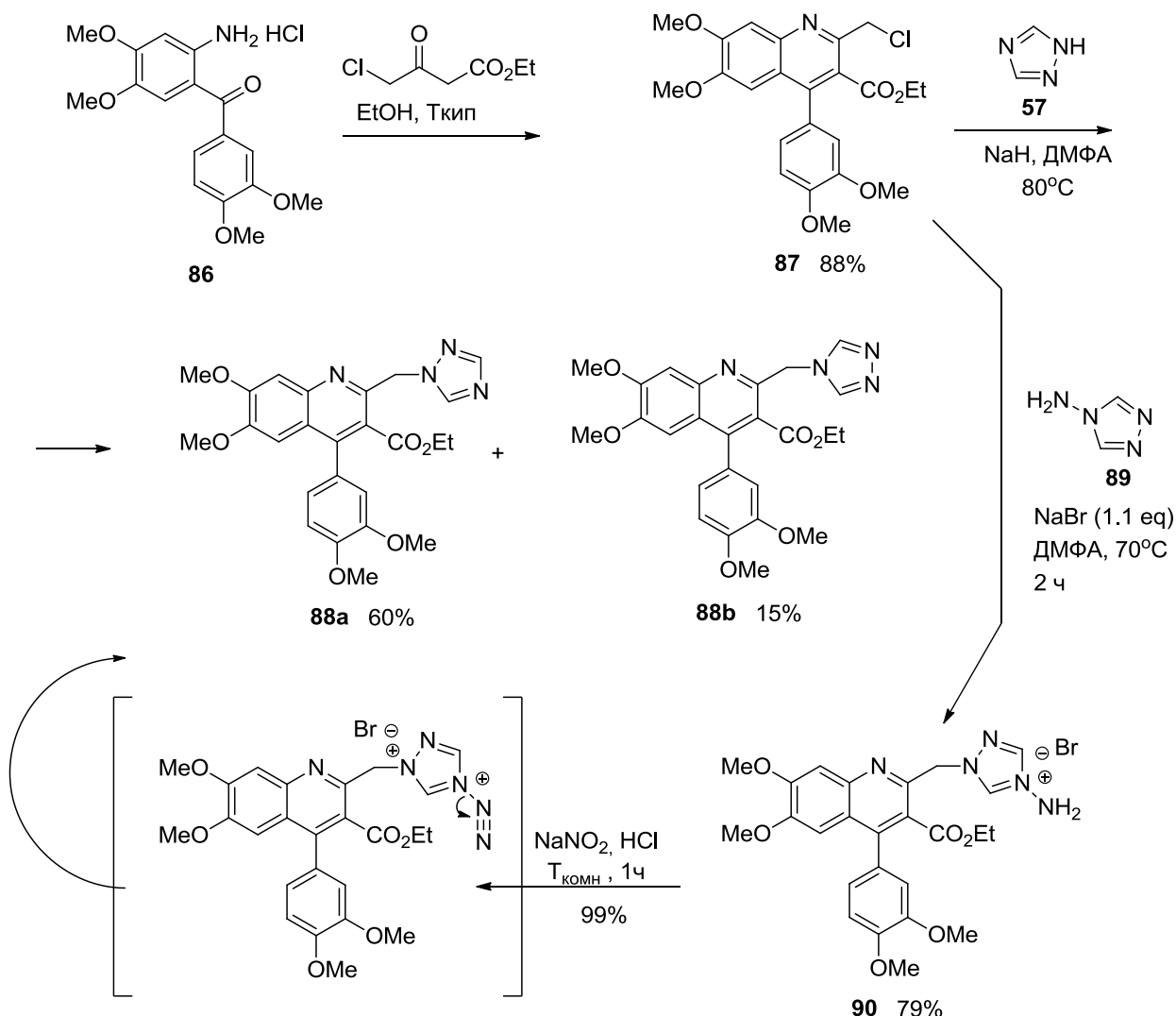


Рис. 1.21. Синтез триазилацетамидов и триазилисульфонамидов

Предложен альтернативный метод получения соединения **88a** путем первоначального формирования соли **90** нагреванием в растворе ДМФА смеси 4-амино-1*H*-1,2,4-триазола **89**, хлорида **87** с 1.1 эквивалентом NaBr. Стадия деаминирования протекает в мягких условиях с образованием этил 2-((1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-(3,4-диметоксифенил)-6,7-диметоксихинолин-3-карбоксилата **88a**, известного своим противоревматическим свойством [62].

Было обнаружено, что монозамещенный триазол **94** обладает сильной цитотоксичностью в отношении нескольких раковых клеток, индуцировал остановку клеточного цикла в фазе G₂/M, что связано с сильным ингибированием полимеризации тубулина [63]. Синтез триазиламинотиазола **94** включал первоначальное селективное алкилирование 1,2,4-триазола **57** фторбензофеноном **91** с последующим построением производного **92** и 2-бromoацетильного производного **93**. Аминотиазольный цикл вещества **94** получен в стандартных условиях с умеренным выходом.

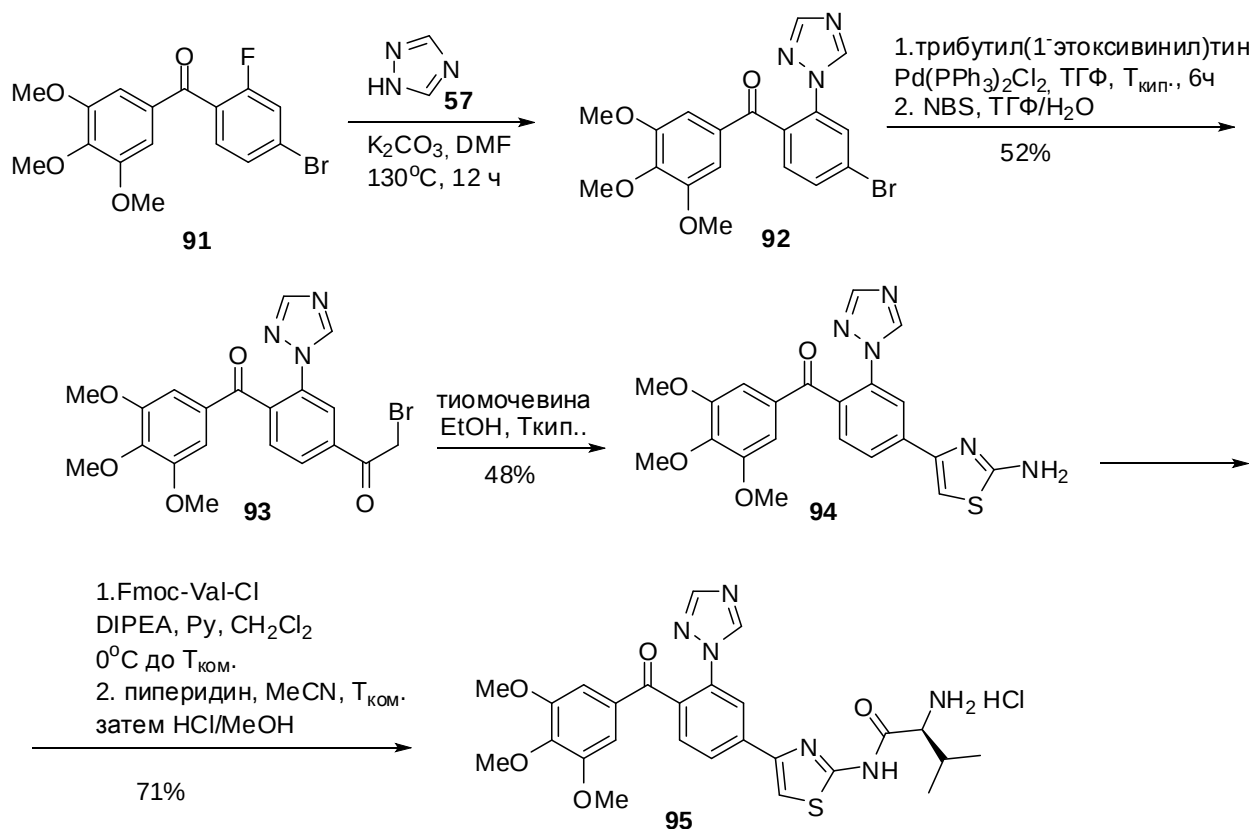


Рис. 1.22. Синтез триазиламинотиазолов

Эффективность в отношении опухолевых клеток была увеличена благодаря синтезу производного (L)-валина **95**, отличавшегося также большей водорастворимостью по сравнению с предшественником **94**.

Синтез аналогов противоопухолевого препарата летразола **99d** [64] начинался с восстановления кетогруппы бензоилбензонитрилов **96a**, **96b**, **96c** до спиртов **97a**, **97b**, **97c** с выходом 98%, 80% и 83%, соответственно. Длительное кипячение толуольного раствора 1,2,4-триазола **57** со спиртом **97a** в присутствии *para*-толуолсульфокислоты прошло с образованием триазола **98a** который был вовлечен в реакцию с ClSO₂NH₂. Сульфоамидпроизводное **99a** выделено с 81% выходом. Следует отметить, что в

аналогичных условиях реакции хлораналог **99b** образуется с меньшим выходом, тогда как выход бромпроизводного **99c** составил 88%.

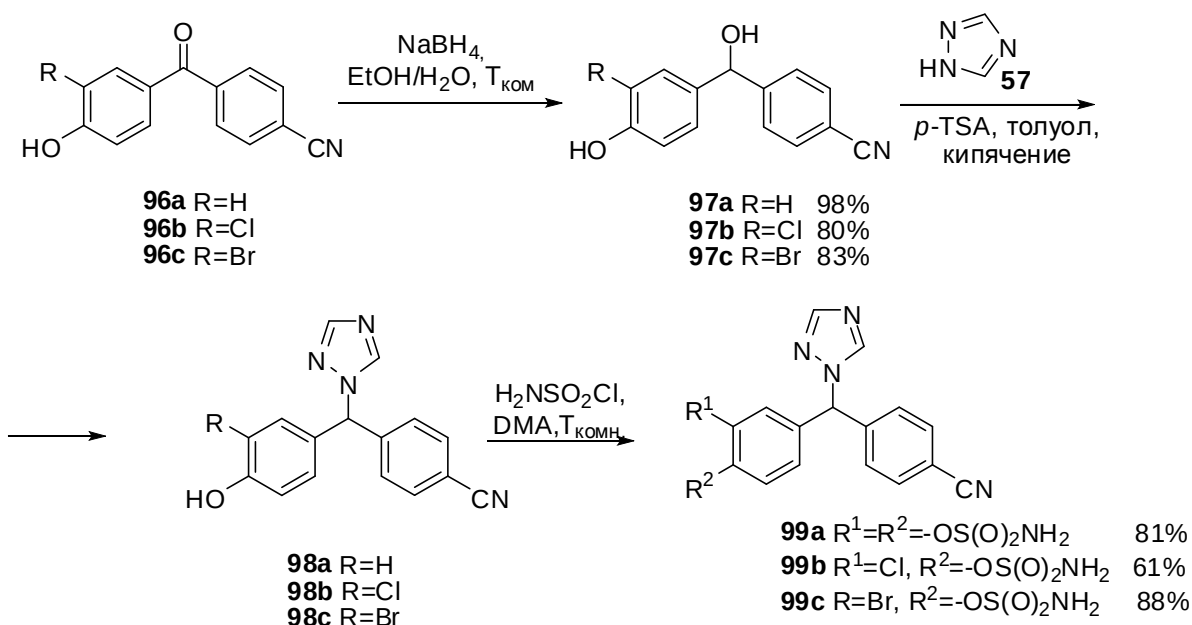


Рис. 1.23. Синтез аналогов препарата летрозола

(*R*)-Энантиомер фенола **98c** проявил большую ароматаза ингибиторную активность IC_{50} 0.6 наномоль, тогда как (*S*)-сульфамат **99c** ингибировал стероидсульфатазу (STS) с индексом селективности IC_{50} 553 наномоль.

Синтез бензофуранилфункционализированных аналогов **102a-h** [65] летрозола включил взаимодействие 4-метоксисалицилового альдегида с фенацилбромидами по реакции Рап-Стоермера [66-70], с образованием бензофуранонов **100** превращенных в спирты **101**. Для введения триазольного фрагмента бензофурановый спирт вместе с активированным K_2CO_3 добавили к раствору 1*H*-1,2,4-триазола **57** с SOCl_2 в MeCN и через 4 дня выделяли продукт. Природа заместителя в ароматическом кольце исходных спиртов **101** существенным образом повлияла на выход продуктов реакции. Фтор-, хлор- и метоксипроизводные **102a-c** выделены с выходами 80% и выше, тогда как нитрилфункционализированное вещество **102d** образуется с выходом 73%. Практически в два раза снижается эффективность образования нитропроизводного **102e**. Аналогичная тенденция снижения выхода наблюдается для метильного и трифторметильного производных **102f**, **102g**, тогда как этилзамещенный аналог образуется с выходом 77%. Индекс селективности IC_{50} в отношении ароматазы (P450AROM, CYP19) варьировал от 0.044 миллимоль для вещества **102a** до 1.23 миллимоль у продукта **102h**.

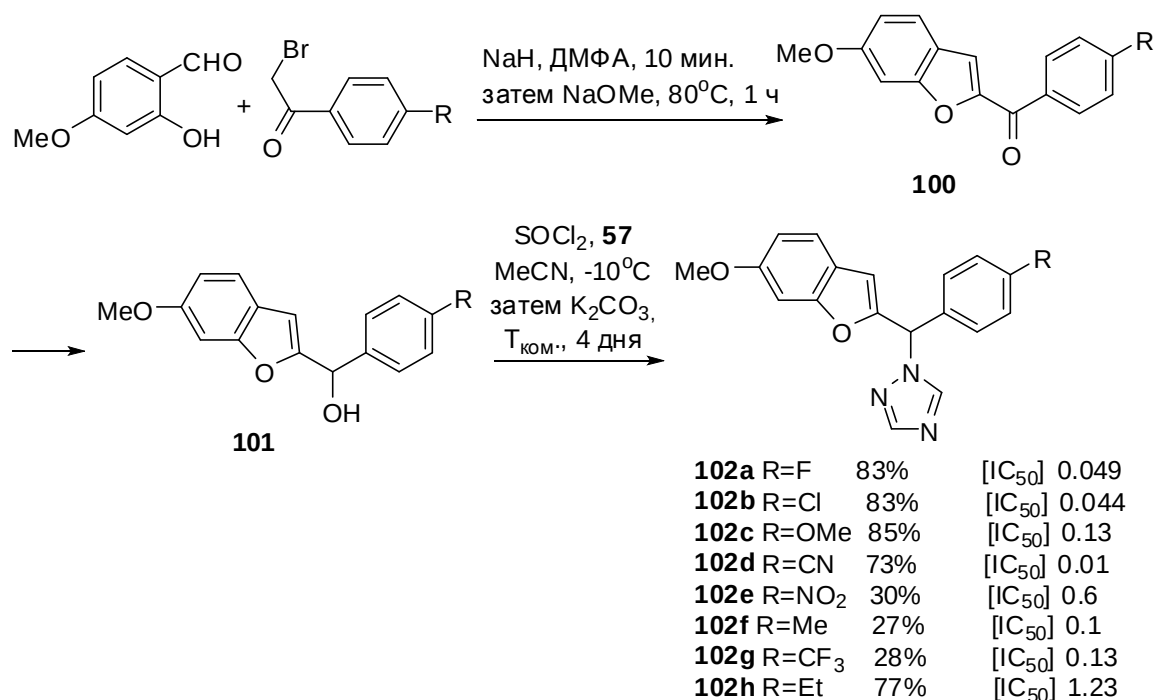


Рис. 1.24. Синтез бензофуранфункционализированных аналогов летрозола

В альтернативном варианте трансформации гидроксильной группы в триазольную исходили из аминоспирта **103**, который с умеренным выходом превращен в пиперазин **104** [71]. Спирт **104** обрабатывают метансульфонилхлоридом, а образующийся эфир без выделения вовлекают в реакцию с натриевой солью 1*H*-1,2,4-триазола **57**. Снятие бензильной защитной группы циклогексилпиперазинфункционализированного 1,2,4-триазола **105** с последующим реакцией с Вос-защищенной аминокислотой и снятие Вос-защитной группы дало смесь веществ **106a**, **106b** из которых (*R,R*)-изомер проявил свойство рецептора меланокортина (MC4R) играющего основную роль в пигментации кожи и волос, а также отвечающего за контроль иммунной системы.

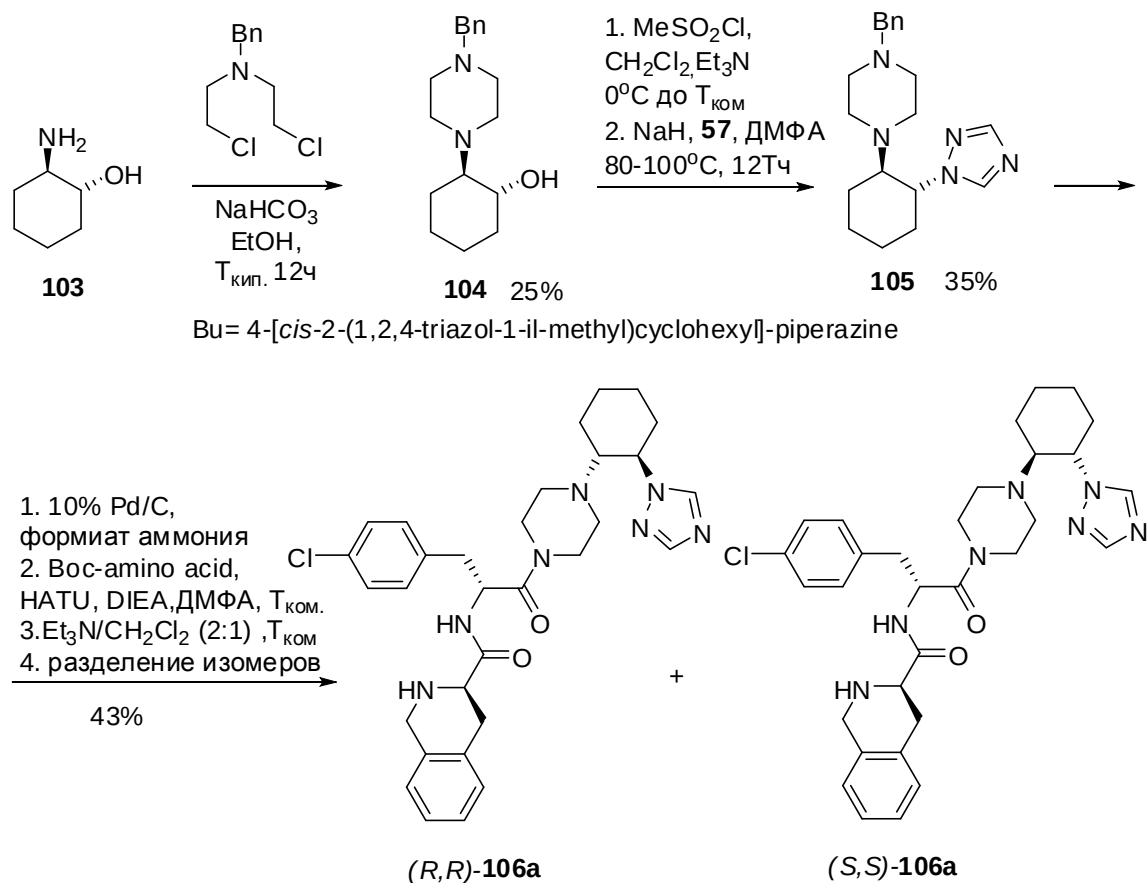


Рис. 1.25. Синтез циклогексилпиперазинзамещенных 1*H*-1,2,4-триазолов

Алкилирование 1*H*-1,2,4-триазола **57** 2,4-дихлорфенацилхлоридом в кипящем толуоле в присутствии NaHCO_3 дает триазилилметилкетон **107**, кетализация которого с монотозилированным глицерином привела к смеси изомерных диоксоланов из которой *Z*-**108**, легко выделяется колоночной хроматографией [72].

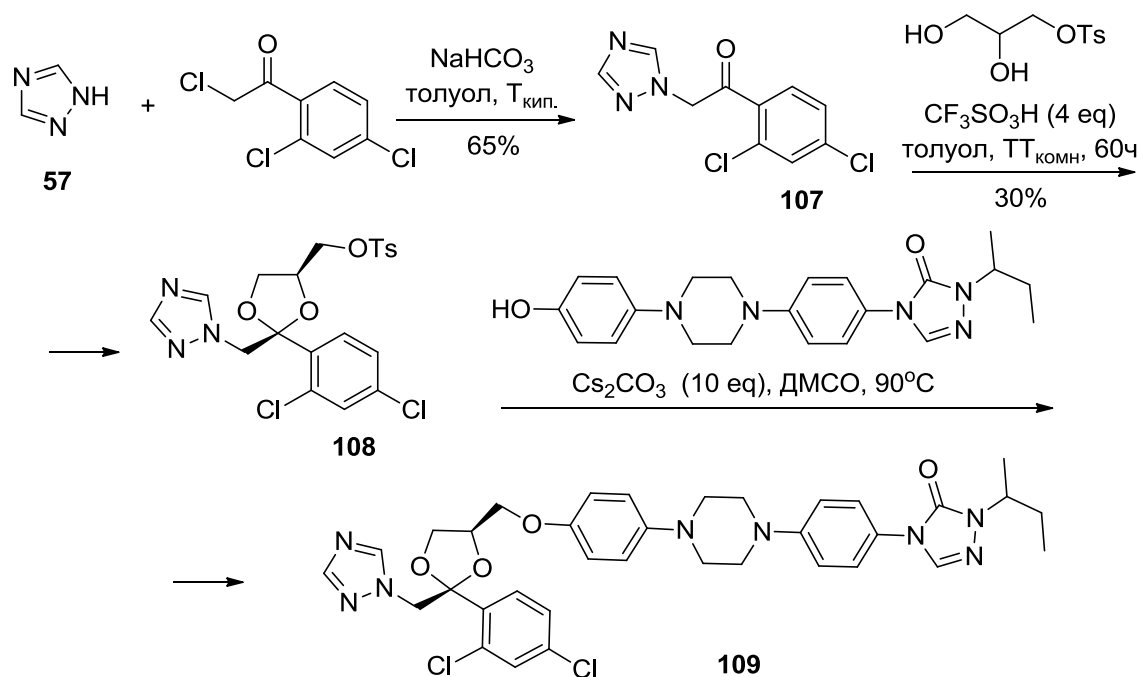


Рис. 1.26. Синтез итраконазола

Реакция взаимодействия тозилата **108** с фенолом привела к итраконазолу **109**, обладающего широким противогрибковым спектром действия [73] Авторами установлена противораковое свойство итраконазола, которое ингибирует как ангиогенез с индексом селективности $\text{IC}_{50} = 160$ наномоль, так и сигнальный путь (Hh) с индексом селективности $\text{IC}_{50} = 690$ наномоль.

Повысить выход триазилилметилкетона **107** до 71% можно через соль **110**, которая после обработки с NaNO_2 в конц HCl дало целевой триазол [74].

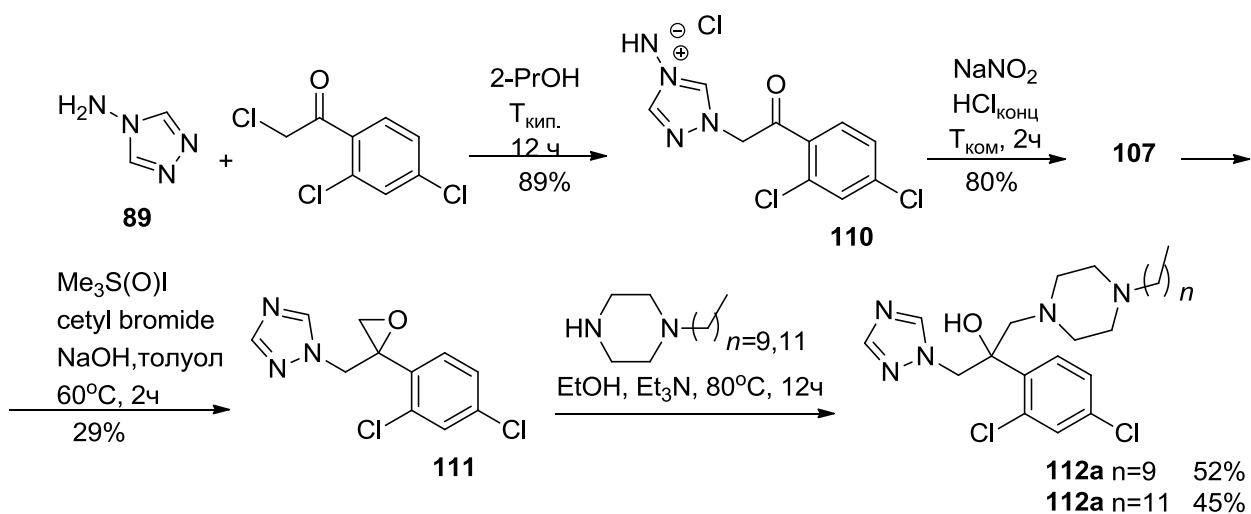


Рис. 1.27. Синтез гидроксипиперазинилтриазолов

Эпоксидирование по реакции Кори [75-77] с умеренным выходом позволило получить продукт **111**. При взаимодействии его с пиперазинами образуются гидроксипиперазинилтриазолы **112a** и **112b** с соответствующими выходами 52% и 45%). Исследования биологических свойств показало, что синтезированные триазолы обладают низкой гемолитической активностью, низкой цитотоксичностью и высоким уровнем активности в отношении *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* и *Aspergillus nidulans*.

Алкилирование 1*H*-1,2,4-триазола **57** фенацетилбромидом **113** по методу [78] дало триазол **114**, вступающий во взаимодействие с бромалкоксипроизводными фенолов с образованием серии триазолов **115a-m** - ингибиторов биосинтеза растительного гормона стриголактона [79-82], среди которых триазол **115f** проявил наивысшую ингибирующую активность к стриголактону и гиббереллину.

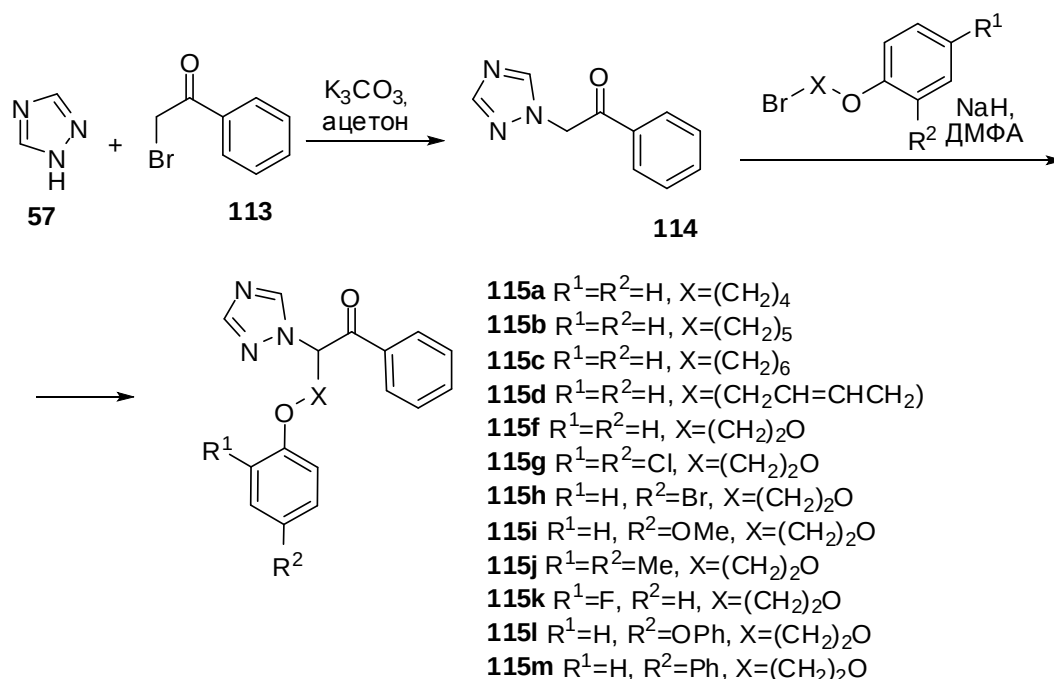


Рис. 1.28. Синтез феноксикал(оксо)замещенных триазолов

Для синтеза серии диарилпиразолметилтриазолов **119a-h** 4-замещенные ацетофеноны **116** вступали в реакцию с фенилгидразином с образованием соответствующих гидрозонов, циклизующихся в 4-формилпиразолы **117** [83].

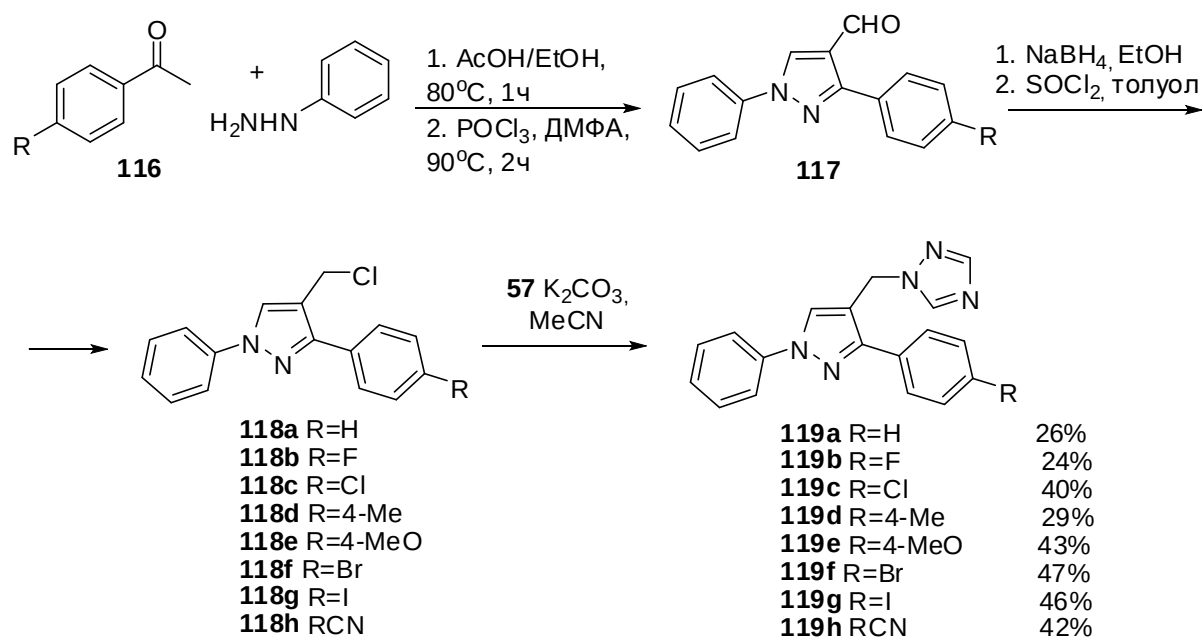


Рис. 1.29. Синтез пиразолилметилзамещенных триазолов

Алкилирование 1*H*-1,2,4-триазола **57** хлорметилпиразолом **118a** с выходом 26% дало триазол **119a**. Выходы фтораналога **119b** и *para*-толилзамещенного производного **119d** отличались незначительно, и составили 24% и 29%, соответственно. Влияние природы заместителя на выход продуктов реакции алкилирования можно представить последовательностью Cl→CN→I→Br и которая составила 40%, 42%, 46%, 47%, соответственно. Синтезированные вещества проявили свойства ингибиторов цитохрома P450 CYP121A1 [84] и рассматриваются в качестве перспективных агентов для терапии туберкулеза [85].

Синтез замещенных производных 1*H*-1,2,4-триазолилтиазол-2-илацетамидов **122a-s** включал алкилирование 1*H*-1,2,4-триазола **57** феноцилбромидами с образованием триазолилметилкетонов **114**, **120a-c** [86]. Конденсация α-бромкетонов с тиомочевинной по реакции Ганча [87,88] проходила с образованием аминотиазолов **121a-d**. Следует отметить, что аминотиазолфункционализированные триазолы **121c**, **121d** были синтезированы ранее с выходом 77% и 93% [89].

Реакция взаимодействия 5-фенил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)тиазол-2-амин **121a** с 2-феноксиацетилхлоридом протекала с 57% выходом давая ацетамид **122a**. Выходы продуктов реакции амина **121a** с 2-(4-фтор и 4-метоксифенокси)ацетилхлоридами составили 50% (вещество **122d**) и 55% (вещество **122b**), тогда как с хлораналога **122c** был 59%. Варьирование положения метоксигруппы в ароматическом кольце исходных

отразилось на выходах веществ **122e** (55%), **122f** (59%), **122g** (62%), **122h** (54%). Аналогичная тенденция отмечена и для хлорпроизводных **122c** (59%), **122i** (58%), **122j** (45%), **122k** (57%), **122l** (59%), **122m** (56%), **122n** (51%), **122o** (63%), **122r** (62%), **122s** (62%). Наличие атома фтора в ароматическом кольце незначительно отразилось на выходах продуктов ацетамидов, который составил 50% для **122d**, 54% для **122h** и 61% для **122p**. Метильные производные **122r**, **122s** выделены с одинаковым выходом 62%.

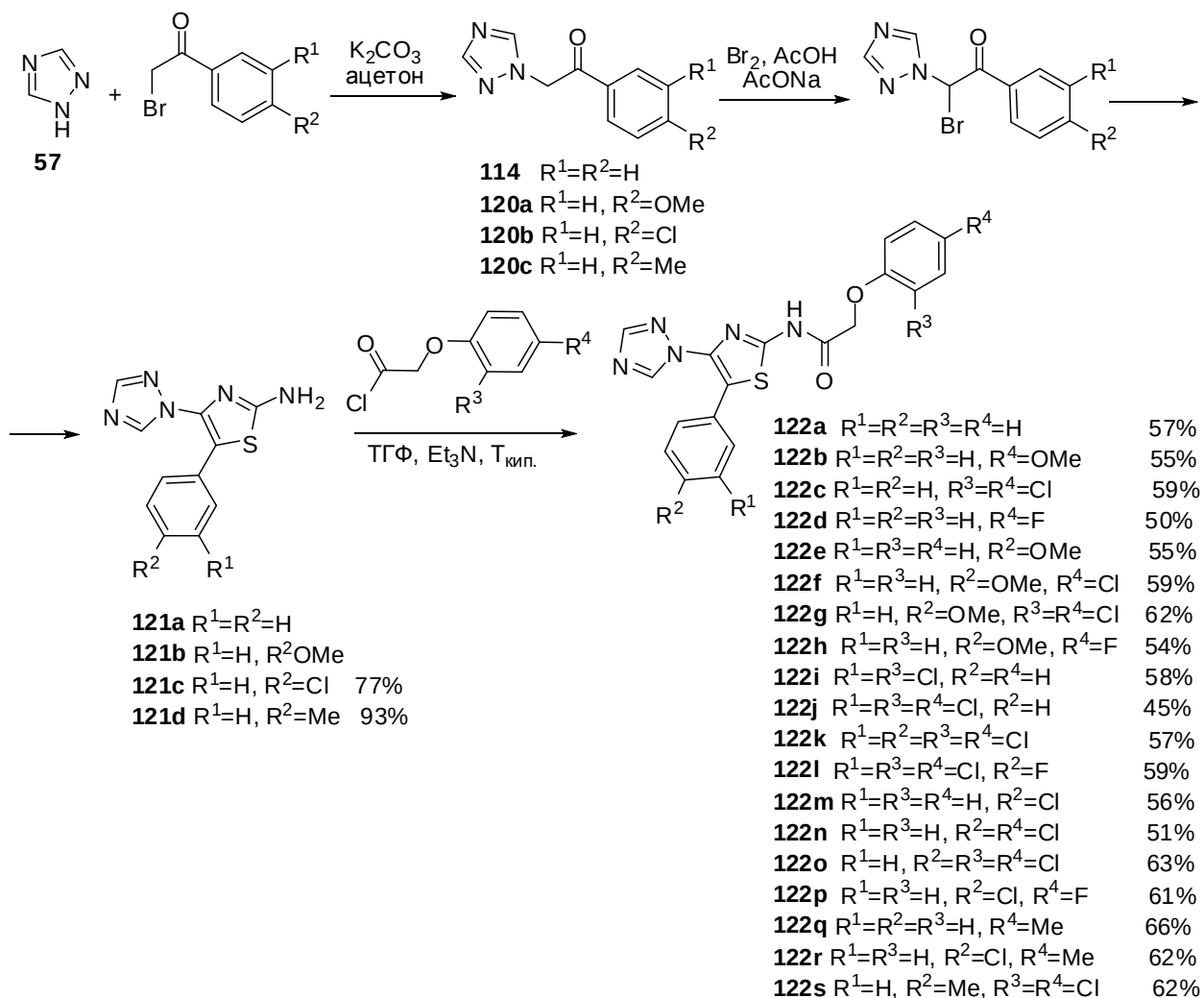


Рис. 1.30. Синтез 1H-1,2,4-триазолилтиазол-2-илацетамидов

Синтезированные триазолфункционализированные ацетамиды были протестированы на их антимикробную активность в отношении грибов *Gibberella zeae*, *Phytophthora infestans*, *Paralepetopsis sasakii* и бактерий *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* (Xoo) и *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* (Xac). 1,2,4-Триазолы **122b**, **122f**, **122g** и **122h** проявили высокую активность в отношении *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* (Xoo) с индексом

селективности IC₅₀ 35.2, IC₅₀ 80.1, IC₅₀ 62.5 82.1 мкг/мл, что превосходит коммерческий антибактериальный препарат бисмертиазол (IC₅₀ 89.9 мкг/мл).

1-Фенил-1*H*-1,2,4-триазол **123** был получен Cu(I) катализируемой реакцией 1*H*-1,2,4-триазола **57** с йодбензолом [90].

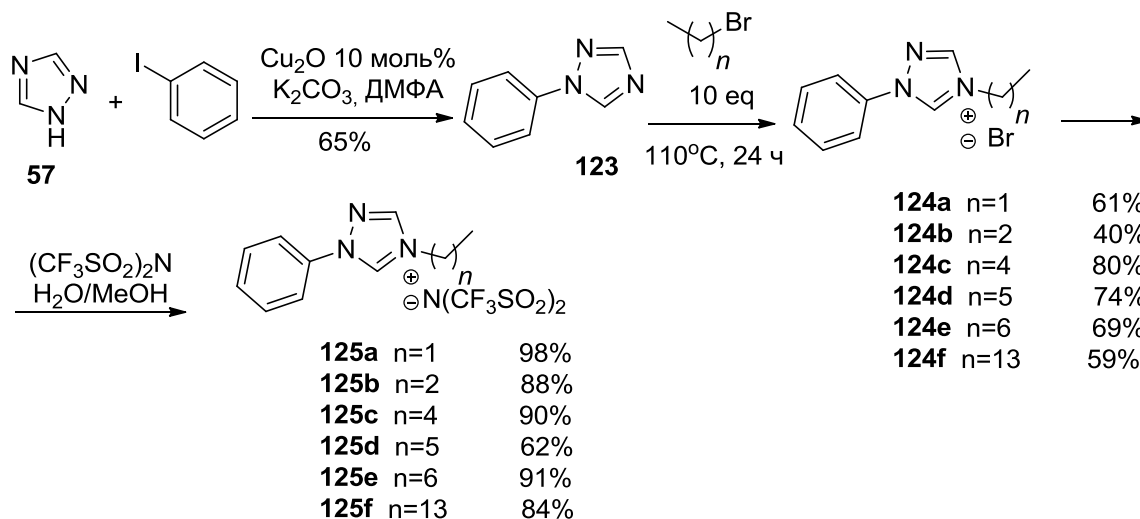


Рис. 1.31. Синтез солей 1-фенил-1*H*-1,2,4-триазола

Реакция кватернизации реализована смешиванием триазола **123** с необходимым алкилирующим бромидом без растворителя при 110°C в течении суток. Выход триазиловых солей колебался от 61% для этилпроизводного **124a**, 40% для пропилпроизводного **124b**, 80% для пентилпроизводного **124c**, 74% для гексилилпроизводного **124d**, 69% для гептилпроизводного **124e** и 59% для тетрадецилпроизводного **124f**. Не было отмечено линейной зависимости выхода реакции от длины алкильного радикала при протекании реакции обмена иона брома солей **124a-f** на бис-(трифторметилсульфонил)имид, тогда как температура плавления бромидов значительно выше чем их производные и составила 224°C у вещества **124a** и 51°C вещества **125a**, 189°C у вещества **124b** и 99°C вещества **125b**, 116°C у вещества **124c** и 46°C вещества **125c**, 133°C у вещества **124d** и 39°C вещества **125d**, 123°C у вещества **124e** и 41°C вещества **125e**, 160°C у вещества **124f** и 40°C вещества **125f**, 156°C у вещества **124g** и 38°C вещества **125g**.

Алкилирование 1*H*-1,2,4-триазола **57** алкилбромидами дало известные монозамещенные триазолы **126a-g** [91-96]. Аналогичным образом синтезирован додецилтриазол **126h** [97].

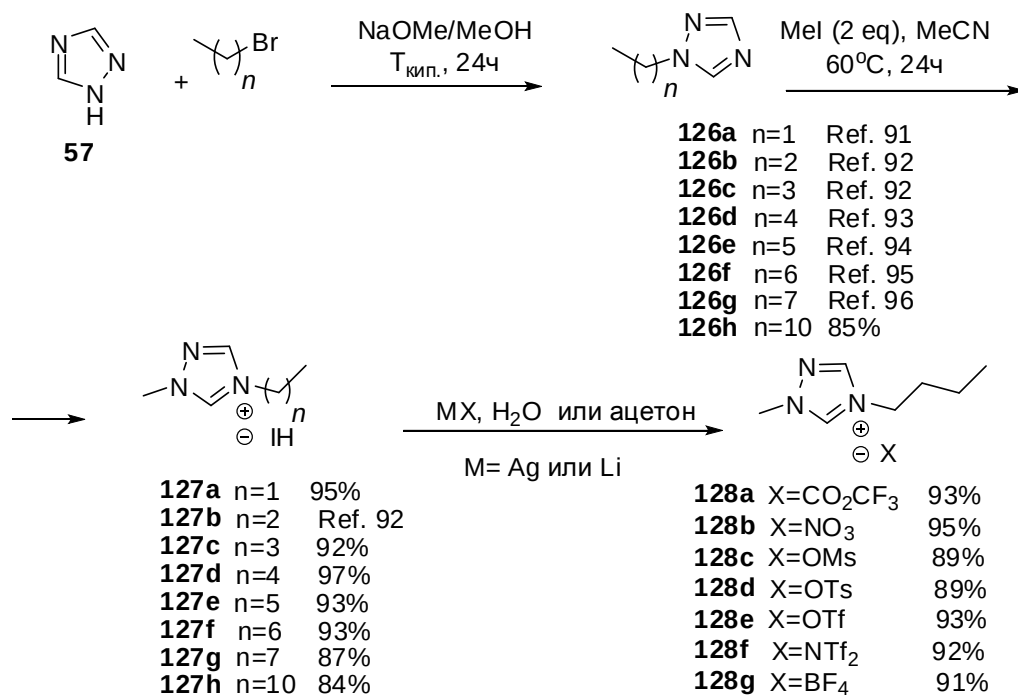


Рис. 1.32. Синтез 1,4-диалкилзамещенных 1H-1,2,4-триазолов

Для синтеза солей **127a-h** на основе триазолов **126a-h** необходим двухкратный избыток йодистого метила.

Синтез трифторацетата **128a** реализован в абсолютном ацетоне или воде взаимодействием 4-бутил-1-метил-1H-1,2,4-триазол-4-иум йодида **127c** с $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$. Замена последнего на нитрат серебра в реакции с солью **127b** привела с высоким выходом к веществу **128b**. Мезилат серебра реагировал с солью **127c** с образованием продукта **128c** (выход 89%), тогда как использование тозилата серебра привело с выходом 89% к веществу **128d**. Высокий выход (93%) у трифлатфункционализированной соли **128e**. Синтез тетрафторбората **128g** также реализован в абсолютном ацетоне, тогда как образование бис(трифторметилсульфонил)имидфункционализированной соли триазола **128f** наблюдалось в воде в течении 24 часов.

Авторами DUREJA, P. и WALIA, S. была изучена фотохимическая трансформация диниконазола. Диниконазол (*E*)-1-(2,4-дихлорфенил)-4,4-диметил-2-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-пентен-3-ол)1 - применяемый триазольный фунгицид, обладающий широким профилактическим и лечебным противогрибковым спектром действия. Проведены исследования трансформации диниконазола в лаборатории и окружающей среде в условиях УФ- и солнечного освещения. Показано, что диниконазол медленно разлагается в темноте,

а под действием УФ- и солнечного света основным продуктом является *Z*-изомер, как результат изомеризации *E*-изомера [124].

В заключении следует отметить, что производные 1,2,4 триазола, - продукты альдольной конденсации триазилилметилкетонов с ароматическими альдегидами обладают фунгицидной и регулирующей рост растений активностью [116]. Реакция альдольной конденсации с участием ароматических альдегидов протекает с образованием *N*-винил-кетонов (*E/Z* конфигурации). В предложенных условиях: кипячение в бензольном растворе исходных реагентов, в присутствии каталитических количеств пиперидина/уксусной кислоты образуется преимущественно один изомер, метод выделения является простым и доступным. [118].

1.3. Выводы по главе 1

Анализ научной литературы по данной теме показал следующее:

- 1) перспективным направлением исследований является разработка простых и эффективных схем синтеза новых алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов для оценки взаимосвязи «структура-свойство»;
- 2) мало изучены реакции взаимодействия замещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов с ароматическими альдегидами в условиях реакции Кнёвенагеля;
- 3) отсутствуют данные по синтезу алкил/арил-1*H*-1,2,4-триазолзамещённых хроменолов;
- 4) примеры синтезов и изучение свойств солей алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазолов) малочисленны;
- 5) не известен метод получения гибридных соединений, содержащих в своем составе фрагменты двух биологически активных классов 1*H*-1,2,4-триазола и 2*H*-хромена, дигидроабиетиновой кислоты и β -циклодекстрина.

Разработка эффективных схем синтеза неописанных ранее алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов и продуктов их трансформаций послужила основанием для предпринятого исследования, результаты которого изложены в последующих главах.

2. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 1-(1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАН-2-ОНОВ ЛИНЕЙНОГО СТРОЕНИЯ

Температуру плавления определяли на приборе «Voëtius». ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре «Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer» методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). ЯМР спектры ^1H и ^{13}C – на спектрометре «Bruker Avance III» (400.13 и 100.61 МГц) для 5% растворов, внутренний стандарт – ТМС. Данные элементного анализа синтезированных соединений регистрировали на приборе «Elementar Vario LIII». Рентгеноструктурные исследования выполнены на монокристалльном рентгеновском дифрактометре «XCalibur E», снабженном монохроматизированным источником $\text{MoK}\alpha$ - и высокоскоростным позиционно-чувствительным детектором CCD. Масс-спектры записывали на хроматографе AGILENT 7890A с квадрупольным MS детектором MSD 5975C VL и капиллярной колонкой HP-5MS (30 m/0.25 μm). Температура испарителя 250°C. Потенциал ионизации 70 eV. Условия анализа: $t_1 = 70^\circ\text{C}$ (2 мин); $5^\circ\text{C}/\text{мин}$ - 200°C ; $20^\circ\text{C}/\text{мин}$ – 300°C ; $t_2 = 300^\circ\text{C}$ (5 мин). Скорость подачи гелия: 1 мл/мин. Для колоночной хроматографии использовали силикагель 40/63 мкм и 60/100мкм (Fluka). Для ТСХ использовали пластинки Silicagel 60 F₂₅₄ (Merck), Silufol, проявление пластинок осуществлялось под УФ-лампой, раствором KMnO_4 в 5% водной H_2SO_4 или парами йода.

Для оценки антимикробной активности использовали метод последовательного двойного разведения [127].

Как было отмечено в обзоре литературы, характерной особенностью химии замещенных 1,2,4-триазолов является большое разнообразие их структур. На современном этапе стоит задача разработки эффективных методов синтеза замещённых 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, к достоинствам которых можно отнести такой немаловажный факт как доступность их предшественников – 1*H*-1,2,4-триазола **57**, 4-амино-1*H*-1,2,4-триазола **89** [62,74,98,99] и алкилирующих реагентов.

2.1. Синтез и свойства солей 4-амино-1*H*-1,2,4-триазола

Известно, что пятичленные гетероциклы, содержащие атомы азота или кислорода являются структурными фрагменты ряда природных соединений и синтетических биологически активных веществ. Интерес представляют соединения содержащие

фрагменты нескольких биологически активных классов, таких как оксиндолы и фураны. Была поставлена задача, исследовать возможность получения солей 4-амино-1*H*-1,2,4-триазола **89** и использовать их в качестве реагента для синтеза производных оксиндолов в условиях реакции диполярного циклоприсоединения [100,101], в условиях генерирования иминиевого илида [102].

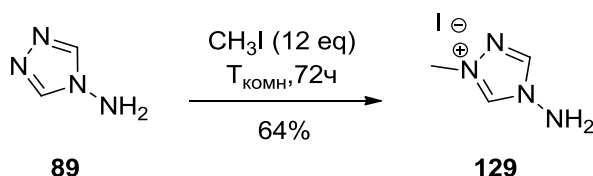


Рис. 2.1. Синтез 4-амино-1-метил-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум йодида

С этой целью взаимодействием 4-амино-1,2,4-триазола **89** с атмосферой йодистого метила в течении 72 часов при комнатной температуре получено полярное (согласно данным ТСХ) производное выделенное в виде масла, структура которого установлена на основании физико-химических и аналитических данных [103-107]. Так в ИК-спектре исходного аминотриазола присутствуют две характерные узкие интенсивные полосы (обычно при 3500-3300 см⁻¹) асимметричных и симметричных валентных колебаний первичной аминогруппы, которые под влиянием ароматической системы триазольного цикла смещены в коротковолновую область 3228 и 3108 см⁻¹, в спектре триазолиевой соли область валентных колебаний амино группы расширяется и увеличивается интенсивность при 3440 и 3244 см⁻¹, усиливается интенсивность полосы валентного колебания связи N=N при 1619 см⁻¹ триазольного цикла. В спектре ЯМР ¹H присутствуют трехпротонный сигнал метильной группы при δ_H 4.06 м.д., двухпротонный сигнал аминогруппы при δ_H 6.87 м.д. и двух синглетных однопротонных сигналов триазольного фрагмента в области δ_H 10.03 м.д., δ_H 9.04 м.д. В спектре ЯМР ¹³C в области слабого поля имеются два сигнала при δс 144.7 м.д., δс 144.4 м.д., которые дополняются сигналом метильной группы при δс 39.7 м.д. Приведенный анализ спектров указывает на то, что продукт реакции имеет структуру **129**. С этим заключением согласуются также данные элементного анализа.

Пинаколонхлорид является предшественником практически важных гетероциклических веществ, например, фунгицида триадимефона и гербицида метрибузина. В рамках данного исследования, реакцию кватернизации 4-амино-1,2,4-триазола **89** с пинаколонхлоридом проводили в кипящем ацетонитриле в течении 7 часов.

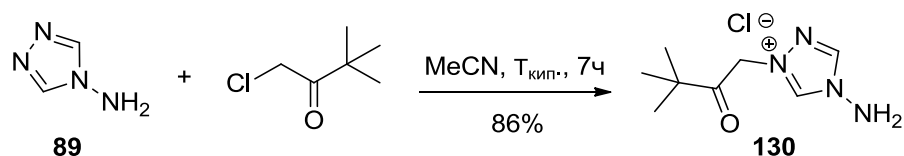


Рис. 2.2. Синтез 4-амино-1-(3,3-диметил-2-оксобутил)-4H-1,2,4-триазол-1-иум хлорида

Продукт **130**, оказался кристаллическим веществом, в ИК-спектре которого присутствуют характерные полосы валентных колебаний метильных групп при 2966 см^{-1} , интенсивная полоса кетогруппы при 1717 см^{-1} и группы $\text{C}=\text{N}$ триазольного цикла, при 1360 см^{-1} . В спектре ПМР резонируют синглетные сигналы *трет*-бутильной группы при $\delta_{\text{H}} 1.20$ м.д., метиленой группы при $\delta_{\text{H}} 5.81$ м.д., аминогруппы при $\delta_{\text{H}} 8.72$ м.д., и винильные протоны триазольного фрагмента при $\delta_{\text{H}} 10.53$ м.д. и $\delta_{\text{H}} 9.02$ м.д. В спектре ЯМР ^{13}C исследованного образца **130** присутствуют в слабом поле сигнал углеродного атома кетогруппы при $\delta_{\text{C}} 206.0$ м.д., два углеродных атома триазольного цикла, метиленовой группы при $\delta_{\text{C}} 57.3$ м.д. и сигналы *трет*-бутильной группы при $\delta_{\text{C}} 43.4$ м.д. и $\delta_{\text{C}} 26.0$ м.д.

В литературе [102] описан метод диастереоселективного синтеза спиро[индолин-3,3'-пирроло[1,2-а]хинолинов в условиях генерирования иминиевого илида из бромидов *N*-фенацилхинолинов, вступающего в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с α,β -ненасыщенными кетонами. Представляло интерес реализовать функционализацию 3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она **131a** [108], для которого ранее [109] было установлено цитопротекторное и противовоспалительное свойство. Наличие 2,4-дихлорфенильного радикала в ряде случаев ведет к увеличению уровня целевой био-активности молекул [72,73,79,80,110,111], поэтому в качестве объекта исследований был выбран известный 3-[2,4-дихлорфенил-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-он **131b** [108].

Установлено, что при перемешивании этанольного раствора смеси енона **131a**, соли **130** с триэтиламином образуется смесь продуктов, два из которых удалось выделить хроматографически и охарактеризовать.

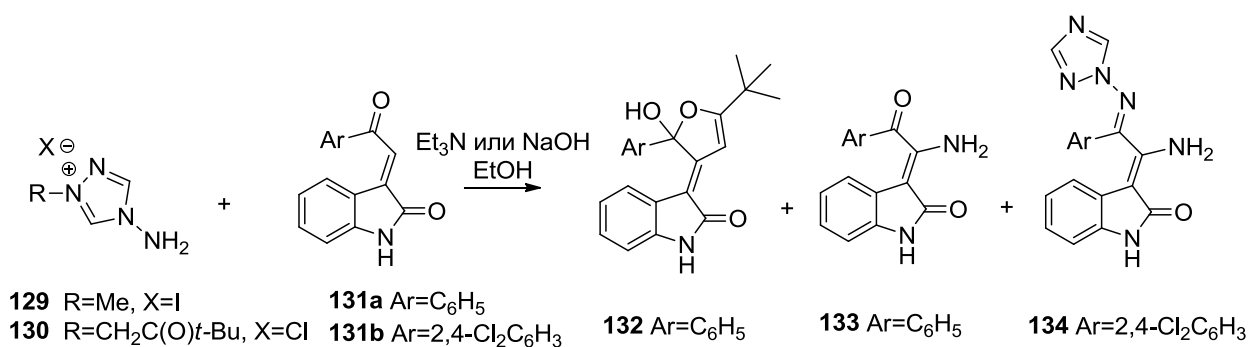


Рис. 2.3. Синтез замещенных оксиндолов с участием солей аминотриазола

Наименее полярный продукт, вымытый с колонки с силикагелем, оказался (*E*)-3-(5-*трет*-бутил-2-гидрокси-2-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)индолин-2-он **132** (14%). В его ИК-спектре присутствуют максимумы, характерные для полуацетальной (1121 см⁻¹), 2,3-дигидрофуранольной (1547 см⁻¹), гидроксильной (1192 см⁻¹), и амидной (3090 см⁻¹) групп, а в спектре ПМР - синглетные сигналы *трет*-бутильной группы (δ_{H} 1.16 м.д.), винильного (δ_{H} 7.18 м.д.) и амидного (δ_{H} 10.4 м.д.) протонов, дополняются однопротонными дублетными (δ_{H} 6.67 м.д.), (δ_{H} 7.28 м.д.) и двумя триплетными сигналами индольного фрагмента при (δ_{H} 6.5 м.д.), (δ_{H} 6.9 м.д.), а также дублет-дублетным сигналом (δ_{H} 7.5 м.д.) мультиплетным трехпротонным сигналом (δ_{H} 7.34-7.32 м.д.) фенильного радикала. В спектре ЯМР ¹³C резонируют сигналы углеродных атомов четыре сигнала фуранового цикла: три четвертичных (δ_{C} 183.1 м.д., δ_{C} 158.3 м.д., полуацеталь при δ_{C} 111.5 м.д.) и один С-Н при δ_{C} 99.1 м.д. восемь сигналов индольного цикла: амидного (δ_{C} 169.5 м.д.), четвертичных атомов (δ_{C} 140.3 м.д., δ_{C} 122.2 м.д., δ_{C} 140.3 м.д.) и четырех С-Н (δ_{C} 109.3 м.д., δ_{C} 120.6 м.д., δ_{C} 124.4 м.д., δ_{C} 127.2 м.д.), фенильного (δ_{C} 129.4 м.д., δ_{C} 128.7 м.д., δ_{C} 125.5 м.д., и четвертичного при 138.5 м.д.) фрагментов. Эти данные, с учетом результатов элементного анализа, масс-спектрологии (пик молекулярного иона 347 (M⁺)) указывают на то, что исследуемое вещество имеет строение **132**.

Следующим по полярности оказался продукт **133**, в ИК-спектре которого есть полосы, характерные для α,β -ненасыщенного кетона (1659 см⁻¹), первичной амино (3409 см⁻¹) и амидной групп (3095 см⁻¹). В слабом поле ПМР спектра проявляются синглетные сигналы NH-группы оксиндольного фрагмента (δ_{H} 10.49 м.д.), два протона аминогруппы резонируют отдельными сигналами (δ_{H} 9.02 м.д., δ_{H} 8.45 м.д.), которые дополняются сигналами протонов оксиндольного (δ_{H} 6.88 м.д., δ_{H} 6.85 м.д., δ_{H} 6.66 м.д., δ_{H} 6.4 м.д.) и фенильного (δ_{H} 8.02 м.д., δ_{H} 7.76 м.д., δ_{H} 7.62 м.д.) фрагментов. В масс-спектре

исследованного вещества присутствует пик молекулярного иона 264 (M^+), что с учетом данных элементного анализа указывают на то, что продукт имеет строение **133**.

С целью подтверждения структуры вещества **133**, для одного из отобранных кристаллов был проведен рентгеноструктурный анализ. Кристаллическая структура (*Z*)-3-(1-амино-2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она **133** представлена на рисунке 2.4.

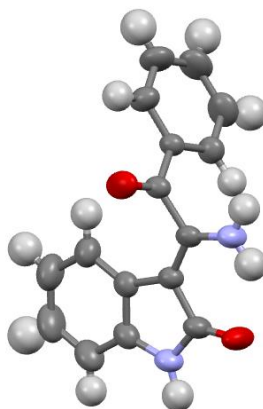


Рис. 2.4. Кристаллическая структура соединения **133**

Следует также упомянуть, что в литературе описан синтез вещества **133** при взаимодействии изатилиденмалонитрила с 2-азидо-1-фенилэтаном, а физико-химические константы нашего образца, полностью совпали с приведенными в работе [112].

Мы полагали, при обработке смеси четвертичной триаэолиевой соли основанием приведет к образованию иминиевого илida, который в дальнейшем учувствовал бы в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием 3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она. Однако в данных условия реакция пошла в другом направлении. При взаимодействии триэтиламина с исходным оксиндолом происходит депротонировании последнего, в результате чего молекула приобретает отрицательный заряд, который через сопряженную систему двойных связей переходит на метиновый углерод 3-феноцилиден-оксиндола. При атаке «аниона» на триаэолиевую соль отрывается карбкатион пинаколиновой группы или катиона NH_2^+ , с последующим образованием соединений **132**, **133**.

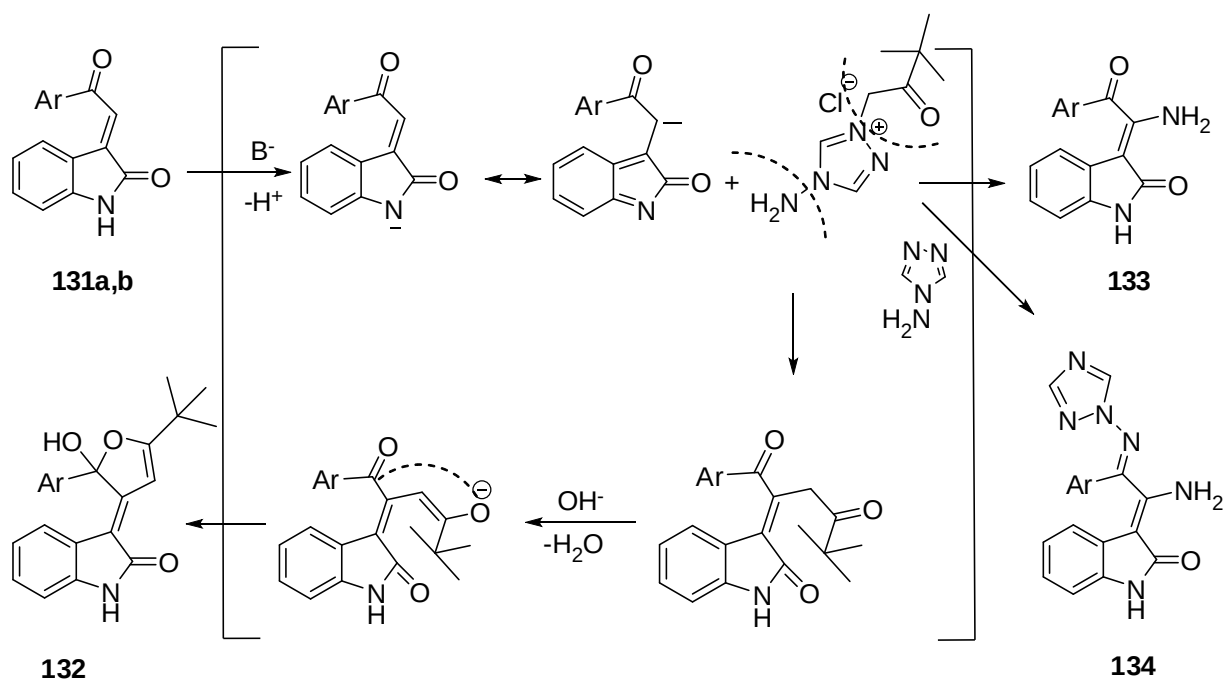


Рис. 2.5. Возможный механизм реакции образования замещенных оксиндолов

В случае продукта **132** на первой стадии образуется кетон, который в щелочной среде енолизуется с последующим формированием пятичленного кислородсодержащего цикла.

Повысить выход амина **133** до 20% удалось при замене хлорида **130** на йодид **129** и триэтиламина на NaOH. Увеличение выхода аминопроизводного вполне объяснимо, так как образующийся карбокатион CH_3^+ значительно менее стабилен, что и приводит к преимущественному образованию катиона NH_2^+ . Взаимодействие 4-амино-1-метил-1H-1,2,4-триазол-1-иум йодида **129** с 3-[2,4-дихлорфенил-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-оном **131b** также привело к трудноразделяемой смеси веществ, из которой удалось выделить кристаллическое вещество, в ИК-спектре которого имеются полосы, характерные для первичной аминогруппы (3302 см^{-1}), а также амида (2997 см^{-1}), кетимина (1720 см^{-1}), триазола (1327 см^{-1}), хлора (844 см^{-1}). В исследованном образце в также как и в ПМР спектре аминопроизводного **133** присутствуют синглетные сигналы NH-группы оксиндольного фрагмента ($\delta_{\text{H}} 10.58$ м.д.), два протона аминогруппы резонируют отдельными сигналами ($\delta_{\text{H}} 9.1$ м.д., $\delta_{\text{H}} 8.45$ м.д.), которые дополняются сигналами протонов оксиндольного ($\delta_{\text{H}} 6.96$ м.д., $\delta_{\text{H}} 6.90$ м.д., $\delta_{\text{H}} 6.80$ м.д., $\delta_{\text{H}} 6.75$ м.д.) и фенильного ($\delta_{\text{H}} 7.91$ м.д., $\delta_{\text{H}} 7.74$ м.д., $\delta_{\text{H}} 7.62$ м.д.) фрагментов. А также двухпротонный синглет симметричного триазольного протона при $\delta_{\text{H}} 8.74$ м.д. В сранении со спектром ЯМР ^{13}C структуры **133** резонируют сигналы 17 атомов углерода. Основным отличием является замена сигнала карбонила на кетимин δ_{C}

160.0 м.д., не большое смещение сигнала четвертичного углерода при аминогруппе δ с 148.0 и наличие симметричных сигналов триазольного углерода при δ с 140.2 м.д. Эти данные, наряду с данными элементного и рентгеноструктурного анализа приводят к структуре **134**, кристаллическая структура которого представлена на рисунке 2.6.

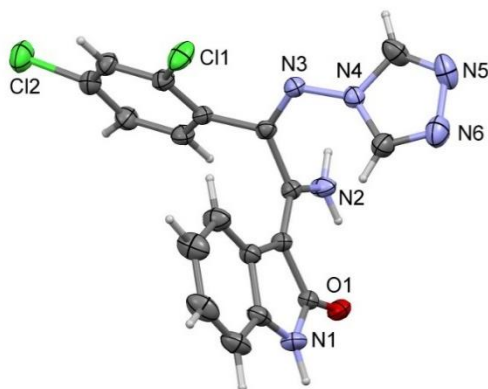


Рис. 2.6. Кристаллическая структура соединения **134**

Таким образом, впервые исследована возможность использования впервые синтезированных 4-амино-1-(3,3-диметил-2-оксобутил)-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум хлорида и 4-амино-1-метил-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум йодида для функционализации 3-феноцилиден-оксиндолов. В предложенных условиях реакции образуются соединения оксиндольного ряда содержащие в молекулах замещенный дигидрофурановый цикл, амино- или триазолилиминную группу

2.2. Синтез 1-замещенных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов

Следует отметить, что отличительной особенностью 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов является наличие активированной CH_2 -группы, что делает химические превращения и синтетические возможности этих веществ весьма многообразными, тогда как в рецензируемый период времени основной упор делался на реакциях с участием кетогруппы. В данной работе акцент ставился на превращения коммерчески доступного 1-*H*-1,2,4-триазола **57** в многоцелевые 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-оны с целью раскрытия синтетического потенциала и биологических свойств.

Исследовалась реакция алкилирования 1-*H*-1,2,4-триазола **57** пинаколонхлоридом в кипящем толуоле в присутствии NaHCO_3 аналогично методике (рис 2.7) [72].

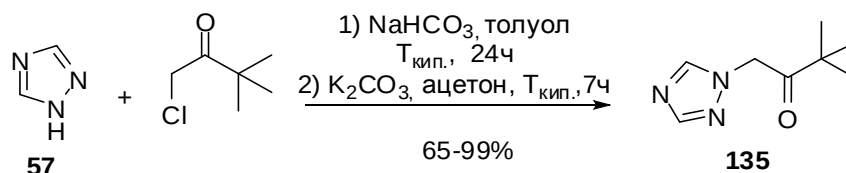


Рис. 2.7. Синтез 3,3-диметил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-она

Установлено, что полная конверсия 1H-1,2,4-триазола **57** наступает через 24 часа, а выход основного вещества составил 65% [113,114]. Строение продукта алкилирования вытекает из спектральных данных. В его ИК-спектре присутствуют частоты, характерные для кето-группы (1720 см^{-1}), $\nu_{\text{C-H}}$ триазольного цикла при 1508 см^{-1} , $\delta(\text{C-H})$, триазольного цикла 1065 см^{-1} , а в спектре ^1H ЯМР - синглетные сигналы *трет*-бутильной (δ_{H} 1.24 м.д.), метиленовой группы (δ_{H} 5.16 м.д.) и триазольного фрагмента (δ_{H} 7.91 м.д., δ_{H} 8.1 м.д.). Наличие этих групп подтверждается данными спектроскопии ^{13}C ЯМР, в котором резонируют шесть сигналов восьми атомов углерода δ_{C} 206.25 м.д. (карбонил), два триазольных δ_{C} 151.69 м.д., δ_{C} 144.74 м.д., метиленовая δ_{C} 53.17 м.д., и два сигнала *трет*-бутильной группы δ_{C} 43.49 м.д. и δ_{C} 26.05 м.д. Совокупность спектральных данных наряду с данными элементного анализа приводят к структуре **135** для исследованного продукта.

При проведении реакции в кипящем ацетоне и в присутствии K_2CO_3 выход вещества повышается до 99% [115]. Следует упомянуть, что 3,3-диметил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутиан-2-он **135** ранее был предложен в качестве предшественника ингибиторов мучнистой росы на ячмене *Erysiphe graminis* и бурой ржавчины на пшенице *Puccinia recondite* на лабораторных моделях [116]. При работе с производными 3,3-диметил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутиан-2-он **130** и **135** было отмечена хорошая растворимость как в органических растворителях, так и в воде. Их выделение проводили методом экстракции в кипящем гексане, при охлаждении которого выпадают искомые продукты.

Представляло интерес получить гомолог вещества **135** в котором вместо *трет*-бутильной будет *изо*-бутильная группа. Соединения **136** и **137** получены согласно метода [117] 4-Метил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-он, гомолог вещества **135** в котором *трет*-бутильная группа заменена *изо*-бутильной (рис 2.8).

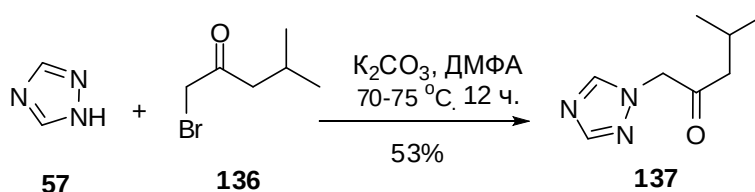


Рис. 2.8. Синтез 4-метил-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-она

Дальнейшие превращения полученных 1-бутилзамещенных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов связаны с исследованием их потенциала в условиях альдольно-кетоновой конденсации для синтеза производных открытой структуры с потенциальной антимикробной активностью. Наличие активной метиленовой группы в молекуле замещенных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов способствует протеканию реакции нуклеофильного присоединения. При атаке основания (амин) на метиленовую группу происходит отщепление протона с образованием реакционноспособного аниона метиленовой группы, который в свою очередь атакует карбонильную группу альдегида с выделением молекулы воды и образованием α,β -сопряжённого енона.

Установлено, что кипячение кетона **135** с 4-нитробензальдегидом в соотношении 1:1,1, в бензольном растворе, в присутствии смеси пиперидин/уксусная кислота, с отгонкой образующейся воды, через 5 часов (данные ТСХ), приводит к образованию (Z)-4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-она **138** (рис 2.9) [118-120].

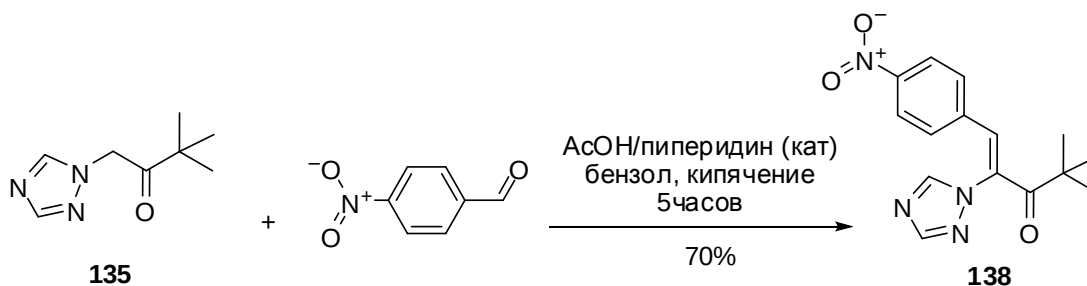


Рис. 2.9. Синтез (Z)-4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-она

В ИК-спектре продукта **138** присутствуют сигналы, характерные для α,β -сопряжённого кетона (1640 см^{-1}), триазольного цикла (1342 см^{-1}) и нитро группы (860 см^{-1}). Спектр ^1H ЯМР характеризуется наличием группы синглетных сигналов: одного при δ_{H} 1.01 м.д. *трет*-бутильной группы, двух при δ_{H} 8.10 м.д. и δ_{H} 8.25 м.д. протонов триазола, одного при δ_{H} 7.27 м.д. винильного протона, которые дополняются двумя дублетными сигналами ароматических протонов при δ_{H} 7.52 м.д. и δ_{H} 8.24 м.д. Спектр ^{13}C ЯМР исследованного образца **138** содержит сигнал углеродных *трет*-бутильной группы (δ_{C} 27.3 м.д., 45.6 м.д), винильной группы (δ_{C} 119.06 м.д., 136.11 м.д.), атомов ароматического фрагмента (δ_{C} 123.5 м.д, 129.8 м.д., δ_{C} 139.3 м.д, 147.9 м.д.), атомов

триазольной группы (δ_{C} 141.9 м.д., 152.9 м.д.), которые дополняются сигналом атома карбонильной группы (δ_{C} 207.3 м.д.). Эти данные наряду с данными элементного анализа приводят к структуре **138**.

Единственный набор сигналов в спектрах ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР указывает на стереоспецифичность реакции, в результате которой образуется лишь изомер **138**.

Второй изомер был охарактеризован спектрально. При выдерживании хлороформенного раствора ЯМР-пробы в течении некоторого времени было отмечено установления равновесия между *цис*- и *транс*-изомерами в соотношении приблизительно 1:1. В спектре ПМР *E*-изомера **138** резонируют: девятипротонный синглет *трет*-бутильной группы при δ_{H} 1.00 м.д., протон винильной группы при δ_{H} 7.50 м.д., триазольные сигналы при δ_{H} 7.99 м.д. и δ_{H} 8.16 м.д. и двухпротонные дублеты ароматического кольца при δ_{H} 8.13 м.д. и δ_{H} 7.04 м.д. с константой $J=8.9$ Гц. В ^{13}C ЯМР одиннадцать сигналов, при этом сигнал винильного атома смещен в слабое поле при δ_{C} 137.7 м.д. [119]. Выделить второй изомер в чистом виде не удалось.

С целью изучения регио- и стереоспецифичности реакции Кнёвенагеля объектом исследований был выбран 4-метил-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-он **137**, имеющий две метиленовых группы, по которым возможно присоединение 4-нитробензальдегида.

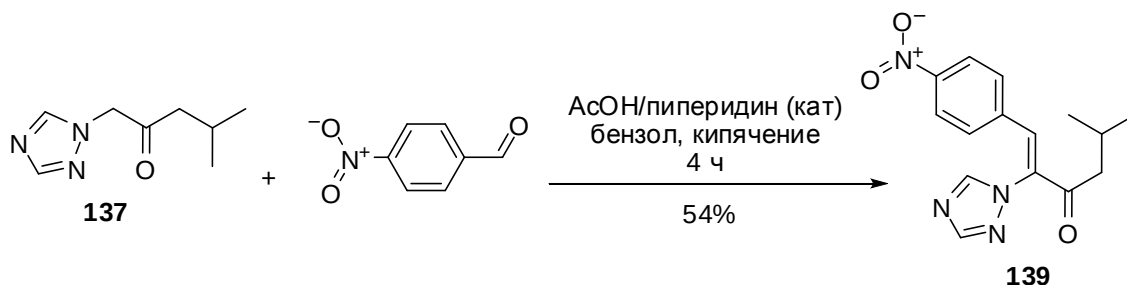


Рис. 2.10. Синтез (Z)-5-метил-1-(4-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4- триазол-1-ил)гекс-1-ен-3-она

Установлено, что для полной конверсии 4-метил-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-она **137** в реакции с 4-нитробензальдегидом необходимо кипячение в течение 4 часов со смесью пиперидин/уксусной кислоты в бензоле (рис 2.10). В ИК-спектре наблюдали максимумы, характерные для сопряженной карбонильной группы (1699 см^{-1}) и триазольного цикла (1507 см^{-1}), для нитро группы (854 см^{-1}). В слабом поле спектра ПМР исследованного образца резонируют однопротонные синглетные сигналы при δ_{H} 8.56 м.д., δ_{H} 8.24 м.д., м.д. триазольного цикла, двухпротонные дублетные сигналы при δ_{H} 8.13 м.д., δ_{H} 7.18 м.д. *пара*-замещенного фенильного радикала, тогда, как и в области сильного поля

присутствуют двухпротонный дублетный сигнал при δ_{H} 2.75 м.д., шестипротонный дублетный сигнал при δ_{H} 0.92 м.д. и однопротонный мультиплетный сигнал при δ_{H} 2.1 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР присутствуют сигналы при δ_{C} 196.2 м.д. ($\text{C}=\text{O}$), триазольного цикла при δ_{C} 152.9 м.д, δ_{C} 146.52 м.д., сигналы винильной группы при δ_{C} 137.2 м.д, δ_{C} 135.4 м.д., четыре сигнала фенильного заместителя при δ_{C} 148.4 м.д., δ_{C} 138.5 м.д, δ_{C} 131.3 м.д, δ_{C} 124.1 м.д, и три сигнала *i*-бутильной группы при δ_{C} 46.1 м.д, δ_{C} 25.0 м.д, δ_{C} 22.0 м.д.. Спектральные данные, данные элементного анализа указывают на то, что присоединение прошло региоспецифично лишь по метиленой группе при триазольном фрагменте. В масс-спектре максимальным является пик 300.12, что соответствует вычисленной молекулярной массе моноаддукта. Строение и конфигурация С-С двойной связи была подтверждена на основе данных рентгеноструктурного анализа и приводят к структуре (*Z*)-5-метил-1-(4-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)гекс-1-ен-3-она **139**, кристаллическая структура которого представлена на рисунке 2.11. [121].

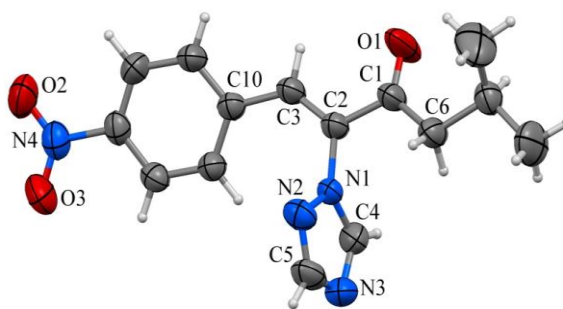


Рис. 2.11. Кристаллическая структура соединения **139**

Замена 4-нитробензальдегида на 2,4-дихлорбензальдегид в реакции взаимодействия с 3,3-диметил-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-оном **135** привела к продукту **140** с выходом 66% (рис 2.12). Его структура доказана спектральными и аналитическими данными. В его ИК-спектре имеются характерные частоты симметричных и асимметричных валентных колебаний для триазольной (1505 см^{-1} и 1384), ненасыщенного кетона (1630 см^{-1}), для хлора (848 см^{-1}). В спектре ПМР – девятипротонный синглетный сигнал *трет*-бутильной группы при δ_{H} 1.28 м.д., однопротонные дублетные сигналы ароматических протонов при δ_{H} 6.47 м.д., δ_{H} 7.04 м.д., δ_{H} 7.45 м.д., и однопротонные синглетные сигналы винильной группы при δ_{H} 7.62 м.д., и триазола при δ_{H} 7.93 м.д., δ_{H} 8.07 м.д.

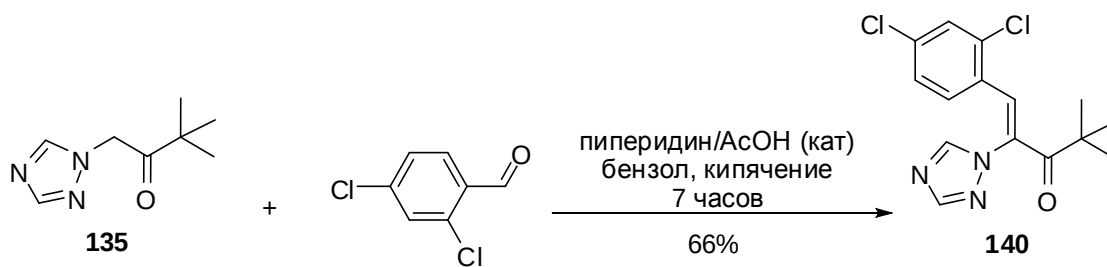


Рис. 2.12. (Z)-1-(2,4-дихлорфенил)-4,4-диметил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-она

В спектре ^{13}C ЯМР имеются сигналы углеродного атома карбонильной группы при δ_{C} 201.90 м.д., сигналы двух атомов углерода винильного фрагмента при δ_{C} 134.3 м.д., δ_{C} 130.8 м.д., сигналы двух атомов углерода триазольного фрагмента при δ_{C} 144.9 м.д., δ_{C} 152.8 м.д., сигналы двух атомов углерода связанных с хлором при δ_{C} 135.7 м.д., δ_{C} 136.8 м.д., сигнал атома углерода ароматического кольца связанный с атомом винильного фрагмента при δ_{C} 128.9 м.д., трех атомов углерода ароматического фрагмента связанных с протоном при δ_{C} 127.7 м.д., δ_{C} 129.87 м.д., 129.97 м.д. и два сигнала атомов углерода *трет*-бутильного фрагмента при δ_{C} 27.6 м.д., δ_{C} 44.23 м.д. Перечисленные спектральные данные, в сочетании с данными элементного анализа, полностью доказывают структуру соединения **140**.

Иначе протекает реакция взаимодействия 3,3-диметил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-она **135** с анисовым альдегидом в бензольном растворе смеси пиперидин/уксусной кислоты с отгонкой образующейся воды (рис 2.13). Продукт реакции представлял собой смесь двух веществ, а её структура установлена на основании данных ИК- и ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. В ИК-спектре есть полосы характерные для метокси группы при 1460 см^{-1} , C=N группы 1513 см^{-1} , C=O группы - 1667 см^{-1} , а в ЯМР-спектре присутствует двойной набор сигналов. Из данных анализа интенсивности сигналов протонов *трет*-бутильной, метокси, винильной групп, соотношение изомеров равно 70:15. Наблюдаемый двойной набор сигналов также и в спектре ^{13}C ЯМР обусловлен присутствием *E*-и *Z*-изомеров **141** по двойной C-C связи, что достаточно хорошо согласуется с литературными данными для аналогично построенных веществ [116]. В спектре преобладающего *E*-изомера присутствуют синглетный сигнал *трет*-бутильной группы в области сильного поля δ_{H} 1.02 м.д., метокси группы δ_{H} 3.81 м.д., винильной группы при δ_{H} 7.07 м.д., триазола при δ_{H} 8.05 м.д., при δ_{H} 8.25 м.д. и двухпротонных дублетных сингалов ароматических протонов в области δ_{H} 6.87 м.д., δ_{H} 7.26 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $J = 8.6\text{ Гц}$. *Z*-изомер не был выделен в чистом

виде, но охарактеризован спектрально. Основным отличием является смещение винильного протона в область слабого поля δ_{H} 7.65 м.д. и дублетных сигналов ароматического кольца в область сильного поля δ_{H} 6.68 м.д., δ_{H} 6.76 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $J = 8.9$ Гц.

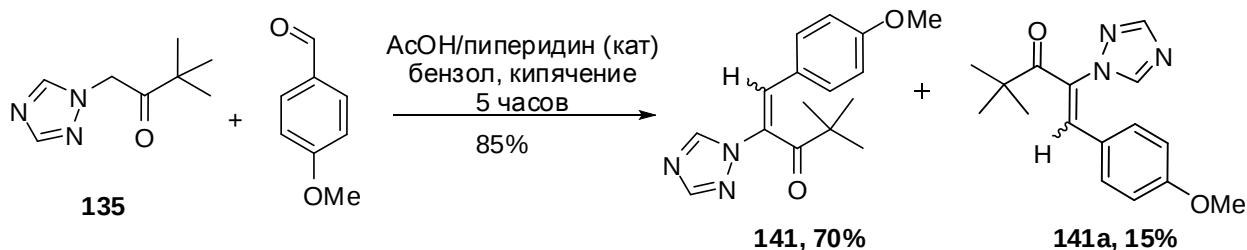


Рис. 2.13. Синтез 1-(4-Метоксифенил)-4,4-диметил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-онов

Аналогичная тенденция в сторону преимущественного образования *E*-изомера отмечена и в случае реакции взаимодействия 3,3-диметил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-она **135** с 4-диметиламинобензальдегидом (рис 2.14).

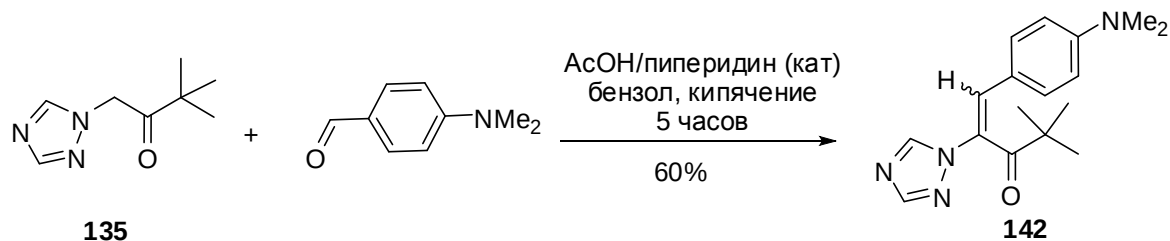


Рис. 2.14 Синтез (E)-1-(4-(Диметиламино)фенил)-4,4-диметил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-онов

Структура продукта реакции **142** доказана на основе спектральных и аналитических данных. В их ИК-спектре имеются характерные частоты для карбонильной группы (1689 см^{-1}), диметиламино- (1499 см^{-1}) $\delta(\text{C-H})$ триазольного цикла - 1087 см^{-1} . В спектре ПМР наблюдаются синглетные сигналы метилов *трет*-бутильной группы δ_{H} 1.23 м.д. (*E*-изомера), δ_{H} 1.06 м.д. (*Z*-изомера), метилов N-Me₂ группы δ_{H} 2.98 м.д. (*E*-изомера), δ_{H} 2.99 м.д. (*Z*-изомера), винильного протона при δ_{H} 7.74 м.д. (*E*-изомера), δ_{H} 6.97 м.д. (*Z*-изомера), протонов триазольного фрагмента при δ_{H} 8.05 м.д. и δ_{H} 8.21 м.д. (*E*-изомера), δ_{H} 8.02 м.д. и δ_{H} 8.24 м.д. (*Z*-изомера). В спектре ^{13}C ЯМР дублируются четыре сигнала: два триазольных сигнала при δ_{C} 152.4 м.д, δ_{C} 152.11 м.д, два винильных углерода при δ_{C} 118.3 м.д, δ_{C} 130.41 м.д, два четвертичных сигнала *трет*-бутильной группы при δ_{C} 43.7 м.д, δ_{C} 40.09 м.д и два сигнала метильных углерода трет-бутильной группы при δ_{C} 28.0 м.д, δ_{C} 27.22 м.д. По

интегральной интенсивности соотношение изомеров *Z/E* 9:1. Установление структуры преобладающего продукта установили благодаря $^1\text{H}/^1\text{H}$ NOESY. Приведенные данные наряду с данными спектров ЯМР ^{13}C и элементного анализа приводят к структуре **142**.

2.3. Синтез алкил(арил)замещенных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов открытой структуры

С целью изучения стереоселективности реакции образования винилтриазолов на основе 1-замещенных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов наше внимание было обращено на 1-фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанон **114**. Наличие фенильного радикала в переходном состоянии может способствовать взаимодействию между собой электронных систем атомов и за счёт образовавшегося сопряжения приведет к изменению длины кратных связей с геометрическим изменением строения молекулы и может способствовать селективности образования С-С двойной связи. Этому также может способствовать наличие гидроксильной группы в молекуле исходного бензальдегида, на пример салицилового.

Показано, что кипячение фенилтриазилилметилкетона **114** с салициловым альдегидом в бензольном растворе в присутствии пиперидин/уксусной кислоты с отгонкой образующейся воды приводит к образованию 3-(2-гидроксифенил)-1-фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-3-она **143** (рис 2.15).

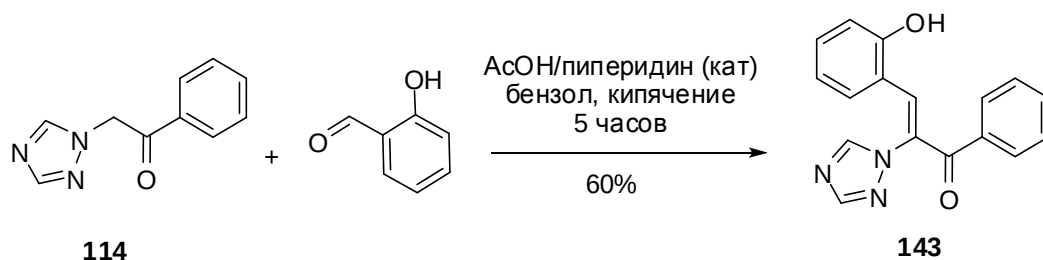


Рис. 2.15. Синтез (Z)-3-(2-гидроксифенил)-1-фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-3-она

В ИК-спектре присутствуют максимумы, характерные для винильной (1643 см^{-1}), $\text{C}=\text{N}$ (1508 см^{-1}), и гидроксильной группы (1259 см^{-1}). В спектре ПМР три синглетных сигнала протонов триазольного цикла при δ_{H} 8.25 м.д., δ_{H} 8.64 м.д., винильного протона при δ_{H} 7.91 м.д. и семь ароматических протонов (два двухпротонных и пять однопротонных сигнала). Гидроксильный сигнал не идентифицирован. В спектре ^{13}C ЯМР резонируют характерные сигналы карбонила при δ_{C} 191.99 м.д., четвертичного углерода при

гидроксиле- δ_{C} 157.84 м.д., триазольные сигналы при δ_{C} 152.60 м.д., δ_{C} 146.0 м.д., винильного при δ_{C} 120.03 м.д. и ароматических углеродов фенильного радикала: четвертичного при δ_{C} 138.08 м.д., и трех С-Н при δ_{C} 137.07 м.д., и δ_{C} 129.38 м.д., δ_{C} 129.33 м.д., а четырех сигналов второго фенильного радикала при δ_{C} 133.32 м.д., δ_{C} 131.45 м.д., δ_{C} 128.76 м.д., δ_{C} 118.39 м.д., что говорит о том, что продукт реакции представляет собой единственный (Z)-изомер **143**.

Установлено, что присутствие нитрогруппы в исходном салициловом альдегиде повышает выход продукта конденсации с фенилтриазилилметилкетонем **144** в аналогичных условиях (рис 2.16).

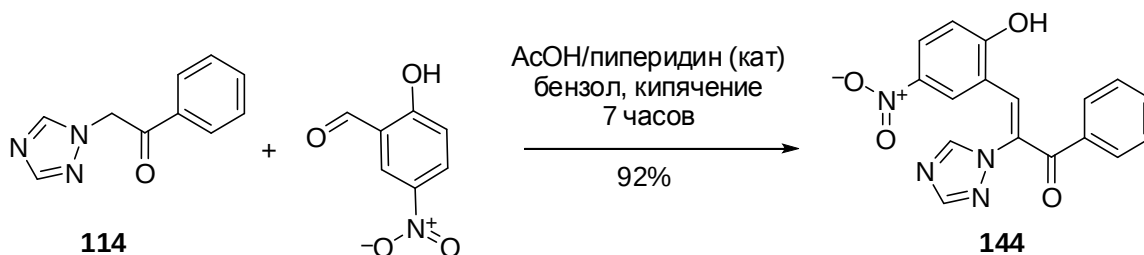


Рис. 2.16. (Z)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-1-фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он.

В ИК-спектре продукта **144** присутствуют полосы поглощения, характерные для кето-, нитро-, $\nu(\text{C-C})$ при 1645 см^{-1} , $\nu_{\text{C}}(\text{C-N})$ при 1512 см^{-1} и $\nu_{\text{ас}}(\text{C-N})$ триазольного цикла при 1341 см^{-1} , 1295 см^{-1} гидроксильной групп. В слабом поле спектра ПМР сигналы: два синглета триазольного цикла при δ_{H} 8.78 м.д., δ_{H} 8.29 м.д., винильный протон при δ_{H} 7.76 м.д. дополняются тремя сигналами фенильного радикала δ_{H} 7.83 м.д., δ_{H} 7.70 м.д., δ_{H} 7.58 м.д. и тремя сигналами второго замещенного фенильного радикала при δ_{H} 8.14 м.д., δ_{H} 7.31 м.д., δ_{H} 7.05 м.д. Сигнал гидроксильной группы не был идентифицирован. В спектре ^{13}C ЯМР исследованного вещества присутствуют характерные для данной структуры сигналы углеродных атомов в слабом поле: карбонила при δ_{C} 191.90 м.д., двух триазольных сигнала при δ_{C} 153.04 м.д., δ_{C} 146.58 м.д., четвертичного углерода при гидроксиле при δ_{C} 163.36 м.д., четвертичного углерода при нитрогруппе δ_{C} 139.71 м.д., винильной группы при δ_{C} 125.66 м.д., 129.69 м.д. и восемь ароматических сигналов. Четвертичный углерод винильной группы накладывается на сигнал фенильного радикала при δ_{C} 129.69 м.д. Приведенные данные наряду с данными элементного анализа приводят к структуре **144**.

Представляло интерес исследовать влияние природы заместителя в ароматическом кольце арилзамещенных триазилилметилкетонов на протекание реакции конденсации с ароматическими альдегидами.

В продолжение исследований, в реакцию Кнёвенагеля были вовлечены 1-(2-хлорофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанон **145** с 5-нитросалициловым альдегидом согласно схемы (рис 2.17).

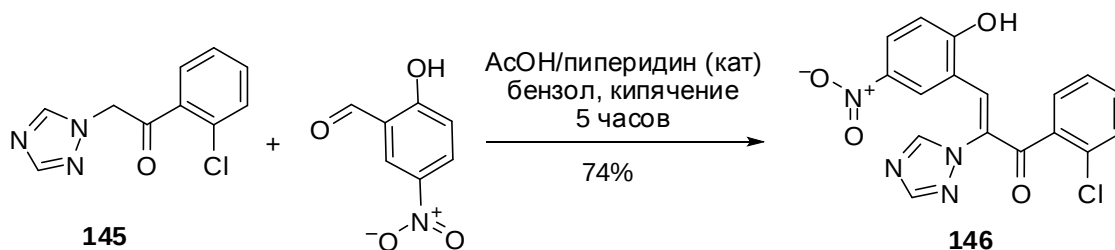


Рис. 2.17. Синтез 2-хлорфенил-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она

o-Хлорпроизводное **146** получено с 74%-ным выходом, строение которого вытекает из спектральных данных. В его ИК-спектре присутствуют частоты, характерные для кетогруппы при 1609 см⁻¹, триазольного цикла при 1514 см⁻¹ и 1342 см⁻¹, нитро-группы 758 см⁻¹, а в слабом поле ¹H ЯМР спектра однопротонные сигналы δ_H 11.85 м.д. (уширенный) гидроксила, триазольных при δ_H 8.8 м.д., δ_H 8.33 м.д. (триазол), винильного протона δ_H 7.73 м.д. и ароматический сиглет дизамещенного фенильного радикала при 7.19 м.д.. Кроме того, в спектре присутствуют однопротонные сигналы ароматических протонов: триплетные δ_H 7.55 м.д., δ_H 7.62 м.д. и дублетные в области δ_H 7.66 м.д., δ_H 7.69 м.д., δ_H 7.7 м.д., δ_H 8.16 м.д.. Строение его подтверждено ЯМР ¹³C спектром, в котором резонируют характерные сигналы углеродных атомов кето-группы (δ_C 190.5 м.д.), фенольной группы (δ_C 163.3 м.д.) и 1,2,4-триазола (δ_C 145.6 м.д., δ_C 153.2 м.д.).

В случае, когда хлор в исходном триазилилкетоне находится в *пара* положении **120b** также позволяет получить продукт с хорошим выходом (рис. 2.18.)

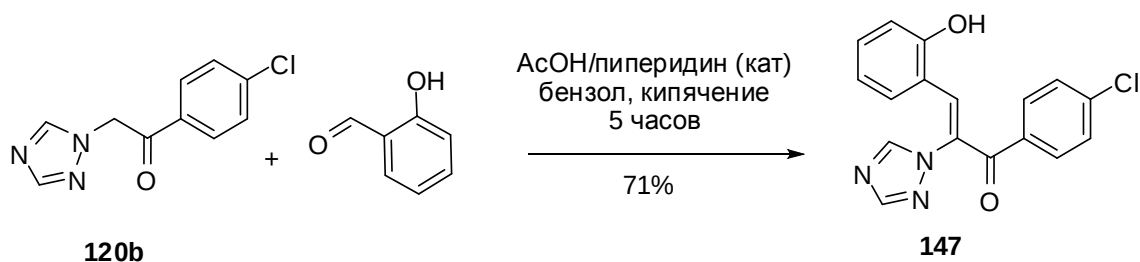


Рис. 2.18. (Z)-1-(4-хлорфенил)-3-(4-гидроксифенил-3-ил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Строение продукта **147** подтверждено спектральными данными и данными элементного анализа. В его ИК-спектре имеются частоты, характерные для сопряженной кетогруппы при 1647 см^{-1} , триазольного цикла 1510 см^{-1} , сигнал характерный для фенола 1259 см^{-1} . В спектре ^1H ЯМР соединения **145** резонируют сигналы шести ароматических протонов: два двухпротонных сигнала фенильного радикала при $\delta_{\text{H}} 7.8$ м.д. и $\delta_{\text{H}} 7.65$ м.д., четыре сигнала фенильного радикала в области $\delta_{\text{H}} 7.26\text{--}6.22$ м.д., синглет винильного протона при $\delta_{\text{H}} 7.37$ м.д., которые дополняются синглетными однопротонными сигналами триазольных протонов при $\delta_{\text{H}} 8.71$ м.д. и $\delta_{\text{H}} 8.27$ м.д. Строение этого соединения подтверждено данными спектра ^{13}C ЯМР. Характерным в этом спектре является то, что в нем присутствуют сигналы атома углерода при ОН группе ($\delta_{\text{C}} 158.29$ м.д.) и карбонильного атома ($\delta_{\text{C}} 190.43$ м.д.).

Взаимодействие 1-(4-хлорфенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этанона **120b** с 5-нитросалициловым альдегидом прошла с образованием продукта строения **148** (рис. 2.19).. В ИК-спектре наблюдаются максимумы поглощения характерные для кетогруппы при 1659 см^{-1} , триазольного цикла при 1509 см^{-1} и 1339 см^{-1} , $\nu(\text{N-O})$ нитро-группы при 745 см^{-1} . В спектр ПМР характерными являются: уширенный синглет гидроксильной группы при $\delta_{\text{H}} 9.39$ м.д., триазольных протонов при $\delta_{\text{H}} 8.77$ м.д., $\delta_{\text{H}} 8.27$ м.д., винильного протона при $\delta_{\text{H}} 7.74$ м.д. и трех ароматических протонов при $\delta_{\text{H}} 8.12$ м.д., $\delta_{\text{H}} 7.26$ м.д., $\delta_{\text{H}} 7.03$ м.д., 4-хлорзамещенный фрагмент характеризуется наличием двух двухпротонных дублеов при $\delta_{\text{H}} 7.82$ м.д. и $\delta_{\text{H}} 7.62$ м.д. В спектре ^{13}C ЯМР характерные для этой структуры сигналы: карбонильного углерода при $\delta_{\text{C}} 190.0$ м.д., сигнал четвертичного углерода при гидроксильной группе при $\delta_{\text{C}} 163.3$ м.д., два триазольных сигнала при $\delta_{\text{C}} 153.0$ м.д., $\delta_{\text{C}} 146.6$ м.д., винильная группа при $\delta_{\text{C}} 133.4$ м.д., $\delta_{\text{C}} 134.7$ м.д. и девяти сигналов в ароматике при $\delta_{\text{C}} 139.7\text{--}129.4$ м.д.

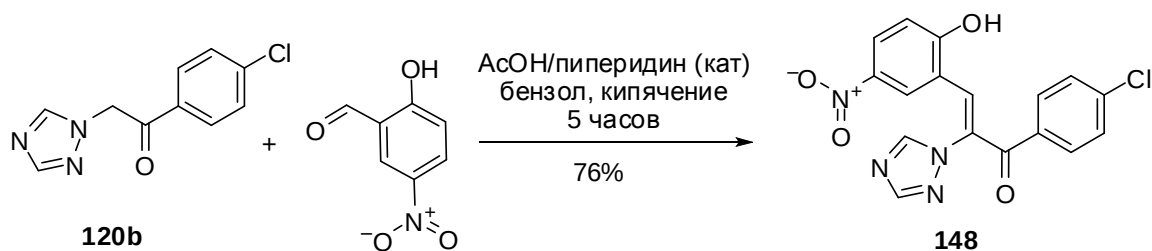


Рис. 2.19. Синтез нитрофенолфункционализированного триазола

Установлено, что присутствие фенильного заместителя по четвертому положению исходного салицилового альдегида негативно сказывается на выходе продукта **149**, который не превысил 51% (рис. 2.20).

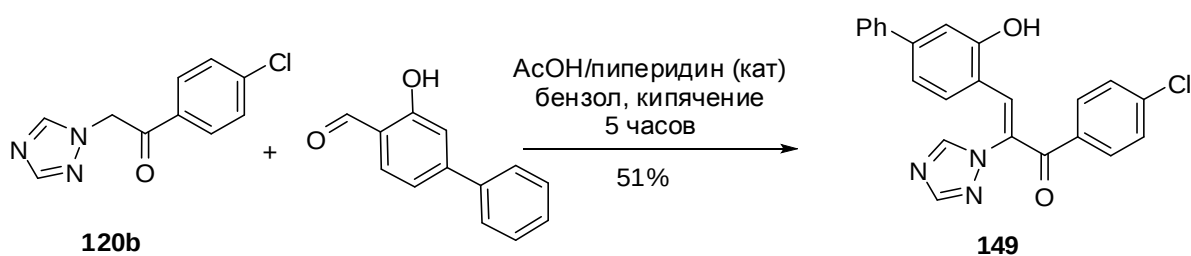


Рис. 2.20. (Z)-1-(4-хлорфенил)-3-(4-гидроксифенил-3-ил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она

В ИК-спектре аналога **149**, наблюдаются полосы поглощения кето-группы 1643 см^{-1} , симметричных и ассимметричных колебаний связей триазольного цикла 1508 см^{-1} , 1342 см^{-1} , фенильного гидроксила при 1261 см^{-1} и полоса повышенной интенсивности пяти смежных протонов фенильного радикала 757 см^{-1} . В спектре ПМР единственным набором сигналов, наблюдается характерные сигналы гидроксила $\delta_{\text{H}} 12.0$ м.д., триазольных протонов при $\delta_{\text{H}} 8.76$ м.д., $\delta_{\text{H}} 8.28$ м.д. и синглет винильного протона при $\delta_{\text{H}} 7.29$ м.д. В спектре ^{13}C ЯМР имеются характерные сигналы углерода при $\delta_{\text{C}} 190.6$ м.д. ($\text{C}=\text{O}$), $\delta_{\text{C}} 163.2$ м.д. ($\text{C}-\text{OH}$), $\delta_{\text{C}} 144.2$ м.д. и $\delta_{\text{C}} 153.0$ м.д. триазольных углеродов.

Замена хлора в молекуле триазилилкетона **120b** на метильную группу вещества **150** снизило выход продукта **150**, который составил 62% (рис. 2.21).

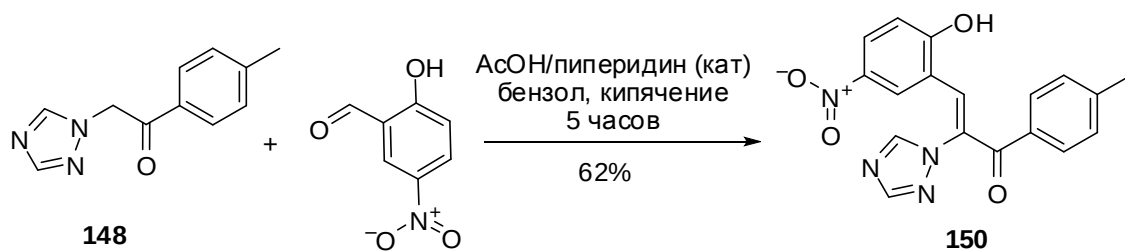


Рис. 2.21. (Z)-3-(2-Гидрокси-5-нитрофенил)-1-*пара*-толил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она

Структура соединения **150** следует из спектральных данных. В ИК-спектре его присутствуют максимумы карбонильной группы при 1604 см^{-1} , триазольного цикла при 1511 см^{-1} и 1335 см^{-1} , гидроксила при 1186 см^{-1} , нитрогруппы 751 см^{-1} . В спектре ПМР в области сильного поля при $\delta_{\text{H}} 2.41$ м.д. трехпротонный синглетный сигнал метильной группы дополняется однопротонными сигналами в слабом поле уширенного сигнала гидроксила при $\delta_{\text{H}} 12.0$ м.д., триазольных при $\delta_{\text{H}} 8.76$ м.д., $\delta_{\text{H}} 8.28$ м.д., ароматическими сигналами 4-хлор-замещенного фенила: двухпротонные двухпротонными дублетами при $\delta_{\text{H}} 7.74$ м.д., $\delta_{\text{H}} 7.39$ м.д., тремя сигнала при $\delta_{\text{H}} 8.15$ м.д., $\delta_{\text{H}} 7.31$ м.д. и $\delta_{\text{H}} 7.31$ м.д. В сильном поле спектра ^{13}C ЯМР имеется сигнал при $\delta_{\text{C}} 21.7$ м.д., подтверждающий наличие метильной группы в исследованном веществе, характерные сигналы карбонильного углерода при $\delta_{\text{C}} 190.6$ м.д., триазольных при $\delta_{\text{C}} 153.0$ м.д. и $\delta_{\text{C}} 146.6$ м.д. Спектральных данных наряду с данными элементного анализа приводят к структуре **150** для исследуемого продукта.

1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанон **107** вовлекали в реакцию с салициловым альдегидом согласно схемы на рисунке 2.22.

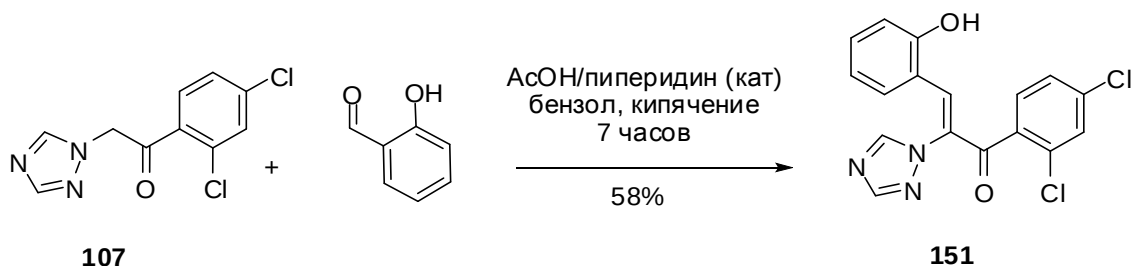


Рис. 2.22. Синтез (Z)-1-(2,4-дихлорфенил)-3-(2-гидроксифенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-3-она

Структура соединения **151** установлена на основании физико-химических и аналитических данных. В ИК-спектре присутствуют максимумы при 1657 см^{-1} (кето-

группа), триазольного цикла при 1512 см^{-1} , для хлора при 758 см^{-1} . В слабом поле ПМР спектра присутствуют характерные сигналы: уширенный синглетный сигнал группы ОН при $\delta_{\text{H}} 10.16$ м.д., который дополняется двумя синглетными сигналами триазольного цикла в области $\delta_{\text{H}} 8.73$ м.д., $\delta_{\text{H}} 8.30$ м.д. и винильной группы при $\delta_{\text{H}} 7.88$ м.д. В ароматической области: три однопротонными сигналами 2,4-дихлорзамещенного фенила при $\delta_{\text{H}} 7.85$ м.д., $\delta_{\text{H}} 7.70$ м.д. и $\delta_{\text{H}} 7.63$ м.д. дополняются четырьмя однопротонными сигналами фенольного фрагмента при $\delta_{\text{H}} 7.27$ м.д., $\delta_{\text{H}} 6.87$ м.д., $\delta_{\text{H}} 6.61$ м.д. и $\delta_{\text{H}} 6.12$ м.д. В спектре ^{13}C ЯМР характерными сигналами являются: карбонильный атом углерода при $\delta_{\text{C}} 190.16$ м.д., триазольные при $\delta_{\text{C}} 152.87$ м.д. и $\delta_{\text{C}} 146.44$ м.д., винильный углерод при $\delta_{\text{C}} 120.13$ м.д. и сигнал углерода при гидроксильной группе при $\delta_{\text{C}} 158.46$ м.д.

Установлено, что взаимодействие вещества **107** с 5-нитросалициловым альдегидом протекает с образованием двух продуктов, которые разделяли хроматографически.

Наименее полярный продукт, вымытый с колонки с силикагелем, оказался ожидаемый (Z)-1-(2,4-дихлорфенил)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-3-он **152** (рис 2.23).

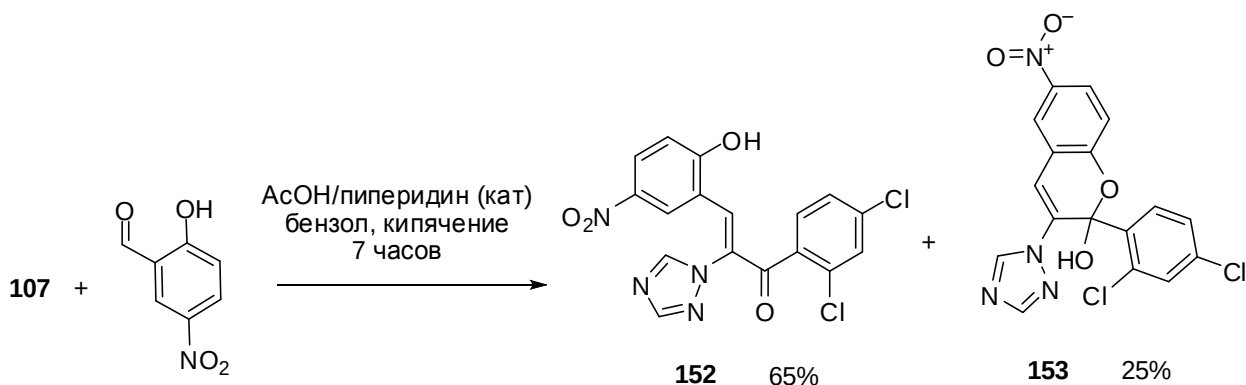


Рис. 2.23. Синтез нитродихлорфенилфункционализированных триазолов

В его ИК-спектре присутствуют максимумы, характерные для α,β -ненасыщенных кетонов 1673 см^{-1} , триазольного цикла при 1514 см^{-1} и 1343 см^{-1} , хлора при 751 см^{-1} . В спектре ПМР проявляются сигналы шести ароматических протонов в интервале $\delta_{\text{H}} 8.15 - 7.04$ м.д., которые дополняются сигналами винильной группы и триазольного цикла при $\delta_{\text{H}} 7.73$ м.д. и $\delta_{\text{H}} 8.32$ м.д., $\delta_{\text{H}} 8.78$ м.д., соответственно, при этом три однопротонных сигнала выходят в виде дублетов при $\delta_{\text{H}} 8.05$ м.д., $\delta_{\text{H}} 7.60$ м.д. и $\delta_{\text{H}} 7.03$ м.д., а сигналы трех других протонов и винильного протона ($\delta_{\text{H}} 7.35$ м.д.) накладываются друг на друга, давая два двухпротонных мультиплета. В слабом поле спектра ^{13}C ЯМР резонируют характерные сигналы атомов углерода карбонильной группы при $\delta_{\text{C}} 189.67$ м.д., триазольного цикла при $\delta_{\text{C}} 153.18$ м.д. и

δ_{C} 146.61 м.д., винильного углерода при δ_{C} 125.63 м.д. и четвертичного углерода винильной группы при δ_{C} 131.82 м.д., двенадцать сигналов в ароматической области. Эти данные приводят к структуре **152** для исследуемого вещества.

Более полярным веществом, вымытым с колонки, является 2-(2,4-дихлорфенил)-6-нитро-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол **153** (выход 25%). В ИК-спектре исследованного образца отсутствовал сигнал кетогруппы, и наблюдался максимум $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ при 1129 см^{-1} . В ПМР спектре появляется сигнал гидроксила при δ_{H} 9.06 м.д., тогда как в спектре **152** он практически не выражен, обнаружить его можно лишь при сильном увеличении при δ_{H} 10.10 м.д. Сравнительный анализ спектров ^{13}C ЯМР веществ **152** и **153** показывал исчезновение карбонильного углерода δ_{C} 189.67 м.д. и появление четвертичного углерода при гидроксильной группе при δ_{C} 96.8 м.д. Сигналы триазольных и ароматических углеродов смещаются незначительно. Структура циклического соединения была подтверждена также данными рентгеноструктурного анализа (рис. 2.24) [122].

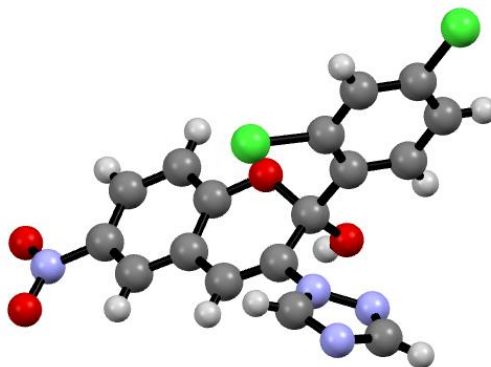


Рис. 2.24. Кристаллическая структура соединения **153**

Совсем по-другому протекает реакция взаимодействия триазилилметилкетона **107** с 5-хлорсалициловым альдегидом, причем характер образующихся продуктов зависит от времени проведения реакции. Через пять часов кипячения образовалась смесь веществ, из которой в индивидуальном виде выделили лишь одно соединение (рис. 2.24), идентифицированное на основании спектральных данных. Наличие сопряженной кетогруппы вытекает из данных ИК-спектра, содержащего максимумы поглощения при 1673 см^{-1} , полосы при 1514 см^{-1} и 1342 см^{-1} характерны для триазольного цикла и для связи $\text{C}-\text{Cl}$ при 749 см^{-1} . В спектре ПМР есть синглетные сигналы двух протонов триазольного цикла при δ_{H} 8.79 м.д., 8.32 м.д., винильного протона при δ_{H} 7.74 м.д., четыре

однопротонных дублетных при δ_{H} 8.16 м.д., δ_{H} 7.87 м.д., δ_{H} 7.65 м.д., δ_{H} 7.23 м.д., δ_{H} 7.06 м.д., один двухпротонный мультиплетный сигнал в районе δ_{H} 7.81-7.72 м.д., который дополняется уширенным сигналом фенольной группы резонирующего в самом слабом поле при δ_{H} 12.17 м.д.

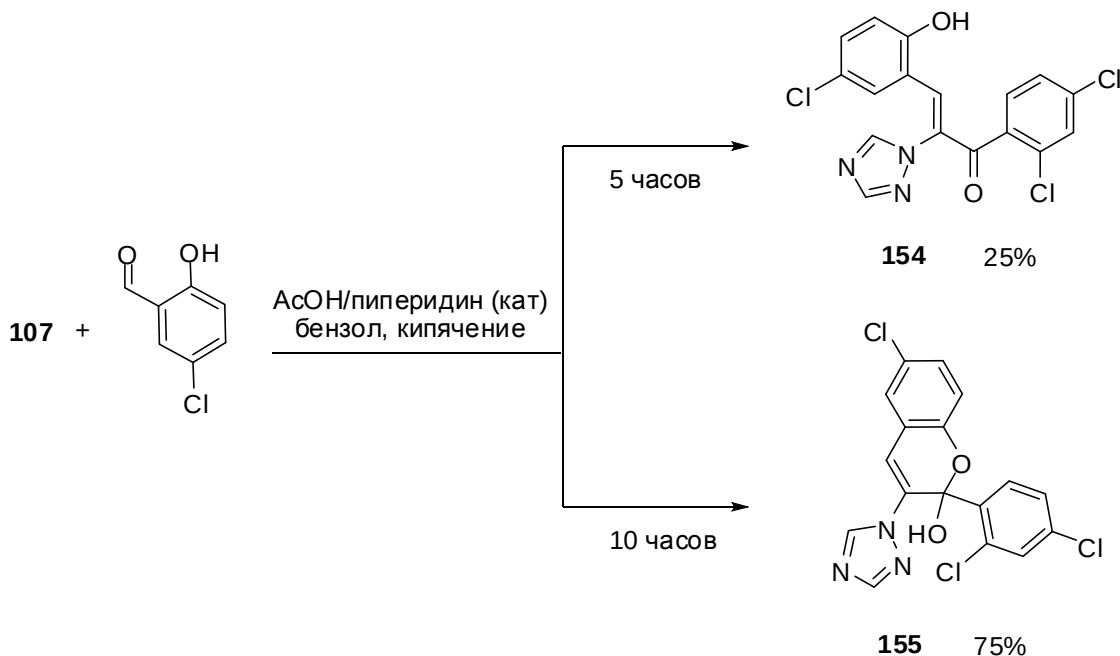


Рис. 2.25. Синтез трихлорфенилфункционализированных триазолов

То, что продукт реакции имеет открытую структуру **154** указывают данные углеродного спектра, в котором наблюдается характерный сигнал атома углерода группы C=O при δ_{C} 189.61 м.д., трех сигналов атомов углерода при хлоре в области δ_{C} 135.71 м.д., δ_{C} 136.75 м.д., δ_{C} 139.92 м.д., двух сигналов атомов винильной группы при δ_{C} 131.33 м.д., δ_{C} 133.84 м.д. и двух сигналов атомов триазольного фрагмента при δ_{C} 153.18 м.д. и δ_{C} 146.63 м.д.

Если реакцию проводить в тех же условиях лишь увеличив продолжительность реакции до 10 часов, то основным продуктом является кристаллический 6-хлор-2-(2,4-дихлорфенил)-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол **155** (выход 75%).

Установлено, что присутствие *трет*-бутильного заместителя в пятом положении исходного салицилового альдегида положительно влияет на выход продукта **147**, который составил 74% (рис. 2.26).

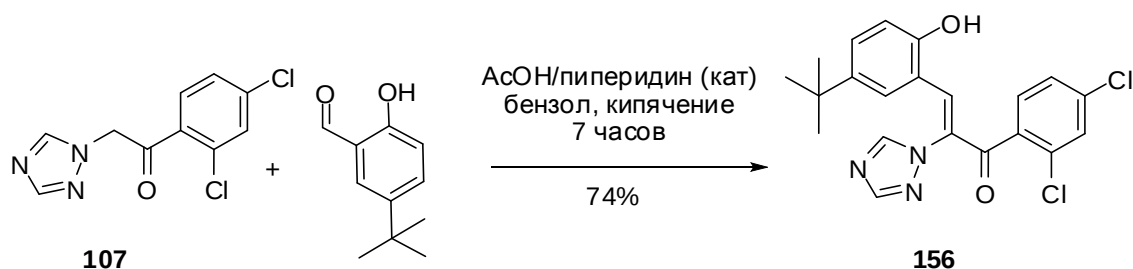


Рис. 2.26. (Z)-3-(5-*tert*-бутил-2-гидроксифенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он

В ИК-спектре аналога **156** имеются полосы поглощения симметрических и ассимметрических колебаний групп триазольного цикла 1502 см^{-1} , 1378 см^{-1} , фенильного гидроксила при 1271 см^{-1} и полоса трет-бутильной группы при 935 см^{-1} . В спектре ПМР единственным набором сигналов, наблюдается характерные сигналы гидроксила $\delta_{\text{H}} 10.42$ м.д., триазольных протонов при $\delta_{\text{H}} 8.75$ м.д., $\delta_{\text{H}} 8.32$ м.д. и синглет винильного протона при $\delta_{\text{H}} 7.90$ м.д., В спектре ^{13}C ЯМР имеются характерные сигналы углерода при $\delta_{\text{C}} 189.92$ м.д. ($\text{C}=\text{O}$), $\delta_{\text{C}} 156.52$ м.д. ($\text{C}-\text{OH}$), $\delta_{\text{C}} 146.47$ м.д. и $\delta_{\text{C}} 153.15$ м.д. триазольных углеродов. Спектральные данные и данные элементного анализа приводят к структуре **156**.

Реакция взаимодействия между триазилиметилкетонем **107** и 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксибензальдегидом **157** в тех же условиях приводит к образованию продукта (Z)-3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она **158** с хорошим выходом 82% (рис 2.27).

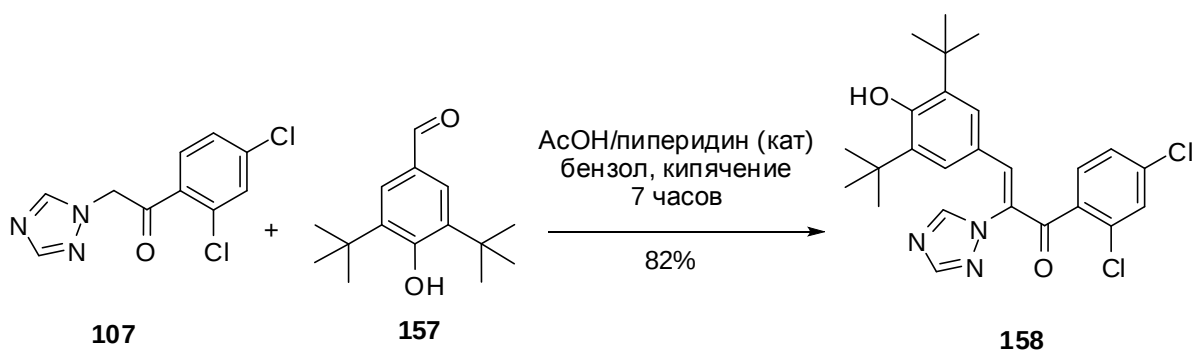


Рис. 2.27. Синтез ди-*tert*-бутилфенолфункционализированного триазола

Структура продукта реакции установлена на основании данных физико-химического анализа. В его ИК-спектре присутствуют максимумы, характерные для α,β -ненасыщенных кетонов 1655 см^{-1} , $\delta(\text{C}-\text{H})$ триазольного цикла при 1094 см^{-1} и $\nu(\text{C}-\text{H})$ 1343 см^{-1} , *tert*-бутильной группы 929 см^{-1} , хлора при 784 см^{-1} . В сильном поле ПМР-спектра

резонирует синглетный шестипротонный сигнал *трет*-бутильных групп (δ_{H} 1.20 м.д.), в области ароматики однопротонный сигнал винильной группы накладывается на дублет 2,4-дихлорфенильного заместителя давая двухпротонный мультиплет при δ_{H} 7.68-7.61 м.д., характерными являются двухпротонный синглет симметричных протонов при δ_{H} 6.78 м.д., дублета с малой константой при δ_{H} 7.79 м.д. и дублета дублетов при δ_{H} 7.59 м.д. от 2,4-дихлорфенильного фрагмента. Два синглета триазольного цикла резонируют при δ_{H} 8.72 м.д., и δ_{H} 8.30 м.д. Уширенный синглетный однопротонный сигнал гидроксильной группы резонирует при δ_{H} 7.95 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР присутствуют сигналы *трет*-бутильного фрагмента при δ_{C} 30.29 м.д. и δ_{C} 34.8 м.д., характерный сигнал карбонильного углерода при δ_{C} 190.01 м.д., сигнал четвертичного углерода при гидроксильной группе при δ_{C} 158.81 м.д., триазольные при δ_{C} 153.25 м.д., δ_{C} 146.58 м.д., область ароматики двух арильных заместителей накладывается друг на друга. В масс-спектре исследованного вещества имеется пик молекулярного иона m/z 471.2, соответствующий структуре **158**.

Сравнительный анализ сигналов атомов углерода при хлоре 2,4-дихлорфенильного радикала, также как атомов углерода при хлоре, нитро- и фенольной группы гомологов показал не значительную разницу значений.

2.4. Методы синтеза и анализа замещенных 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов линейного строения

Салициловый альдегид и его производные, 1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанон **107**, 1-фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанон **114**, 1-(4-хлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанон **120b**, 1-(*пара*-толил-2-ил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанон **148**, 1-(2-хлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанон **145**, 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзальдегид **157** – реактивы фирмы Merck.

1-Амино-4-метил-1*H*-1,2,4-триазол-4-иум йодид **129** [103].

Смесь 4-амино-1,2,4-триазола 0,84 г (0,01 моль) с йодистым метилом 1,7 г (0,12 моль) перемешивали при комнатной температуре 72 часа, избыток йодистого метила удалили в вакууме масляного насоса при комнатной температуре. Масло. Выход 64%. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3440, 3244, 3126, 1619, 1571, 1525, 1170, 1070, 978, 862, 734, 679, 655. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 10.03 (с, 1H), 9.04 (с, 1H), 6.87 (с, 2H), 4.06 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.) 145.4, 144.7, 39.7.

4-Амино-1-(3,3-диметил-2-оксобутил)-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум хлорид **130** [103].

К раствору 4-амино-1,2,4-триазола 0.84 г (0,01 моль) в 2 мл ацетонитрила при перемешивании и при комнатной температуре по каплям добавили раствор 1-хлорпинаколина 14,8 г (0,011 моль) в 2 мл ацетонитрила, полученный раствор выдерживали в течении одного часа при комнатной температуре, затем кипятили в течение 7 часов (контроль ТСХ). Растворитель отгоняли, полученный остаток экстрагировали кипящим гексаном, после охлаждения осадок отфильтровывали, сушили на воздухе, перекристаллизовали из спирта.

Выход 86%. Белые кристаллы, т. пл. 65-67 °С (из этанола), ИК- спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3124, 3104, 3034, 2966, 1717, 1711, 1370, 1360, 1209, 1068, 1016, 989, 813, 740, 742,2, 662. Спектр ЯМР ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 10.53 (с, 1H), 9.02 (с, 1H), 8.72 (с, 2H), 5.81 (с, 2H), 1.20 (с, 9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.) 206.0, 144.9, 144.2, 57.3, 43.4, 26.0.

3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-он 131a

Получен по методу [108]. Т.пл. 196-197°С. ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д., J/Гц) 6.90 д (1H, $J=7.8$), 6.95 т (1H, $J=7.7$), 7.34 т (1H, $J=7.7$), 7.60 т (2H, $J=7.8$), 7.70 т (2H, $J=3.7$), 7.96 д (1H, $J=7.5$), 8.05 д (2H, $J=7.7$), 10.83 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.,) 110.9, 120.3, 122.4, 126.7, 127.0, 129.0, 129.7, 133.5, 134.7, 136.7, 137.4, 145.0, 169.0, 192.0. Вычислено, %: С, 77.10; Н, 4.45; N, 5.62; О, 12.84. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Найдено, %: С, 77.18; Н, 4.47; N, 5.58.

3-[2-Оксо-2-(2,4-дихлорфенил)этилиден]индолин-2-он 131b.

Получен по методу [108]. Т. пл. 228-230°С. ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д., J/Гц) 6.90 д (1H, $J=7.7$), 7.02 т (1H, $J=7.7$), 7.36 с (1H), 7.41 т (1H, $J=7.7$), 7.62 дд (1H, $J=2, 8.3$), 7.82 с (1H), 7.83 д (1H, $J=2.5$), 8.31 д (1H, $J=7.6$), 10.86 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.,) 111.0, 120.3, 122.4, 126.9, 127.8, 128.5, 130.6, 132.3, 134.4, 137.4, 137.7, 146.0, 168.7, 191.4. Вычислено, %: С, 60.40; Н, 2.85; N, 4.40; О, 10.06; Cl, 22.29. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$. Найдено, %: С, 60.47; Н, 2.82; N, 4.44; Cl, 22.24.

Общая методика функционализации арилэтилидениндолин-2-онов.

При комнатной температуре суспензировали эквимольные количества 3-арилиден-оксиндола, соли 4-амино-1,2,4-триазола с 20%-ным избытком NaOH в этиловом спирте. По окончании реакции (контроль по ТСХ) растворитель отгоняли, остаток растворяли в этилацетате, органический слой промывали водой, сушили над осушителем, отгоняли. Остаток хроматографировали на силикагеле Silpearl, элюировали смесью гексан – этилацетат 95:5 [103].

(E)-3-(5-трет-бутил-2-гидрокси-2-фенилфуран-3(2H)-илиден)индолин-2-он 132.

Выход 14%. Желтые кристаллы, т. пл. 93-95°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3090, 2965, 2898, 1661, 1547, 1463, 1342, 1224, 1192, 1121, 954, 794, 763, 736, 687. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 δ , м.д., J/ Гц) 10.35 с(1H), 8.6 с(1H), 7.5 дд(2H, $J= 8.0, 1.9$), 7.34-7.32 м(3H, наложение), 7.28 д(1H, $J= 7.7$), 7.18 с(1H), 6.91 т(1H, $J= 7.5$), 6.67 д(1H, $J= 7.7$), 6.5 т(1H, $J= 7.7$), 1.16 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 δ , м.д.) 183.1, 169.5, 158.3, 140.3, 138.5, 129.4, 128.7, 127.2, 125.5, 124.4, 122.2, 120.6, 113.4, 111.5, 109.3, 99.1, 33.8, 27.7. Вычислено, %: C, 76.06, H, 6.09, N, 4.03, O, 13.82. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ Найдено, %: C, 75.74, H, 5.69, N, 3.72. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I отн, %): 347 (M^+ , 19), 331 (10), 316 (22), 290 (8), 263(1), 249(1), 235(50), 220 (15), 204 (7), 172(4), 157(19), 130 (42), 105 (98), 77 (98), 57 (119), 41 (36).

(Z)-3-(1-амино-2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-он 133

Выход 20%. Кристаллы красного цвета, т. пл. 242-243°C. Лит. 246-248°C [112]. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3409, 3095, 2888, 1659, 1612, 1593, 1560, 1450, 1404, 1207, 1178, 1007, 979, 784, 721, 673. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 δ , м.д., J/ Гц) 10.49 с(1H), 9.02 с(1H), 8.45 с(1H), 8.02 д(2H, $J= 6.9$), 7.76 т(1H, $J= 7.0$), 7.62 т(2H, $J= 6.9$), 6.85 д(1H, $J= 7.2$), 6.88 т(1H, $J= 7.0$), 6.66 т(1H, $J= 7.6$), 6.4 д(1H, $J= 7.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 δ , м.д.) 193.0, 170.6, 155.3, 136.9, 135.9, 133.0, 130.1, 130.0, 123.9, 123.0, 120.6, 117.0, 109.8, 93.2. Вычислено, %: C, 72.72; H, 4.58; N, 10.60; O, 12.11. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Найдено, %: C, 72.48; H, 4.19; N, 10.21. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I отн, %): 264(M^+ , 62), 281 (8), 235 (2), 207 (31), 177(2), 159(100), 132(45), 105 (22), 77(43), 51(11), 32 (2).

(3Z)-3-(2-(4H-1,2,4-триазол-4-илимино)-1-амино-2-(2,4-дихлорфенил)этилиден)индолин-2-он 134

Выход 20%, красные кристаллы, пл. выше 250°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3507, 3302, 2997, 1720, 1657, 1484, 1327, 1242, 1194, 1166, 984, 844, 742, 697. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 δ , м.д., J/ Гц) 10.58 с(1H), 9.1 с(1H), 8.74 с(2H), 8.45 с(1H), 7.91 д(1H, $J=2.0$), 7.74 д(1H, $J= 8.6$), 7.62 дд(1H, $J= 8.6, 2.0$), 6.96 т(1H, $J= 7.8$), 6.9 д(1H, $J= 7.8$), 6.8 д(1H, $J= 7.5$), 6.75 т(1H, $J= 7.8$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 δ , м.д.) 170.3, 160.0, 148.0, 140.2, 139.9, 137.8, 137.6, 134.15, 131.8, 129.9, 128.6, 125.1, 121.7, 121.5, 121.1, 117.3, 109.9, 95.8. Вычислено, %: C, 54.15, H, 3.03, Cl, 17.76, N, 21.05, O, 4.01. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$. Получено, %: C, 53.45; H, 2.80, N, 20.58

3,3-Диметил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-он 135

Получен двумя методами.

А) К перемешиваемому раствору 1*H*-1,2,4-триазола **57** 3.45 г (0.05 моль) в 50 мл толуола последовательно добавили 4.2 г (0.05 моль) NaHCO₃ и 6.7 г (0.05 моль) 1-хлор-3,3-диметилбутан-2-она **129** и полученную смесь кипятили 24 часа до исчезновения исходного 1*H*-1,2,4-триазола **57** (данные ТСХ). Смесь дважды промыли водой, сушили над безводным Na₂SO₄. После отгонки растворителя, остаток чистили колоночной хроматографией на силикагеле элюентом петролейный эфир: этилацетат = 95:5. Выделили 5.42 грамма триазола **135**.

Выход 65%. Т.пл. 65-67°C. ИК-спектр (ν/см⁻¹): 3115, 2978, 1720, 1595, 1508, 1471, 1364, 1275, 1210, 1136, 1065, 1020, 883, 742, 680. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц) 8.1 (с, 1H), 7.91 (с, 1H), 5.16 (с, 2H), 1.24 (с, 9H). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) 206.25, 151.69, 144.74, 53.17, 43.49, 26.05. Вычислено, %: C, 57.46; H, 7.84; N, 25.13. C₈H₁₃N₃O. Получено, %: C, 57.49; H, 7.68; N, 24.99.

Б) К раствору 6,9 г (0.1 моль) 1*H*-1,2,4-триазола **57** в 50 мл ацетона добавили 15,1 г (0,109 моль) K₂CO₃ и кипятили 10 мин, затем при перемешивании по каплям добавили 13.4 г (0.1 моль) 1-хлор-3,3-диметилбутан-2-она в 20 мл ацетона и полученную смесь кипятили 7 часов до исчезновения исходного 1*H*-1,2,4-триазола **57** (данные ТСХ). Фильтровали, растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток экстрагировали кипячением в гексане. Объединённые экстракты после концентрации дали 16.5 г (выход 99%) кристаллического 3,3-диметил-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)бутиан-2-она **135**, спектральные которого полностью совпали с приведенными в пункте А [115].

4-Метил-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-он 137

Получен согласно методу [117]. Выход 47%, т. пл. 33-35°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц) 0.92 (6H, д, CH₃, J= 6.6), 2. 21-2.11 (1H, м, CH), 2.33 (2H, д, CH₂, J= 6.9), 4.96 (2H, с, CH₂), 7.95 (1H, с, CH), 8.13 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) 201.50, 152.00, 144.44, 57.90, 48.75, 24.38, 22.44. Вычислено, %: C, 57.46; H, 7.84; N, 25.13. C₈H₁₃N₃O. Получено, %: C, 57.38; H, 7.79; N, 23.82.

Общая методика синтеза винилтриазолов

К раствору, содержащему (0,01 моль) триазилил кетона и (0,011моль) альдегид в 30 мл бензола добавляют смесь пиперидина/уксусной кислоты в каталитических количествах (0,0005моль): (0,0017моль). Смесь кипятят в течение 5-20 ч (контроль ТСХ) с азеотропной отгонкой образующейся воды (насадка Дина-Старка), охлаждают до комнатной

температуры, промывают органический слой водой, отделяют и сушат Na_2SO_4 . Растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют [120].

(Z)-4,4-Диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-он 138.

Светлые кристаллы (этанол). Выход 70%. Т.пл. 114-116°C. ИК ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3134, 2968, 2933, 2911, 1703, 1640, 1894, 1512, 1501, 1479, 1342, 1278, 1221, 1200, 1094, 1072, 1003, 942, 907, 860, 671. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/ Гц) 8.29 с (1H), 8.24 д (2H, $J = 8.4$), 8.10 с (1H), 7.52 д (2H, $J = 8.4$), 1.00 с (9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 207.3, 153.0, 147.9, 141.9, 139.3, 136.2, 129.9, 124.0, 119.2, 45.7, 27.0. Вычислено, %: C, 59.99; H, 5.37; N, 18.66. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$. Получено, %: 59.83; H, 5.22; N, 18.62.

(E)-4,4-Диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-он 138.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/ Гц) 8.16 с (1H), 8.13 д (2H, $J=8.9$), 7.99 с (1H), 7.50 с (1H), 7.04 д (2H, $J=8.9$), 1.00 с (9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 201.8, 152.9, 148.3, 145.0, 137.7, 135.4, 133.7, 130.2, 124.1, 44.3, 27.3.

(Z)-5-Метил-1-(4-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)гекс-2-ен-1-он 139.

Выход 54%. Желтоватые кристаллы (этанол), т.пл. 97°C. IR ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3129, 2955, 2892, 2872, 1699, 1619, 1600, 1521, 1507, 1366, 1342, 1077, 1009, 854, 737. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J/ Гц): 8.56 с (1H), 8.24 с (1H), 8.20 с (1H), 8.13 д (2H, $J = 8.8$), 7.18 д (2H, $J=8.8$), 2.75 д (2H, $J=6.8$), 2.1 м (1H), 0.92 д (6H, $J=6.6$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 196.2, 152.9, 148.4, 146.5, 138.5, 137.2, 135.4, 131.3, 124.1, 46.1, 25.0, 22.0. Вычислено, %: C, 59.99, H, 5.37, N, 18.66, O, 15.98. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Получено, %: C, 59.64, H, 4.98, N, 18.38. MS: Вычислено m/z [$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$] $^+$ 300.12, получено. 300.12.

(Z)-1-(2,4-Дихлорфенил)-4,4-диметил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-он 140.

Выход 66%. Белые кристаллы (этанол), т. пл. 209-211°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3118, 2970, 2297, 1636, 1630(C=C), 1505, 1473, 1384, 1138, 1104, 1005, 934, 848, 834, 771, 673. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/ Гц) δ 8.07 с (1H), 7.93 с (1H), 7.62 с (1H), 7.45 д (1H, $J = 1.9$), 7.04 дд (1H, $J = 8.4, 1.9$), 6.47 д (1H, $J = 8.4$), 1.28 с (9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 201.90, 152.8, 144.9, 136.8, 135.7, 134.3, 130.8, 129.97, 129.87, 128.9, 127.7, 44.23, 27.6. Вычислено, %: C, 55.57, H, 4.66, Cl, 21.87, N, 12.96, O, 4.93. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$. Получено, %: C, 55.1, H, 4.2, N, 12.5.

(E)- и (Z)-1-(4-Метоксифенил)-4,4- диметил -2-(1H-1,2,4- триазол-1-ил)пент -1-ен-3-он 141.

Выход 85%. Белые кристаллы, т. пл. 108-110°C(гексан). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3119, 2968, 1667, 1577, 1513, 1502, 1460, 1312, 1181, 1144, 1087, 1025, 926, 836, 828, 765, 675. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$) 8.25 с(1H), 8.05 с(1H), 7.26 д(2H, $J = 8.6$), 7.07с(1H), 6.87 д(2H, $J = 8.6$), 3.81 с(3H), 1.02 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 208.7, 160.4, 152.6, 141.9, 131.8, 130.51, 125.0, 123.2, 114.3, 55.3, 45.5, 27.1. Вычислено, %: С, 67.35; Н, 6.71; N, 14.73; O, 11.21 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$. Получено, %: С, 66.9; Н, 6.3; N, 14.5.

(Z)-1-(4-Метоксифенил)-4,4- диметил -2-(1H-1,2,4- триазол-1-ил)пент -1-ен-3-он 141a.

Выход 15%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$) 8.19 с(1H), 8.02 с(1H), 7.65с(1H), 6.76 д(2H, $J = 8.9$), 6.68 д(2H, $J = 8.9$), 3.77 с(3H), 1.22 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 200.9, 161.6, 152.1, 145.0, 139.3, 132.0, 130.1, 123.7, 114.6, 55.4, 44.0, 27.8.

(E)-1-(4-(Диметиламино)фенил)-4,4-диметил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-он 142.

Выход 60%. Т.пл. 120-122°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3121, 3095, 2979, 1689, 1607, 1525, 1499, 1277, 1191, 1136, 1074, 1001, 911, 857, 807, 760, 685. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$) 8.21 с(1H), 8.05 с(1H), 7.74 с(1H), 6.54 д(2H, $J = 9.2$), 6.48 д(2H, $J = 9.2$), 2.98 с(6H), 1.23 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 200.7, 152.4, 145.5, 141.6, 132.6, 130.4, 127.0, 118.3, 111.7, 43.7, 39.9, 28.0. Вычислено, %: С, 68.43, Н, 7.43, N, 18.78, O, 5.36. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$. Получено, %: 67.9, Н, 6.9, N, 18.2.

(Z)-3-(2-Гидроксифенил)-1-фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он 143.

Выход 60%. Желтые кристаллы (этанол), т. пл. 202-205°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3632, 3129, 3063, 2710, 1638, 1621, 1598, 1508, 1272, 1259, 1131, 1071, 1025, 998, 854, 755, 727, 699. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$) δ 8.64 с(1H), 8.25 с(1H), 7.91 с(1H), 7.73 д(2H, $J = 7.8$), 7.63 ддт (1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 6.2$, $J_3 = 1.2$), 7.54 тм (2H, $J = 7.8$), 7.22 ддд(1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 7.0$, $J_3 = 1.5$), 6.88 д(1H, $J = 8.5$), 6.61 т (1H, $J = 7.5$), 6.20 дд (1H, $J = 8.0$, $J = 1.5$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$) 191.99, 157.84, 152.60, 146.0, 138.09, 137.07, 133.96, 133.32, 131.45, 129.38, 129.21, 128.76, 120.03, 118.39, 116.55. Вычислено, %:С, 70.09; Н, 4.50; N, 14.42; O, 10.98. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Получено, %: С, 69.79; Н, 4.10; N, 14.02.

(Z)-3-(2-Гидрокси-5-нитрофенил)-1-фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он 144.

Выход 92%. Кристаллы светло-оранжевого цвета, т. пл. 211-213°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3674, 3137, 2977, 1645, 1585, 1512, 1443, 1341, 1295, 1129, 1066, 996, 889, 858, 730, 697, 666. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д., J/ Гц) 8.78 с(1H), 8.29 с(1H), 8.14 дд(1H, $J=9.1, 2.9$), 7.83 д(2H, $J=7.2$), 7.76 с(1H), 7.70 т(1H, $J=7.3$), 7.58 т(2H, $J=7.6$), 7.31 д(1H, $J=2.9$), 7.05 д(1H, $J=9.1$). Сигнал гидроксильной группы не был идентифицирован в следствии сильного влияния внутримолекулярных водородных связей. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.) 191.05; 163.36; 153.04; 146.58; 139.71; 136.8; 134.49; 133.6; 129.7; 129.24; 128.34; 125.66; 119.27; 117.01. Вычислено, %: С, 60.71, Н, 3.60, N, 16.66, О, 19.03. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$. Получено, %: С, 60.37, Н, 3.22, N, 16.27.

(Z)-1-(2-Хлорфенил)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он 146.

Выход 92%. Кристаллы светло-оранжевого цвета(этанол), т. пл. 211-213°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3674(водородные связи), 3137, 2977, 1645, 1585, 1512, 1443, 1341, 1295, 1129, 1066, 996, 889, 858, 730, 697, 666. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д., J/ Гц) 8.78 с(1H), 8.29 с(1H), 8.14 дд(1H, $J=9.1, 2.9$), 7.83 д(2H, $J=7.6$), 7.76 с(1H), 7.70 т(1H, $J=7.3$), 7.58т(2H, $J=7.6$), 7.31 д(1H, $J=2.9$), 7.05 д(1H, $J=9.1$). Сигнал гидроксильной группы не был идентифицирован в следствии сильного влияния внутримолекулярных водородных связей. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д., J/ Гц) 191.90, 163.36, 153.04, 146.58, 139.71, 136.8, 134.49, 133.57, 129.69, 129.69(наложение), 129.24, 128.34, 125.66, 119.27, 117.01. Вычислено, %: С, 56.69; Н, 3.08; Cl, 19.69; N, 11.67; О, 8.88. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$. Получено, %: С, 56.30; Н, 2.70; N, 11.25.

(Z)-1-(4-хлорфенил)-3-(2-гидроксифенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он 147

Выход: 71%. Светло-желтые кристаллы (этанол), пл.187-190°C. ИК ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3130, 2974, 2891, 2678, 1647, 1629, 1598, 1510, 1460, 1366, 1310, 1259, 1132, 1088, 1070, 998, 868, 857, 754, 666. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д., J/ Гц) δ 8.71 с(1H), 8.27 с(1H), 7.80 д(2H, $J=8.5$), 7.64 д(2H, $J=8.5$), 7.37 с(1H), 7.26 тд(1H, $J=8.5, 7.5, 1.5$), 6.92 д(1H, $J=8.5$), 6.64 т(1H, $J=7.7$), 6.22 д(1H, $J=8.0$). Сигнал гидроксильной группы не был идентифицирован в следствии сильного влияния внутримолекулярных водородных связей. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 190.43, 158.29, 152.92, 146.53, 137.99, 137.34, 137.31, 136.11, 133.70, 131.29, 129.29, 128.87, 119.73, 118.65, 116.74. Вычислено, %: С, 62.68; Н, 3.71; Cl, 10.88; N, 12.90; О, 9.82. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Получено, %: С, 62.17; Н, 3.34; Cl, 10.47; N, 12.55.

(Z)-1-(4-Хлорфенил)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он 148.

Выход 76%. Желтоватые кристаллы (этанол), т. пл. 217-218°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3631, 3058, 2536, 1659, 1583, 1509, 1440, 1402, 1339, 1270, 1213, 1129, 1091, 857, 828, 745, 667. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/ Гц): 9.39 с уширенный (1H), 8.7 с. (1H), 8.27 с (1H), 8.12дд (1H, $J=9$, 2.8), 7.82 д (2H, $J=8.5$), 7.74 с (1H), 7.62 д (2H, $J=8.5$), 7.26 д (1H, $J=2.8$), 7.03 д (1H, $J=9$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 190.0, 163.3, 153.0, 146.6, 139.7, 138.5, 135.5, 134.7, 133.4, 131.6, 129.4, 128.4, 125.7, 119.2, 117.0. Вычислено, %: С 55.07, Н 2.99. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_4$; Вычислено, %: С 55.15, Н 3.04.

(Z)-1-(4-Хлорфенил)-3-(4-гидроксибифенил-3-ил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он 149

Выход 51%. Желтые кристаллы (этанол), т.пл. 225-230°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3629, 2974, 2902, 2730, 1643, 1607, 1508, 1379, 1342, 1281, 1261, 1129, 1088, 971, 860, 843, 757, 630. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/ Гц) 12.0 с(1H), 8.75 с(1H), 8.34 с(1H), 7.80д (2H, $J=8.2$), 7.73 с(1H), 7.61-7.58 м(3H), 7.40 – 7.17м (5H), 7.00 д(1H, $J=8.5$), 6.43 с(1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 190.66, 157.69, 152.89, 146.56, 139.42, 138.18, 137.83, 135.85, 132.26, 131.78, 131.57, 131.32, 129.43, 129.31, 127.51, 118.75, 117.20. Вычислено, %: С, 68.74; Н, 4.01; Cl, 8.82; N, 10.46; O, 7.96. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Получено, %: С, 68.43; Н, 3.65; N, 10.17.

(Z)-3-(2-Гидрокси-5-нитрофенил)-1-п-толил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он 150

Выход 62%. Кристаллы светло-оранжевого цвета (этанол), т. пл. 147-149°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3745, 3105, 2904, 1604, 1511, 1437, 1388, 1335, 1299, 1186, 1129, 842, 751, 670.6. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/ Гц) 12.0 уш.с(1H) 8.76 с(1H), 8.28 с(1H), 8.15 дд(1H, $J=9.0$, 2.8), 7.74 д(1H, $J=8.1$), 7.73 с(1H), 7.39 д(2H, $J=8.1$), 7.31 д(1H, $J=2.8$), 7.06 д(1H, $J=9$), 2.41 с(3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 190.6, 163.2, 153.0, 146.6, 144.2, 139.8, 134.0, 133.8, 133.7, 129.9, 129.8, 128.2, 125.6, 119.3, 116.9, 21.7. Вычислено, %: С, 61.71; Н, 4.03; N, 15.99; O, 18.27. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. Получено, %: С, 61.42; Н, 3.84; N, 15.47.

(Z)-1-(2,4-Дихлорфенил)-3-(2-гидроксифенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-3-он 151

Выход 58%. Желтые кристаллы (этанол), т. пл. 209-211. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3132, 2840, 2701, 1657, 1620, 1599, 1512, 1460, 1371, 1313, 1276, 1132, 1087, 997, 861, 758. Спектр

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/ Гц) 10.67 уш.с.(1H), 8.73 с(1H), 8.30 с(1H), 7.88 с(1H), 7.85 д(1H, $J=2.0$), 7.70 д(1H, $J=8.2$), 7.63 дд(1H, $J=8.2, 2.0$), 7.27 дд(1H, $J=8.5, 7.0, 1.5$), 6.87 д(1H, $J=8.3$), 6.61 т(1H, $J=7.7$), 6.12 д(1H, $J=7.9$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 190.16, 158.46, 152.89, 146.44, 139.76, 136.55, 135.99, 134.93, 131.60, 131.53, 131.11, 130.91, 130.05, 128.82, 128.19, 120.13, 117.96. Вычислено, %: С, 56.69; Н, 3.08; Cl, 19.69; N, 11.67; O, 8.88. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Получено, %: С, 56.12; Н, 2.68; N, 11.21.

(Z)-1-(2,4-Дихлорфенил)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-3-он 152

Выход: 65%. Желтые кристаллы (этанол), т. пл. 243-245°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3663, 3059, 2599, 1673, 1584, 1514, 1490, 1433, 1343, 1300, 1270, 1242, 1132, 1085, 864, 828, 751, 668. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/ Гц) 8.78 с(1H), 8.32 с(1H), 8.15 д(1H, $J=9.2, 2.9$), 7.84 кв(1H, $J=2.2$), 7.75 д(2H, $J=8.2$, наложение -CH=), 7.64 дд(1H, $J=8.3, 2.0$), 7.21 д(1H, $J=2.8$), 7.04 д(1H, $J=9.1$). Сигнал гидроксильной группы не был идентифицирован в следствии сильного влияния внутримолекулярных водородных связей. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 189.67, 163.52, 153.18, 146.61, 139.83, 136.92, 136.77, 135.62, 133.75, 131.82, 131.31, 130.22, 129.07, 128.22, 125.63, 118.62, 117.12. Вычислено, %: С, 50.39; Н, 2.49; Cl, 17.50; N, 13.83; O, 15.79. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$. Получено, %: С, 49.97; Н, 2.06; N, 13.41.

2-(2,4-Дихлорфенил)-6-нитро-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол 153

Выход: 25%. Кристаллы белого цвета, т. пл. 189-191°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3660, 3114, 2989, 1660, 1584, 1481, 1340, 1259, 1251, 1129, 1088, 1000, 898, 825, 784, 677, 663. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/ Гц) 9.43 с(1H), 8.55 с(1H), 8.51 с(1H), 8.21 д(1H, $J=7.0$), 8.08 д(1H, $J=9.0$), 8.01 с(1H), 7.59 с(1H), 7.51 с(1H), 7.51 д(1H, $J=8.0$), 7.22 д(1H, $J=10.0$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 155.8, 152.4, 146.6, 142.3, 136.0, 135.4, 133.8, 131.3, 130.7, 130.5, 127.4, 126.3, 124.2, 119.3, 118.0, 117.2, 96.8. Вычислено, %: С, 50.39; Н, 2.49; N, 13.83. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$. Получено, %: С, 50.1; Н, 2.0; N, 13.5%.

(E)-3-(5-Хлоро-2-гидроксифенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-3-он 154.

Светло-желтые кристаллы (этанол). Выход: 25%. Т.пл. 235-240°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3090, 2970, 2297, 1673, 1584, 1514, 1490, 1342, 1301, 1132, 1096, 972, 890, 827, 749, 667. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/ Гц) 12.17 с(1H, OH), 8.79 с(1H), 8.32 с(1H), 8.16 дд(1H, $J=9.2, 2.9$), 7.87 д(1H, $J=2.0$), 7.81 – 7.72 м(2H), 7.65 дд(1H, $J=8.2, 2.0$), 7.23 д(1H, $J=2.8$), 7.06 д(1H, $J=9.2$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 189.61,

163.50, 153.18, 146.63, 139.92, 136.75, 136.75 (наложение четвертичного углерода), 135.71, 133.84, 131.87, 131.33, 130.24, 128.99, 128.21, 125.66, 118.73, 117.17. Вычислено, %: С, 51.74; Н, 2.55; N, 10.65. $C_{17}H_{10}Cl_3N_3O_2$. Получено, %: С, 51.21; Н, 2.08; N, 10.23.

6-Хлор-2-(2,4-дихлорфенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол 155.

Выход: 75%. Белые кристаллы (бензол), т. пл. 193-195°C. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3113, 3082, 2989, 1660, 1584, 1480, 1341, 1259, 1250, 1129, 1088, 999, 898, 825, 784, 677, 663. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д., J/ Гц) 9.05 с(1H), 8.48 с(1H), 8.06 д(1H, $J=8.9$), 7.99 с(1H), 7.61 д(1H, $J=2.7$), 7.49 д(2H, $J=6.5$), 7.36 кв(2H, $J=4.7, 3.5$), 7.03 д(1H, $J=8.7$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.) 152.23, 149.45, 144.41, 136.60, 135.09, 133.82, 131.25, 130.43, 130.30, 130.23, 127.53, 127.28, 125.88, 120.59, 118.16, 118.09, 95.81. Вычислено, %: С 51.74; Н 2.55; N 10.65%. $C_{17}H_{10}Cl_3N_3O_2$. Получено, %: С 50.9; Н 1.9; N 10.1%.

(Z)-3-(5-*трет*-Бутил-2-гидроксифенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он 156.

Выход: 74%. Светло-желтые кристаллы (этанол), т.пл.235-240°C. 74%. ИК (ν/cm^{-1}): 3118, 2959, 2801, 1663, 1619, 1512, 1502, 1426, 1378, 1271, 1129, 1087, 1044, 973, 935, 868, 834, 781, 742. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д., J/ Гц) 10.42 с(1H), 8.75 с(1H), 8.32 с(1H), 7.90 с(1H), 7.85 д(1H, $J=1.9$), 7.70 д(1H, $J=8.3$), 7.63 дд(1H, $J=8.2, 2.0$), 7.35 дд(1H, $J=8.7, 2.4$), 6.85 д(1H, $J=8.6$), 6.14 д(1H, $J=2.4$), 0.99 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.) 189.92, 156.52, 153.15, 146.47, 141.93, 139.48, 136.42, 136.28, 132.14, 131.66, 131.43, 130.98, 130.09, 128.14, 125.22, 117.35, 116.41, 33.95, 31.25. Вычислено, %: С, 60.59; Н, 4.60; Cl, 17.03; N, 10.09; O, 7.69. $C_{21}H_{19}Cl_2N_3O_2$. Получено, %: С, 60.17; Н, 4.23, N, 9.60.

(Z)-3-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он 158.

Выход 82%. Кристаллы кремового цвета (изопропанол), т.пл. 223-225°C. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3064, 3601, 2956, 1655, 1616, 1585, 1412, 1272, 1210, 1139, 1094, 1004, 929, 834, 784, 674. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д., J/ Гц): 8.72 с(1H), 8.30 с(1H), 7.95 с(1H), 7.79 д(1H, $J=1.9$), 7.68 – 7.61 м(2H), 7.59 дд(1H, $J=8.3, 1.9$), 6.78 с(2H), 1.22 с(18H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 190.01, 158.81, 153.25, 146.58, 146.42, 139.20, 136.45, 136.13, 131.70, 131.01, 130.17, 130.14, 129.38, 128.15, 122.70, 34.80, 30.29. Вычислено, %: С 63.64, Н 5.79. $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_2$. Получено, %: С 63.56, Н 5.76. MS: вычислено m/z $[C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_2]^+$ 471.15, получено 471.2.

2.5. Выводы по главе 2

1. Таким образом, исследована реакция взаимодействия соединений оксиндольного ряда с солями 4-амино-1,2,4-триазола. Показано, что в предложенных условиях образуются соединения, содержащие замещенный дигидрофурановый цикл, амино- и триазилиминную группы.

2. Показано, что при взаимодействии замещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов с производными салицилового альдегида в условиях реакции Кнёвенагеля характер образующихся продуктов реакции и их качественное соотношение существенным образом зависит как от природы заместителя исходных триазилиметилкетонов и ароматических альдегидов, так и от времени реакции. Отмечено, что при взаимодействии 1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанона с производными салицилового альдегида в растворе имеет место и реакция кетализации триазиливинилкетонов, с образованием устойчивых соединений циклической формы с фрагментом 2*H*-хромен-2-ола [113-116, 119-123]. Дальнейшие исследования диссертационной работы были направлены на расширение области применения обнаруженного подхода построения 2*H*-хромен-2-олов, сочетающих в своей молекуле 1*H*-1,2,4-триазольный, ароматический или алкильный заместители, а результаты представлены в следующей главе.

3. СИНТЕЗ ФУНКЦИОналиЗИРОВАННЫХ ВЕЩЕСТВ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ (1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1- ИЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНОВ ГИДРАЗИН-ГИДРАТОМ

Сопряженные кетоны используются для получения полифункционализированных веществ, представляющих большой интерес в прикладном аспекте [128,129]. Как было показано в предыдущей главе, винилтриазолы содержащие в качестве функциональной группы галоген, карбонильную, нитро или алкильную группу являются доступными веществами при наличии их относительно высокой реакционной способности. Наш интерес к химии этой группы веществ связан с исследованием возможности введения в их молекулы фрагмента пиразолина или пиразолона, представляющих важный класс биологически активных пятичленных гетероциклических соединений.

3.1. Синтез 3,5-дизамещенных-4,5-дигидро-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-1,2,4-триазолов

В рамках данного цикла работ исследовалась реакция взаимодействия сопряженного кетона **138** с гидразин-гидратом (рис. 3.1).

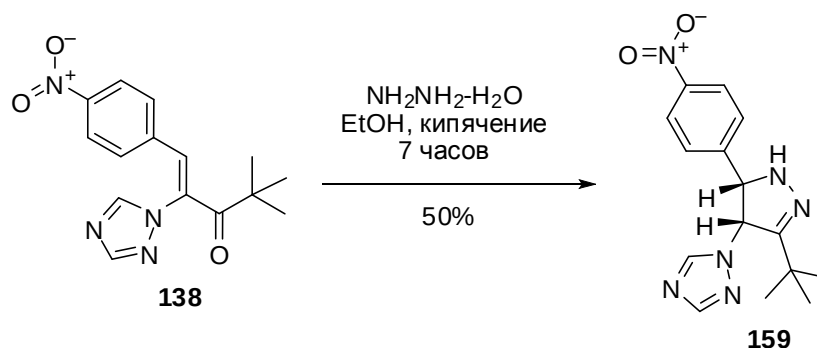


Рис. 3.1. Синтез дигидропиразолил функционализированного триазола

Структура полученного продукта установлена на основании данных физико-химического анализа вещества **159**. В его ИК-спектре наблюдаются характерные полосы $\nu(\text{NH})$ при 3334 см^{-1} , интенсивная полоса $\text{C}=\text{N}$ связи сильно смещена в коротковолновую область при 1516 см^{-1} , $\nu_{\text{ас}}(\text{C}-\text{N})$ триазольного цикла при 1352 см^{-1} и интенсивная полоса $\nu(\text{N}-\text{O})$ нитрогруппы при 775 см^{-1} . ПМР-спектр характеризуется наличием характерных синглетных сигналов *трет*-бутильных групп (δ_{H} 1.01 м.д.), триазола (δ_{H} 7.69 м.д., δ_{H} 8.09 м.д.), дублетных сигналов четырех протонов 4-нитрозамещенного бензольного фрагмента

(δ_{H} 7.54 м.д. и 8.2 м.д.) с константой спин-спинового взаимодействия $J=8.5$ Гц, протоны СН групп пиразолинового цикла появляются в виде пары дублетов в области δ_{H} 5.02 м.д., δ_{H} 6.03 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $J=8.8$ Гц, что характерно для *транс*-расположенных протонов. В спектре ^{13}C ЯМР атомы углерода метиновых групп исследованного вещества резонируют при δ_{C} 64.77 м.д. и 66.90 м.д., атомов триазольного цикла при δ_{C} 144.17 м.д. и δ_{C} 151.46 м.д., которые дополняются сигналами атомов углерода ароматического фрагмента при δ_{C} 129.27 м.д., δ_{C} 123.94 м.д., δ_{C} 147.10 м.д. и углеродного атома при группе NO_2 в области δ_{C} 143.94 м.д. Приведенные спектральные данные в сочетании с данными элементного анализа приводят к 1-(3-*трет*-бутил-5-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-1,2,4-триазолу **159**.

С целью расширения области приложения данной реакции, а также разработки подхода к синтезу стабильных пиразолинов со свободной NH-группой, в реакцию гетероциклизации с гидразин-гидратом в кипящем этаноле был вовлечен (Z)-1-(2,4-дихлорфенил)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-3-он **152** (рис. 3.2).

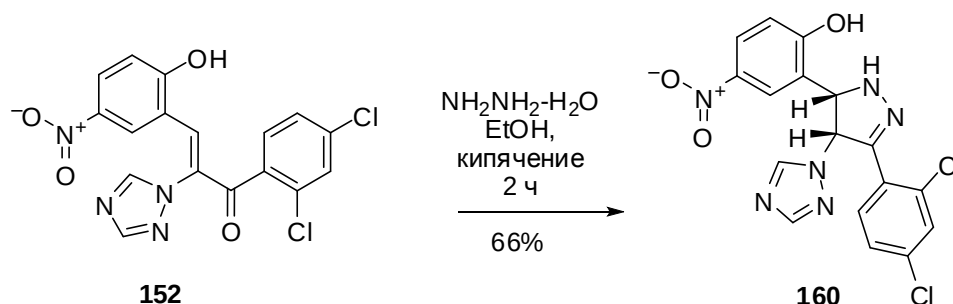


Рис. 3.2. Синтез NH-функционализированного дихлорфенилпиразолил-триазола

Установлено, что замена *трет*-бутильной группы в исходном триазолил кетоне на дихлорфенилбный радикал привела к повышению выхода на 16% и сокращению времени проведения реакции до 2 часов.

Продукт реакции **160**, выделенный с 66% выходом, представлял собой кристаллическую субстанцию, в ИК-спектре которого проявляются полосы, характерные для NH группы (3331 см^{-1}), для C=N группы (1588 см^{-1}), $\nu_{\text{ac}}(\text{C-N})$ триазольного цикла при 1336 см^{-1} для $\nu(\text{C-Cl})$, 825 см^{-1} . В ПМР-спектре продукта **160** наблюдаются однопротонные дублетные сигналы метинных протонов при δ_{H} 5.32 м.д., δ_{H} 6.41 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия равной $J=7.4$ Гц, сигналы ароматических протонов δ_{H} 7.01 (д,

1H , $J = 9.0$) м.д., δ_{H} 7.36 (дд, 1H , $J = 8.7, 2.0$), δ_{H} 8.26 (д, 1H , $J = 2.9$), δ_{H} 8.13 (дд, 1H , $J = 9.0, 2.9$), δ_{H} 7.55 (д, 1H , $J = 2.1$), δ_{H} 7.50 (д, 1H , $J = 8.5$), δ_{H} 7.55 (д, 1H , $J = 2.1$), δ_{H} 8.26 (д, 1H , $J = 2.9$), δ_{H} 8.13 (дд, 1H , $J = 9.0, 2.9$) м.д., которые дополняются сигналами триазольного цикла при δ_{H} 7.98 м.д., δ_{H} 8.98 м.д. и N-H при δ_{H} 8.45 м.д. Протон гидроксильной группы не был идентифицирован. Наличие пиразолинового цикла также подтверждается данными углеродного спектра ^{13}C ЯМР сигналами δ_{C} 64.93 м.д., δ_{C} 70.67 м.д. (метинные группы), δ_{C} 162.41 м.д. (C=N), которые дополняются сигналами углеродных атомов при δ_{C} 145.09 м.д., δ_{C} 152.52 м.д. триазольного цикла, при атоме хлора в области δ_{C} 129.47 м.д., δ_{C} 127.88 м.д., при нитро- и OH-группах в области δ_{C} 139.95 м.д., δ_{C} 142.5 м.д., а также ароматических атомов углерода при δ_{C} 116.14 м.д., δ_{C} 123.78 м.д., δ_{C} 125.92 м.д., δ_{C} 127.51 м.д., δ_{C} 131.96 м.д., δ_{C} 130.20 м.д., δ_{C} 132.48 м.д., δ_{C} 134.0 м.д. Приведенные данные наряду с данными элементного анализа приводят к структуре **160**.

Замена этанола на уксусную кислоту при нагревании (Z)-4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-она **138** с гидразин-гидратом приводит к получению смеси, из которой было выделено три соединения (рис. 3.3).

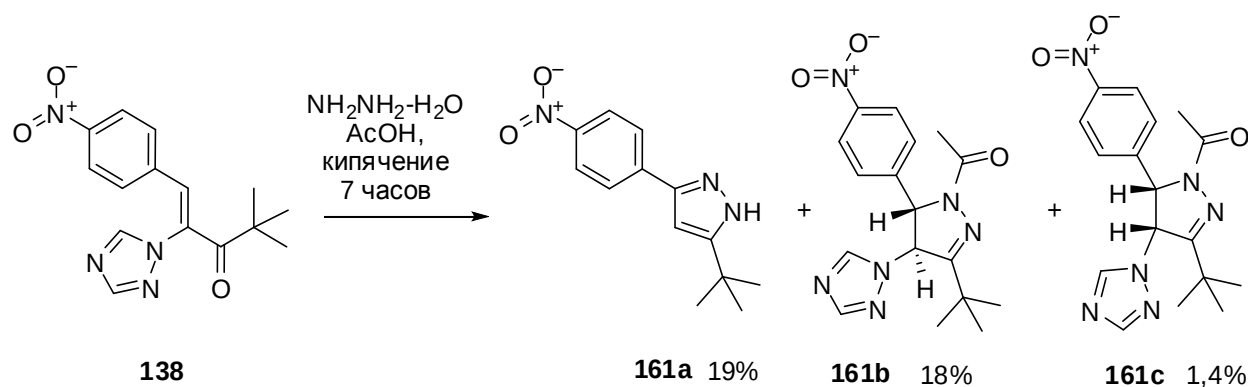


Рис. 3.3. Схема синтеза получения соединений **161 а-с**

Наименее полярный продукт, вымытый с колонки с силикагелем, оказался 5-*трет*-бутил -3-(4-нитрофенил)-1H-пиразол **161a** (19%).

Характерной особенностью ИК-спектров 3,5-замещенного пиразола, образующегося по прафилу Гофмана (наименее замещенный алкен) является усиление интенсивности полосы NH группы (3247 см^{-1}) в сравнении с 3,4,5-замещенный циклом (наиболее замещенный алкен по правилу Зайцева). Так же присутствуют C=N группы (1603 см^{-1}), $\nu_{\text{ас}}(\text{C-N})$ триазольного цикла при 1332 см^{-1} , для $\nu(\text{C-Cl})$, 798 см^{-1} , и интенсивная полоса N-O нитрогруппы 755 см^{-1} . В спектре ^1H ЯМР – сигнал *трет*-бутильной группы резонирует в относительно слабом поле (δ_{H} 1.32 м.д.) чем таковой у соединения **159** (δ_{H} 1.01 м.д.).

Аналогичная тенденция к смещению сигналов отмечена и для ароматических протонов (δ_{H} 8.05 м.д., δ_{H} 8.24 м.д.), тогда как вместо двух дублетных сигналов метинных протонов соединения **159** (δ_{H} 5.02 м.д., δ_{H} 6.03 м.д.) в слабом поле при δ_{H} 6.68 м.д. резонирует синглетный однопротонный сигнал винильной группы. То, что продуктом реакции является производное пиразола без фрагмента триазола, также подтверждается данными спектра ^{13}C ЯМР, в котором наблюдается единственный сигнал атома углерода группы $\text{C}=\text{N}$ при δ_{C} 147.65 м.д., двух атомов винильной группы при δ_{C} 99.94 м.д., при δ_{C} 155.01 м.д., шести атомов углерода ароматического кольца (δ_{C} 124.51 м.д., при δ_{C} 126.10 м.д., δ_{C} 141.12 м.д., при δ_{C} 146.59 м.д.) и двух сигналов углеродных атомов *трет*-бутильной группы при δ_{C} 30.43 м.д., δ_{C} 31.13 м.д. Эти данные приводят к структуре **161a** для исследуемого вещества и указывает на то, что в условиях реакции имело место отщепление фрагмента 1,2,4-триазола с образованием $\text{C}=\text{C}$ -углеродной связи.

Вторым по полярности, вымытым с колонки, оказался ($\pm$)-1-((4*R*,5*R*)-3-*трет*-бутил-5-(4-нитрофенил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этанон **161b** (выход 18%). В ИК-спектре этого соединения присутствуют полосы групп $\nu(\text{CON})$, $\nu(\text{C}=\text{N})$ и $\nu(\text{CH}-\text{N})$ триазольного цикла (1671, 1602, 1348 cm^{-1}). В спектре ПМР проявляются сигналы *трет*-бутильной группы (δ_{H} 1.06 м.д.), ацильной группы (δ_{H} 2.40 м.д.), метинных протонов (δ_{H} 5.47 м.д., δ_{H} 5.51 м.д.), ароматических протонов (δ_{H} 7.25 м.д., δ_{H} 8.24 м.д.) и триазольных протонов (δ_{H} 8.02 м.д., δ_{H} 8.16 м.д.). Константа спин-спиновой взаимодействия метинных протонов составила $J = 3.4$ Гц, что указывает на их *транс*-ориентацию. В спектре ЯМР ^{13}C резонируют углеродные атомы при δ_{C} 20.26 м.д., δ_{C} 21.49 м.д., δ_{C} 34.37 м.д., δ_{C} 66.80 м.д., δ_{C} 69.80 м.д., δ_{C} 124.63 м.д., δ_{C} 126.43 м.д., δ_{C} 142.71 м.д., δ_{C} 142.72 м.д., δ_{C} 147.74 м.д., δ_{C} 153.31 м.д., указывающих на структуру исследованного вещества.

Последним, наиболее полярным, был получен ($\pm$)-1-((4*R*,5*S*)-3-*трет*-бутил-5-(4-нитрофенил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этанон **161c** (выход 1,4%).

В ИК-спектре пиразолинофункционализированного триазола **161c** присутствуют характерные полосы групп $\nu(\text{CON})$, $\nu(\text{C}=\text{N})$ и $\nu(\text{CH}-\text{N})$ триазольного цикла (1654, 1614, 1349 cm^{-1}), а в спектре ^1H ЯМР в относительно сильном поле два сигнала: девятипротонный *трет*-бутильной группы при δ_{H} 1.13 м.д. и трехпротонный сигнал ацильной группы при δ_{H} 2.46 м.д. В слабом поле ПМР-спектра резонируют дублетные сигналы четырех протонов ароматического кольца при δ_{H} 7.20 м.д., δ_{H} 7.98 м.д. с константой спин-спиновой взаимодействия равной $J = 8.4$ Гц. Константа спин-спиновой

взаимодействия $J = 10.1$ Гц двух метинных протонов пиразолинового цикла (δ_H 5.46 м.д., δ_H 5.99 м.д.) указывают их *цис*-ориентацию относительно друг друга. В слабом поле спектра ^{13}C ЯМР наблюдаются сигналы атомов углерода C=O группы при δ_C 171.14 м.д., C=N групп при δ_C 143.21 м.д., δ_C 152.18 м.д., δ_C 159.05 м.д., ароматического фрагмента δ_C 123.24 м.д., δ_C 127.24 м.д., δ_C 139.97 м.д., δ_C 147.35 м.д., в среднем поле резонируют сигналы атомов метинных групп δ_C 65.19 м.д., δ_C 66.2 м.д. и сигналы углеродных атомов *трет*-бутильной группы δ_C 28.59 м.д., δ_C 34.61 м.д.

Таким образом установлено, что природа образующихся продуктов реакции взаимодействия (Z)-4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-она **138** с гидразин-гидратом зависит от природы растворителя. В кипящем этаноле образуется лишь 4,5-дигидро-1*H*-пиразолинфункционализированный 1*H*-1,2,4-триазол, тогда как в уксусной кислоте реакция идет в нескольких направлениях. С одной стороны, образуется триазолиевая соль уксусной кислоты, которая в присутствии гидразин гидрата разлагается с отщеплением триазольного фрагмента и образованием наименее замещенного алкена. С другой стороны, реакция идет с формированием пары диастереомерных веществ 4,5-дигидро-1*H*-пиразолинового ряда с последующим ацилирование продукта циклизации.

Было установлено, что соединение **140** в кипящем этаноле активно вступает в реакцию с гидразин-гидратом, с образованием сложной смеси продуктов, подверженной трансформации, из которой не удалось выделить вещества в индивидуальном виде, что хорошо согласуется с литературными данными о нестабильности NH-пиразолинов. В результате было обнаружено, что в случае проведения реакции в уксусной кислоте удастся получить стабильное вещество (рис. 3.4), структура которого установлена на основе элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии.

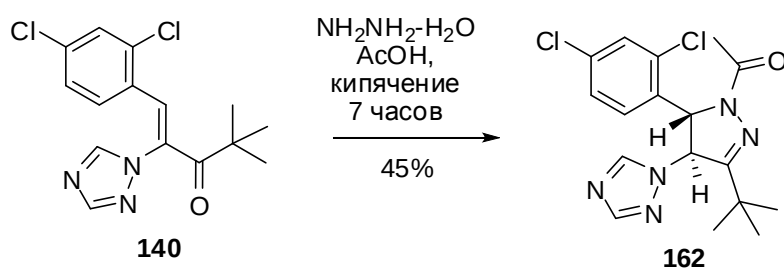


Рис. 3.4. Синтез дихлорфенилпиразолилфункционализированного триазола

В ИК-спектре кристаллического продукта характерными являются полосы при полосы групп $\nu(\text{CON})$, $\nu(\text{C}=\text{N})$ и $\nu(\text{CH}-\text{N})$ триазольного цикла 1660, 1614, 1367 cm^{-1} и $\nu(\text{C}-\text{Cl})$ 813 cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР содержит синглетные сигналы:

трет-бутильной группы при δ_{H} 0.96 м.д., ацильной группы при δ_{H} 2.33 м.д. и триазольного цикла при δ_{H} 8.14 м.д., δ_{H} 8.79 м.д. Характерные дублетные сигналы: трех протонов ароматического фрагмента резонируют при δ_{H} 6.99 м.д., δ_{H} 7.45 м.д., δ_{H} 7.75 м.д. и двух метинных протонов при δ_{H} 5.53 м.д., δ_{H} 6.11 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $J = 3.1$ Гц говорят в пользу того, что исследованное вещество является 1-(3-*трет*-бутил-5-(2,4-дихлорфенил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этаном выделенное с выходом 45% и имеет строение **162**.

В результате реакции винилтриазола **152** с кипящим раствором гидразин гидрата в уксусной кислоте в течении двух часов выпадает осадок, содержащий смесь веществ: пиразола **163a** и пиразолина **163b** (рис. 3.5).

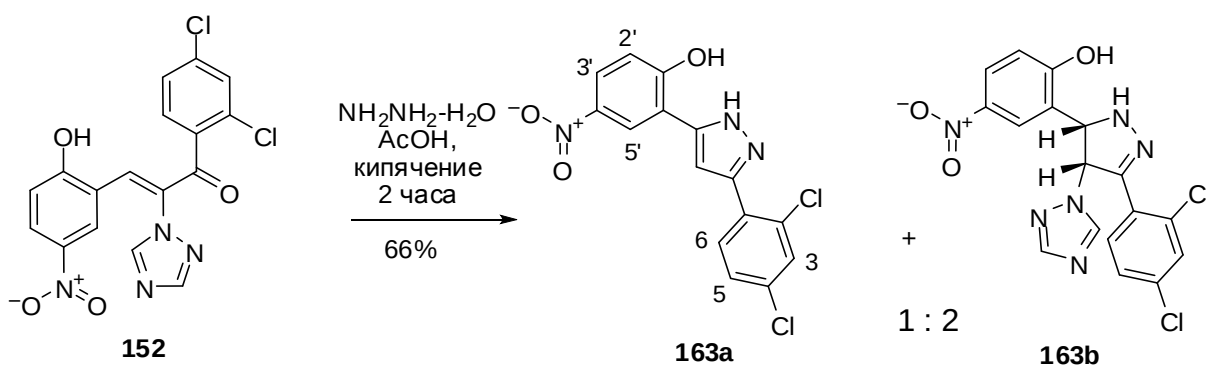


Рис. 3.5. Синтез NH-функционализированных пиразол(ил)триазолов

Анализ сигналов ЯМР спектров проведенный при помощи экспериментов $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ DEPT, $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY – 45, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC показал наличие двух соединений **163a** и **163b**, по интегральной интенсивности соотношение составило 1:2.

Сравнение интегральной интенсивности винильных протонов пиразола (δ_{H} 7.37 м.д.), триазола (δ_{H} 8.20 м.д., δ_{H} 8.63 м.д.), а также OH групп при δ_{H} 11.98 м.д. и δ_{H} 11.77 м.д. указывает на то, что в исследованном образце соотношение пиразола **163a** и пиразолина **163b** составляет 1:2. Сигналы ароматической части 2,4-дихлорфенильного фрагмента резонируют при HC^3 (δ_{H} 7.79 м.д. и δ_{H} 7.60 м.д.), HC^5 (δ_{H} 7.72 м.д. и δ_{H} 7.40 м.д.), HC^6 (δ_{H} 7.54 м.д. и δ_{H} 7.73 м.д.), а нитрофенольного радикала - при $\text{HC}^{2'}$ (δ_{H} 8.69 м.д. и δ_{H} 6.89 м.д.), $\text{HC}^{3'}$ (δ_{H} 8.12 м.д. и δ_{H} 7.96 м.д.), $\text{HC}^{5'}$ (δ_{H} 7.15 м.д. и δ_{H} 6.89 м.д.). Константа спин-спинового взаимодействия $J = 9.8$ Гц протонов СН групп при δ_{H} 5.28 м.д. и δ_{H} 6.63 м.д.) указывает то, что пиразолин **163b** представляет собой *цис*-изомер. В спектре ^{13}C ЯМР присутствуют сигналы углеродных атомов при OH группе δ_{C} 140.49 м.д., δ_{C} 139.50 м.д., нитрогруппе δ_{C} 160.93 м.д., δ_{C} 161.41 м.д., атомов C^3 δ_{C} 130.22 м.д., δ_{C} 130.32 м.д., C^5 δ_{C} 132.17 м.д., δ_{C}

127.98 м.д., C⁶ δ_C 128.15 м.д., δ_C 132.30 м.д., C^{2'} δ_C 117.40 м.д., δ_C 115.27 м.д., C^{3'} δ_C 125.30 м.д., δ_C 125.68 м.д., C^{5'} δ_C 123.57 м.д., δ_C 124.57 м.д.

Наряду с нитрозамещенным веществом **152** в реакцию гетероциклизации с гидразин-гидратом при кипячении в уксусной кислоте нами был вовлечен (Z)-1-(2,4-дихлорфенил)-3-(2-гидроксифенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-3-он **151**. В результате реакции образуется смесь веществ, из которой методом колоночной хроматографии на силикагели было выделено два продукта (рис. 3.6)

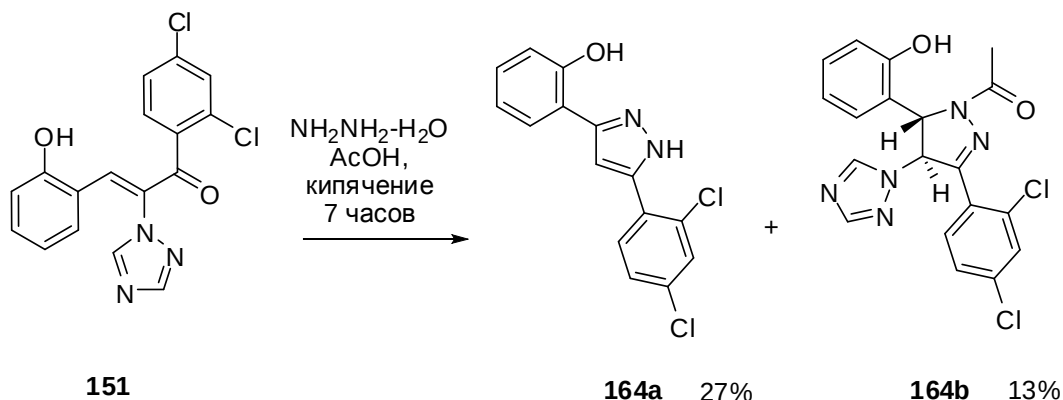


Рис. 3.6. Синтез 2,4-дихлорфункционализированных пиразол(ил)триазолов

Строение преобладающего менее полярного пиразола **164a** было подтверждено спектральными данными: интенсивные полосы NH группы (3363 см⁻¹), C=N группы (1591 см⁻¹), ν_{ac}(C-N) триазольного цикла при 1392 см⁻¹, для ν(C-Cl), 805 см⁻¹. В слабом поле ПМР-спектра резонируют сигналы: ароматических и винильного протонов при δ_H 8.09 м.д., δ_H 8.05 м.д., δ_H 7.94 м.д., δ_H 7.77 м.д., 7.47 – 7.38 м.д., δ_H 7.27 – 7.20 м.д., δ_H 7.17 – 7.09 м.д. и δ_H 7.54 (с, 1H) м.д., соответственно. В спектре ¹³C ЯМР наряду с сигналами C-H атомов при δ_C 129.39 м.д., δ_C 129.87 м.д., δ_C 130.15 м.д., δ_C 132.15 м.д. и атомов C-Cl при δ_C 132.80 м.д., δ_C 134.12 м.д. 2,4-дихлорфенильного радикала резонируют и пять C-H атомов при δ_C 116.82 м.д., δ_C 117.08 м.д., δ_C 119.61 м.д., δ_C 127.44 м.д., δ_C 127.95 м.д. и атома C-OH при δ_C 162.15 м.д., фенольного радикала при δ_C 134.12 м.д., которые дополняются сигналом углеродного атома группы C=N при δ_C 147.3 м.д. и атомов C=C группы при δ_C 104.31 м.д., δ_C 155.74 м.д.

Второе вещество, вымытое с колонки представляло собой 1-(3-(2,4-дихлорфенил)-5-(2-гидроксифенил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этанон **164b**, охарактеризованное спектрально.

В ИК-спектре кристаллического продукта характерными являются полосы групп ν(CON), ν(C=N) и ν(CH-N) триазольного цикла 1677, 1607, 1367 см⁻¹ и ν(C-Cl) 825 см⁻¹.

Спектр ^1H ЯМР содержит в среднем поле трехпротонный синглетный сигнал ацильной группы при δ_{H} 2.40 м.д., в относительно сильном поле два однопротонных дублетных сигнала С-Н групп при δ_{H} 5.55 м.д., δ_{H} 6.51 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $J = 3.7$ Гц указывающих на их *транс*-расположение друг относительно друга, ароматических протонов при δ_{H} 6.80 м.д., δ_{H} 6.91 м.д., δ_{H} 6.98 м.д., δ_{H} 7.19 м.д., δ_{H} 7.44 м.д., δ_{H} 7.64 м.д., δ_{H} 7.69 м.д., синглетных однопротонных сигналов триазольного цикла при δ_{H} 8.04 м.д., δ_{H} 8.71 м.д. и в самом слабом поле наблюдается сигнал фенольной группы при δ_{H} 10.12 м.д. Наличие в молекуле фрагмента 4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этанона подтверждается сигналами атомов углерода в спектре ^{13}C при δ_{C} 21.89 м.д., δ_{C} 63.66 м.д., δ_{C} 70.01 м.д. Окончательно строение вещества подтверждено данными элементного анализа.

Учитывая большой практический интерес к соединениям не содержащих атомов галогена, а также с целью создания перспективных методов получения труднодоступных веществ, мы изучили реакцию гетероциклизации 3-(2-гидроксифенил)-1-фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-3-она **143** в уксусной кислоте.

В ходе исследования реакции установили, что полная конверсия исходного **143** наступает через 7 часов, а из образующейся смеси веществ, были выделены хроматографически два продукта (рис. 3.7).

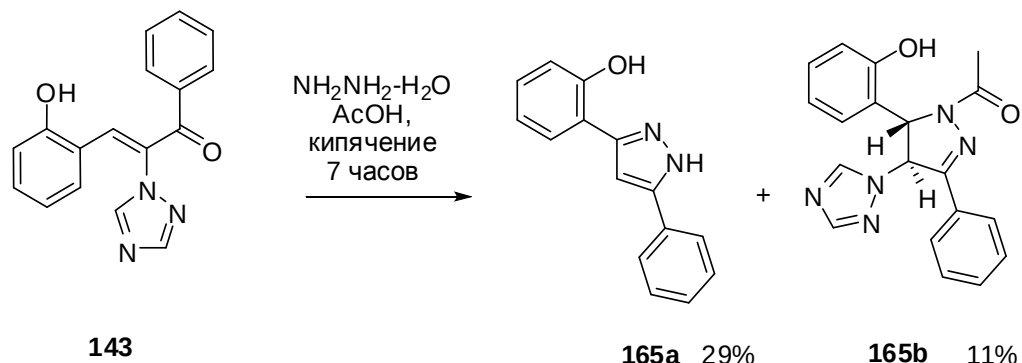


Рис. 3.7. Синтез фенолфункционализированных пиразол(ил)триазолов

В ИК-спектре **165a** проявляются полосы NH группы (3258 см^{-1}), C=N группы (1625 см^{-1}), $\nu_{\text{ас}}(\text{C-N})$ триазольного цикла при 1391 см^{-1} , а в ПМР-спектре ароматические протоны проявляются в области поглощения δ_{H} 8.15 м.д., 7.71 м.д., 7.61 м.д., 7.20 м.д., 7.43 м.д., 7.14 м.д., 8.06 м.д. Протон OH группы проявляется в виде синглета при δ_{H} 11.77 м.д. Сигналы атомов углерода в спектре ^{13}C ЯМР фенильного (δ_{C} 129.3 м.д., δ_{C} 125.83 м.д., δ_{C} 129.25 м.д., δ_{C} 128.69 м.д., δ_{C} 116.81 м.д., δ_{C} 129.31 м.д., δ_{C} 119.58 м.д., δ_{C} 127.22 м.д., δ_{C} 117.33 м.д.) и

фенольного (δ_{C} 155.5 м.д.) радикалов не перекрываются с сигналами пиразольного фрагмента (δ_{C} 100.07 м.д., δ_{C} 145.5 м.д., δ_{C} 150.5 м.д.).

Структура соединения **165a** была подтверждена также данными рентгеноструктурного анализа, кристаллическая структура которого представлена на рисунок 3.8.

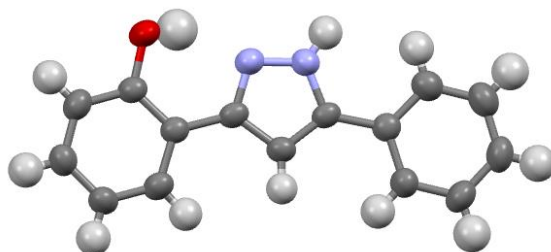


Рис. 3.8. Кристаллическая структура соединения **165a**

ИК-спектр соединения **165b** характеризуется присутствием полос амидной группы при 1669 см^{-1} , $\nu_{\text{C-N}}$ триазольного цикла при 1510 см^{-1} , фенола при 1225 см^{-1} и интенсивная полоса деформационных колебаний четырех смежных атомов водорода фенильного радикала при 754 см^{-1} . Спектр ^1H ЯМР характеризуется присутствием синглетных сигналов: метилкетонной группы при δ_{H} 2.45 м.д., двух N=CH групп при δ_{H} 8.02 м.д., δ_{H} 8.86 м.д., OH группы при δ_{H} 10.14 м.д. Расчет констант спин-спиновой ($J = 3.2\text{ Гц}$) взаимодействия метинных протонов показал, что 1-(5-(2-гидроксифенил)-3-фенил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)этанон **165** получен в виде *транс*-изомера.

3.2. Методы синтеза и анализа продуктов гетероциклизации 1,2,4-триазилилэтан-2-онов

Общая методика гетероциклизации винилтриазолов при участии гидразин-гидрата в этаноле.

В колбу помещали (0,01 моль) триазилил кетона и (0,02 моль) гидразин-гидрата в 10 мл этанола. Смесь кипятили в течение 2-7 ч (контроль ТСХ) охлаждали до комнатной температуры, отгоняли растворитель, добавляли этилацетат, промывали органический слой водой, отделяли органический слой и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель отгоняли, остаток кристаллизовали.

1-(3-*трет*-Бутил-5-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-1,2,4-триазол 159.

Выход 50%. Желтые кристаллы, т. пл. 205°C (бензол). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3334, 3103, 2975, 1599, 1516, 1500, 1429, 1352, 1292, 1272, 1191, 1134, 1112, 1005, 953, 908, 885, 859, 775, 675. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$) 8.09 с(1H), 8.02 д(2H, $J=8.5$), 7.69 с(1H), 7.54 д(2H, $J=8.5$), 6.03 д(1H, $J=8.8$), 5.02 д(1H, $J=8.8$), 1.01 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.) 158.18, 151.46, 147.10, 144.17, 143.94, 129.27, 123.16, 66.90, 64.77, 34.08, 28.76. Вычислено, %: C, 57.31; H, 5.77; N, 26.74; O, 10.18. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$. Получено, %: C, 56.92; H, 5.34; N, 26.27.

2-(3-(2,4-Дихлорфенил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил)-4-нитрофенол 160.

Выход 66%. Белые кристаллы (ацетон), т. пл. выше 250°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3331, 3131, 2976, 1617, 1588, 1527, 1514, 1498, 1438, 1384, 1336, 1296, 1286, 1131, 1081, 1051, 1007, 977, 875, 825, 750, 658. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8.61 с(1H), 8.45 с(1H), 8.26 д(1H, $J=2.9$), 8.13 дд(1H, $J=9.0, 2.9$), 7.98 с(1H), 7.55 д(1H, $J=2.1$), 7.50 д(1H, $J=8.5$), 7.36 дд(1H, $J=8.7, 2.0$), 7.01 д(1H, $J=9.0$), 6.41 д(1H, $J=7.4$), 5.32 д(1H, $J=7.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 162.4, 152.52, 145.09, 142.5, 139.95, 134.0, 129.47, 70.67, 64.93. Вычислено, %: C, 48.71; H, 2.89; Cl, 16.91; N, 20.05; O, 11.45. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$. Получено, %: C, 48.43; H, 2.51; N, 19.65.

Общая методика гетероциклизации и ацетилирования винилтриазолов при участии гидразин-гидрата в уксусной кислоте.

В колбу помещали (0,01 моль) триазолил кетона и (0,02 моль) гидразин-гидрата в 10 мл уксусной кислоты. Смесь кипятили в течение 2-7 ч (контроль ТСХ) охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат, промывали органический слой водой, раствором соды, отделяли органический слой и сушили над Na_2SO_4 , растворитель отгоняли, остаток кристаллизовали или выделяли колоночной хроматографией.

5-*трет*-Бутил-3-(4-нитрофенил)-1*H*-пиразол 161а.

Выход 19%. Белые кристаллы (ацетон), т. пл. 195-197°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3247, 3098, 2966, 1603, 1510, 1445, 1332, 1314, 1272, 1246, 1188, 1107, 1060, 1002, 963, 854, 798, 755, 702, 691, 670. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$) 12.98 с(1H), 8.24 д(2H, $J=8.4$), 8.05 д(2H, $J=8.4$), 6.68 с(1H), 1.32 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.)

155.01, 148.23, 146.59, 141.12, 126.10, 124.51, 99.94, 31.13, 30.43. Вычислено, %: С, 63.66; Н, 6.16; N, 17.13; O, 13.05. $C_{13}H_{15}N_3O_2$. Получено, %: С, 63.47; Н, 5.86; N, 16.73.

1-(3-*трет*-Бутил-5-(4-нитрофенил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этанон 161b.

Выход 18%. Белые кристаллы (этанол), т. пл. 161-165°C. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3115, 2973, 1671, 1602, 1516, 1412, 1348, 1273, 1241, 1197, 1135, 1108, 1003, 956, 872, 854, 801, 749, 675. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 8.16 с(1H), 8.14 д (2H, $J=8.6$), 8.02 с(1H), 7.25 д(2H, $J=8.6$), 5.51 д(1H, $J=3.4$), 5.47 д(1H, $J=3.4$), 2.40 с(3H), 1.06 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.) 168.92, 159.29, 153.31, 147.74, 142.72, 126.43, 124.63, 69.62, 66.80, 34.37, 28.26, 21.49. Вычислено, %: С, 57.29; Н, 5.66; N, 23.58; O, 13.47. $C_{17}H_{20}N_6O_3$. Получено, %: С, 56.89; Н, 5.27; N, 23.18.

1-(3-*трет*-Бутил-5-(4-нитрофенил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этанон 161с.

Выход 1.4%, белые кристаллы, т. пл. 224-226°C (этанол). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3126, 2977, 1654, 1614, 1518, 1437, 1408, 1349, 1275, 1134, 1019, 988, 870, 748, 714, 676, 664. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$) 7.98 д(2H, $J=8.4$), 7.7 с(1H), 7.66 с(1H), 7.20 д(2H, $J=8.4$), 5.99 д(1H, $J=10.1$), 5.46 д(1H, $J=10.1$), 2.46 с(3H), 1.13 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.) 171.14, 159.05, 152.18, 147.35, 143.21, 139.97, 127.55, 123.24, 66.20, 65.19, 34.61, 28.59, 22.30. Вычислено, %: С, 57.29; Н, 5.66; N, 23.58; O, 13.47. $C_{17}H_{20}N_6O_3$. Получено, %: С, 56.88; Н, 5.24; N, 23.19.

1-(3-*трет*-Бутил-5-(2,4-дихлорфенил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этанон 162.

Белые кристаллы (бензол). Выход 45%, т. пл. 91-95°C. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3111, 3060, 2973, 1660, 1607, 1504, 1473, 1437, 1412, 1367, 1275, 1131, 1103, 1049, 1000, 957, 876, 813, 762, 683. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д., $J/Гц$): 8.79 с(1H), 8.14 с(1H), 7.75 д(1H, $J=2.1$), 7.45 дд(1H, $J=8.4, 2.2$), 6.99 д(1H, $J=8.4$), 6.11 д(1H, $J=3.1$), 5.53 д(1H, $J=3.1$), 2.33 с(3H), 0.96 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.) 168.19, 160.99, 153.24, 146.11, 134.47, 133.99, 133.08, 129.97, 128.56, 128.03, 67.74, 64.14, 34.4, 28.06, 21.54. Вычислено, %: С, 53.69; Н, 5.04; Cl, 18.65; N, 18.42; O, 4.21. $C_{17}H_{19}Cl_2N_5O$. Получено, %: С, 53.27; Н, 4.74; N, 17.97.

2-(5-(2,4-Дихлорфенил)-1*H*-пиразол-3-ил)-4-нитрофенол 163a. $C_{15}H_9Cl_2N_3O_3$. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д., $J/Гц$): 11.98 с(1H, OH), 8.69 с(1H), 8.61 с(1H, NH), 8.12 дд(1H, $J=9.0, 2.9$), 7.79-7.72 м(2H), 7.54 д(1H, $J=7.5$), 7.37 с(1H), 7.15 д(1H, $J=$

9.0). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 160.93, 143.76, 140.49, 132.57, 132.17, 130.22, 128.15, 125.30, 123.57, 117.40, 106.49.

2-(3-(2,4-Дихлорфенил)-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)-4-нитрофенол 163b $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/ Гц) 11.77 с(1H,OH), 8.63 с(1H, NH), 8.20 с(1H), 8.06 д(1H, $J=2.9$), 7.96 дд(1H, $J=9.0, 2.9$), 7.72 д(1H, $J=8.5$), 7.60 д(1H, $J=2.2$), 7.58 с(1H), 7.40 дд(1H, $J=8.5, 2.2$), 6.89 д(1H, $J=9.0$), 6.63 д(1H, $J=9.8$), 5.28 д(1H, $J=9.8$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 161.41, 151.79, 144.46, 143.67, 139.50, 134.24, 132.57, 132.30, 130.32, 129.49, 127.98, 125.68, 124.76, 123.25, 115.27, 64.54, 61.96.

2-(5-(2,4-Дихлорфенил)-1H-пиразол-3-ил)фенол 164a. Выход 27%. Белые кристаллы (ацетон), т. пл. 197-199°C. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3363, 3051, 2826, 1626, 1591, 1553, 1517, 1480, 1453, 1392, 1271, 1249, 1199, 1110, 973, 827, 805, 735, 723, 679. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМФА- d_7 , δ , м.д., J/ Гц): 8.09 д(1H, $J=8.4$), 8.05 дд(1H, $J=7.8, 1.7$), 7.94 д(1H, $J=2.1$), 7.77 дд(1H, $J=8.4, 2.2$), 7.54 с(1H), 7.47–7.38 м(1H), 7.27–7.20 м(1H), 7.17–7.09 м(1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМФА- d_7 , δ , м.д.) 162.15, 155.74, 147.3, 134.12, 132.80, 132.15, 130.15, 129.87, 129.35, 127.95, 127.44, 119.61, 117.08, 116.82, 104.31. Вычислено, %: С, 59.04; Н, 3.30; Cl, 23.24; N, 9.18; O, 5.24. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$. Получено, %: С, 58.73; Н, 2.91; N, 8.86.

1-(3-(2,4-Дихлорфенил)-5-(2-гидроксифенил)-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)этанон 164b. Выход 13%. Белые кристаллы (ацетон), т. пл. 204-206°C. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3051, 2710, 2342, 1677, 1607, 1585, 1508, 1461, 1437, 1409, 1367, 1291, 1248, 1157, 1134, 1100 997, 870, 825, 803, 751. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/ Гц) 10.12 с(1H), 8.71 с(1H), 8.04 с(1H), 7.69 д(1H, $J=2.1$), 7.64 д(1H, $J=8.4$), 7.44 дд(1H, $J=8.5, 2.1$), 7.18 тд(1H, $J=7.7, 1.7$), 6.98 дд(1H, $J=7.7, 1.7$), 6.91 д(1H, $J=8.0$), 6.80 т(1H, $J=7.4$), 6.51 д(1H, $J=3.7$), 5.55 д(1H, $J=3.7$), 2.40 с(3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 168.83, 155.05, 153.27, 148.05, 145.15, 135.81, 133.58, 132.53, 130.86, 129.68, 128.15, 127.26, 127.19, 124.10, 119.54, 116.06, 70.01, 63.66, 21.89. Вычислено, %: С, 54.82; Н, 3.63; Cl, 17.03; N, 16.82; O, 7.69. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$. Получено, %: С, 54.43; Н, 3.25; N, 16.55.

2-(5-Фенил-1H-пиразол-3-ил)фенол 165a

Выход 29%. Белые кристаллы (ацетон), т. пл. 145°C. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3258, 3028, 2611, 1625, 1593, 1584, 1514, 1472, 1457, 1433, 1391, 1255, 1239, 1197, 1116, 1050, 975, 820, 799, 748, 692. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМФА- d_7 , δ , м.д., J/ Гц): δ 11.77 с(1H, OH), 8.15 дд(2H, $J=8.2, 1.3$), 8.06 дд(1H, $J=7.8, 1.5$), 7.71 тд(1H, $J=7.5$), 7.61 тд(1H, $J=7.5$), 7.43 тд(1H,

$J = 7.7, 1.7$), 7.20 дд(1H, $J = 8.2, 1.0$), 7.14 тд (1H, $J = 7.5, 1.$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМФА- d_7 , δ , м.д.) 155.5, 150.5, 145.5, 129.30, 129.3, 129.25, 128.69, 127.22, 125.83, 119.58, 117.33, 116.81, 100.07. Вычислено, %: C, 76.25; H, 5.12; N, 11.86; O, 6.77. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. Получено, %: C, 75.83; H, 4.73; N, 11.49. Вычислено m/z $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}]^+$ 236.27, получено 236.1.

1-(5-(2-Гидроксифенил)-3-фенил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)этанон 165b

Белые кристаллы (ацетон). Выход 11%, т. пл. 250°C. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3671, 3127, 2972, 1669, 1598, 1510, 1452, 1435, 1410, 1379, 1360, 1375, 1239, 1225, 1129, 1102, 1036, 995, 879, 8/24, 793, 754, 694. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$) 10.14 с(1H, OH), 8.86 с(1H), 8.02 с(1H), 7.82–7.73 м(2H), 7.45–7.34 м(3H), 7.17 тд(1H, $J = 7.6, 1.7$), 6.92 д(1H, $J = 7.5$), 6.91 д(1H, $J = 7.3$), 6.78 т(1H, $J = 7.5$), 6.50 д(1H, $J = 3.2$), 5.54 д(1H, $J = 3.2$), 2.45 с(3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 168.38, 155.07, 153.12, 150.42, 145.10, 130.98, 129.60, 129.57, 129.43, 126.99, 126.62, 123.99, 119.45, 115.95, 68.04, 63.81, 21.89. Вычислено, %: C, 65.69; H, 4.93; N, 20.16; O, 9.21. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$. Получено, %: C, 65.25; H, 4.54; N, 19.77.

3.3. Выводы по главе 3.

1) Предложен подход к синтезу труднодоступных 3,5-дизамещенных-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-1H-1,2,4-триазолов и 3,5-дизамещенных пиразолов с потенциальной биологической активностью. На основании полученных данных можно сделать заключение, что разработан селективный метод гетероциклизации нитрозамещенных триазолилвинилкетонов в кипящем этаноле с образованием устойчивых 4,5-дигидро-(1H-пиразол-4-ил)-1H-1,2,4-триазолов.

2) Показано, что в уксусной кислоте наряду с процессом гетероциклизации проходит образование ацетамидов или отщепление триазольного заместителя с изомеризацией положения NH-группы, что открывает путь к специфично построенным веществам ряда пиразола.

4. СИНТЕЗ 1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ 2*H*-ХРОМЕН-2-ОЛОВ.

Ранее сообщалось, что производные триазола помимо противогрибкового действия [125,126,130-135] обладают противотуберкулезным [136-140], противопаразитарным [141-143], анти-ВИЧ действием [144, 145], а также проявляют антихолинэстеразную [144], антиангиогенную [146], противораковую [148,149], противодиабетическую [150,151] и противосудорожную активность [152]. С другой стороны, производные хромаena также проявляют широкий спектр биологической активности, как например, антиоксидантную [152,153], противовоспалительную [154,155] и противомикробную [156-161].

С целью поиска потенциальных биологически активных соединений в ряду производных 2*H*-хромен-2-олов [158-166] мы осуществили синтез целой серии гетероциклических соединений, в молекуле которых наряду с триазольным фрагментом содержаться и фрагмент хроменолов, т.е. в гибридных молекулах содержатся не один, а несколько структурных фрагментов, могущих обуславливать биологическую активность [167-169].

4.1. Синтез алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)хроменолов

В развитие наших работ по синтезу функционализированных 2*H*-хромен-2-олов на основе 1-(2,4-дихлофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанона **107**, мы провели сопоставимое исследование процесса гетероциклизации с участием 3-метил- и 5-метилсалициловых альдегидов. В последнем случае с 75% выходом реакция взаимодействия приводит к 2-(2,4-дихлорфенил)-6-метил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-олу **166** (рис. 4.1), который был охарактеризован спектрально.

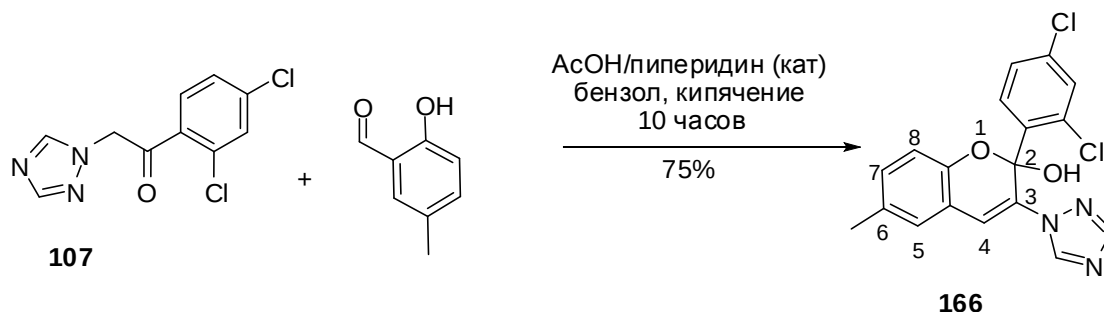
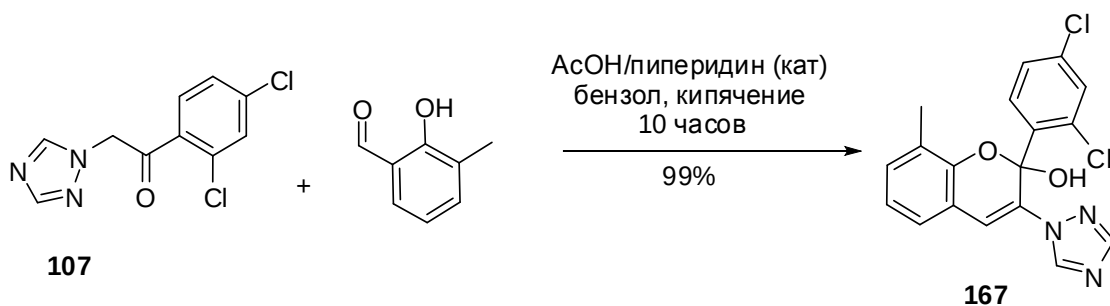


Рис. 4.1. Синтез 6-метилфункционализированного 2*H*-хромен-2-ола

Так в ИК-спектре присутствуют полосы $\nu(\text{C}=\text{N})$ при 1586 см^{-1} , $\nu(\text{OH})$, при 1238 , $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1136 см^{-1} , при 1093 см^{-1} $\delta(-\text{CH}-\text{N})$ триазольного цикла, при $786\text{ см}^{-1}(\text{C}-\text{Cl})$, а в спектре ПМР в относительно сильном поле резонирует трехпротонный синглетный сигнал метильной группы $\delta_{\text{H}} 2.30$ м.д., который дополняется сигналами девяти протонов триазольного цикла, ароматических, винильного $\delta_{\text{H}} 7.27$ м.д., который накладывается на сигнал протона ароматического кольца. В спектре ЯМР ^{13}C имеются восемнадцать сигналов атомов углерода, среди которых следует выделить сигналы при $\delta_{\text{C}} 20.61$ м.д. (Me), при $\delta_{\text{C}} 95.58$ м.д. (C-OH), при $\delta_{\text{C}} 119.39$ м.д. и 129.31 м.д. (четвертичный углерод, связанный с триазольным циклом), при $\delta_{\text{C}} 133.92$ м.д. и $\delta_{\text{C}} 134.82$ м.д. (C-Cl). Спектральные данные указывают, что продукт реакции представляет собой вещество строения **166**.

Самый высокий выход реакции гетероциклизации 1-(2,4-дихлофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этанона **107** имел место при использовании 3-метилсалицилового альдегида (рис. 4.2).



подтверждают его структуру и достаточно хорошо согласуются с характеристиками его гомолога **167**.

В результате реакции взаимодействия 5-метоксисалицилового альдегида с фенилтриазилилметилкетонем **159** в присутствии каталитического количества смеси пиперидин-уксусная кислота в кипящем бензоле выделили 2*H*-хромен-2-ол **168** с выходом 60% (рис. 4.3).

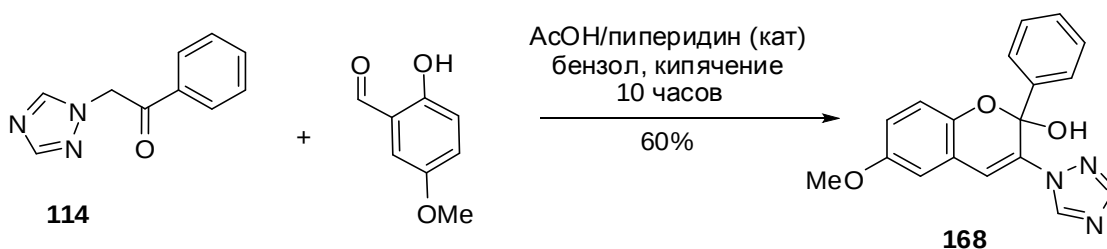


Рис. 4.3. Синтез С6 метоксифункционализированного 2*H*-хромен-2-ола

Его структура установлена на основании данных ИК-, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. В его ИК-спектре есть полосы полукетала при 1147 см^{-1} , метоксигруппы при 1449 см^{-1} , триазола при $\delta(\text{C-H})$ 1040 см^{-1} , а в спектре ПМР наблюдаются синглетные сигналы: трехпротонный MeO группы при δ_{H} 3.74 м.д., винильный при δ_{H} 7.34 м.д., триазольные при δ_{H} 8.0 м.д. и δ_{H} 8.32 м.д., тогда как в самом слабом поле резонирует уширенный сигнал OH группы при δ_{H} 8.58 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР имеются шестнадцать сигналов: два триазольных, четвертичный при гидроксиле 97.62 м.д., сигналы ароматической части и сигнал MeO группы при δ_{C} 56.04 м.д. Приведенные данные наряду с данными элементного анализа приводят к структуре **168**.

При замене на 5-метоксисалицилового альдегида на 3-метилсалициловый выход изменился незначительно. В тех же условия реакции был выделен циклический продукт **169** с выходом 57% (рис. 4.4).

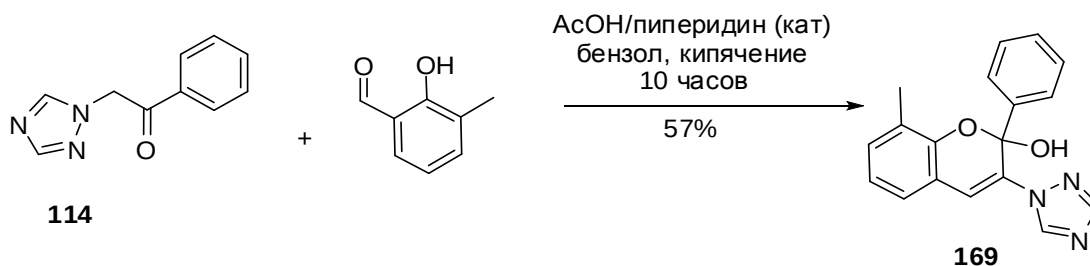


Рис. 4.4. Синтез С8 метоксифункционализированного 2*H*-хромен-2-ола

Так в ИК-спектре присутствуют полосы триазольного цикла $\nu(\text{C=N})$ при 1507 и 1383 см^{-1} , $\nu(\text{OH})$ при 1227, $\nu(\text{C-O-C})$ 1105 см^{-1} . В слабом поле спектра ПМР наблюдаются четкий

синглет ОН-группы при δ_{H} 8.61 м.д., два синглетных сигнала протонов триазольного цикла при δ_{H} 8.00 м.д., δ_{H} 8.36 м.д., винильный протон накладывается с мультиплетом ароматических протонов при δ_{H} 7.38-7.24 м.д., которые дополняются сигналом метильной группы при δ_{H} 2.13 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C имеются шестнадцать сигналов атомов углерода, среди которых следует выделить сигналы при δ_{C} 15.73 м.д. (Me), при δ_{C} 97.94 м.д. (C-OH), при δ_{C} 126.43 м.д. – винильный углерод и 130.85 м.д. (четвертичный углерод, связанный с триазольным циклом), при δ_{C} 141.47 м.д.-четвертичный углерод фенильного радикала. Таким образом, спектральные характеристики подтверждают его структуру и достаточно хорошо согласуются с характеристиками его гомолога **169**.

В настоящей работе выполнен синтез серии производных по атомам С-6, С-7 и С-8 *трет*-бутилфункционализированных 2*H*-хромен-2-олов. В положении С6 получено пять производных: нитро-, хлор-, бром-, метокси- и метил. Установлено, что присутствие нитрогруппы в молекуле исходного салицилового альдегида негативно влияло на протекание исследуемой реакции с 3,3-диметил-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)бутиан-2-оном **135** (рис. 4.5).

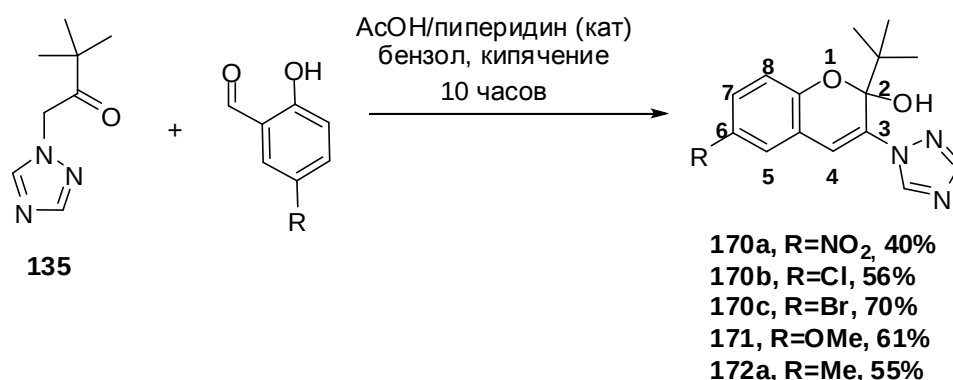


Рис. 4.5. Синтез С-6 замещенных 2*H*-хромен-2-олов

Целевой 2-*трет*-бутил-6-нитро-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол **170a**, выделенный с 40% выходом. В ИК-спектре присутствуют полосы триазольного цикла $\nu(\text{C}=\text{N})$ при 1503 см^{-1} и 1338 см^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1131 см^{-1} , (нитрогруппы) 832 см^{-1} , а в спектре ПМР наблюдаются синглетные сигналы: *трет*-бутильной группы при δ_{H} 0.99 м.д., однопротонные триазольные при δ_{H} 8.89 м.д. и δ_{H} 8.29 м.д., тогда как в самом слабом поле резонирует уширенный сигнал ОН группы при δ_{H} 8.04 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР резонируют шестнадцать сигналов среди которых следует отметить сигналы *трет*-бутильной группы при δ_{C} 24.09 м.д. и δ_{C} 43.05 м.д. при δ_{C} 121.28 м.д. – винильный углерод, в области δ_{C} 141.53 м.д. углеродный атом при нитрогруппе. Отметим, что для соединения **170a** спектр был

записан в нескольких растворителях. Установлено, что при использовании растворителей ДМСО- d_6 и ДМФА- d_7 , сигнал четвертичного углерода при гидроксильной группе не обнаруживается ни в спектре ^{13}C , ни в двухмерном спектре НМВС, как и протон гидроксильной группы в спектре ^1H . Это явление может быть объяснено влиянием нитрогруппы на ароматическую систему хромена, смещение электронной плотности по системе сопряженных связей и поляризация гидроксильной группы в более полярных растворителях таких как ДМСО и ДМФА. Запись спектра в менее полярном CDCl_3 позволило решить эту задачу. Сигнал четвертичного углерода появляется при $\delta_{\text{с}}$ 105.82 м.д. В то время как протонные сигналы ароматической части и гидроксила накладываются друг на друга.

Замена группы NO_2 на Cl в исходном салициловом альдегиде привела к повышению выхода на 16% 2-*трет*-бутил-6-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол **170b** (рис. 4.5). Строение продукта **170b** было доказано на основании данных элементного анализа и спектральных характеристик. В ИК-спектре имеются полосы, характерные для группы OH (1279 см^{-1}), триазольного фрагмента (1505 см^{-1}), связи C-Cl (752 см^{-1}). В спектре ^1H ЯМР спектре ПМР наблюдаются синглетные сигналы: *трет*-бутильной группы при δ_{H} 0.73 м.д., однопротонные триазольные при δ_{H} 8.7 м.д. и δ_{H} 8.18 м.д., тогда как в самом слабом поле резонирует уширенный сигнал OH группы при δ_{H} 8.26 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР резонируют шестнадцать сигналов среди которых следует отметить сигналы *трет*-бутильной группы при $\delta_{\text{с}}$ 24.5 м.д. и $\delta_{\text{с}}$ 43.0 м.д. при $\delta_{\text{с}}$ 122.0 м.д. – винильный углерод, в области $\delta_{\text{с}}$ 124.85 м.д. углеродный атом при хлоре.

Тенденция к повышению выхода продукта циклизации с участием 3,3-диметил-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)бутиан-2-она **135** сохранилась и при реакции с 5-бромсалициловым альдегидом (рис. 4.5). Кристаллический 6-бром-2-*трет*-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол **170с** выделенный с 70% выходом, охарактеризован спектрально. В его ИК-спектре имеются интенсивные полосы при 1502 см^{-1} , 1130 см^{-1} , 661 см^{-1} принадлежащие соответственно триазольному циклу, полукеталю и связи C-Br . В ПМР-спектре синглетные сигналы *трет*-бутильной, винильной, триазольной групп, и трех дублетных сигналов ароматического фрагмента близки к данным соединения **170b**. В спектре ^{13}C ЯМР резонируют сигналы атомов углерода при OH группе $\delta_{\text{с}}$ 104.2 м.д., при бrome $\delta_{\text{с}}$ 133.4 м.д., триазола $\delta_{\text{с}}$ 145.1 м.д., $\delta_{\text{с}}$ 152.2 м.д., винильной группы $\delta_{\text{с}}$ 121.0 м.д., $\delta_{\text{с}}$ 130.0 м.д. В масс-спектре максимальным является ион m/z 351.1, что соответствует брутто формуле $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2$ вещества **170с**.

При взаимодействии 5-метокси производного салицилового альдегида с кетоном **135** получено циклическое соединение **171** с умеренным выходом – 61% (рис. 4.5). В ИК-спектре присутствуют максимумы при 1609 см⁻¹ (ароматика), 1282 см⁻¹ (C=N), при 1134 см⁻¹ (C-O-C). В ПМР-спектре синглетные сигналы *трет*-бутильной, винильной, триазольной групп, и трех дублетных сигналов ароматического фрагмента близки к данным соединений **170а-с**. В спектре ¹³C ЯМР резонируют сигналы атомов углерода при ОН группе δ_C 103.61 м.д., при метоксигруппе δ_C 145.11 м.д., триазола δ_C 147.07 м.д., δ_C 153.75 м.д., винильной группы δ_C 123.07 м.д., δ_C 130.65 м.д.

Реакция 3,3-диметил-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)бутиан-2-оном **135** с метильным производным салицилового альдегида по пятому положению позволила получить циклический продукт также с умеренным выходом 55% (рис. 4.5). Кристаллическое соединение **172а** охарактеризовано спектрально. В его ИК-спектре имеются интенсивные полосы триазольного цикла при 1504 см⁻¹ и 1394 см⁻¹, полукетала при 1141 см⁻¹. В ПМР-спектре синглетные сигналы *трет*-бутильной, метильной, винильной, двух триазольных групп, и трех сигналов ароматического фрагмента близки к данным соединения **170а-с**. В спектре ¹³C ЯМР резонируют четырнадцать сигналов атомов углерода: при ОН группе δ_C 103.72 м.д., при метоксигруппе δ_C 131.49 м.д., триазола δ_C 145.08 м.д., δ_C 151.88 м.д., винильной группы δ_C 123.25 м.д., δ_C 129.98 м.д.

Исследование химических превращений 3,3-диметил-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)бутиан-2-она **135** в 2*H*-хромен-2-олы варьированием заместителей в исходном салициловом альдегиде показало перспективность получения такого рода гетероциклических соединений. Известно, что среди системных фунгицидов, ингибирующих биосинтез эргостерола, особое место занимают производные 1,2,4-триазолилалканонов для которых характерно наличие хлор-, бромбензидиденовых и алкильных групп, а замена хлора в бензольном цикле на *о*-метилоксимную или нитрогруппу не приводит к снижению фунгицидной активности [170, 171]. В связи с этим, разработка методов получения веществ несодержащих атомов хлора, в том числе с введением дополнительных углеводородсодержащих заместителей с сохранением целевой активности остается актуальным.

В аналогичных условиях проводили реакцию взаимодействия 3-метилсалицилового альдегида с кетоном **135** с получением 8-метилзамещенного производного **172b** (рис. 4.6).

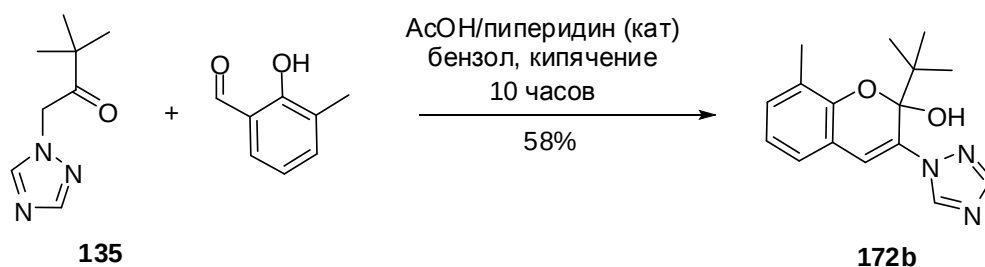


Рис. 4.6. Синтез *трет*-бутил-8-метилзамещенного 2*H*-хромен-2-ола

В результате реакции образовался кристаллический продукт **172b**. В ИК-спектре присутствуют максимумы $\nu(\text{C-O-C})$ при 1125 см^{-1} , триазольного кольца при 1509 см^{-1} , $\nu(\text{OH})$ - 1285 см^{-1} , $\delta(\text{C-H})$ триазола при 1028 см^{-1} . Следует отметить, что положение метильной группы в исходном салициловом альдегиде практически не влияла как на выход изомерных продуктов **173a**, **173b**, так и на положение сигналов в ПМР-спектре (δ_{H} 2.22 м.д. и δ_{H} 2.23 м.д.), тогда как в спектре ^{13}C ЯМР сигналы углеродных атомом метильных групп резонируют в области δ_{C} 20.53 м.д., δ_{C} 15.73 м.д., соответственно. В спектре ^{13}C ЯМР резонируют шестнадцать сигналов среди которых следует отметить сигналы *трет*-бутильной группы при δ_{C} 24.71 м.д. и δ_{C} 42.81 м.д. при δ_{C} 123.47 м.д. – винильный углерод, четвертичный углерод при гидроксильной группе при δ_{C} 103.92 м.д.

В настоящей работе выполнен синтез кетона **135** с 4-фенилсалициловым альдегидом с *трет*-бутилфункционализированных, который привел к получению 2-*трет*-бутил-7-фенил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол **173** с выходом 67% (рис. 4.7).

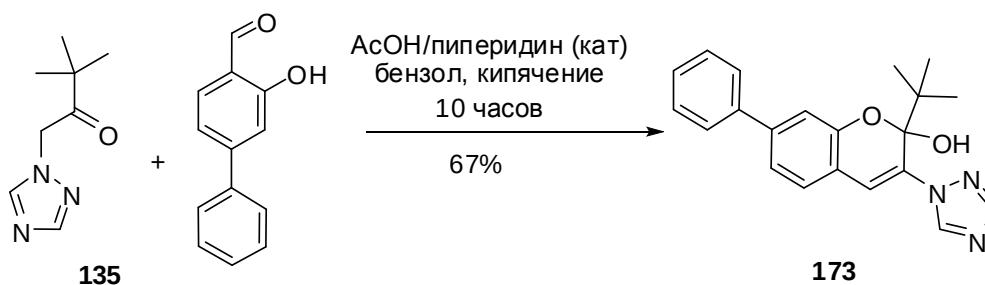


Рис. 4.7. Синтез С-7 фенилзамещенного 2*H*-хромен-2-ола

В его ИК-спектре присутствуют частоты, характерные для полукетала $\nu(\text{C-O-C})$ - 1113 см^{-1} , $\nu(\text{O-H})$ - 1260 см^{-1} , триазольного цикла 1508 см^{-1} , а в спектре ^1H ЯМР – девятипротонный сигнал *трет*-бутильной группы при δ_{H} 0.84 м.д., гидроксильной группы при δ_{H} 8.1 м.д., винильной группы при δ_{H} 7.23 м.д., триазольной группы при δ_{H} 8.21 м.д., δ_{H} 8.72 м.д. и восьми ароматических протонов при δ_{H} 7.02 м.д., δ_{H} 7.33 м.д., δ_{H} 7.45 м.д., δ_{H} 7.58

м.д., δ_{H} 7.63 м.д., δ_{H} 7.67 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР наблюдаются сигналы винильной группы (δ_{C} 123.2 м.д., δ_{C} 130.3 м.д.), двух углеродов $\text{C}=\text{N}$ связи (δ_{C} 144.2 м.д., δ_{C} 151.9 м.д.), углеродов *трет*-бутильной группы (δ_{C} 24.7 м.д., δ_{C} 42.9 м.д.), углерода при ОН (δ_{C} 104.0 м.д.), и углеродных атомов двух бензольных колец (δ_{C} 104.0 м.д., δ_{C} 115.3 м.д., δ_{C} 119.3 м.д., δ_{C} 126.2 м.д., δ_{C} 126.6 м.д., δ_{C} 127.4 м.д., δ_{C} 128.8 м.д., δ_{C} 129.2 м.д., δ_{C} 129.4 м.д., δ_{C} 133.4 м.д., δ_{C} 139.9 м.д., δ_{C} 152.7 м.д.). В масс-спектре имеется пик m/z 347.41, что соответствует вычисленной брутто-формуле $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ вещества **173**. Данные элементного анализа хорошо коррелируют с расчетными данными для исследованного образца строения **173**.

Незамещенный по ароматическому фрагменту *H*-хромен-2-ол **174** получен с выходом 70% взаимодействием салицилового альдегида с 3,3-диметил-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)бутиан-2-оном **135** (рис. 4.8).

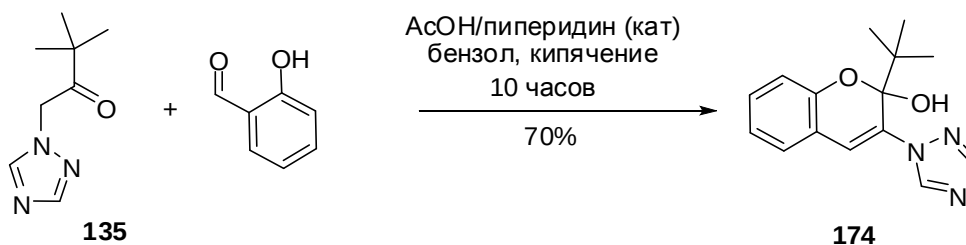


Рис. 4.8. Синтез *трет*-бутилзамещенного 2*H*-хромен-2-ола

Структура вещества **174** доказана на основе спектральных и аналитических данных. В его ИК-спектре имеются характерные частоты для триазольного кольца $\nu_{\text{C-N}}$ 1508 cm^{-1} и δ (C-H) при 1062 cm^{-1} , гидроксильной группы - 1233 cm^{-1} , ν (C-O-C) - 1125 cm^{-1} , дублет повышенной интенсивности при 759-750 cm^{-1} характерен для маятниковых колебаний метильных групп. В спектре ^1H ЯМР наблюдаются синглетные сигналы *трет*-бутильной группы при δ_{H} 0.7 м.д. Однопротонные сигналы винильной группы при δ_{H} 7.1 м.д., гидроксильной при δ_{H} 8.0 м.д., триазольной группы при δ_{H} 8.18 м.д., δ_{H} 8.69 м.д. дополняются сигналами ароматических протонов при δ_{H} 6.89 м.д., δ_{H} 6.9 м.д., δ_{H} 7.25 м.д. и δ_{H} 7.28 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР в сильном поле присутствуют два сигнала при δ_{C} 24.6 м.д. и δ_{C} 42.9 м.д. *трет*-бутильной группы, углерода при ОН (δ_{C} 104.0 м.д.) Эти данные с учетом результатов элементного анализа указывают на то, что исследуемое вещество имеет строение **174**. Оно подтверждается и данными масс-спектропии. В его масс-спектре присутствует пик молекулярного иона с m/z 214.0 [$\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$]. То, что исследуемый образец имел строение **174**, подтверждено данными рентгеноструктурного анализа, а кристаллическая структура 2-*трет*-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола

представлена на рисунке 4.8. Данное соединение можно рассматривать как хроменол-триазиловый гибрид, включающий в своем составе циклы 2*H*-хромена и 1*H*-1,2,4-триазола (рис.4.9).

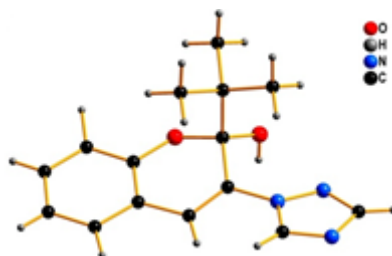


Рис. 4.9. Результаты рентгеноструктурного анализа соединения 174.

В настоящей части работы были подобраны условия для расщепления рацемического вещества **174** с использованием дитерпеновой кислоты **175** (рис. 4.10).

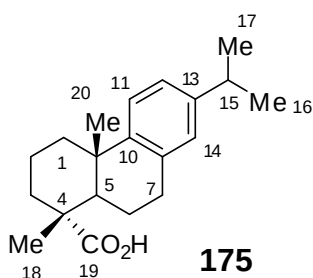


Рис. 4.10. Структура дегидроабиеиновой кислоты

Поскольку два эпимера имеют противоположную конфигурацию при стереогенном центре С-2 и один из них может образовывать более устойчивые системы с энантиомерно чистыми реагентами, такой как например природная дегидроабиеиновая кислота **175**.

Установлено, что выдерживание при комнатной температуре ацетонитрильного раствора эквимольной смеси хроменолола **174** и кислоты **175**. ведет к образованию новой кристаллической субстанции **176** (рис 4.11).

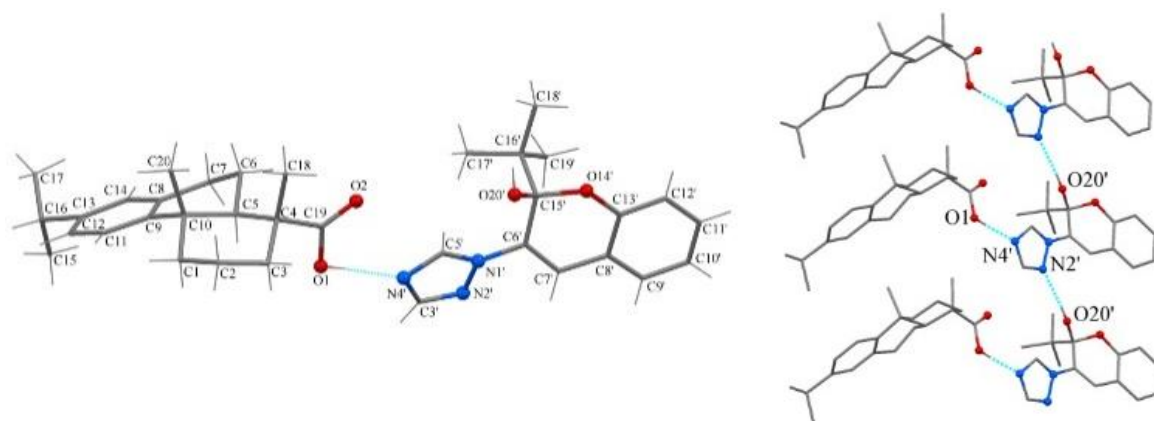


Рис. 4.11. Кристаллическая структура со-кристалла 176

В его ИК-спектре присутствуют полосы поглощения водородных связей (3318 см^{-1}), OH – группы (3314 см^{-1}), карбоксильной (1698 см^{-1}), C-CH₃ (1462 см^{-1}), C-O-C (1125 см^{-1}), C-H- (752 см^{-1}).

Молекулярная структура и межмолекулярные взаимодействия между ингредиентами со-кристалла **176** были охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа монокристалла и представлены на рисунке 4.11. Согласно данным анализа кристаллического вещества **176** ассиметрическому атому хроменоло **174** приписана S-конфигурация.

В последние годы было показано использование смесей, содержащих несколько активных компонентов усиливающих действие смеси в сравнении с воздействием отдельно взятых компонентов [172]. С этой целью была получена бинарная система **177** смешиванием и растиранием эквимольного количества гибрида **174**, кислоты **175** в сухой фазе с последующим добавлением H₂O и продолжением растирания до порошкообразного состояния.

Сравнительный анализ ИК-спектров соединений со-кристалла **176** и системы **177** показал увеличение интенсивности поглощения в области от 3318 до 2506 см^{-1} ассоциированных гидроксильных групп в сравнении с исходными соединениями **174**, **175**; батохромный сдвиг полосы C=O с гипохромным эффектом от 1688 см^{-1} в исходной кислоте до 1699 и 1695 см^{-1} для со-кристалла **176** и системы **177** соответственно; гиперхромный эффект полосы C-H исходного хроменоло **174** – 750 см^{-1} для со-кристалла **176**, в то время как полоса эфирной группы хроменоло **174** не претерпевает изменений. (рис 4.12).

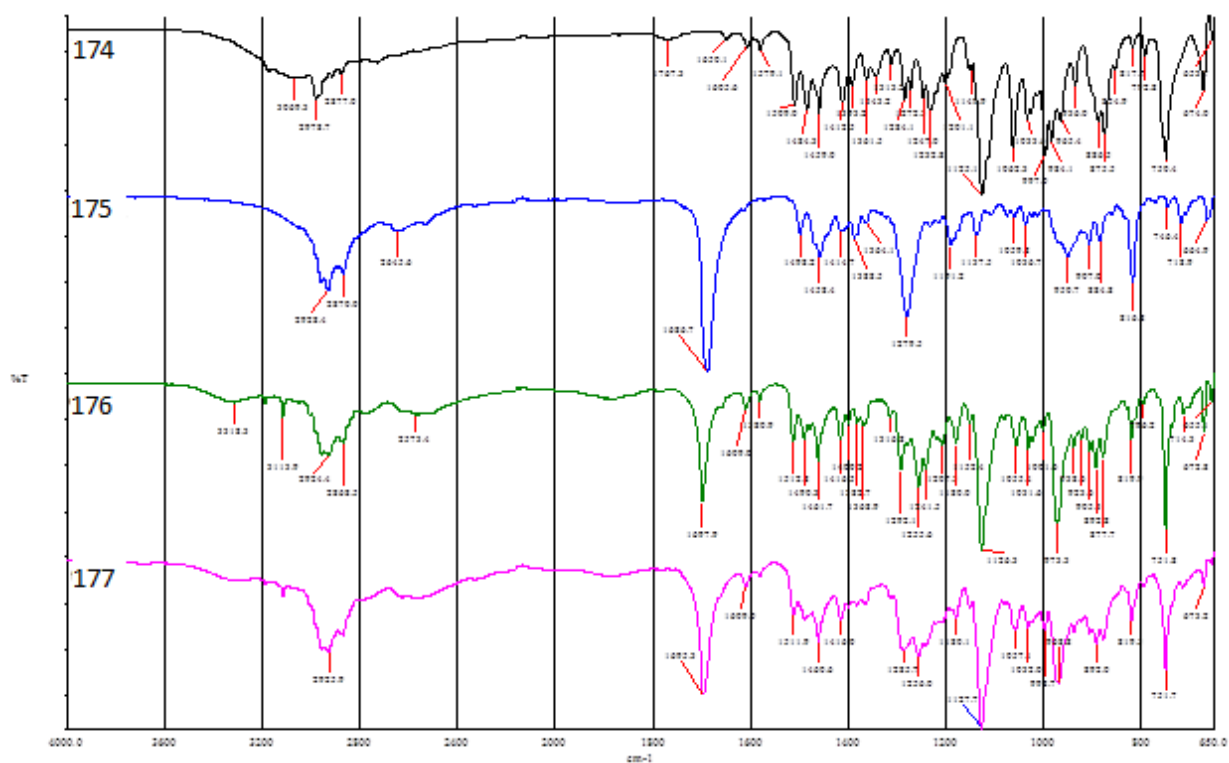


Рис. 4.12 Сравнительный анализ ИК-спектров соединений 174-177.

ЯМР-спектры со-кристалле **176** и системы **177** представляют собой сумму полос поглощения исходных соединений **174** и **175** с небольшими отклонениями дублета дублетов хроменолоа от δ_{H} 7.28 до δ_{H} 7.30 м.д. ароматической части молекулы хроменолоа, винилового протона от δ_{H} 7.10 до δ_{H} 7.13 м.д. и *tert*-бутильной группы от δ_{H} 0.73 до δ_{H} 0.76 м.д. При этом увеличивается интенсивность сигнал протона гидроксила хроменолоа (в исходном - уширенный синглет). Отсутствие значительных изменений в спектрах со-кристалла **176** и системы **177** может быть объяснено свободным нахождением в растворе исходных молекул.

В настоящем исследовании были получены различные системы на основе дитерпеновой кислоты **175**, хроменол-триазольного гибрида **174** и β -циклодекстрина (β -ЦД) с целью определения формы, размера, растворимости и биологических свойств. При этом использовали метод смешивания и сорастирания сухих компонентов, и соиспарения [173]. Бинарная система **178** получена методом сорастирания β - ЦД и гибрида **174**. Трехкомпонентную систему **179** получили следующим образом: к перемешиваемому раствору β - ЦД в 50% водном MeOH небольшими порциями добавляли смесь дегидроабиетиновой кислоты **175** и хроменол-триазолиевого гибрида **174** в MeOH, реакционную смесь перемешивали в течении суток. После выпаривания растворителей под

вакуумом и сушки при нагревании (до 60°C) в течение 3 часов, сухой остаток хранили в запаянной парафильмом пробирке для образцов, при комнатной температуре (20±2°C). Трехкомпонентная система **180** была получена также методом сорастирания.

Полученные системы были исследованы методами ИК, ЯМР, Растворимость синтезированных соединений была изучена в водном фосфатном буфере (pH = 6,8) и проанализирована с помощью сканирующей электронной микроскопии.

Основной чертой ИК-спектров комплексов β -циклодекстрина является исчезновение основных полос поглощения молекул «гостя». Для β -циклодекстрина характерными полосами являются 3289, 2926, 1152 и 1022 см⁻¹, присущие валентным колебаниям О-Н, С-Н, С-Н и С-О связей исходного β -циклодекстрина. Для системы **178** было отмечено, что положение этих полосы практически не изменились: 3290, 2926, 1152 и 1022 см⁻¹. Для системы **179** - 3294, 2925, 1153 и 1023 см⁻¹. Для системы **180** - 3277, 2972(наложение полос поглощения кислоты), 1154 и 1027 см⁻¹. О формировании комплекса судят по смещению полос при 3289 и 1646 см⁻¹. Для системы **178** было отмечен небольшой батохромный сдвиг этих полос – 3290 и 1651 см⁻¹. Для системы **179** 3294 и 1698 см⁻¹. Для системы **180** был отмечен гипсохромный сдвиг полосы 3277(с гипсохромным эффектом) и 1693 см⁻¹. (рис 4.13). Батохромные и гипсохромные сдвиги одних и тех же полос могут свидетельствовать о формировании разной конфигурации молекулы «хозяина» в виде канала или «корзины» в системах **179** и **180**.

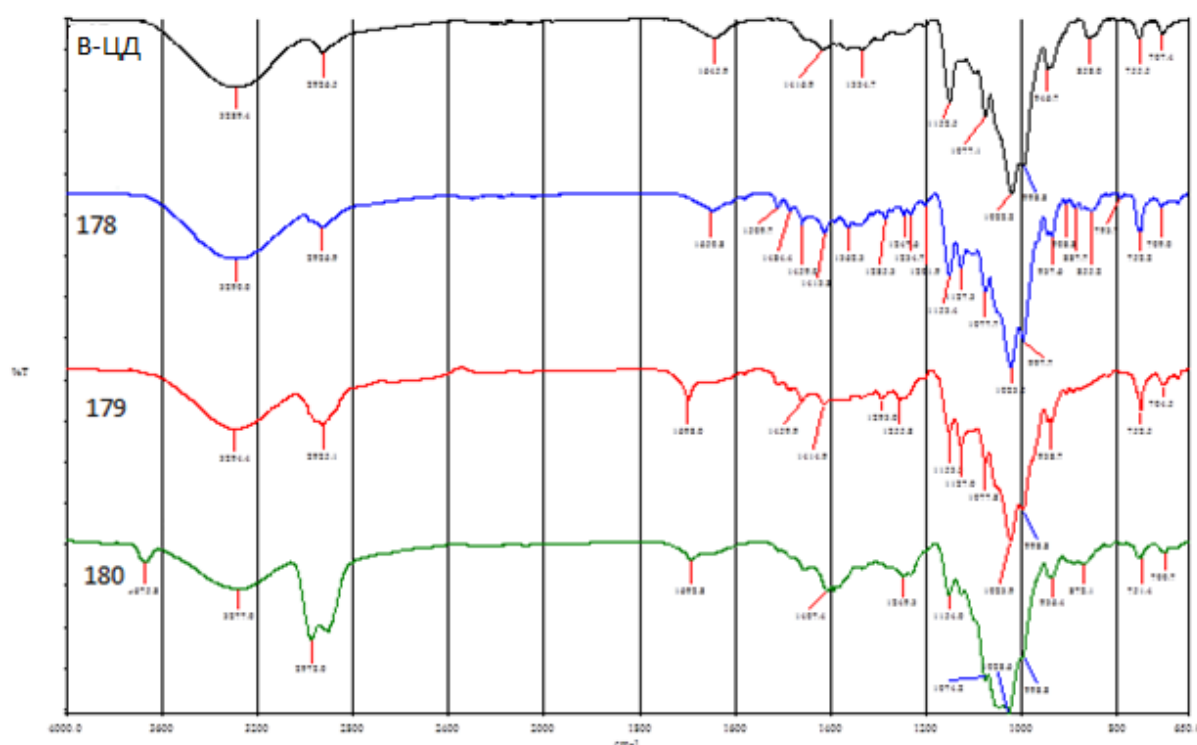


Рис. 4.13 Сравнительный анализ ИК-спектров β -ЦД и систем 178, 179, 180

ПМР спектры полученных систем **178**, **179**, **180** представляют собой сумму сигналов исходных соединений с незначительными смещениями сигналов винильного протона и *трет*-бутильного в сравнении со спектром исходного хроменолола, незначительное смещение H_2, H_4 β - ЦД от δ_H 3.35 до 3.31 м.д. в случае системы **179** и от δ_H 3.35 до 3.39 м.д. для системы **180**. Отсутствие значительных изменений в ЯМР спектрах комплексов в сравнении с исходными может быть объяснено диссоциацией комплексов в растворе.

Определение формы, размера с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) а также растворимости было проведено в кооперации с доктором Александру Брынзану из Института биологии Румынской Академии наук, город Бухарест.

Исследования растворимости синтезированных систем *in vitro* по сравнению с чистым фосфатным буфером в воде (pH = 6,8) показали повышенную скорость растворения гибрида хроменолтриазола в комплексах включения по сравнению со свободной формой в следующем порядке: система 180 > система 179 > система 178 > система 177.

Изображение, полученное с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM) показало, что диаметр частиц систем **177-180** составляет примерно 50-100 мкм, что указывают на однородность приготовленных систем (Приложение 1. Рисунок A4.1).

Система **177** проявляет растворимость в воде по сравнению с дегидроабиетиновой кислотой **175** и гибридом хроменолтриазола **174**. Морфология системы после исследований на растворение характеризуется образованием твердой материи с основным диапазоном размеров полученных частиц в пределах примерно 0,1-0,50 мкм. Система **178** состоит из смеси микро- и наночастиц неправильной формы с преобладанием первых. Влажные частицы системы **178** характеризуются образованием твердого геля и твердых пластин. Основные диапазоны размеров полученных частиц в виде игл составляют примерно 0,1-0,250 мкм. Поверхность частиц системы **179** гладкая, по сравнению с частицами систем **177-178**, которые имеют много шероховатостей. Поверхность частиц систем **180** почти аналогична поверхности частиц сухих систем **178-179**, которые имеют много неровных краев, вероятно, из-за присутствия β -циклодекстрина, который прилипает к поверхности матрицы (Приложение 1. Рисунок А4.2).

4.2. Методы синтеза и анализа продуктов гетероциклизации 1,2,4-триазолилэтан-2-онов

β - Циклодекстрин (batch CYL-3190) от фирмы CycloLab R&D Ltd. (Венгрия), дегидроабиетиновая кислота получена из канифоли.

Общая методика синтеза 2H-хроменолов.

К раствору, содержащему (0,01 моль) триазолил кетона и (0,011 моль) салицилового альдегида или его производного, в 30 мл бензола добавляют смесь пиперидина/уксусной кислоты в каталитических количествах (0,043 г.(0,0005 моль): 0,105 г.(0,0017 моль)). Смесь кипятят в течение 5-20 ч (контроль ТСХ) с азеотропной отгонкой образующейся воды (насадка Дина-Старка), охлаждают до комнатной температуры, промывают органический слой водой, отделяют и сушат Na_2SO_4 . Растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют [160].

2-(2,4-Дихлорфенил)-6-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол 166

Выход: 75%. Светло желтые кристаллы (этанол), т. пл. 176-178°C. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3673, 2987, 2902, 1662, 1611, 1586, 1492, 1379, 1279, 1259, 1238, 1136, 1093, 1027, 973, 901, 869, 828, 779, 670. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J/ Гц) 8.78 с(1H), 8.46 с(1H), 8.04 д(1H, $J=9.1$), 7.96 с(1H), 7.48 с(1H), 7.47 дд(1H, $J=6.2, 2.3$), 7.27 с(2H), 7.14 дд(1H, $J=8.3$,

2.2), 6.89 д(1H, $J=8.2$), 2.30 с(3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 152.05, 148.66, 144.32, 137.10, 134.82, 133.92, 131.35, 131.22, 131.06, 130.35, 129.31, 128.49, 127.13, 119.39, 118.58, 116.11, 95.58, 20.61. Вычислено, %: С, 57.77; Н, 3.50; Cl, 18.95; N, 11.23; O, 8.55. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Получено, %: С, 57.28; Н, 3.15; N, 10.84.

2-(2,4-Дихлорфенил)-8-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол 167.

Выход: 99%. Белые кристаллы (этанол), т. пл. 120-121°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3602, 3119, 2967, 2880, 1589, 1508, 1468, 1440, 1379, 1278, 1232, 1207, 1098, 1025, 1027, 998, 976, 883, 802, 779, 645, 672. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$) 8.74 с(1H), 8.46с (1H), 8.05д(1H, $J=8.0$), 7.95 д(1H, $J=2.9$), 7.48 дд(1H, $J=8.6, 2.0$), 7.30 кв(2H, $J=3.9, 2.9$), 7.21 д(1H, $J=7.4$), 6.98 т(1H, 7.5), 2.13 с(3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 152.03, 148.81, 144.34, 137.18, 134.83, 134.02, 132.05, 131.34, 130.42, 128.98, 127.11, 126.18, 125.06, 121.71, 119.78, 118.33, 95.73, 15.64. Вычислено, %: С, 57.77; Н, 3.50; Cl, 18.95; N, 11.23; O, 8.55. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Получено, %: С, 57.28; Н, 3.09; N, 10.87.

6-Метокси-2-фенил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол 168.

Выход 60%. Кристаллы белого цвета(этанол), т. пл. 129-131 °С. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3605, 3108, 2933, 1514, 1491, 1449, 1276, 1269, 1232, 1129, 1206, 1147, 1040, 1019, 962, 892, 771, 674. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$) 8.58 с(1H,ОН), 8.32 с(1H), 8.00 с(1H), 7.50 дд(2H, $J=7.8, 2.0$), 7.34(с, 1H), 7.31 д(3H, $J=1.7$), 7.09 т(1H, $J=1.7$), 6.87 д(2H, $J=1.7$), 3.74 с(3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 154.42, 151.89, 144.52, 143.95, 141.22, 131.58, 129.24, 128.54, 126.44, 119.42, 118.28, 116.93, 116.63, 112.49, 97.62, 56.04. Вычислено, %: С, 67.28; Н, 4.71; N, 13.08; O, 14.94. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$. Получено, %: С, 66.78; Н, 4.39; N, 12.58.

8-Метил-2-фенил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол 169.

Выход: 57%, т. пл. 189-191 Кристаллы белого цвета (метанол). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3189, 3110, 2990, 1507, 1467, 1452, 1439, 1383, 1227, 1244, 1200, 1116, 1105, 957, 917, 884, 782, 762, 670. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$) 8.61 с(1H, ОН), 8.36 с(1H), 8.00 с(1H), 7.57 – 7.48м (2H), 7.38 – 7.24 м(5H), 7.17 д(1H, $J=7.4$), 6.94 т(1H, $J=7.5$), 2.13 с(3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 151.82, 148.76, 144.02, 141.47, 132.04, 130.85, 129.23, 128.53, 126.43, 126.01, 124.91, 121.68, 118.73, 118.46, 97.94, 15.73. Вычислено, %: С, 70.81; Н, 4.95; N, 13.76; O, 10.48. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Получено, %: С, 70.421; Н, 4.57; N, 13.38%.

2-трет-Бутил-6-нитро-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол 170a.

Выход: 75%. Желтые кристаллы (этанол), т. пл. 173-175°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3164, 2982, 1665, 1503, 1483, 1445, 1338, 1273, 1131, 1091, 1064, 971, 832, 751, 728, 663. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМФА- d_7 , δ , м.д., J/ Гц) 8.89 с(1H), 8.41 д(1H, $J=2.8$), 8.29 с(1H), 8.24 дд(1H, $J=9.0, 2.8$), 8.04 с(1H, OH), 7.46 с(1H), 7.22 д(1H, $J=9.0$), 0.88с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМФА- d_7 , δ , м.д.): δ 162.01, 158.24, 152.01, 145.12, 141.53, 131.69, 126.38, 123.63, 121.28, 119.30, 115.65, 43.05, 24.10. Вычислено, %: С, 56.96; Н 5.10; N 15.18. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Получено, %: С, 55.3; Н, 4.8; N, 14.82.%. MS: вычислено m/z $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2]^+$ 316.31, получено 259.0 $[-\text{C}(\text{CH}_3)_3]$. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/ Гц) 8.60 с(1H), 7.95-7.88 м(3H), 7.83 с(1H), 6.97 с(1H), 6.81 дк(1H, $J=9.2, 4.3, 3.1$), 0.67с(9H). ^{13}C NMR (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) δ 157.74, 151.46, 144.77, 141.45, 131.35, 126.04, 123.01, 119.86, 118.89, 115.03, 105.82, 43.32, 40.23, 40.03, 39.82, 39.61, 24.25.

2-трет-Бутил-6-хлор-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол 170b.

Выход 56%. Белые кристаллы (этанол), т. пл. 160-161°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3297, 3060, 2964, 1645, 1505, 1480, 1468, 1428, 1279, 1233, 1144, 1118, 1063, 971, 873, 752, 731, 677, 661. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/ Гц): 8.7 с(1H), 8.26 с(1H), 8.18 с(1H), 7.38 д(1H, $J=1,6$); 7.26 дд(1H, $J=8.06, 2.6$), 7.12 с(1H), 6.93 д(1H, $J=8.6$), 0.73 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 151.8, 151.7, 145.1, 130.8, 130.5, 127.2, 124.9, 122.0, 120.4, 116.7, 104.2, 43.0, 24.5. Вычислено, %: С, 58.92; Н, 5.27; N, 13.74 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Получено, %: С, 58.1; Н, 4.8; N, 13.1.%. MS: вычислено m/z $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2]^+$ 305.76, получено 305.0.

6-Бром-2-трет-бутил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол 170c.

Выход 70%. Белые кристаллы (этанол), т. пл. 182-183°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3357, 3063, 2978, 1659, 1502, 1480, 1430, 1284, 1235, 1130, 1055, 1000, 970, 831, 731, 661. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/ Гц): 8.7 с(1H); 8.27(1H, OH); 8.17с(1H); 7.47д(1H, $J=2.0$); 7.37 дд(1H, $J=8.6, 2.4$); 7.10 с(1H); 6.86 д(1H, $J=8.6$); 0.73 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 152.2, 151.8, 145.1, 133.4, 130.7, 130.0, 122.0, 121.0, 117.2, 112.4, 104.2, 43.0, 24.5. Вычислено, %: С, 51.44; Н, 4.60; N, 12.00. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2$. Получено, %: С, 50.9; Н, 4.1; N, 11.8.%. MS: вычислено m/z $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2]^+$ 350.21, получено 351.1.

2-трет-Бутил-6-метокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол 171.

Выход 61% Белые кристаллы (бензол), т. пл. 161-163°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3351, 3165, 2985, 1609, 1493, 1463, 1431, 1282, 1249, 1216, 1134, 1066, 1035, 1013, 981, 826, 753,

673. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J / Гц) 8.69 с(1H), 8.18 с(1H), 7.91 с(1H), 7.10 с(1H), 6.94 д(1H, $J=2.4$), 6.83 д(2H, $J=2.7$), 3.71 с(3H), 0.75 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.) 153.75, 151.90, 147.07, 145.11, 130.65, 123.07, 119.29, 116.63, 115.47, 112.47, 103.61, 55.92, 42.83, 24.71. Вычислено, %: С, 63.77; Н, 6.36; N, 13.94; О, 15.93. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Получено, %: 63.46; Н, 5.97.36; N, 13.55.

2-трет-Бутил-6-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол 172а.

Выход 55%. Белые кристаллы (бензол), т. пл. 160-163°C. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3323, 3123, 2974, 1613, 1504, 1492, 1430, 1394, 1286, 1141, 1065, 1015, 974, 890, 816, 674. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J / Гц): 8.69 с(1H), 8.18 с(1H), 7.97 с(1H), 7.10 д(1H, $J=2.1$), 7.05 с(1H), 7.05 дд(1H, $J=8.2, 2.2$), 6.81 д(1H, $J=8.2$), 2.22 с(3H), 0.75 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.) 151.88, 151.02, 145.08, 131.49, 129.98, 128.22, 123.15, 118.60, 114.59, 103.72, 42.91, 24.68, 20.53. Вычислено, %: С, 67.35; Н, 6.71; N, 14.73; О, 11.21. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$. Получено, %: С, 66.86; Н, 6.34; N, 14.35.

2-трет-Бутил-8-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол 172б.

Выход 58%. Белые кристаллы (бензол), т. пл. 165-167°C. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3375, 3056, 2973, 1610, 1509, 1468, 1416, 1285, 1125, 1028, 999, 985, 871, 773, 736, 672. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J / Гц) 8.68 с(1H), 8.18 с(1H), 7.99 с(1H), 7.14 д(2H, $J=7.5$), 7.10 с(1H), 6.83 т(1H, $J=7.5$), 2.23 с(3H), 0.78 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.) 151.87, 150.88, 145.14, 132.16, 129.67, 125.86, 123.59, 123.47, 120.87, 118.19, 103.92, 42.81, 24.71, 15.73. Вычислено, %: С, 67.35; Н, 6.71; N, 14.73; О, 11.21. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$. Получено, %: С, 66.81; Н, 6.37; N, 14.34.

2-трет-Бутил-7-фенил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол 173

Выход 67%. Белые кристаллы (бензол), т. пл. 220°C. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3309, 2974, 1610, 1508, 1481, 1456, 1426, 1293, 1260, 1202, 1138, 1113, 1063, 987, 891, 825, 764, 692, 677; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J / Гц) 8.72 с(1H), 8.21 с(1H), 8.1 с(1H), 7.67 д(1H, $J=2.3$), 7.63 дд(2H, $J=8.3, 1.3$), 7.58 дд(1H, $J=8.5, 2.3$), 7.45 т(2H, $J=8.0$), 7.33 д(1H, $J=7.4$), 7.23 с(1H), 7.02 д(1H, $J=8.5$), 0.84 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 152.7, 151.9, 145.2, 139.9, 133.4, 130.3, 129.4, 129.2, 128.8, 127.4, 126.6, 126.2, 123.2, 119.3, 115.3, 104.0, 42.9, 24.7. Вычислено, %: С, 72.60; Н, 6.09; N, 12.10. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$; Получено, %: 71.8.3; Н 5.8; N 11.6%. MS: вычислено m/z $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2]^+$ 347.41, получено 347.1.

2-трет-Бутил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол 174.

Выход 70%. Белые кристаллы (эфир), т. пл. 150-151 °С. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3068, 2977, 1631, 1508, 1485, 1459, 1411, 1284, 1233, 1156, 1125, 1062, 997, 875, 759, 750, 673, 653. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., J/ Гц) 8.69 с(1H), 8.18 с(1H), 8.0 с(1H), 7.28 дд(1H, $J=7.4$, 0.8), 7.25 тд(1H, $J=7.8$, 1.4), 7.10 с(1H), 6.9 тд(1H, $J=7.4$, 0.8), 6.89 д(1H, $J=8.2$), 0.7с(1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.) 152.9, 151.8, 145.1, 131.1, 129.8, 128.3, 121.4, 123.3, 118.7, 114.8, 103.8, 42.9, 24.6. Вычислено, %: С, 66.41; Н 6.32; N 15.49. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. С 66.41; Н 6.32; N 15.49. Получено, %: С, 67.3; Н 6.00; N 14.82. MS: Вычислено m/z $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2]^+$ 271.31. получено 214.0 $[-\text{C}(\text{CH}_3)_3]$.

Дегидроабиединовая кислота 175

Получена по методу [174] Выход 85%, т. пл. 168-170°С. $[\alpha]_D^{20}+59.8$ (0.01г/мл, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 2956, 2928, 2870, 2645, 1687, 1458, 1458, 1388, 1279, 1191, 1137, 951, 817, 719, 665. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., J/ Гц) 12.2 с(1H, $\text{CO}_2\text{H}-19$), 7.15 д(1H, $J=8.2$, H-11), 6.96 дд(1H, $J=8.0$, 1.7, H-12), 6.86 д(1H, $J=1.7$, H-14), 2.77 м(1H, наложение, H-15), 2.7-2.9 м(2H, наложение, H-7), 2.28 д(1H, $J=12$, H-1 $_{\alpha}$), 2.0 дд(1H, $J=12.3$, 2.0, H-5 $_{\alpha}$), 1.69-1.82 м(1H, наложение, H-6 $_{\beta}$), 1.67 т(1H, $J=12$, H-3 $_{\alpha}$), 1.6-1.73 м(2H, H-2), 1.57 д(1H, $J=12$, H-3 $_{\beta}$), 1.36-1.45 м(1H, наложение, H-6 $_{\alpha}$), 1.26 тт(1H, $J=12.0$, 3.3, H-1 $_{\beta}$), 1.15 с(3H, CH_3-18), 1.15 д(6H, $J=6.8$, $(\text{CH}_3)_2-16,17$), 1.11 с(3H, CH_3-20). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.) 179.9(C-19), 147.2(C-9), 145.5(C-13), 134.6(C-8), 124.5(C-11), 124.2(C-12), 46.8(C-4), 45.2(C-5), 38.2(C-1), 36.9(C-10), 36.7(C-3), 33.3(C-15), 30.0(C-7), 25.3(C-20), 24.4(C-16,17), 21.6 (C-6), 18.6(C-2), 16.8(C-18). Вычислено, %: С 79.96, Н 9.39%. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$. Получено, %:С 79.5, Н 9.0%.

Со-кристалл 176

Получен совместной кристаллизацией после кипячения эквимолярного количества хроменол-триазолиевого гибрида **174** и дегидроабиединовой кислоты **175** в минимальном количестве ацетонитрила.

Выход 70%, белые кристаллы, (ацетонитрил), т.пл. 136-138°С, $[\alpha]_D^{20}+33.8$ (0.0072 г/мл, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3318, 3314, 2956, 2924, 2868, 2573, 1698, 1462, 1400, 1292, 1255, 1126, 1055, 973, 893, 752, 673, 655. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., J/ Гц) 12.2 с(1H, $\text{CO}_2\text{H}-19$), 8.67 с(1H), 8.18 с(1H), 8.0 с(1H); 7.29 дд(1H, $J=7.4$, 0.8), 7.25 тд(1H, $J=7.8$, 1.4), 7.13 с(1H), 7.15 д(1H, $J=8.2$, H-11), 6.96 дд(1H, $J=8.0$, 1.7, H-12), 6.92 тд(1H, $J=7.8$, 1.4), 6.89 д(1H, $J=8.2$), 6.86 д(1H, $J=1.7$, H-14), 2.77 м(1H, наложение, H-15), 2.7-2.9 м(2H, наложение, H-7), 2.28 д(1H, $J=12$, H-1 $_{\alpha}$), 2.0 дд(1H, $J=12.3, 2.0$, H-5 $_{\alpha}$), 1.69-1.82 м(1H,

наложение, Н-6 β); 1.67 т(1Н, $J=12$, Н-3 α), 1.6-1.73 м(2Н, Н-2), 1.57 д(1Н, $J=12$, Н-3 β), 1.36-1.45 м(1Н, наложение, Н-6 α), 1.26 тт(1Н, $J = 12.0$; 3.3, Н-1 β), 1.15 с(3Н, СН₃-18), 1.15 д(6Н, $J=6.8$, (СН₃)₂-16,17), 1.11 с(3Н, СН₃-20), 0.76 с(9Н). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.) 179.9(С-19), 152.9, 151.8, 147.2(С-9), 145.1, 145.5(С-13), 134.6(С-8), 131.1, 129.8, 128.1, 124.5(С-11), 124.2(С-12), 123.3, 121.4, 118.7, 114.8, 103.8, 46.8(С-4), 45.2(С-5), 42.9, 38.2(С-1), 36.9(С-10), 36.7(С-3), 33.3(С-15), 30.0(С-7), 25.3(С-20), 24.6, 24.4(С-16,17), 21.6 (С-6), 18.6(С-2), 16.8(С-18). Вычислено, %: С 73.52, Н 7.35%. С₃₅Н₄₅Н₃О₄; Получено, %: С 73.11, Н 6.89%.

Общая методика получения бинарной или трехкомпонентной системы.

К смеси молярного соотношения компонентов 1:1 добавляли достаточное количество дистиллированной воды для образования пасты. Пасту растирали пестиком в течение 90 минут, первые 60 минут добавляли дистиллированную воду для компенсации ее потерь при испарении и поддержания консистенции пасты, следующие 30 минут смесь растирали до состояния мелкого порошка. Полученный порошок хранили в закрытой парафиновой пленкой пробирке при комнатной температуре (20 $\pm$ 2°С).

Бинарная система 177.

Получена методом сорастирования с добавлением воды в смесь хроменол-триаизолиевого гибрида **174** и дегидроабетиновой кислоты **175**, т. пл. 131-134°С. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3350, 3314, 3314, 2956, 2925, 2870, 2572, 1695, 1460, 1400, 1286, 1256, 1127, 1057, 969, 892, 752, 673, 655. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$) 12.15 с(1Н, СО₂Н-19), 8.67 с(1Н), 8.18 с(1Н), 8.0 с(1Н), 7.29 дд(1Н, $J = 7.4$, 0.8), 7.25 тд(1Н, $J= 7.8$, 1.4), 7.13 с(1Н), 7.15 д(1Н, $J=8.2$, Н-11), 6.96 дд(1Н, $J=8.0$, 1.7, Н-12), 6.92 тд(1Н, $J= 7.8$, 1.4), 6.89 д(1Н, $J= 8.2$), 6.86 д(1Н, $J=1.7$, Н-14), 2.77 м(1Н, наложение, Н-15), 2.7-2.9 м(2Н, наложение, Н-7), 2.28 д(1Н, $J=12$, Н-1 α), 2.0 дд(1Н, $J= 12.3$, 2.0, Н-5 α), 1.69-1.82 м(1Н, наложение, Н-6 β), 1.67 т(1Н, $J=12$, Н-3 α), 1.6-1.73 м(2Н, Н-2), 1.57 д(1Н, $J=12$, Н-3 β), 1.36-1.45 м(1Н, наложение, Н-6 α), 1.26 тт(1Н, $J= 12.0$, 3.3, Н-1 β), 1.15 с(3Н, СН₃-18), 1.15 д(6Н, $J=6.8$, (СН₃)₂-16,17), 1.11 с(3Н, СН₃-20), 0.76 с(9Н). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.) 179.9(С-19), 152.9, 151.8, 147.2(С-9), 145.1, 145.5(С-13), 134.6(С-8), 131.1, 129.8, 128.1, 124.5(С-11), 124.2(С-12), 123.3, 121.4, 118.7, 114.8, 103.8, 46.8(С-4), 45.2(С-5), 42.9, 38.2(С-1), 36.9(С-10), 36.7(С-3), 33.3(С-15), 30.0(С-7), 25.3(С-20), 24.6, 24.4 (С-16,17), 21.6 (С-6), 18.6(С-2), 16.8(С-18). Вычислено С 73.52, Н 7.35%. С₃₅Н₄₅Н₃О₄. Получено, %: С 73.2, Н 7.1%.

Бинарная система **178**

Получена по общей методике методом растирания, молярного соотношения компонентов хроменол-триаэолиевого гибрида **174** и β -ЦД 1:1. Аморфный порошок, т. пл. от 150 до 210°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3290, 2927, 1651, 1459, 1414, 1153, 1077, 1023, 998, 947, 855, 758, 752. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$) 8.67 с(1Н), 8.18 с(1Н), 8.0 с(1Н), 7.28 дд(1Н, $J=7.4, 0.8$), 7.25 тд(1Н, $J=7.8, 1.4$), 7.14 с(1Н), 6.9 тд(1Н, $J=7.8, 1.4$), 6.89 д(1Н, $J=8.2$), 5.73 дд(2Н, ОН-2, 3β -ЦД), 4.82 д(1Н, Н-1 β -ЦД), 4.48 т(1Н, ОН-6 β -ЦД), 3.63 м(3Н, Н-3,-5,-6 β -ЦД), 3.29 м(2Н, Н-2,-4 β -ЦД), 0.76 с(9Н). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 152.9, 151.8, 145.1, 131.1, 129.8, 128.1, 123.3, 121.4, 118.7, 114.8, 103.8, 102.4(C-1 β -ЦД), 82.0(C-4 β -ЦД), 73.5(C-3 β -ЦД), 72.8(C-2 β -ЦД), 72.5(C-5 β -ЦД), 60.4(C-6 β -ЦД), 42.9, 24.6. Вычислено, %: С 48.67, Н 6.19. $\text{C}_{57}\text{H}_{87}\text{N}_3\text{O}_{42}$. Получено, %: С 48.2, Н 5.8%.

Трехкомпонентная система **179**.

Получена методом соиспарения. К перемешиваемому раствору β -ЦД в 50% водном метаноле, небольшими порциями добавляли смесь дегидроабиединовой кислоты **175** и хроменол-триаэолиевого гибрида **174** в метаноле. Реакционную смесь перемешивали 24 часа. После выпаривания растворителей под вакуумом и сушки при нагревании (до 60°C) в течение 3 часов. Полученный порошок системы **179** хранили в запаянной парафиле пробирке для образцов, при комнатной температуре ($20\pm 2^\circ\text{C}$). Аморфный порошок, т. пл. от 170 до 245°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3294, 2925, 1698, 1460, 1415, 1153, 1078, 1024, 999, 939, 820, 752. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$) 8.68 с(1Н), 8.17 с(1Н), 8.0 с(1Н), 7.30 дд(1Н, $J=7.4, 0.8$), 7.25 тд(1Н, $J=7.8, 1.4$), 7.13 с(1Н), 7.15 д(1Н, $J=8.2$, Н-11), 6.96 дд(1Н, $J=8.0, 1.7$, Н-12), 6.92 тд(1Н, $J=7.8, 1.4$), 6.89 д(1Н, $J=8.2$), 6.86 д(1Н, $J=1.7$, Н-14), 5.71 дд(2Н, ОН-2, 3β -ЦД), 4.83 д(1Н, Н-1 β -ЦД), 4.47 т(1Н, ОН-6 β -ЦД), 3.64 м(3Н, Н-3,-5,-6 β -ЦД), 3.31 м(2Н, Н-2,-4 β -ЦД), 2.77 м(1Н, наложение, Н-15), 2.7-2.9 м(2Н, наложение, Н-7), 2.28 д(1Н, $J=12$, Н-1 α), 2.0 дд(1Н, $J=12.3, 2.0$, Н-5 α), 1.69-1.82 м(1Н, наложение, Н-6 β), 1.67 т(1Н, $J=12$, Н-3 α), 1.6-1.73 м(2Н, Н-2), 1.57 д(1Н, $J=12$, Н-3 β), 1.36-1.45 м(1Н, наложение, Н-6 α), 1.26 тт(1Н, $J=12.0; 3.3$, Н-1 β), 1.15 с(3Н, CH_3 -18), 1.15 д(6Н, $J=6.8$, $(\text{CH}_3)_2$ -16,17), 1.11 с(3Н, CH_3 -20), 0.76 с(9Н). Сигнал карбоксильной группы не выражен из-за сильного влияния внутримолекулярных водородных связей. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 179.9(C-19), 152.9, 151.8, 147.2(C-9), 145.1, 145.5(C-13), 134.6(C-8), 131.1, 129.8, 128.1, 124.5(C-11), 124.2(C-12), 123.3, 121.4, 118.7, 114.8, 103.8, 102.4(C-1 β -ЦД), 82.0(C-4 β -ЦД), 73.5(C-3 β -ЦД), 72.8(C-2 β -ЦД), 72.5(C-5 β -ЦД), 60.4(C-6 β -ЦД), 46.8(C-4), 45.2(C-5), 42.9, 38.2(C-1), 36.9(C-10), 36.7(C-3), 33.3(C-15), 30.0(C-7), 25.3(C-20), 24.6, 24.4(C-16,17), 21.6 (C-6),

18.6(C-2), 16.8(C-18). Вычислено, %: С 54.17, Н 6.74. $C_{77}H_{115}O_{39}$. Получено, %: С 53.7, Н 6.3%.

Трехкомпонентная система **180**.

Аморфный порошок, т. пл от 150 до 245°C. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3676, 3277, 2972, 2902, 1693, 1451, 1154, 1126, 1077, 1050, 1027, 758, 751. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C идентичны спектрам ситемы **179**. Вычислено, %: С 54.17, Н 6.74. $C_{77}H_{115}O_{39}$. Получено, %: С 53.8, Н 6.4%.

4.3. Выводы по главе 4

1. Предложен новый метод синтеза замещенных 2*H*-хромен-2-олов взаимодействием алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов с салициловыми альдегидами в условиях реакции Кнёвенагеля.

2. На примере рацемического 2-*трет*-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола показан удобный метод получения энантимернообогащенных веществ исследованного ряда.

3. Разработаны методы приготовления систем с размером микрочастиц 0.1-250 мкм из β -циклодекстрина, дегидроабиетиновой кислоты и гибридом хроменол-1,2,4-триазола. Исследования *in vitro* растворения синтезированных соединений в фосфатном буфере (рН= 6,8) показали увеличение растворимости и противогрибковой активности гибрида хроменолтриазола в комплексах включения по сравнению со свободной формой.

5. ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ «СТРУКТУРА-БИОАКТИВНОСТЬ» В РЯДУ СИНТЕЗИРОВАННЫХ АЛКИЛ/АРИЛЗАМЕЩЁННЫХ (1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАНОНОВ И ПРОДУКТОВ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ

Основным механизмом действия всех противогрибковых азолов (имидазолов, триазолов и тиазолов) является ингибирование 14- α -деметилазы, фермента цитохрома P450. Ингибирование происходит за счет связывания свободного атома азота азольной группы с железом простетической группы гема в активном центре фермента. Большинство азольных антимикотиков обладают высокой жирорастворимостью, однако неэффективны при пероральном приеме из-за их метаболической деградации. Например, кетоконазол, разработанный компанией Janssen Pharmaceutica в 1978 г., который и по сегодняшний день присутствует на рынке, вследствие быстрого метаболизма имеет ограниченную активность в отношении *Aspergillus*. Противогрибковые азолы также широко используются в сельском хозяйстве для защиты сельскохозяйственных культур и лечения животных. Однако резистентность к азолам развивается быстрыми темпами, и существует потребность в разработке новых азольных противогрибковых препаратов, которые являются селективными в отношении ингибирования биосинтеза эргостерола.

5.1. Исследование фунгицидной активности полученных соединений

Синтезированные соединения были протестированы группой профессора Афина Героникаки из Университета города Салоники, Греция на их способность ингибировать микроорганизмы *Aspergillus fumigatus*, *A. versicolor*, *A. ochramensis*, *A. niger*, *Trichoderma viride*, *Penicillium funiculosum*, *Penicillium ochrochloron*, *Penicillium verrucosum* var. *cyclopium*.

A. fumigatus является наиболее распространенным представителем рода *Aspergillus*, который вызывает оппортунистическую инфекцию, аспергиллез, у пациентов с иммунодефицитом, таких как пациенты с трансплантацией органов и лейкемией. Среди бутилзамещенных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов **138**, **139**, **140** наибольшую активность в отношении *A. fumigatus* показало *изо*-бутил-4-нитропроизводное **139** с MIC 0.02 mM, тогда как уровень ингибирования *трет*-бутильных гомологов **138**, **140** составил MIC 0.25 mM и MIC 0.14 mM, соответственно.

Таблица 5.1. Сравнительная фунгицидная активность веществ 138, 139, 140, 170a, 170b, 170c, 173, 174, кетоконазола и бифоназола (в мМ)

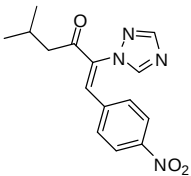
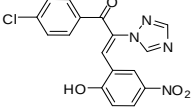
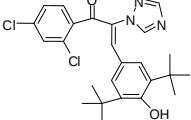
№		<i>Aspergillus fumigatus</i> .	<i>Aspergillus versicolor</i>	<i>Aspergillus ochraceus</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Trichoderma viride</i>	<i>Penicillium funiculosum</i>	<i>Penicillium ochrochloron</i>	<i>Penicillium verrucosum</i> var. <i>cyclopium</i>
138	MIC	0.25	0.25	0.13	0.25	0.09	0.18	0.13	0.25
	MFC	0.51	0.51	0.25	0.51	0.13	0.25	0.25	0.51
139	MIC	0.02	0.04	0.02	0.02	0.03	0.04	0.03	0.04
	MFC	0.03	0.06	0.03	0.03	0.06	0.06	0.06	0.06
140	MIC	0.14	0.14	0.07	0.14	0.07	0.19	0.14	0.14
	MFC	0.27	0.27	0.14	0.27	0.14	0.27	0.27	0.27
170a	MIC	0.31	0.31	0.16	0.31	0.16	0.63	0.79	0.63
	MFC	0.63	0.63	0.31	0.63	0.31	0.12	0.16	0.13
170b	MIC	0.23	0.16	0.16	0.81	0.11	0.16	0.16	0.16
	MFC	0.33	0.33	0.33	0.33	0.16	0.33	0.33	0.33
170c	MIC	0.14	0.19	0.71	0.71	0.71	0.14	0.99	0.14
	MFC	0.28	0.28	0.14	0.14	0.14	0.28	0.14	0.28
173	MIC	0.43	0.43	0.20	0.14	0.14	0.43	1.15	1.15
	MFC	0.57	0.57	0.28	0.28	0.28	0.57	1.43	1.43
174	MIC	0.033	0.092	0.18	0.020	0.092	0.18	0.18	0.18
	MFC	0.046	0.18	0.37	0.046	0.18	0.37	0.37	0.37
Ktz	MIC	0.38	0.38	0.28	0.38	1.88	0.38	1.88	0.38
	MFC	0.94	0.94	0.38	0.94	2.82	0.94	2.82	0.57
Bfz	MIC	0.48	0.32	0.48	0.48	0.48	0.64	0.64	0.32
	MFC	0.64	0.64	0.64	0.64	0.64	0.81	0.81	0.64
Ktz. – Кетоконазол, Bfz. – Бифоназол									

Уровень ингибирования *A. fumigatus* *трет*-бутилзамещенными 2*H*-хромен-2-олами составил MIC 0.316 мМ, 0.229 мМ, 0.142 мМ, 0.431 мМ, 0.033 мМ для веществ **170a**, **170b**, **170c**, **173** и **174**, соответственно. Сравнительный анализ обеих групп веществ выявил лидера **139**, у которого MFC был 0.03 мМ. Минимальный уровень ингибирования нитрозамещенного *трет*-бутилпроизводного триазола **138** в отношении *A. fumigatus*, *A. versicolor*, *A. ochramensis*, *A. niger* составил соответственно MIC 0.25 мМ, 0.25 мМ, 0.13 мМ, 0.25 мМ, 0.033 мМ. Замена *трет*-бутильного радикала с на *изо*-бутильный радикал вещества **139** привело к повышению уровня ингибирования *A. fumigatus* и *A. niger* в 12 раз, *A. versicolor* и *A. ochramensis* в 6 раз. Замена нитрогруппы на дихлорпроизводное **138** практически не изменило активности в отношении грибов *Aspergillus*, которая варьировала MIC 0.07- 0.14 мМ при минимальной фунгицидной концентрации MFC 0.02- 0.27 мМ. Активность в отношении *A. ochramensis* в ряду *трет*-бутилзамещенных 2*H*-хромен-2-олов увеличивалась в следующем порядке **173** → **170a** → **170c** → **170b** → **174** и составила MIC

0.431 мМ, MIC 0.316 мМ, MIC 0.199 мМ, MIC 0.163 мМ, MIC 0.92 мМ. Следует отметить, что в отношении *A. ochramensis* активность увеличивалась с MIC 0.201 мМ в ряду **173** → **174** → **170b** → **170a** → **170a** до уровня MIC 0.071 мМ и MFC 0.142 мМ. Уровень ингибирования *A. niger* уменьшался в ряду исследованных веществ **170a** → **173** → **170b** → **170c** → **174** со значениями MIC 0.316 мМ, MIC 0.143 мМ, MIC 0.081 мМ, MIC 0.071 мМ, MIC 0.022 мМ и MFC 0.632 мМ, MFC 0.287 мМ, MFC 0.327 мМ, MFC 0.142 мМ, MFC 0.046 мМ, соответственно.

Цитотоксичность определялась по программе PROTOX, позволяющей предсказать среднюю летальную дозу (LD50) у грызунов (таблица 5.2.) [120].

Таблица 5.2. Прогнозирование токсичности с помощью программы Protox соединений 139,148,158.

№	Прогнозируемый LD50 мг/кг	Прогнозируемый класс токсичности	Гепатотоксичность	Канцерогенность	Иммунотоксичность	Мутагенность	Цитотоксичность
139 	474	4	0.54	0.52	0.82	0.54	0.70
148 	1790	4	0.54	0.57	0.89	0.57	0.70
158 	1790	4	0.60	0.62	0.61	0.66	0.63

Соединения **170 а-с**, **173**, **174** тестировали на раковой клеточной линии рака молочной железы MCF7/S0.5 и на нераковой клеточной линии почечного эпителия НК-2 в концентрациях 100 мМ и 50 мМ. Соединения признаны нетоксичными [160]. При объединении с данными о противогрибковой активности наиболее перспективными соединения оказались **170 b,c** и **174**.

В рамках данной работы проведена оценка взаимосвязи структура-ингибирующая активность в ряду систем на основе хроменол-триазолиевого производного **174**, со-кристалла **176**, дитерпеновой кислотой **175** и β -циклодекстрина. Полученные соединения и комплексы (системы) были протестированы также группой профессора Афины Героникаки из Университета Аристотеля Салоники, Греция на их способность ингибировать микроорганизмы *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *A. fumigatus*, *A. versicolor*, *A. ochraceus*, *Trichoderma viride*, *Ns.-нистатин*, *Ktz-кемоконазол*, *Bfz-бифоназол*

Со-кристалл **176**, полученный из хроменолола **174** с дитерпеновой кислотой **175**, был 4 раза активнее в отношении *A. fumigatus* (MIC 0.008 мМ) чем кислота (MIC 0.035 мМ) и в три раза хроменолола **174**. Активность системы **176** по ингибированию *A. versicolor* составила 0.002 мМ, а по отношению к *A. ochramensis* была равна 0.014 мМ, что выше, чем у исходных. Интересная зависимость активности установлена для системы **177**, полученная растиранием хроменолола **174**, дитерпеновой кислотой **175** с небольшим количеством воды. Уровень активности к *A. fumigatus* (MIC 0.010 мМ) и *A. ochramensis* (MIC 0.013 мМ) остался практически на том же уровне что и у системы **176**, тогда по отношению к *A. versicolor* она была в 11 раз ниже.

Таблица 5.3. Сравнительная фунгицидная активность соединений 174-176, систем 177-180, кетоконазола и бифоназола и нистатина (в мМ).

№		<i>Candida albicans</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Aspergillus versicolor</i>	<i>Aspergillus ochraceus</i>	<i>Trichoderma viride</i>
174	MIC	0.11	0.11	0.24	0.10	0.13	0.10
	MFC	0.11	0.11	0.24	0.20	0.25	0.20
175	MIC	0.40	0.40	0.35	0.22	0.25	0.68
	MFC	0.40	0.40	0.40	0.44	0.51	0.86
176	MIC	0.02	0.02	0.01	0.08	0.14	0.12
	MFC	0.02	0.02	0.01	0.22	0.19	0.16
177	MIC	0.02	0.02	0.10	0.22	0.13	0.13
	MFC	0.02	0.02	0.22	0.44	0.25	0.25
178	MIC	0.08	0.08	0.16	0.08	0.10	0.12
	MFC	0.08	0.08	0.22	0.16	0.20	0.24
179	MIC	0.07	0.07	0.05	0.03	0.08	0.10
	MFC	0.08	0.07	0.10	0.08	0.16	0.20
180	MIC	0.07	0.07	0.14	0.12	0.10	0.12
	MFC	0.09	0.07	0.19	0.16	0.20	0.24
Ns	MIC	0.65	0.55	0.55	0.65	0.55	0.55
	MFC	0.65	0.65	0.65	0.79	0.65	0.65
Ktz	MIC	0.22	0.3	0.38	0.55	0.28	1.88
	MFC	0.32	0.19	0.94	0.65	0.38	2.82
Bfz	MIC	0.32	0.25	0.48	0.32	0.48	0.48
	MFC	0.64	0.32	0.64	0.64	0.64	0.64
<i>Ns.-нистатин, Ktz-кетоконазол, Bfz-бифоназол</i>							

Система **178** на основе хроменолола **174** с β -циклодекстрином в три раза активнее к *A. versicolor* чем система **177**, и незначительно активнее к *A. fumigatus* (MIC 0.016 мМ) и *A. ochramensis* (MIC 0.01 мМ). Установлено, что ингибирующая активность грибов *Aspergillus* веществами **179** и **180**, полученных соответственно методом совместного выпаривания 50%-ного водного метанольного раствора и растирания дегидроабиетиновой кислоты **175**: гибрида **176**: β -ЦД отличаются. В отношении к *A. ochramensis* различие было незначительное MIC 0.08 мМ (**179**), MIC 0.10 мМ (**180**), к *A. fumigatus* оно составило MIC 0.05 мМ (**179**), MIC 0.14 мМ (**180**), тогда как к *A. versicolor* различие было в четыре раза MIC 0.03 мМ (**179**), MIC 0.12 мМ (**180**).

Полученные данные показывают, что использование систем на основе β -ЦД, дегидроабиетиновой кислоты и хроменолола **174** может увеличить фунгицидную активность по сравнению с исходными соединениями. Это может быть использовано для создания новых материалов с нужными свойствами, при этом количество триазольного

производного сведено к минимуму, что снизит воздействие на окружающую среду. – Следует отметить, что увеличение рост-ингибирующей активности в отношении *Candida albicans* и *A. fumigates* смеси противомикробного препарата ципрофлоксацин с противогрибковыми агентами авторы связывают с эффектом фармакодинамического взаимодействия инградиентов смеси [175].

Trichoderma viride - это грибок, используемый в качестве биофунгицида в сельском хозяйстве, рост которого регулируется патогенами *Armillaria*, *Pythium* и *Rhizoctonia*. Установлено, что среди нитровинилтриазолов наилучшую активность в отношении *T. viride* имело *изо*-бутилпроизводное **139** (MIC 0.03 мМ, MFC 0.06 мМ). Вторым по активности было *трет*-бутилпроизводное **138** (MIC 0.09 мМ, MFC 0.13 мМ). Наименьший уровень ингибирования *T. viride* проявил 2*H*-хромен-2-ол **170a** (MIC 0.158 мМ, MFC 0.316 мМ). Хлорпроизводное **170b** оказалось в два раза активнее бром-гомолога **170c**.

Penicillium funiculosum участвует в передающихся через семена грибковых инфекциях растений и используется в биотехнологии для производства различных метаболитов. *P. ochrochloron* - непатогенный гриб, который используется как продуцент хитинолитических ферментов. *P. verrucosum* var. *cyclopium* является психрофильным грибом, вызывающим заражение пищевых продуктов, рост которого регулируется для уменьшения порчи пищевых продуктов характерными микотоксинами, то есть иммуносупрессивным и тератогенным охратоксином А.

Исследование ингибирующей активности *трет*-бутилпроизводного **138** *P. funiculosum*, *P. ochrochloron*, *P. verrucosum* var. *cyclopium* показало, что она колеблется и составляет (MIC 0.18 мМ, MFC 0.13 мМ, MIC 0.25 мМ), тогда как у *изо*-бутилпроизводного **139** колебания незначительны, а активность 4-6 раз выше (MIC 0.04 мМ, MFC 0.03 мМ, MIC 0.04 мМ). Активность хлорпроизводного циклического строения **160c** была одинаковой в отношении всех трех грибов *Penicillium* (MIC 0.16 мМ), тогда как у линейного производного **140** MIC она составила 0.19 мМ для *P. funiculosum*, и 0.14 мМ для обоих видов *P. ochrochloron* и *P. verrucosum* var. *cyclopium*.

Таким образом, установлено, что большинство синтезированных соединений обладают фунгицидной активностью превышающей таковую у препаратов кетоконазол и бифоназол. На пример соединение **139** в 19 и 24 раза активнее в отношении *A. fumigatus*, в 9 и 23 раза активнее в отношении *A. versicolor*, в 14 и 19 раз активнее в отношении *Aspergillus niger*, в 63 и 16 раз активнее в отношении *T. viride*, в 9 и 16 раз активнее в

отношении *P. funiculosum*, в 63 и 21 раза активнее в отношении *P. ochrochloron* и в 9 и 8 раз активнее в отношении *P. verrucosum* var. *Cyclopium*.

5.2. Молекулярный докинг и антибактериальная активность полученных соединений

Результаты докинга показали, что синтезированные алкил-замещенные (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этаноны могут связываться с CYP51Ca способом, подобным связыванию кетоконазола. Соединение **139** находится внутри фермента наряду с гемовой группой, взаимодействуя с Fe гемовой группы CYP51Ca и пиридиновым кольцом соединения. Кроме того, были обнаружены гидрофобные взаимодействия между Thr311, Phe225, Met508, Val209, Leu276, Thr311 и метильными группами соединения **139** (рис 5.1).

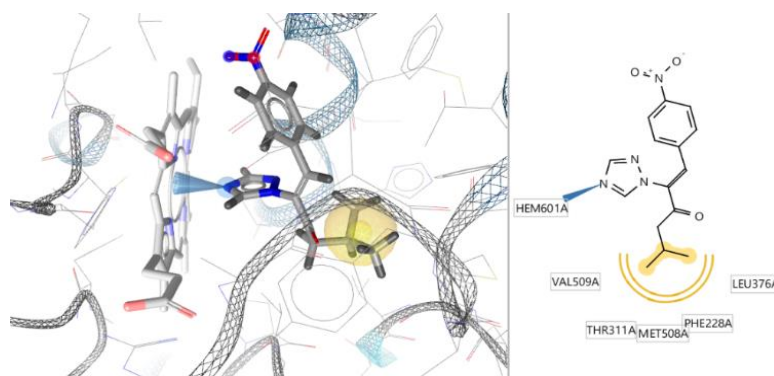


Рис. 5.1 Молекулярный докинг взаимодействия вещества **139** в ланостерол-14- α -деметилазе *C. albicans* (CYP51ca).

Взаимодействие с гемовой группой также наблюдалось с бензольным кольцом кетоконазола, которое образует положительные ионизирующие взаимодействия (рис. 5.2).

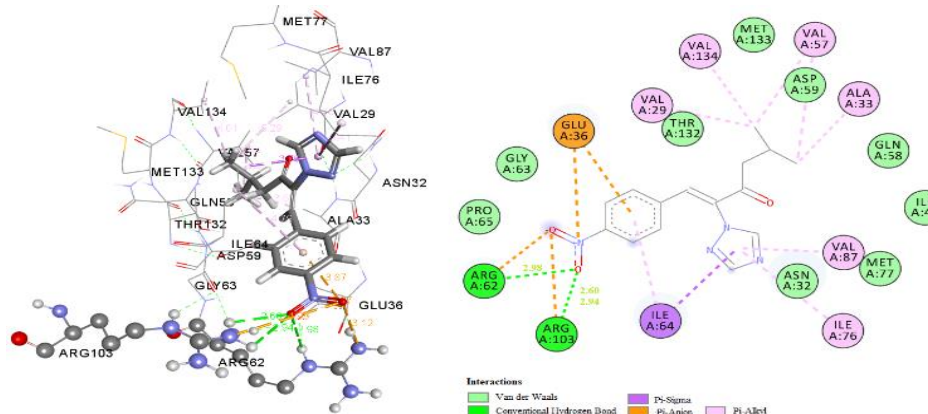


Рис. 5.2 Молекулярный докинг взаимодействия вещества **139** в *Escherichia coli*

Однако соединение **139** образует более устойчивый комплекс лиганда с ферментом, что свидетельствует о его взаимодействии с Fe. Это, вероятно, является причиной того, что соединение **139** обладает большей противогрибковой активностью, чем кетоконазол (рис. 5.3).

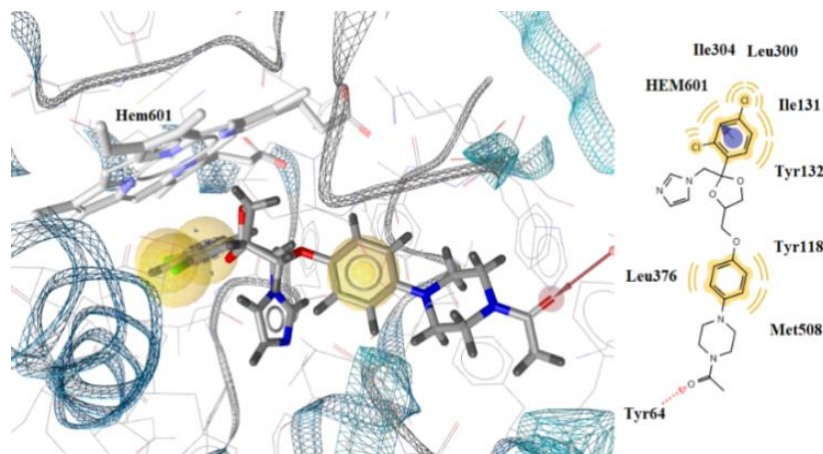


Рис. 5.3 Молекулярный докинг взаимодействия кетоконазола в ланостерол-14- α -деметилазе *C. albicans* (CYP51ca).

Все испытанные соединения показали хорошую антибактериальную активность со значениями MIC и MBC в диапазоне от 0,0002 до 0,0069 мМ. Антибактериальную активность можно представить следующим образом: **139**>**138**>**140**. Соединение **139** оказалось наиболее активным среди всех протестированных с MIC 0,0002-0,0033 мМ и MBC 0,0004-0,0033 мМ, за ним следуют соединения **138** и **139**.

Таблица 5.4. Сравнительная антибактериальная активность веществ 138, 139, 140, ампицилина и хлорамфеникола (в мМ)

№		<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Erwinia amylovora</i>	<i>Erwinia carotovora</i>	<i>Xanthomonas campestris</i>
138	MIC	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.0051
	MFC	0.0051	0.0025	0.0025	0.0051	0.0051
139	MIC	0.0008	0.0033	0.0004	0.0004	0.0008
	MFC	0.0008	0.0033	0.0008	0.0008	0.0008
140	MIC	0.0054	0.0027	0.0027	0.0027	0.0027
	MFC	0.0054	0.0027	0.0054	0.0027	0.0054
Ампицилин	MIC	0.0002	0.0086	0.00025	0.0001	0.0002
	MFC	0.0002	0.0086	0.0005	0.0002	0.0002
Хлорамфеникол	MIC	0.0003	0.0005	0.00015	0.00025	0.0001
	MFC	0.0003	0.0005	0.0003	0.0005	0.0001

Соединение **140** показало самую низкую антибактериальную активность с MIC и MBC при 0,0027-0,0054 мМ соответственно. Следует отметить, что чувствительность бактериальных штаммов к тестируемым соединениям в целом была различной. Таким образом, антибактериальная активность соединений в отношении *B. subtilis* может быть представлена следующим образом: **139>140>138**, а в отношении *P. fluorescens*: **138>140>139**. Чувствительность видов *Erwinia* (*E. amylovora*, *E. carotovora*) к синтезированным соединениям оказалась совершенно отличной от *B. subtilis* и *P. fluorescens* и имеет вид: **139>138>140** и **139>140>138**, в то время как *Xanthomonas campestris* продемонстрировала совершенно другое поведение по отношению к тестируемым соединениям: **139>140>138**. Наиболее чувствительной бактерией оказалась *X. campestris*, тогда как *E. amylovora* оказалась наиболее устойчивой. Соединение **139** показало очень хорошую активность против *B. subtilis*, *P. fluorescens*, *E. amylovora* и *X. campestris* с MIC и MBC при 0,0008-0,0017 мМ. Соединение **139** оказалось в 6 раз более активным в отношении *E. amylovora*, чем ампициллин. Следует подчеркнуть, что в целом соединения были более активны в отношении грамотрицательных бактерий.

Молекулярный докинг наиболее активного соединения **139** показала наличие 3 благоприятных водородных связей. Две из них между атомом кислорода заместителя –NO₂ и атомами водорода боковой цепи Arg103 (расстояние 2,60 и 2,94 Å), а еще одна – между атомом кислорода группы –NO₂ и водородом боковой цепи Arg62. (расстояние 2,98 Å). Бензольное кольцо показало гидрофобные и *ππ*-взаимодействия с Glu36 и Ile64, в то время как две метильные группы образовали множество *ππ*- и ван-дер-ваальсовых взаимодействий с остатками Ala33, Asp59, Val57, Met133, Val134, Val29, Cln58 и Thr132 (рис. 5.4).

Согласно данным молекулярного докинга установлено, что соединение **139** обладает большей структурной гибкостью, что позволяет связываться глубже в активном центре фермента, чем хлоробиоцин (рис. 5.4).

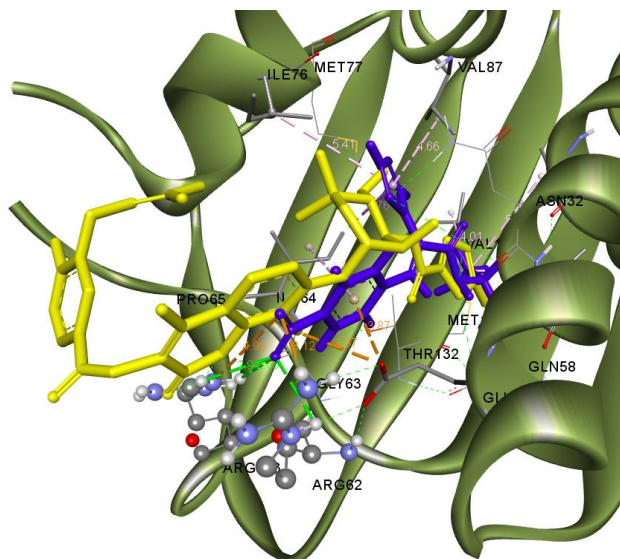


Рис. 5.4 Сравнительный молекулярный докинг взаимодействия вещества 139 (синий цвет) и хлоробиоцин (желтый цвет) в *Escherichia coli* DNA GyrB

Возможно, поэтому соединение **139** показало столь высокое ингибирующее действие, сравнимое с действием ампициллина и хлорамфеникола.

Соединение **138** проявило активность в отношении микобактерий туберкулёза *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv и лепры, также как и препарат сравнения рифампицин при концентрации 6.25 мг/мл [123].

5.3. Исследование активности полученных соединений в отношении фитопатогенных микроорганизмов

Оценка активности синтезированных веществ против возбудителей корневой гнили пшеницы была группой профессора Галина Лупашку из Института генетики, физиологии и защиты растений Республики Молдова.

Корневая гниль растений, в том числе соломенных злаковых культур, является одним из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний и имеет весьма разнообразные проявления. Например, у пшеницы корневая гниль проявляется загниванием зерновки, первичных и вторичных корней, двойникового узла, основания стебля, увяданием в фазе всходов, закупоркой мицелиепроводящих сосудов, пряностью, зобом с шероховатыми палитрами, низкорослыми семенами или черным зародышем. В условиях Республики Молдова у мягкой озимой пшеницы корневые гнили вызываются большим набором повсеместно распространенных в почве грибов с факультативным или обязательным патогенезом, входящих в состав нескольких родов: *Fusarium*,

Helminthosporium (Bipolaris/Drechslera), Pythium, Rhizoctonia, Alternaria, Nigrospora. Следует отметить, что условия внешней среды оказывают большое влияние как на степень поражения корневыми гнилями, так и на состав видов грибов, вызывающих заболевание. Установлено, что соединения **138**, **139** и **140** проявили ингибирующую активность в отношении гриба *F. oxysporum* вызывая торможение роста колоний. Выраженное ингибирующее действие было зафиксировано в концентрациях 0,005 и 0,01%. Так, на 6-е сутки роста средний диаметр колоний колебался в пределах 39...52 % и 39...68 % по отношению к контролю соответственно при концентрациях 0,005 и 0,01%. При концентрациях 0,00125 % и 0,0025 % анализируемый показатель составил значения 56...82% и 68...104% по отношению к контролю соответственно, а соединение **139** проявляет наиболее выраженную противогрибковую активность в отношении к *F. oxysporum* (Приложение 2. Рисунки А5.1-5.3).

В отношении гриба *D. sorokiniana* выявлена аналогичная тенденция, как и в случае с *F. oxysporum* - более высокая ингибирующая активность при высоких концентрациях, но в отличие от *F. oxysporum* эффективность соединений в большей степени снижалась или даже вызывалась стимуляция роста гриба: в концентрациях 0,01 и 0,005 % диаметр колоний по отношению к контролю варьировал в пределах 78...88 % и 86...143 % соответственно. Следует отметить, что фильтрат культуры *F. oxysporum* проявлял угнетающее действие на все органы роста и развития пшеницы, кроме всхожести зерновок. Соединение **138** стимулировало накопление сухой массы в растении в концентрациях 0,01% и 0,005% при взаимодействии пшеницы с *F. oxysporum* на 64 и 44%, соответственно.

Соединения **139** и **140** в диапазоне исследованных концентраций способствовали значительному повышению показателя силы роста и сухой массы растения. Установлено, что при использовании **139** показатель силы роста и сухой массы растения увеличились на 70-99% и 54-65%, а под влиянием **140** - с 49-88 и 42-71% соответственно. Относительно взаимодействия пшеница с *D. sorokiniana* выявлено негативное влияние гриба на накопление биомассы в растениях. Под влиянием обработки зерна сухая биомасса с одного проростка снизилась на 18 % по сравнению с контролем. По этому признаку отмечены повышения показателей на 19%, 56% и 10% под влиянием соединений **138** (концентрация 0,005%), **139** (концентрация 0,0025%) и **140** (концентрация 0,0025%) (Приложение 2. Рисунки А5.4-5.6).

5.4. Выводы по главе 5

1. Показано, что *N*-винил-1,2,4-триазолы проявляют хорошую противомикробную активность, а соединение **138** активно в отношении микобактерии туберкулёза и является перспективным для дальнейших углубленных исследований [123].

2. Установлено, что фунгицидная активность соединения **174** в 7...20 раз более активно, чем кетоконазол, по отношению к грибкам *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *Penicillium chrochloron* и *Trichoderma viride* [163].

3. На основании полученных данных по интегральным характеристикам растений - показателю силы роста и сухой массе с растения, можно рекомендовать в качестве средств защиты пшеницы от гриба *F. oxysporum* вещества **138** в концентрациях 0,005%, 0,01%, **139** в концентрациях 0,00125-0,01%, **140** в концентрациях 0,00125-0,01%, а в случае гриба *D. sorokiniana* - **138** в концентрации 0,005%, **139** в концентрации 0,0025% и **140** в концентрации 0,0025%.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предложены оригинальные подходы построения алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов и путей их превращений позволившие синтезировать 50 производных линейного и циклического строения.
2. Изучены условия использования впервые синтезированных 4-амино-1-(3,3-диметил-2-оксобутил)-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум хлорида и 4-амино-1-метил-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум йодида для функционализации 3-феноцилиден-оксиндолов с потенциальной биологической активностью (параграф 2.5, п.1).
3. Разработан стереоселективный метод синтеза тризамещённых олефинов триазольного ряда в условиях реакции Кнёвенагеля. Показано, что характер образующихся продуктов и их качественное соотношение существенным образом зависит как от природы заместителя исходных триазолилметилкетонах и ароматических альдегидов, так и от времени реакции (параграф 2.5, п.2).
4. Осуществлен синтез изомерных 4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этанонов путем варьирования природы растворителя в реакции сопряженного присоединения гидразин-гидрата. Соединения такого типа содержат фрагменты нескольких биологических активных классов и являются перспективными для дальнейшего углубленного изучения (параграф 3.3).
5. Найдено, что конденсация алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов с салициловыми альдегидами может служить удобным методом получения соединений с фрагментом 2*H*-хромен-2-ола ранее неописанные. Данные соединения также включают фрагменты нескольких биологических активных классов, что делает их привлекательными для изучения и дальнейшего применения (параграф 4.2, п.1)
6. На примере синтеза со-кристалла рацемического 2-*трет*-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола и дегидроабиетиновой кислоты показан удобный метод получения оптически активных веществ исследованного ряда (параграф 4.3, п.2).
7. Полученные комплексы β -циклодекстрина с дегидроабиетиновой кислотой и хроменол-триазолиевым гибридом с размером микрочастиц 0.1-0.250 мкм показали изменение физико-химических свойств, повышение растворимости и фунгицидной активности по сравнению с исходными соединениями (параграф 4.3, п.3).

8. По результатам биотестирования могут быть рекомендованы производные *трет*- По результатам биотестирования могут быть рекомендованы следующие производные *трет*-бутильного триазилил кетона: (Z)-4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-он **10a**, (Z)-5-метил-1-(4-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)гекс-2-ен-1-он **10b** и (Z)-1-(2,4-дихлорфенил)-4,4-диметил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-он **10c** для применения в сельском хозяйстве в качестве фунгицидных средств. Производные *трет*-бутильного триазилил кетона: **10a-c**; производные *трет*-бутильного триазилил 2*H*-хромена **18c** и **18h**; двух- и трехкомпонентные системы хромена с дегидроабиетиновой кислотой и β -циклодекстрином являются перспективными для дальнейших углубленных исследований с целью применения их в медицине в качестве противогрибковых препаратов, а соединение **10a** так же в качестве противотуберкулезного средства (параграф 5.1, п.1-2).

Полученные в данной работе результаты, позволили сформулировать следующие **рекомендации:**

1. Установленные закономерности органического синтеза алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов открывают новые возможности для их направленной структурной модификации и расширяют теоретические представления о химических свойствах функционально замещённых 1*H*-1,2,4-триазолов. Полученные новые данные по реакции диполярного циклоприсоединения дополняют теоретические представления о реакционной способности триазолилметилкетонов, в том числе в условиях кросс-альдольной конденсации и могут быть использованы для синтеза аналогично построенных веществ с заданными свойствами. Разработанный новый эффективный метод одnoreакторного получения соединений с фрагментами 1*H*-1,2,4-триазола и 2*H*-хромен-2-ола в условиях реакции Кнёвенагеля.

2. Применение разработанного метода синтеза оптически активного со-кристалла (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола может служить подходом к энантиомернообогащённым органическим веществам с заданными свойствами.

3. Разработанные и запатентованные методы легли в основу селективного синтеза серии гетероциклических соединений, анализ зависимости структура-свойство показал, что они обладают разноплановой биоактивностью, превышающих известные препараты рифампицин, кетоконазол, бифиназол, ампицилин и представляют практический интерес как для медицинской химии, так и агрохимии для защиты от возбудителей корневой гнили пшеницы со свойством стимулятора роста.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. STRZELECKA, M., SWIATEK, P. 1,2,4-Triazoles as important antibacterial agents. In: *Pharmaceuticals*. 2021, nr. 14(3), pp. 224. ISSN: 1424-8247.
2. SHARMA, V et al. Recent advancement in the discovery and development of cox-2 inhibitors: insight into biological activities and sar studies (2008–2019). In: *Bioorganic Chemistry*. 2019, nr. 89, pp.103007. ISSN: 0045-2068.
3. JHA, M. et al.. Recent advancement in the discovery and development of anti-epileptic biomolecules: an insight into structure activity relationship and docking. In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020, nr. 153, pp. 105494. ISSN: 0928-0987.
4. SAVELIEFF, M.G., NAM, G., KANG, J., LEE, H.J., LEE, M., LIM, M.H. Development of multifunctional molecules as potential therapeutic candidates for alzheimer's disease, parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis in the last decade. In: *Chemical Reviews*. 2019, nr. 119(2), pp. 1221-1322. ISSN: 0009-2665.
5. OTHMAN, A.A., KIHIL, M., AMARA, S. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents. In: *Arabian Journal of Chemistry*. 2019, nr. 12, pp. 1660–1675. ISSN: 1878-5352.
6. MAKAR, S., SAHA, T., SINGH, S.K. Naphthalene, a versatile platform in medicinal chemistry: sky-high perspective. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019, nr.161, pp.252-276. ISSN: 0223-5234.
7. PA, J.J., MANJUA, S.L., ETHIRAJA, K.R., ELIASB, G. Safer anti-inflammatory therapy through dual cox-2/5-lox inhibitors: A structure-based approach. In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018, nr. 121, pp. 356-381. ISSN: 0928-0987.
8. AKHTAR, J., KHAN, A.A., ALI, Z., HAIDER, R., YAR, M.S. Structure-activity relationship (sar) study and design strategies of nitrogen-containing heterocyclic moieties for their anticancer activities. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017, nr. 125, pp.143-189. ISSN: 0223-5234.
9. SAHOO, J., SAHOO, R.C., NANDINI SARANGI, P.K., PRUSTY, S.K., PADHY, R.N., PAIDSETTY, S.K. Molecules with versatile biological activities bearing antipyrinyl nucleus as pharmacophore. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020, nr. 186, pp. 111911. ISSN: 0223-5234.
10. СИМУРОВА, Н.В., МАЙБОРОДА, Е.И. Противовирусная активность производных 1,2,4-триазола. В: *Химия гетероциклических соединений*. 2021, nr. 57(4), с.420-422. ISSN: 0132-6244

11. BANERJEE, S., GANGULY, S., SEN, K. K.A. Review on 1,2,4-triazoles. In: *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*. 2013, nr. 3(3), p.102-115. ISSN: 0019-5464
12. ABDUL, R., FARSHORI, N.N. *Microwave-induced synthesis of aromatic heterocycles*. SpringerBriefs in Molecular Science book series (BRIEFSMOLECULAR, vol. 3). 2012, pp.57-64. ISBN: 978-94-007-1484-7. <http://www.springer.com/series/10045>
13. MADDILA, S., PAGADALA, R., JONNALAGADDA, S.B. 1,2,4-Triazoles: a review of synthetic approaches and the biological activity. In: *Letters in Organic Chemistry*, 2013, nr. 10(10), pp. 693-714. ISSN: 1570-1786.
14. AL-MASOUDI, I. A., AL-SOUD, Y. A., AL-SALIHI, N. J., AL-MASOUDI, N. A. 1,2,4-triazoles: synthetic approaches and pharmacological importance. (review). In: *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2006, nr. 42, pp. 1377-1403. ISSN: 0009-3122.
15. SOLECKA, J., ZAJKO, J., POSTEK M., RAJNISZ, A. Biologically active secondary metabolites from actinomycetes .In: *Central European Journal of Biology*. 2012, nr. 7(3), pp.373-390. ISSN: 2300-1682.
16. GERONIKAKI, A., FESATIDOU, M., KARTSEV, V., MACAEV, F. Synthesis and biological evaluation of potent antifungal agents. In: *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2013, nr. 13(21), pp. 2684-2733. ISSN: 1568-0266.
17. AN, C.Y., LI, X.M., LI, C.S., GAO, S.S., SHANG, Z., WANG, B.G. Triazoles and other n-containing metabolites from the marine-derived endophytic fungus *penicillium chrysogenum* en-118. In: *Helvetica Chimica Acta*. 2013, nr. 96(4), pp. 682-687. ISSN: 0018-019X.
18. EL-GENDY, M.M.A., SHAABAN, M., SHAABAN, K.A., EL-BONDKLY, A. M., LAATSCH, H. Essramycin: a first triazolopyrimidine antibiotic isolated from nature. In: *The Journal of Antibiotics*. 2008, nr. 61(3), pp. 149–157. ISSN: 2079-6382.
19. LI, Y., HE, Y., SHAO, T., PEI, H., GUO, W., MI, D., KRIMM, I., ZHANG, Y., WANG, P., WANG, X., LIU, M., YI, Z., CHEN, Y. Modification and biological evaluation of a series of 1,5-diaryl-1,2,4-triazole compounds as novel agents against pancreatic cancer metastasis through targeting myoferlin. *Journal of Medical Chemistry*. 2019, nr. 62(10), pp. 4949-4966. ISSN: 0748-6642.
20. WANG H., HESEK D., LEE M., LASTOCHKIN E., OLIVER A.G., CHANG M., MOBASHERY S. The natural product essramycin and three of its isomers are devoid of antibacterial activity. In: *Journal of Natural Products*. 2016, nr. 79(4), pp. 1219-1222. ISSN: 0163-3864

21. BATTAGLIA, U., MOODY, C.J. A short synthesis of the triazolopyrimidine antibiotic essramycin. In: *Journal of Natural Products*. 2010, nr. 73, pp. 1938–39. ISSN: 0163-3864.
22. TEE, E.H., KAROLI T., RAMU, S., HUANG, J.X., BUTLER, M.S., COOPER, M.A. Synthesis of essramycin and comparison of its antibacterial activity. In: *Journal of Natural Products*. 2010, nr. 73(11), pp. 1940-1942. ISSN: 0163-3864.
23. KUMAR, S., SHARMA, B., MEHRA, V., KUMAR, V. Recent accomplishments on the synthetic/biological facets of pharmacologically active 1H-1,2,3-triazoles. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2021, nr. 212, pp. 113069. ISSN: 0748-6642.
24. LI, Y., et. al. Modification and biological evaluation of a series of 1,5-diaryl-1,2,4-triazole compounds as novel agents against pancreatic cancer metastasis through targeting myoferlin. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2019, nr. 62(10), pp.4949-4966. ISSN: 0748-6642.
25. GURU, M.M., PUNNIYAMURTHY, T. Copper(II)-catalyzed aerobic oxidative synthesis of substituted 1,2,3- and 1,2,4-triazoles from bisarylhydrazones via C–H functionalization/C–C/N–N/C–N bonds formation. In: *The Journal of Organic Chemistry*. 2012, nr. 77(11), pp.5063–5073. ISSN: 2193-5807.
26. BUNEV, A. S., STATSYUK, V. E., OSTAPENKO, G. I., PURYGIN, P.P. Intramolecular cyclization of N1-formyl- 1H-azolyl-1-carboxamidrazones – a route for the synthesis of azolyl-substituted 1H-1,2,4-triazoles. In: *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2013, nr. 49, pp.1249–1250. ISSN: 0009-3122.
27. OKAWA, T. et al. Design, synthesis, and evaluation of the highly selective and potent g-protein-coupled receptor kinase 2 (grk2) Inhibitor for the potential treatment of heart failure. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2017, nr. 60(16), pp.6942-6990 ISSN: 0748-6642.
28. HEFFRON, T.P. et al. The rational design of selective benzoxazepin inhibitors of the β -isoform of phosphoinositide 3-kinase culminating in the identification of (S)-2-((2-(1-isopropyl-1h-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)oxy)propanamide (gdc-0326). In: *Journal of Medical Chemistry*. 2016, nr. 59(3), pp. 985–1002. ISSN: 0748-6642.
29. ORR, R.K., et al. A Modular synthesis of 2-alkyl- and 2-arylchromans via a three- step sequence. In: *Synthesis*, 2017, nr. 49, pp. 657-666. ISSN: 0039-7881.
30. LUO, G., XIANG, M., KRISCHE, M. J. Successive nucleophilic and electrophilic allylation for the catalytic enantioselective synthesis of 2,4-disubstituted pyrrolidines . In: *Organic Letters*. 2019, nr. 21, pp. 2493-2497. ISSN: 1523-7060.

31. KAGAWA, N., NIBBS, A.E., RAWAL, V.H. One-carbon homologation of primary alcohols to carboxylic acids, esters, and amides via mitsunobu reactions with mac reagents. In: *Organic Letters*. 2016, nr. 18(10), pp. 2363-2366. ISSN: 1523-7060.
32. GUIRADO, A. et al. A new, high-yield synthesis of 3-aryl-1,2,4-triazoles. In: *Tetrahedron*. 2016, nr. 72, pp.8055-8060. ISSN: 0040-4020.
33. RICHTER, M. et al. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of combretastatin and colchicine derivatives and their hce1- activated prodrugs as antiviral agents. In: *ChemMedChem*. 2019, nr. 14 (4), pp. 469-483. ISSN; 1860-7179.
34. GILL, R.K. et al. A Comprehensive review on combretastatin analogues as tubulin binding agents. In: *Current Organic Chemistry*. 2014, nr. 18 (19), pp. 2462-2512. ISSN: 1385-2728.
35. ROMAGNOLI, R. et al. Synthesis and antitumor activity of 1,5-disubstituted 1,2,4-triazoles as cis-restricted combretastatin analogues. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2010, nr. 53, pp. 4248–4258. ISSN: 0748-6642.
36. CHEN, Z., et al. A heterogeneous single-atom palladium catalyst surpassing homogeneous systems for Suzuki coupling . In: *Nature Nanotechnology*. 2018, nr. 13, pp. 702–707. ISSN: 1748-3387.
37. JAGEROVIC, N., et al. Discovery of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-3-hexyl-1h-1,2,4-triazole,a novel in vivo cannabinoid antagonist containing a 1,2,4-triazole motif. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2004, nr. 47, pp. 2939-2942. ISSN: 0748-6642.
38. AZZOUNI, S. et al. From imidates to vinyl-1,2,4-triazoles: synthesis, mechanistic aspects and first issues of their reactivity. In: *Tetrahedron*. 2018, nr. 74 (49), pp. 6972-6978. ISSN: 0040-4020.
39. ZHU, Ch. et al. Palladium-catalyzed direct arylation and cyclization of o-iodobiaryls to a library of tetraphenylenes. In: *Scientific Reports*. 2016, nr. 6, pp. 33131. ISSN; 2045-2382.
40. ZHANG, X-W. et al. Pd-catalyzed arylation/aza-michael addition cascade to c2-spiroindolines and azabicyclo[3.2.2]nonanones. In: *Chemical Communications*. 2020, nr. 56, pp. 12013-12016. ISSN-1359-7345.
41. SALAMANCA, V., ALBÉNIZ, A. C. Faster palladium-catalyzed arylation of simple arenes in the presence of a methylketone: beneficial effect of an a priori interfering solvent in C–H activation. In: *Organic Chemistry Frontiers*. 2021, nr. 8, pp. 1941-1951. ISSN: 2052-4129.

42. HAGUI, W., DOUCET, H., SOULE, J.F. *Application of palladium-catalyzed $c(sp^2)$ - h bond arylation to the synthesis of polycyclic (hetero)aromatics*. In: *Chem.* 2019, nr. 5(8), pp. 2006-2078. ISSN: 1011-3924.
43. LIU, H. et al. Palladium-catalyzed $C(sp^3)$ -H arylation of benzo[b]thiophen-3(2H)-one 1,1-dioxide. In: *Hindawi Journal of Chemistry*. 2019, Article ID 5032325, pp. 1-7. ISSN-1011-3924.
44. HENTATI, F. et al. Bioactive polysaccharides from seaweeds. In: *Molecules*. 2020, nr. 25(14), pp. 3152. ISSN: 0223-5234.
45. BOKOR, E. et al. Nanomolar inhibitors of glycogen phosphorylase based on β -d-glucosaminyl heterocycles: a combined synthetic, enzyme kinetic, and protein crystallography study. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2017, nr. 60, pp. 9251-9262. ISSN: 0748-6642.
46. BOKOR, E. et al. C-(β -d-glucopyranosyl)formamidrazones, formic acid hydrazides and their transformations into 3-(β -d-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles: a synthetic and computational study. In: *Tetrahedron*. 2013, nr. 69(48), pp. 10391-10404. ISSN: 0040-4020.
47. METELKINA, E., L., NOVIKOVA, T., A. 2-Nitroguanidine derivatives. new synthesis of 5(3)-substituted 3(5)-nitroamino-1,2,4-triazoles. In: *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2004, nr. 40,(4), pp. 593. ISSN; 1070-4280.
48. LIN, R. et al. 1-Acyl-1h-[1,2,4]triazole-3,5-diamine analogs as novel and potent anti-cancer cdk inhibitors: synthesis and evaluation of biological activities. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2005, nr. 48(13), p.4208-11. ISSN: 0748-6642.
49. DAVIES, R.J. et al. Design, synthesis, and evaluation of a novel dual fms-like tyrosine kinase 3/stem cell factor receptor (flt3/c-kit) inhibitor for the treatment of acute myelogenous leukemia. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2011, nr. 54, pp. 7184-7192. ISSN: 0748-6642.
50. PATONAY, T., KONYA, K. Synthesis and modification of heterocycles by metal-catalyzed cross-coupling reactions. In: *Topics in Heterocyclic Chemistry*. 2016, (TOPICS, volume 45). ISSN: 0009-3122.
51. HERAVI, M.M., MORADI, R, MALMIR, M. Recent advances in the application of the heck reaction in the synthesis of heterocyclic compounds. In: *Current Organic Chemistry*, 2018, nr. 22(2), pp.165-198. ISSN: 1385-2728

52. SENRA, J.D., AGUIAR, L.C.S., SIMAS, A.B.C. Recent progress in transition-metal-catalyzed c-n cross-couplings: emerging approaches towards sustainability. In: *Current Organic Synthesis*. 2011, nr. 8, pp. 53-78. ISSN: 1570-1794.
53. FELPIN, F-X. et al. Recent advances in the hecke-matsuda reaction in heterocyclic chemistry. In: *Tetrahedron*, 2011, nr. 67(16), pp. 2815-2831. ISSN: 0040-4020.
54. MADDILA, S., PAGADALA, R., JONNALAGADDA, S.B. 1,2,4-Triazoles: a review of synthetic approaches and the biological activity. In: *Letters in Organic Chemistry*, 2013, nr. 10, pp. 693-714. ISSN: 1570-1786.
55. REZAEI, Z. et al. Design, Synthesis and Antifungal Activity of Some New Imidazole and Triazole Derivatives. In: *Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences*. 2011, nr. 344(10), pp. 658–665. ISSN: 0365-6233.
56. BRINDISI, M. et al. Development and pharmacological characterization of selective blockers of 2-arachidonoyl glycerol degradation with efficacy in rodent models of multiple sclerosis and pain. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2016, nr. 59(6), pp. 2612-2632. ISSN: 0748-6642.
57. YARZA, R. et al. c-Jun n-terminal kinase (jnk) signaling as a therapeutic target for alzheimer's disease. In: *Frontiers in Pharmacology*. 2016, vol. 6, nr. 321, pp. 1-12. ISSN: 1663-9812.
58. KAMENECKA, T. et al. Synthesis, biological evaluation, x-ray structure, and pharmacokinetics of aminopyrimidine c-jun-n-terminal kinase (jnk) inhibitors. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2010, nr. 53(1), pp. 419–431. ISSN: 0748-6642.
59. PAPADOPOULOU, M.V. et al. Novel 3-nitrotriazole-based amides and carbinols as bifunctional anti-Chagasic agents. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2015, nr. 58(3), pp. 1307-1319. ISSN: 0748-6642.
60. PAPADOPOULOU, M.V. et al. Novel 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-based amides and sulfonamides as potential antitrypanosomal agents. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2012, nr. 55(11), pp. 5554-5565. ISSN: 0748-6642.
61. HALL, B. S., WU, X., HU, L., WILKINSON, S.R. Exploiting the drugactivating properties of a novel trypanosomal nitroreductase. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010, nr. 54, pp. 1193–1199. ISSN: 0066-4864.
62. MIZUNO, M. et al. Process development of a disease-modifying antirheumatic drug, tak-603, based on ptimization of friedel–crafts reaction and selective substitution of a triazole ring. In: *Tetrahedron*. 2006, nr. 62(17), pp. 4065–4070. ISSN: 0040-4020.

63. LEE, J. et al. Identification of ckd-516: a potent tubulin polymerization inhibitor with marked antitumor activity against murine and human solid tumors. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2010, nr. 53, pp. 6337–6354. ISSN: 0748-6642.
64. REGAN, M.M. et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the big 1-98 randomised clinical trial at 8·1 years median follow-up". In: *The Lancet Oncology*. 2011, nr. 12(12), pp. 1101–1108. ISSN: 1470-2045.
65. SABERI, M.R. et al. Potent cyp19 (aromatase) 1-[(benzofuran-2-yl)(phenylmethyl)pyridine, -imidazole, and -triazole inhibitors: synthesis and biological evaluation. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2006, nr. 49(3), pp. 1016–1022. ISSN: 0748-6642.
66. HAN, W., Wu, J. Dai, W-M. Synthesis of highly functionalized benzofuran-2-carboxamides by ugi four-component reaction and microwave-assisted rap–stoermer reaction. In: *Synlett*. 2014, nr. 25(14), pp. 2019-2024. ISSN: 0936-5214.
67. RENSBURG, H.D,J. et al. Synthesis and evaluation of methoxy substituted 2-benzoyl-1-benzofuran derivatives as lead compounds for the development adenosine a₁ and/or a_{2a} receptor antagonists. In: *Bioorganic Chemistry*, 2020, nr. 94, pp.10345. ISSN: 0045-2068.
68. PHAN. P.-T.T. et al. Synthesis and anti-methicillin-resistant staphylococcus aureus activity of 5,7-dibromo-2-benzoylbenzofurans alone and in combination with antibiotics. In: *Synthetic Communications*. 2021, nr. 51(14), pp.786-796. ISSN: 0039-7911.
69. YU, Y. et al. Synergistic potential of antimicrobial combinations against methicillin-resistant staphylococcus aureus. In: *Frontiers in Microbiology*. 2020, nr. 11, pp. 1-11. ISSN: 1664-302X.
70. PHAN. P.-T.,T. et al. Synthesis and bioactivity evaluation of novel 2-salicyloylbenzofurans as antibacterial agents. In: *Molecules*. 2017, nr. 22(5), pp. 687-700. ISSN: 0223-5234.
71. MUTULIS, F. et al. New substituted piperazines as ligands for melanocortin receptors. correlation to the x-ray structure of “thiq”. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2004, nr. 47, pp. 4613-4626. ISSN: 0748-6642.
72. PACE. J.R. et al. Repurposing the clinically efficacious antifungal agent itraconazole as an anticancer chemotherapeutic. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2016, nr. 59(8), pp. 3635-3649. ISSN: 0748-6642.
73. TSUBAMOTO, H. et al. Repurposing itraconazole as an anticancer agent (review). In: *Oncology Letters*. 2017, nr. 14, pp. 1240-1246. ISSN: 1792-1074.

74. CHANDRIKA, N.T. et al. Alkylated piperazines and piperazine-azole hybrids as antifungal agents. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2018, nr. 61, pp.158–173. ISSN: 0748-6642.
75. HANSEN, J.A., SMITH, C.R., LINDER, R.J., HUFFMAN, J.C. Diastereoselective sulfur ylide promoted aldol/epoxidation. In: *Tetrahedron Letters*. 2006, nr. 47(40), pp. 7209-7212. ISSN: 0040-4020.
76. COREY, E.J., CHAYKOVSKY, M. Dimethylsulfonium methylide, a reagent for selective oxirane synthesis from aldehydes and ketones. In: *Journal of American Chemical Society*. 1962, nr. 84(5), pp. 867-868. ISSN:0002-7863.
77. COREY, E.J., CHAYKOVSKY, M. Dimethylsulfoxonium methylide. In: *Journal of American Chemical Society*. 1965, nr. 87(6), pp. 1353-1364. ISSN:0002-7863.
78. ITO, S. et al. Effects of triazole derivatives on strigolactone levels and growth retardation in rice. In: *PLOS One*. 2011, nr. 6(7), e21723. ISSN:1932-6203.
79. KAWADA, K. et al. *Synthesis and biological evaluation of novel triazole derivatives as strigolactone biosynthesis inhibitors*. In: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019, nr. 67, pp. 143–6149. ISSN: 0021-8561.
80. SARI, S. et al. Antifungal screening and in silico mechanistic studies of an In-house azole library. In: *Chemical Biology and Drug Design*. 2019, nr. 94, pp. 1944–1955. ISSN:1747-0277
81. YAO, R. et al. DWARF14 is a non canonical hormone receptor for strigolactone. In: *Nature* 2016, nr. 536, pp. 469–473. ISSN: 1748-3387.
82. DE SAINT GERMAIN, A et al. An histidine covalent receptor and butenolide complex mediates strigolactone perception. In: *Nature Chemical Biology*. 2016, nr. 12(10), pp. 787–794. ISSN: 1552-4450.
83. TABAN, I.N. et al. Novel aryl substituted pyrazoles as small molecule inhibitors of cytochrome p450 cyp121a1: synthesis and antimycobacterial evaluation. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2017, nr. 60, pp. 10257–10267. ISSN: 0748-6642.
84. HUDSON, S.A. et al. Application of fragment screening and merging to the discovery of inhibitors of the mycobacterium tuberculosis cytochrome p450 cyp121. In: *Angewandte Chemie*. 2012, nr. 124, pp.9445–9450. ISSN: 1433-7851.
85. ZUMLA, A., NAHID, P., COLE, S. T. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. In: *Nature Reviews Drug Discovery*. 2013, nr. 12, pp. 388–404. ISSN: 1474-1776.

86. LIAO, G.-P. ZHOU, X., XIAO, W., XIE, Y., JIN, L.-H. Synthesis and Antimicrobial activity of novel 2-substituted phenoxy-N-(4-substituted phenyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)thiazol-2-yl)acetamide derivatives. In: *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2017, nr. 54(2), pp. 1506-1513. ISSN: 0022-152X.
87. FACCHINETTI, V. et al. An eco-friendly, hantzsch-based, solvent-free approach to 2-aminothiazoles and 2-aminoselenazoles. In: *Synthesis*. 2016, nr. 48, pp. 437-440. ISSN: 0039-7881.
88. De ANDRADE, V.S.C., De MATTOS, M.C.S. One-pot telescoped synthesis of thiazole derivatives from β -keto esters and thioureas promoted by tribromoisocyanuric acid. In: *Synthesis*, 2018, nr. 50, pp. 4867-4874. ISSN:0039-7881.
89. RADUL, O. et al. Synthesis and antiviral activity of new thiazole, 1,2,4-triazol and oxindole derivatives. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2011, nr. 6(1), pp. 101-109. ISSN: 1857-1727.
90. MEYER, D., STRASSNER, T. 1,2,4-Triazole-based tunable aryl/alkyl ionic liquids. In: *Journal of Organic Chemistry*. 2011, nr. 76(1), pp. 305–308. ISSN: 0022-3263.
91. MIRZAEI, Y. R. et al. Syntheses of 1-alkyl-1,2,4-triazoles and the formation of quaternary 1-alkyl-4-polyfluoroalkyl-1,2,4-triazolium salts leading to ionic liquids. In: *Journal of Organic Chemistry*. 2002, nr. 67(26), pp. 9340–9345. ISSN: 0022-3263.
92. XUE, H., TWAMLEY, B., SHREEVE, J. M. Energetic salts of substituted 1,2,4-triazolium and tetrazolium 3,5-dinitro-1,2,4-triazolates. In: *Journal of Materials Chemistry*. 2005, nr. 15, pp. 3459–3465. . ISSN: 2050-7488.
93. ASTLEFORD, B. A., GOE, G. L., KEAY, J. G., SCRIVEN, E. F. V. Synthesis of l-alkyl-1,2,4-triazoles: a new one-pot regioselective procedure. In: *Journal of Organic Chemistry*. 1989, nr. 54, pp. 731–732. ISSN: 0022-3263.
94. SMITH, K.; SMALL, A.; HUTCHINGS, M. G. Regioselective synthesis of 1-substituted 1,2,4-triazoles involving isomerization of the corresponding 4-substituted compounds. In: *Chemistry Letters*. 1990, nr. 3, pp. 347–350. ISSN: 0366-7022.
95. REZAEI, Z. et al. Design, synthesis, and antifungal activity of triazole and benzotriazole derivatives. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009, nr. 44, pp. 3064-3067. ISSN: 0223-5234.
96. BULGER, P. G., COTTRELL, I. F., COWDEN, C. J., DAVIES, A. J., DOLLING, U.-H. An investigation into the alkylation of 1,2,4-triazole. In: *Tetrahedron Letters*. 2000, nr. 41, pp. 1297–1301. ISSN: 0040-4020.

97. DAILY, L.A., MILLER, K.M. Correlating structure with thermal properties for a series of 1-alkyl-4-methyl-1,2,4-triazolium ionic liquids. In: *Journal of Organic Chemistry*. 2013, nr. 78(8), pp. 4196–4201. ISSN: 0022-3263.
98. GERGELY, G., BOROS, B., KOLLAR, L. High-yielding synthesis of n-triazolyl carboxamides via palladium-catalysed aminocarbonylation. In: *Tetrahedron*. 2017, nr. 73(48), pp. 6736-6741. ISSN: 0040-4020.
99. SONG, J. et al. 4-(((4-Iodophenyl)methyl)-4h-1,2,4-triazol-4-ylamino)-benzonitrile: a potential imaging agent for aromatase. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2016, nr. 59(20), pp. 9370-9380. ISSN: 0748-6642.
100. MAIUOLO, L., ALGIERI, V., OLIVITO, F., De NINO, A. Recent developments on 1,3-dipolar cycloaddition reactions by catalysis in green solvents. In: *Catalysts*. 2020, nr. 10(1), p. 65. ISSN: 2073-4344.
101. CALEFFI, G. S. et al. Switching diastereoselectivity in catalytic enantioselective (3+2) cycloadditions of azomethine ylides promoted by metal salts and privileged segphos-derived ligands. In: *Journal of Organic Chemistry*. 2019, nr. 84(17), pp. 10593-10605. ISSN: 0022-3263.
102. WU, L., SUNA J., YAN, Ch.-G. Facile synthesis of spiro[indoline-3,3'-pyrrolo[1,2-a]quinolines] and spiro-[indoline-3,1'-pyrrolo[2,1-a]isoquinolines] via 1,3-dipolar cycloaddition reactions of heteroaromatic ammonium salts with 3-phenacylideneoxindoles. In: *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2012, nr. 10(47), pp. 9452-9463. ISSN: 1477-0520.
103. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.** Новый синтез (Z)-3-(1-амино-2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она. В: *Вестник Башкирского Университета*. 2021, Том. 26(2), с. 398-402. ISBN: 1998-4812.
104. **ZVEAGHINȚEVA, M.** Sinteza într-o singură etapă (E) -3- (1-amino-2-oxo-2-feniletilden) indolin-2-onă din (E) -3- (2-oxo-2-feniletilden) indolin-2-onă, În: Conferinței "Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători", editaia a VI-a, 15 iunie 2017, Chișinău, raport oral.
105. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.** Одностадийный синтез (E)-3-(1-амино-2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она из (E)-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она. В: "Достижения молодых ученых: химические науки", Всероссийская молодежная конференция, г. Уфа, 17-20 мая 2017, с.89.

106. **ZVEAGHINȚEVA, M.M.**, SUCMAN, N.S., MACAEV, F.Z. The molecular and crystal structure data for aminoderivative of (3E)-3-(2-oxo-2-phenylethylidene)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one. B: "9-th International conference on material science and condensed matter physics", Chisinau, Moldova, September 25-28, 2018, p.161.
107. **ZVEAGHINȚEVA, M.M.**, SUCMAN, N.S., STINGACI, E.P., KRAVTSOV, V.CH., MACAEV, F.Z. Selective synthesis and structure of highly functionalized ethylideneindolinone. In: "9-th International conference on material science and condensed matter physics", Chisinau, Moldova, september 25-28, 2018, p.160.
108. MACAEV, F.Z. et al. Synthesis and structure of new oxoindoles. In: *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2007, nr. 43,(3). pp. 298-305. ISSN: 0009-3122.
109. NAGLE, A.A. et al 3-(2-Oxoethylidene)indolin-2-one Derivatives Activate Nrf2 and Inhibit NF- κ B: Potential Candidates for Chemoprevention. In: *ChemMedChem* 2014, nr. 9(8), pp. 1763-74. ISSN; 1860-7179.
110. MACAEV, F.Z. et al. The structure - antituberculosis activity relationships study in a series of 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole derivatives. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2011, nr. 19(22), pp. 6792-6807. ISSN: 0968-0896.
111. MACAEV, F.Z. et al. Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and the study of their structure-anti-mycobacterial activities. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2005, nr. 13(16), pp. 4842-50. ISSN: 0968-0896.
112. KAMALRAJA, J., BABU T.H., MURALIDHARAN D., PERUMAL P.T. A Facile method for the synthesis of 3-(aminomethylene)oxindoles from isatylidene malononitriles and α -azido ketones. In: *Synlett*. 2012, nr. 23(13), pp. 1950-1954. ISSN: 0936-5214.
113. **ZVEAGHINȚEVA M.**, PODGORNÎ A., STINGACI E., GORINCIOI E., VALICA V., MACAEV F. Isomeric 4,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-ones. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „П'ятнадцата наукова конференція "Львівські хімічні читання - 2015"*. Liviv, 24-27 mai 2015, p.O-25.
114. **ZVIAGHINȚEVA, M.**; STÎNGACI, E.; GORINCOI, E.; BARBA, A.; GERONIKAKI, A.; MACAEV, F.Z. Synthesis and fungicidal activity of tert-butyl substituted n-vinyl 1,2,4-triazolyl ketones. In: *2nd Russian National Youth Conference-School with international participation "Achievements of chemistry in the agricultural sector"*, 1-3 June 2016, Ufa, Russia. pp. 53-55. ISBN 978-5-7456-0499-7.

115. MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, DUCA, Gheorghe. Procedeu de sinteză a 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onei. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4505 C1. Nr. depozit a 2016 0146. Data depozit 2016.12.21. Publicat 31.08.2017. In: BOPI. 2017, nr. 8, p. 28.
116. FUNAKI, Y., ISHIGURI, Y., KATO, T., TANAKA, S. *Structure-activity relationships of vinyl triazole fungicides*. In: *Journal of Pesticide Science*. 1984, nr. 9(2), pp. 229-236. ISBN: 1348-589X.
117. MACAEV, Fliur, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, BOLDESCU, Veaceslav. (Z)-5-Metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-onă, procedeu de sinteză și utilizarea ei în calitate de remediu antifungic. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4703 B1. Nr. depozit a 2019 0028. Data depozit 2019.04.04. Publicat 31.07.2020. In: BOPI. 2020, nr. 7, p. 43-44.
118. MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, DUCA, Gheorghe. Procedeu de obținere a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4515 C1. Nr. depozit a 2016 0145. Data depozit 2016.12.21. Publicat 30.09.2017. In: BOPI. 2017, nr. 9, pp. 32-33.
119. **ZVEAGHINȚEVA, M.** Isomerizarea n-viniltriazolului sub acțiunea solventului, În: *Conferința "Tendențe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători"*, ediția a VII-a, 15 iunie 2018, Chișinău, raport oral. pp. 114-118. ISBN 978-9975-108-45-4.
120. STINGACI, E., **ZVEAGHINȚEVA, M.**, POGREBNOI, S., LUPASCU, L., VALICA, V., UNCULEA, L., SMETANSCAIA, A., DRUMEA, M., PETROU, A., CIRIC, A., GLAMOCLIIA, J., SOKOVIC, M., KRAVTSOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2020, nr. 30(17), pp. 127368. ISSN: 0960-894X.
121. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**, СТЫНГАЧ, Е.П., АРМАШУ, С.А., ТЕРТЯК, Д.Д., ЧЕБАНУ В.А., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез 3-(2-гидроксифенил)-1-фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она с противогрибковым эффектом. В: *V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*. Май 16-19, 2020, Уфа, Россия, с. 78-79.

- 122.MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, LUPAȘCU, Lucian. Aplicare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei în calitate de compus activ contra bacteriilor fitopatogene. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4740 C1. Nr. depozit a 2020 0056. Data depozit 2020.06.13. Publicat 28.02.2021. In: BOPI. 2021, nr. 2, p. 36.
- 123.MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, DUCA, Gheorghe. Utilizare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei în calitate de remediu antituberculos. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4519 C1. Nr. depozit a 2017 0068. Data depozit 2016.12.21. Publicat 21.10.2017. In: BOPI. 2017, nr. 10, pp. 27-28.
- 124.DUREJA, P., WALIA, S. Photochemical transformation of (E)-1-2,4-dichlorophenyl)-4,4Dimethyl-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-7-penten-3-ol). In: *Toxicological and Environmental Chemistry*, 1991, 36(1-2), pp.1 5-21. ISSN: 0277-2248.
- 125.PAPADOPOULOU, M.V. et al. Novel 3-nitro-1h-1,2,4-triazole-based aliphatic and aromatic amines as anti-chagasic agents. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2011, nr. 54(23), pp. 8214–8223. ISSN: 0748-6642.
- 126.CAO, X., et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of novel fused heterocycles-linked triazoles with good activity and water solubility. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2014, nr. 57(9), pp. 3687–3706. ISSN: 0748-6642.
- 127.AMIRANASHVILI, L.; NADARAIA, N.; MERLANI, M.; KAMOUTSIS, C.; PETROU, A.; GERONIKAKI, A.; POGODIN, P.; DRUZHILOVSKIY, D.; POROIKOV, V.; CIRIC, A. Antimicrobial Activity of Nitrogen-Containing 5-Androstane Derivatives: In Silico and Experimental Studies. In: *Antibiotics*. 2020, nr. 9(5), pp. 224. ISSN 2079-6382.
- 128.FROTA de FARIASA, I. et al. Synthesis, characterization and molecular docking study of pyrazolines synthesized from chalcones: Antioxidant and acetylcholinesterase activities. In: *Journal of Molecular Structure*. 2023, nr. 1291(5), pp.135961. ISSN 0022-2860.
- 129.ELGOHARYA, M.K. et al. Fragment merging approach for the design of thiazole/thiazolidine clubbed pyrazoline derivatives as anti-inflammatory agents: Synthesis, biopharmacological evaluation and molecular modeling studies. In: *Bioorganic Chemistry*. 2023, nr. 139, pp. 106724. ISSN: 0045-2068.
- 130.JIN, R., LIU, J., ZHANG, G., LI, J., ZHANG, S., GUO, H. Design, synthesis, and antifungal activities of novel 1,2,4-triazole schiff base derivatives. In: *Chemistry and Biodiversity*. 2018, nr. 15(9), e1800263. ISSN: 1612-1872.

- 131.GAO, F., WANG,T., XIAO, J., HUANG, G. Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives. In: *European Journal of Medical Chemistry*. 2019, nr. 173, pp. 274-281. ISSN: 0748-6642.
- 132.YANG , L., BAO, X.-P. Synthesis of novel 1,2,4-triazole derivatives containing the quinazolinylpiperidinyl moiety and n-(substituted phenyl)acetamide group as efficient bactericides against the phytopathogenic bacterium xanthomonas oryzae pv. oryzae. In: *RSC Advances*. 2017, nr. 54, pp. 34005-34011. ISSN: 2046-2069.
- 133.DU, H., FAN, Z., YANG, L., BAO, X-P. Synthesis of novel quinazolin-4(3*H*)-one derivatives containing the 7-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine moiety as effective agricultural bactericides against the pathogen xanthomonas oryzae pv. oryzae. In: *Molecular Diversity*. 2018, nr. 22(1), pp. 1-10. ISSN: 1381-1991.
- 134.THAKUR, A., GUPTA, P. S., SHUKLA, P. K., PATHAK, P. 1,2,4-Triazole scaffolds: Recent Advances and Pharmacological Applications. In: *International Journal of Current Research and Academic Review*. 2016, nr. 4, pp. 277-296. ISSN: 2528-4398.
- 135.SINGH, R. et al. Design and synthesis of new bioactive 1,2,4-triazoles, potential antitubercular and antimicrobial agents. In: *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018, nr. 80, pp. 36-45. ISSN: 0250-474X.
- 136.PAPADOPOULOU, M. V. et al. Novel 3-nitro-1*H*-1,2,4-triazole-based amides and sulfonamides as potential antitrypanosomal agents. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2012, nr. 55(11), pp. 5554–5565. ISSN: 0748-6642.
- 137.PAPADOPOULOU, M.V. et al Novel 3-nitrotriazole-based amides and carbinols as bifunctional antichagasic agents. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2015, nr. 58(3), pp. 1307–1319. ISSN: 0748-6642.
- 138.ASIF, Mohammad. *Antiviral and antiparasitic activities of various substituted triazole derivatives: a mini review*. In: *Chemistry International*. 2015, nr. 1(2), pp. 71-80. ISSN: 2569-3263.
- 139.LI, Y. et al Novel tetrazole-containing analogues of itraconazole as potent antiangiogenic agents with reduced cytochrome p450 3a4 inhibition. In: *European Journal of Medical Chemistry*. 2018, nr. 61, pp. 11158-11168. ISSN: 0748-6642.
- 140.LI, Z., CAO, Y., ZHAN, P., LIU, X. Synthesis and anti-hiv evaluation of novel 1,2,4-triazole derivatives as potential non-nucleoside hiv-1 reverse transcriptase inhibitors. In: *Letters in Drug Design and Discovery*. 2012, nr. 10(1), pp. 27-34. ISSN: 1570-1808.

- 141.WU, G. et al Design, synthesis and biological evaluation of tacrine-1,2,3-triazole derivatives as potent cholinesterase inhibitors. In: *MedChemComm*. 2018, nr. 9, pp. 149-159. ISSN: 2632-8682.
- 142.HU, L. et al. Synthesis and structure-activity relationships of nitrobenzyl phosphoramidate mustards as nitroreductase-activated prodrugs. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2011, nr. 21(13), pp. 3986–3991. ISSN: 0960-894X.
- 143.El-SHERIEF, H. et al. Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies. In: *Bioorganic Chemistry* 2018, nr. 76, p. 314-325. ISSN: 0045-2068.
- 144.MAHANTI, S., SUNKARA, S., BHAVANI, R. Synthesis, biological evaluation and computational studies of fused acridine containing 1,2,4-triazole derivatives as anticancer agents. In: *Synthetic Communications*. 2019, nr. 49(13), pp. 1729–1740. ISSN: 0039-7911.
- 145.MOHAMED, M.A.A. et al. Synthesis and antidiabetic activity of novel triazole derivatives containing amino acids. In: *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2020, nr. 57(3), pp. 1–14. ISSN: 0022-152X.
- 146.YE, G. J. et al. Design and synthesis of novel xanthone-triazole derivatives as potential antidiabetic agents: α -Glucosidase inhibition and glucose uptake promotion. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019, nr. 177, pp. 362–373. ISSN: 0223-5234.
- 147.SARI, S., KAYNAK, F.B., DALKARA, S. Synthesis and anticonvulsant screening of 1,2,4-triazole derivatives. In: *Pharmacological reports*. 2018, nr. 70(6), pp. 1116–1123. ISSN: 1734-1140
- 148.XIA, Y., CHEN, C., LIU, Y., GE, G., DOU, T., WANG, P. Synthesis and structure-activity relationship of daphnetin derivatives as potent antioxidant agents. In: *Molecules*. 2018, nr. 23(10), pp. 2476 ISSN: 0223-5234.
- 149.MASHHADINEZHAD, M., MAMAGHANI, M., RASSA, M., SHIRINI, F. A Facile green synthesis of chromene derivatives as antioxidant and antibacterial agents through a modified natural soil. In: *Chemistry Select*. 2019, nr. 4, pp. 4920-4932. ISSN: 1618-2642.
- 150.GANDHI, D. et al. Synthesis, characterization and evaluation of novel benzothiazole clubbed chromene derivatives for their anti-inflammatory potential. In: *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2018, nr. 193(12), pp. 840–847. ISSN: 1042-6507.
- 151.CHOUGALA, N. M. et al .Green, unexpected synthesis of bis-coumarin derivatives as potent anti-bacterial and anti-inflammatory agents. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, nr. 143, pp. 1744-1756. ISSN: 0223-5234.

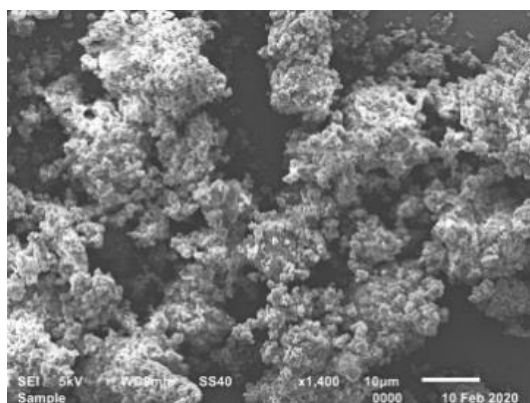
152. YOUSSEF, M.S.K., ABEED, A.A.O., EL-EMARY, T.I. Synthesis and evaluation of chromene-based compounds containing pyrazole moiety as antimicrobial agents. In: *Heterocyclic Communications*. 2017, nr. 23(1), pp. 55-64. ISSN: 0793-0283.
153. KHAN, M. S. et al. Design, synthesis and validation of antimicrobial coumarin derivatives: an efficient green approach. In: *Heliyon*. 2019, nr. 5(10), e02615. ISSN: 2405-8440.
154. BHAGAT, K. et al. Design, synthesis, antimicrobial evaluation, and molecular modeling studies of novel indolinedione –coumarin molecular hybrids. In: *ACS Omega*. 2019, nr. 4, pp. 8720–8730. ISSN: 2470-1343.
155. PRUSTY, J.S., KUMAR, A. Coumarins: antifungal effectiveness and future therapeutic scope. In: *Molecular Diversity*. 2019, nr. 24(4), pp. 1367-1383. ISSN: 1381-1991.
156. FOUAD, S. A. et al. Synthesis of chromen-2-one, pyrano[3,4-c]chromene and pyridino [3,4-c] chromene derivatives as potent antimicrobial agents. In: *Croatica Chemica Acta*. 2018, nr. 91(1), pp. 99–107. ISSN: 0011-1643.
157. KUSHWAHA, K., KAUSHIK, N., LATA, JAIN, S. C. Design and synthesis of novel 2H-chromen-2-one derivatives bearing 1,2,3-triazole moiety as lead antimicrobials. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2014, nr. 24(7), pp. 1795-1801. ISSN: 0968-0896.
158. ZVEAGHINTEVA, M., STINGACHI, E., MACAEV, F. The formation of 2H-chromenes under the reaction of cyclocondensation by the dependence of substituent's nature. In: *International Conference "Achievements and perspectives of modern chemistry"*. October 9-11, 2019, Chisinau, Republic of Moldova, p. 250. ISBN 978-9975-62-428-2.
159. ЗВЯГИНЦЕВА, М.М., СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез нового соединения 6-бром-2-трет-бутил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол. В: *IV Международная научно-практическая конференция «Лекарства - человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств»*. 12-13 марта 2020, Харьков, Украина, с. 248. ISSN: 2412-0456
160. ZVEAGHINTSEVA, M., STINGACI, E., POGREBNOI, S., SMETANSCAIA, A., VALICA, V., UNCU, L., KRAVTSOV, V., MELNIC, E., PETROU, A., GLAMOČLIJA, J., SOKOVIĆ, M., CARAZO, A., MLADĚNKA, P., POROIKOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F.Z. Chromenols derivatives as novel antifungal agents. synthesis, in silico and in vitro evaluation biological evaluation and molecular docking. In: *Molecules*, 2021, nr. 26(14), pp. 4304. (IF: 4.411). ISSN 1420-3049 (Online).

161. **ЗВЯГИНЦЕВА М.М.**, СТЫНГАЧ Е.П., ЛУПАШКУ Л.Т., МАКАЕВ Ф.З. Синтез 6-хлор-2-(2,4-дихлорфенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ола. В: *II Всероссийская молодежная научно-практическая конференция, посвященная 70-летию Уфимского Института Химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН*. Май 25-28, 2021, Уфа, Россия, с. 22-23. ISBN 978-5-88185-500-0.
162. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**, СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез нового соединения 2-(4-хлорфенил)-6-нитро-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол. В: *VIII Международная молодежная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения»* 28-29 октября 2021 года, Уфа, Россия, с.87-89. ISBN 978-5-7477-5360-0.
163. MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, BOLDESCU, Veaceslav. Compusul 2-terț-butil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2H-cromen-2-ol și procedeu de obținere a acestuia. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4565 C1. Nr. depozit a 2018 0034. Data deposit 2008.04.25. Publicat 31.10.2019. In: BOPI. 2019, nr. 10, pp. 17-18.
164. LUPASCU, G., STINGACI, E., GAVZER, S., LUPASCU, L., CRISTEA, N., **ZVEAGHINTSEVA, M.**, MACAEV, F. Protective activity of vinyl-triazolic derivatives against some causative agents of wheat root rot. În: *Romanian Journal of Bioogy- Plant Biology*. Bucharest, 2021, nr. 66 (1–2), pp. 65-76. ISSN: 1843-3782.
165. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**, СТЫНГАЧ, Е.П., ГОРИНЧОЙ, Е.К., БАРБА, А.Н., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез нового соединения 6-хлор-2-трет-бутил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол. В: *IV Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»*. 19-20 ноября, 2020, Уфа, Россия, с. 36-38. ISBN 978-5-7477-5182-8.
166. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**, СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез нового соединения 2-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-3-(1h-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол. В: *XXVIII Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины -2022»*. 24-26 Марта, 2022, Санкт-Петербург, Россия, с. 374-375. ISBN 978-5-88999-775-7.
167. BÉRUBÉ, Gervais. An overview of molecular hybrids in drug discovery. In: *Journal Expert Opinion on Drug Discovery*, 2016, nr. 11(3), pp .281-305. ISSN: 1746-0441.

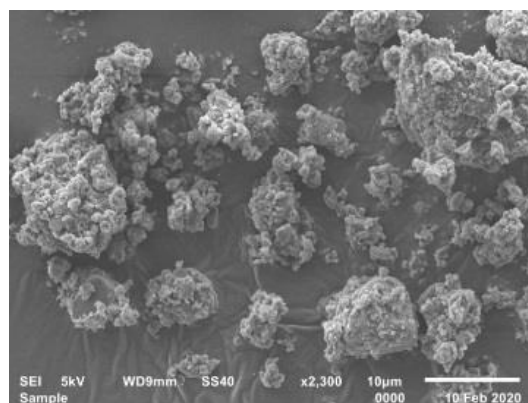
- 168.LÖDIGE, M., HIRSCH, L. Design and synthesis of novel hybrid molecules against malaria. In: *International Journal of Medicinal Chemistry*. 2015, Article ID 458319, pp. 1-23. ISSN: 1948-5875.
- 169.DEFANT, A., VOZZA, A., MANCINI, I. Design, synthesis and antimicrobial evaluation of new norfloxacin-naphthoquinone hybrid molecules. In: *Proceedings*. 2019, nr. 41(1), pp. 1-9. ISSN: 1088-5412.
- 170.KRIMER, M.Z.et al. Synthesis of o-methyloximes and nitrones of a series of substituted 4-[2-hydroxy-2-(1-H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)cyclohexylidenemethyl]benzaldehydes and their fungicidal activity. In: *Russian Chemical Bulletin*. 1993, nr. 42 (12), pp. 1995-2000. ISSN 1066-5285.
- 171.КАЛЪЯН, Ю.Б., КРИМЕР, М.З., МАКАЕВ, Ф.З., ТАЩИ, В.П., ПУЦИКИН, Ю.Г., МОЛЧАНОВ, О.Ю., АБЕЛЕНЦЕВ, В.М. Фунгицидная активность *O*-метилоксимов и нитронов 4-[1-гидрокси-1-(1,2,4-триазол-1-илметил)-циклогекс-2-илиденил]-бензальдегидов. В: *Агрохимия*, 1995, № 4, с. 42-46.
- 172.STERGIOPOULOU, T. et al. Comparative pharmacodynamic interaction analysis between ciprofloxacin, moxifloxacin and levofloxacin and antifungal agents against *Candida albicans* and *Aspergillus fumigates*. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009, nr. 63, pp. 343-348. ISSN: 0305-7453.
- 173.КАПУСТИН, М.А. и др. Методы получения нанокмплесков биологически активных веществ с циклическими олигосахаридами, анализ их физико-химических свойств и использование в пищевом производстве. В: *Труды БГУ*. 2016, № 1, с.73-100. ISSN: 2220-5896.
- 174.HALBROOK, N.J.; LAWRENCE, R.V. The isolation of dehydroabietic acid from disproportionated rosin. In: *Journal of Organic Chemistry*, 1966, nr. 31(12), pp. 4246-4247. ISSN: 0022-3263.
- 175.STERGIOPOULOU, T. et al. Isobolographic analysis of pharmacodynamic interactions between antifungal agents and ciprofloxacin against *candida albicans* and *aspergillus fumigatus*. In: *Journal Antimicrobiol Chemotherapy*. 2008, 5nr. 2(6), pp. 2196-2204. ISSN: 0956-3202C.

ПРИЛОЖЕНИЯ.

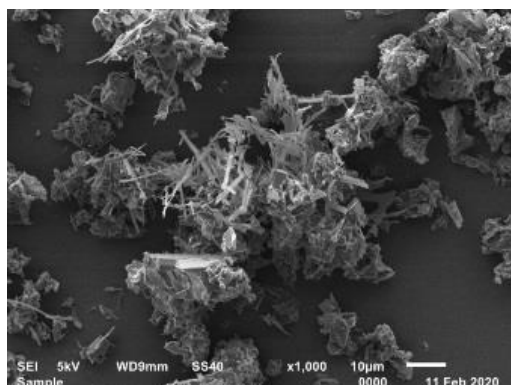
Приложение 1



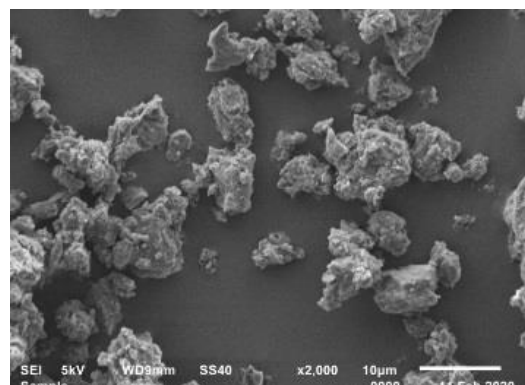
177



178

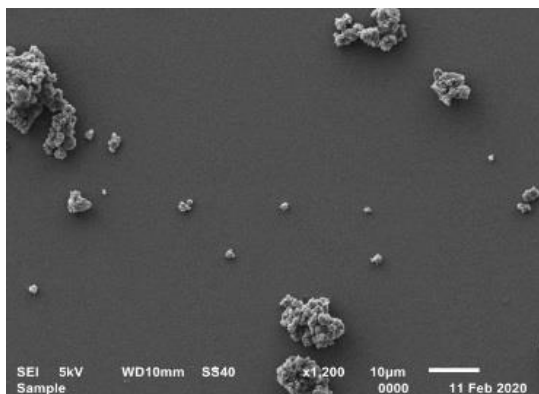


179

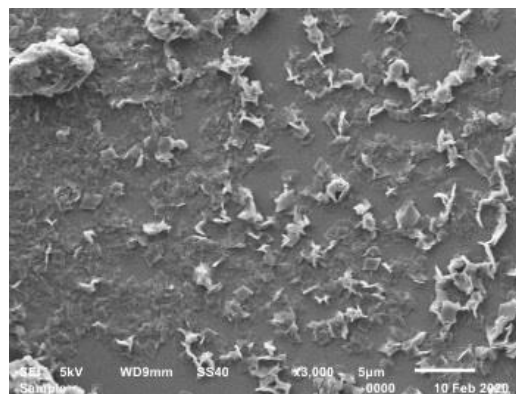


180

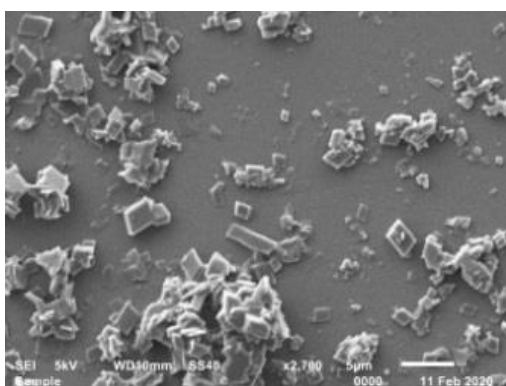
Рис. А 4.1. Форма и размер частиц систем 177-180 до растворения в фосфатном буфере.



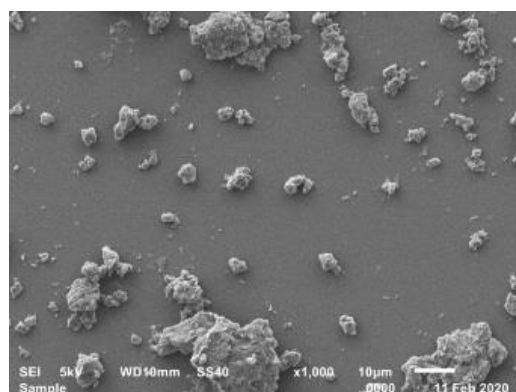
177



178



179



180

Рис. А4.2. Форма и размер частиц системы 177-180 после растворения в фосфатном буфере.

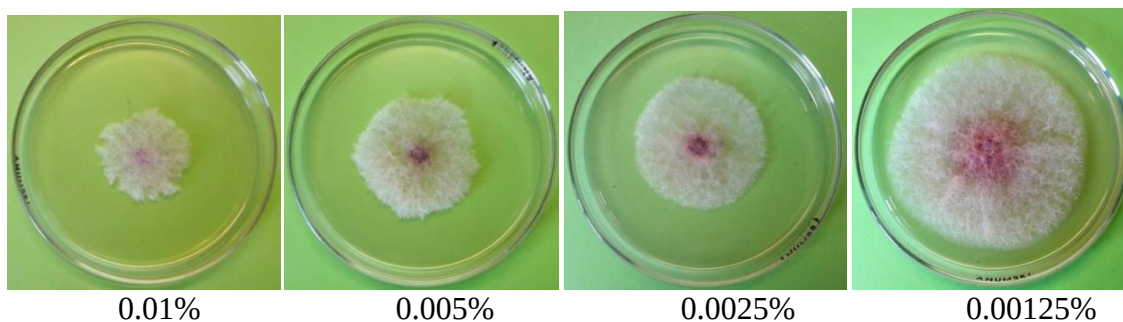


Рис. А5.1. Ингибирующая активность вещества 138 на развитие колонии *F. oxysporum*.

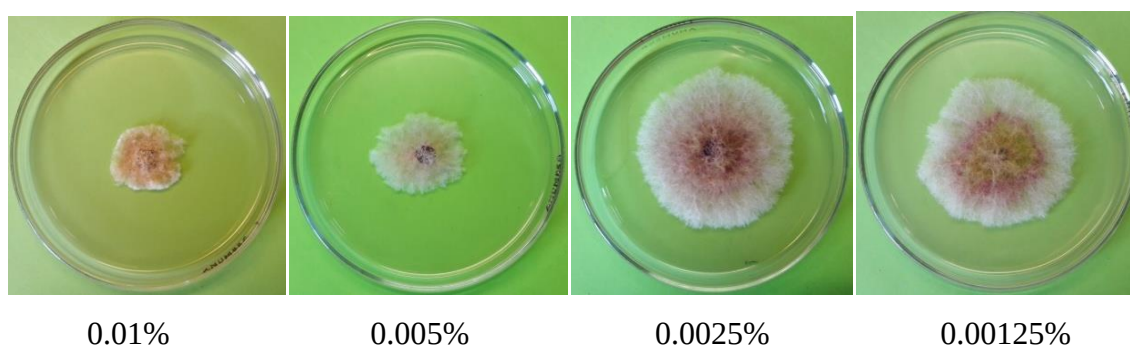


Рис. А5.2. Ингибирующая активность вещества 139 на развитие колонии *F. oxysporum*.

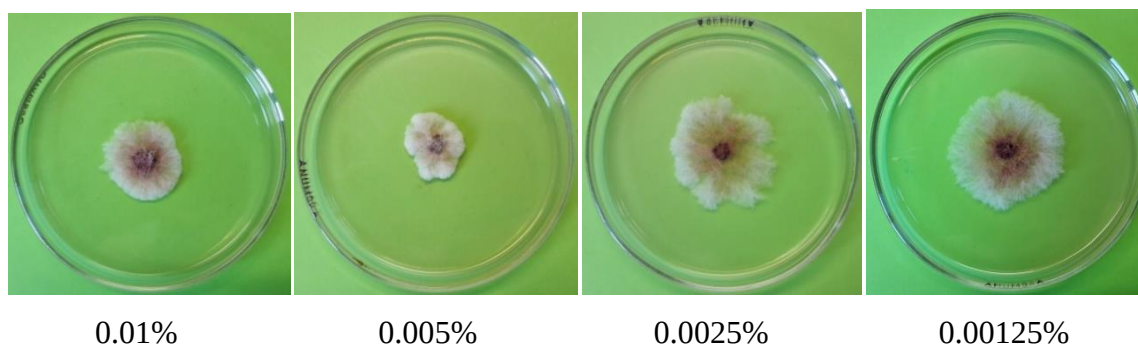


Рис. А5.3. Ингибирующая активность вещества 140 на развитие колонии *F. oxysporum*.

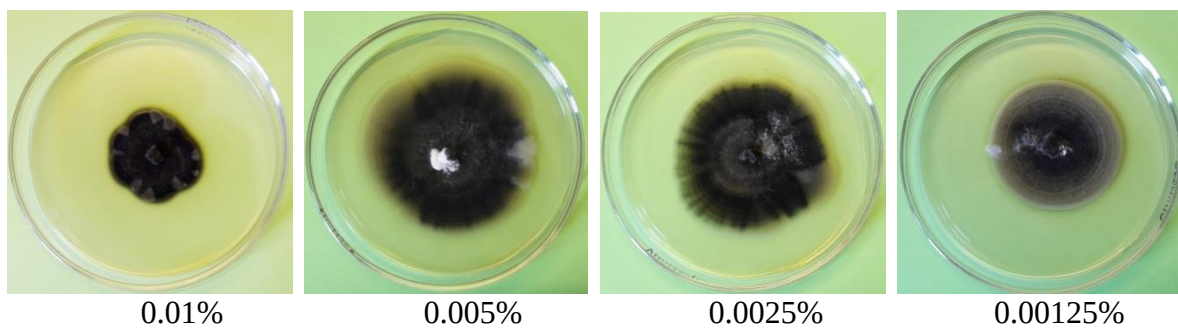


Рис. A5.4. Росторегулирующая активность продуктов на развитие колонии *Drechslera sorokiniana* вещества 138.

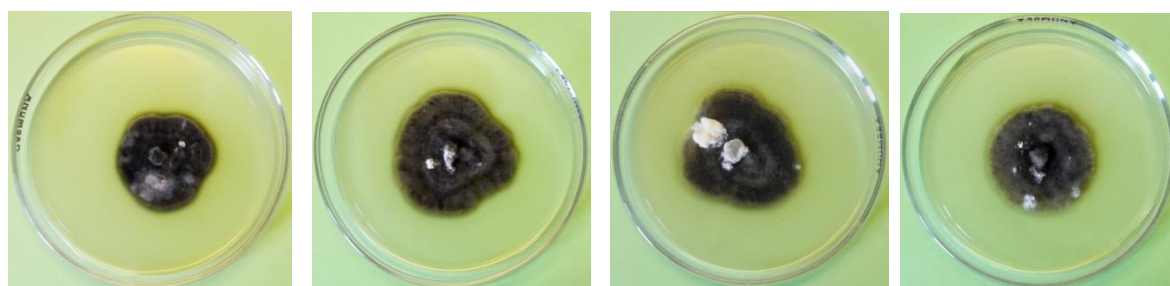


Рис. A5.5. Росторегулирующая активность продуктов на развитие колонии *Drechslera sorokiniana* вещества 139.

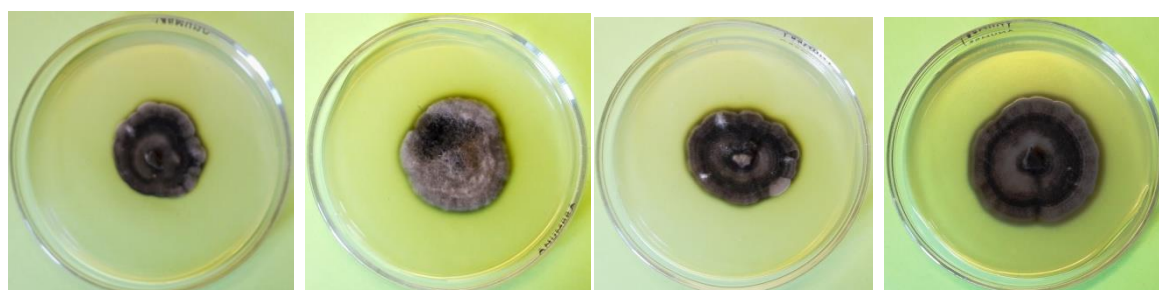


Рис. A5.6. Росторегулирующая активность продуктов на развитие колонии *Drechslera sorokiniana* вещества 140.

ДЕКЛАРАЦИЯ ОБ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Нижеподписавшаяся, заявляю под личную ответственность, что материалы, представленные в докторской диссертации, являются результатом личных научных исследований и разработок. Осознаю, что в противном случае, буду нести ответственность в соответствии с действующим законодательством.

Звягинцева Марина Михайловна

CV ABTOPA

Numele de familie și prenumele: Zveaghințeva Marina

Data și locul nașterii: 6 august 1973, or. Bender

Cetățenia: Republica Moldova

Studii:

- Superioare, Universitatea de Stat din Tiraspol – Facultatea de biologie și chimie, 1994-1999, specialitatea biologie și chimie
- Doctorat, Centrul de Instruire Universitară, Postuniversitară și Perfecționare al A.Ș.M., 2014-2018, specialitatea-chimie, calificarea-chimie organică

Domeniile de interes științific: sinteza compușilor heterociclici, inclusiv triazolii, biologic activi din substanțele disponibile commercial.

Activitatea profesională:

- Institutul de Chimie al AȘM, cercetător științific stajiar, 2008-2014.
- Institutul de Chimie, cercetător științific, 2014-prezent.

Participări în proiecte științifice naționale și internaționale:

- 2011-2014 Proiect instituțional de cercetare fundamental № 11.817.08.20F. „Studii de sinteză structurală și stereoselectivă a compușilor organici polifuncționali, inclusiv a celor azotați, cu proprietăți utile diverse pentru farmaceutic și agricultură”
- 2015-2018. Proiect instituțional de cercetare fundamentală № 15.817.02.17A «Apa ca mediu pentru construirea substanțelor chimioterapice». Executor de proiect
- 2016-2017 Proiectul programei de Stat № CSȘDT/16.00353.50.06A „Designul substanțelor chimice și dirijarea arhitecturii materialelor pentru diverse aplicații”, Executor de proiect.
- 2016-2018. Proiectului bilateral №16.80013.5007.05 Ro «Sinteza și evaluarea in vitro-in vivo de noi conjugate cu activitate antimicrobiană». Executor de proiect
- 2020-2023. 20.80009.5007.17 «Materiale hibride funcționalizate cu grupări carboxil pe baza metaboliților vegetali cu acțiune contra patogenilor umani și agricoli». Executor de proiect

Participări la foruri științifice:

- Conference „П’ятнадцята наукова конференція“Львівські хімічні читання - 2015”. Liviv, 24-27 may 2015.
- 2nd Russian National Youth Conference-School with international participation "Achievements of chemistry in the agricultural sector", Ufa, Russia, 1-3.june 2016.

- Conferința doctoranzilor “*Tendențe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*”, editaia a VI-a, 15 iunie 2017, Chișinău, Moldova.
- “Достижения молодых ученых: химические науки”, Всероссийская молодежная конференция, г. Уфа, Россия, 17-20 мая 2017
- Conferința doctoranzilor “*Tendențe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*”, editaia a VII-a, Chișinău, Moldova, 15.iunie 2018.
- “9-th International conference on material science and condensed matter physics”, Chisinau, Moldova, 25-28 september 2018.
- International Conference “Achievements and perspectives of modern chemistry”. Chisinau, Moldova, 9-11october 2019.
- IV Международная научно-практическая конференция «Лекарства – человеку». Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Харьков, Украина, 12-13марта.2020.
- V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» , Уфа, Россия, 21-22мая.2020.
- IV Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений», Уфа, Россия. 19-20 октября 2020.
- II Всероссийская молодежная научно-практическая конференция «Вершины науки покорять молодым! Современные достижения молодых ученых», Уфа, Россия, 25-28 мая 2021.
- VIII Международная молодежная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения», Уфа, Россия, 28-29 октября 2021.
- XXVIII Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины -2022», Санкт-Петербург, Россия, 24-26 марта 2022

. **Lucrări științifice și științifico-metodice publicate:** 4 articole, 14 materiale ale comunicărilor științifice, 5 brevet de invenții.

Premii, mențiuni, distincții, titluri onorifice etc:

- Participarea la expozitii: nationale-3, internationale -6. Șapte medalii de aur, două medalii de argint, diploma de gradul III pentru raportul la conferinta «Актуальные проблемы биомедицины -2022», Санкт-Петербург, Россия.

Cunoașterea limbilor: română-bine, rusă-excelent, engleză-bine.

Adresa: MD-2028; Institutul de Chimie, str. Academiei, 3, Chișinău, MD

Telefon: +373 69354579

E-mail: mari6azv@mail.ru, marina.zveaghinteva@ichem.md

Pentru realizarea acestei lucrări exprim sincere și cele mai mari mulțumiri conducătorului meu științific D-lui Macaev F.

Țin să aduc mulțumirile mele colaboratorilor Institutului de Chimie și Institutului de Fizică Aplicată, care au participat la realizarea lucrării această.

За поддержку и помощь в выполнении данной работы хочу выразить свою искреннюю признательность моему научному руководителю Макаеву Ф.З.

А также всем сотрудникам Института Химии, Института Прикладной Физики, Института генетики, физиологии и защиты растений Республики Молдова, Института биологии Румынской Академии наук, Университета города Салоники Греции участвовавших в выполнении данной работы.