

Д. А. Карачёв, С. В. Попков

### ПОЛУЧЕНИЕ 4-АЗОЛИЛ-1-АРИЛ-1-БУТАНОНОВ

Разработан удобный метод синтеза замещенных 4-азолил-1-арилбутанонов из доступных  $\gamma$ -хлорбутирофенонов путем последовательных стадий превращения в кетали, алкилирования ими имидазолатом или 1,2,4-триазолатом натрия в ДМФА и удаления кетальной защиты.

**Ключевые слова:** 4-азолил-1-арил-1-бутаноны, диоксоланы, *n*-замещенные  $\gamma$ -хлорбутирофеноны, имидазол, кетали, 1,2,4-триазол, алкилирование азолов.

Многие имидазольные и 1,2,4-триазольные производные жирноароматических кетонов обладают фунгицидной (антимикотической) активностью [1, 2]. Большинство из них представляет собой производные алканофенонов, в которых азолильный остаток находится в  $\alpha$ -положении к карбонильной группе, например, такие фунгициды как этаконазол, и антимикотические препараты: флуконазол и кетоконазол [3]. Вместе с тем известны замещенные бутирофеноны и изобутирофеноны с азотсодержащими гетероциклами в  $\omega$ -положении, которые применяются в качестве нейролептиков (галоперидол, дроперидол) и противосудорожных препаратов (мидокалм) [4]. Поэтому неизвестные  $\omega$ -азолилалканофеноны и их производные представляют интерес как объекты исследования биологической активности.

Описание алкилирования азолов различными галогензамещенными соединениями в литературе встречается довольно часто [5–7]. Также известны примеры алкилирования замещенными  $\gamma$ -хлорбутирофенонами насыщенных азотсодержащих гетероциклов: замещенных пиперазинов [8], соединений тропинового ряда [9] и, наиболее часто, замещенных пиперидинов [10], в то время как сведения о 4-азолилбутирофенонах и их аналогах весьма немногочисленны. Упомянуто получение ( $\gamma$ -имидазолилпропил)-3-флуоренилкетона раскрытием 3-флуоренилциклопропилкетона имидазолом [11]. Известен единственный\* пример получения  $\gamma$ -имидазолилбутирофенона взаимодействием 4-бром- $\gamma$ -хлорбутирофенона с избытком имидазола в ДМФА [12] с выходом 50%. Длительное нагревание реакционной массы (48 ч) при 95–100 °С приводит к образованию смеси продуктов алкилирования, из которой целевой кетон удаётся выделить методом колоночной хроматографии. Кроме того, как показали наши исследования, триазольные производные по данному методу не могут быть получены. В настоящей работе был описан удобный метод получения замещенных  $\gamma$ -азолилбутирофенонов.

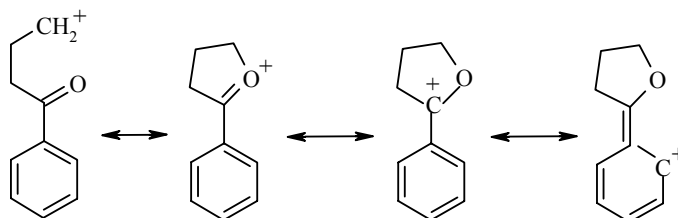
\* Поиск выполнен в Московском информационном STN центре ИОХ им. Н. Д. Зелинского РАН по гранту РФФИ 00-03-40142 и ЦКП.

В то время как алкилирование 4-гидрокси-4-фенилпиперидина  $\gamma$ -хлорбутирофеноном приводит к  $\gamma$ -(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)бутирофенону с выходом 70% [10], прямое алкилирование азолов соответствующими  $\gamma$ -хлорбутирофенонами аналогичным способом не дало удовлетворительных результатов.

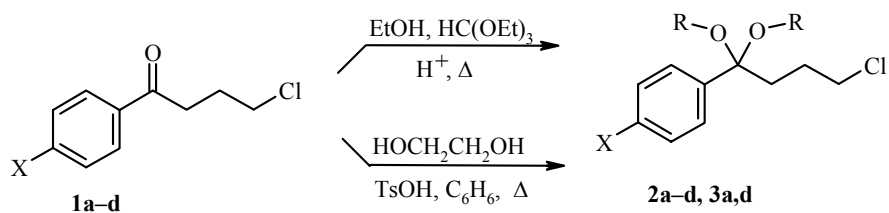
Прототипом методики взаимодействия  $\gamma$ -хлорбутирофенона с имидазолом послужил способ получения  $\epsilon$ -диметиламинокапрофенона [13]. Смесь хлоркетона с четырехкратным избытком имидазола в метаноле нагревали 1 сут под давлением при 120 °С. Продукт алкилирования выделяли через гидрохлорид с последующей очисткой методом колоночной хроматографии (элюент хлороформ-2-пропанол, 9:1). В результате удалось получить желаемый  $\gamma$ -имидазолилбутирофенон, однако выход составил всего 10%.

$\gamma$ -Триазолилбутирофенон удалось получить по способу, аналогичному получению триадимефона [14].  $\gamma$ -Хлорбутирофенон с четырехкратным избытком триазола кипятили 50 ч в ацетонитриле. В качестве катализатора использовали иодид калия. После выделения методом колоночной хроматографии (элюент хлороформ-2-пропанол, 9:1) получили  $\gamma$ -(1,2,4-триазол-1-ил)бутирофенон с выходом 12%.

Низкие выходы, по-видимому, обусловлены протеканием побочных реакций с участием карбонильной группы в предлагаемых условиях синтеза (основная среда, повышенная температура) наряду с недостаточной активностью хлора в  $\gamma$ -положении к карбонильной группе. Кроме того, низкая алкилирующая способность  $\gamma$ -хлорбутирофенона, возможно, связана с образованием промежуточного устойчивого фенилтетрагидрофуранового карбокатиона, впервые предложенного в работе [15].

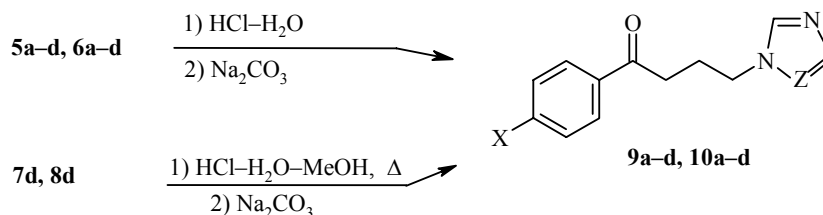
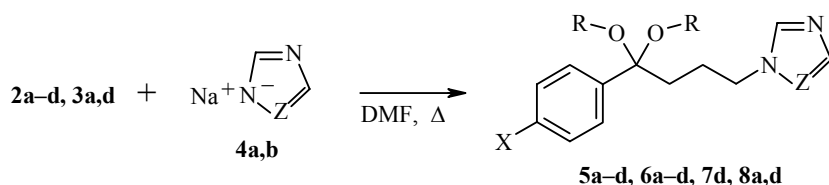


Поэтому мы выбрали для получения целевых  $\gamma$ -азолилбутирофенонов схему превращений с предварительной защитой карбонильной группы, что позволило провести реакцию алкилирования азола в достаточно "жестких" условиях. Для этого был выбран метод получения кеталей, широко используемый в лабораторной практике и подробно описанный в литературе [16, 17]. Диэтилкетали **2a-d** были синтезированы взаимодействием соответствующих кетонов **1a-d** со спиртом с выходами 77–87%. Этиленкетали (диоксоланы) **3a,d** были получены взаимодействием кетонов **1a,d** с этиленгликолем с выходом 64 и 94% (табл. 1).



1–3 **a** X = H, **d** X = Br; **1, 2 b** X = F, **c** X = Cl; **2a–d** R = Et, **3a,d** 2R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

Полученными кеталами алкилировали азолаты натрия в ДМФА. При этом взаимодействие с триазолатом **4b** проводили при более высокой температуре и дольше, чем с имидазолатом **4a**, так как при длительном нагревании происходило превращение продукта 4-замещения триазола в основной термодинамически устойчивый продукт 1-замещения 1,2,4-триазола [18]. Для очистки от неполярных примесей полученные кетали  $\gamma$ -азолилбутирофенонов **5–8** выделяли в виде гидрохлоридов, при этом в процессе экстракции соляной кислотой диэтилкетали **5a–d, 6a–d** гидролизировались до соответствующих  $\gamma$ -азолилбутирофенонов **9a–d, 10a–d**. Диоксоланы **7d** и **8a,d** оказались значительно более устойчивыми, поэтому для



**4 a** Z = CH, **b** Z = N; **5, 6, 8–10 a** X = H, **5, 6, 9, 10 b** X = F, **c** X = Cl, **5–10 d** X = Br;

**5a–d, 6a–d** R = Et; **7d, 8a,d** 2R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; **5a–d, 7d, 9a–d** Z = CH;

**6a–d, 8a,d, 10a–d** Z = N

их гидролиза потребовалось кипячение в водно-спиртовом растворе

соляной кислоты в течение нескольких часов. На стадии выделения свободных оснований выход почти количественный (90–95%). Большинство соединений были выделены с выходом 44–80% и охарактеризованы в виде как свободных  $\gamma$ -азолилбутирофенонов **9a,c,d** и **10a,c,d**, так и соответствующих гидрохлоридов, а фторпроизводные **9b** и **10b**, оказавшиеся низкоплавкими веществами, только в виде гидрохлоридов.

При образовании кеталей из хлорбутирофенонов **1a–d** в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 2) соединений **2a–d** и **3a,d** происходит сдвиг сигналов протонов хлорметиленовых групп в область сильных полей от 3.7 до 3.4 м. д., а при замене хлора на азольный цикл наоборот – сильный сдвиг в сторону слабых полей на 0.9 м. д. претерпевает сигнал  $\gamma$ -метиленовой группы, который

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **2a–d**, **3a,d**, **9a–d**, **10a–d**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. кип., °С (мм рт. ст.), т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	Hal*		
<b>2a</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClO}_2$	–	–	–	<u>13.57</u> 13.81	103–105 (0.2)**	84
		–	–	–	<u>12.74</u> 12.90		
<b>2b</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClFO}_2$	–	–	–	<u>12.05</u> 12.18	118–120 (0.2)**	78
		–	–	–	<u>10.29</u> 10.56		
<b>2d</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrClO}_2$	–	–	–	<u>15.52</u> 15.64	97–100 (0.18), 47–48	64
		–	–	–	<u>37.58</u> 37.75		
<b>3a</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$	<u>63.50</u> 63.58	<u>6.83</u> 6.70	–	–	138–143 (0.2)	94
		<u>46.93</u> 47.16	<u>4.75</u> 4.62	–	–		
<b>3d</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrClO}_2$	<u>72.53</u> 72.87	<u>6.83</u> 6.59	<u>12.91</u> 13.07	–	77–79 167–170***	80
		<u>58.05</u> 58.11	<u>5.39</u> 5.25	<u>10.39</u> 10.43	–		
<b>9a</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$	<u>54.78</u> 54.75	<u>5.20</u> 4.95	<u>9.95</u> 9.82	<u>24.62</u> 24.86	163–165***	77***
		<u>53.33</u> 53.26	<u>4.55</u> 4.47	<u>9.54</u> 9.56	<u>27.03</u> 27.26		
<b>9b</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}$	<u>58.05</u> 58.11	<u>5.39</u> 5.25	<u>10.39</u> 10.43	–	132–134***	62***
		<u>54.78</u> 54.75	<u>5.20</u> 4.95	<u>9.95</u> 9.82	<u>24.62</u> 24.86		
<b>9c</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	<u>54.78</u> 54.75	<u>5.20</u> 4.95	<u>9.95</u> 9.82	<u>24.62</u> 24.86	163–165***	77***
		<u>53.33</u> 53.26	<u>4.55</u> 4.47	<u>9.54</u> 9.56	<u>27.03</u> 27.26		
<b>9d</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$	<u>53.33</u> 53.26	<u>4.55</u> 4.47	<u>9.54</u> 9.56	<u>27.03</u> 27.26	84–86 167–169***	44 61* <sup>4</sup>
		<u>67.19</u> 66.96	<u>6.17</u> 6.09	<u>19.66</u> 19.52	–		
<b>10a</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$	<u>67.19</u> 66.96	<u>6.17</u> 6.09	<u>19.66</u> 19.52	–	80–82	70 49* <sup>4</sup>
		<u>53.53</u> 53.44	<u>5.08</u> 4.86	<u>15.63</u> 15.58	–		
<b>10b</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClFN}_3\text{O}$	<u>53.53</u> 53.44	<u>5.08</u> 4.86	<u>15.63</u> 15.58	–	120–122***	78***
		<u>50.20</u> 50.37	<u>4.66</u> 4.58	<u>14.75</u> 14.68	<u>24.49</u> 24.78		
<b>10c</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$	<u>50.20</u> 50.37	<u>4.66</u> 4.58	<u>14.75</u> 14.68	<u>24.49</u> 24.78	63–64 122–124***	63
		<u>49.23</u> 49.00	<u>4.38</u> 4.11	<u>14.35</u> 14.35	<u>26.88</u> 27.16		
<b>10d</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}$	<u>49.23</u> 49.00	<u>4.38</u> 4.11	<u>14.35</u> 14.35	<u>26.88</u> 27.16	87–89 148–150***	64 60* <sup>4</sup>
		–	–	–	–		

\* Для соединений **2a–d** приведено содержание минерализованного Cl после кипячения с EtONa.

\*\*  $n_D^{20}$  1.4947 (**2a**), 1.5106 (**2c**).

\*\*\* В виде гидрохлорида.

\*<sup>4</sup> Выход при получении через диоксоланы **3a,d**.

Спектральные характеристики соединений **2a–d**, **3a,d**, **9a–d**, **10a–d**

Соединение*	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)**
<b>2a</b>	1045, 1070, 1095 (C–O–C–O–C)	1.22 (6H, т, $J = 7.0$ , $2\text{CH}_3$ ); 1.43–1.50 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.03–2.11 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3.34–3.44 (6H, м, $\text{CH}_2\text{Cl}$ , $2\text{OCH}_2$ ); 7.33 (3H, т, $J = 8.0$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.51 (2H, д, $J = 7.0$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ )
<b>2b</b>	1012, 1045, 1065, 1095 (C–O–C–O–C)	1.21 (6H, т, $J = 7.1$ , $2\text{CH}_3$ ); 1.39–1.53 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.00–2.11 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3.30–3.48 (6H, м, $\text{CH}_2\text{Cl}$ , $2\text{OCH}_2$ ); 7.03 (2H, д, $J = 8.4$ , $\text{FC}_6\text{H}_4$ ); 7.46 (2H, д, д, $^3J = 8.8$ , $^4J = 5.5$ , $\text{FC}_6\text{H}_4$ )
<b>2c</b>	1015, 1045, 1055, 1080 (C–O–C–O–C)	1.21 (6H, т, $J = 7.0$ , $2\text{CH}_3$ ); 1.40–1.51 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.01–2.12 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3.30–3.51 (6H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , $2\text{OCH}_2$ ); 7.33 (2H, м, $J = 8.4$ , $\text{ClC}_6\text{H}_4$ ); 7.45 (2H, м, $J = 8.4$ , $\text{ClC}_6\text{H}_4$ )
<b>2d</b>	1010, 1055, 1070, 1090 (C–O–C–O–C)	1.22 (6H, м, $J = 7.0$ , $2\text{CH}_3$ ); 1.38–1.52 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1.99–2.10 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3.28–3.48 (6H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , $2\text{OCH}_2$ ); 7.37 (2H, д, $J = 8.6$ , $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ); 7.49 (2H, д, $J = 8.6$ , $\text{BrC}_6\text{H}_4$ )
<b>3a</b>	1010, 1030, 1040, 1095 (C–O–C–O–C)	1.83–1.93 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 2.02–2.09 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3.55 (2H, т, $J = 6.0$ , $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3.77 (2H, т, $J = 6.0$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 4.05 (2H, т, $J = 6.0$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 7.25–7.38 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.46 (2H, д, $J = 6.0$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ )
<b>3d</b>	1008, 1040, 1070, 1100 (C–O–C–O–C)	1.75–1.93 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 1.93–2.08 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3.54 (2H, т, $J = 6.3$ , $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3.76 (2H, т, $J = 6.9$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 4.03 (2H, т, $J = 7.0$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 7.33 (2H, $J = 8.4$ , $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ); 7.48 (2H, $J = 8.4$ , $\text{BrC}_6\text{H}_4$ )
<b>9a</b>	1660 (C=O), 1575 (C=N)	2.12 (2H, кв, $J = 6.5$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.15 (2H, т, $J = 6.9$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4.31 (2H, т, $J = 6.3$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 6.95 (1H, с, CH Im); 7.09 (1H, с, CH Im); 7.40–7.56 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.59 (1H, с, CH Im); 7.99 (2H, д, $J = 7.5$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ )
<b>9b</b>	1670 (C=O), 1580 (C=N)	2.17 (2H, кв, $J = 7.0$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.11 (2H, т, $J = 7.1$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4.28 (2H, т, $J = 7.0$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 7.36 (2H, т, д, $^3J = 8.8$ , $^4J = 2.0$ , $\text{FC}_6\text{H}_4$ ); 7.69 (1H, т, $^3J = 1.7$ , CH Im); 7.84 (1H, т, $^3J = 1.7$ , CH Im); 8.05 (2H, д, д, $^3J = 8.9$ , $^4J = 5.6$ , $^4J = 2.1$ , $\text{FC}_6\text{H}_4$ ); 9.25 (1H, с, CH Im)
<b>9c</b>	1675 (C=O), 1575 (C=N)	2.15 (2H, кв, $J = 7.0$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.11 (2H, т, $J = 7.0$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4.29 (2H, т, $J = 6.9$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 7.57 (2H, д, $J = 8.5$ , $\text{ClC}_6\text{H}_4$ ); 7.69 (1H, с, CH Im); 7.86 (1H, с, CH Im); 7.98 (2H, д, $J = 8.5$ , $\text{ClC}_6\text{H}_4$ ); 9.28 (1H, с, CH Im)
<b>9d</b>	1670 (C=O), 1570 (C=N)	2.23 (2H, кв, $J = 7.0$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.90 (2H, т, $J = 6.8$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4.34 (2H, т, $J = 6.9$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 6.94 (1H, с, CH Im); 7.08 (1H, с, CH Im); 7.53 (1H, с, CH Im); 7.59 (2H, д, $J = 8.5$ , $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ); 7.76 (2H, д, $J = 8.5$ , $\text{BrC}_6\text{H}_4$ )
<b>10a</b>	1660 (C=O), 1580 (C=N)	2.35 (2H, кв, $J = 6.6$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.00 (2H, т, $J = 6.5$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4.32 (2H, т, $J = 6.5$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 7.43–7.59 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.92 (2H, д, $J = 7.5$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.95 (1H, с, CH триаз.); 8.07 (1H, с, CH триаз.)
<b>10b</b>	1670 (C=O), 1585 (C=N)	2.15 (2H, кв, $J = 7.0$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.09 (2H, т, $J = 7.0$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4.32 (2H, т, $J = 7.0$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 7.35 (2H, т, $^3J = 8.7$ , $\text{FC}_6\text{H}_4$ ); 8.02 (2H, д, д, $^3J = 8.4$ , $^4J = 5.6$ , $\text{FC}_6\text{H}_4$ ); 8.45 (1H, с, CH триаз.); 9.21 (1H, с, CH триаз.)
<b>10c</b>	1660 (C=O), 1575 (C=N)	2.34 (2H, кв, $J = 6.8$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.97 (2H, т, $J = 6.5$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4.22 (2H, т, $J = 6.6$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 7.44 (2H, д, $J = 8.4$ , $\text{ClC}_6\text{H}_4$ ); 7.89 (2H, д, $J = 8.4$ , $\text{ClC}_6\text{H}_4$ ); 7.95 (1H, с, CH триаз.); 8.08 (1H, с, CH триаз.)
<b>10d</b>	1670 (C=O), 1578 (C=N)	2.34 (2H, т, $J = 6.7$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.97 (2H, т, $J = 6.7$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4.33 (2H, т, $J = 6.7$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 7.61 (2H, д, $J = 8.5$ , $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ); 7.77 (2H, д, $J = 8.5$ , $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ); 7.95 (1H, с, CH триаз.); 8.08 (1H, с, CH триаз.)

\* Масс-спектр,  $m/z$  ( $I$ , %), **9a**: 214  $[\text{M}]^+$  (24), 147 (11), 120 (39), 105 (75), 95 (100); **9b**: 232  $[\text{M}-36]^+$  (34), 165 (11), 138 (42), 123 (74), 95 (100); **10b**: 233  $[\text{M}-36]^+$  (1), 164 (17), 138 (21), 123 (100), 96 (78); соединения **9b,c** и **10b** – в виде гидрохлорида.

\*\* Im – имидазол, триаз. – триазол.

наблюдается как у имидазольных, так и у триазольных производных при

~4.4 м. д. Масс-спектрометрические исследования замещенных азолилбутирофенонов **9a,b** и **10b** позволяют сделать вывод о том, что основное направление фрагментации под действием ЭУ сопровождается элиминированием винилазолов, о чем свидетельствует фрагментный ион с  $m/z$  95 или 96 для производных имидазола и 1,2,4-триазола, соответственно, имеющий максимальную интенсивность в масс-спектрах исследованных алкилазолов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на приборе Specord M-80 в тонкой пленке (жидкости), в вазелиновом масле (для твердых веществ). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получали на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц) и Bruker AM-300 (300 МГц), растворитель  $\text{CDCl}_3$ , гидрохлориды азолилкетонов **9b,c** и **10b** в  $\text{DMCO-d}_6$ . Масс-спектры получали на приборе MS-30 фирмы Kratos (Великобритания), энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–этанол, 10 : 1 (проявляли в УФ свете, обрабатывая раствором 2,4-динитрофенилгидразина, азолы – модифицированным реактивом Драгендорфа [19]), температуру плавления определяли на столике Voetius.

Исходные 1-арил-4-хлор-1-бутаноны **1a–d** были получены ацилированием замещенных бензолов 4-хлорбутироилхлоридом по реакции Фриделя–Крафтса [10].

**Кетали  $\gamma$ -хлорбутирофенонов 2a–d, 3a,d.** А. К раствору 32 ммоль кетона **1a–d** и 96 ммоль триэтилортоформиата в 19 мл абсолютного этанола добавляют 1 мл конц.  $\text{HCl}$ . Реакционную смесь перемешивают 1 сут, нейтрализуют кислоту 12 ммоль триэтиламина, упаривают легкокипящие компоненты, остаток перегоняют в вакууме масляного насоса, получают 1-арил-4-хлор-1,1-диэтоксидбутаны **2a–d**.

Б. Раствор 87 ммоль кетона **1a–d**, 131 ммоль этиленгликоля и 4.4 ммоль *n*-толуолсульфокислоты в 100 мл сухого бензола кипятят с насадкой Дина–Старка до прекращения выделения воды. После охлаждения реакционную массу, промывают раствором соды ( $3 \times 30$  мл), водой, сушат органический слой сульфатом магния, растворитель упаривают, остаток перегоняют в вакууме масляного насоса, получают 2-арил-1-(3-хлорпропил)-1,3-диоксоланы **3a,d**.

**Алкилирование имидазола** (общая методика). Растворяют 100 ммоль металлического натрия в 40 мл абсолютного этанола, добавляют 100 ммоль имидазола, перемешивают, упаривают этанол досуха в вакууме водоструйного насоса, получают имидазолат натрия (**4a**). Растворяют 100 ммоль азолата **4a** при нагревании и перемешивании в 90 мл ДМФА и добавляют по каплям раствор 83 ммоль кетала **2a–d** или **3a,d** в 10 мл ДМФА в течение 30 мин при 70 °С. Реакционную массу перемешивают при той же температуре 1 сут. За ходом реакции наблюдают с помощью ТСХ. После охлаждения реакционную массу отфильтровывают, растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в 100 мл бензола и промывают 30 мл водного раствора соды. Органическую фазу экстрагируют 10% раствором соляной кислоты ( $5 \times 40$  мл), экстракт упаривают, а остаток перекристаллизовывают из абсолютного 2-пропанола и получают гидрохлорид 2-(4-бромфенил)-2-[3-(имидазол-1-ил)пропил]-1,3-диоксолана (**7d**) (из исходного кетала **3d**) или гидрохлориды 1-арил-4-(имидазол-1-ил)-1-бутанонов **9a–d**.

**Алкилирование 1,2,4-триазола** (общая методика) проводят аналогично методике алкилирования имидазола за исключением того, что после добавления раствора кетала **2a–d** или **3a,d** к раствору триазолата натрия **4b**, реакционную смесь перемешивают 30–40 ч при 110–120 °С. Получают гидрохлориды 2-арил-2-[3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-1,3-диоксоланов **8a,d** (из исходных кеталей **3a,d**), или гидрохлориды 1-арил-4-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-бутанонов **10a–d**.

**Гидролиз диоксоланов  $\gamma$ -азолилбутирофенонов 7d и 8a,d.** Раствор 20 ммоль гидрохлорида диоксолана **7d** или **8a,d** в смеси 75 мл метанола и 75 мл 2 н. соляной кислоты кипятят 3–4 ч, растворители упаривают в вакууме, а остаток перекристаллизовывают из абсолютного 2-пропанола, получают гидрохлориды азолилкетонов **9d** или **10a,d**.

**Свободные основания  $\gamma$ -азолилбутирофенонов 9a–d и 10a–d.** Гидрохлорид азолилкетонов **9a–d** или **10a–d** растворяют в воде, добавляют насыщенный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до

основной среды, экстрагируют толуолом, экстракт высушивают сульфатом магния, упаривают растворитель в вакууме, остаток перекристаллизовывают из диизопропилового эфира, получают  $\gamma$ -азолилбутирофеноны **9a-d** или **10a-d**.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Н. Мельников, *Пестициды. Химия, технология и применение*, Химия, Москва, 1987, 712 с.
2. *Лекарства, которые вы выбираете*, Справочник, под ред. Л. В. Мошковой, Мир, Москва, 2000, с. 607.
3. *Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств*, под ред. Ю. Ф. Крылова, РЛС-2000, Москва, 2000, с. 423, 987.
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва, 2000, **2**, с. 67, 49.
5. M. Begtrup, P. Larsen, *Acta Chem. Scand.*, **44**, 1050 (1990).
6. E. F. Godefroi, J. Heeres, J. van Cutsem, P. A. J. Janssen, *J. Med. Chem.*, **12**, 784 (1969).
7. K. Iizuka, K. Akahane, D. Momose, M. Nakazawa, T. Tanauchi, M. Kawamura, I. Okuyama, I. Kajiwara, Y. Iguchi, T. Okada, K. Taniguchi, T. Miyamoto, M. Hayashi, *J. Med. Chem.*, **24**, 1139 (1981).
8. P. A. J. Janssen, US Pat. 2997472; *Chem. Abstr.*, **56**, 11603 (1962).
9. J. P. Li, J. H. Biel, *J. Med. Chem.*, **9**, 917 (1969).
10. P. A. J. Janssen, C. Van de Westeringh, A. H. M. Jageneau, P. J. A. Demoen, B. K. F. Hermans, G. H. P. Van Daele, K. H. L. Schellekens, C. A. M. Van der Eycken, C. J. E. Niemegeers, *J. Med. Pharm. Chem.*, **1**, 281 (1959).
11. W. Robertson, J. H. Krushinski, E. E. Beedle, J. D. Leander, D. T. Wong, R. C. Rathbun, *J. Med. Chem.*, **29**, 1577 (1986).
12. S. Upadhyaya, L. Bauer, *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 1053 (1992).
13. Е. Я. Борисова, И. А. Рубцов, Л. А. Ботова, А. С. Лукшова, Е. М. Черкасова, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, 366 (1977).
14. В. А. Санин, А. Ф. Грапов, *Пестициды*. Справочник, Техника, Киев, 1985, с. 68.
15. O. Shigeru, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4030 (1956).
16. F. Thurkauf, A. E. Jacobson, K. C. Rice, *Synthesis*, 233 (1998).
17. F. A. J. Meskens, *Synthesis*, 501 (1981).
18. T. W. Bentley, R. V. Jones, P. J. Wareham, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4013 (1989).
19. М. Шаршунова, В. Шварц, Ч. Михалец, *Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии*, Мир, Москва, 1980, **2**, с. 583.

Российский химико-технологический  
университет им. Д. И. Менделеева,  
Москва 125047  
e-mail: popkovsv@rctu.ru

Поступило в редакцию 30.12.2003