

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Тольяттинский государственный университет»  
Институт химии и инженерной экологии

(наименование института полностью)

Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»

(наименование кафедры)

18.04.01 Химическая технология

(код и наименование направления подготовки)

Химия и технология продуктов основного органического и  
нефтехимического синтеза

(направленность (профиль))

## МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на тему **Разработка научных основ технологии синтеза сопряженных  
енинонов - прекурсоров биологически активных азагетероциклов**

Студент

О.С. Аношина

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Научный  
руководитель

А.А. Голованов

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель  
программы

д.х.н., профессор, Г.И. Остапенко

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

(личная подпись)

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019г.

**Допустить к защите**

Заведующий  
кафедрой

д.х.н., профессор, Г.И. Остапенко

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

(личная подпись)

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019г.

Тольятти 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных обозначений	5
Введение	7
1. Литературный обзор	12
1.1. Синтез енинонов	12
1.1.1. Синтез линейно-сопряженных ениновых кетонов	12
1.1.2. Синтез кросс-сопряженных ениновых кетонов	19
1.2. Химические превращения ряда линейно- и кросс-сопряженных енинонов	24
1.2.1. Нуклеофильные реакции сопряженных енинонов	24
1.2.1.1. Взаимодействие кросс-сопряженных енинонов с <i>N</i> -нуклеофилами	25
1.2.1.2. Взаимодействие кросс-сопряженных енинонов с <i>S</i> -нуклеофилами	28
1.2.1.3. Взаимодействие кросс-сопряженных енинонов с <i>C</i> -нуклеофилами и электрофилами	29
1.2.1.4. Реакции линейно-сопряженных енинонов с <i>N</i> - нуклеофилами	30
1.2.1.5. Реакции линейно-сопряженных енинонов с <i>S</i> - нуклеофилами	33
1.2.2. Реакции гетероциклизации енинонов под действием бинуклеофилов	34
1.2.2.1. Циклизации кросс-сопряженных енинонов под действием бинуклеофилов	34
1.2.2.2. Циклизации линейно-сопряженных енинонов под действием бинуклеофилов	38

1.2.3.	Реакции внутримолекулярной циклизации линейно-сопряженных енинонов	38
1.2.3.1.	Циклизация под действием металлов	39
1.2.3.2.	Циклизация под действием нуклеофилов	43
1.2.3.3.	Циклизация под действием электрофилов	45
1.2.4.	Реакции циклоприсоединения	47
1.2.4.1.	Реакции циклоприсоединения кросс-сопряженных енинонов	47
1.2.4.2.	Реакции циклоприсоединения линейно-сопряженных енинонов	50
2.	Результаты и обсуждение	53
2.1.	Синтез пент-1-ен-4-ин-3-она и гекс-4-ен-1-ин-3-она	53
2.2.	Синтез гекс-3-ен-5-ин-2-она	55
2.3.	Обсуждение спектральных характеристик	56
2.4.	Изучение реакционной способности сопряженных енинонов	60
2.4.1.	Взаимодействие с бинуклеофилами	60
2.4.2.	Взаимодействие с арилгидразинами	63
2.4.3.	1,3-Диполярное циклоприсоединение	65
2.5.	Исследование фотофизических свойств 3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)изоксазолов	67
3.	Расчетно-техническая часть	70
3.1.	Технологическая карта синтеза карбинола	70
3.2.	Описание принципиальной технологической схемы	72
3.3.	Характеристика используемого сырья	75

3.4.	Расчет материального баланса	80
4.	Экспериментальная часть	92
	Выводы	101
	Список публикаций по теме диссертации	102
	Список используемых источников	103

**В работе приняты следующие сокращения и обозначения:**

Ac – ацетил;

acac – ацетилацетонат;

Alk – алкил;

Ar – арил;

Bn – бензил;

BrettPhos – 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил;

BTCP – 1-(4-бромфенил)-2,2-дифенилциклопропанкарбоксилат;

DABCO – 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан;

DBU – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен;

DCE – дихлорэтилен;

DIPEA – *N,N*-диизопропилэтиламин;

DMF (ДМФА) – диметилформамид;

DMSO – диметилсульфоксид;

Het – гетероарил;

IBX – 2-йодоксибензойная кислота;

MOM – метоксиметил;

PCC – хлорхромат пиридиния;

PhthN – *N*-фталимидил;

Pu – пиридин;

TBS – третбутилдиметилсилил;

TDMPP – трис(2,6-диметоксифенил)фосфин;

TFA – трифторуксусная кислота;

THF (ТГФ) – тетрагидрофуран;

TIPS – триизопропилсилил;

TMS – триметилсилил;

Tol – толил;

Tf – трифторметансульфонил;

абс – абсолютный;

Диглим – диметилловый эфир диэтиленгликоля;

ДХМ – дихлорметан;

## Введение

Одной из наиболее актуальных проблем современной органической химии была и остается задача целенаправленного синтеза практически значимых веществ с заданными свойствами. Современный уровень развития молекулярной биологии, фармацевтической химии, фотохимии, аналитической химии и других областей науки постоянно требует создания новых материалов, в том числе, например, флуоресцентных, широко используемых в последнее время для решения множества экспериментальных задач. Флуоресцентные материалы находят свое применение при создании красителей и пигментов, флуоресцентных и молекулярных зондов, используемых в биохимии и молекулярной биологии, лазеров, реагентов для обнаружения и аналитического определения ионов металлов, сенсоров. В связи с этим весьма значимой задачей является создание методов синтеза новых биологически активных и флуоресцентных веществ с заданными свойствами на основе препаративно-доступных полифункциональных органических соединений.

Сопряженные ениновые кетоны – вещества, содержащие в своем составе кето-группу и сопряженные с ней двойную и тройную С-С-связи, являются перспективными исходными реагентами для получения функциональных производных бис-азагетероциклов, потенциально обладающих биологически активными и флуоресцентными свойствами. Наличие нескольких, различных по своей химической природе реакционных центров в молекулах, сопряженных ениновых кетонов, создаёт предпосылки для обеспечения высокой региоселективности их взаимодействия с моно- и бинуклеофилами. На второй стадии синтеза оставшаяся кратная С-С-связь продукта может быть вовлечена в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, с образованием полигетероциклических производных, которые, как уже упоминалось, часто обладают полезными свойствами. Однако в литературе практически отсутствуют надежные сведения о реакциях кросс-сопряженных енинонов с полинуклеофильными агентами.

Выполнение данной работы направлено на разработку новых высокоэффективных методов получения биологически активных и флуоресцентных соединений на основе доступных, но малоизученных к настоящему моменту субстратов.

### **Цель и задачи исследования.**

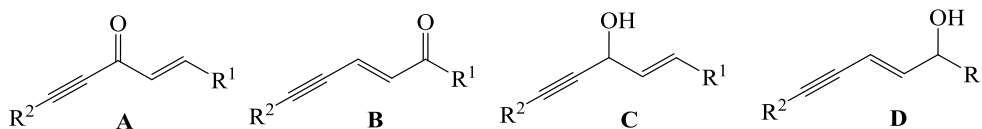
Целью работы являлась разработка научных основ технологии синтеза сопряженных ениновых кетонов как прекурсоров фото- и биологически активных азагетероциклов.

Исходя из поставленной цели предполагалось решение следующих основных задач:

- обобщить литературные данные по методам получения, свойствам и химическим превращениям линейно- и кросс-сопряженных ениновых кетонов, провести анализ наиболее перспективных методов для проработки принципиальной технологической схемы;
- синтезировать пент-1-ен-4-ин-3-ол и гекс-4-ен-1-ин-3-ол, проработать условия их получения;
- провести оптимизацию метода окисления пент-1-ен-4-ин-3-ола и гекс-4-ен-1-ин-3-ола до соответствующих пент-1-ен-4-ин-3-она и гекс-4-ен-1-ин-3-она с подбором окислителя (критерии оптимизации – селективность процесса и выход целевого продукта);
- исследовать направленность реакции кросс-сопряженных енинонов с арилгидразинами и *орто*-фенилендиамином. Синтезировать, выделить, очистить целевые продукты и получить их характеристики, выявить оптимальных условия их получения (критерий оптимизации – выход целевого продукта и селективность реакции);
- оценить возможность применения 3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов как флуоресцентных материалов;
- на основе полученных данных разработать принципиальную технологическую схему производства гекс-4-ен-1-ин-3-ола.



**Объект и предмет исследования.** В соответствии с поставленной целью, объектами настоящего исследования являлись кросс-(**A**) и линейно-(**B**) сопряженные ениновые кетоны, а так же предшествовавшие им спирты (**C**) и (**D**).



Одним из наиболее эффективных способов получения не замещенных по кратным связям сопряженных енинов (**A** и **B**) является окисление соответствующих им спиртов (**C** и **D**). Полученные винилацетиленовые кетоны могут служить ценными прекурсорами для синтеза потенциально биологически активных соединений путем  $Ad_N$ -реакции с бинуклеофилами и реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения диполей. Полученные по этому пути продукты, относящиеся преимущественно к гетероциклическому ряду, находят свое применение в качестве эффективных антимикотиков, средств защиты растений, противораковых препаратов, флуоресцентных и нелинейно-оптических материалов, а также как молекулярные модуляторы деятельности фактора роста гепатита. Важно отметить, что в ряде случаев сами ениновые кетоны проявляют биологическую активность.

**Предметом исследования явились** пент-1-ен-4-ин-3-он, гекс-4-ен-1-ин-3-он и 1,5-диарипент-1-ен-4-ин-3-оны с выявлением оптимальных методов синтеза и получением на их основе продуктов гетероциклизации – производных 4,5-дигидро-1-*H*-пиразолов, 1-*H*-пиразолов и 3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1-*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов.

**Новизна исследований.** Подобраны наиболее эффективные окислители в синтезе пент-1-ен-4-ин-3-она, гекс-4-ен-1-ин-3-она;

впервые показано, что путем изомеризации из гекс-4-ен-1-ин-3-ола могут быть получены цис-, транс-изомеры гекс-3-ен-5-ин-2-ола;

исследована направленность реакции кросс-сопряженных енинов с *N*-бинуклеофилами;

изучена реакция гекс-4-ен-1-ин-3-она с *орто*-фенилендиамином;

показано, что синтезированные 3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолы проявляют флуоресцентные свойства;

разработана принципиальная технологическая схема производства гекс-4-ен-1-ин-3-ола.

**Методы проведения исследования.** Общий подход, применяемый в работе, можно охарактеризовать, как использование сопряженной ениновой пентады в построении бис-азагетероциклических систем. Исследование реакций таких многоцентровых электрофилов осуществлялось такими экспериментальными методами химического синтеза, выделения, очистки и идентификации продуктов реакций с помощью спектроскопии УФ, ИК, ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , а также методами масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализов.

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

- разработан препаративный метод синтеза гекс-4-ен-1-ин-3-она из доступных, удобных и относительно дешевых исходных реагентов;
- получены данные по флуоресцентным свойствам 3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов.

**Научная обоснованность и достоверность.** Исследования проводились с применением современных методов физико-химического анализа.

**Научные положения и результаты исследования, выносимые на защиту:** – оптимизация методов синтеза исходных кросс-сопряженных енинов с проработкой наиболее перспективного окислителя;

- полученные данные по реакциям кросс-сопряженные енинов с арилгидразинами;
- данные по окислительной изомеризации гекс-4-ен-1-ин-3-ола в гекс-3-ен-5-ин-2-олы, получение гекс-3-ен-5-ин-2-она и изучение путей его модификации;

- физико-химические методы подтверждения структуры синтезированных соединений;
- изученные фотофизические свойства 3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)изоксазолов;
- обсуждение принципиальной технологической схемы малотоннажного производства.

**Апробация результатов диссертации.** Основные результаты диссертационной работы докладывались на Второй Молодежной научно-практической конференции ПАО «ТОАЗ» (Тольятти, 2017г.), на Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан (Уфа, 2017г.).

**Опубликованность результатов.** По материалам диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 1 статья в изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемая в базах данных Scopus и Web of Science, 1 глава в монографии и 3 тезиса конференций.

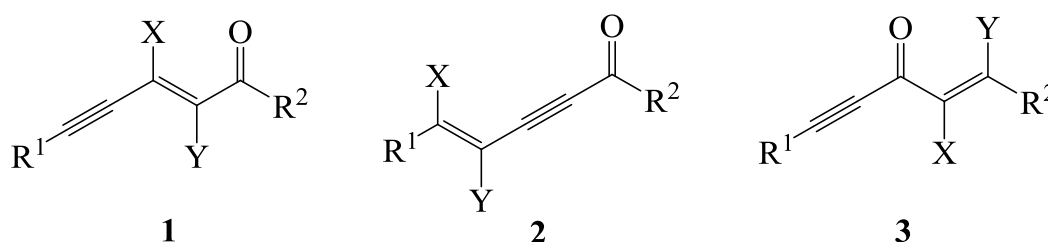
**Личный вклад диссертанта.** Представленные в диссертационной работе результаты получены автором самостоятельно или совместно с соавторами опубликованных работ. Автором была обобщена и проанализирована литература по теме диссертации. Автор лично принимал непосредственное участие в подготовке и постановке лабораторных экспериментов, анализировал и обобщал полученные результаты, производил необходимые расчеты и сформулировал выводы.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, выводов и списка цитируемой литературы. Материал изложен на 113 страницах, содержит 84 схемы, 14 рисунков, 11 таблиц, и библиографию из 91 наименования.

## 1. Литературный обзор

В рамках данного обзора будут рассмотрены структуры, содержащие 2-ен-4-ин-1-оновый, 4-ен-2-ин-1-оновый (линейно-сопряженные еиноны (1) и (2)) и пент-1-ен-4-ин-3-оновый (кросс-сопряженные еиноны (3)) билдинг блоки (схема 1). Рассматриваются некоторые предпочтительные для технологического оформления способы синтеза, реакций нуклеофильного присоединения, циклоконденсации и циклоприсоединения винилацетиленовых кетонов.

Схема 1



### 1.1. Синтез еинонов

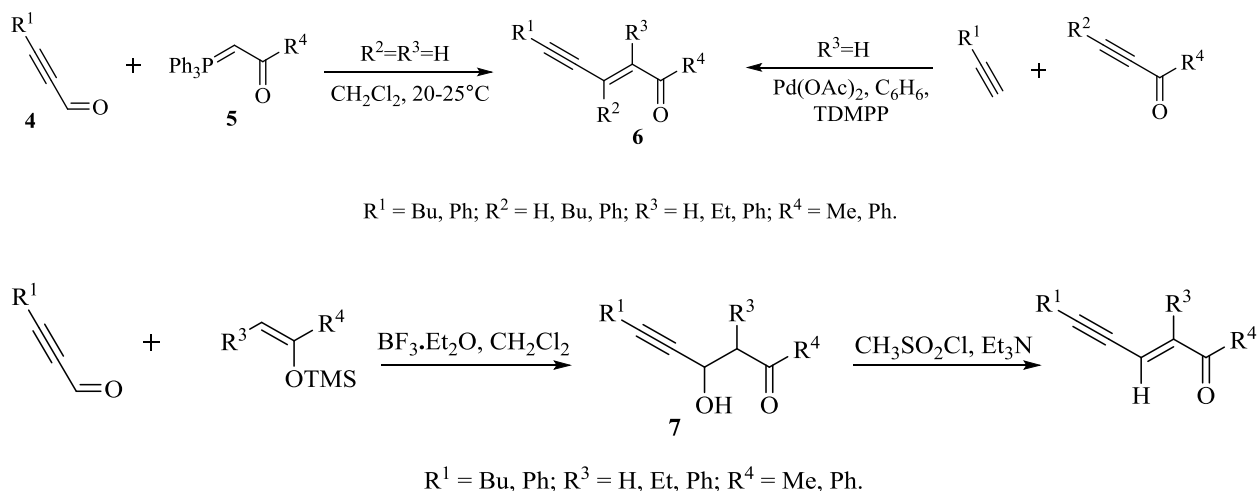
#### 1.1.1. Синтез линейно-сопряженных еиновых кетонов

В работе [1] описаны несколько вариантов синтеза линейно-сопряженных еиновых кетонов, каждый из которых будет зависеть от вводимого заместителя при двойной связи. Как показано на схеме 2, линейно-сопряженные еиноны **6**, без заместителей при кратных связях ( $R^2=R^3=H$ ), могут быть получены по реакции реагентов Виттига **5** с пропаргиловыми альдегидами **4** в очень мягких условиях ( $CH_2Cl_2$  20-25 °C) с выходами, достигающими 82%. Недостатком именно этого пути является необходимость очистки продукта от побочно образующегося трифенилфосфиноксида и его дальнейшая утилизация.

В этой же работе рассмотрен способ Pd-катализируемого кросс-сочетания терминальных ацетиленов. Этот метод мало подходит для промышленного применения в следствии ряда причин: низкий выход целевых продуктов (40%), необходимость очистки продукта от катализатора, высокая

цена на катализатор, установка дополнительных блоков по регенерации сырьевых компонентов для возврата их в производственный цикл.

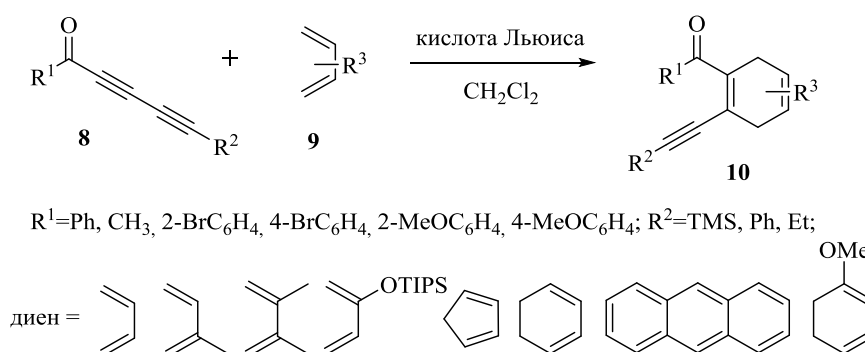
**Схема 2**



И наконец, эти же авторы предлагают вариант получения енинонов (выходом до 64%), замещенных в  $\alpha$ -положении двойной связи, через стадию формирования гидрокси-кетона **7** с последующей дегидратацией.

Линейно-сопряженные ениновые кетоны могут быть получены по реакции Дильса-Альдера диацетиленовых кетонов **8** с диенами **9** (схема 3) [2]. Катализатором данной реакции выступают кислоты Льюиса ( $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{EtAlCl}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{VBr}_3$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ), причем наибольший выход енинона (88%) достигается с использованием  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ . Применение более доступных и дешевых катализаторов ( $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{FeCl}_3$  и  $\text{ZnCl}_2$ ) не приводит к образованию целевых енинонов.

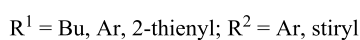
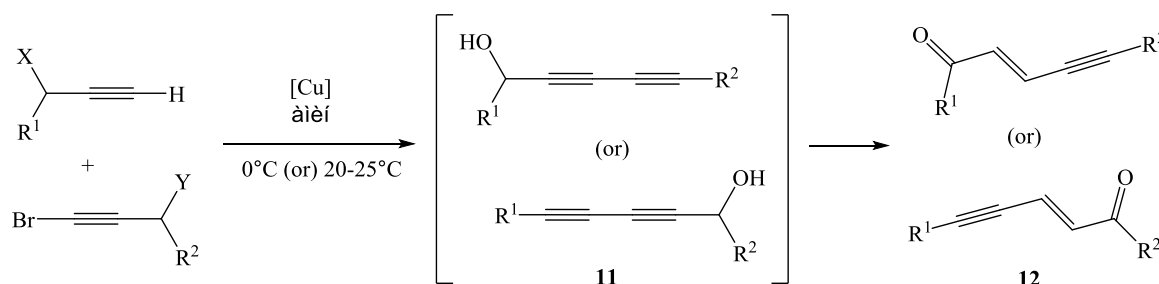
**Схема 3**



Авторами данной работы было установлено, что во всех случаях местом атаки реагента является только ближайшая к карбонильной группе тройная связь (более электрон-дефицитная), что, несомненно, является достоинством этого метода. Однако, нельзя не отметить, что данным методом могут быть получены енионы **10** только с эндо-циклической двойной связью, что сужает границы применения метода.

Линейно-сопряженные винулацетиленовые кетоны **12** можно синтезировать по аналогии с реакцией Кадио-Ходкевича из бромзамещенного и монозамещенного ацетиленов (схема 4) [3]. Эти реакции катализируются комплексом [CuCl-основание], наиболее эффективным из которых оказался пиперидин – CuCl. В тех случаях, когда в качестве основания выступает Py, Et<sub>3</sub>N, *i*Pr<sub>2</sub>NH, *n*-BuNH<sub>2</sub> наблюдалось образование смеси *E*-/*Z*-изомеров. Установлено, что во всех описанных случаях реакция идет через промежуточное образование диацетиленовых спиртов **11** (схема 4). Однако, существенным недостатком для промышленной реализации этого процесса будет необходимость в разделении образующихся изомерных (R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>) енионов **12**.

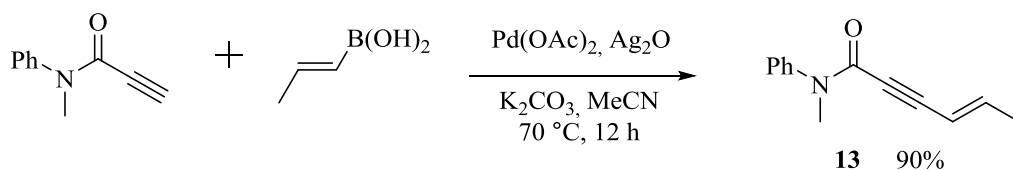
Схема 4



Каталитическое кросс-сочетание терминального алкинона с пропенилбороновой кислотой с образованием линейно-сопряженного енинона возможно в присутствии Pd(OAc)<sub>2</sub> и Ag<sub>2</sub>O [4]. Реакция протекает при нагревании в течение 12 часов в ацетонитриле с выходом енинионов **13** около 90% (схема 5). Достоинствами данного процесса являются не только высокий

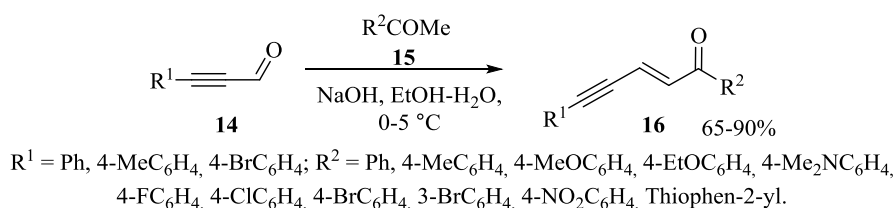
выход и селективность образования целевых продуктов, но и простота технологического оформления, так как все основные стадии можно проводить в одном реакторе. Существенными недостатками для промышленного процесса остаются токсичность исходных реагентов и катализаторов, высокая стоимость катализатора и отсутствие данных о возможности их регенерации и возвращению в цикл.

Схема 5



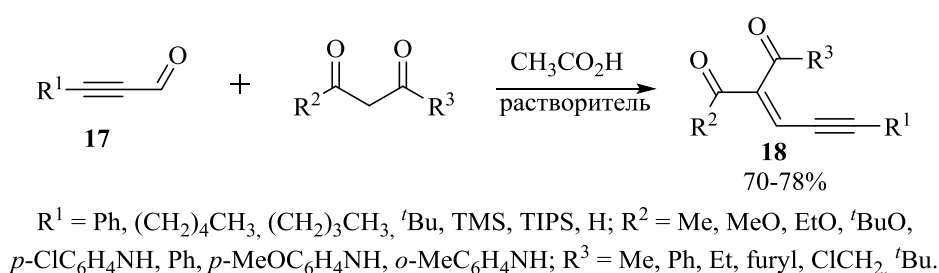
Реакцию получения линейно-сопряженных енинонов можно проводить в условиях щелочного катализа (в условиях конденсации Кляйзена-Шмидта) арилпропиналей **14** с ацетофенонами **15** в смеси растворителей этанол-вода [5]. Авторами данной работы подобрано такое соотношение растворителей, при котором целевые ениноны **16**, лабильные в щелочной среде, выводятся из реакции в виде кристаллического осадка, а исходные реагенты остаются в растворе, что позволяет получать целевые продукты с выходами 65-90% (схема 6). Данный метод хорошо масштабируется и позволяет получать ениноны **16** в мультиграммовых количествах, что, несомненно, является положительным аспектом для его промышленной реализации. Еще одним достоинством является коммерческая доступность исходных реагентов и растворителей, их не высокая цена и простота в технологическом оформлении. Данную реакцию можно вести в условиях кислотного катализа (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в AcOH), но это целесообразно только при использовании 4-нитроацетофенона.

Схема 6



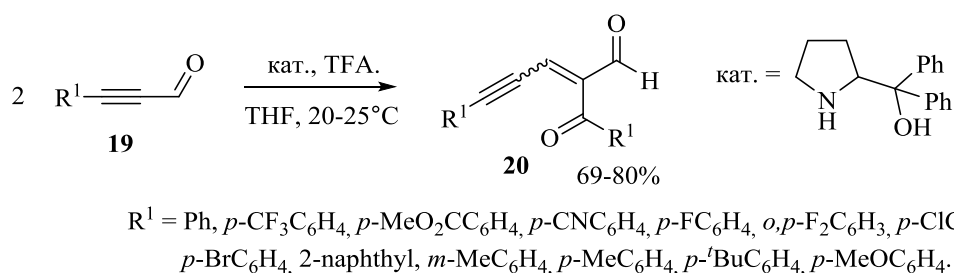
Винилацетиленовые дикетоны и кетозфиры **18** могут быть получены конденсацией 1,3-дикарбонильных соединений с арил- и алкилпропиналями **17** [6,7] с хорошими выходами (70-78%). Данная реакция может протекать как при кипячении исходных реагентов, так и при комнатной температуре при более длительной выдержке. Катализатором данного процесса служит уксусная кислота, а в качестве растворителя могут использоваться  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{CH}_3\text{OH}$  (схема 7).

Схема 7



Кетоальдегиды **20** могут быть также получены автоконденсацией пропиналей **19** (с выходом 69-80%) [8], в качестве катализатора которой выступает дифенил-*L*-пролинол (схема 8), а растворителем является ТГФ.

Схема 8

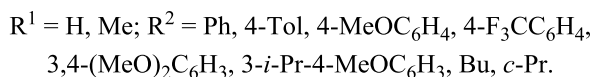
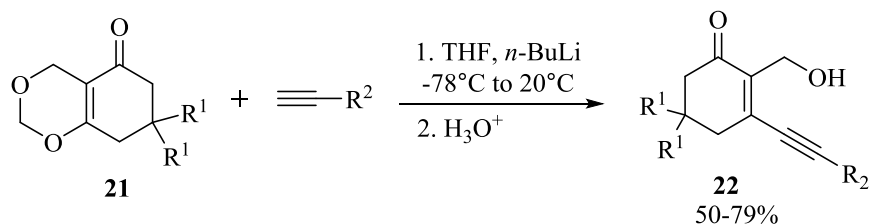


Оба описанных метода могут быть привлекательны за счет простоты технологического оформления процесса, хороших выходов целевых продуктов и доступности исходных реагентов.

Линейно-сопряженные ениноны **22** с выходами 50-79% могут быть получены обработкой 7,8-дигидро-4*H*-бензо[*d*][1,3]диоксин-5(6*H*)-онов **21** ацетиленидом лития, полученного *in situ* в тетрагидрофуране в диапазоне температур от  $-78^\circ\text{C}$  до  $20^\circ\text{C}$  (схема 9) [9].



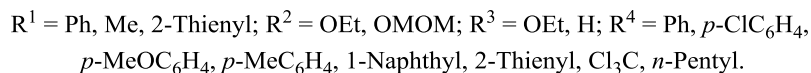
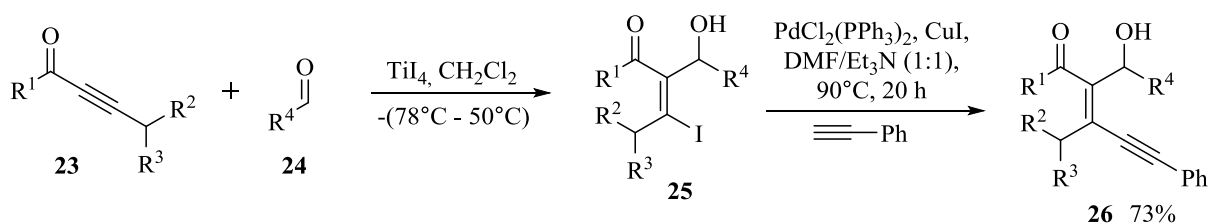
## Схема 9



В этом случае промышленную реализацию усложняют: низкие температурные интервалы процесса (подбор дорогостоящих хладагентов) и работа с очень реакционноспособными литий-органическими производным, что требует дополнительной глубокой очистки и осушки исходных реагентов и растворителя, а также работы в инертной атмосфере.

Еще одним способом образования 2-гидроксиметиленинонов **26** является двух стадийный синтез из алкинона **23** альдегида **24** (схема 10). Первоначальная реакция йодирования протекает при пониженной температуре дает винилиодид **25**, который в последствие вводят в реакцию с фенилацетиленом в присутствии палладиевого катализатора [10,11]. Выход целевых продуктов при этом составляет 73 %.

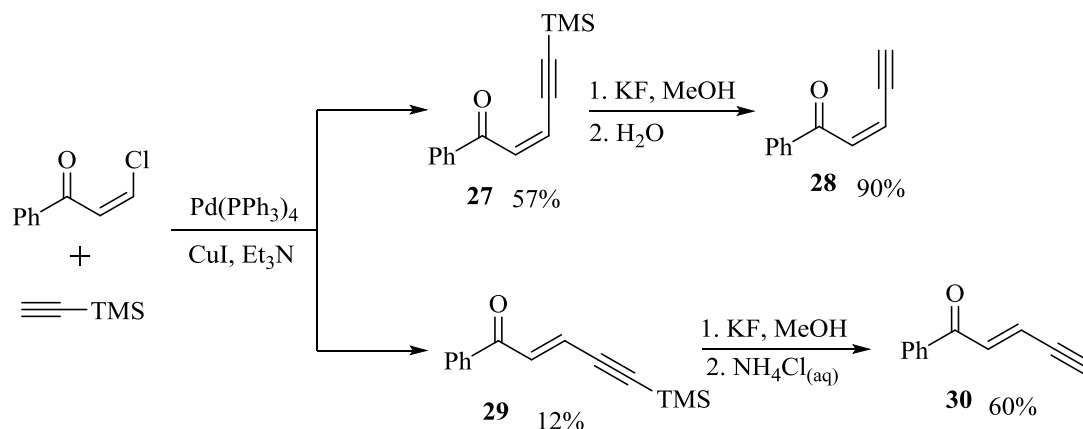
## Схема 10



Катализируемое комплексами палладия кросс-сочетание по реакции Соногаширы с получением енинонов **28**, **30** показано авторами статьи [12]. Здесь описано взаимодействие 3-хлор-*цис*-2-пропен-1-она с триметилсилилацетиленом приводящее к образованию смеси *цис*-, *транс*-изомеров 1-фенил-5-триметилсиллил-2-пентен-4-ин-1-она **27**, **29** (схема 11).

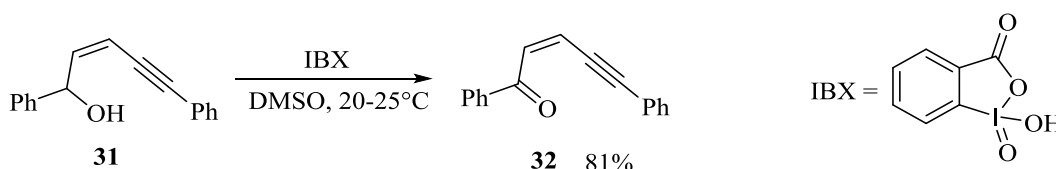
Выделенные с помощью колоночной хроматографии триметилсилилениноны **27** и **29** далее подвергались обработке фторидом калия, для удаления TMS-группы. Существенным недостатком данного метода является необходимость хроматографического разделения образующейся смеси изомеров, их низкий выход и применение дорогостоящего катализатора.

Схема 11



Линейно-сопряженный енинон **32** с выходом 81% может быть получен реакцией окисления соответствующего карбинола **31** под действием 2-йодоксибензойной кислоты в диметилсульфоксиде (схема 12) [13].

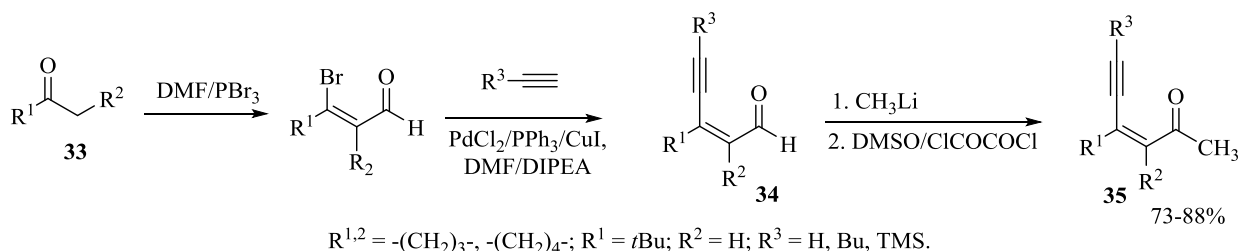
Схема 12



Последний рассмотренный нами способ синтеза винулацетиленовых кетонов описан авторами статьи [14]. Кетон **33** реагирует с  $\text{PBr}_3$  в ДМФА с образованием производного  $\beta$ -броменаля, последующее палладий катализируемое алкинирование которого приводит к образованию альдегида **34**. Полученный альдегид обрабатывают метил-литием с образованием кетона **35**, выход которого составляет 73-88% (схема 13). В этом случае промышленная реализация данного процесса, помимо высокой стоимости исходных реагентов и катализаторов, будет осложнена большим

количеством промежуточных стадий, и удорожанием технологического оформления процесса.

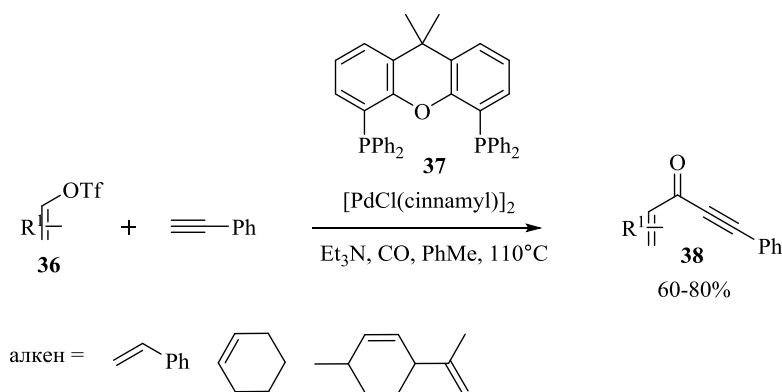
Схема 13



### 1.1.2. Синтез кросс-сопряженных ениновых кетонов

Наиболее широко распространенным способом синтеза кросс-сопряженных ениновых кетонов **38** являются реакции хлорангидридов ненасыщенных кислот и их аналогов с алкинами с применением различных катализаторов. Так ениноны **38** получали путем Pd-катализируемой реакции карбонилирования с использованием винилтрифалата **36** и фенилацетилена при кипячении в толуоле в присутствии  $Et_3N$  (схема 14) [15,16]. Наибольшие выходы (60-80%) целевого продукта достигались при сочетании палладиевого катализатора с ксантфосом **37** в соотношении 1:2.

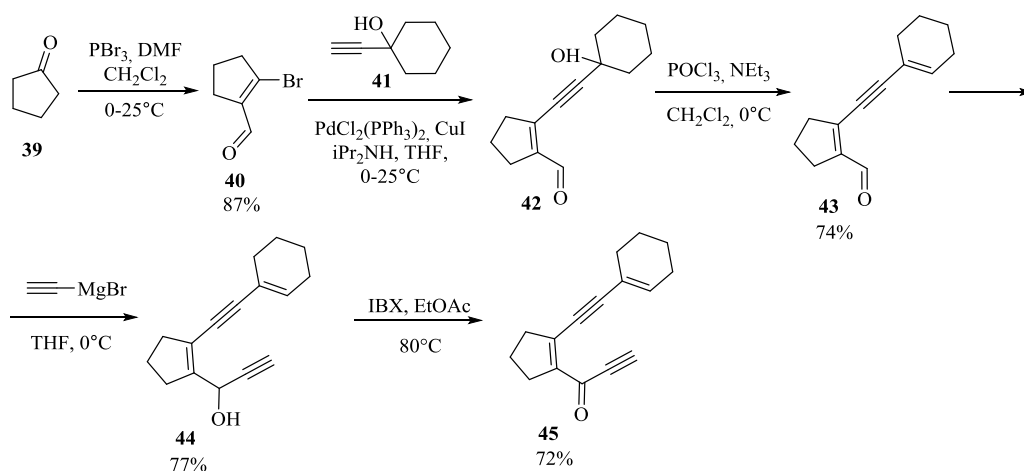
Схема 14



Ениноны **45** с эндоциклической двойной связью могут быть получены через ступенчатый многостадийный синтез с использованием циклопентанона (схема 15) [17]. На первой стадии циклопентанон **39** обрабатывают  $PBr_3$  с диметилформамидом в  $CH_2Cl_2$  при  $0^\circ C$  с получением циклического

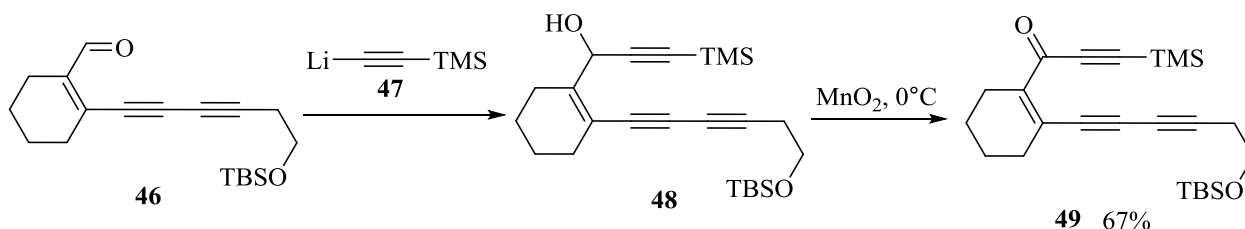
2-броменаля **40** с выходом 87%. Дальнейшее кросс-сочетание по реакции Соногаширы соединения **40** с замещенным пропаргиловым спиртом **41** протекает в присутствии  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  и  $\text{CuI}$  в ТГФ при температуре от 0 до  $25^\circ\text{C}$  с образованием линейно-сопряженного альдегида **42**, последующая дегидратация которого под действием  $\text{POCl}_3$  и триэтиламина дает ениналь **43** с хорошим выходом (74%). Полученный альдегид **43** обрабатывают этилмагнилийбромидом в ТГФ, что приводит к образованию пропаргилового спирта **44** с 77% выходом, дальнейшее окисление которого 2-йодоксибензойной кислотой (IBX) при  $80^\circ\text{C}$  в EtOAc дает целевой енинон **45** (выход 72%).

Схема 15



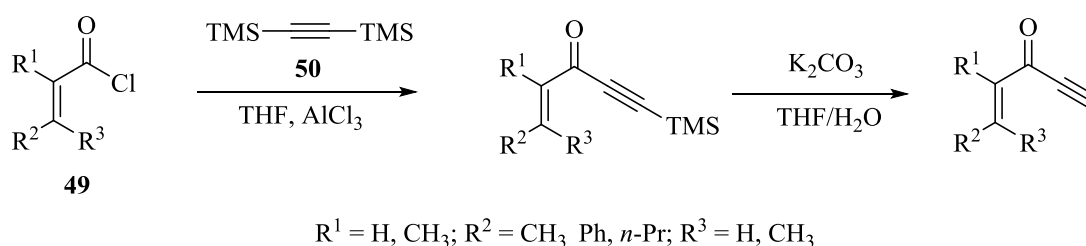
Схожий подход был применён авторами работы [18]. В данном случае альдегид **46** обрабатывали триметилсилилацетиленидом лития **47** в ТГФ с получением соответствующего спирта **48**, который путем окисления диоксидом марганца при  $0^\circ\text{C}$  превращали в целевой кетон **49** с выходом 67% (схема 16).

Схема 16



Один из способов синтеза кросс-винилацетиленовых кетонов с терминальной тройной связью с использованием хлорангидридов **49** и дитриметилсилилацетилена **50** в условиях реакции Фриделя-Крафтса рассмотрен в работе [19] (схема 17). Авторами продемонстрирована возможность получения кетонов с различной вариацией заместителей при кратных связях.

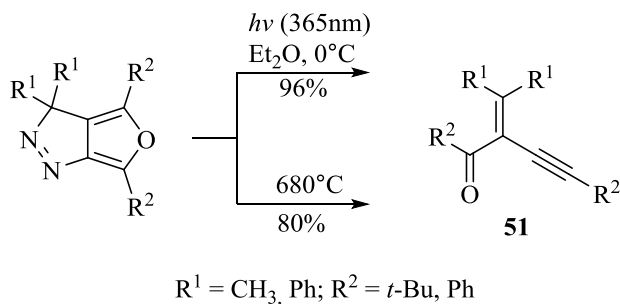
**Схема 17**



Все вышеописанные методы объединяет ряд существенных недостатков, а именно: умеренный выход целевых продуктов, высокая цена и токсичность применяемых катализаторов и реагентов, необходимость глубокой очистки и осушки применяемых реагентов, их коррозионная активность, большое количество промежуточных стадий, что осложняет как аппаратное оформление процессов, так и технологический и аналитический контроль стадий.

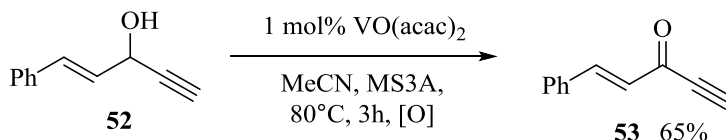
Еще один метод синтеза кросс-сопряженных енинонов описан в работе [20]. Здесь фуран-пиразолы путем фотохимической реакции разложения фуранового цикла превращали в ениноны с выходом до 96%. Еще один путь синтеза енинонов **51** из фуран-пиразолов – это, как утверждают авторы работы [20], их вакуумный пиролиз при аномально-высокой температуре 680°C (схема 18). Несомненным достоинством данного метода является почти количественный выход целевых продуктов, а к недостаткам можно отнести большие энергозатраты и сложное аппаратное оформление.

## Схема 18



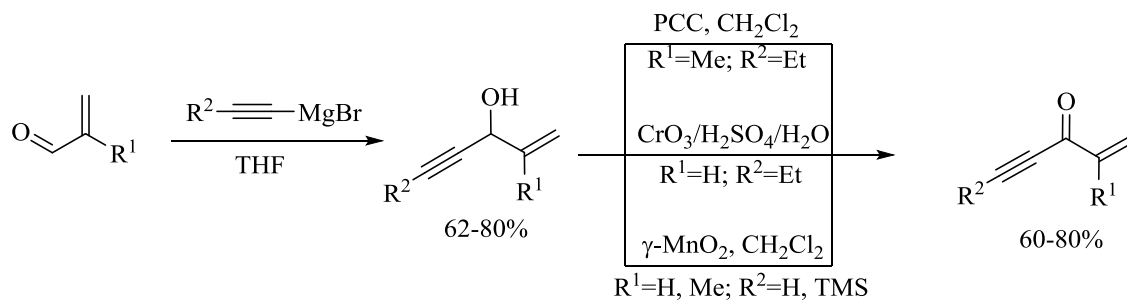
Вполне закономерно, что ениновые спирты **52** могут быть успешно использованы как субстраты в синтезе винилацетиленовых кетонов **53**, путем каталитического окисления соединениями переходных металлов. Так авторами [21] была выбрана каталитическая система, состоящая из оксиацетилацетоната ванадия  $[\text{VO}(\text{acac})_2]$  и 3 Å молекулярных сит (MS3A) в ацетонитриле, для окисления пропаргильных спиртов **52** до соответствующих карбонильных соединений в атмосфере кислорода с выходом целевых продуктов достигающих 65% (схема 19).

## Схема 19



Помимо комплексов переходных металлов в качестве катализаторов окисления могут быть использованы стандартные окислители, такие как хлорхромат пиридиния (PCC), реактив Джонса и активный диоксид марганца [22]. Стоит отметить, что PCC проявляет окислительную способность только в отношении енинола (получен по известному методу [22], схема 20), замещенного со стороны двойной связи, в отличие от реактива Джонса [22]. Диоксид марганца в свою очередь является универсальным (схема 20). Полученные кетоны в дальнейшем могут применяться в синтезе *dihydrojasmon* – душистое вещество, используемое в парфюмерии [22].

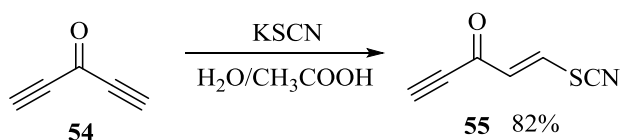
## Схема 20



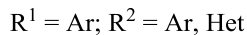
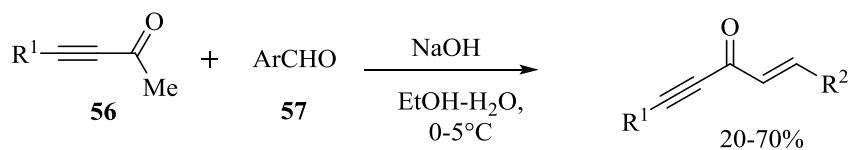
Представленные методы кажутся для нас наиболее перспективными по целому ряду причин: высокие выходы целевого продукта, доступность реагентов и растворителей, широкий спектр относительно недорогих катализаторов, несложное аппаратное оформление.

Наконец кросс-сопряженные енионы можно получать путем присоединения к их диацетиленовым аналогам различных нуклеофилов. Так диацетиленовый кетон **54** может быть легко превращен в соответствующее винилацетиленовое производное **55**, путем присоединения роданид-иона с выходом 82% (схема 21) [23].

## Схема 21



И наконец в синтезе (*E*)-изомеров кросс-сопряженных енионов успешно применяют альдольно-кетоновую конденсацию этинилметилкетонов **56** с ароматическими и гетероароматическими альдегидами **57** с выходами целевых продуктов до 70% (схема 22) [26]. В целом условия и аппаратное оформление будут аналогичны синтезу линейно-сопряженных енионов **16** описанных выше на схеме 6 [5].



Таким образом были рассмотрены методы синтеза винилацетиленовых линейно- и кросс-сопряженных енинонов и выбраны наиболее перспективные пути их получения для проработки и расчёта опытно-промышленной установки.

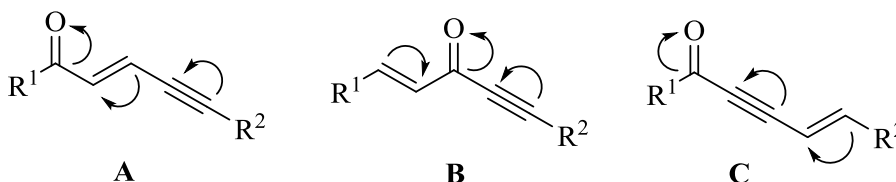
## 1.2. Химические превращения линейно- и кросс-сопряженных енинонов

В данном разделе будут рассмотрены пути модификации линейно и кросс-сопряженных винилацетиленовых кетонов под действием моно- и бинуклеофильных реагентов, а также 1,3-диполей.

### 1.2.1. Нуклеофильные реакции сопряженных енинонов

Наличие в составе ненасыщенных соединений электроноакцепторной карбонильной группы значительно облегчает атаку нуклеофильных реагентов. В структуре винилацетиленовой пентады возможны три варианта взаимного расположения кратных связей соответствующее линейно – (А, С) и кросс – сопряженным (В) енинам [24,25] (схема 23).

Схема 23



Свойства активированных кратных связей обуславливают повышенную реакционную способность представленных енинонов по отношению к нуклеофильным реагентам. Однако именно полицентровый характер, представленных соединений, создает определенные сложности для



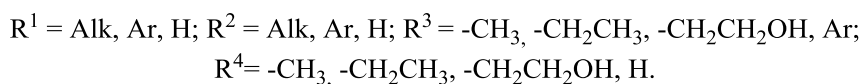
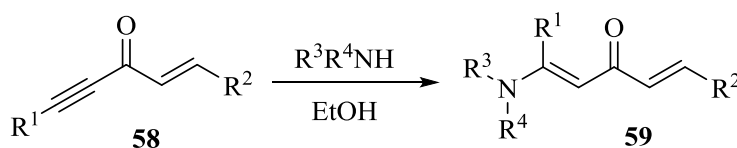
направленного синтеза продуктов присоединения и гетероциклизации под действием нуклеофилов. В частности, на позиционную селективность таких взаимодействий ключевое влияние оказывают: природа заместителей, взаимное расположение кратных связей, природа реагента и условия проведения процесса.

### 1.2.1.1. Взаимодействие кросс-сопряженных енинонов с *N*-нуклеофилами

Взаимодействие с *N*-нуклеофилами кросс-сопряженных енинонов (**В**) протекает в первую очередь по ацетиленовому фрагменту, то есть в этом случае тройная связь, непосредственно сопряженная с карбонильной группой, оказывается более активна чем двойная.

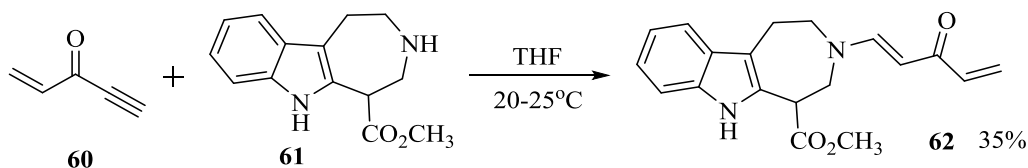
Ениноны **58** легко вступают в реакцию с первичными [26] и вторичными аминами [27-29] при нагревании в этиловом спирте. Здесь важно будет отметить, что независимо от природы заместителей  $R^1$  и  $R^2 = H, Alk$  и  $Ar$  образуются исключительно аддукты присоединения по тройной связи – енамины **59**, с выходами 60–89% (схема 24). Во всех работах отмечалось, что дальнейшего присоединения второй молекулы амина не наблюдалось даже при увеличении мольного соотношения (в сторону избытка реагента) и времени реакции.

Схема 24



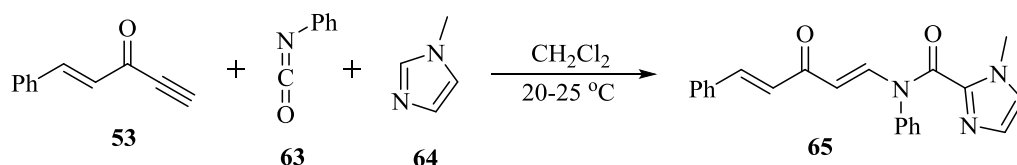
Взаимодействие пент-1-ен-4-ин-3-она **60** с индолазепином **61** протекает по тройной связи аналогично предыдущим случаям [26-29]. Реакцию проводили в ТГФ при комнатной температуре в течение 1 ч, при мольном соотношении реагентов 1:1. Выход енамина **62** после очистки колоночной хроматографии на силикагеле составил 35% (схема 25).

## Схема 25



Авторами работы [30] описана реакция енинона **53** в трехкомпонентном синтезе аминодиенового кетона **65**. Взаимодействие кетона **53** с фенилизотиоцианатом **63** и имидазолом **64** проводилось при комнатной температуре в дихлорметане, выход аддукта **65** составил 74%. Наиболее реакционноспособной в данном случае так же оказалась незамещенная тройная связь (схема 26).

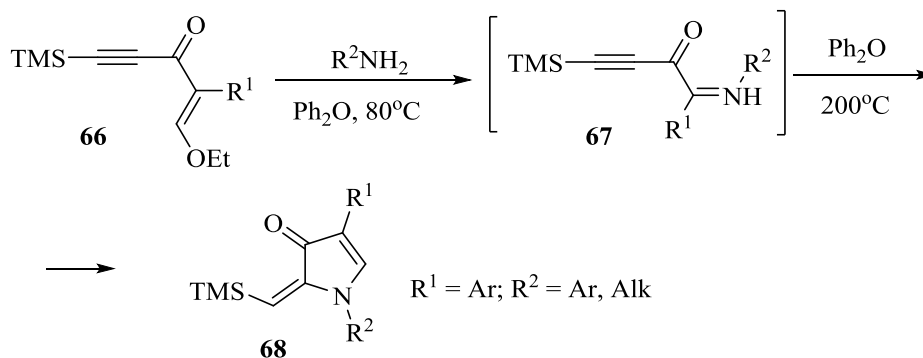
## Схема 26



Из приведенных литературных примеров напрашиваются несколько выводов: стерическая загруженность кратных связей ( $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$ ) исходного кетона и нуклеофильность используемого амина не оказывает существенного влияния на селективность присоединения первичных и вторичных аминов к кросс-сопряженным. Однако несмотря на это в литературе встречаются работы по присоединению аминов по двойной связи кросс-сопряженных енинонов. В тех случаях, когда в структуре исходного кетона имеется заместитель при кратной связи в виде легко-отщепляемой группы, реакция протекает по совершенно иному направлению.

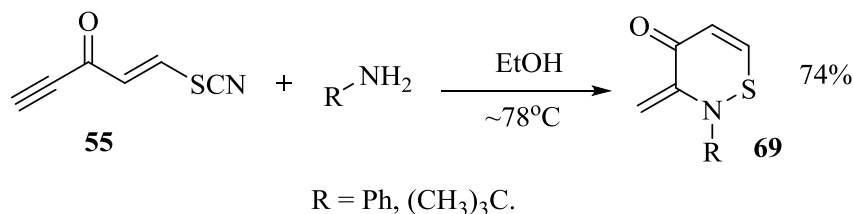
Так, авторами работы [31] установлено, что енинон **66** взаимодействует с первичными аминами через стадию замещения этокси-группы с образованием имина **67**. Дальнейшее нагревание образующегося промежуточного аддукта **67** в дифениловом эфире до  $200^\circ\text{C}$  приводит к внутримолекулярной циклизации до производных пиррол-3-она **68** с выходами 62–90% (схема 27).

Схема 27



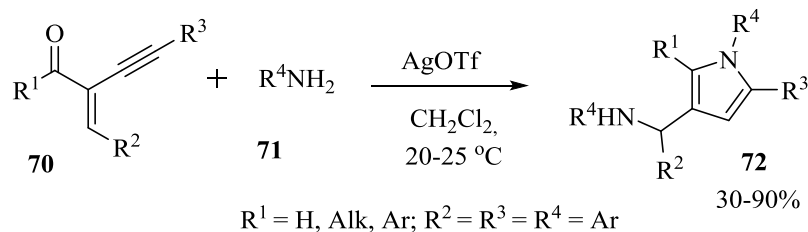
Кросс-сопряженный енинон с тиоцианатной группой **55** взаимодействует с анилином и трет-бутиламином с образованием 1,2-тиазинов **69**. Реакцию проводят при кипячении в этаноле (схема 28) [23].

Схема 28



Кросс-сопряженные ениноны типа **70** реагируют с первичными аминами и могут успешно применяться для синтеза 1,2,4-тризамещенных и 1,2,4,5-тетразамещенных пирролов **72** [32]. Реакцию проводили при мольной соотношении исходных енинон **70** : амин **71** – 1 : 2,2 в дихлорметане при комнатной температуре, в присутствии AgOTf (схема 29). Здесь важно отметить, что в этих случаях реакция не останавливается на стадии образования моно-аддукта и протекает по обеим связям. Использование в качестве нуклеофилов ариламинов дает пирролы с умеренным и отличным выходами (30-90%), в отличие от алифатических аминов, применение которых дает лишь следы целевого продукта.

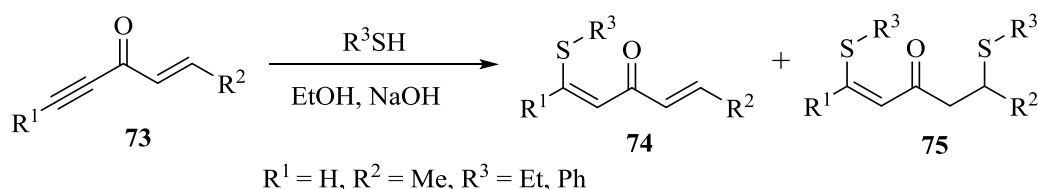
Схема 29



### 1.2.1.2. Взаимодействие кросс-сопряженных енинонов с *S*-нуклеофилами

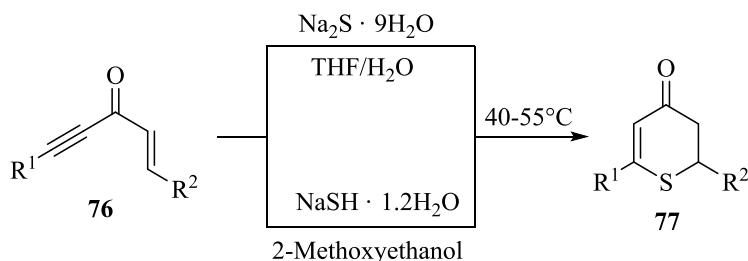
Нуклеофильное присоединение алифатических и ароматических тиолов к кросс-сопряженным енинонам происходит аналогично аминам, т.е. по тройной связи. Тиофенол [33, 34] и этантиол [29] реагируют с енинонами **73** при комнатной температуре в спирте без катализатора или в условиях катализа основаниями ( $\text{Et}_3\text{N}$ , алкоголяты). При этом сначала получают 1,4-диеновые кетосульфиды **74**, а при использовании избытка реагента наблюдается образование продукта более глубокого тиолирования **75** [29] (схема 30).

Схема 30



Присоединение *S*-нуклеофилов по обеим кратным углерод-углеродным связям ениновой пентады может служить удобным способом синтеза серосодержащих гетероциклов. Взаимодействие енинонов **76** с  $\text{Na}_2\text{S}$  в смеси ТГФ-вода или с  $\text{NaSH}$  в 2-метоксиэтаноле приводит к получению 2,3-дигидропирантио-4-онов **77**, выход которых варьируется в широком диапазоне (8–96%) в зависимости от заместителей  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  [35, 36] (схема 31).

Схема 31

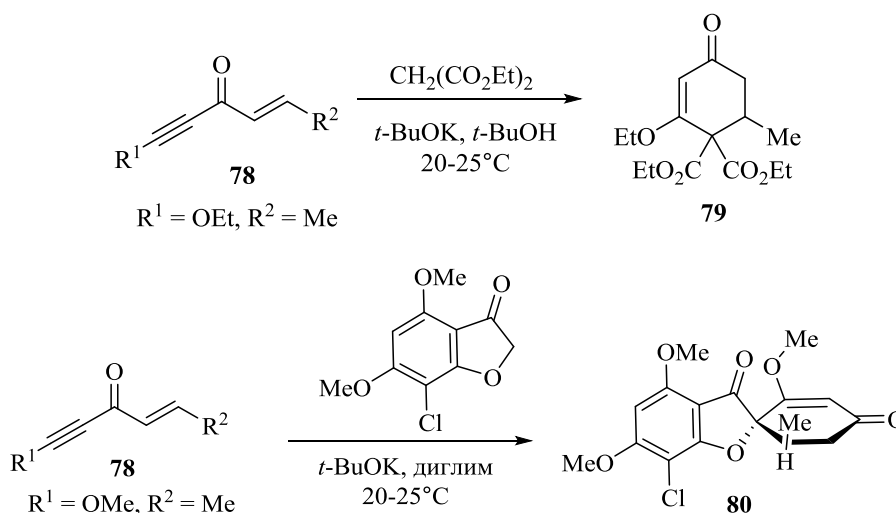


$\text{R}^2 = \text{Ph}, \text{R}^1 = \text{Ph}, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3\text{-EtO-}4\text{-MeOC}_6\text{H}_3, 2\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 2,4\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{thiophen-}2\text{-yl}, \text{pyridin-}2\text{-yl}, t\text{-Bu}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^1 = 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3\text{-EtO-}4\text{-MeOC}_6\text{H}_3, 2,4\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3$

### 1.2.1.3. Взаимодействие кросс-сопряженных енинонов с C-нуклеофилами и электрофилами

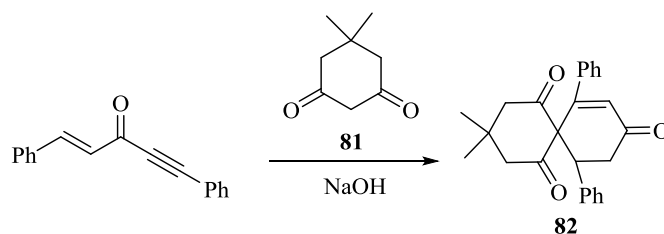
Реакции кросс-сопряженных енинонов с C-нуклеофилами могут успешно применяться в синтезе сложных карбоциклических гетероциклов. К примеру, [37] в условиях реакции Михаэля кросс-сопряженный кетоэфир **78** с диэтилмалонатом в присутствии *t*-BuOK в *трет*-бутаноле реагирует по обеим кратным связям с образованием циклогексенона **79** (схема 32). Данный подход в дальнейшем лег в основу получения антибиотика *dl*-griseofulvin **80** [37].

Схема 32



Реакция 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она с димедоном **81** приводит к спиро[5.5]ундец-7-еновому производному **82** [38] (схема 33).

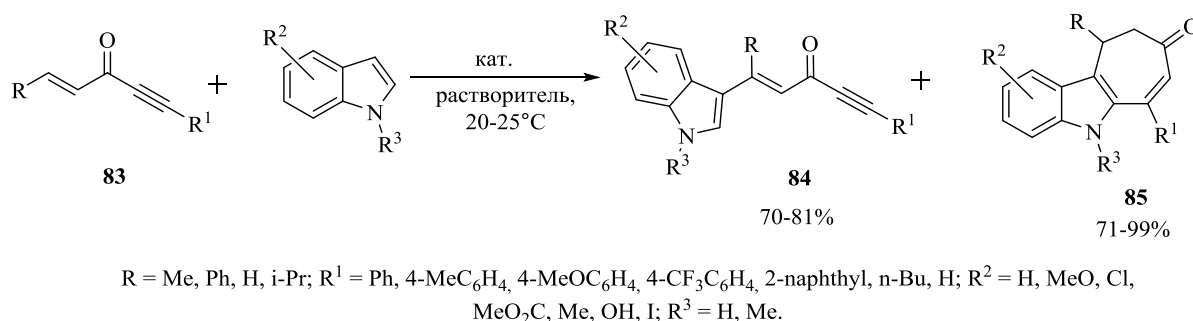
Схема 33



Реакция енинонов **83** с индолом в условиях *CN*-активации протекает по двойной связи и с циклоконденсацией с участием тройной связи (схема 34) [39]. При проведении реакции в ДХМ в присутствии кислот Бренстеда и Льюиса (2,4-динитробензолсульфовая кислота,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{PtCl}_2$ ,

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ ) основным является продукт присоединения по двойной связи **84**. Селективное образование аннелированного инола **85** происходило при смене растворителя и катализатора на ацетонитрил и  $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , соответственно. Реакцию проводили при комнатной температуре. Введение в структуру реагентов электронно-донорных и акцепторных заместителей не оказало значительного влияния на выход целевого продукта **85**. Такие трициклические индольные структуры обладают биологической активностью и могут выступать в качестве ингибиторов киназы *Aurora*.

Схема 34

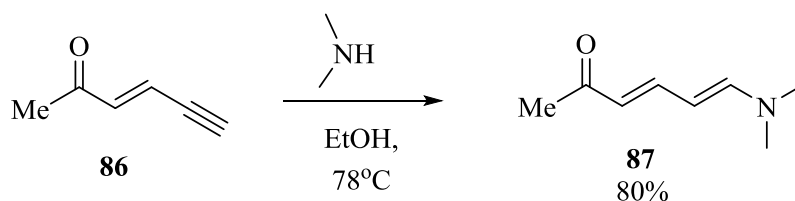


#### 1.2.1.4. Реакции линейно-сопряженных енинонов с N-нуклеофилами

В отличие от кросс-сопряженных енинонов нуклеофильное присоединение аминов и тиолов к енинонам типа **A** до недавнего времени было мало изученным вопросом.

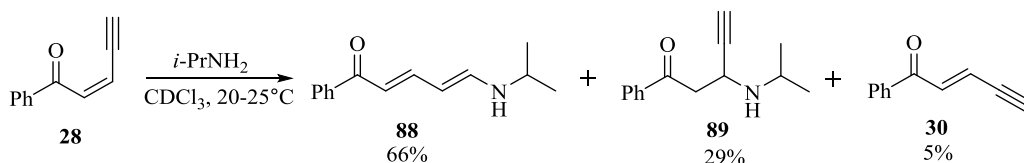
Так, ранее сообщалось, что в реакции линейно-сопряженных енинонов с вторичными аминами наблюдается селективное присоединение по ацетиленовой связи гексен-3-ин-5-она-2 **86** диметиламина в этиловом спирте с образованием индивидуального *E,E*-6-диметиламиногексадиен-3,5-она-2 **87** с выходом 80% (схема 35) [40].

Схема 35



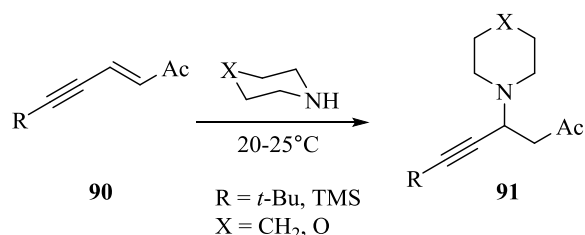
Позднее авторами [12] методом ЯМР изучена реакция (*Z*)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она **28** с 2-аминопропаном в дейтерированном хлороформе (CDCl<sub>3</sub>) (схема 36). Взаимодействие исходных реагентов гладко протекает при комнатной температуре с образованием аддуктов **88** и **89** в соотношении 1 : 2.3. Важно отметить, что в реакционной смеси был обнаружен (около 5%) продукт изомеризации **30** исходного енинона.

Схема 36



Взаимодействие кетонов **90**, имеющих стерически затрудненную тройную связь, с вторичными аминами (морфолином и пиперидином) протекает по двойной связи с образованием продуктов **91** (схема 37). Реакция идет при комнатной температуре без растворителя [41].

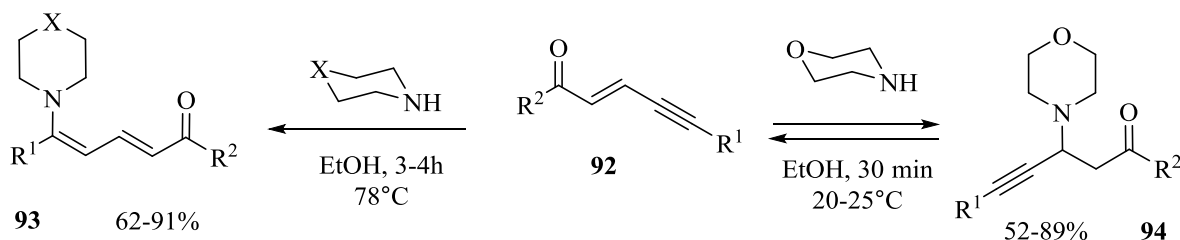
Схема 37



Более подробно изучены реакции енинионов **92** с вторичными аминами в работах [42-44]. В зависимости от условий проведения процесса, заместителей в положениях 1 и 5, от природы взятого амина (пипереазин [42], морфолин, пиперидин [43], диэтаноламин [44]), наблюдалось образование 2,3-, так и 4,5-аддуктов присоединения по кратным связям. При продолжительном нагревании исходного енинона **92** с вторичными аминами образуются продукты необратимого присоединения по тройной связи – то есть пент-2,4-диен-1-оны **93** (схема 38). Однако в более мягких условиях с этими же аминами могут быть синтезированы продукты присоединения по двойной связи **94** енинонов **92**. Экспериментально доказано [45], что продукты **94** при

продолжительном нагревании изомеризируются в аминодиеновые кетоны **93**. Авторы объясняют это тем, что нуклеофильное присоединение амина по двойной связи является обратимым (кинетически – контролируемым) процессом, а присоединение по тройной связи линейно-сопряженного винилацетиленового кетона протекает необратимо (термодинамически – контролируемо).

Схема 38



**94** R<sup>1</sup> = Ph R<sup>2</sup> = Ph; 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**93** (X = CH<sub>2</sub>) R<sup>1</sup> = Ph R<sup>2</sup> = Ph; Ph 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

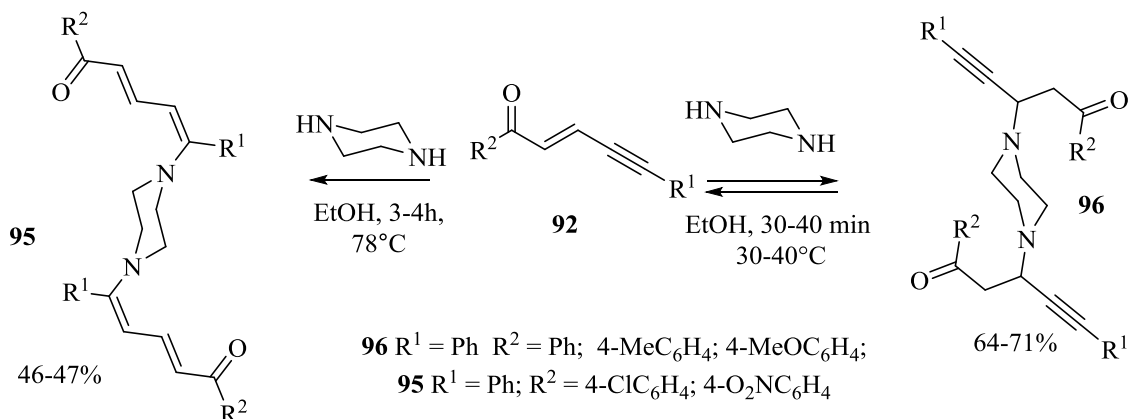
**93** (X = O) R<sup>1</sup> = Ph R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> = Ph R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

Направленность таких взаимодействий может варьироваться природой применяемого заместителя R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>. Взаимодействие кетона **92** с пиперазином [42] приводит к образованию как ацетиленовых **96** так и диеновых **95** бис-аддуктов. В случае, когда в арильных кольцах в заместителях R<sup>2</sup> присутствуют электронодонорные группы (R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,) при непродолжительном нагревании реагентов в этаноле образуются аддукты **96**. Однако если у енинона **92** в качестве заместителя будет выступать электроноакцепторная группа (R<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,) при более продолжительном нагревании образуются – бис-аддукты по тройной связи **95** (схема 39). Равновесие **92** ⇌ **96** для енинонов, имеющих донорные заместители в Ar<sup>2</sup>, в большей степени смещено в сторону образования ограниченно растворимого в реакционной смеси аддукта **96**, и процесс останавливается на данной стадии. В енинонах, содержащих электроноакцепторные заместителями, тройная связь более реакционноспособна для образования диеновых аддуктов **95** в условиях более длительного кипячения в EtOH.

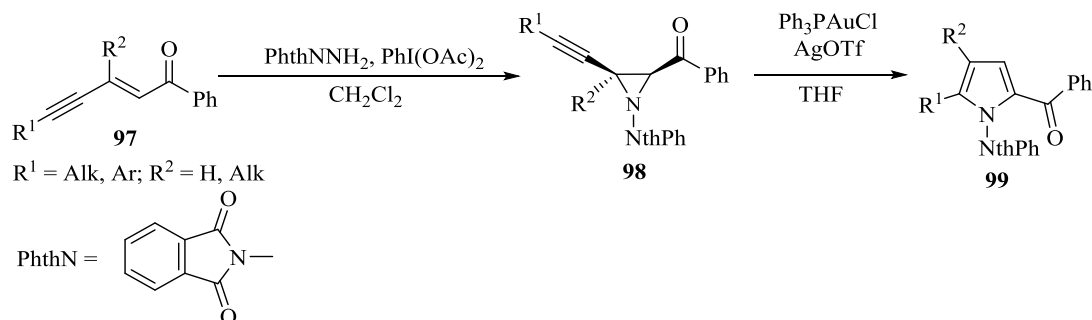


Схема 39



(*Z*)-1,5-Дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он **97** под действием *N*-аминофталимида и диацетата йодбензола в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при комнатной температуре циклизуется в ацетиленовое производное азиридина **98** с выходом 41–85% (схема 40). Дальнейшее расширение цикла азиридина **98** в присутствии комплексного соединения золота может рассматриваться как новый подход к синтезу биологически активных производных пиррола **99** выход которых составляет 39–97% [46].

Схема 40



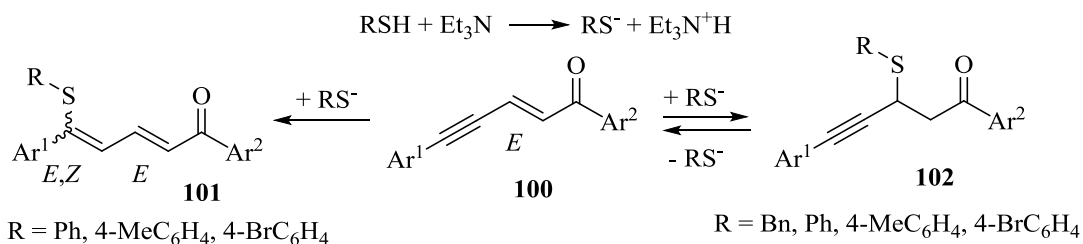
### 1.2.1.5. Реакции линейно-сопряженных енинонов с *S*-нуклеофилами

Реакция линейно-сопряженных енинонов **100** с тиолами легко протекает в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  [47, 48]. В этом случае направленность процесса значительно определяется природой используемого тиола: с бензилтиолом были выделены ацетиленовые аддукты **102**, а при взаимодействии с тиофенолами – продукты присоединения по тройной связи **101** (схема 41).

В работах [48, 49] отмечалось тиолы при взаимодействии с винилацетиленовыми кетонами первоначально атакуют двойную связь, а

затем образовавшиеся продукты изомеризуются до смеси *E,E*- и *E,Z*-изомеров диеновых кетосульфидов **101**.

Схема 41



В целом можно сделать вывод, что амины и тиолы взаимодействуют с винилацетиленовыми кетонами по достаточно схожему механизму.

### 1.2.2. Реакции гетероциклизации енинонов под действием бинуклеофилов

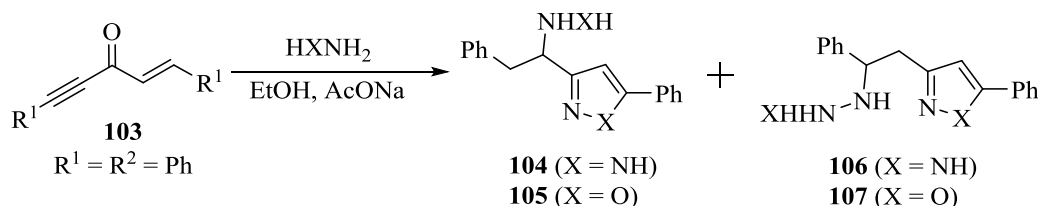
Для линейно- и кросс-сопряженных ениновых кетонов малоизученным направлением являются реакции циклоконденсации с участием бинуклеофильных реагентов. Наличие нескольких неравнозначных реакционных центров в значительной мере сказывается на направленности таких процессов.

#### 1.2.2.1. Циклизации кросс-сопряженных енинонов под действием бинуклеофилов

Влияние условий проведения процесса, природы субстрата и реагента наиболее полно отражено в литературных данных для реакций кросс-сопряженных енинонов с гидразинами. Так, например, в результате реакции циклоконденсации енинона **103** с гидрохлоридами гидразина в этиловом спирте при комнатной температуре образуется смесь 3-(1-гидразинил-2-фенилэтил)-5-фенил-1*H*-пиразола **104** и 3-(2-гидразинил-2-фенилэтил)-5-фенил-1*H*-пиразола **106** [50]. Аналогично в тех же условиях реакция того же кетона **103** с гидросиламингидрохлоридом протекает с образованием смеси изоксазолов **105** и **107** [51]. Общим для этих двух случаев является то, что на первой стадии реакции циклоконденсации процесс протекает сначала по карбонильной группе и тройной связи, а затем с присоединением по двойной

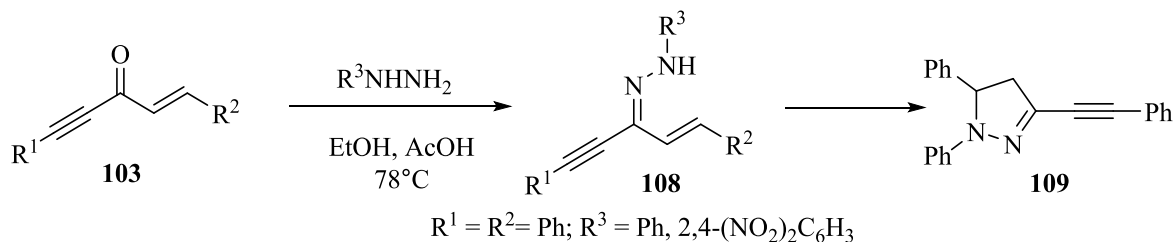
связи енина в положения 1 и 2. Несмотря на усилия авторов не удалось выделить ни один из изомеров в чистом виде.

Схема 42



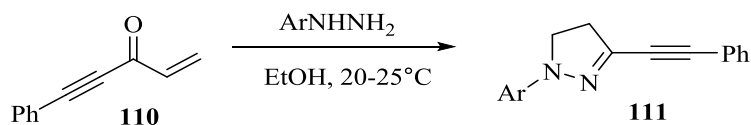
Более селективно кетон **103** взаимодействует с замещенными гидразинами. В кислой среде реакция с PhNHNH<sub>2</sub> идет по цинамоильному фрагменту (схема 43) [52]. Продуктом этого взаимодействия является 1,5-дифенил-3-(2-фенилэтинил)-1*H*-пиразол **109** (выход 35%). Реакция с 2,4-динитрофенилгидразином в этих же условиях заканчивается на стадии образования 2,4-динитрофенилгидразона кетона **108**, дальнейшей циклизации которого в пиразолин **109** не происходит.

Схема 43



Реакция 5-фенилпент-1-ен-4-ин-3-она **110** с арилгидразинами (Ar = Ph, 4-МеС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>) тоже протекает по двойной связи и кето-группе с образованием 1-арил-3-фенилэтинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **111** (выход 30-45%) но в более мягких условиях [53].

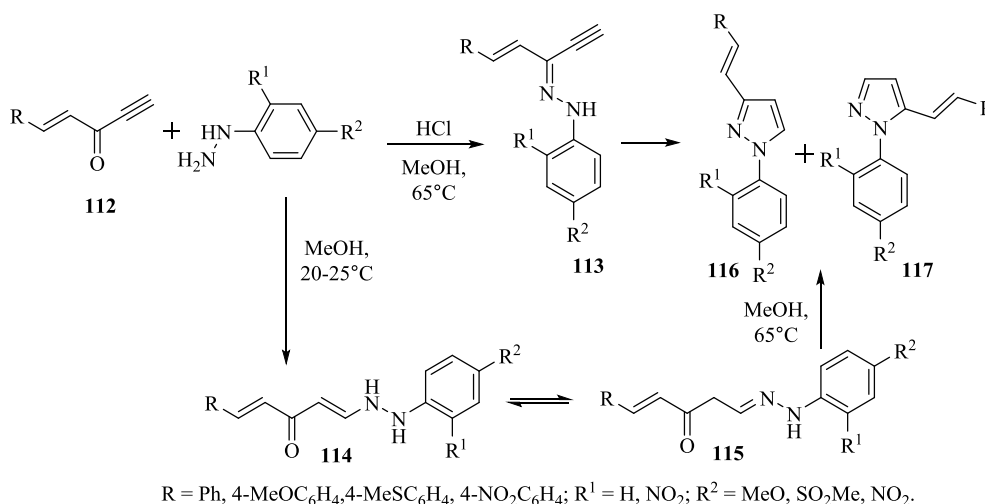
Схема 44



Направление циклоконденсации кетонов **112** с гидразинами, видимо, существенно зависит от стерических свойств заместителя при тройной связи. Так, реакция арилгидразинов с (*E*)-5-арилпент-1-ин-4-онами-3 **112**, не имеющими стерических затруднений при ацетиленовой связи (схема 45), протекает по пропиноновому фрагменту с образованием 1-арил-3-(β-стирил)-

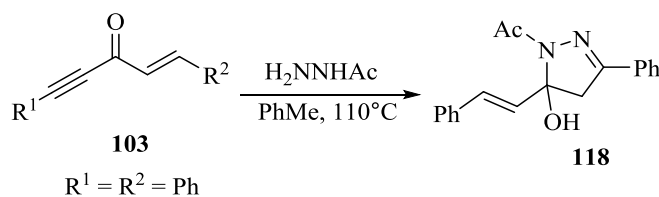
пиразолов **116** и 1-арил-5-(β-стирил)-пиразолов **117** [54]. Промежуточными продуктами в этом процессе являются арилгидразоны **113**. Соотношение продуктов **116** и **117** зависит от условий проведения реакции: в подкисленном MeOH при комнатной температуре образуются преимущественно пиразолы **117**, а при нагревании – смесь соединений **116** и **117** в соотношении от 1:1.5 до 5:1. В нейтральной среде происходит нуклеофильное присоединение арилгидразина по тройной связи, в результате чего образуется енамин **114**, находящийся в таутомерном равновесии с арилгидразоном **115**. Соединение **115** при нагревании в подкисленном MeOH циклизуется в пиразол **117**.

Схема 45



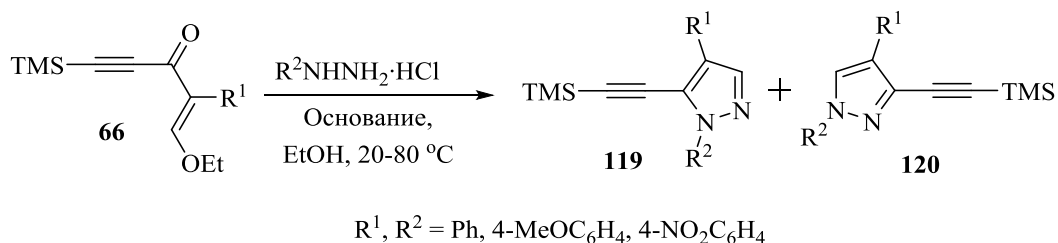
С целью синтеза новых веществ, обладающих противовоспалительным и обезболивающим действием, авторы работы [55] изучили взаимодействие кетона **103** с ацетилгидразином. Было показано, что гидразин присоединяется к кетону **103** по карбонильной группе и тройной связи, образуя 3,5-дизамещенные 1-ацетил-5-гидрокси-4,5-дигидро-1*H*-пиразол **118** с выходом 68% (схема 46).

Схема 46



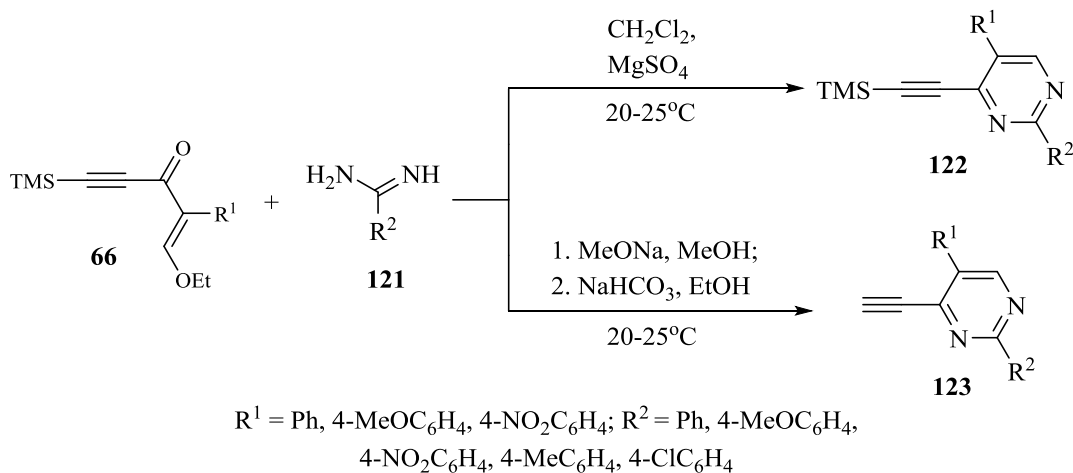
Кросс-сопряженные енионы **66**, содержащие в своей структуре легко уходящую этокси-группу в  $\beta$ -положении, как отмечалось ранее, ведут себя несколько иначе при взаимодействии с нуклеофилами. Это не стало исключением и для реакции циклоконденсации. Циклизация в этом случае протекает исключительно по двойной связи ениона, однако процесс этот не селективен и это приводит к образованию смеси пиразолов **119** и **120** (схема 47). В тех случаях, когда в молекуле субстрата или реагента присутствует электроноакцепторная группа, образуются пиразолы **119** с выходом 62–94% [56].

Схема 47



Реакция тех же кетонов **66** с амидинами **121** в присутствии  $MgSO_4$  в дихлорметане протекает схожим образом, с образованием ацетиленовых производных пириимидина **122** [57]. В основной среде в результате гидролиза триметилсилильной группы происходит образование этинилпириимидинов **123** (схема 48).

Схема 48

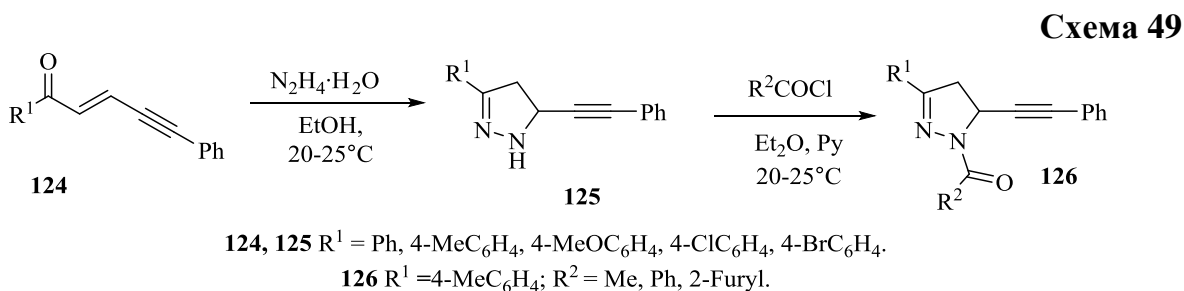


Таки образом на основе кросс-сопряженных енионов и гидразинов были разработаны методики синтеза продуктов по всем трем кратным

углерод-углеродным связям. При обобщении имеющихся литературных сведений и экспериментально-обработанных результатов установлено, что регионаправленность процесса циклоконденсации кросс-сопряженных енинонов определяется стерическим эффектом заместителей в положениях 1 и 5, где более активной является менее замещенная кратная связь [45].

### 1.2.2.2. Циклизации линейно-сопряженных енинонов под действием бинуклеофилов

Литературные сведения по гетероциклизации линейно-сопряженных енинонов не многочисленны и относятся в основном к циклизациям да производных фуранов и пиранов, рассмотренных далее. Встречается лишь одна работа, где описано взаимодействие линейно-сопряженных енинонов **124** с водным гидразином [58]. Реакция протекает в EtOH при комнатной температуре с образованием 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразолов **125** (выход 48-84%). Столь легкому протеканию реакции, по-видимому, способствует характерная *S-цис*-ориентация енонового фрагмента кетонов **124**. 5-Ацетиленилпиразолины **125** ацилируются хлорангидридами карбоновых кислот с образованием ацилпроизводных **126** (выход до 80%) (схема 49).



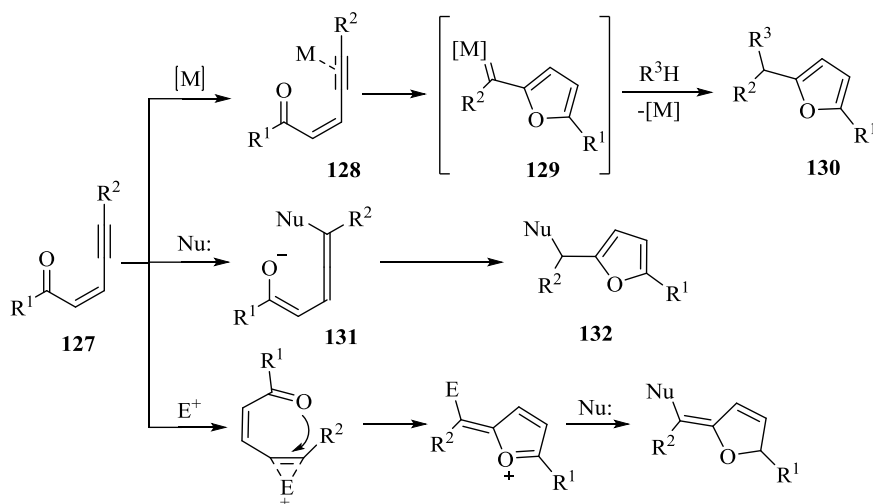
### 1.2.3. Реакции внутримолекулярной циклизации линейно-сопряженных енинонов

Первое упоминание о циклизации сопряженных енинонов относится к работе [59] Bell, Jones и Whiting 1958 г. Авторы наблюдали образование 5-метилфурфурола как побочного продукта окисления *цис*-гекс-3-ен-5-ин-2-ола. В дальнейшем циклизация линейно-сопряженных ениновых кетонов и эфиров

кислот многократно использовалась для препаративного синтеза фурановых соединений.

Циклизация линейно-сопряженных енинонов, а также аналогичных по строению альдегидов и производных карбоновых кислот **127**, может происходить под действием соединений переходных металлов, нуклеофильных и электрофильных реагентов (схема 50). В условиях катализа соединениями переходных металлов реакция начинается с координации металла по тройной связи **128** и с карбонильной группой, в результате чего образуется карбеновый комплекс **129**. Действие на этот комплекс нуклеофильного реагента дает продукт циклизации **130** [60]. Фурановый цикл **132** может замыкаться и в результате непосредственного взаимодействия с нуклеофилом через стадию образования алленовой структуры **131** [61,62]. Однако в этом случае альтернативным путем реакции становится нуклеофильное присоединение [42,43,48,63-65] по кратным связям. Электрофильные агенты тоже способны катализировать циклоизомеризацию енинонов до фуранов [13].

Схема 50



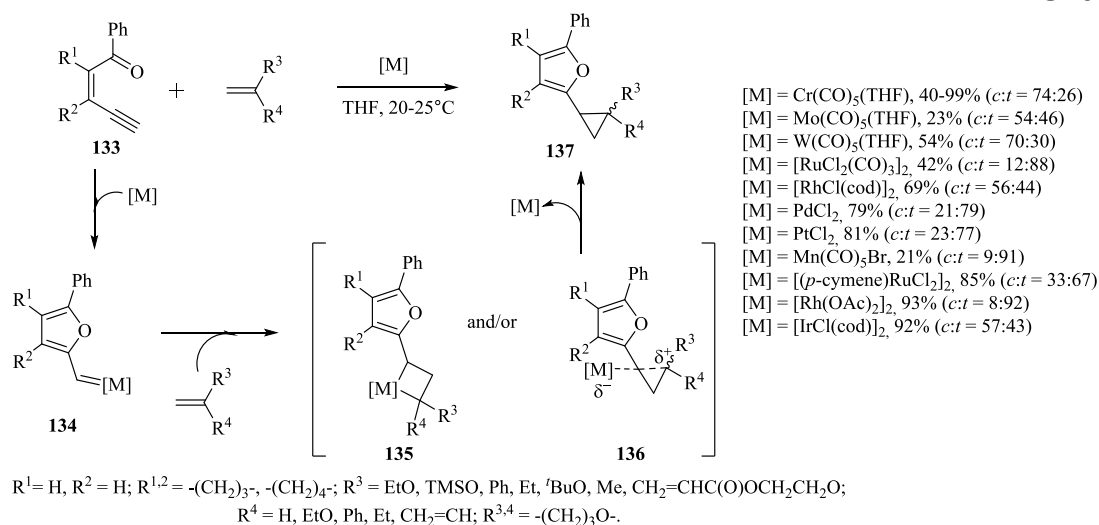
### 1.2.3.1. Циклизация под действием металлов

Линейно-сопряженные ениновые кетоны легко вступают в реакции циклоизомеризации под действием комплексов переходных металлов [66,67]. Используя ениноны **133** с незамещенной терминальной тройной связью,

удаётся получить производные 2-фурилциклопропана **137** [66,67] (схема 51). Причем применение комплексных соединений металлов VI группы ( $\text{Cr}(\text{CO})_5(\text{THF})$ ,  $\text{Mo}(\text{CO})_5(\text{THF})$ ,  $\text{W}(\text{CO})_5(\text{THF})$ ) дает смесь продуктов с преобладанием в основном *цис*-изомера (выходы 23–99%) **137**. Соединения металлов 8 и 9 групп ( $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$ ,  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ ,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{PtCl}_2$ ) в основном дают лучшие выходы (42–81%), причем в этом случае преобладают *транс*-изомеры **137**.

Наиболее вероятный механизм образования циклопропана [67] в реакции алкенов с ениновыми кетонами **133** проиллюстрирован на схеме 51. Ениноны **133** реагирует с комплексом переходного металла с образованием (2-фурил)карбенового комплекса **134**. Затем образовавшийся комплекс **134** взаимодействует с алкеном, в результате чего получается металлоциклобутан **135** или же цвиттер-ионный интермедиат **136**, которые на завершающей стадии образуют *цис-транс*-изомерные 2-фурилциклопропаны **137**.

Схема 51

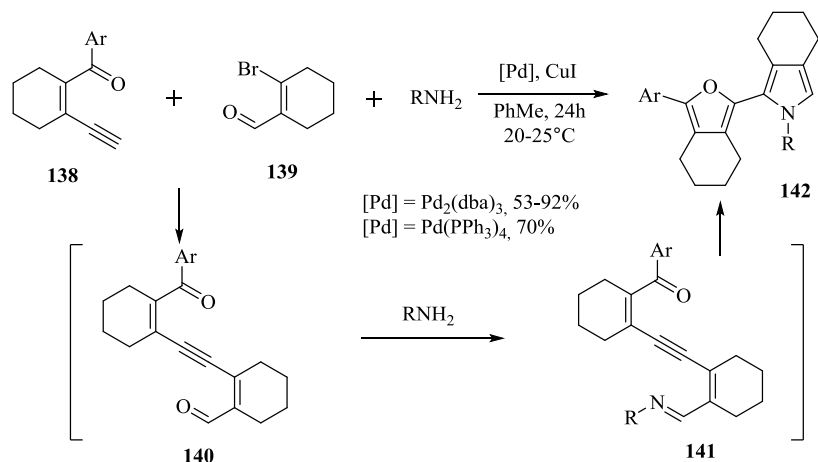


Линейно-сопряженные ениновые кетоны могут участвовать в «*one-pot*» синтезе с образованием неконденсированных азотсодержащих гетероциклических систем [68]. В начале происходит кросс-сочетание енинона **138** с бромальдегидом **139** по Соногашире. Образующийся в ходе реакции продукт **140** присоединяет амин, а затем получившийся имин **141** циклизуется в фуран **142** с хорошими выходами (53–92%). Реакцию



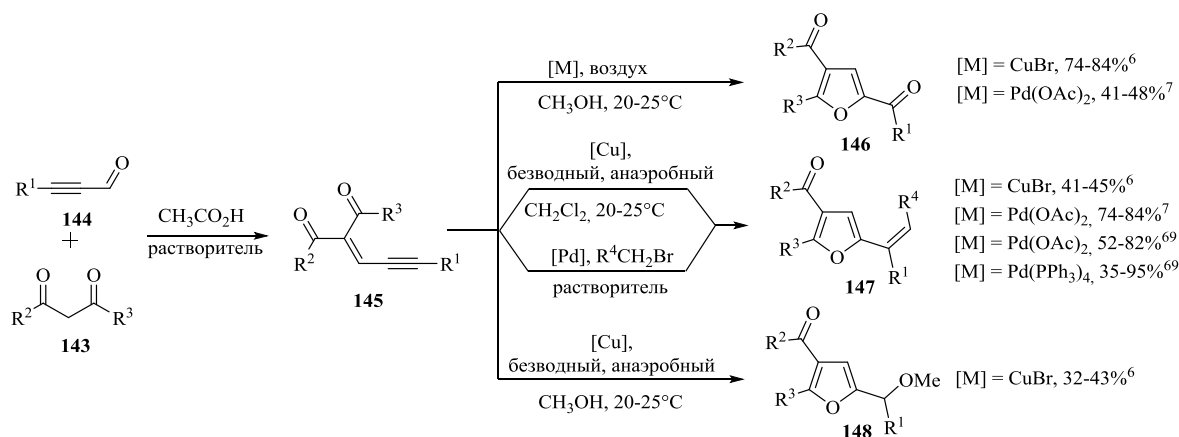
катализируют соединения палладия ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) в присутствии  $\text{CuI}$  (схема 52).

Схема 52



Дикетоны и кетозфиры **145**, полученные конденсацией 1,3-дикарбонильных соединений **143** с ацетиленовыми альдегидами **144**, под действием медного катализатора образуют широкий спектр тризамещенных фуранов [6]. В зависимости от условий могут образовываться  $\alpha$ -карбонил-**146**,  $\alpha$ -метокси-**147**, и  $\alpha$ -винилфурановые-**148** структуры (схема 53). В случае образования фуранов **147** и **148** при прочих равных условиях и использовании палладиевых катализаторов выходы выше, чем при использовании медных [7,69].

Схема 53

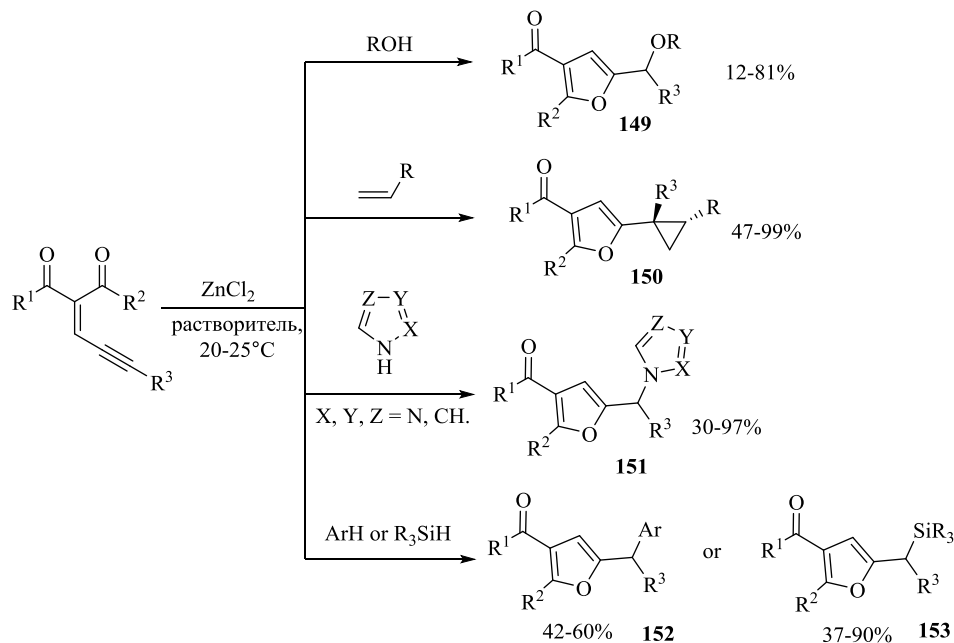


$\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $t\text{Bu}$ , TMS, TIPS, H;  $\text{R}^2 = \text{Me}$ , MeO, EtO,  $t\text{BuO}$ ,  $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{NH}$ , Ph,  $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{NH}$ ,  $o\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{NH}$ ;  
 $\text{R}^3 = \text{Me}$ , Ph, Et, furyl,  $\text{ClCH}_2$ ,  $t\text{Bu}$ ;  $\text{R}^4 = p\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ,  $p\text{-C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $p\text{-CO}_2\text{MeC}_6\text{H}_4$ ,  $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ , Ph,  $m\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $m\text{-CNC}_6\text{H}_4$ ,  $m\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  
 $o\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ,  $o\text{-BrC}_6\text{H}_4$ , naphthalenyl,  $p\text{-AcNHC}_6\text{H}_4$ ,  $p\text{-CHOC}_6\text{H}_4$ , 2-pyridinyl,  $\text{PhCH}=\text{CH}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$ .

Применение цинкового катализатора также дает продукты циклизации до фуранов (схема 54) [70,71]. В данном случае могут образоваться продукты

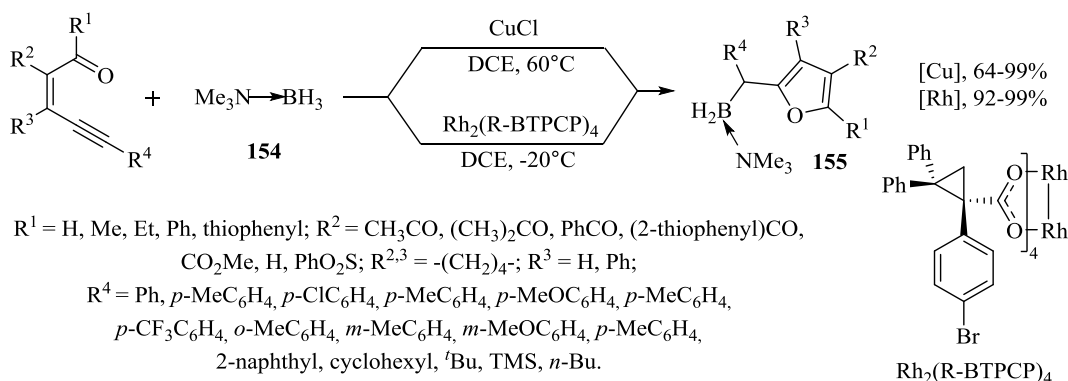
циклопропанирования **150**, подобно реакции Симмонса-Смита, либо продукты нуклеофильного присоединения **149**, **151**, **152**, **153**.

Схема 54



В реакции циклизации как моно-, так и дикетон, под действием металлического катализатора, в качестве нуклеофильного агента может выступать комплекс амин-боран **154** [72] (схема 55). Наибольшие выходы фурфурильных производных **155** (до 99%) в этом случае достигаются при использовании в качестве катализатора комплексов родия.

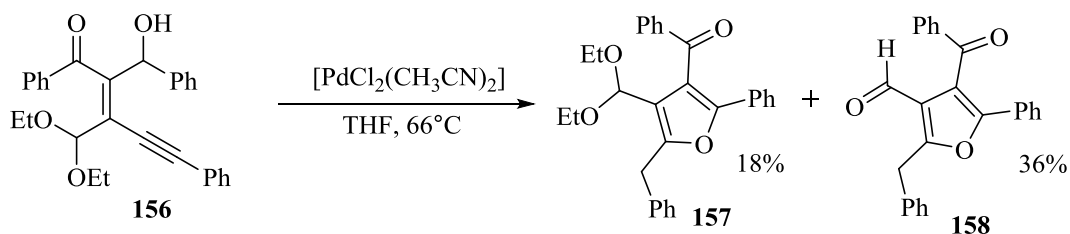
Схема 55



Когда в молекуле енина присутствует оксиметильная группа циклизация до фурана может протекать с ее непосредственным участием. Так реакция кетоспирта **156** при кипячении в ТГФ и условиях палладиевого

катализа приводит к образованию диэтилацетальных производных фуранового альдегида **157** и продуктов его гидролиза **158** [10,11] (схема 56).

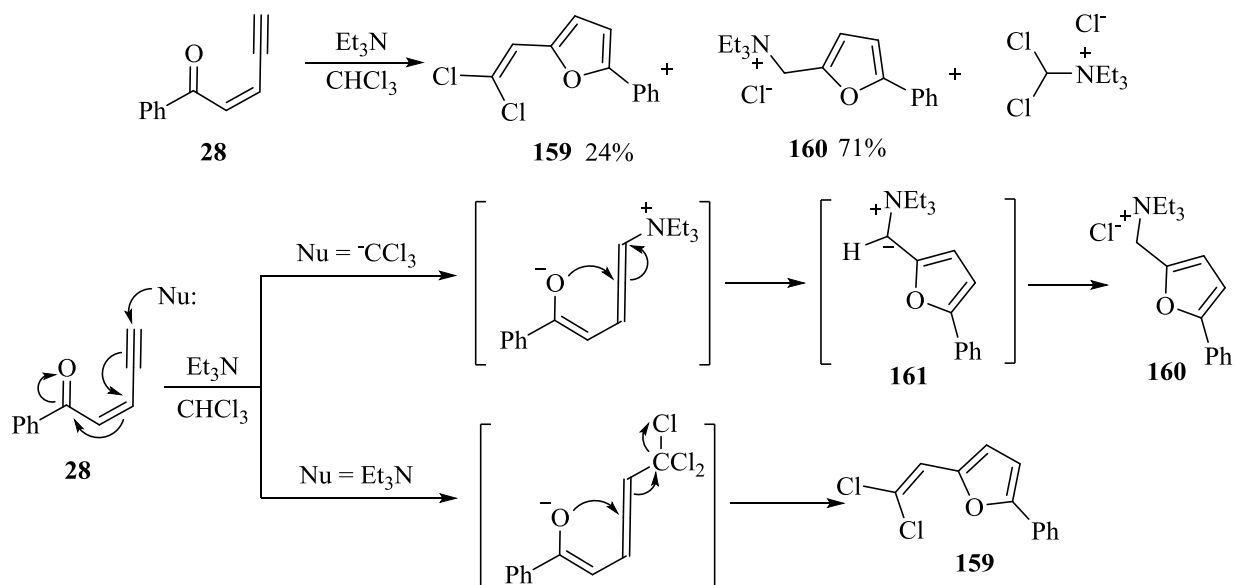
Схема 56



### 1.2.3.2. Циклизация под действием нуклеофилов

Внутримолекулярная циклизация (Z)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она **28** происходит в хлороформе в присутствии триэтиламина при комнатной температуре с образованием смеси фуранов **159** и **160** (схема 57) [62].

Схема 57

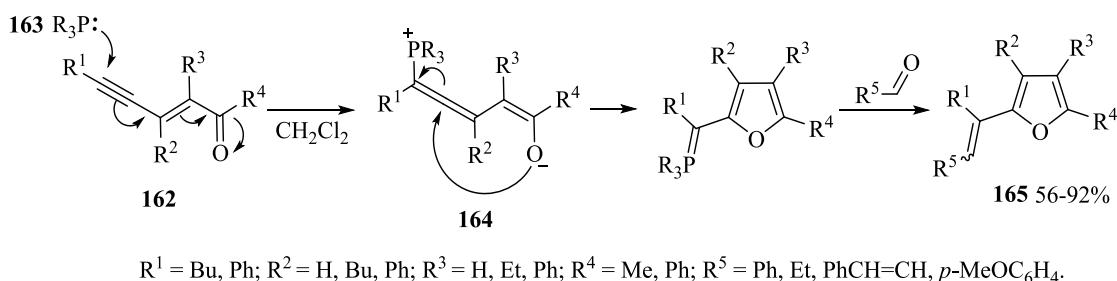


Такую регионаправленность авторы работы [62] объясняют различной природой нуклеофила ( $\text{Et}_3\text{N}$  или  $\text{CCl}_3^-$ ). Первоначальное присоединение в обоих случаях идет по тройной связи. В случае с  $\text{Et}_3\text{N}$  на следующей стадии происходит формирование цвиттер-иона **161** и реакция, в этом случае, завершается стадией протонирования с образованием фурана **160** (схема 57). В конкурирующем процессе в качестве нуклеофильного агента выступает

трихлорметильный анион, образующийся за счет депротонирования молекулы растворителя триэтиламино, реакция завершается образованием 2-(2,2-дихлорвинил)-5-фенилфурана **159**. Авторами отмечается возможность генерирования дихлоркарбеновой частицы, под действием которой циклизация может протекать до того же фурана **159**.

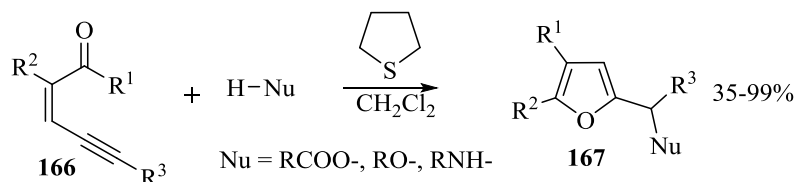
В качестве нуклеофила в реакциях циклизации могут выступать фосфины **163**. Считается [1,73], что в этом случае реакция протекает через промежуточную стадию образования алленовых структур **164**. Реакцию проводят в хлористом метиле при комнатной температуре. Селективность взаимодействия зависит от природы заместителей в молекуле исходных енинонов **162**: в случае, когда заместитель  $R^1$  имеет ароматический характер образование целевого фурана **165** не наблюдается вовсе, однако использование алкильных заместителей при тройной связи приводит к образованию смеси диастереомеров **165** с соотношением (*E*)/(*Z*) от 4:1 до ~1:0. (схема 58).

Схема 58



В схожих условиях ениноны **166** подвергаются циклоизомеризации до фурана **167** за счет взаимодействия с тетрагидротиофеном (схема 59) [61].

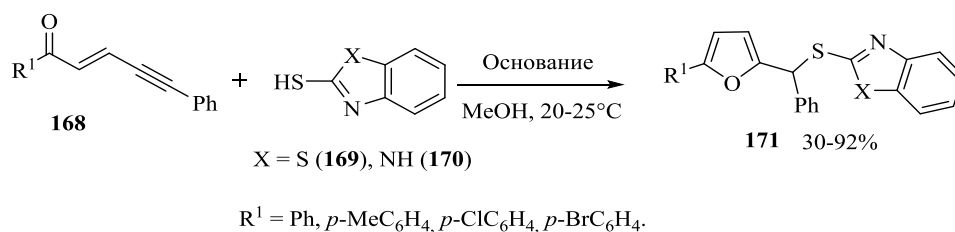
Схема 59



Препаративно доступные [5] 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны **168** превращаются в фураны под действием 2-меркаптобензотиазола **169** или

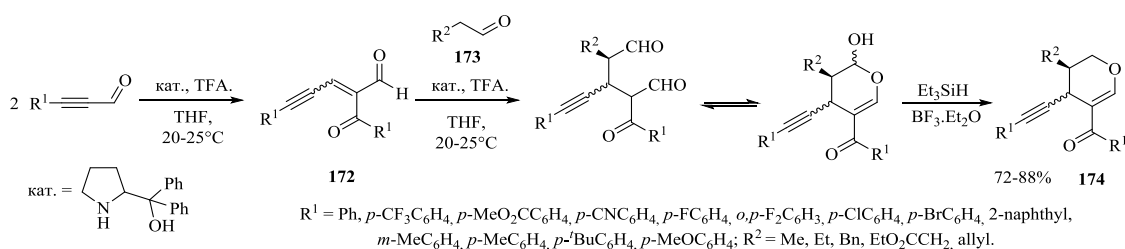
2-меркаптобензимидазола **170** [74]. Реакция идет в присутствии оснований (KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, *N*-метилморфолин, DBU, DABCO) с образованием соответствующих бензольных производных фурана **171** с выходами 30–92% (схема 60). Следует отметить, что взаимодействие енинов **168** с бензилтиолом и тиофенолами в аналогичных условиях [48], а также с пиперидином, морфолином и пиперазином [42,43] завершается образованием аддуктов по кратным связям.

Схема 60



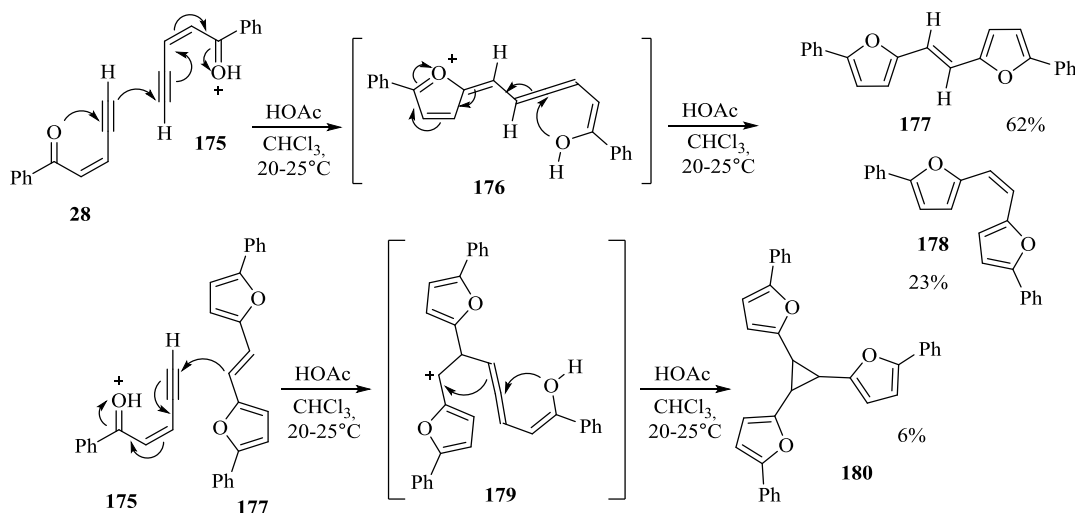
Помимо формирования фурановых структур под действием нуклеофила из ениновых кетонов и альдегидов, возможен синтез 3,4-дигидропиранов **174** за счет межмолекулярного взаимодействия енинов **172** с молекулой альдегида **173** (схема 61) [8]. В качестве катализатора в данном случае выступает дифенил-*L*-пролинол.

Схема 61



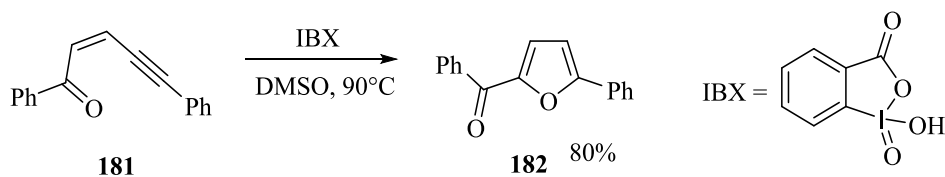
### 1.2.3.3. Циклизация под действием электрофилов

Под действием уксусной кислоты, выступающей в качестве электрофильного реагента, енионы димеризуются с образованием смеси дифуранов **177** и **178** и циклопропанового тримера **180** [62].



Вероятный механизм кислотно-катализируемой димеризации до соединения **177** начинается с протонирования карбонильного кислорода енинона **28**, что усиливает электрофильный характер терминального алкинового углерода (схема 62). На следующем этапе происходит электрофильное присоединение ко второй молекуле кетона **28**; электрофилом в данном случае является терминальный *sp*-гибридный атом углерода протонированного енинона **175**. Это приводит к образованию промежуточного енола **176**, который затем циклизуется и теряет протон, с получением димера **177**. Образование циклопропанового тримера **180** также начинается с протонирования карбонильного кислорода **28** (схема 62). Полученная электрофильная частица затем атакует двойную связь димера **177**, образуя стабилизированный карбокатион **179**. Электрофильное присоединение карбокатиона и кислорода енола к алленовому фрагменту образует циклопропан и одновременно замыкает третье фурановое кольцо.

Как показано авторами работы [13] фураны **182** могут быть получены с хорошими выходами (80%) путем окислительной изомеризации енинона **181** под действием 2-йодоксибензойной кислоты при нагревании в диметилсульфоксиде (схема 63).



Таким образом линейно-сопряженные ениновые кетоны могут служить удобными синтонами для направленного синтеза производных фурана и пирана.

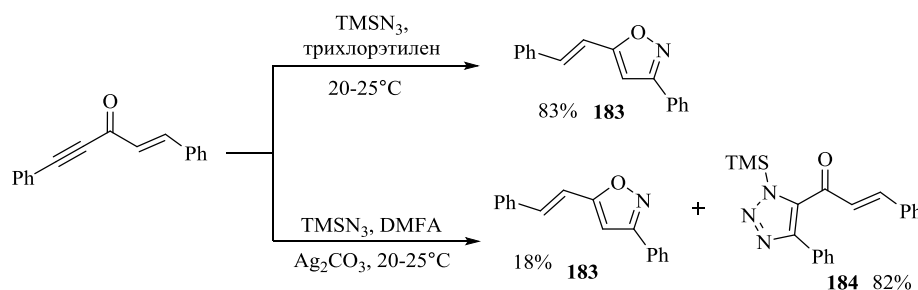
### 1.2.4. Реакции циклоприсоединения

Рассматриваемые нами кросс- и линейно-сопряженные енионы являются активными диполярфилами. Это может служить удобным инструментом для направленного синтеза функциональных производных многих пятичленных гетероциклов.

#### 1.2.4.1. Реакции циклоприсоединения кросс-сопряженных енионов

Необычным образом протекает взаимодействие кросс-сопряженного енинового кетона с триметилсилилазидом [75] при комнатной температуре в трихлорэтилене с образованием винилизоксазола **183** (выход 83%) (схема 64). Причем при использовании таких растворителей, как 1,2-дихлорэтан, акрилонитрил, ТГФ или толуола реакция образования изоксазола не протекала, а применение ДМФА дает преимущественное образование триазольного цикла **184**.

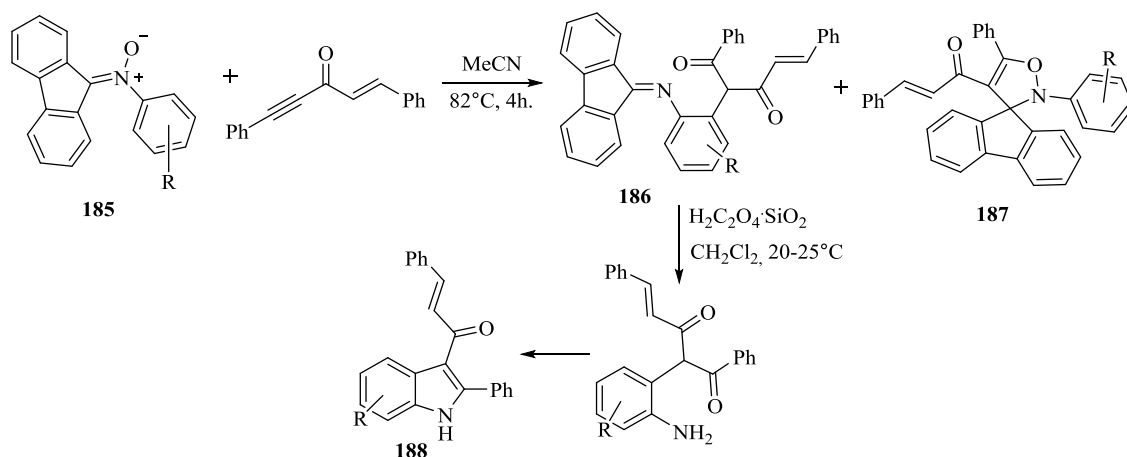
Схема 64



В реакциях циклоприсоединения нитроны **185** реагируют исключительно по тройной связи [76], с образованием изоксазолина **187** и

имина **186**. Последний, **186**, в случае действия щавелевой кислоты, адсорбированной на силикагеле, с использованием в качестве растворителя ДХМ, при комнатной температуре циклизуется до индола **188**.

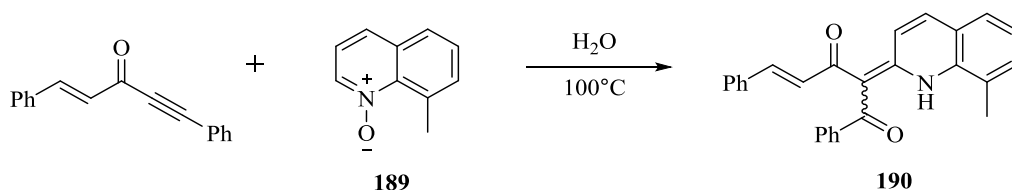
Схема 65



Синтез изоксазола **187** и имина **186** проводили в ацетонитриле при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч, мольное соотношение реагентов 1:1 (схема 65).

В результате взаимодействия *N*-оксида 8-метилхинолина **189** с 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-оном наблюдается образование смеси *E*-/*Z*-изомеров продукта присоединения по тройной связи **190**, в соотношении 30 : 1 (выход 92%) [77]. (схема 66).

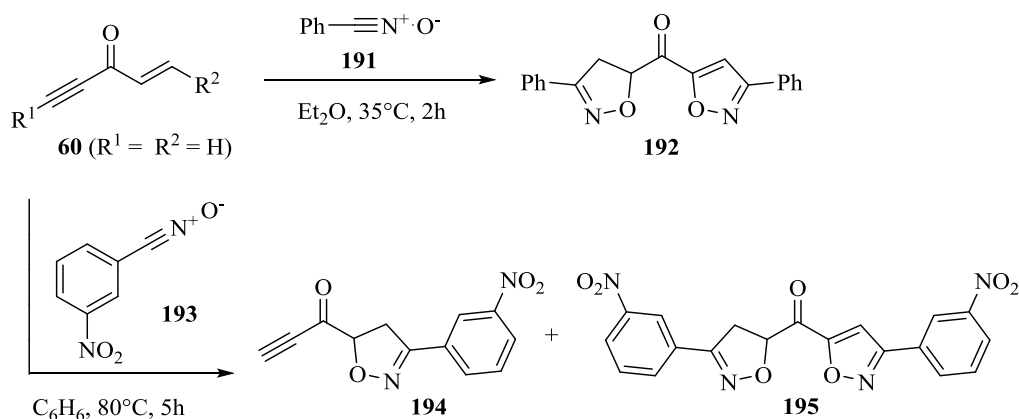
Схема 66



По реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к винилацетиленовым кетонам **60** были получены бис-азолы **192** (схема 67). 3-Нитробензонитрилоксид **193** в этих условиях менее активен и приводит к смеси изоксазолина **194** с бис-азолом **195** [78].

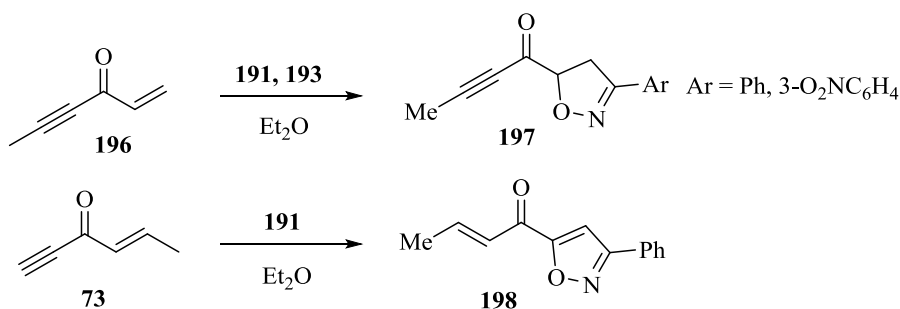


## Схема 67



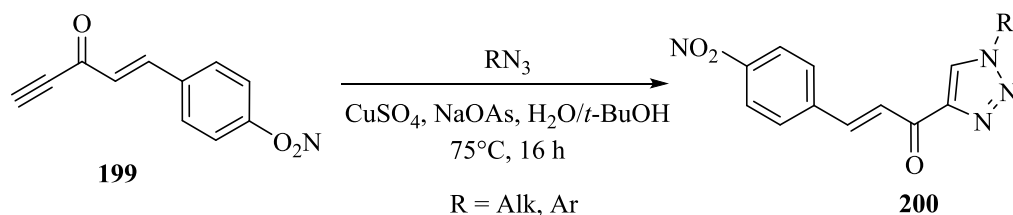
Более селективно взаимодействуют монозамещенные енионы **73**, **196** с бензонитрилоксидом **191**. Реакция протекает по свободной от заместителей кратной связи, в результате чего получают изоксазолин **197** и изоксазол **198** соответственно (схема 68) [78].

## Схема 68

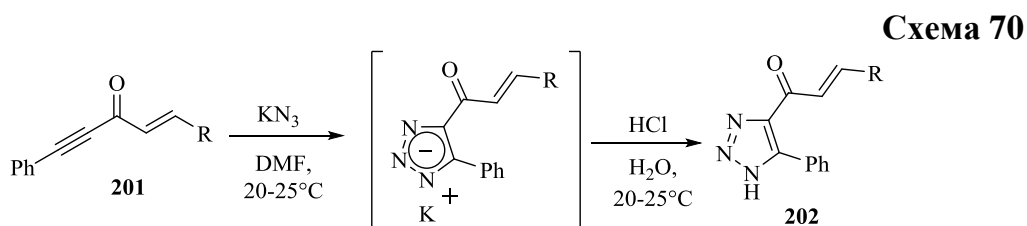


Енинон **199** вступает в реакцию азид-алкинового циклоприсоединения в условиях катализа ионами  $Cu(I)$ , в результате чего образуются 1,2,3-триазольные халконы **200**. Существенным недостатком в этом случае является то, что соединения **200** требуют дополнительной очистки колоночной хроматографией и выход их при этом составляет всего 19–52% (схема 69) [79]. Полученные в работе соединения являются эффективными ингибиторами транскляминазы.

## Схема 69

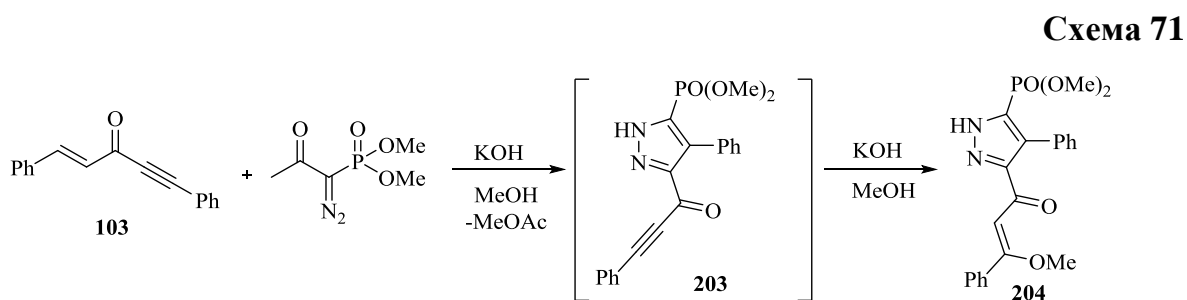


Некаталитический вариант этой реакции для дизамещенных кросс-сопряженных ениновых кетонов **201** описан в работе [80]. Ениноны **201** легко взаимодействуют с азидом калия в растворе ДМФА при комнатной температуре. Реакция протекает через образование калиевой соли 1,2,3-триазола которую затем подкисляют 20% раствором HCl и с выходом 82-95% получают (*E*)-3-арил-1-(5-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-оны **202** (схема 70).



R = Ph (a), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f), Thiophene-2-yl (g)

При взаимодействии кросс-сопряженного енинона **103** с реактивом Бестмана-Охиры [81] в щелочном спиртовом растворе было показано, что циклоприсоединение происходит по двойной связи, в то время как тройная связь подвергается присоединению по Михаэлю MeO<sup>-</sup> анионом, в результате чего был получен тризамещенный пиразол **204** с выходом 80% (схема 71). Предположительно процесс протекает через стадию образования ацетиленового пиразола **203**, однако более детально этот процесс не изучался.

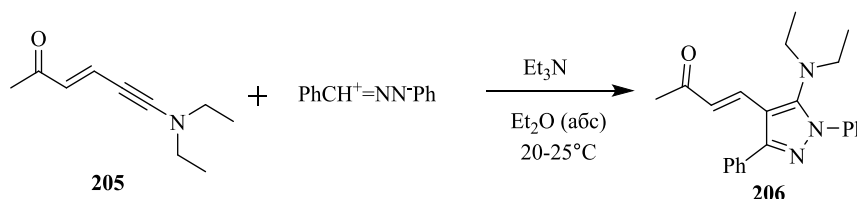


#### 1.2.4.2. Реакции циклоприсоединения линейно-сопряженных енинонов

Линейно-сопряженный 6-диэтиламино-3-гексен-5-ин-2-он **205** в эфирном растворе в присутствии Et<sub>3</sub>N вступает в реакцию диполярного циклоприсоединения с 1,3-дифенилнитрилимином в результате чего

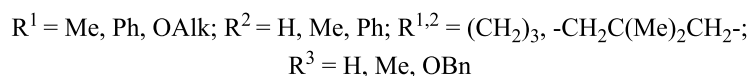
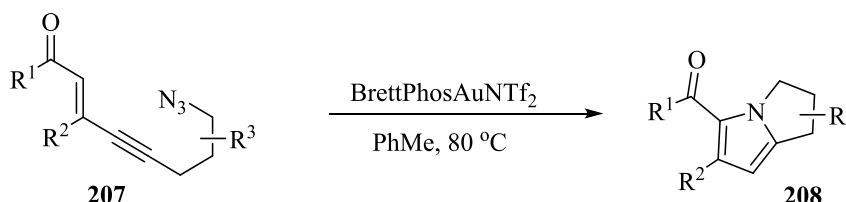
образуется 4-(5-диэтиламино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)бут-3-ен-2-он **206** с выходом 64% (схема 72) [82].

Схема 72



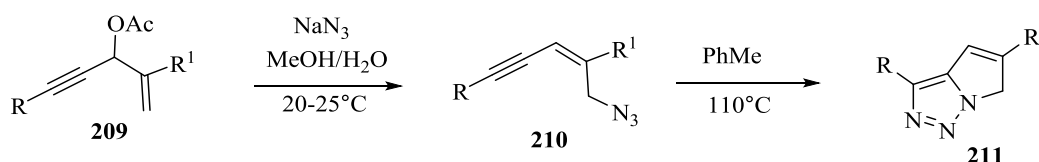
Внутримолекулярная циклизация кетона **207**, когда азидо-группа находится со стороны тройной связи, в присутствии комплексов золота, протекает через промежуточную стадию элиминирования  $N_2$  [83]. Реакция протекает при нагревании в толуоле в течение 3–40 ч., где с выходом 71–92% были синтезированы 2,4-дигидро-1*H*-пирролины системы **208** (схема 73).

Схема 73



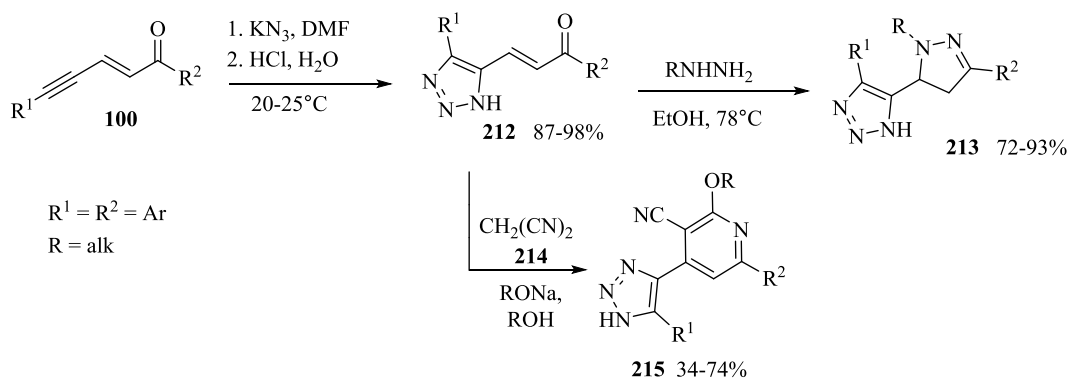
Ениновые кетоны **209** в реакции с азидом натрия дают продукты циклизации с участием обеих кратных связей [84]. Реакцию первоначального присоединения азидов по двойной связи проводят при комнатной температуре в системе растворителей  $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O}$  (9 : 1). Выход продукта **210** составил 68-95%. Циклизацию проводят при кипячении с обратным холодильником азидоенина в толуоле в течение 1 ч.. Выход триазола **211** составил 43-92% (схема 74).

Схема 74



Кетоны **100** в условиях реакции Хьюсгена легко взаимодействуют с азидом с образованием 1,2,3-триазольных халконы **212** с почти количественными выходами (87-98%) (схема 75). В этой же работе проведена работа по дальнейшей функционализации полученных халконов **212** до производных 5-(4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазола **213** при нагревании исходных реагентов с гидразинами (выход 72-93%) [80].

Схема 75



В продолжение данного исследования этим же коллективом была опубликована работа, где изучалось взаимодействие халконов **212** с малонитрилом **214**. Установлено, что в условиях катализа алкоголятами натрия были получены с хорошими выходами 1,2,3-триазольные производные никотинитрила **215** – флуоресцентные материалы ( $\lambda_{\text{max.}} = 366\text{--}504 \text{ nm}$ ), обладающие высокими квантовыми выходами [85].

Таким образом в данном обзоре были рассмотрены возможные пути синтеза и модификации линейно- и кросс-сопряженных енинонов. Показано, что несмотря на полицентровый характер – винилацетиленовые кетоны безусловно являются перспективными синтонами для направленного синтеза гетероциклических соединений с потенциально-полезными свойствами.

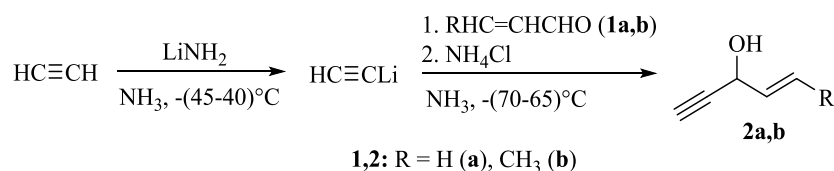
## 2. Результаты и обсуждение

Для исследования реакционной способности линейно- и кросс-сопряженных ениновых кетонов, нами была разработана методика их препаративного синтеза путем окисления соответствующих карбинолов различными окислителями.

### 2.1. Синтез пент-1-ен-4-ин-3-она и гекс-4-ен-1-ин-3-она

Исходные пент-1-ен-4-ин-3-ол **2a** и гекс-4-ен-1-ин-3-ол **2b** получали путем взаимодействия ацетиленида лития с акролеином (**1a**) и кротоновым (**1b**) альдегидом в среде жидкого NH<sub>3</sub> при -70÷65°C [86]. Для проведения данной реакции была осуществлена тщательная подготовка исходных реагентов и растворителей, учитывая, что для работы с литийорганическими соединениями необходимо минимизировать содержание влаги. Так осушенный жидкий аммиак получали заранее путем прикапывания 25%-го раствора NH<sub>4</sub>OH к 96% KOH, выделяющийся газообразный NH<sub>3</sub>, пропускали через две колонки заполненные кристаллическим NaOH и конденсировали в колбе, охлаждаемой смесью сухого льда и ацетона. Альдегиды (**1a,b**) предварительно перегоняли с гидрохиноном в атмосфере азота.

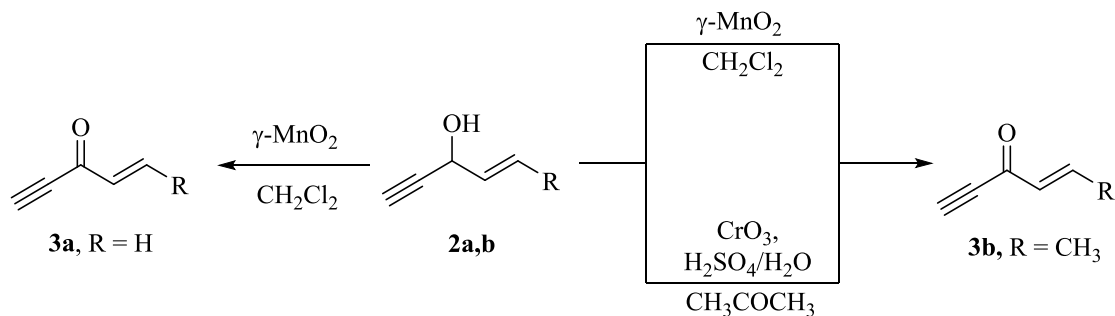
Схема 1



Далее на примере гекс-4-ен-1-ин-3-ола **2b** были проработаны и оптимизированы условия окисления карбинолов (таблица 1), критерий оптимизации – выход целевого продукта и селективность процесса. По данным ГЖХ установлено, что в случае применения в качестве окислителя CrO<sub>3</sub>/Py карбинол **2b** окисляется не селективно (10-38%) с образованием большого количества побочных продуктов, причем увеличение времени реакции приводит к снижению выхода целевого енинона **3b**. Более приемлемые результаты были получены с применением хлорхромата пиридиния (PCC) причем на конверсию исходного спирта **2b** и выход кетона

**3b** в значительной степени влияет соотношение спирт : окислитель. Наиболее оптимальным соотношением оказалось 1 : 2.5. При масштабировании синтеза оказалось, что при очистке целевого продукта путем перегонки под вакуумом не удастся полностью удалить окислитель, несмотря на высокий выход енинона **3b** (90% по данным ГЖХ).

Схема 2



**Таблица 1.** Оптимизация условий окисления гекс-4-ен-1-ин-3-ола **2b**.

№	Окислитель	Соотношение <b>2b</b> : окислитель	Время реакции, мин	Степень превращения карбинола <b>2b</b> , %*	Выход кетона, %*	Селективность, %*
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
1	CrO <sub>3</sub> /Py	1 : 1,5	50	37	14	38
2	CrO <sub>3</sub> /Py	1 : 1,5	180	44	14	32
3	CrO <sub>3</sub> /Py	1 : 1,5	240	70	7	10
4	PCC	1 : 3	50	93	61	66
5	PCC	1 : 3	80	95	63	66
6	PCC	1 : 3	110	95	63	66
7	PCC	1 : 2	50	81	60	74
8	PCC	1 : 2	80	84	64	76
9	PCC	1 : 2	110	86	64	76
10	PCC	1 : 1	50	53	39	74
11	PCC	1 : 1	80	56	42	75
12	PCC	1 : 1	110	60	43	72
13	PCC	1 : 2,5	135	93	74	80
14	PCC	1 : 2,5	180	94	70	74

Продолжение таблицы 1.

1	2	3	4	5	6	7
15	CrO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O	1 : 1,5	180	95	91	96
16	CrO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O	1 : 1,5	240	95	93	98
17	γ-MnO <sub>2</sub>	1 : 20	90	100	99	99

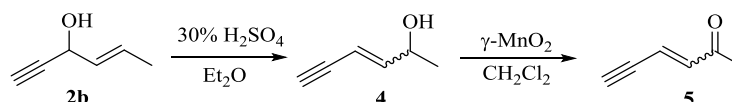
\* По результатам газохроматографического анализа реакционной смеси.

Таким образом, исходя из данных таблицы 1 наиболее удобными и приемлемыми окислителями оказались реактив Джонса (CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O) и γ-MnO<sub>2</sub>. Немаловажным будет отметить, что хотя выход продукта окисления γ-MnO<sub>2</sub> выше и время реакции меньше, при использовании более препаративно-доступного реактива Джонса общее время синтеза, включая приготовление самого окислителя и выделение целевого кетона, намного меньше.

## 2.2. Синтез гекс-3-ен-5-ин-2-она

Гекс-3-ен-5-ин-2-ол (**4**) был синтезирован путем изомеризации гекс-4-ен-1-ин-3-ола (**2b**) под действием 30%-го водного раствора H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Реакцию проводили в Et<sub>2</sub>O при комнатной температуре. Использование таких реагентов, как CF<sub>3</sub>COOH и катионита Amberlyst 15 WET приводит к значительному увеличению продолжительности реакции (таблица 2). Дальнейшее окисление карбинола проводили под действием γ-MnO<sub>2</sub> в ДХМ.

Схема 3



**Таблица 2.** Оптимизация условий перегруппировки гекс-4-ен-1-ин-3-ола **2b** до соответствующих изомеров гекс-3-ен-5-ин-2-ола **4**.

№	Катализатор	Растворитель	Время реакции, ч	Степень превращения <b>2b</b> , %*	Выход изомеров <b>4</b> , %*
1	2	3	4	5	6
1	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (10% p-p)	Et <sub>2</sub> O	2	26	16
2	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (10% p-p)	Et <sub>2</sub> O	48	78	75
3	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (30% p-p)	Et <sub>2</sub> O	1	100	91

Продолжение таблицы 2.

1	2	3	4	5	6
4	CF <sub>3</sub> COOH	CH <sub>3</sub> COOH	1	0	-
5	CF <sub>3</sub> COOH	CH <sub>3</sub> COOH	24	2	2
6	Amberlyst 15 WET	EtOH (70% p-p)	1	1	< 1
7	Amberlyst 15 WET	EtOH (70% p-p)	24	3	2,5

\* По результатам газохроматографического анализа реакционной смеси.

### 2.3. Обсуждение спектральных характеристик

Строение синтезированных соединений полностью подтверждается их спектральными характеристиками. В ИК спектрах винилацетиленовых спиртов **2**, **4** присутствуют: интенсивно широкая полоса спиртовой гидроксильной группы  $\nu_{OH}$  в районе  $3367\text{ см}^{-1}$  для соединений **2a**, **2b**, **4** (рисунок 1), узкая полоса  $\nu_{C\equiv CH}$  в районе  $3294\text{ см}^{-1}$ , частично перекрываемая полосой спиртового гидроксила и полосы при  $2102\text{ см}^{-1}$  (**4**),  $2117\text{ см}^{-1}$  (**2a,b**) валентных колебаний тройной ( $-C\equiv CH$ ) связи.

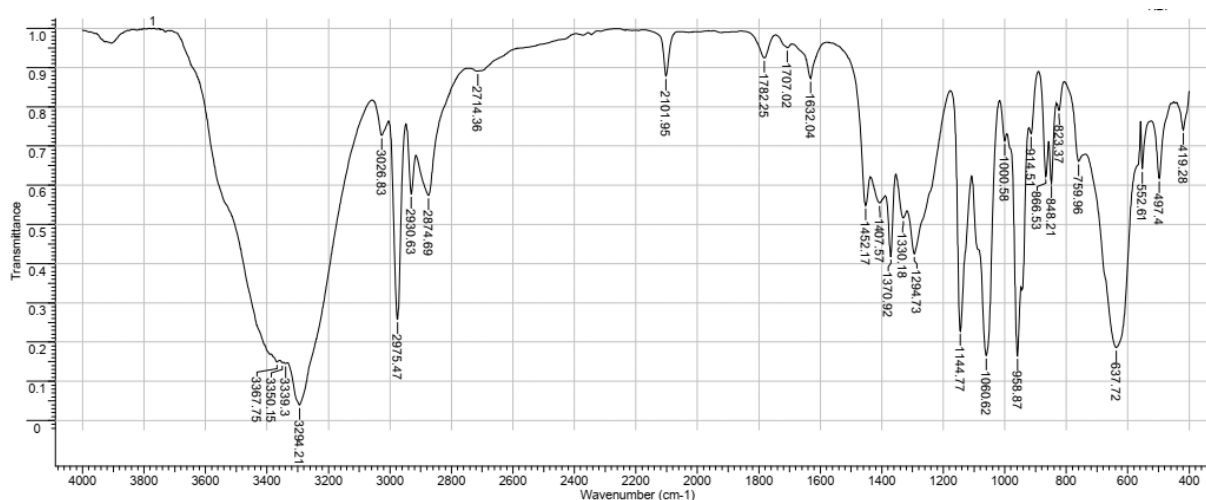


Рисунок 1. ИК-спектр (*E/Z*)-гекс-3-ен-5-ин-2-олов **4**

В ИК спектрах енинонов **3a,b**, **5**, относительно исходных винилацетиленовых спиртов **2a,b**, **4**, исчезает полоса колебания гидроксильной группы  $\nu_{OH}$ , при этом характеристические полосы валентных колебаний  $\nu_{C\equiv CH}$  и  $\nu_{C=C}$  остаются в том же диапазоне (рисунок 2).



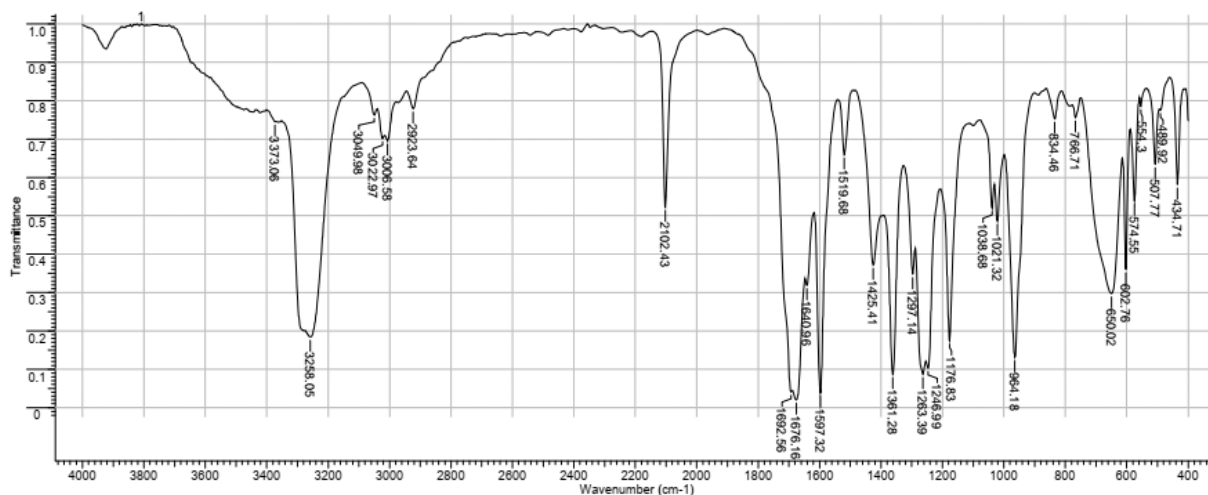


Рисунок 2. ИК-спектр (*E/Z*)-гекс-3-ен-5-ин-2-онов **5**

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах винилацетиленовых спиртов **2a** и **2b** присутствуют сигналы водорода гидроксильной группы в области 4.1 м.д. (**2a**) и 3.4 м.д. (**2b**), а также мультиплетные сигналы протона при терминальной тройной связи около 2.5 м.д. (**2a,b**) и мультиплет при 4.7-4.8 м.д. метинового протона при  $\text{C}_3$  (рисунок 3). Сигналы протонов при двойной связи карбинолов **2a** и **2b** лежат в областях 5.1-5.9 и проявляются в виде двух мультиплетов.

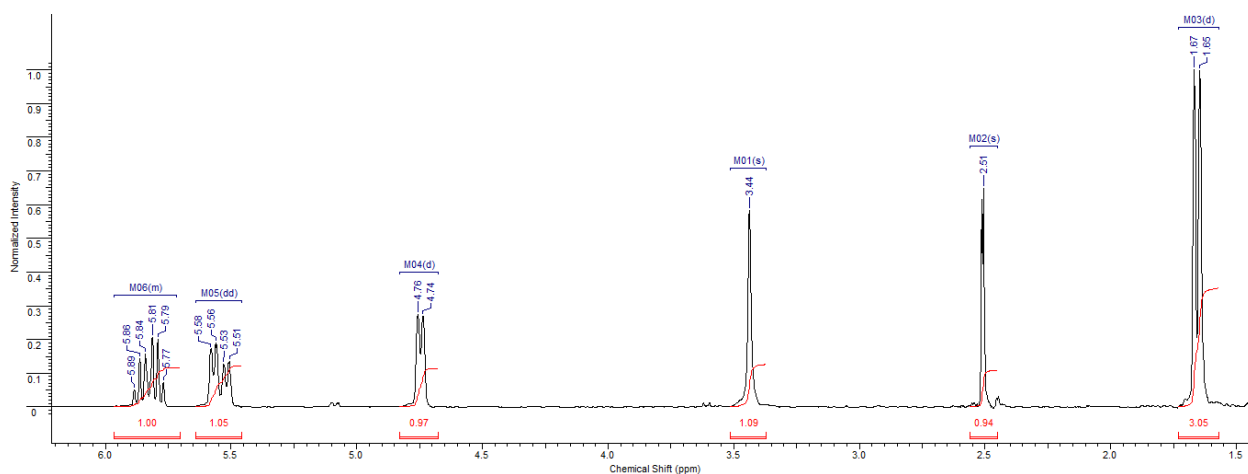


Рисунок 3. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  гекс-4-ен-1-ин-3-ола **2b**, 300 МГц, растворитель –  $\text{CDCl}_3$

Спектр карбинола **4** представлен в виде смеси *E/Z*-изомеров с соотношением 1:2 (рисунок 4).

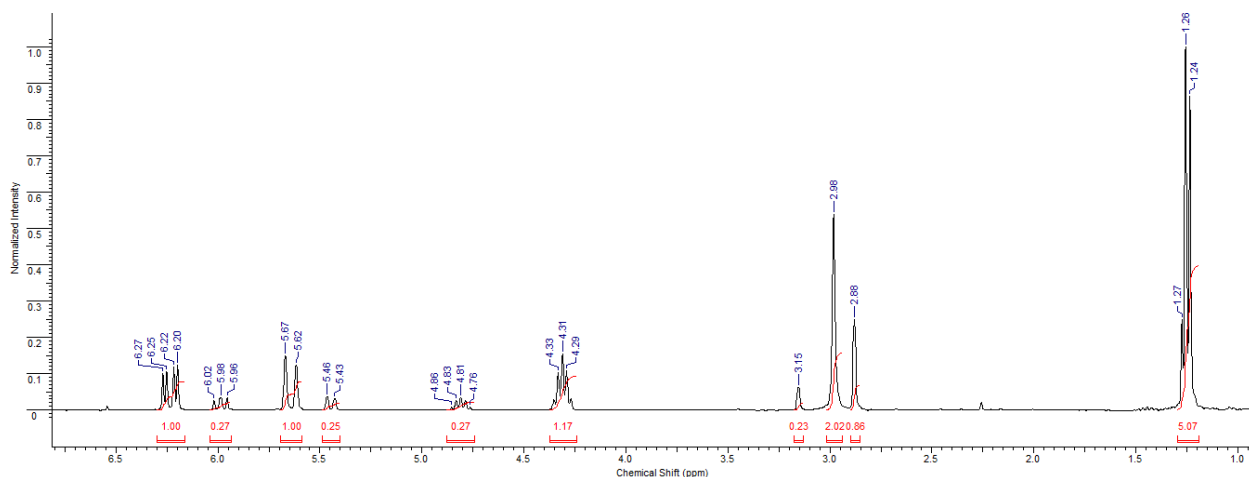


Рисунок 4. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (*E/Z*)-гекс-3-ен-5-ин-2-олов **4**, 400 МГц, растворитель –  $\text{CDCl}_3$

ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектры карбинолов представлены сигналами углеродных атомов тройной связи при 74 и 83 м.д. (**2a,b**), углерода при гидроксильной группе в районе 62 м.д. (**2a,b**) и двойной связи около 116 и 136 м.д. для **2a** и 129 м.д. для **2b** (рисунок 5). Спектр соединения **4** в целом представлен аналогичными сигналами в тех же диапазонах за исключением углеродных атомов при двойной связи в области 108 и 148 м.д..

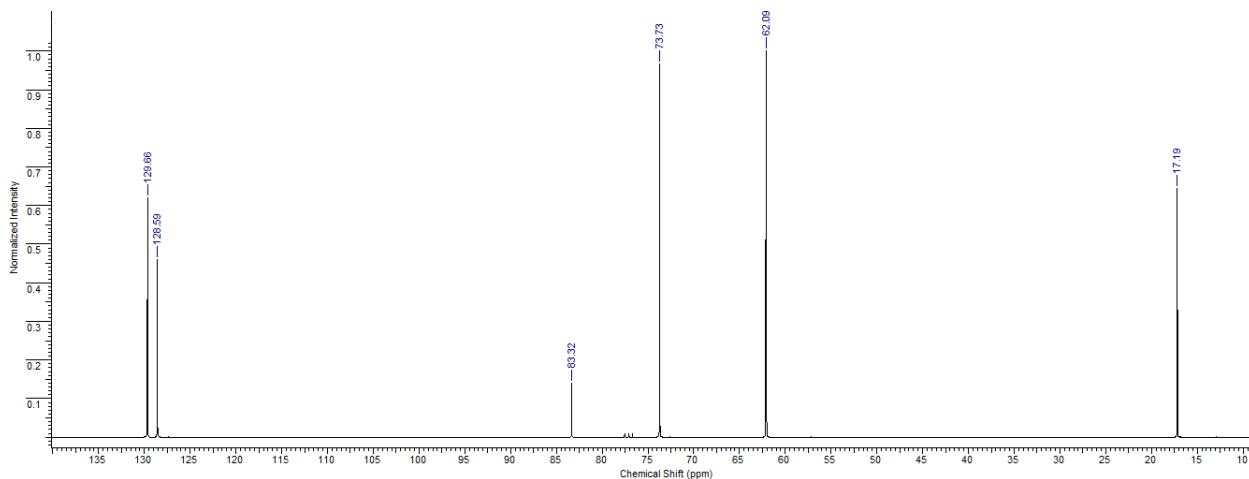


Рисунок 5. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  гекс-4-ен-1-ин-3-ола **2b**, 75 МГц, растворитель –  $\text{CDCl}_3$

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах енинонов присутствуют сигналы протона при терминальной тройной связи (рисунок 6): синглет в районе 3.3 м.д. (**3a, 3b**) и мультиплеты *E/Z*-изомеров енинаона **5** около 4.6-4.7 м.д.. Сигналы протонов при двойной связи кетонов **3a, 3b** и **5** лежат в областях 6.2-7.3 и проявляются

в виде дублет дублетов для кетонов **3a** и **3b** и мультиплета для **5**. Мультиплеты протонов метильной группы енинов **3b** и **5** лежат в области 1.9-2.3 м.д..

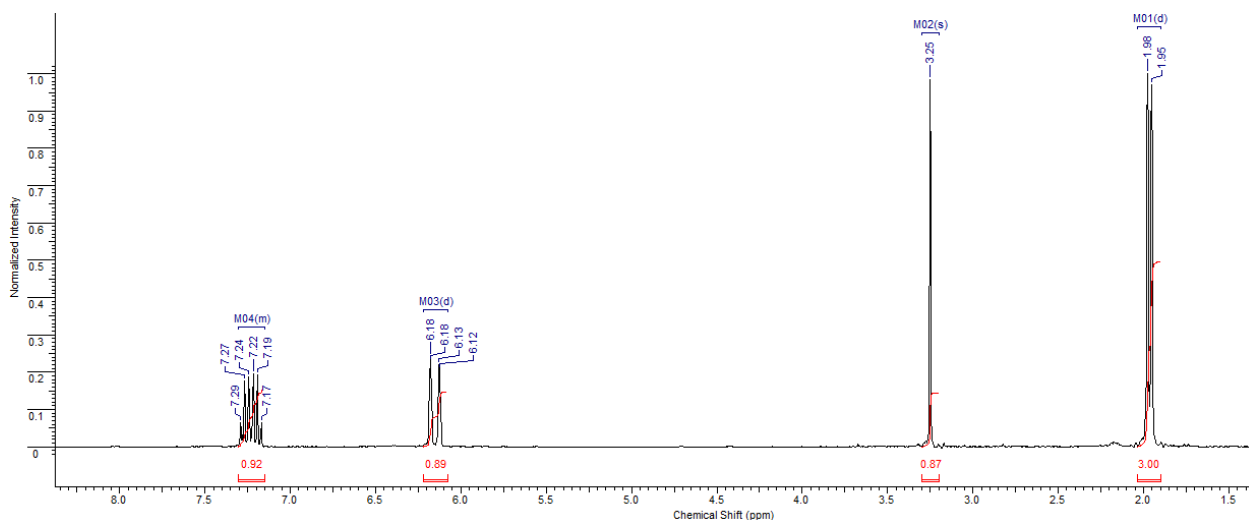


Рисунок 6. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  гекс-4-ен-1-ин-3-она **3b**, 300 МГц, растворитель –  $\text{CDCl}_3$

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  исчезает сигнал атома углерода при гидроксильной группе и появляется сигнал карбонильного атома углерода при 178 м.д. (**3a**, **3b**) (рисунок 7) и 197 м.д., 198 м.д. для *E/Z*-изомеров гекс-3-ен-5-ин-2-она **5**. Сигналы углерода при тройной связи проявляются в области 80 м.д., 83 м.д. (**3a**, **3b**) и 81 м.д., 92 м.д. (**5**).

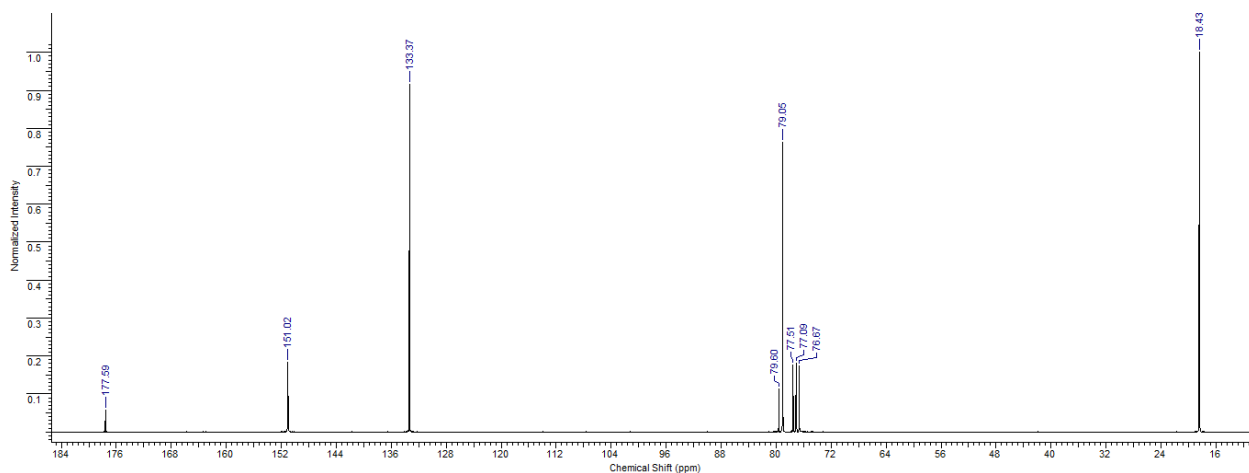


Рисунок 7. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  гекс-4-ен-1-ин-3-она **3b**, 75 МГц, растворитель –  $\text{CDCl}_3$

## 2.4. Изучение реакционной способности сопряженных енинонов

Реакции циклоконденсации и 1,3-диполярного циклоприсоединения к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кетонам служат общеизвестными эффективными способами образования различного рода гетероциклических систем, обладающий разнообразными видами биологической активности. Сопряженные ениноны могут служить удобными синтонами для получения ненасыщенных производных пиразола, изоксазола, 1,2,3-триазола, diazepина а также для их дальнейшей модификации в бис-азолы. Полицентровый характер енинонов существенным образом оказывает влияние на направление их реакций с различными реагентами, в зависимости от условий проведения эксперимента и применяемого реагента.

### 2.4.1. Взаимодействие с бинуклеофилами

В рамках данной работы первым этапом по изучению реакционной способности полученных енинонов стало взаимодействие гекс-4-ен-1-ин-3-она с бинуклеофильными реагентами. В качестве нуклеофильного агента был выбран *o*-фенилендиамин. Оптимизированы условия реакции, проварьированы соотношение реагентов, используемый растворитель, температура и время реакции (таблицы 3,4).

Схема 4

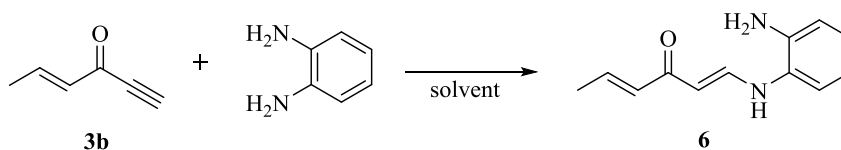


Таблица 3. Выявление оптимального соотношения исходных реагентов.

Растворитель MeOH (0,5 мл), r.t..

Соотношение кетон : <i>o</i> -фенилендиамин	Перемешивание	Время реакции	Выход, %
1,1 : 1	-	12 дней	< 5
1 : 1	+	120 ч.	27
1 : 1,1	+	20 ч.	42
1 : 1,2	-	140 ч.	33
1 : 1,3	-	14 дней	14

**Таблица 4.** Условия эксперимента:  
соотношение кетон : *o*-фенилендиамин 1 : 1.

Растворитель	Температура, °С	Перемешивание	Время реакции	Выход, %
MeOH (1 мл.)	65	+	2 ч.	осмолилось
MeOH (1 мл.)	20	-	48 ч.	28
MeOH (0,5 мл.)	-(5-10)	-	96 ч.	52
MeOH (0,5 мл.)	20	+	120 ч.	27
CH <sub>3</sub> CN (0,5 мл.)	20	-	15 дней	10
EtOH (0,5 мл.)	20	-	120 ч.	52
EtOH/H <sub>2</sub> O (80% p-p 0,5 мл.)	20	+	20 ч.	68
EtOH (0,5 мл.) + Et <sub>3</sub> N	20	+	20 ч.	осмолилось

Исходя из данных таблиц 3 и 4 можно сделать вывод, что на выход целевого продукта существенно влияют соотношение реагентов, температура и применяемый растворитель. Кипячение исходных реагентов приводит к осмолению реакционной смеси, так же, как и применение катализатора основного характера. Применяемый растворитель существенно влияет на время протекания процесса. Так в апротонном полярном растворителе (CH<sub>3</sub>CN) реакция проходит за 15 дней, с очень низким выходом (10%), тогда как в метаноле и этаноле взаимодействие протекает с большим выходом за 20-48 часов. Положительным образом на выход целевого продукта оказывает охлаждение реакционной смеси и добавление воды, что вероятнее всего связано со снижением растворимости продукта в этой системе. Таким образом, эффективными условиями явились перемешивание реагентов в соотношении 1 : 1 при комнатной температуре в системе EtOH – H<sub>2</sub>O (4 : 1) в течение 20 часов. Препаративный выход продукта составил 68%.

Строение полученного енамина **6** установили с помощью совокупности спектральных данных. В ИК-спектре отсутствуют полосы валентных колебаний тройной связи, из чего следует, что реакция протекает по ацетиленовому фрагменту енинона **3b**. В ЯМР <sup>1</sup>H спектре енамина присутствуют сигналы протонов при первичном и вторичном атоме азота в

районе 3.7 м.д. и 11.9-12.0 м.д., мультиплеты кратных связей диеновой системы в области 5.4 м.д., 6.1-6.2 м.д., 6.8-7.0 м.д. и 7.3 м.д., и мультиплет протонов метильной группы при 1.9 м.д. (рисунок 8). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр подтверждает наличие карбонильного атома углерода, дающего сигнал в районе 190 м.д..

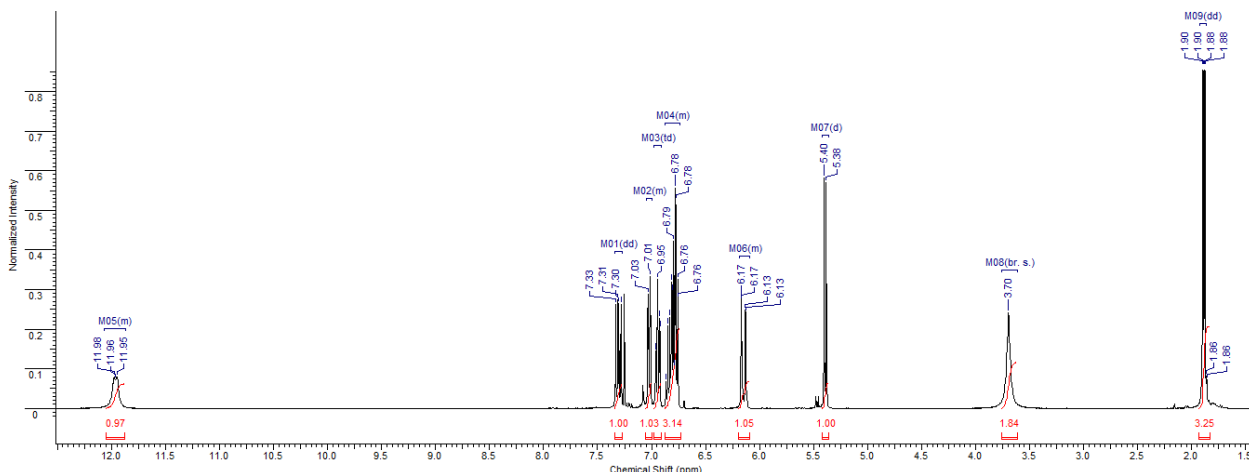
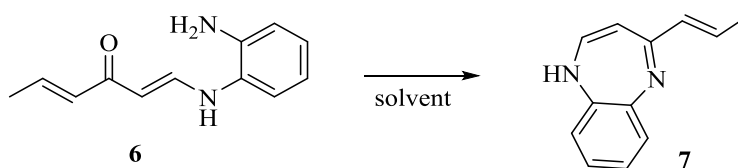


Рисунок 8. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (1*E*,4*E*)-1-((2-аминофенил)амино)гекса-1,4-диен-3-она **6**, 400 МГц, растворитель –  $\text{CDCl}_3$

Попытки зациклизовать полученный (1*E*,4*E*)-1-((2-аминофенил)амино)гекса-1,4-диен-3-он (**6**) до (*E*)-4-(проп-1-ен-1-ил)-1*H*-бензо[ $\beta$ ][1,4]дiazепина (**7**) в различных условиях приводили к образованию неразделяемой смеси продуктов. Стоит отметить, что только при использовании ледяной уксусной кислоты в качестве катализатора, исходный енамин реагирует полностью по данным ТСХ, причем время, необходимое для полного протекания реакции составляет не более 1,5 часов. Однако выделить продукты циклизации из реакционной смеси не удалось. Применение катализаторов основного характера ( $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeONa}$ ,  $\text{DBU}$ ) приводило к осмолению реакционной смеси.

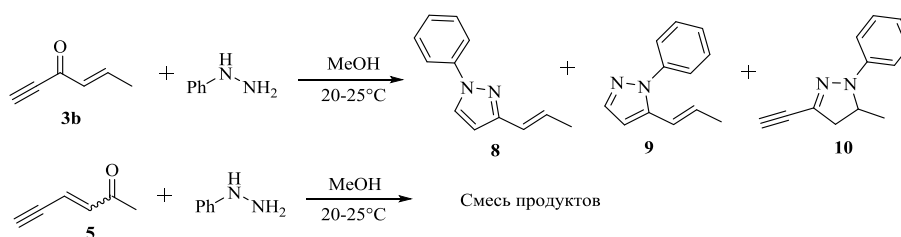
Схема 5



## 2.4.2. Взаимодействие с арилгидразинами

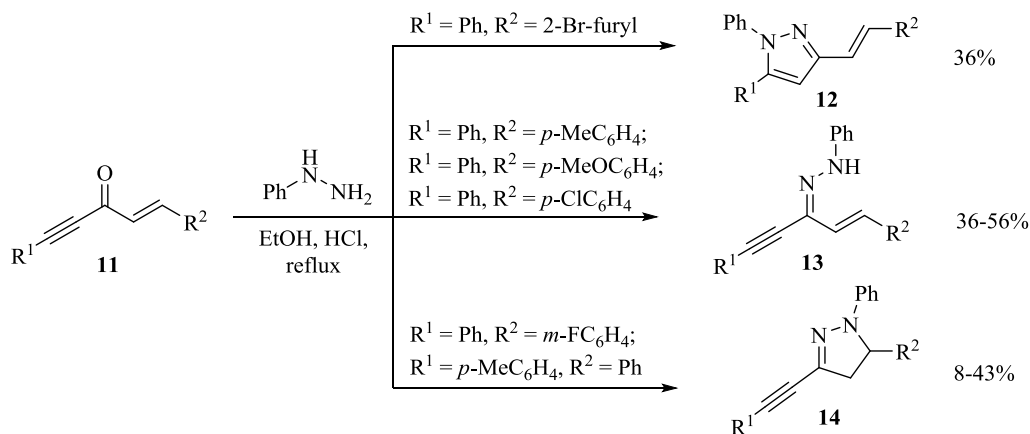
Далее реакции циклоконденсации линейно- и кросс-сопряженных енинонов были рассмотрены нами на примере взаимодействия с фенилгидразином. Варьирование условий реакции на примере гекс-4-ен-1-ин-3-она (**3b**), в том числе температура реакции и природа растворителя показали, что при использовании Et<sub>2</sub>O в качестве растворителя в реакционной смеси заметно образование небольшого количества осадка, однако перемешивание в течение 12 часов приводит к образованию смолы. При замене растворителя на MeOH количество осадка возрастает, и выход продуктов циклоконденсации при перемешивании в течение 1-3 часов достигает 12-26%. Более длительное перемешивание также приводит к осмолению реакционной смеси. Изменение температурного режима с 20-25°C до -(5-0)°C значительно снижает выход продукта до 10% при том же времени выдержки.

При анализе спектров ЯМР было установлено, что в результате взаимодействия гекс-4-ен-1-ин-3-она (**3b**) с фенилгидразином образуются продукты конденсации по карбонильной группе, а также по тройной и по двойной связям, что согласуется с уже имевшимися литературными данными для схожего субстрата [54]. Формирование трех изомерных продуктов циклоконденсации **8**, **9**, **10** в соотношении равном 2 : 1 : 2 подтверждают спектральные данные. Реакция линейно-сопряженного гекс-3-ен-5-ин-2-она (**5**) с фенилгидразином при комнатной температуре в метаноле дает неразделяемую смесь продуктов, охарактеризовать которую не представляется возможным.



Далее нами было изучено влияние природы заместителей 1,5-диарилзамещенных кросс-сопряженных енинонов **11** в реакции с фенилгидразином. Исходные ениноны **11** были получены известным методом [26] конденсацией арилбутинона с соответствующими альдегидами в щелочной среде. Взаимодействие кетонов **11** с фенилгидразином проводили по описанной в литературе методике [52] путем кипячения исходных реагентов в этаноле в течение 20 минут с добавлением концентрированной HCl, мольное соотношение реагентов составило 1 : 1. Выходы продуктов после перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты достигают 8-56%.

Схема 7



Варьирование заместителей при двойной и тройной связях енинона показало, что при прочих равных условиях в результате реакции с фенилгидразином могут образовываться как пиразолины **14** (при  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ (a),  $4\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_4$ (b),  $\text{R}^2 = 3\text{-FC}_5\text{H}_4$ (a),  $\text{Ph}$ (b)), гидразоны **13** (при  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_4$ ,  $4\text{-OCH}_3\text{C}_5\text{H}_4$ ,  $4\text{-ClC}_5\text{H}_4$ ), так и пиразол **12** (при  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = 2\text{-Br-furyl}$ ). Причем только лишь 2-бромфурил-замещенный енинон дает продукт циклизации по тройной связи с образованием пиразола. Совокупность спектральных данных подтверждает формирование пиразольного цикла. Так в ИК-спектре исчезают полосы валентных колебаний тройной связи  $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$  и  $\nu_{\text{N}=\text{H}}$ , что исключает предположение о возможности образования только продукта присоединения по тройной связи или продукта конденсации по карбонильной группе.

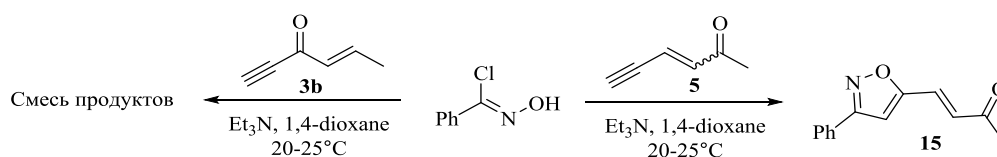


В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **14** присутствуют дублет дублетные сигналы метиленовых протонов пиразолинового цикла при 2.82–2.88 и 3.73–3.74 м.д., сигнал метинового протона представлен в виде дублета дублетов при 5.51–5.56 м.д. Спектрами ЯМР  $^{13}\text{C}$  подтверждается наличие тройной связи присутствием двух сигналов, отвечающих ацетиленовым углеродным атомам, проявляющихся при 83.5 и 95.0 м.д. Кроме того, в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  присутствуют сигналы атомов углерода пиразолинового кольца в области 43.4 м.д. и 63.4 м.д.. Углеродный атом группы  $\text{C}=\text{N}$  гетероцикла дает сигнал при 152.4 м.д. Остальные сигналы в области 113.9–143.6 м.д. принадлежат атомам углерода ароматических колец.

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре соединения **12** наблюдается отсутствие диастереотопных протонов пиразолинового цикла, как и отсутствие сигнала NH протона, проявляющегося для гидразонов **13** в области 9.92–10.06 м.д.. В ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдается отсутствие сигналов тройной связи.

### 2.4.3. 1,3-Диполярное циклоприсоединение

Далее нами было рассмотрено 1,3-диполярное циклоприсоединение хлорбензальдоксима [87] к полученным гекс-4-ен-1-ин-3-ону (**3b**) и гекс-3-ен-5-ин-2-ону (**5**) (схема 6). Использование кросс-сопряженного енинона в реакции с бензгидроксимоилхлоридом дает неразделяемую смесь продуктов, а в случае применения линейно-сопряженного енинона образуется один целевой продукт (*E*)-4-(3-фенилизоксазол-5-ил)бут-3-ен-2-он (**15**) с выходом 30%. Увеличение времени реакции гекс-3-ен-5-ин-2-она с хлорбензальдоксимом более 12 часов приводит к образованию смолы - смеси продуктов.



Строение полученного изоксазола **15** полностью подтверждается спектральными характеристиками. В ИК-спектре (*E*)-4-(3-фенилизоксазол-5-ил)бут-3-ен-2-она (**15**) отсутствуют полосы валентных колебаний тройной связи  $\nu_{C\equiv C}$  в районе  $2102\text{ см}^{-1}$  и  $\nu_{C\equiv CH}$  в области  $3258\text{ см}^{-1}$  (рисунок 9).

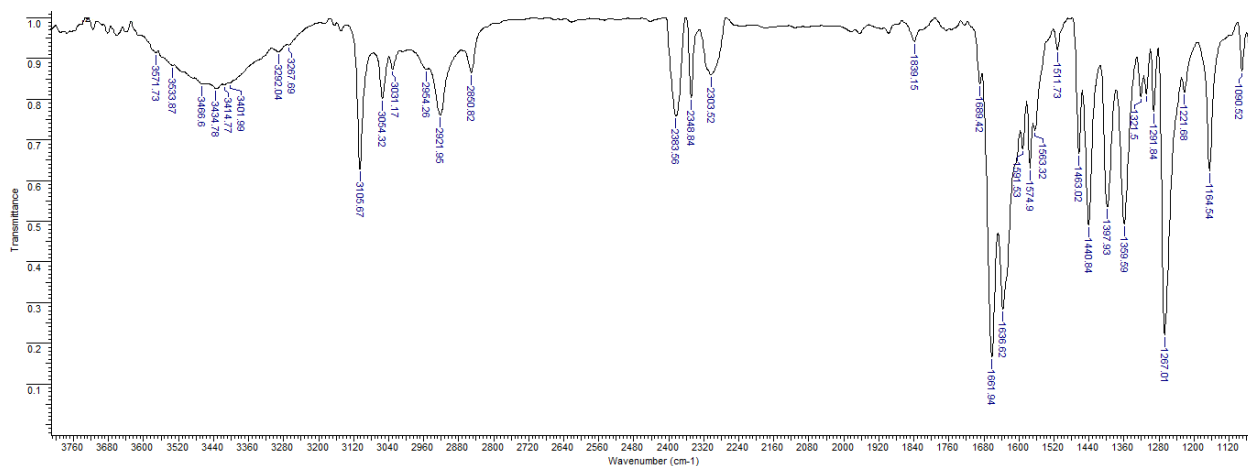


Рисунок 9. ИК-спектр (*E*)-4-(3-фенилизоксазол-5-ил)бут-3-ен-2-она **15**

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре изоксазола **15** также отсутствуют сигналы протона в области 4.60-4.69 м.д., что говорит о протекании реакции по тройной связи кетона (рисунок 10).

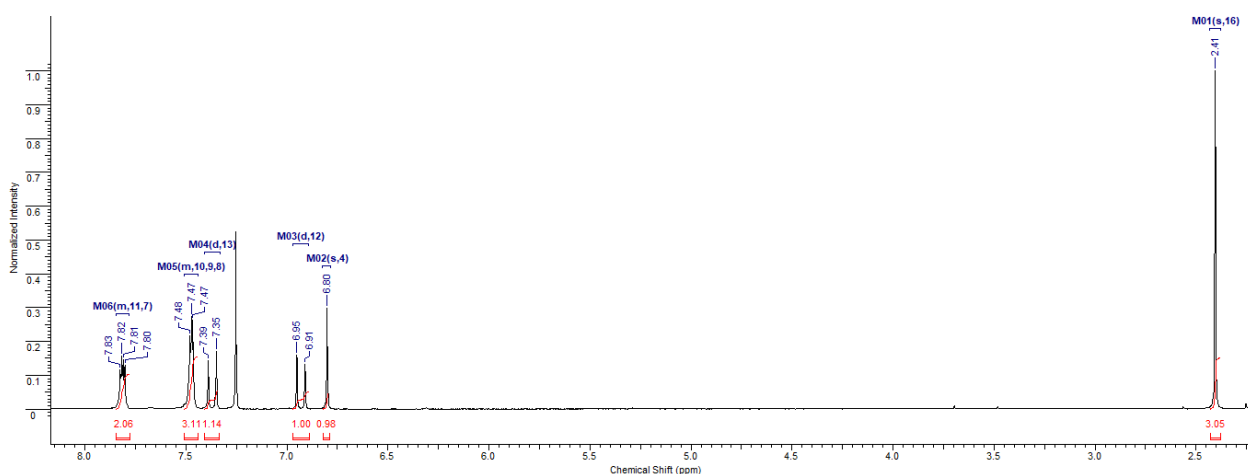


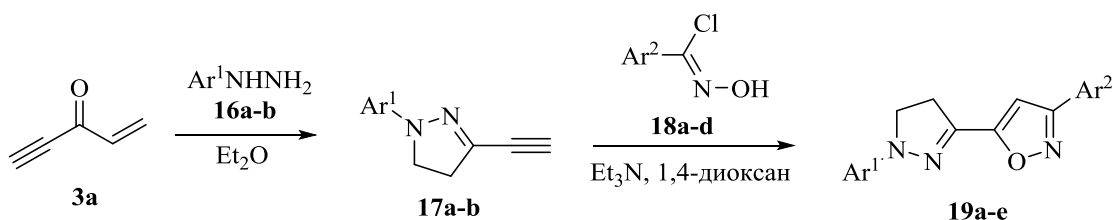
Рисунок 10. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (*E*)-4-(3-фенилизоксазол-5-ил)бут-3-ен-2-она **15**, 400 МГц, растворитель –  $\text{CDCl}_3$

Таким образом варьируя исходные реагенты и условия поведения реакции нами были получены продукты по различным реакционным центрам.

## 2.5. Исследование фотофизических свойств 3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов

В продолжении исследований спектрально-люминесцентных свойств синтезированных ранее 3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов (схема 9) [88].

Схема 9



**16, 17:**  $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$  (a),  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$  (b); **18:**  $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$  (a),  $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  (b),  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (c),  $3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (d); **19:**  $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$  (a,c,d,e),  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$  (b);  $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$  (a,b),  $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  (c),  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (d),  $3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (e).

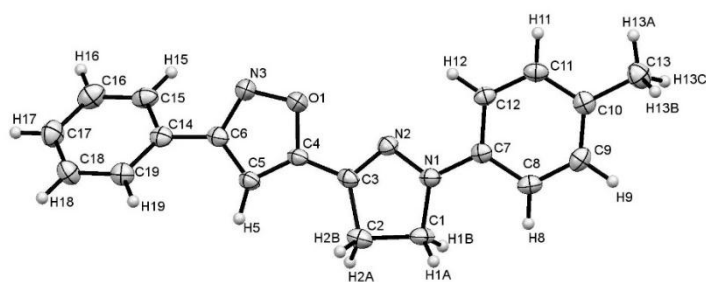


Рисунок 11. Общий вид молекулы **19b** по данным РСА (в тепловых эллипсоидах с вероятностью 50%) (CCDC 1543866).

Растворы соединений в диапазоне концентраций  $(1,33\text{-}2,43) \cdot 10^{-5}$  моль/л получали разбавлением 96%-ым этиловым спиртом. На рисунке 12 представлены спектры поглощения и флуоресценции всех исследуемых пиразолилизоксазолов.

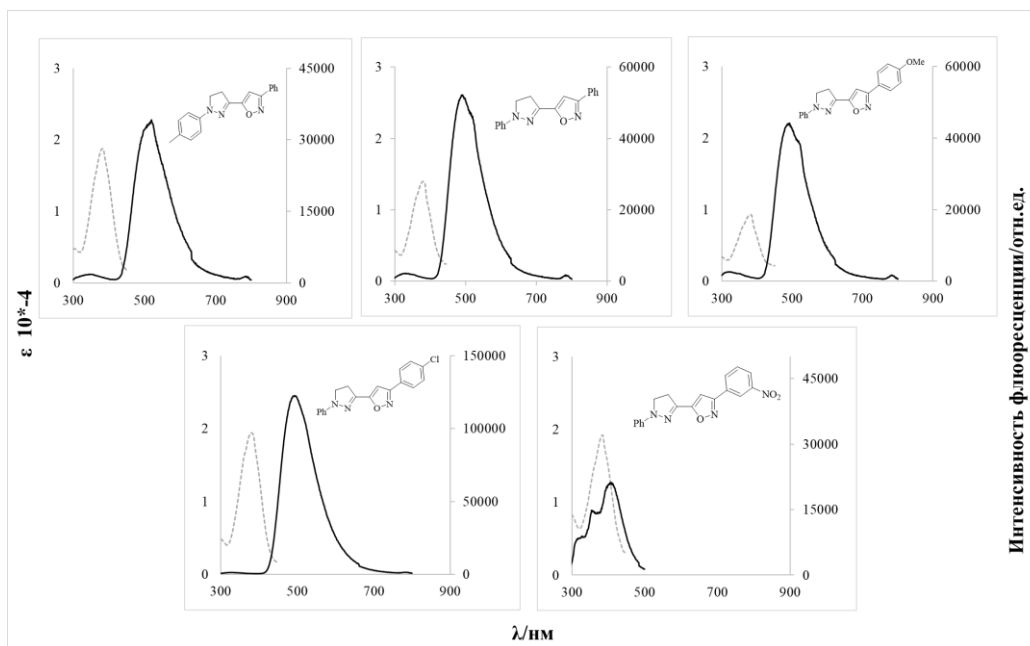


Рисунок 12. Спектры поглощения и флуоресценции 3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов в этаноле.

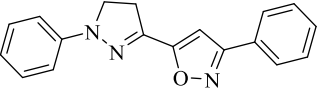
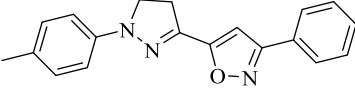
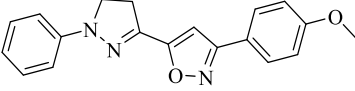
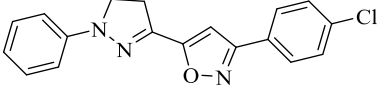
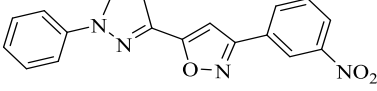


Рисунок 13. Растворы соединений **19a**, **19b**, **19c**, **19d**, соответственно, в спирте под действием УФ-облучения.

Максимум флуоресценции для соединений **19a-e** находится в пределах 407-520 нм (таблица 6), причем соединение **19b** с донорным заместителем (*p*- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ) со стороны пиразолинового цикла имеет наибольшее значение максимума флуоресценции (520 нм). Однако для соединения **19c**, имеющего заместитель с еще более донорным эффектом (*p*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ), максимум находится при меньшем значении длины волны (492 нм). Аналогичная

зависимость наблюдается и для значений стоксова сдвига. Стоит отметить, что только для нитрозамещенного аддукта **19e**, значение стоксова сдвига менее 100 нм.

**Таблица 5.** Фотофизические характеристики 3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов.

Соединение	$\lambda_{\text{абс}}$ , нм	$\lambda_{\text{фл}}$ , нм	Стоксов сдвиг, нм
	380	492	112
	380	520	140
	380	492	112
	380	493	113
	385	407	22

### 3. Расчетно-техническая часть

#### 3.1. Таблица 6. Технологическая карта синтеза карбинола

№	Наименование операции	Время	Температурный режим, °С
1	Загрузка жидкого аммиака. Внимание! Не допускать резкого подъёма температуры, стенки реактора предварительно охладить хладагентом		-(70-60)
2	Загрузить 1 порцию металлического лития и $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ по карте загрузки, и перемешать 10 минут		-(60-50)
2.1	<i>Начало перемешивания</i>		-(60-50)
2.2	<i>Окончание перемешивания</i>		-(60-50)
3	Отобрать пробу из реактора, убедиться, что раствор приобрел темно-синий окрас. Внимание! Пробы отбирать строго с использованием средств индивидуальной защиты!		-(60-50)
4	Загрузить 2 порцию металлического лития контролируя температуру так, чтобы в конце добавления температура в реакторе составляла – (45-40)°С		-(60-40)
4.1	<i>Начало добавления</i>		-(60-40)
4.2	<i>Окончание добавления</i>		-(60-40)
5	Подача расчетного количества ацетилена в реактор со скоростью 1л / минуту в течение 40 минут.		-(60-40)
5.1	<i>Начало добавления</i>		-(45-40)
5.2	<i>Окончание добавления</i>		-(45-40)

6	Отобрать пробу из реактора. К 5 мл пробы добавить 200 мг трифенилметана и убедиться в отсутствие розовой окраски.		-(45-40)
7	Опустить температуру до $-70^{\circ}\text{C}$		-(45-40)
8	При $-70^{\circ}\text{C}$ начать подачу альдегида в токе азота, температура при этом не должна быть выше $-65^{\circ}\text{C}$		-(70-65)
8.1	<i>Начало добавления</i>		-(70-65)
8.2	<i>Окончание добавления</i>		-(70-65)
9	Перемешивание 15 минут		-(70-65)
9.1	<i>Начало перемешивания</i>		-(70-65)
9.2	<i>Окончание перемешивания</i>		-(70-65)
10	Добавление расчетного количества $\text{NH}_4\text{Cl}$ , порционно, не допуская вскипания реакционной смеси		-(70-50)
10.1	<i>Начало добавления</i>		-(70-50)
10.2	<i>Окончание добавления</i>		-(70-50)
11	Начать отгонку аммиака постепенно увеличивая температуру до $+40^{\circ}\text{C}$		-50+40
11.1	<i>Начало перегонки</i>		-50+40
11.2	<i>Окончание перегонки</i>		40
12	К полученному остатку добавить воду и перемешивать в течение 10 минут		20-25
13	Перекачать водную фазу на стадию экстракции		20-25

### 3.2. Описание принципиальной технологической схемы

В реактор 3, охлаждаемый жидким этиленом, из емкости 1 насосом 2 закачивается жидкий аммиак по изолированной линии, реактор охлаждают, затем загружают 10 % от общего количества металлического Li в интервале температур  $-(45\div 40)^\circ\text{C}$ , следом загружают  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ . После образования амида лития реакционная смесь приобретает синюю окраску, только после этого добавляют оставшийся металлический литий. После прибавления всего металла образовавшаяся суспензия перемешивается в течение 1-1,5 часов и затем из реактора отбирается проба, в которую загружают трифенилметан в качестве индикатора, после добавления которого проба должна приобрести розовую окраску. Далее из баллона 4 в реактор позиции 3 барботируется газообразный ацетилен, очищенный в серной кислоте, со скоростью подачи 1 литр в минуту до исчезновения розовой окраски в отбираемой пробе. Полученную суспензию насосом 5 перекачивают в реактор 6, где реакционную смесь захлаживают жидким этиленом до  $-70^\circ\text{C}$ . В реактор 6 из мерника 7 в токе азота, подаваемого из баллона 8, порционно барботируется альдегид при температуре  $-(70\div 65)^\circ\text{C}$ . Процесс экзотермический, тепло реакции снимается хладагентом, отходящие вместе с азотом пары аммиака конденсируются в теплообменнике 9 и возвращаются в реактор 6. Реакционную смесь перемешивают 30 минут и затем насосом 10 перекачивают в реактор 11. В реактор 11 через загрузочный бункер четырьмя порциями подается хлорид аммония для гидролиза образовавшегося алкоголята лития, отходящие из реактора пары конденсируются в теплообменнике 12. После добавления всего хлорида аммония реакционную смесь выгружают в реактор 13. В реакторе 13 производят отгонку аммиака путём медленного подъёма температуры до  $30-40^\circ\text{C}$  с последующей конденсацией паров в холодильнике 14, охлаждаемом жидким этиленом, в сборник 15. Из сборника 15 жидкий аммиак насосом 16 направляется обратно в емкость 1 для повторного использования. Отходящие пары газообразного аммиака с реакторов 3, 6, 11 и сборника 15 улавливаются



в аппарате 17 путем барботирования через слой воды, после чего водный аммиак насосом 18 отправляется на переработку. После отгонки аммиака в реактор 13 из мерника 19 добавляется вода и перемешивается до полного растворения сухого остатка. Водный слой из реактора 13 насосом 20 перекачивают в экстракционную колонну 21. Водная фаза подается в нижнюю часть экстракционной колонны 21 насосом 20, в верхнюю часть из емкости 22 насосом 23 противотоком подается хлороформ. Водная фаза из верхней части колонны насосом 24 отправляется на очистку от растворенного хлорида лития и хлорида аммония. Нижняя органическая часть поступает в емкость-отстойник 25 где происходит частичное отделение унесенной вместе с органической фазой воды, откачиваемой насосом 26 на дальнейшую переработку. Органическая фаза насосом 27 подается в продуктовую колонну 28, которая работает в 2 режимах. Колонна 28 обогревается кубовой жидкостью, подаваемой насосом 29 через выносной кипятильник 30. В колонне 28 последовательно через теплообменник 31 в приемную емкость 32 отгоняется азеотропная смесь хлороформа с водой (хлороформ при 61.2°C, азеотроп при 56.30°C), который в последствии отправляется на стадию регенерации и возврата в производственный цикл. Второй режим работы колонны заключается в том, что после отгонки растворителя колонна подключается к вакуум – линии, и отгонка производится при давлении 17 мм рт. ст. Предгон собирается в емкость 33, а целевой продукт с температурой кипения 50–54°C – в емкость 34, и далее насосом 35 отправляется на склад как товарный продукт для дальнейшей реализации. Кубовый остаток из колонны 28 насосом 36 отправляется на сжигание.

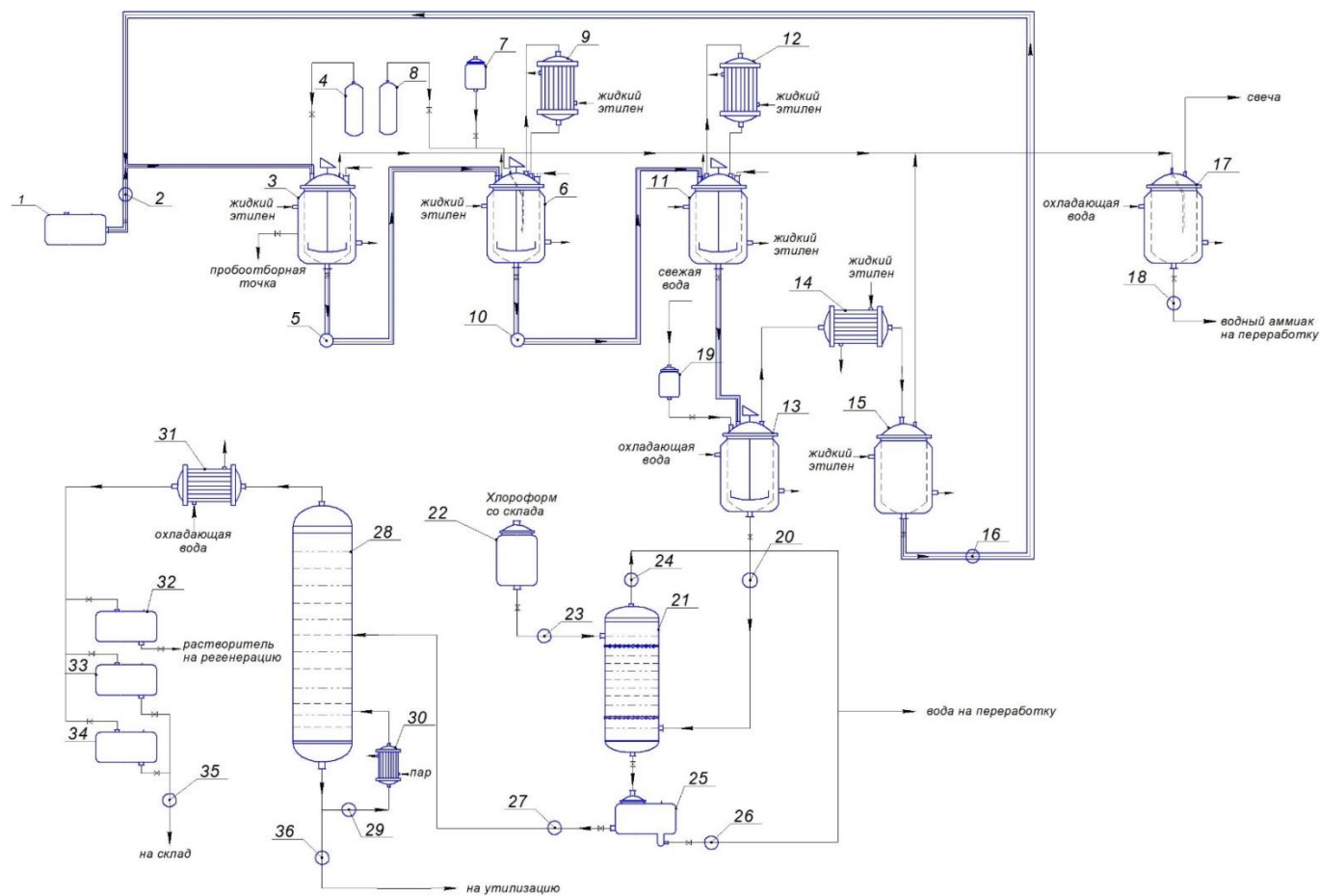


Рисунок 14. Принципиальная технологическая схема малотоннажного производства гекс-4-ен-1-ин-3-ола (2b):

1, 22, 32, 33, 34 – емкости; 2, 5, 10, 16, 18, 20, 23, 24, 26, 27, 29, 35, 36 – насосы; 3, 6, 11, 13 – реактора; 4, 8 – баллоны; 7, 19 – мерники; 9, 12, 31 – теплообменники; 14 – холодильник; 15 – сборник; 17 – барботер; 21 – экстракционная колонна; 25 – отстойник; 28 – продуктовая колонна; 30 – кипяtilьник.

### 3.3. Характеристика используемого сырья

**Хлороформ** ( $\text{CHCl}_3$ ), хч – бесцветная летучая жидкость с эфирным запахом и сладким вкусом. Плотность –  $1.483 \text{ г/см}^3$ ; температура плавления – минус  $63.5 \text{ }^\circ\text{C}$ ; температура кипения –  $61.2 \text{ }^\circ\text{C}$ ; показатель преломления –  $1.4467$ . Растворимость в воде составляет  $8.2 \text{ г/л}$ , смешивается с большинством органических растворителей.  $\text{LD}_{50}$  –  $695 \text{ мг/кг}$  (крысы, перорально). Не горюч, не взрывоопасен, обладает наркотическими свойствами, оказывает токсическое действие на организм человека, вызывает острую или хроническую интоксикацию, канцероген, класс опасности для здоровья 2.  $\text{ПДК}_{\text{рз}}$  –  $2 \text{ мг/м}^3$ ,  $\text{ПДК}_{\text{сс}}$  –  $0.03 \text{ мг/м}^3$ . [ТУ 2631-066-44493179-01, АО «ЭКОС-1», г. Москва]

**Кротоновый альдегид** ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$ ), ч – бесцветная жидкость с резким запахом, сильный лакриматор. Плотность –  $0.846 \text{ г/см}^3$ ; температура плавления – минус  $76.5 \text{ }^\circ\text{C}$ ; температура кипения –  $104.0 \text{ }^\circ\text{C}$ ; показатель преломления –  $1.4366$ . Растворимость в воде:  $18.1 \text{ г/л}$ , растворяется в этаноле, диэтиловом эфире, ацетоне, бензоле. Относится к легко воспламеняющимся веществам, класс опасности для здоровья 2.  $\text{LD}_{50}$  –  $0.24 \text{ г/кг}$  (белые мыши, перорально).  $\text{ПДК}_{\text{рз}}$   $0.5 \text{ мг/м}^3$ . [ТУ 113-03-389-80, ОАО «Невинномысский Азот», г. Невинномысск]

**Аммиак жидкий безводный** ( $\text{NH}_3$ ) – бесцветная легколетучая жидкость с резким запахом, характерным для аммиака. Плотность –  $0.6814 \text{ г/см}^3$ ; температура плавления – минус  $77.7 \text{ }^\circ\text{C}$ , температура кипения – минус  $33.4 \text{ }^\circ\text{C}$ . Является хорошим растворителем для многих органических и неорганических соединений. Жидкий аммиак необходимо хранить в резервуарах под избыточным давлением до  $2.0 \text{ МПа}$  включительно без отвода аммиака или в резервуарах под избыточным давлением до  $1.0 \text{ МПа}$  включительно с отводом аммиака, испаряющегося от теплопритока. Сжиженный безводный аммиак относится к трудногорючим веществам, газ относится к воспламеняющимся, класс опасности 2, класс опасности для

здоровья 3. ПДК<sub>рз</sub> 20 мг/м<sup>3</sup> [ГОСТ 6221-90, ПАО «Акрон», г. Великий Новгород]

**Литий металлический** (Li), хч – серебристо-белый мягкий и пластичный металл. Плотность – 0.534 г/см<sup>3</sup>; температура плавления – 180.5 °С; температура кипения – 1339.9 °С. Относительно устойчив на воздухе, литий воспламеняется от воды. Хранить литий необходимо в отдельных коробках из жести, погружённым в петролиновый эфир, вазелин или парафин. Работа с литием в атмосфере влажного воздуха относится к категории взрывопожароопасных, класс опасности 4, класс опасности для здоровья 1. ПДК<sub>рз</sub> (аэрозоль гидроокиси лития) 0.02 мг/м<sup>3</sup> [ГОСТ 8774-75, ООО «Компонент-Реактив», г. Москва]

**Нитрат железа(III) 9-водный** (Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O), ч – очень гигроскопичные светло-фиолетовые кристаллы, стабильный. Плотность – 1.68 г/см<sup>3</sup>; температура плавления, разложения – 47.2 °С. Растворимость в воде составляет 825.0 г/л, растворяется также в ацетоне, эфире, этаноле. Сильный окислитель - контакт с горючими материалами может привести к пожару, класс опасности 5, класс опасности для здоровья 3. [ГОСТ 4111-74, База химической продукции «Югреактив», г. Ростов-на-Дону]

**Трифенилметан** (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>), ч – бесцветное твёрдое вещество, растворимое в неполярных органических жидкостях и нерастворимое в воде. Плотность – 1.014 г/см<sup>3</sup>; температура плавления – 92-94 °С; температура кипения – 359 °С. Стабильный, горючий. Несовместим с сильными окислителями. [ООО «Химреактив М», г. Миасс]

**Ацетилен** (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>), техн. – бесцветный газ, легче воздуха. Чистый ацетилен не обладает запахом. Технический ацетилен хранится в баллонах с пористым наполнителем, пропитанным ацетоном, и может содержать другие примеси, которые придают ему резкий запах. Плотность – 1.0896 г/л; температура кипения – 83.6 °С. Малорастворим в воде, хорошо растворяется в ацетоне. Ацетилен требует большой осторожности при обращении. Может взрываться

от удара, при нагреве до 500 °С или при сжатии выше 0.2 МПа при комнатной температуре. Класс опасности 2. ПДК<sub>м.р.</sub>, ПДК<sub>с.с.</sub> 1.5 мг/м<sup>3</sup>. [ГОСТ 5457-75, ООО ПТК "КРИОГЕН", г. Арамиль]

**Хлорид аммония** (NH<sub>4</sub>Cl), хч – белый гигроскопичный порошок без запаха. Плотность – 1.527 г/см<sup>3</sup>; возгонка при 337.6 °С. Растворимость 372 г/л, хорошо растворим в жидком аммиаке. Пожаро- и взрывобезопасен, негорюч, класс опасности 8, класс опасности для здоровья 3. ПДК<sub>рз</sub> 10 мг/м<sup>3</sup>. [ГОСТ 3773-72, АО «Ленреактив», г. Санкт-Петербург]

**Вода дистиллированная** (H<sub>2</sub>O) – вода, очищенная от растворённых в ней минеральных солей, органических веществ и других примесей. Плотность – 0.998 г/см<sup>3</sup>; температура плавления – 0 °С; температура кипения – 100 °С. [производится по ГОСТ 6709-72]

**Сульфат магния безводный** (MgSO<sub>4</sub>), техн. – белый гигроскопичный порошок. Плотность – 2.66 г/см<sup>3</sup>; температура плавления – 1137 °С. Растворимость – 351 г/л, растворим в этаноле, глицерине и диэтиловом эфире. Пожаро- и взрывобезопасен. [ТУ 2621-004-40475629-2001, ООО «Аграрник», г. Невинномысск]

**Азот** (N<sub>2</sub>), техн. – бесцветный газ, не имеет запаха. Плотность – 0.001251 г/см<sup>3</sup>; температура плавления – минус 209.86 °С; температура кипения – минус 195.75 °С. Растворимость – 15 мл/л. Азот нетоксичен, невзрывоопасен. Жидкий азот (темп. кипения – минус 195.8 °С) - низкокипящая жидкость, которая может вызвать обмороживание кожи и поражение слизистой оболочки глаз. [ГОСТ 9293-74, ПАО «КуйбышевАзот», г. Тольятти]

**Ацетон** (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O), хч – бесцветная подвижная летучая жидкость с характерным резким запахом. Во всех соотношениях смешивается с водой, диэтиловым эфиром, бензолом, метанолом, этанолом, многими сложными эфирами. Плотность – 0.7899 г/см<sup>3</sup>; температура плавления – минус 95 °С; температура кипения – 56.1 °С. Ацетон - легковоспламеняющаяся жидкость. Ацетон образует с воздухом взрывоопасные смеси. Класс опасности 3, класс

опасности для здоровья 4. ПДК<sub>рз</sub> 200 мг/м<sup>3</sup>. [ГОСТ 2603-79, АО «ЭКОС-1», г. Москва]

**Кислота серная (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)** – тяжёлая маслянистая жидкость без цвета и запаха, с сильноокислым «медным» вкусом. Плотность – 1.8356 г/см<sup>3</sup>; температура плавления – 10.38 °С; температура кипения – 337 °С. Смешивается с водой и SO<sub>3</sub>, во всех соотношениях. Серная кислота пожаро- и взрывоопасна. При соприкосновении с водой происходит бурная реакция с большим выделением тепла, паров и газов. Класс опасности 8, класс опасности для здоровья 2. ПДК<sub>рз</sub> 1 мг/м<sup>3</sup>. [ГОСТ 4204-77, АО «Ленреактив», г. Санкт-Петербург]

**Хромовый ангидрид (CrO<sub>3</sub>)**, чда – чёрно-красные с фиолетовым оттенком кристаллы — пластины или иголки. Гигроскопичен, расплывается на воздухе. Растворим в воде. Плотность – 2.8 г/см<sup>3</sup>; температура плавления – 197 °С; температура разложения – 250 °С. Ядовит, негорюч, является сильным окислителем, воспламеняет горючие вещества. При нагревании и детонации возможно разложение со взрывом. Класс опасности 5, класс опасности для здоровья 1. ЛД<sub>50</sub> – 80 мг/кг (крысы, орально), ПДК<sub>рз</sub> 0.01 мг/м<sup>3</sup>. [ГОСТ 3776-78, АО «Ленреактив», г. Санкт-Петербург]

**Гидрокарбонат натрия (NaHCO<sub>3</sub>)**, хч – мелкокристаллический порошок белого цвета. Плотность – 2.159 г/см<sup>3</sup>; температура разложения – 60-200 °С. Растворимость – 95.9 г/л. Двууглекислый натрий не токсичен, пожаро- и взрывобезопасен. Класс опасности для здоровья 3. ПДК<sub>рз</sub> 5 мг/м<sup>3</sup>. [ГОСТ 2156-76, АО «Ленреактив», г. Санкт-Петербург]

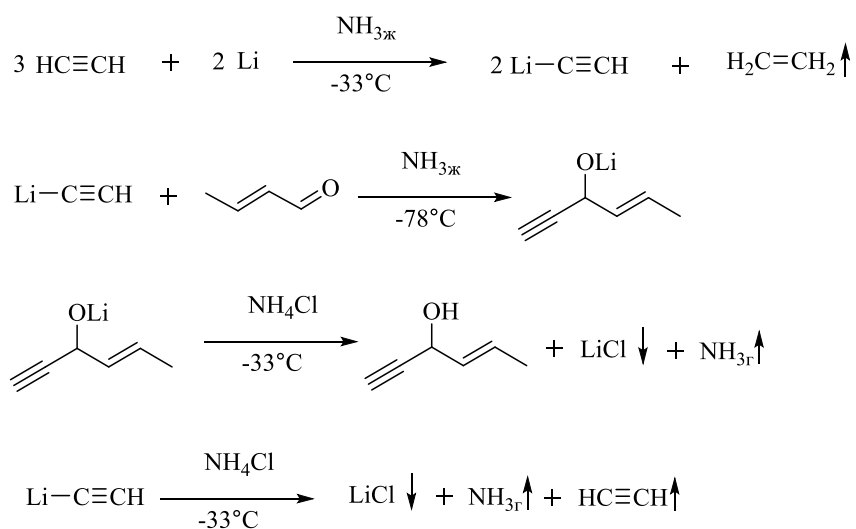
### **Требования к теплоносителям:**

**Этилен жидкий (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)**, техн. – при н. у. бесцветный горючий газ плотностью 1.178 г/м<sup>3</sup> со слабым запахом, способный к взрывному разложению при повышенном давлении, высокой температуре или воздействии открытого огня в присутствии кислорода. Температура

плавления – минус 169,2 °С; температура кипения – минус 103,7 °С. Растворимость – 256 мл/л, (при 0 °С), хорошо растворяется в этаноле, диэтиловом эфире и углеводородах. Класс опасности 2, класс опасности для здоровья 4. ПДК<sub>в</sub> – 0,5 мг/л, ПДК<sub>сс</sub> – 3,0 мг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>рз</sub> 100 мг/м<sup>3</sup>. [ГОСТ 25070-2013, АО «СИБУР-НЕФТЕХИМ», г. Дзержинск]

### 3.4. Расчет материального баланса

Выполним расчет материального баланса процесса получения гекс-4-ен-1-ин-3-ола (2b) взаимодействием ацетиленида лития и кротонового альдегида и окисления полученного гекс-4-ен-1-ин-3-ола (2b) до гекс-4-ен-1-ин-3-она (3b). Исходные экспериментальные данные для расчета материального баланса представлены в таблице 8. В основу расчета принимаются следующие реакции:



**Таблица 7.** Исходные экспериментальные данные для расчета материального баланса реакции получения гекс-4-ен-1-ин-3-ола (2b).

Состав исходного сырья	
Компонент	m, г
Литий	7,0000
Ацетилен газ	43,5840
Кротоновый альдегид	58,0000
Аммиак жидкий	435,5000
Нитрат железа (III) 9-водный	0,2400
Азот газ	62,5300

1. Состав исходной реакционной смеси примем за 100 %.
2. Долю каждого компонента в реакционной смеси определим по следующей формуле:

$$\omega_{\text{компонента}} = \frac{m_i \times 100}{\Sigma m_i}, \% \quad (1)$$



$$\omega_{\text{литий}} = \frac{7,0000 \times 100}{606,8540} = 1,15\%$$

$$\omega_{\text{ацетилен газ}} = \frac{43,5840 \times 100}{606,8540} = 7,18\%$$

$$\omega_{\text{кротоновый альдегид}} = \frac{58,0000 \times 100}{606,8540} = 9,56\%$$

$$\omega_{\text{аммиак жидкий}} = \frac{435,5000 \times 100}{606,8540} = 71,77\%$$

$$\omega_{\text{нитрат железа (III) 9-водный}} = \frac{0,2400 \times 100}{606,8540} = 0,04\%$$

$$\omega_{\text{азот газ}} = \frac{62,5300 \times 100}{606,8540} = 10,30\%$$

3. Исходя из уравнения реакции, мольное соотношение исходных компонентов равно 3 : 2 ацетилена и лития соответственно. Определим количество исходных лития и ацетилена, а также теоретическое количество целевого и побочных продуктов.

Количество молей лития будет равно:

$$n_{\text{литий}} = \frac{7,0000}{6,9410} = 1,0085 \text{ моль}$$

Количество молей ацетилена будет равно:

$$n_{\text{ацетилен}} = \frac{43,5840}{26,0384} = 1,6739 \text{ моль}$$

Рассчитаем массу непрореагировавшего ацетилена, для чего рассчитаем массу ацетилена, вступившего в реакцию:

$$m_{\text{ацетилена}} = 1,5 \times n_{\text{литий}} \times Mr_{\text{ацетилена}} = 1,5 \times 1,0085 \times 26,0384 = 39,3900 \text{ г.}$$

Масса непрореагировавшего ацетилена равна:

$$\begin{aligned} m_{\text{ацетилена}} &= m_{\text{загруженного ацетилена}} - m_{\text{прореагировавшего ацетилена}} \\ &= 43,5840 - 39,3900 = 4,1940 \text{ г.} \end{aligned}$$

Так как по уравнению реакции в недостатке находится литий, то, следовательно, количество молей ацетиленида лития будет равно  $n_{\text{ацетиленид лития}} = 1,0085$  моль. Вычислим его теоретический выход:

$$m_{\text{ацетиленид лития}} = n_{\text{ацетиленид лития}} \times Mr_{\text{ацетиленид лития}} = 1,0085 \times 31,9679 \\ = 32,2396 \text{ г.}$$

Количество побочного этилена будет равно  $n_{\text{этилен}} = 0,5043$  моль. Вычислим его теоретический выход:

$$m_{\text{этилен}} = n_{\text{этилен}} \times Mr_{\text{этилен}} = 0,5043 \times 28,0544 = 14,1478 \text{ г.}$$

Полученный ацетиленид лития в количестве 1,0085 моль (32,2396 г) ввели в реакцию с кротоновым альдегидом. По уравнению реакции и литературным данным [86] при добавлении к суспензии амида лития кротонового альдегида в токе азота побочные продукты не образуются. Исходя из этого:

$$n_{\text{ацетиленид лития}} = 1,0085 \text{ моль}$$

$$n_{\text{кротоновый альдегид}} = \frac{58,0000}{70,0922} = 0,8275 \text{ моль}$$

Так как по уравнению реакции в недостатке находится кротоновый альдегид, то в результате реакции должно образоваться алкоголята лития:  $n_{\text{алкоголят лития}} = 0,8275$  моль. Вычислим его теоретический выход:

$$m_{\text{алкоголят лития}} = n_{\text{алкоголят лития}} \times Mr_{\text{алкоголят лития}} = 0,8275 \times 102,0616 \\ = 84,4560 \text{ г.}$$

Вычислим количество непрореагировавшего ацетиленида лития и его массу:

$$n_{\text{ацетиленид лития}} = 1,0085 - 0,8275 = 0,1810 \text{ моль}$$

$$m_{\text{ацетиленид лития}} = n_{\text{ацетиленид лития}} \times Mr_{\text{ацетиленид лития}} = 0,1810 \times 31,9679 \\ = 5,7862 \text{ г.}$$

4. По формуле (1) вычислим массовые доли каждого компонента стадии образования алкоголята лития в статье расхода:

$$\omega_{\text{ацетилен газ}} = \frac{4,1940 \times 100}{606,8540} = 0,69\%$$

$$\omega_{\text{аммиак газ}} = \frac{435,500 \times 100}{606,8540} = 71,77\%$$

$$\omega_{\text{нитрат железа (III) 9-водный}} = \frac{0,2400 \times 100}{606,8540} = 0,04\%$$

$$\omega_{\text{азот газ}} = \frac{62,5300 \times 100}{606,8540} = 10,30\%$$

$$\omega_{\text{этилен газ}} = \frac{14,1478 \times 100}{606,8540} = 2,33\%$$

$$\omega_{\text{алкоголят лития}} = \frac{84,4560 \times 100}{606,8540} = 13,92\%$$

$$\omega_{\text{ацетиленид лития}} = \frac{5,7862 \times 100}{606,8540} = 0,95\%$$

Суммарно статья расхода и прихода на этой стадии будет составлять:

**Таблица 8.** Материальный баланс процесса получения алкоголята лития.

Приход			Расход		
Компонент	м, г	ω, %	Компонент	м, г	ω, %
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
Литий	7,0000	1,15	Литий	-	-
Ацетилен газ	43,5840	7,18	Ацетилен газ	4,1940	0,69
Этилен газ	-	-	Этилен газ	14,1478	2,33
Кротоновый альдегид	58,0000	9,56	Кротоновый альдегид	-	-
Аммиак жидкий	435,5000	71,77	Аммиак газ	435,5000	71,77
Нитрат железа (III) 9-водный	0,2400	0,04	Нитрат железа (III) 9-водный	0,2400	0,04
Алкоголят лития	-	-	Алкоголят лития	84,4560	13,92
Азот газ	62,5300	10,30	Азот газ	62,5300	10,30

Продолжение таблицы 8.

1	2	3	4	5	6
Ацетиленид лития	-	-	Ацетиленид лития	5,7862	0,95
Итого:	606,8540	100	Итого:	606,8540	100

Следующей стадией процесса получения гекс-4-ен-1-ин-3-ола (2b) является гидролиз алкоголята лития и выделение образовавшегося карбинола методами экстракции и вакуумной перегонки. Исходные данные представлены в таблице 10:

**Таблица 9.** Исходные данные процессов гидролиза алкоголята лития и дальнейшего выделения гекс-4-ен-1-ин-3-ола (2b).

Состав исходного сырья	
Компонент	м, г
Этилен газ	14,1478
Ацетилен газ	4,1940
Алкоголят лития	84,4560
Ацетиленид лития	5,7862
Аммиак газ	435,5000
Нитрат железа (III) 9-водный	0,2400
Азот газ	62,5300
Вода	150,0000
Хлорид аммония	90,0000
Хлороформ*	456,9600
Сульфат натрия	5,0000

\*Учитывая высокую взрыво- пожароопасность диэтилового эфира, в расчете промышленного получения гекс-4-ен-1-ин-3-ола в качестве экстрагента выбран негорючий хлороформ.

5. Аналогично, по формуле (1) вычислим массовые доли каждого компонента в статью прихода для процессов гидролиза и выделения гекс-4-ен-1-ин-3-ола (2b):

$$\omega_{\text{ацетилен газ}} = \frac{4,1940 \times 100}{1308,8140} = 0,32\%$$

$$\omega_{\text{аммиак газ}} = \frac{435,5000 \times 100}{1308,8140} = 33,27\%$$

$$\omega_{\text{нитрат железа (III) 9-водный}} = \frac{0,2400 \times 100}{1308,8140} = 0,02\%$$

$$\omega_{\text{азот газ}} = \frac{62,5300 \times 100}{1308,8140} = 4,79\%$$

$$\omega_{\text{этилен газ}} = \frac{14,1478 \times 100}{1308,8140} = 1,08\%$$

$$\omega_{\text{алкоголят лития}} = \frac{84,4560 \times 100}{1308,8140} = 6,45\%$$

$$\omega_{\text{ацетиленид лития}} = \frac{5,7862 \times 100}{1308,8140} = 0,44\%$$

$$\omega_{\text{вода}} = \frac{150,0000 \times 100}{1308,8140} = 11,46\%$$

$$\omega_{\text{хлорид аммония}} = \frac{90,0000 \times 100}{1308,8140} = 6,88\%$$

$$\omega_{\text{хлороформ}} = \frac{456,9600 \times 100}{1308,8140} = 34,91\%$$

$$\omega_{\text{сульфат натрия}} = \frac{5,0000 \times 100}{1308,8140} = 0,38\%$$

Полученный алкоголят лития в количестве 0,8275 моль (84,4560 г.) ввели в реакцию гидролиза. Исходя из уравнения реакции хлорид аммония расходуется не только на образование карбинола, но и на реакцию с ацетиленидом, связывая весь литий из реакционной смеси в хлорид лития. Вычислим количество образовавшегося хлорида лития и непрореагировавшего хлорида аммония:

$$n_{\text{хлорид аммония}} = \frac{90,0000}{53,4917} = 1,6825 \text{ моль}$$

Количество хлорида аммония, пошедшего на нейтрализацию лития, равно:

$n_{\text{хлорид аммония}} = 1,0085$  моль. Следовательно, количество непрореагировавшего хлорида аммония и его масса равны:

$$n_{\text{хлорид аммония}} = 1,6825 - 1,0085 = 0,6740 \text{ моль}$$

$$m_{\text{хлорид аммония}} = 0,6740 \times 53,4917 = 36,0534 \text{ г.}$$

Масса образовавшегося хлорида лития:

$$m_{\text{хлорид лития}} = 1,0085 \times 42,3920 = 42,7523 \text{ г.}$$

Масса образовавшегося газообразного аммиака:

$$m_{\text{аммиак газ}} = 1,0085 \times 17,0307 = 17,1755 \text{ г.}$$

Масса образовавшегося ацетилена:

$$m_{\text{ацетилен}} = 0,1810 \times 26,0384 = 4,7129 \text{ г.}$$

Рассчитаем теоретическую массу образовавшегося в ходе реакции гекс-4-ен-1-ин-3-ола (2b).

$$m_{\text{гекс-4-ен-1-ин-3-ол}} = 0,8275 \times 96,1306 = 79,5481 \text{ г.}$$

6. После экстракции и вакуумной перегонки выход целевого продукта составляет 44,5469 г., что составляет 56% от теоретического.

Потери массы гекс-4-ен-1-ин-3-ола (2b) составляют:

$$m_{\text{потери}} = 79,5481 - 44,5469 = 35,0012 \text{ г.}$$

При этом кубовая часть после вакуумной перегонки составляет:  $m_{\text{куб.часть}} = 31,5000$  г. Потери массы продукта при экстракции составляют:

$$m_{\text{потери при экстракции}} = 35,0012 - 31,5000 = 3,5012 \text{ г.}$$

7. По формуле (1) вычислим массовые доли каждого компонента процесса образования гекс-4-ен-1-ин-3-ола (2b) в статье расхода:

$$\omega_{\text{ацетилен газ}} = \frac{8,9069 \times 100}{1308,8140} = 0,68\%$$

$$\omega_{\text{аммиак газ}} = \frac{452,6755 \times 100}{1308,8140} = 34,59\%$$

$$\omega_{\text{нитрат железа (III) 9-водный}} = \frac{0,2400 \times 100}{1308,8140} = 0,02\%$$

$$\omega_{\text{азот газ}} = \frac{62,5300 \times 100}{1308,8140} = 4,79\%$$

$$\omega_{\text{этилен газ}} = \frac{14,1478 \times 100}{1308,8140} = 1,08\%$$

$$\omega_{\text{вода}} = \frac{150,0000 \times 100}{1308,8140} = 11,46\%$$

$$\omega_{\text{хлорид аммония}} = \frac{36,0534 \times 100}{1308,8140} = 2,75\%$$

$$\omega_{\text{хлороформ}} = \frac{456,9600 \times 100}{1308,8140} = 34,91\%$$

$$\omega_{\text{сульфат натрия}} = \frac{5,0000 \times 100}{1308,8140} = 0,38\%$$

$$\omega_{\text{хлорид лития}} = \frac{42,7523 \times 100}{1308,8140} = 3,27\%$$

$$\omega_{\text{гекс-4-ен-1-ин-3-ол}} = \frac{44,5469 \times 100}{1308,8140} = 3,40\%$$

$$\omega_{\text{потери при экстракции}} = \frac{3,5012 \times 100}{1308,8140} = 0,27\%$$

$$\omega_{\text{потери при перегонке}} = \frac{31,5000 \times 100}{1308,8140} = 2,40\%$$

Суммарно статья расхода и прихода всего процесса получения гекс-4-ен-1-ин-3-ола будет составлять:

**Таблица 10.** Суммарный материальный баланс всего процесса получения гекс-4-ен-1-ин-3-ола.

Приход			Расход		
Компонент	m, г	ω, %	Компонент	m, г	ω, %
Литий	7,0000	0,53	Литий	-	-
Ацетилен газ	43,5840	3,33	Ацетилен газ	8,9069	0,68
Этилен газ	-	-	Этилен газ	14,1478	1,08
Кротоновый альдегид	58,0000	4,43	Кротоновый альдегид	-	-
Аммиак жидкий	435,5000	33,27	Аммиак газ	452,6755	34,59
Нитрат железа (III) 9-водный	0,2400	0,02	Нитрат железа (III) 9-водный	0,2400	0,02
Гекс-4-ен-1-ин-3-ол	-	-	Гекс-4-ен-1-ин-3-ол	44,5469	3,40
Азот газ	62,5300	4,79	Азот газ	62,5300	4,79
Хлорид аммония	90,0000	6,88	Хлорид аммония	36,0534	2,75
Хлорид лития	-	-	Хлорид лития	42,7523	3,27
Вода	150,0000	11,46	Вода	150,0000	11,46
Хлороформ	456,9600	34,91	Хлороформ	456,9600	34,91
Сульфат натрия	5,0000	0,38	Сульфат натрия	5,0000	0,38
Потери при экстракции	-	-	Потери при экстракции	3,5012	0,27
Потери при перегонке	-	-	Потери при перегонке	31,5000	2,40
Итого:	1308,8140	100	Итого:	1308,8140	100

8. С целью внедрения методики синтеза гекс-4-ен-1-ин-3-ола в промышленное производство, главным образом, в фармацевтическую отрасль, произведем расчет на 100 кг готовой продукции. Определим массу каждого компонента в статье расхода с учетом принятых условий:

$$m_{\text{расход}} = \frac{100,0000 \times 100}{3,40} = 2941,1765 \text{ кг}$$

Учитывая полученные ранее массовые доли компонентов, пересчитаем массы каждого компонента на новую массу расхода:



$$m_{\text{ацетилен газ}} = \frac{2941,1765 \times 0,68}{100} = 20,0000 \text{ кг}$$

$$m_{\text{аммиак газ}} = \frac{2941,1765 \times 34,59}{100} = 1017,3530 \text{ кг}$$

$$m_{\text{нитрат железа (III) 9-водный}} = \frac{2941,1765 \times 0,02}{100} = 0,5882 \text{ кг}$$

$$m_{\text{азот газ}} = \frac{2941,1765 \times 4,79}{100} = 140,8823 \text{ кг}$$

$$m_{\text{этилен газ}} = \frac{2941,1765 \times 1,08}{100} = 31,7647 \text{ кг}$$

$$m_{\text{вода}} = \frac{2941,1765 \times 11,46}{100} = 337,0588 \text{ кг}$$

$$m_{\text{хлорид аммония}} = \frac{2941,1765 \times 2,75}{100} = 80,8824 \text{ кг}$$

$$m_{\text{хлороформ}} = \frac{2941,1765 \times 34,91}{100} = 1026,7647 \text{ кг}$$

$$m_{\text{сульфат натрия}} = \frac{2941,1765 \times 0,38}{100} = 11,1765 \text{ кг}$$

$$m_{\text{хлорид лития}} = \frac{2941,1765 \times 3,27}{100} = 96,1765 \text{ кг}$$

$$m_{\text{гекс-4-ен-1-ин-3-ол}} = \frac{2941,1765 \times 3,40}{100} = 100,0000 \text{ кг}$$

$$m_{\text{потери при экстракции}} = \frac{2941,1765 \times 0,27}{1309,2640} = 7,9412 \text{ кг}$$

$$m_{\text{потери при перегонке}} = \frac{2941,1765 \times 2,40}{100} = 70,5882 \text{ кг}$$

Произведём перерасчет массы для каждого исходного компонента в статью прихода процесса синтеза гекс-4-ен-1-ин-3-ола:

$$m_{\text{литий}} = \frac{2941,1765 \times 0,53}{100} = 15,5882 \text{ кг}$$

$$m_{\text{кротоновый альдегид}} = \frac{2941,1765 \times 4,43}{100} = 130,2942 \text{ кг}$$

$$m_{\text{ацетилен газ}} = \frac{2941,1765 \times 3,33}{100} = 97,9412 \text{ кг}$$

$$m_{\text{аммиак жидкий}} = \frac{2941,1765 \times 33,27}{100} = 978,5294 \text{ кг}$$

$$m_{\text{нитрат железа (III) 9-водный}} = \frac{2941,1765 \times 0,02}{100} = 0,5882 \text{ кг}$$

$$m_{\text{азот газ}} = \frac{2941,1765 \times 4,79}{100} = 140,8823 \text{ кг}$$

$$m_{\text{вода}} = \frac{2941,1765 \times 11,46}{100} = 337,0588 \text{ кг}$$

$$m_{\text{хлорид аммония}} = \frac{2941,1765 \times 6,88}{100} = 202,3530 \text{ кг}$$

$$m_{\text{хлороформ}} = \frac{2941,1765 \times 34,91}{100} = 1026,7647 \text{ кг}$$

$$m_{\text{сульфат натрия}} = \frac{2941,1765 \times 0,38}{100} = 11,1765 \text{ кг}$$

**Таблица 11.** Суммарный материальный баланс процесса получения гекс-4-ен-1-ин-3-ола в пересчете на 100 кг готового продукта.

Приход			Расход		
Компонент	м, кг	ω, %	Компонент	м, кг	ω, %
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
Литий	15,5882	0,53	Литий	-	-
Ацетилен газ	97,9412	3,33	Ацетилен газ	20,0000	0,68
Этилен газ	-	-	Этилен газ	31,7647	1,08
Кротоновый альдегид	130,2942	4,43	Кротоновый альдегид	-	-
Аммиак жидкий	978,5294	33,27	Аммиак газ	1017,3530	34,59
Нитрат железа (III) 9-водный	0,5882	0,02	Нитрат железа (III) 9-водный	0,5882	0,02

Продолжение таблицы 11.

1	2	3	4	5	6
Гекс-4-ен-1-ин-3-ол	-	-	Гекс-4-ен-1-ин-3-ол	100,0000	3,40
Азот газ	140,8823	4,79	Азот газ	140,8823	4,79
Хлорид аммония	202,3530	6,88	Хлорид аммония	80,8824	2,75
Хлорид лития	-	-	Хлорид лития	96,1765	3,27
Вода	337,0588	11,46	Вода	337,0588	11,46
Хлороформ	1026,7647	34,91	Хлороформ	1026,7647	34,91
Сульфат натрия	11,1765	0,38	Сульфат натрия	11,1765	0,38
Потери при экстракции	-	-	Потери при экстракции	7,9412	0,27
Потери при перегонке	-	-	Потери при перегонке	70,5882	2,40
Итого:	2941,1765	100	Итого:	2941,1765	100

Учитывая рассчитанную массу ацетилена, равную 97,9412 кг, найдем необходимое количество баллонов ацетилена для производства 100 кг целевого гекс-4-ен-1-ин-3-ола. Так как в одном 40 – литровом баллоне при максимальном давлении 16 кгс/см<sup>2</sup> и при остаточном давлении 1 кгс/см<sup>2</sup> содержится в среднем 5500 л ацетилена, следовательно, масса ацетилена в одном баллоне составляет:

$$n_{\text{ацетилен газ}} = \frac{5500}{22,4} = 245,5357 \text{ моль}$$

$$m_{\text{ацетилен газ}} = 245,5357 \times 26,0384 = 6,3934 \text{ кг}$$

Количество баллонов ацетилена, необходимое для производства 100 кг целевого гекс-4-ен-1-ин-3-ола, равно:

$$\text{Количество баллонов ацетилена} = \frac{97,9412}{6,3934} = 16 \text{ баллонов}$$

#### 4. Экспериментальная часть

ИК спектры записывали на Фурье-спектрометрах ФСМ-1201 в таблетках KBr в диапазоне 4000–400 см<sup>-1</sup>. Жидкие вещества исследовали в тонком слое между пластинами KBr.

Спектры в УФ и видимой областях снимали на спектрофотометре UNICO-2800, в качестве растворителя использовали 96%-ый этанол. Кюветы использовали кварцевые с толщиной поглощающего слоя 1 см.

Спектрофлуориметрические измерения проводили на приборе Shimadzu RF-6000 в диапазоне 200-900 нм, при спектральной ширине щели монохроматора возбуждения 5 нм. Кюветы использовали кварцевые с толщиной поглощающего слоя 1 см. Регистрация спектров флуоресценции проводилась под углом 90° к падающему на кювету возбуждающему лучу.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометрах Bruker AM-300 (рабочая частота для спектров ЯМР <sup>1</sup>H 300.13, для спектров <sup>13</sup>C 75.00 МГц), Bruker Avance III 500 MHz (рабочая частота для спектров ЯМР <sup>1</sup>H 500.13, для спектров <sup>13</sup>C 125.76 МГц) и Bruker Avance III 400 MHz (рабочая частота для спектров ЯМР <sup>1</sup>H 400.00, для спектров <sup>13</sup>C 101.00 МГц) для растворов в DMSO-*d*<sub>6</sub> и CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – TMS.

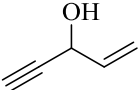
Масс-спектры электронной ионизации получали на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010Ultra с капиллярной колонкой Rtx-5MS длиной 30 м (энергия излучения 70 эВ).

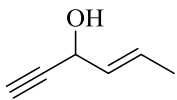
Анализ реакционных смесей и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ, а также методом ГЖХ на хроматографе Кристаллюкс 4000М с пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой ZB-1 (50 м × 0.25 мм). Для ТСХ использовали пластины Sorbfil с закрепленным слоем силикагеля. Элюент – система этилацетат-циклогексан в соотношении 1 : 5 и 1 : 1.

Растворители очищали по известным методам [89].

## Общая методика получения кросс-сопряженных ениолов [86].

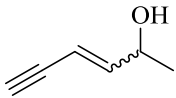
Растворили 1/5 часть металлического лития (из 7,00 г (1,01 моль) Li) в 650 мл жидкого аммиака и добавили 240 мг  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ , после изменения цвета раствора до темно-синего добавили оставшийся литий. К полученной суспензии  $\text{LiNH}_2$  при  $-(45 \div 40)^\circ\text{C}$  добавили 450 мг трифенилметана, после чего барботировали очищенный  $\text{C}_2\text{H}_2$  до момента исчезновения розового окраса реакционной смеси, и потом еще 10 минут. Всего затрачено ацетиленов – 40 л. После чего охладили до  $-70^\circ\text{C}$  суспензию ацетиленида лития и при перемешивании добавляли 0.83 моль свежеперегнанного альдегида (акролеин/кротоновый альдегид), при этом температура реакции должна быть  $-(70 \div 65)^\circ\text{C}$ . Альдегид добавляли порциями по 1 мл в токе азота, так чтобы он не контактировал с газообразным аммиаком. Перемешивали еще 15 минут, после чего полученный алкоголь лития гидролизовали с помощью  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (90 г). Аммиак удаляли нагреванием на водяной бане ( $30\text{--}40^\circ\text{C}$ ). Остаток растворили в 150 мл воды и 8-кратно экстрагировали эфиром (8 x 80 мл). Полученный экстракт высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , эфир отгоняли на водяной бане, остаток перегоняли в вакууме.

**Пент-1-ен-4-ин-3-ол (2a).** Бесцветная жидкость, выход 47%, т.кип.  $58\text{--}60^\circ\text{C}$  (40 мм рт. ст.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3367 уш. (OH),  3295 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3090 ( $\text{HC}=\text{CH}_2$ ), 2117 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1643 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 935 ( $\text{HC}=\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.55 д (1H,  $J=2.2$  Гц,  $\text{HC}^5\equiv$ ), 4.09 с (1H, OH), 4.79 ддд (1H,  $J=2.1$  Гц,  $J=2.4$  Гц,  $J=7.6$  Гц,  $\text{HC}^3\text{-OH}$ ), 5.13 дт (1H,  $J=2.0$  Гц,  $J=11.0$  Гц,  $=\text{C}^1\text{H}$ ), 5.38 дт (1H,  $J=2.0$  Гц,  $J=17.1$  Гц,  $=\text{C}^1\text{H}$ ), 5.87 ддд (1H,  $J=5.4$  Гц,  $J=10.2$  Гц,  $J=17.2$  Гц,  $-\text{HC}^2=$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 62.3 ( $\text{C}^3\text{-OH}$ ), 74.4 ( $\text{HC}^5\equiv\text{C}-$ ), 82.5 ( $\text{HC}\equiv\text{C}^4-$ ), 116.5 ( $-\text{C}=\text{C}^1$ ), 136.2 ( $-\text{C}^2=\text{C}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 81 [ $M-1$ ] $^+$  (100), 64 (29), 53 (90), 39 (76), 30 (4).

**Гекс-4-ен-1-ин-3-ол (2b).** Бесцветная жидкость, выход 56%, т.кип.  $81\text{--}82^\circ\text{C}$  (20 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.66 д (3H,  $J=6.6$  Гц,  $-\text{CH}_3$ ), 2.51 с (1H,  $\text{HC}^1\equiv$ ), 3.44 с (1H,  $-\text{OH}$ ), 

4.75 д (1H,  $J=6.2$  Гц,  $\underline{\text{H}}\text{C}^3\text{-OH}$ ), 5.54 дд (1H,  $J=15.1$  Гц,  $J=6.2$  Гц,  $-\underline{\text{H}}\text{C}^4=$ ), 5.77–5.88 м (1H,  $=\text{C}^5\underline{\text{H}}$ -). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.2 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 62.1 ( $\underline{\text{C}}^3\text{-OH}$ ), 73.7 ( $\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}^1\equiv\text{C}$ -), 83.3 ( $\text{HC}\equiv\underline{\text{C}}^2$ -), 128.6 ( $-\text{C}=\underline{\text{C}}^5$ -), 129.7 ( $-\underline{\text{C}}^4=\text{C}$ -).

Получение **гекс-3-ен-5-ин-2-ола (4)** (смесь *цис*- и *транс*-изомеров).

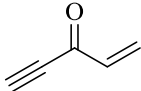
Раствор 10.2 г (0.106 моль) карбинола **2b** в 80 мл  продутного азотом диэтилового эфира смешали с 85 мл 30%-ной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и перемешивали в течение 1 часа. Отделили эфирный слой от водного. Экстрагировали эфиром продукт из водного слоя (2×40 мл), затем водную фазу нейтрализовали с помощью  $\text{NaHCO}_3$ , и снова экстрагировали эфиром (3×30 мл) для полного извлечения продукта. Объединили эфирные слои, промыли 150 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , затем 60 мл воды и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Эфир удалили на водяной бане, остаток перегоняли в вакууме в атмосфере азота. Продукт реакции – бесцветная жидкость, выход 81%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3368 уш. (OH), 3294 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2102 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1632 ( $\text{C}=\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.23–1.28 м ( $-\text{CH}_3$  (*цис*-, *транс*-)), 2.88 с ( $\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}^6\equiv$  (*транс*-)), 3.07 с ( $\text{OH}$  (*цис*-, *транс*-)), 3.15 с ( $\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}^6\equiv$  (*цис*-)), 4.32 кв ( $J=12.65$  Гц,  $J=6.42$  Гц,  $J=6.24$  Гц,  $\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}^2\text{-OH}$  (*транс*-)), 4.82 кв ( $J=13.76$  Гц,  $J=7.15$  Гц,  $J=6.60$  Гц,  $\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}^2\text{-OH}$  (*цис*-)), 5.45 д ( $J=11.00$  Гц,  $-\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}^4=$  (*цис*-)), 5.62 д ( $J=16.05$  Гц,  $-\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}^4=$  (*транс*-)), 5.99 дд ( $J=11.00$  Гц,  $J=8.25$  Гц,  $=\text{C}^3\underline{\text{H}}$ - (*цис*-)), 6.24 дд ( $J=16.05$  Гц,  $J=5.59$  Гц,  $=\text{C}^3\underline{\text{H}}$ - (*транс*-)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 22.4 ( $-\text{CH}_3$  (*цис*-)), 22.8 ( $-\text{CH}_3$  (*транс*-)), 66.1 (*цис*-), 67.8 (*транс*-), 77.9 ( $\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}^6\equiv\text{C}$ - (*транс*-)), 79.3 ( $\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}^6\equiv\text{C}$ - (*цис*-)), 81.7 ( $\text{HC}\equiv\underline{\text{C}}^5$ - (*транс*-)), 83.0 ( $\text{HC}\equiv\underline{\text{C}}^5$ - (*цис*-)), 107.9 ( $-\underline{\text{C}}^4=\text{C}$ - (*цис*-, *транс*-)), 148.6 ( $-\text{C}=\underline{\text{C}}^3$ - (*цис*-, *транс*-)). Масс-спектр *цис*-формы,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 95 [ $M-1$ ] $^+$  (48), 81 (77), 67 (13,) 53 (87), 43 (100), 30 (73). Соотношение *цис*-/*транс*- (ГЖХ, ЯМР  $^1\text{H}$ ): 1 : 3.

Получение **активной двуокиси марганца** [90].

Водный раствор перманганата калия (292 г (1,8 моль)  $\text{KMnO}_4$  + 1200 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ) нагрели до 80-90°C и затем при перемешивании в течение 1 часа одновременно прикапывали раствор 5-ти-водного сульфата марганца (245 г (1 моль)  $\text{MnSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  + 273 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ) и 240 мл 40 %-ого раствора едкого натра

(2,4 моль). После чего в течение 1,5 часов перемешивали реакционную смесь при температуре 80-90°C. После охлаждения реакционной смеси отфильтровали полученный диоксид марганца и промывали дистиллированной водой до тех пор, пока не исчезнет розовый окрас промывочных вод. Полученную активную двуокись марганца сушили в муфельной печи в течение 12 часов при температуре 120°C.

#### Получение пент-1-ен-4-ин-3-она (3a).

К раствору 1 г (0,012 моль) пент-1-ен-4-ин-3-ола в 50 мл   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при комнатной температуре добавляли порциями при перемешивании 26,1 г (0,3 моль) активной двуокиси марганца. Затем перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, отфильтровали и промыли осадок свежим  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Растворитель удалили на водяной бане, а остаток перегнали в вакууме. Продукт реакции – светло-желтая жидкость, лакриматор; выход 77%, т.кип. ~115°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.31 с (1H,  $\text{HC}^5\equiv$ ), 6.27 дд (1H,  $J=1.5$  Гц,  $J=10.3$  Гц,  $=\text{C}^1\text{H}$ ), 6.42 дд (1H,  $J=10.3$  Гц,  $J=17.2$  Гц,  $=\text{C}^1\text{H}$ ), 6.64 дд (1H,  $J=1.5$  Гц,  $J=17.2$  Гц,  $-\text{HC}^2=$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 79.9 ( $\text{HC}^5\equiv\text{C}-$ ), 82.8 ( $\text{HC}\equiv\text{C}^4-$ ), 134.9 ( $-\text{C}=\text{C}^1$ ), 137.5 ( $-\text{C}^2=\text{C}$ ), 178.2 ( $\text{C}^3=\text{O}$ ).

#### Получение гекс-4-ен-1-ин-3-она (3b) двумя методами.

*1 метод.* Окисление активной  $\text{MnO}_2$  проводили аналогично получению пент-1-ен-4-ин-3-она. Выход 66%.

*2 метод.* Окисление гекс-4-ен-1-ин-3-она реактивом Джонса. К раствору 19,2 г (0,2 моль) карбинола в 100 мл ацетона, охлажденному до 5°C на ледяной бане, прикапывали при перемешивании свежеприготовленный реактив Джонса (33 г  $\text{CrO}_3$  + 59 мл  $\text{H}_2\text{O}$  + 18,2 мл  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), при этом температуру реакции поддерживали 5-10°C. Перемешивали в течение 4 часов, затем реакционную смесь вылили в 750 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали эфиром (5×50 мл). После чего водную фазу нейтрализовали  $\text{NaHCO}_3$ , а органический слой

промыли насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Эфир отогнали, а остаток перегнали в вакууме. Выход 61%.

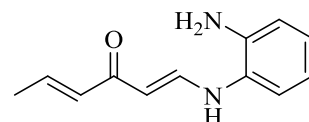
**Гекс-4-ен-1-ин-3-он (3b).** Бесцветная жидкость, лакриматор; т. кип.  $72\text{--}73^\circ\text{C}$  (22 мм рт. ст.), лит. [83]:  $145^\circ\text{C}$  (747 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.96 д (3H,  $J=7.0$  Гц,  $-\text{CH}_3$ ), 3.25 с (1H,  $\text{HC}^1\equiv$ ), 6.15 д (1H,  $J=15.6$  Гц,  $-\text{HC}^4=$ ), 7.23 ддд (1H,  $J=15.6$  Гц,  $J=13.9$  Гц,  $J=7.0$  Гц,  $=\text{C}^5\text{H}-$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 18.4 ( $-\text{CH}_3$ ), 79.1 ( $\text{HC}^1\equiv\text{C}-$ ), 79.6 ( $\text{C}\equiv\text{C}^2-$ ), 133.4 ( $-\text{C}^4=\text{C}-$ ), 151.0 ( $-\text{C}=\text{C}^5-$ ), 177.6 ( $\text{C}^3=\text{O}$ ).

Получение **гекс-3-ен-5-ин-2-она (5)** (смесь *цис*- и *транс*-изомеров).

Окисление активной  $\text{MnO}_2$  проводили аналогично получению пент-1-ен-4-ин-3-она. Продукт реакции – желтая жидкость, лакриматор; выход 55%, т.кип.  $87\text{--}88^\circ\text{C}$  (31 мм рт. ст.); лит. [91]: т. кип.  $55\text{--}57^\circ\text{C}$  (20 мм рт. ст.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , *цис*-изомер: 3290 ( $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 2102 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1693 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1641 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 650 ( $\text{HC}=\text{CH}$ ); *транс*-изомер: 3258 ( $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 2102 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1676 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1597 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 964 ( $\text{HC}=\text{CH}$ ), Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.21 с ( $-\text{CH}_3^{(\text{транс-})}$ ), 2.31 с ( $-\text{CH}_3^{(\text{цис-})}$ ), 4.61 с ( $\text{HC}^6\equiv^{(\text{транс-})}$ ), 4.68 с ( $\text{HC}^6\equiv^{(\text{цис-})}$ ), 6.23–6.27 м ( $=\text{C}^3\text{H}^{-(\text{цис-})} + -\text{HC}^4_{=}^{(\text{цис-})}$ ), 6.36–6.40 м ( $=\text{C}^3\text{H}^{-(\text{транс-})} + -\text{HC}^4_{=}^{(\text{транс-})}$ ), 6.46–6.50 м ( $=\text{C}^3\text{H}^{-(\text{транс-})} + -\text{HC}^4_{=}^{(\text{транс-})}$ ), 6.64–6.69 м ( $=\text{C}^3\text{H}^{-(\text{цис-})} + -\text{HC}^4_{=}^{(\text{цис-})}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 27.8 ( $-\text{CH}_3^{(\text{транс-})}$ ), 30.6 ( $-\text{CH}_3^{(\text{цис-})}$ ), 81.3 ( $\text{HC}^6\equiv\text{C}^{-(\text{цис-})}$ ), 81.4 ( $\text{HC}^6\equiv\text{C}^{-(\text{транс-})}$ ), 91.0 ( $\text{HC}\equiv\text{C}^5_{-}^{(\text{транс-})}$ ), 92.9 ( $\text{HC}\equiv\text{C}^5_{-}^{(\text{цис-})}$ ), 119.6 ( $-\text{C}^4=\text{C}^{-(\text{цис-})}$ ), 123.3 ( $-\text{C}^4=\text{C}^{-(\text{транс-})}$ ), 139.6 ( $-\text{C}=\text{C}^3_{-}^{(\text{транс-})}$ ), 140.5 ( $-\text{C}=\text{C}^3_{-}^{(\text{цис-})}$ ), 197.4 ( $\text{C}^2=\text{O}^{(\text{транс-})}$ ), 197.7 ( $\text{C}^2=\text{O}^{(\text{цис-})}$ ).

Получение **(1E,4E)-1-((2-аминофенил)амино)гекса-1,4-диен-3-она (6)**.

К раствору 0,94 г (0,01 моль) гекс-4-ен-1-ин-3-она в 5 мл 80%-ного этанола добавили 1,08 г (0,01 моль) *о*-фенилендиамина. Затем перемешивали реакционную смесь в течение 20 часов при комнатной температуре, после чего отфильтровали и промыли осадок холодным метанолом.

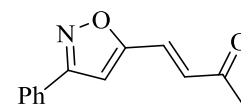




Перекристаллизовали из водного этанола. Продукт реакции – желтые пластинчатые кристаллы, выход 68%, т. пл. 100-101°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1637 плечо (C=O), 1613 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.88-1.90 м (3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3.70 уш.с. (2H,  $-\text{NH}_2$ ), 5.38-5.40 м (1H,  $=\text{C}^5\text{H}-$ ), 6.13-6.17 м (1H,  $-\text{HC}^3=$ ), 6.76-7.03 м (5H,  $=\text{C}^2\text{H}-$ ,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.25-7.33 м (1H,  $-\text{HC}^6=$ ), 11.95-11.98 м (1H,  $-\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 189.75 ( $-\text{C}=\text{O}$ ), 146.68, 138.88, 137.12, 132.37, 128.63, 125.11, 119.92, 117.48, 117.26, 97.14, 18.27 ( $-\text{CH}_3$ ).

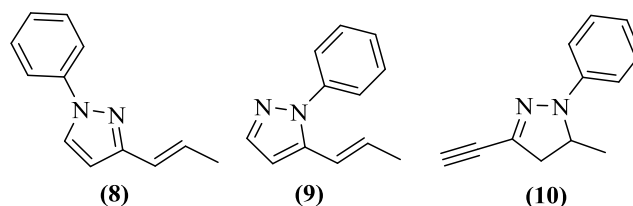
**Получение (E)-4-(3-фенилизоксазол-5-ил)бут-3-ен-2-она (15).**

К раствору 0,14 г (0.0015 моль) гекс-3-ен-5-ин-2-она и 0,23 г (0.0015 моль) хлорбензальдоксима в 4 мл 1,4-диоксана добавили 0,16 г (0.0016 моль)  $\text{Et}_3\text{N}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 14–16 ч при комнатной температуре, после чего добавили 10 мл воды, экстрагировали эфиром (2x10 мл) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Отогнали растворитель, полученные кристаллы перенесли на фильтр, промыли холодным этанолом и сушили на воздухе. Продукт реакции – белые пластинчатые кристаллы, выход 30%, т. пл. 130-131°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1662 (C=O), 1637 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.41 с (3H,  $-\text{CH}_3$ ), 6.80 с (1H,  $-\text{HC}^{\text{isox}}=$ ), 6.93 д (1H,  $J=16.2$  Гц,  $-\text{HC}^3=$ ), 7.37 д (1H,  $J=16.2$  Гц,  $=\text{CH}-$ ), 4.47 м (3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.81 м (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 28.7 ( $-\text{CH}_3$ ), 104.6 ( $-\text{C}^{\text{isox}}=$ ), 125.5, 126.9, 128.4, 129.2, 130.5, 130.9, 163.2, 166.4, 197.2 ( $-\text{C}=\text{O}$ ).



**Реакция гекс-4-ен-1-ин-3-она (3b) с фенилгидразином.**

К раствору 0,19 г (0,0020 моль) гекс-4-ен-1-ин-3-она в 1 мл метанола добавили 0,23 г (0,0021 моль) фенилгидразина и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После чего отфильтровали и промыли осадок холодным метанолом. Продукт

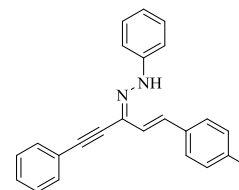


реакции – светло-бежевый мелкодисперсный порошок (три изомерных продукта с соотношением **8** : **9** : **10** равном 2 : 1 : 2 соответственно), общий выход 26%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3300 ( $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 1649 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1634 ( $\text{C}=\text{C}$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.31 д (3H,  $J=6.8$  Гц,  $\text{H}_3\text{C}^1$ -, **10**), 1.87-1.94 м (5H,  $\text{H}_3\text{C}^1$ -, **8** и **9**), 2.87 дд (1H,  $J=16.9$  Гц,  $J=8.3$  Гц,  $\text{C}^3\text{H}_2$ -, **10**), 3.04 дд (1H,  $J=16.9$  Гц,  $J=4.4$  Гц,  $\text{C}^3\text{H}_2$ -, **10**), 3.49 с (1H,  $\text{HC}^6\equiv\text{C}^5$ , **10**), 3.62-3.75 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ -, **10**), 5.61 д (1H,  $J=8.4$  Гц,  $=\text{HC}^5$ -, **8** или **9**), 6.20-6.58 м (4H,  $\text{HC}^5$ ,  $\text{HC}^6$ , **8** и **9**), 7.22-7.85 м (19H,  $\text{H}^{\text{Ar}} \text{HC}^2$ ,  $\text{HC}^3$ , **8**, **9**, **10**). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 18.5, 18.7, 19.9 ( $3\text{CH}_3$ , **8**, **9**, **10**); 49.7, 50.3 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ , **10**); 76.7 ( $\text{C}^5$ ), 77.3 ( $\text{C}^6$ ); 103.6, 104.4, 119.0, 119.1, 122.9, 125.6, 126.1, 126.3, 127.8, 128.4, 129.0, 129.3, 129.5, 129.6, 131.5, 139.3, 148.3, 152.5.

**Реакция 1,5-диарилпент-1ен-4-ин-3-онов с фенилгидразином [52].**

К раствору (0,001 моль) 1,5-диарилпент-1ен-4-ин-3-она в 10 мл подкисленного ( $\text{HCl}_k$ ) этанола добавили 0,108 г (0,001 моль) фенилгидразина, реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20 минут и оставили стоять в течение 16 часов. Затем осадок отфильтровали и перекристаллизовали из ледяной уксусной кислоты (5 мл). Полученные кристаллы отфильтровали, промыли холодным этанолом и сушили на воздухе.

**(E)-1-фенил-2-((E)-5-фенил-1-(p-толил)пент-1-ен-4-ин-3-илиден)гидразин.** Желтые игольчатые кристаллы. Выход 54%(37% после перекристаллизации), т. пл. 127-128°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3305 (N-H), 2181 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1600 ( $\text{C}=\text{N}$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.32 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.88-6.91 м (1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.06 д (1H,  $J=16.2$ ,  $-\text{HC}^1=$ ), 7.10 д (1H,  $J=16.2$ ,  $=\text{C}^2\text{H-}$ ), 7.20 д (2H,  $J=7.6$ ,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.28-7.36 м (4H), 7.53-7.54 м (5H), 7.85-7.86 м (2H), 10.00 с (1H,  $\text{HN}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 79.8 ( $-\text{C}\equiv\text{C-}$ ), 104.0 ( $-\text{C}\equiv\text{C-}$ ), 109.1, 115.1, 121.9, 122.6, 127.5, 128.0, 130.0, 130.3, 130.7, 131.1, 132.1, 133.5, 135.0, 138.7, 145.2 ( $\text{C}=\text{N}$ ).



**(E)-1-((E)-1-(4-метоксифенил)-5-фенилпент-1-ен-4-ин-3-илиден)-2-**

**фенилгидразин.** Желтые игольчатые кристаллы. Выход 85% (56% после перекристаллизации), т. пл. 134-135°C.

ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3307 (N-H), 2188 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1599 ( $\text{C}=\text{N}$ ).

ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.74 с (3H,  $-\text{OCH}_3$ ),

6.82-6.85 м (1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 6.91 д (2H,  $J=8.7$ ,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 6.96 д (1H,  $J=16.3$ ,  $-\text{HC}=\text{C}$ ), 7.02 д

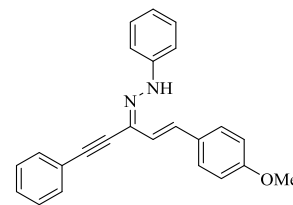
(1H,  $J=16.3$ ,  $=\text{CH}-$ ), 7.22-7.32 м (4H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.47-7.49 м (3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.55 д (2H,

$J=8.7$ ,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.80-7.82 м (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 9.92 с (1H,  $\text{HN}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,

$\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 55.7 ( $-\text{OCH}_3$ ), 79.1 ( $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ), 103.1 ( $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ), 114.2, 114.8,

121.0, 121.9, 125.5, 127.5, 128.6, 129.2, 129.5, 129.6, 130.3, 131.1, 132.8, 144.5

( $\text{C}=\text{N}$ ), 159.7.



**(E)-1-((E)-1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-1-ен-4-**

**ин-3-илиден)-2-фенилгидразин.** Желтые пластинчатые кристаллы. Выход 62% (36% после перекристаллизации),

т. пл. 120-121°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3305 (N-H), 2191

( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1598 ( $\text{C}=\text{N}$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.:

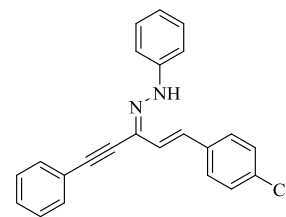
6.84-6.88 м (1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.03 д (1H,  $J=16.2$ ,  $=\text{CH}-$ ), 7.14 д (1H,  $J=16.2$ ,  $-\text{HC}=\text{C}$ ),

7.24-7.39 м (6H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.47-7.49 м (3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.64 д (2H,  $J=8.5$ ,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ) 7.81-7.83 м

(2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 10.06 с (1H,  $\text{HN}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.:

78.9 ( $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ), 103.4 ( $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ), 114.4, 121.3, 121.8, 126.8, 128.6, 128.9, 129.2,

129.3, 129.6, 129.7, 130.3, 132.6, 132.8, 136.0, 144.3 ( $\text{C}=\text{N}$ ).



**5-(3-фторфенил)-1-фенил-3-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразол.**

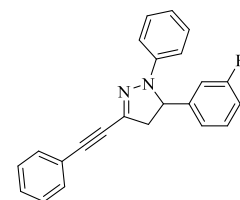
Желтые игольчатые кристаллы. Выход 63% (43% после перекристаллизации), т. пл. 127-128°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :

2185 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1599 ( $\text{C}=\text{N}$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ ,

м.д.: 2.88 дд (1H,  $J=17.5$ ,  $J=6.1$ ,  $\text{HC}^{\text{pirazole}}$ ), 3.74 дд (1H,  $J=17.5$ ,

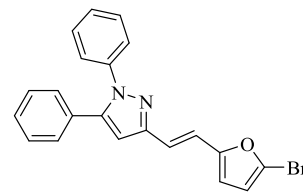
$J=12.5$ ,  $\text{HC}^{\text{pirazole}}$ ), 5.56 дд (1H,  $J=12.5$ ,  $J=6.1$ ,  $\text{HC}^{\text{pirazole}}$ ), 6.73-6.77 м (1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ),

6.92-7.16 м (5H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.30-7.58 м (6H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.87 д (2H,  $J=7.3$ ,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ).



**(E)-3-(2-(5-бромфуран-2-ил)винил)-1,5-дифенил-1H-пиразол.**

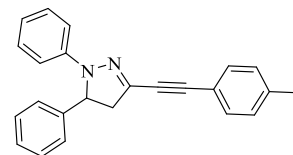
Коричневые игольчатые кристаллы. Выход 64% (36% после перекристаллизации), т. пл. 119-120°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1595 (C=N). ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.:



6.66-6.69 м (3H,  $\text{HC}^{\text{furyl}}$ ,  $\text{HC}^{\text{furyl}}$ , = $\text{CH}$ -), 7.15 д (1H,  $J=16.1$ , - $\text{HC}=\text{}$ ), 7.36-7.65 м (9H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.89 д (2H,  $J=7.9$ ,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 102.8, 114.5, 114.7, 115.7, 120.3, 123.9, 126.7, 126.8, 129.4, 129.7, 130.1, 130.9, 133.9, 140.3, 143.1, 152.4 (C-N), 155.2 (C=N).

**1,5-дифенил-3-(p-толилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразол.** Желтые

игольчатые кристаллы. Выход 30% (18% после перекристаллизации), т. пл. 168-169°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :



2186 (C $\equiv$ C), 1599 (C=N). ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.30 с (3H,  $\text{H}_3\text{C}$ -), 2.82 дд (1H,  $J=17.6$ ,  $J=6.2$ ,  $\text{HC}^{\text{pirazole}}$ ), 3.73 дд (1H,  $J=17.6$ ,  $J=12.4$ ,  $\text{HC}^{\text{pirazole}}$ ), 5.51 дд (1H,  $J=12.4$ ,  $J=6.2$ ,  $\text{HC}^{\text{pirazole}}$ ), 6.70-6.74 м (1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 6.91 д (2H,  $J=8.0$ ,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.10-7.14 м (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.20-7.25 м (5H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.30-7.33 м (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.41 д (2H,  $J=8.0$ ,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 21.6 (- $\text{CH}_3$ ), 46.4 ( $\text{C}^{\text{pirazole}}$ ), 63.4 ( $\text{C}^{\text{pirazole}}$ ), 83.5 (-C $\equiv$ C-), 95.0 (-C $\equiv$ C-), 113.9, 118.9, 120.0, 126.4, 128.2, 129.6, 130.1, 131.9, 139.8, 142.1, 143.6, 152.4 (C=N).

## Выводы

1. получен ряд линейно- и кросс-сопряженных енинонов: пент-1-ен-4-ин-3-он, гекс-4-ен-1-ин-3-он и гекс-3-ен-5-ин-2-он (смесь цис-, транс-изомеров);
2. оптимизированы методы окисления пент-1-ен-4-ин-3-ола и гекс-4-ен-1-ин-3-ола до соответствующих пент-1-ен-4-ин-3-она и гекс-4-ен-1-ин-3-она с подбором окислителя, наиболее удобными и приемлемыми окислителями являлись реактив Джонса и  $\gamma$ -MnO<sub>2</sub>;
3. показано, что на направление реакций кросс-сопряженных енинонов с арилгидразинами влияют заместители при кратных связях, при прочих равных условиях могут образовываться как пиразолины, гидразоны, так и пиразол;
4. реакция гекс-4-ен-1-ин-3-она с *орто*-фенилендиамином останавливается на стадии образования (1*E*,4*E*)-1-((2-аминофенил)амино)гекса-1,4-диен-3-она, продукта циклизации до (*E*)-4-(проп-1-ен-1-ил)-1*H*-бензо[ $\beta$ ][1,4]дiazепина в данных условиях не обнаружено;
5. показано, что 3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолы проявляют флуоресцентные свойства в диапазоне длин волн 407-520 нм;
6. на основе промышленно доступных исходных реагентов разработана принципиальная технологическая схема производства 100 кг гекс-4-ен-1-ин-3-ола как промежуточного продукта в синтезе гекс-4-ен-1-ин-3-она.

### Список публикаций по теме диссертации

1. Аношина О. С., Один И. С., Гусев Д. М., Злотский С. С., Голованов А. А. Методы синтеза кислородсодержащих гетероциклических соединений на основе ацетиленовых и винилацетиленовых производных // Глава в сборнике научных трудов «Органический синтез и нефтехимия в УГНТУ. Итоги и перспективы» – Уфа: Баш. энцикл., 2018. С. 349 – 377.
2. Golovanov, A.A. Synthesis of isoxazole derivatives of 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole / A. A. Golovanov, I. S. Odin, A. V. Vologzhanina, E. D. Voronova, O. S. Anoshina, V. V. Bekin // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Vol. 53. – P. 1664–1668.
3. Аношина О.С., Голованов А.А. Синтез азолов на основе пент-1-ен-4-ин-3-она. Сборник материалов V Всероссийской конференции с международным участием «Енамины в органическом синтезе» (Синтез и биологическая активность азотсодержащих соединений), посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.С. Шкляева (1917–2003). Пермь, 2017. С. 19.
4. Аношина О.С., Голованов А.А. Синтез азолов на основе пент-1-ен-4-ин-3-она. Сборник материалов XLIII Самарской областной студенческой научной конференции. Самара, 2017. С.165-166.
5. Аношина О.С., Голованов А.А. Синтез азолов на основе пент-1-ен-4-ин-3-она. Сборник материалов Научно-практической конференции «Студенческие дни науки в ТГУ». Тольятти, 2017. С. 244.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Kuroda, H. A convenient method for the preparation of  $\alpha$ -vinylfurans by phosphine-initiated reactions of various substituted enynes bearing a carbonyl group with aldehydes / H. Kuroda, E. Hanaki, H. Izawa, M. Kano, H. Itahashi // *Tetrahedron*. – 2004. – Vol. 60. – P. 1913-1920
2. Hamal, K. B. Synthesis of 2-Alkynyl-1,4-cyclohexadienes via a Diels–Alder Reaction of Conjugated 2,4-Diynones / K. B. Hamal, R. Bam, W. A. Chalifoux // *Synlett*. – 2016. – Vol. 27. – P. 2161-2166.
3. Chinta, B. S. Stereoselective, Cascade Synthesis of trans-Enynones through Coupling-Isomerization Reaction / B. S. Chinta, B. Baire // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80. – P. 10208–10217.
4. Zhou, M.-B. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Electron-Poor Terminal Alkynes with Arylboronic Acids under Ligand-Free and Aerobic Conditions / M.-B. Zhou, W.-T. Wei, Y.-X. Xie, Y. Lei, J.-H. Li // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75. – No. 16. – P. 5635–5642.
5. Голованов, А. А. Синтез 1,5-дизамещенных (*E*)-пент-2-ен-4-ин-1-онов / А. А. Голованов, Д. Р. Латыпова, В. В. Бекин, В. С. Писарева, А. В. Вологжанина, В. А. Докичев // *ЖОрХ*. – 2013. – Т. 49. – С. 1282–1286.
6. Cao, H. Copper-Catalyzed C–O Bond Formation: An Efficient One-Pot Highly Regioselective Synthesis of Furans from (2-Furyl)Carbene Complexes / H. Cao, H. Zhan, J. Cen, J. Lin, Y. Lin, Q. Zhu, M. Fu, H. Jiang // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15. – P. 1080-1083.
7. Zhan, H. Palladium-Catalyzed Formation of C=C Bonds: A Regioselective Strategy for the Synthesis of 2-Vinylfurans by 1,2-H Shift of Palladium–Carbene Complexes / H. Zhan, X. Lin, Y. Qiu, Z. Du, P. Li, Y. Li, H. Cao // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 12. – P. 2284-2287.
8. Dong, L.- J. One-Pot Formation of Chiral Polysubstituted 3,4-Dihydropyrans via a Novel Organocatalytic Domino Sequence Involving Alkynal Self-Condensation / L.- J. Dong, T.- T. Fan, C. Wang, J. Sun // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15. – P. 204-206.

9. Parida, A. Efficient Synthesis of 3-Alkynyl-2-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-ones by a Stork–Danheiser Sequence from Vinylogous Esters and Terminal Alkynes / A. Parida, M. Sharique, B. N. Kakde, S. Ghosh, A. Bisai // *Synthesis*. – 2015. – Vol. 47. – P. 2965–2970.
10. Yashiro, K. Titanium tetraiodide-mediated diastereoselective iodo-aldol and Mannich reactions of  $\gamma$ -alkoxy- $\alpha,\beta$ -alkynyl ketone derivatives / K. Yashiro, S. Ito, S. Kayaki, K. Sakata, I. Mizota, I. Hachiya, M. Shimizu // *Tetrahedron*. – 2016. – Vol. 72. – P. 6875–6885.
11. Hachiya, I. Diastereoselective Iodoaldol Reaction of  $\gamma$ -Alkoxy- $\alpha,\beta$ -Alkynyl Ketone Derivatives Promoted by Titanium Tetraiodide / I. Hachiya, S. Ito, S. Kayaki, M. Shimizu // *Asian J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 2. – P. 931 – 934.
12. Casey, C. P. Furan forming reactions of *cis*-2-alken-4-yn-1-ones / C. P. Casey, N. A. Strotman // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – P. 2576–2581.
13. Du, X. New Synthetic Approach for the Construction of Multisubstituted 2-Acyl Furans by the IBX-Mediated Cascade Oxidation/Cyclization of *cis*-2-En-4-yn-1-ols (IBX=2-Iodoxybenzoic Acid) / X. Du, H. Chen, Y. Liu // *Chem. Eur. J.* – 2008. – Vol. 14. – P. 9495–9498.
14. Herndon, J.W. Coupling of Fischer Carbene Complexes with Conjugated Enyne-Aldehydes and Ketones: A Novel Synthesis of Furan Derivatives / J.W. Herndon, H. Wang // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63. – P. 4564–4565.
15. Wu, X.-F. A General Palladium-Catalyzed Carbonylative Sonogashira Coupling of Aryl Triflates / X.-F. Wu, B. Sundararaju, H. Neumann, P. H. Dixneuf, M. Beller // *Chem. Eur. J.* – 2011. – Vol. 17. – P. 106 – 110.
16. Chinchilla, R. Recent advances in Sonogashira reactions / R. Chinchilla, C. Najera // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – Vol. 40. – P. 5084–5121.
17. Chinta, B. S. First Synthesis of the [5-5-6-6] Tetracyclic Framework of Spiroreussione B / B. S. Chinta, B. Baire // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 24. – P. 3457–3460.



18. Hoye, T. R. The hexadehydro-Diels-Alder reaction / T. R. Hoye, B. Baire, D. Niu, P. H. Willoughby, B. P. Woods // *Nature*. – 2012. – Vol. 490. – P. 208-212.
19. Lee, P. H. Preparation of Unsymmetrical Dialkenyl Ketones from the Reactions of Alkenyl Alkynyl Ketones with Gilman Reagents / P. H. Lee, J. Park, K. Lee, H.-C. Kim // *Tetrahedron Letters*. – 1999. – Vol. 40. – P. 7109-7112.
20. Payne, A. D. Photochemistry of 3*H*-furo[3,4-*c*]pyrazoles and 3*H*-thieno[3,4-*c*]pyrazoles / A. D. Payne // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69. – P. 9316-9321.
21. Maeda, Y. Oxovanadium Complex-Catalyzed Aerobic Oxidation of Propargylic Alcohols / Y. Maeda, N. Kakiuchi, S. Matsumura, T. Nishimura, T. Kawamura, S. Uemura // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67. – P. 6718-6724.
22. Malacria, M. Synthèse De Cétones De La Série De La Jasmone / M. Malacria, M. L. Roumestant // *Tetrahedron*. – 1977. – Vol. 33. – P. 2813-2817.
23. Wille, F. Zur Kenntnis des Diathinylketons / F. Wille, R. Strasser // *Aus dem Institut für Anorganische Chemie der Universität München*. – 1961. – Vol. 94. – P. 1606-1611.
24. Голованов, А. А. Оценка электрофильности 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов квантово-химическим методом / А. А. Голованов, В.В. Бекин, В.С. Писарева // *Баш. хим. ж.* – 2012. – Т. 19. – № 1. – С. 130-134.
25. Бекин, В.В. Некоторые аспекты полярографического восстановления 1,5-диарилпентен-2-ин-4-онов-1 / В.В. Бекин, В.С. Писарева, А.А. Голованов // *Башкир. хим. ж.* – 2012. – Т. 19. – № 3. – С. 32-34.
26. Утехина, Н. В. Свойства, реакционная способность и биологическая активность ацетиленовых и винилацетиленовых кетонов: Дисс. ... канд. хим. наук. Тольятти, 1987. 135 с.
27. Bowden, K. Researches on acetylenic compounds. Part II. (A) The addition of amines to etynyl ketones. (B) Auxochromic properties and conjugating

- power of the amino group / K. Bowden, E. A. Braude, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon // *J. Chem. Soc.* – 1946. – Vol. 14. – P. 45–52.
28. Parker, W. The structure and synthesis of bullatenone / W. Parker, R. A. Raphael, D. I. Wilkinson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1958. – Vol. 1958. – P. 3871-3875.
29. Бондарев, Г. Н. Закономерности в реакциях присоединения к сопряженным ениновым кетонам. V. Присоединение диметиламина и этилмеркаптана к гексен-1-ин-4-ону-3, гексен-2-ин-5-ону-4, гептен-2-ин-5-ону-4 / Г. Н. Бондарев, А. А. Петров // *ЖОрХ.* – 1968. – Т. 4. – С. 27–32.
30. Shen, Y. Three-component reaction for the C2-functionalization of 1-substituted imidazoles with acetylenic ketones and isocyanates / Y. Shen, S. Cai, C. He et al. // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67 – P. 8338–8342.
31. Golubev, P.R. Regioselective Transition-Metal-Free Synthesis of 2-(Trimethylsilylmethylene)-pyrrol-3-ones by Thermal Cyclization of Acetylenic Enamines / P. R. Golubev, A. S. Pankova, M. A. Kuznetsov // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80. – P. 4545-4552.
32. Chen, W. L. AgOTf-catalyzed cyclization of enynals or enynones with amines: an efficient synthesis of 1,2,4-trisubstituted pyrroles and 2,3,5-trisubstituted furans / W. L. Chen, J. Li, Y. H. Zhu, L. T. Ye, et. al. // *ARKIVOC.* – 2011. – Vol. 9. – P. 381-392.
33. Зиганшина, Э. Х. Нуклеофильное тиолирование  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов. Инверсия реакционной способности реагента: Дис. ... канд. хим. наук. Тольятти, 1989. 141с.
34. Коршунов С. П.  $Ad_N$ -реакции ненасыщенных кетонов: Дисс. в виде научного доклада ... докт. хим. наук. Нижний Новгород, 1997.
35. Rosiak, A. Synthesis of unsymmetrically 2,6-disubstituted 2,3-dihydrothiopyran-4-ones / A. Rosiak, J. Christoffers // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47. – P. 5095–5097.

36. Rosiak, A. Synthesis of 2,3-dihydrothiopyran-4-ones from 3-oxo-1-pentene-4-yne / A. Rosiak, R. M. Mueller, J. Christoffers // *Monatsh. Chem.* – 2007. – Vol. 138. – P. 13–26.
37. Stork, G. A New synthesis of cyclohexenones: the double Michael addition of vinyl ethynyl ketones to active methylene compounds. Application to the total synthesis of *dl*-griseofulvin / G. Stork, M. Tomasz // *J. Am. Chem. Soc.* – 1964. – Vol. 86. – P. 471–478.
38. Rele, D. N. Synthesis, double Michael reaction, and antimicrobial activity of cross-conjugated enynones / D. N. Rele, S. Baskaran, S. S. Korde, J. D. Vora, G. K. Trivedi // *Indian J. Chem., Sect. B.: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 35 B. – P. 431–436.
39. Heffernan, S. J. Double Gold-Catalysed Annulation of Indoles by Enynones / S. J. Heffernan, J. P. Tellam, M. E. Queru et al. // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – Vol. 355. – P. 1149 – 1159.
40. Смирнова, Ю. В. Методы синтеза сопряженных  $\omega$ -аминокетонов / Ю. В. Смирнова, Ж. А. Красная // *Успехи химии.* – 2000. – Т. 69. – № 12 – С. 1111-1127.
41. Шустрова, Т. А. Взаимодействие функциональных производных винилацетиленовых углеводов и их кремнийсодержащих аналогов со вторичными аминами / Т. А. Шустрова, Н. Н. Беляев, М. Д. Стадничук // *ЖОрХ* – 1988. – Т. 58. – С. 374–380.
42. Golovanov, A. A. Nucleophilic addition of heterocyclic amines to conjugated enyne ketones / A. A. Golovanov, V. V. Bekin, I. S. Odin, A. Yu. Chertov, O. B. Grigor'eva, V. S. Pisareva // *Russ. J. Org. Chem.* – 2015. – Т. 51. – № 12. – С. 1688.
43. Golovanov, A. A. Synthesis of 5-amino-1,5-diarylpenta-2,4-dien-1-ones / A. A. Golovanov, I. S. Odin, A. V. Vologzhanina, V. V. Bekin, A. E. Nebritova // *Russ. J. Org. Chem.* – 2014. – Т. 50. – С. 943-947.
44. Golovanov, A. A. Crystal structure of (2*E*,4*E*)-5-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-1-(4-chlorophenyl)-5-phenylpenta-2,4-dien-1-one / A.

- A. Golovanov, I. S. Odin, A. V. Vologzhanina, T. P. Tret'yakova, S. V. Naumov // *Acta Cryst. Sec. E. Cryst. Commun.* – 2015. – Т. 71. – С. о870-о871.
- 45.Один И.С. диссертация на соискание ученой степени УФА 2017.
- 46.Du, X. Gold-Catalyzed Cyclization of Alkynylaziridines as an Efficient Approach toward Functionalized *N*-Phth Pyrroles / X. Du, X. Xie, Y. Liu // *J. Org. Chem.* – 2010. – Т. 75. – С. 510-513.
- 47.Шустрова, Т. А. Взаимодействие функциональных производных винилацетиленовых углеводов и кремнийуглеводородов с тиолами / Т. А. Шустрова, Н. Н. Беляев, М. Д. Стадничук // *ЖОрХ.* – 1985. – Т. 55. – С. 1777–1787.
- 48.Голованов, А. А. Нуклеофильное тиолирование 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов / А. А. Голованов, Д. М. Гусев, А. В. Вологжанина, В. В. Бекин, В. С. Писарева // *ЖОрХ.* – 2014. – Т. 50. – С. 21–28.
- 49.Redman, R. P. Transition states in elimination from carbanions / R. Redman // *Chem. Commun. P.* – 1970. – Vol. 55. – P. 633–634.
- 50.Reimlinger, H. Synthesen ungesättigter Pyrazol- Derivate, II<sup>1)</sup> Reaktionen von 1.5- Diphenyl- pentadiin- on- (3) und 1.5- Diphenylpentenin- on- (3) mit Hydrazin bzw. Hydroxylamin / H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle // *Annal. der Chem.* – 1968. – Vol. 720. – P. 117-123.
- 51.Nightingale, D. The Synthesis of Acetylenic Ketones from Acid Anhydrides and Sodium Phenylacetylene / D. Nightingale, F. Wadsworth // *J. Am. Chem. Soc.* – 1945. – Vol. 67. – P. 416-418.
- 52.Botvinnik, E. V. Reaction of 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-one and 1,5-Diphenyl-1-penten-4-yn-3-one with Monosubstituted Hydrazines / E. V. Botvinnik, A. N. Blandov, M. A. Kuznetsov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 37. – P. 421-425.
- 53.Golovanov, A. A. Condensation of 5-Phenylpent-1-en-4-yn-3-one with Arylhydrazines / A. A. Golovanov, E. A. Zatynatskiy, I. S. Odin, M. V.

- Dorogov, A. A. Vikarchuk // Russ. J. Org. Chem. – 2018. – Vol. 54. – P. 657-658.
54. Miller, R. D. The synthesis of electron donor-acceptor substituted pyrazoles / R. D. Miller, O. Reiser // J. Heterocyclic Chem. – 1993. – Vol. 30. – P. 755-763.
55. Waldo, J. P. Room Temperature ICl-Induced Dehydration/Iodination of 1-Acyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles. A Selective Route to Substituted 1-Acyl-4-iodo-1*H*-pyrazoles / J. P. Waldo, S. Mehta, R. C. Larock // J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 73. – P. 6666-6670.
56. Pankova, A. S. Synthesis of [2-(trimethylsilyl)ethynyl]pyrazoles based on bis(trimethylsilyl)-acetylene and arylacetyl chlorides / A. S. Pankova, P. R. Golubev, I. V. Ananyev, M. A. Kuznetsov // Eur. J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 2012. – P. 5965–5971.
57. Golubev, P. R. Transition-metal-free approach to 4-ethynylpyrimidines via alkenynones / P. R. Golubev, Pankova A. S., Kuznetsov M. A. // Eur. J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 2014. – P. 3614–3621.
58. Один, И.С. Синтез и ацилирование 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов / И. С. Один, А. А. Голованов, В. В. Бекин, В. С. Писарева // ХГС. – 2013. – № 11. – P. 1818-1820.
59. Bell, I. Researches on Acetylenic Compounds. Part LXI. The Synthesis of Three Polyacetylenic Esters. / I. Bell, E. R. H. Jones, M. C. Whiting // J. Chem. Soc. – 1958. – P. 1313-1322.
60. Miki, K. Catalytic Nucleophilic Addition Reaction to (2-Furyl)carbene Intermediates Generated from Carbonyl–Ene–Ynes / K. Miki, Y. Kato, S. Uemura, K. Ohe // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 2008. – Vol. 81. – P. 1158-1165.
61. Clark, J. S. Organocatalytic Synthesis of Highly Substituted Furfuryl Alcohols and Amines / J. S. Clark, A. Boyer, A. Aimon, P. E. Garcia, D. M. Lindsay, A. D. F. Symington, Y. Danoy // Angew. Chem. Int. Ed. – 2012. – Vol. 51. – P. 12128-12131.

62. Casey, C. P. Trapping evidence for the thermal cyclization of di-(*o*-acetylphenyl)acetylene to 3,3'-dimethyl-1,1'-biisobenzofuran / C. P. Casey, N. A. Strotman, I. A. Guzei // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 1. – № 18. – P. 1-5.
63. Kotora, M. Regio- and Stereoselective Synthesis of  $\gamma$ -Alkylidenebutenolides and Related Compounds / M. Kotora, E. Negishi // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 53. – P. 6707-6738.
64. Zhou, L. H. Reactivity of a propiolate dimer with nucleophiles and an efficient synthesis of dimethyl  $\alpha$ -amino adipate / L. H. Zhou, X. Q. Yu, L. Pu // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51. – P. 425-427.
65. Chavan, A. S.  $\alpha(\delta')$ -Michael Addition of Alkyl Amines to Dimethyl (*E*)-hex-2-en-4-ynoate: Synthesis of  $\alpha,\beta$ -Dehydroamino Acid Derivatives / A. S. Chavan, J. C. Deng, S. C. Chuang // *Molecules.* – 2013. – Vol. 18. – P. 2611-2622.
66. Miki, K. Novel Approach for Catalytic Cyclopropanation of Alkenes via (2-Furyl)carbene Complexes from 1-Benzoyl-*cis*-1-buten-3-yne / K. Miki, F. Nishino, K. Ohe, S. Uemura // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124. – P. 5260-5261.
67. Miki, K. Catalytic Cyclopropanation of Alkenes via (2-Furyl)carbene Complexes from 1-Benzoyl-*cis*-1-buten-3-yne with Transition Metal Compounds / K. Miki, T. Yokoi, F. Nishino, Y. Kato, Y. Washitake, K. Ohe, S. Uemura // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69. – P. 1557-1564.
68. Murata, T. Pd- and Cu-Catalyzed One-Pot Multicomponent Synthesis of Hetero  $\alpha,\alpha'$ -Dimers of Heterocycles / T. Murata, M. Murai, Y. Ikeda, K. Miki, K. Ohe // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14. – P. 2296-2299.
69. Xia, Y. Palladium-Catalyzed Carbene Migratory Insertion Using Conjugated Ene-Yne-Ketones as Carbene Precursors / Y. Xia, S. Qu, Q. Xiao, Z.-X. Wang, P. Qu, L. Chen, Z. Liu, L. Tian, Z. Huang, Y. Zhang, J. Wang // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – Vol. 135. – P. 13502-13512.

70. Gonzalez, J. Zinc- Catalyzed Synthesis of Functionalized Furans and Triarylmethanes from Enynones and Alcohols or Azoles: Dual X–H Bond Activation by Zinc / J. Gonzalez, J. Gonzalez, C. Perez- Calleja, L. A. Lopez, R. Vicente // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – Vol. 52. – P. 5853-5857.
71. Vicente, R. Catalytic Generation of Zinc Carbenes from Alkynes: Zinc-Catalyzed Cyclopropanation and Si-H Bond Insertion Reactions / R. Vicente, J. Gonzalez, L. Riesgo, J. Gonzalez, L. A. Lopez // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – Vol. 51. – P. 8063-8067.
72. Yang, J.-M. Catalytic B–H Bond Insertion Reactions Using Alkynes as Carbene Precursors / J.-M. Yang, Z.-Q. Li, M.-L. Li, Q. He, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – Vol. 139. – P. 3784-3491.
73. Kuroda, H. A Convenient Method for the Preparation of Furans by the Phosphine-Initiated Reactions of Enynes Bearing a Carbonyl Group / H. Kuroda, E. Hanaki, M. Kawakami // *Tetrahedron.* – 1999. – Vol. 40. – P. 3753-3756.
74. Голованов, А.А. Новый пример циклизации (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов в функциональные производные фурана / А. А. Голованов, В. В. Бекин, С. С. Злотский, Ю. А. Кунавин, А. В. Вологжанина, Д. М. Гусев, А. С. Бунев // *ХГС.* – 2015. – Т. 51. – С. 929-932.
75. Kumar, G.R. A Direct Access to Isoxazoles from Ynones using Trimethylsilyl Azide as Amino Surrogate under Metal/Catalyst free Conditions / G. R. Kumar, Y. K. Kumaraa, M. S. Reddy // *J. ChemComm.* – 2016. – Vol. 52. – P. 6589-6592.
76. Natarajan, R. A New Method for the Synthesis of 3-Substituted Indoles / R. Natarajan, J. P. Rappai, P. A. Unnikrishnan, et al. // *Synlett.* – 2015. – Vol. 26. – P.2467–2471.
77. Chen, Z. S. Metal-Free, Site-Selective Addition to Ynones: An Approach to Synthesize Substituted Quinoline Derivatives / Z .S. Chen, F. Yang, H. Ling, et al. // *Org. Lett.* – 2016. – Vol.18. – P.5828–5831.

- 78.Бондарев, Г.Н. Закономерности в реакциях присоединения к сопряженным ениновым кетонам. IV. Взаимодействие *N*-окисей нитрилов и дифенилнитрилимина с пентен-1-ин-4-оном-3, гексен-1-ин-4-оном-3, гексен-2-ин-5-оном-4 и гептен-2-ин-5-оном-4 / Г. Н. Бондарев, В. А. Рыжов, В. Н. Чистоклетов, А. А. Петров // ЖОрХ. – 1967. – Т.3. – № 5. – С. 821–826.
- 79.Pardin, C. Reversible and competitive cinnamoyl triazole inhibitors of tissue transglutaminase / C. Pardin, I. Roy, W. D. Lubell, J. K. Keillor // Chem. Biol. Drug Des. – 2008. – Vol. 72. – P. 189–196.
- 80.Golovanov, A. A. Azolyl-substituted 1,2,3-triazoles / A. A. Golovanov, I. S. Odin, V. V. Bekin, A. V. Vologzhanina, I. S. Bushmarinova, S. S. Zlotskii, Yu. L. Gerasimov, P. P. Purygin // Russ. J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 52. – P. 414-420.
- 81.Pramanik, M. M. D. Synthesis of 3-Carbonyl Pyrazole-5-Phosphonates via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Bestman-Ohira Reagent with Ynones / M. M. D. Pramanik, R. Kant, N. Rastogi // Tetrahedron. – 2014. – Vol. 70. – P. 5214-5220.
- 82.Сухова, Л. Н. Циклоприсоединение 1,3-диполярных реагентов к 6-диэтиламино-3-гексен-5-ин-2-ону / Л. Н. Сухова, И. Г. Остроумов, В. К. Бельский, В. А. Галишев, И. А. Маретина // ЖОрХ. – 1994. – Т. 30. – С. 46-50.
- 83.Yan, Z.-Y. Gold-catalyzed one-step construction of 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizines with an electron-withdrawing group in the 5-position: formal synthesis of 7-methoxymitosene / Z.-Y. Yan, Y. Xiao, L. Zhang // Angew. Chem. Int. Ed. – 2012. – Vol. 51. – P. 8624–8627.
- 84.Park, S. P. 3,5-Disubstituted 6*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazoles from Morita–Baylis–Hillman adducts of propargyl aldehydes / S. P. Park, S. H. Ahn, K. J. Lee // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – P. 3490–3498.
- 85.Rakshin, S. O. Synthesis and fluorescence properties of nicotinonitrile 1,2,3-triazole derivatives / S. O. Rakshin, I. S. Odin, I. M. Sosnin, E. A.



- Zatynatskiy, G. I. Ostapenko, A. A. Golovanov // Russ. Chem. Bull. – 2018. – Vol. 67. – P. 1710-1715.
86. Brandsma L. Preparative Acetylenic Chemistry. Amsterdam–Oxford–New York–Tokyo: Elsevier, 1988. – 87.
87. Liu K.-C. A Particularly Convenient Preparation of Benzohydroximinoyl Chlorides (Nitrile Oxide Precursors)/ K.-C. Liu, B.R. Shelton, R.K. Howe// J. Org. Chem. – 1980. - 45 (19). – 3916-3917.
88. Golovanov, A.A. Synthesis of isoxazole derivatives of 4,5-dihydro-1H-pyrazole / A. A. Golovanov, I. S. Odin, A. V. Vologzhanina, E. D. Voronova, O. S. Anoshina, V. V. Bekin // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Vol. 53. – P. 1664–1668.
89. Органические растворители. Физические свойства и методы очистки / Вайсберг А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Тупс Э.-М.Ин. Лит., 1958.- с. 520.
90. Attenburrow, J.; Cameron, A. F. B.; Chapman, J. H.; Evans, R. M.; Hems, B. A.; Jansen, A. B. A.; Walker, T. Synthesis of Vitamin A from Cyclohexanone. J. Chem. Soc. 1952. – P. 1094-1111.
91. Санин, А. В. Синтез 6-замещённых 1,1,1-трифтор-3-гексен-5-ин-2-онов / А. В. Санин, В. Г. Ненайденко, Д. И. Денисенко, К. И. Смолко, Е. С. Баленкова // Журн. орган. химии – 1999. – Т. 35. – № 2. – С. 228–230.