

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

Институт химии и энергетики

(наименование института полностью)

Кафедра «Химическая технология и ресурсосбережение»

(наименование)

18.03.01 Химическая технология

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Химическая технология органических и неорганических веществ

(направленность (профиль) / специализация)

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)**

На тему: «Разработка технологии производства малотоннажных реагентов с использованием многокомпонентных реакций»

Студент

М.О. Миленин

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

к.х.н., А.А. Голованов

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

Консультант

И.Ю. Усатова

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

Тольятти 2020

Аннотация

Выпускная квалификационная работа (ВКР) состоит из 42 страниц, 6 рисунков, 21 схема, 9 таблиц, 41 источников литературы, из них 31 на иностранном языке.

Цель работы: синтез диалкил (*Z*)-2-(3-арил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонатов по методу МКР из α -ацетиленовых альдегидов и создать технологическую схему.

Исследуемые объекты: α -ацетиленовые альдегиды в МКР.

Данная дипломная работа состоит из теоретической части, обсуждения результатов, экспериментальной и расчётной частей.

В теоретической части были рассмотрены способы управления многокомпонентными реакциями и синтезы с участием различных альдегидов по методу МКР.

В части «Результаты и их обсуждение» описываются лабораторные методы линейного и многокомпонентного синтезов диалкил (*Z*)-2-(3-арил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонатов.

В экспериментальной части был описан весь ход работы лабораторного метода синтеза диалкил (*Z*)-2-(3-арил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонатов.

В расчётной части был составлен материальный и тепловой балансы синтеза диалкил (*Z*)-2-(3-арил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонатов, предложена технологическая схема.

Для предложенной технологической схемы подобран типовой реактор с мешалкой.

Результаты исследования показывают, что α -ацетиленовые альдегиды являются подходящим реагентом для многокомпонентного синтеза гетероциклических соединений с высокими выходами. Продукты синтеза обладают биологической активностью, что позволяет их применять для производства лекарственных препаратов.

ABSTRACT

The title of the graduation work is “The development of the technology for low-volume manufacturing of reagents with multicomponent reactions”.

The aim of the work is to synthesize a dialkyl (*Z*)-2-(3-aryl-3-(piperidine-1-yl) allyliden)malonate and to offer a process flow diagram.

The object of the graduation work is a α - acetylenic aldehyde in MCR.

We study ways of MCR control and different MCR with several aldehyde key reagents. Linear and MCR synthesis of dialkyl (*Z*)-2-(3-aryl-3-(piperidine-1-yl) allyliden)malonates are compared.

We describe laboratory method for producing dialkyl (*Z*)-2-(3-aryl-3-(piperidine-1-yl) allyliden)malonates and analyze the results of experiments. A process flow diagram for low-volume manufacturing, based on our experiments, and a typical stirrer reactor are offered.

The graduation work consists of an explanatory note on 41 pages, introduction, including 6 figures, 9 tables, the list of 42 references including 31 foreign sources.

The results show that α -acetylenic aldehyde is a proper reagent for MCR. The products of these synthesis have biological activity, that makes them useful as primary products for drug manufacturing.

Содержание

Принятые сокращения	5
Введение.....	6
1 Литературный обзор	7
1.1 Реакции с участием α -Ацетиленовых альдегидов.....	15
1.2 Реакции с участием коричневого альдегида.....	19
1.3 МКР с участием ароматических альдегидов	20
2 Результаты и их обсуждение.....	22
2.1 Линейный метод.	22
2.2 Метод МКР.....	24
3 Экспериментальная часть.....	26
3.1 Реагенты и оборудование.....	26
3.1 Диметил2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малонат	26
3.2 Диметил (Z)-2-(3-фенил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонат.....	27
4 Технологическая схема и расчёт аппарата	28
4.1 Технологическая схема	28
4.2 Материальный баланс	29
4.3 Энергетический баланс	31
4.4 Схема реактора.....	33
Заключение	39
Список использованных источников	40

Принятые сокращения

В данной работе используются сокращения, соответствующие следующим определениям:

МКР	Многокомпонентные реакции
ФПА	Фенилпропаргиловый альдегид
DMF	Dimethylformamide
(ДМФА)	(Диметилформамид)
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran
(ТГФ)	(Тетрагидрофуран)
MW	Microwave radiation
	(Микроволновое излучение)

Введение

Одной из задач органической химии является синтез сложных гетероциклических соединений с биологической активностью из простых субстратов [1]. Возможным решением данной задачи являются многокомпонентные реакции (МКР) [2].

Отличительными особенностями МКР являются:

- синтез осуществляется в одном реакторе;
- отсутствие стадии отделения и очистки промежуточных продуктов;
- синтез с использованием МКР быстрее линейного метода;
- использование МКР увеличивает степень превращения;

Биологическая активность гетероциклических соединений, получаемых с использованием многокомпонентных реакций очень разнообразна. Разработаны методики для получения ингибиторов белков [3,4], антибиотиков [5], противораковых средств [6], полимеров [7], аминокислот [8].

Перед данной работой стоят следующие задачи:

1. Провести обзор литературы по данной теме;
2. Показать эффективность синтеза 3-арил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонатов с использованием многокомпонентных реакций в сравнении с линейным синтезом этих же соединений;
3. Разработка эффективной методики синтеза 3-арил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонатов с использованием многокомпонентных реакций на основании полученных экспериментальных данных.
4. Разработка принципиальной технологической схемы малотоннажного производства 3-арил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонатов на основе разработанной методике синтеза;
5. Произвести расчёт материального баланса основного реактора и определить размер типового аппарата для синтеза 3-арил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонатов.

1 Литературный обзор

Многокомпонентные реакции протекают не как единственный синхронный процесс, а в виде каскадных двухкомпонентных реакций. При этом реагенты могут взаимодействовать в разной последовательности, меняя структуру конечной молекулы. Таким образом, на селективность реакции влияет стехиометрическое соотношение реагентов [9] и последовательность их добавления в реакционную среду [10]. Использование полифункциональных реагентов также увеличивает количество побочных реакций.

Описанные факторы приводят к тому, что часто образуется не один продукт, а смесь продуктов. Это может быть смесь позиционно изомерных продуктов **1** и **2** [11, 12], **3** и **4** (схема 1) [13], региоизомеров **5** и **6** [14], **7** и **8** [15] (схема 2), и неизомерных соединений **9** и **10** [16] (схема 3).

Схема 1

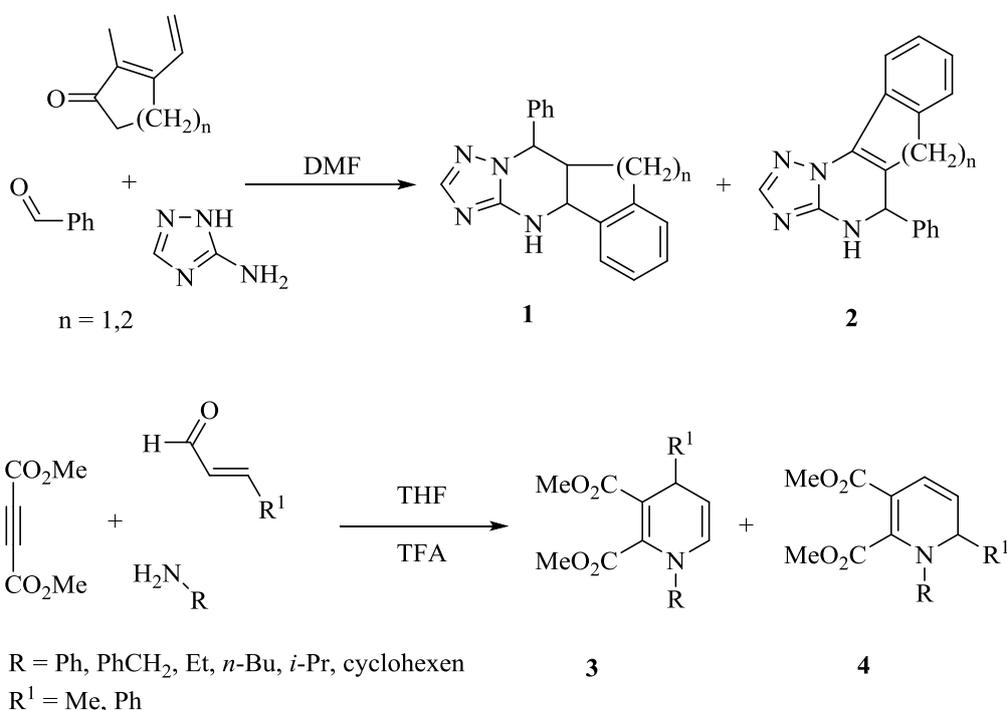
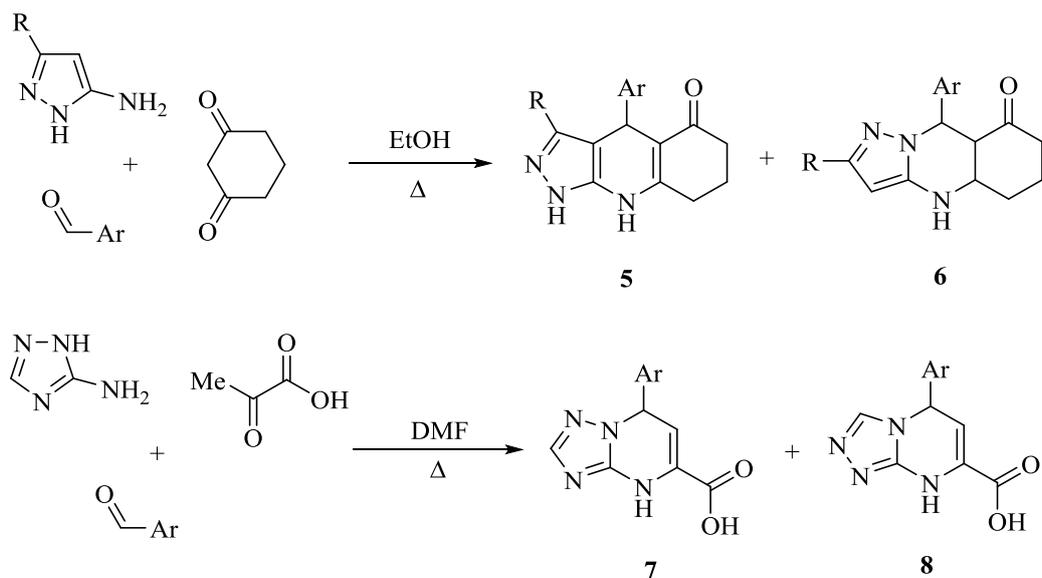
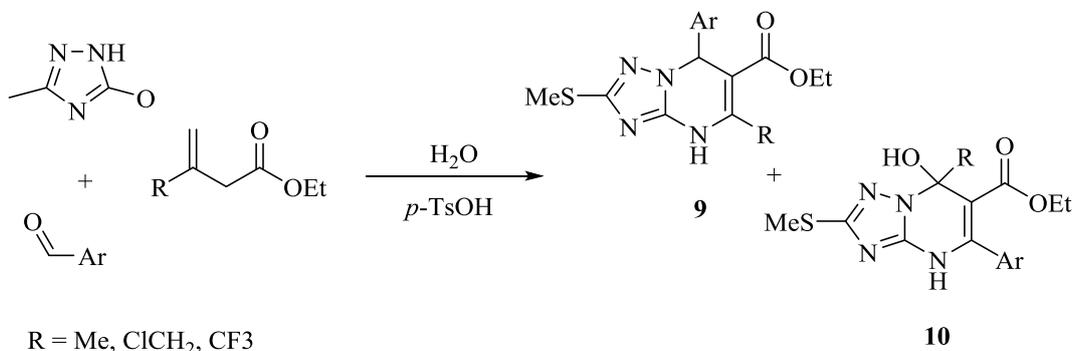


Схема 2



Продукты реакций, изображённых на схемах 1 и 3, образуются в результате протекания различных тандемных процессов, а на схеме 2 – в результате участия различных реакционных центров.

Схема 3

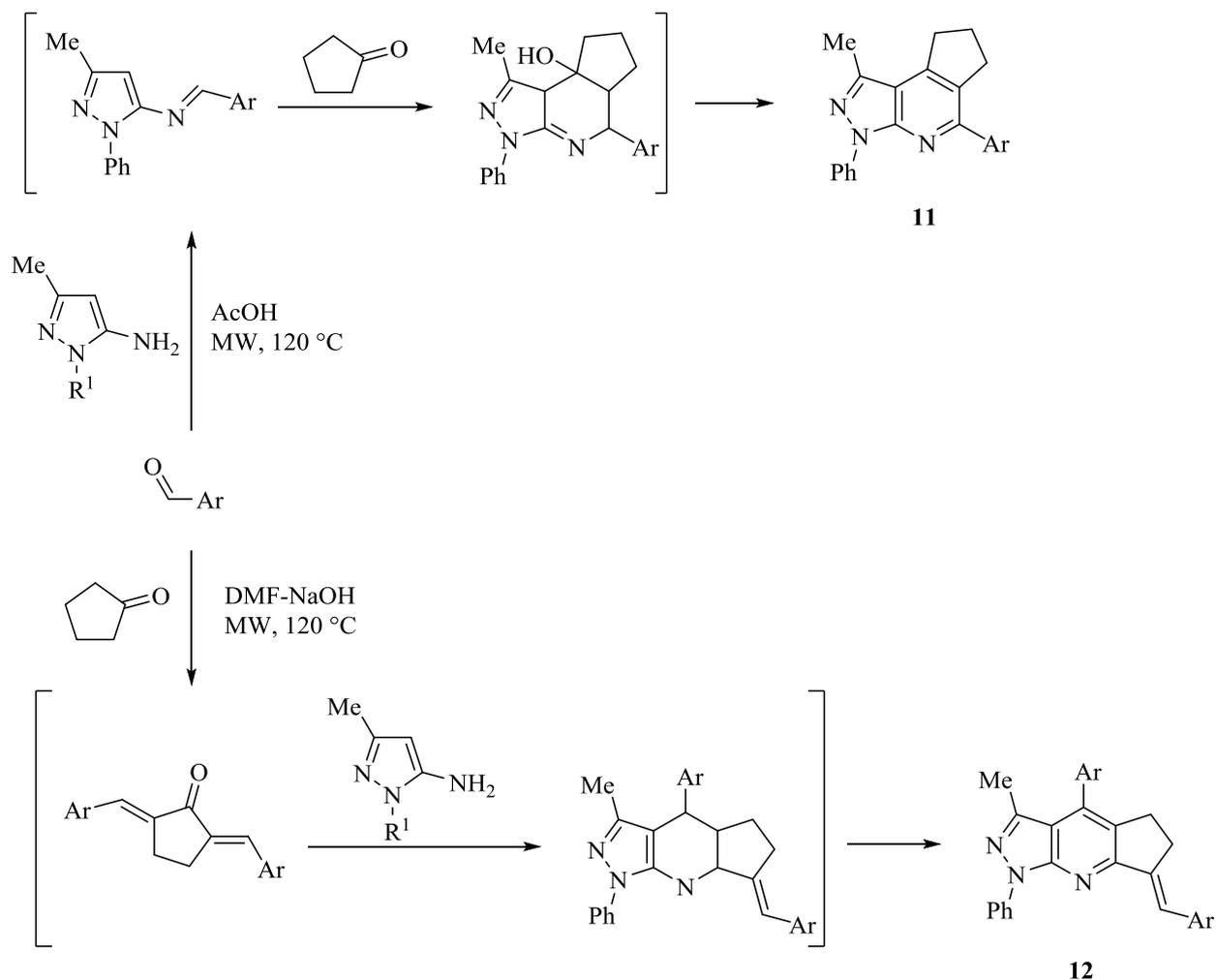


Для получения желаемого продукта можно активировать определённые реакционные центры или реализовывать. Управление ходом реакции осуществляется подбором катализатора, растворителя, температуры, соотношения реагентов. Важно также учитывать структурные факторы.

В работе [17] показано, что реакцией между ароматическими альдегидами, аминопиразолами и циклопентанонем можно управлять,

изменяя кислотно-основные свойства реакционной среды. При этом меняется последовательность взаимодействия реагентов. Синтез осуществлялся под действием микроволнового излучения. В уксусной кислоте альдегид взаимодействовал с аминопиразолом. Образовавшийся азометин вступил в реакцию с циклопентанонам, приведя к формированию пиразолопиридина **11**, а в смеси ДМФА-NaOH – альдегид взаимодействовал с циклопентанонам, реакция протекала через образование диарилиденциклогексанона и завершилась формированием продукта **12**.

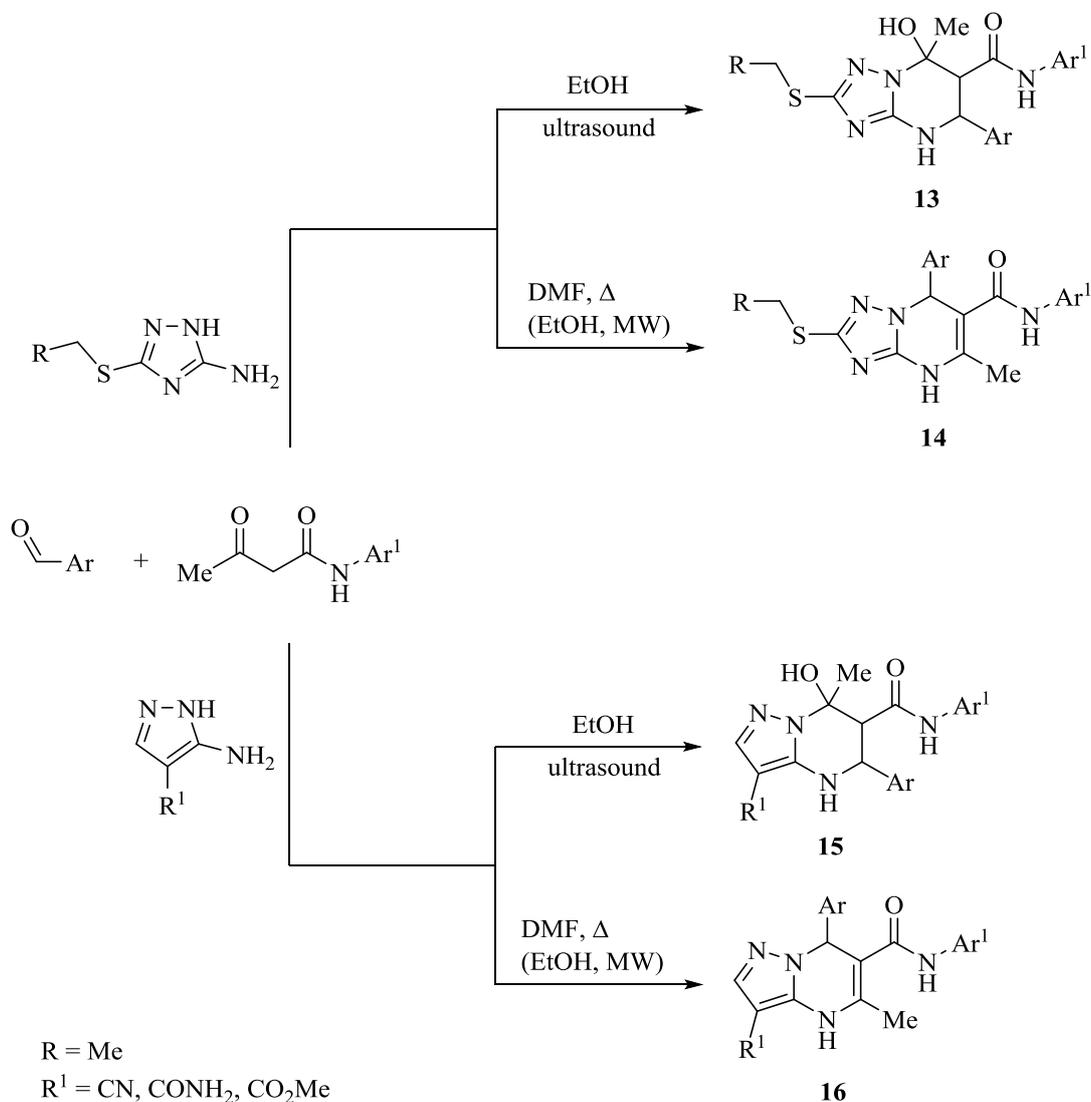
Схема 4



Температура является эффективным инструментом для управления реакций, протекающих под термодинамическим контролем. При этом для активации при низких температурах часто используют ультразвук, а при

высоких – микроволновое излучение. В работах [18, 19] описывается взаимодействие ароматических альдегидов, амидов ацетоуксусной кислоты и аминотриазолов.

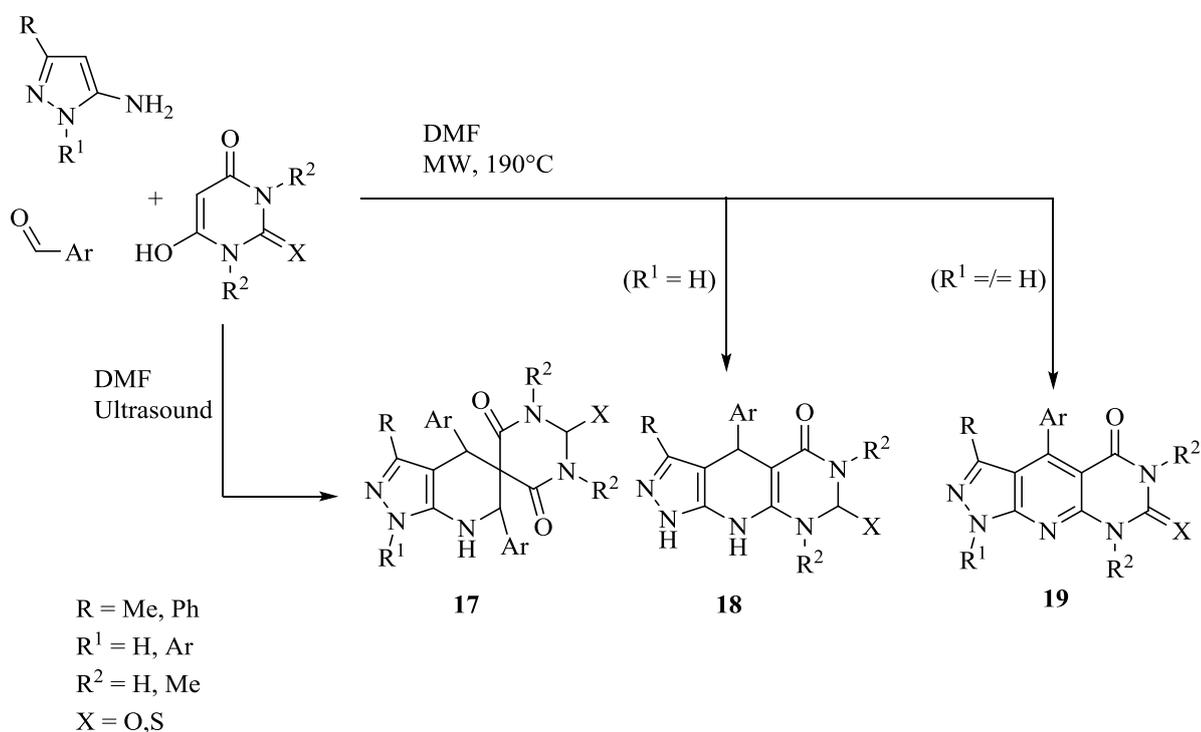
Схема 5



Реакция при комнатной температуре с использованием ультразвука в этаноле протекает только под кинетическим контролем с образованием продуктов **13** и **15**. При кипячении в DMF или под действием микроволнового излучения в среде этанола селективно образуются продукты термодинамического контроля **14** и **16**.

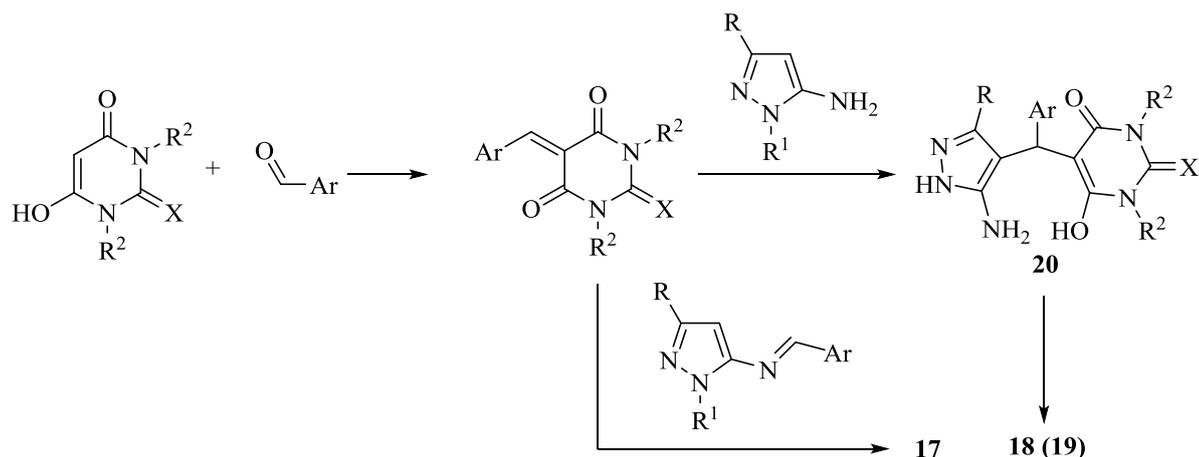
Реакцию 5-аминопиразолов, барбитуровых кислот и ароматических альдегидов можно направить в различные стороны. При нагреве в среде ДМФА реакция приводит к образованию пиразолопиридопиримидинов **19**, ($R^1 \neq H$) или к их дигидропроизводным **18** ($R^1 = H$) [21]. При комнатной температуре и активации ультразвуком реакция проходит как четырёхкомпонентная гетероциклизация. Продуктом такой реакции является соединение **17**.

Схема 6



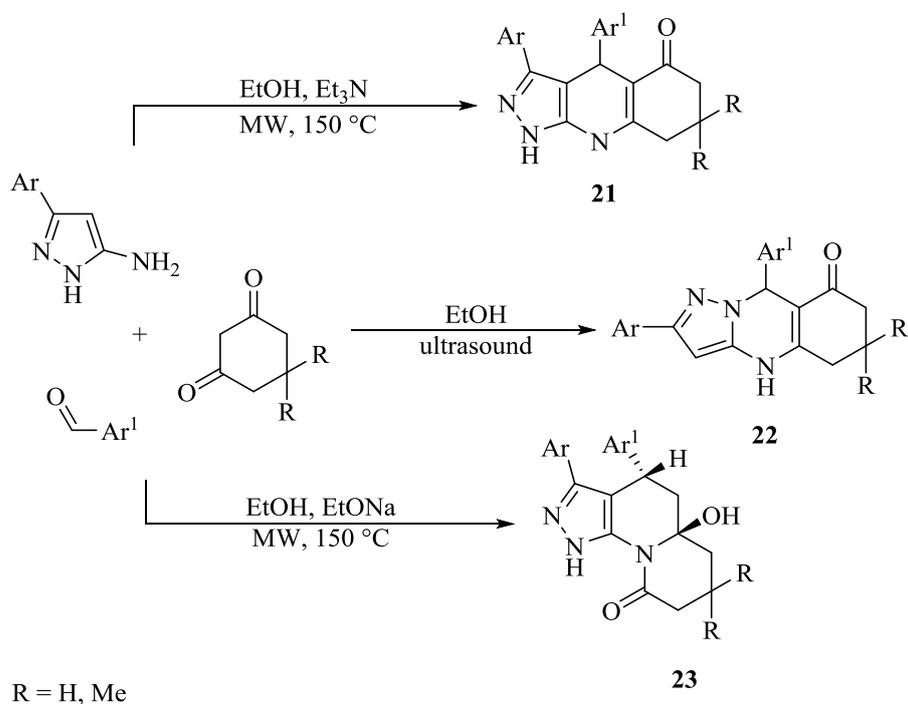
Авторы считают [20], что промежуточным продуктом является арилиденбарбитуровая кислота. Её нагрев приводит к образованию аддукта с 5-аминопиразолом (соединение **20**), который циклизуется в пиразолопиридопиримидины **18** или **19**. При комнатной температуре вместе с кислотой образуются азометин, который взаимодействует с ней по механизму формальной реакции аза-Дильса-Альдера с образованием спиросоединения **17**. [20] (схема 7).

Схема 7



В работах [22, 23] показано, что управлением гетероциклизаций с участием 5-амино-3-арилпиразолов, циклических 1,3-дикетонов и ароматических альдегидов можно управлять как при помощи температуры, так и изменяя кислотно-основные свойства среды.

Схема 8

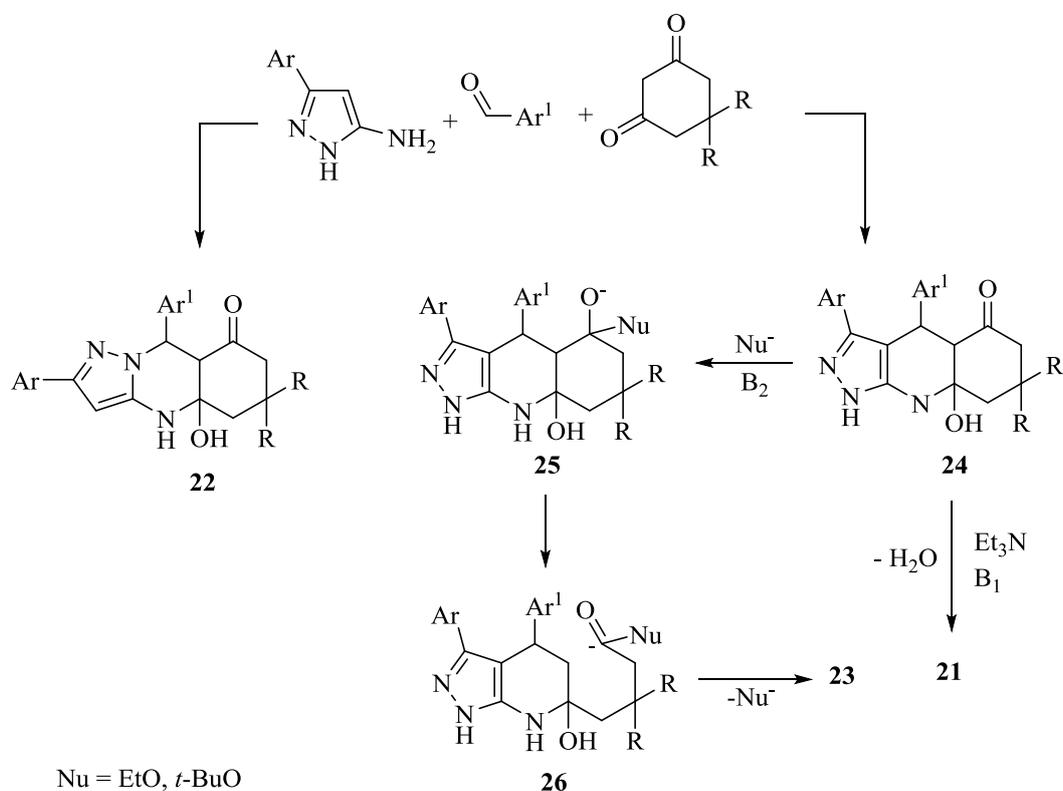


В нейтральной среде при комнатной температуре и активацией ультразвуковым излучением взаимодействие аминопипразолов, β -дикетонов и

ароматических альдегидов даёт продукт кинетического контроля - дигидропиримидиновый цикл (соединение **22**) [22].

Нагревание среды и использование основного катализатора (Et_3N) приводит к образованию пиазолопиридинов **21** с хорошими выходами [23]. Если при нагреве в микроволновом поле использовать сильные основания, например EtONa , $t\text{-BuOK}$, при $150\text{ }^\circ\text{C}$ реакция протекает с раскрытием циклогексанонового цикла, перегруппировкой и образованием пиазолохинолизиновых **23** [23].

Схема 9

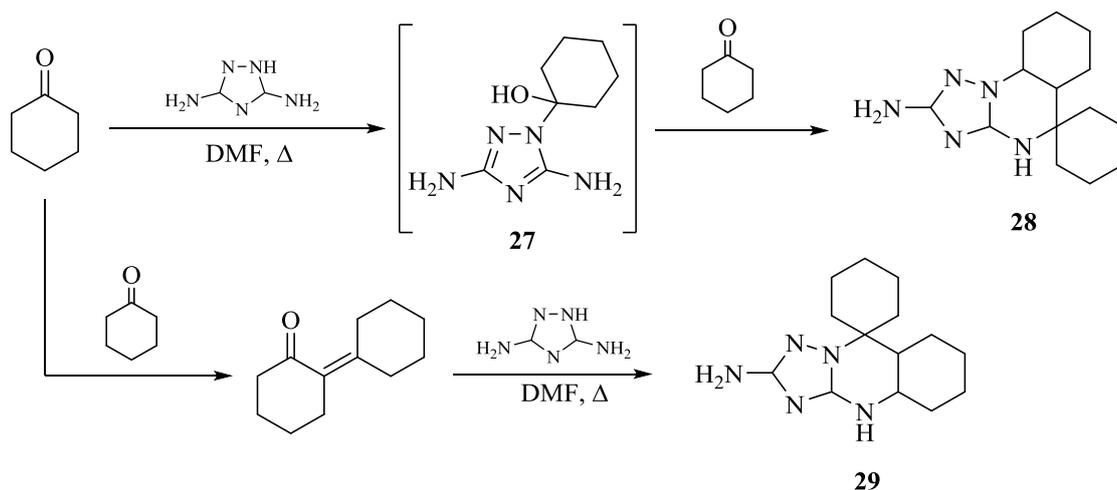


Авторы [22, 23] описывают механизмы процессов следующим образом: при комнатной температуре образуется кинетически контролируемый интермедиат **22**, от которого затем отщепляется молекула воды. В тоже время нагрев реакционной среды в микроволновом поле приводит реакцию к термодинамически контролируемому трициклическому интермедиату **24**. Интермедиат превращается в пиазолопиридин **21** при использовании

катализатора Et_3N , либо происходит разрыв $\text{C}-\text{C}$ связи под действием сильных оснований, и реакция протекает через интермедиаты **25** и **26**, приводя к образованию продуктов **23** (схема 9).

Структурные факторы также могут менять ход реакции. Влияние могут оказывать различные функциональные, в том числе защитные и активирующие (деактивирующие) группы, стерические эффекты и электронный характер заместителей. В качестве инструмента управления ходом реакции структурные факторы редко используются, поскольку введение дополнительных групп увеличивает количество требуемых операций, что нивелирует преимущества многокомпонентных реакций.

Схема 10

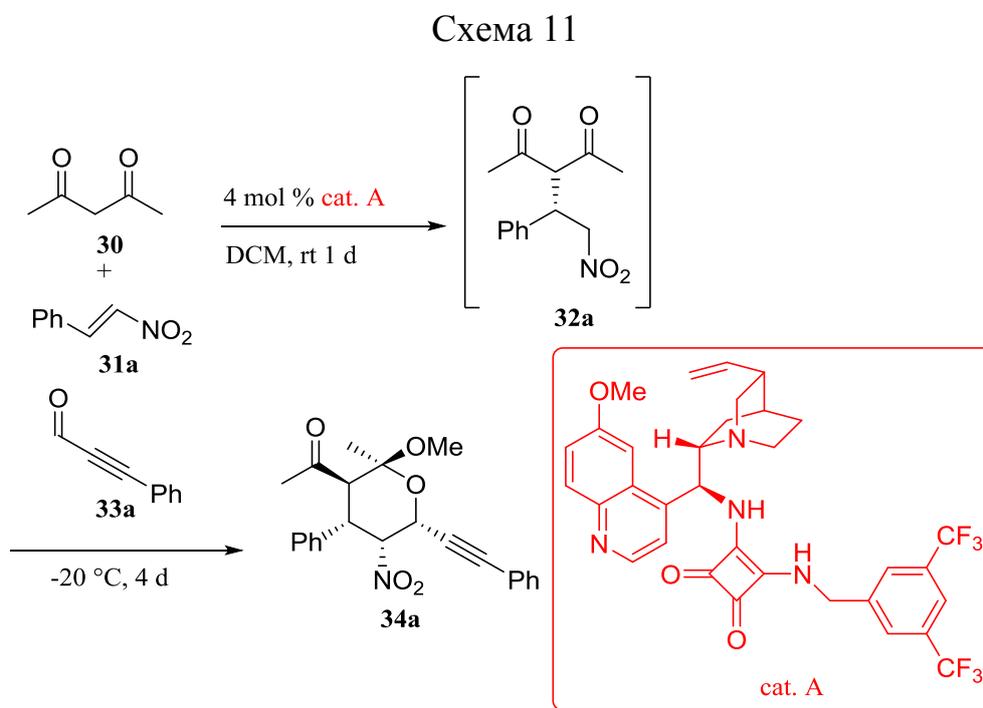


Пример такого управления описан в работах [24, 25]. Диаминотриазол взаимодействует с двумя молями циклогексанона. Многокомпонентная реакция протекает с образованием интермедиата **27** и завершается формированием спиросоединения **28** [24]. Возможно осуществить линейный процесс с предварительным синтезом циклогексилиденциклогексанона и его выделением. С ним вступает в циклизацию диаминотриазол. Продукт такого синтеза - позиционно изомерный спирогетероцикл **29** (схема 10).

1.1 Реакции с участием α -Ацетиленовых альдегидов

Карбонильная группа α -Ацетиленовых альдегидов сильно активирована за счёт наличия тройной связи и легко взаимодействует в реакции Кнёвенагеля с *CN*-кислотами, в тоже время тройная связь может вступать в реакцию Михаэля с нуклеофилами. Способность вступать во взаимодействия сразу по двум реакционным центрам позволяет использовать эти соединения в МКР. В данный момент реакции с α -Ацетиленовыми альдегидами малоизучены, но уже существует несколько работ, посвященных МКР с участием этих альдегидов.

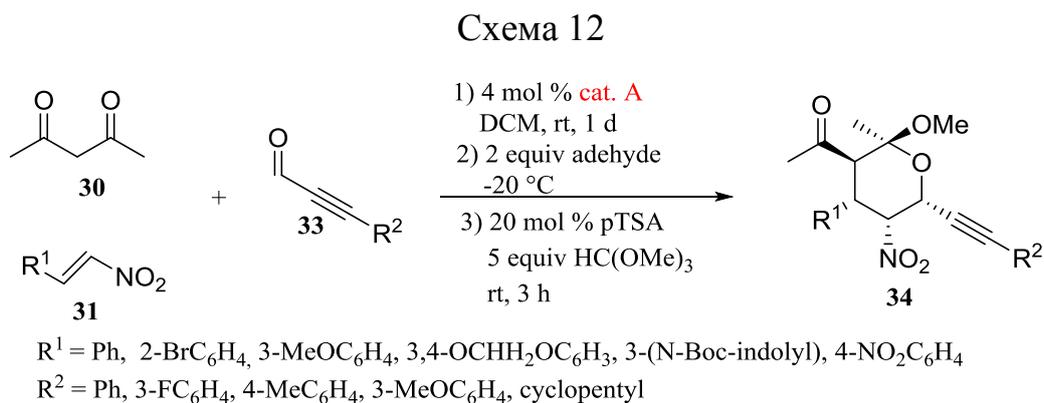
В публикации [26] описан синтез полукеталей из ацетилаcetона **30**, β -Нитростеренов **31** и ацетиленовых альдегидов **32**. Предположительный механизм реакции изображён на схеме 11: реакция между ацетилаcetоном **1** и β -Нитростереном **31a** протекала в присутствии катализатора **A**.



Промежуточный продукт представляет собой аддукт Михаэля **32a**. Следующая стадия МКР - присоединение альдегида **4a** к аддукту с

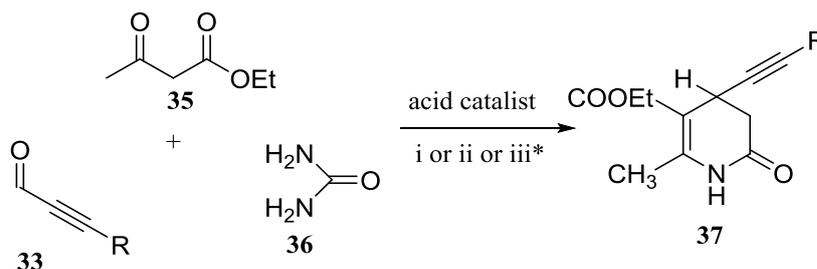
образованием полукетала **34a**. Энантиоселективность продукта составила 99%, однако выход самой реакции не такой высокий - 30%.

Исследователи опытным путём подобрали условия, а также провели эксперименты с другими заместителями. Конечная схема процесса представлена на схеме 12. Выход реакции зависит от заместителей R¹ и R² и варьируется в пределах от 30 до 80, при этом для всех заместителей энантиоселективность более 90%.



Сотрудники Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского в своих работах [27, 28] описали синтез дигидропиримидинонов **37** в реакции Биджинелли из альдегида **33**, этилацетоацетата **35** и мочевины **36** с кислотным катализом. Были разработаны 3 различные методики проведения синтеза. Авторы сравнили методы синтеза в присутствии соляной кислоты и метанола (i), триметилхлорсилана и ДМФА (ii), полифосфорной кислоты и ТГФ (iii). Наилучшие результаты были получены при использовании системы (iii), выходы составили 60-90%. Схема синтеза представлена на схеме 13:

Схема 13

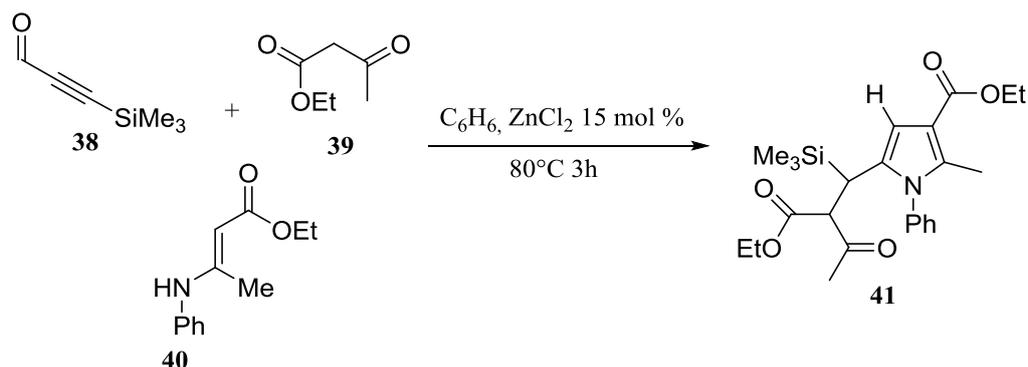


R = Ph, Et₃Ge, Me₃Si, Me₂C(OH), MeEtC(OH),
MePrC(OH), 1-hydroxycyclohexyl, MePhC(OH)

*i) HCl/MeOH, reflux, 24h; ii) 1,2 eq Me₃SiCl/DMF, RT 72h; iii) PPE/THF, reflux, 24h

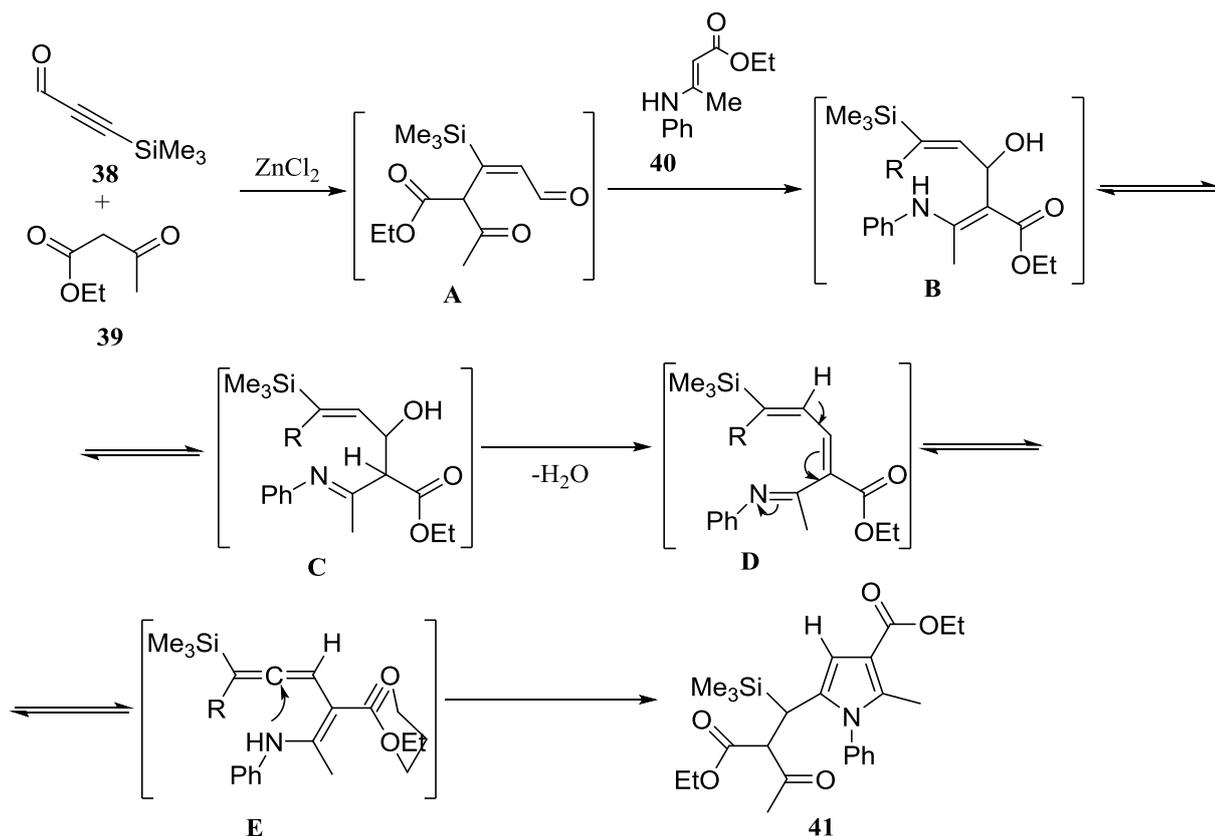
А.В. Мареев и сотрудники синтезировали [29] этил 2-метил-5-[3-оксо1-(триметилсилил)-2-(этоксикарбонил)бутил]-*N*-фенил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат **12** из 3-триметилсилилпроп-2-иналя **38**, ацетоуксусного эфира **39** и этил 3-анилинобут-2-еноата **40** с выходом 42%. Реакционная смесь кипятилась в течение 3 ч в бензоле с ZnCl₂. Синтез пиррола **41** возможен в отсутствии эфира **39**, что может быть связано с расщеплением 3-анилинобут-2-еноата **40** под действием кислоты Льюиса на ацетоуксусный эфир **39** и анилин. Суммарная реакция представлена на схеме 14.

Схема 14



Авторы описывают механизм реакции следующим образом (схема 15): происходит сопряжённое присоединение по Михаэлю эфира **10** к альдегиду **9** с образованием аддукта **A**, к которому присоединяется соединение **40**.

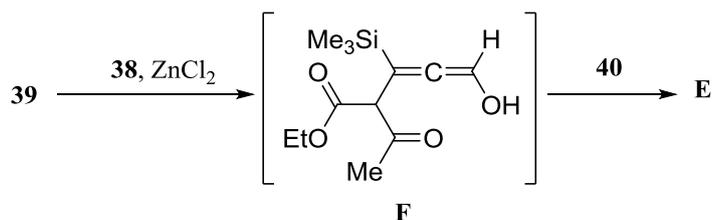
Схема 15



Образующийся альдоль **B** превращается в интермедиат **C** в ходе аминокетиминной таутомерии. Интермедиат дегидратирует в аза-триен **D**, который затем циклизуется в пиррол **41** после таутомерного аллена **E**.

Образование аллена **E** также можно объяснить 1,4-нуклеофильным присоединением эфира **39** к пропиналю **38** с последующим нуклеофильным замещением алленольного гидроксила в интермедиате **F** енамином. Альтернативный механизм представлен на схеме 16:

Схема 16



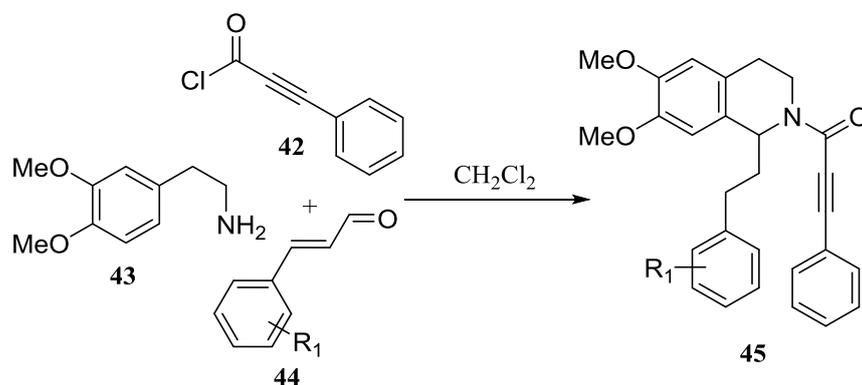
В рамках данной работы исследована мультикомпонентная реакция α -Ацетиленовых альдегидов с *CN*-кислотами (эфиры малоновой кислоты) и азотсодержащими гетероциклическими соединениями в качестве нуклеофилов.

1.2 Реакции с участием коричневого альдегида

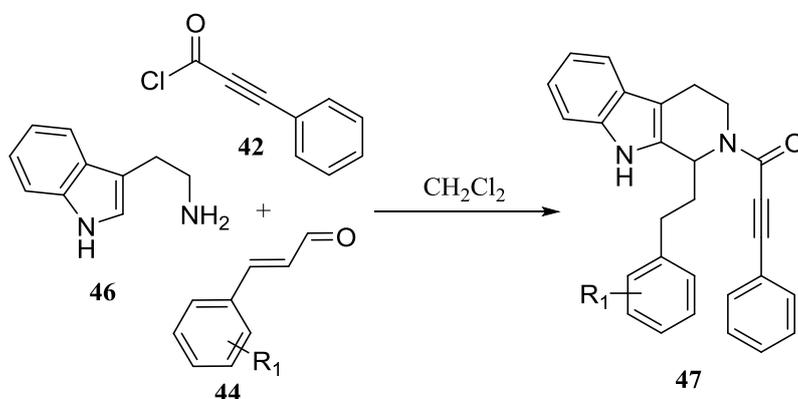
За счёт наличия двойной связи коричневый альдегид обладает схожими с α -Ацетиленовыми альдегидами свойствами, что также делает его пригодным для использования в МКР.

Авторы работы [30] синтезировали различные гетероциклические соединения.

Схема 17



R₁ = H, 2-MeO, 3-MeO, 4-AcO, 4-Me₂N, 2-O₂N, 2-F₃C



R₁ = H, 2-MeO, 3-MeO, 4-AcO, 4-Me₂N, 2-O₂N

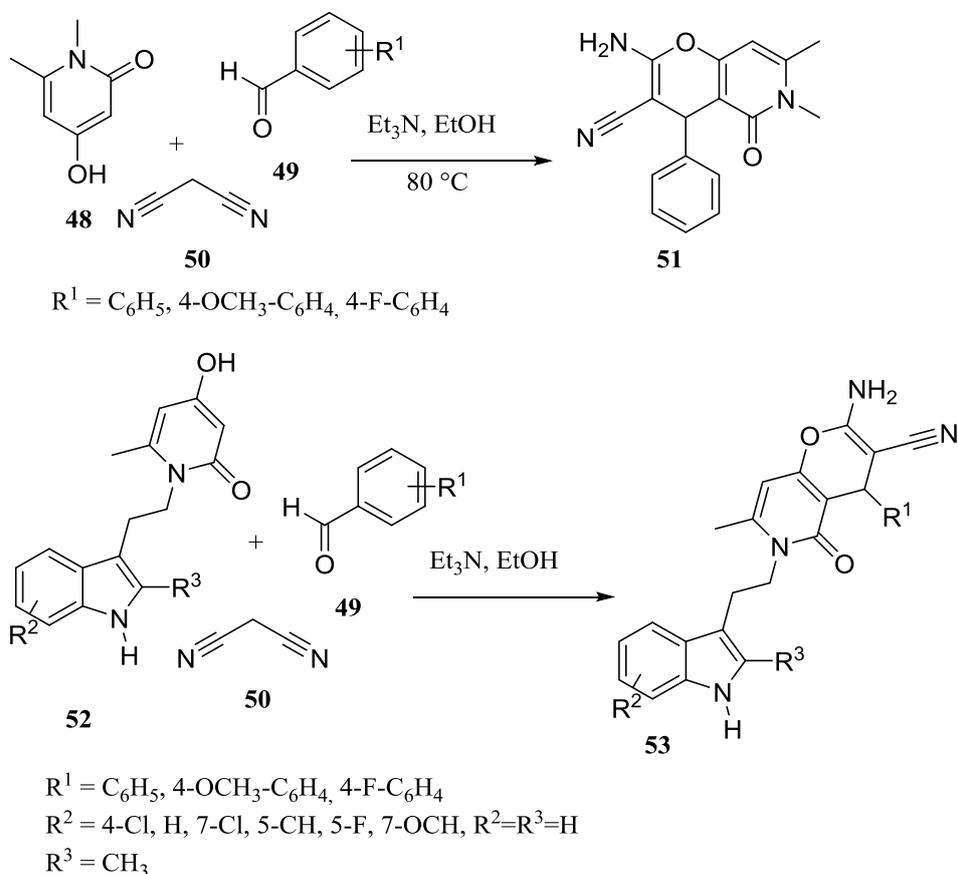
Между 3,4-диметоксифенетиламиноом **43** или триптамином **46** и коричневыми альдегидами **44** протекает реакция Пикте-Шпенглера с образованием ацетиленовых тетрагидро- β -карболинов. Затем происходит циклоприсоединение Дильса-Альдера с образованием полициклических соединений **45** и **47**.

1.3 МКР с участием ароматических альдегидов

Выше уже было много примеров использования ароматических альдегидов в МКР.

Разработан синтез производных пиранопиридонов 4. Он основан на взаимодействии 1,6-диметил-4-гидроксипиридона-2,1 **48**, малонитриа **50** и ароматическими альдегидами **49** (схема 18).

Схема 18



Вместо гидроксипиридона возможно использование пиридонтриптоамина **52** для получения другого производного **53** [31, 32].

Получаемые таким синтезом соединения включают сразу два фрагмента с фармакологическим действием: триптоаминовый и пиранпиридоновый.

Реакция на схеме 18 протекала без затруднений при нагревании смеси в эквимолярном соотношении реагентов. В качестве среды использовался этиловый спирт. В зависимости от заместителей, выход реакции составлял 64-90%. Продукт синтеза отделяется при добавлении объёма диэтилового эфира, равного объёму реакционной массы [31, 32].

Описанные выше работы показывают, что альдегиды, в частности α -Ацетиленовыми альдегиды, можно использовать в качестве реагентов в МКР для получения продуктов с хорошей селективностью.

2 Результаты и их обсуждение

Диметил (Z)-2-(3-фенил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонат можно синтезировать из фенилпропаргилового альдегида (ФПА) двумя методами: линейным и с использованием многокомпонентной реакции. Мы осуществили синтез с каждым методом в отдельности для их сравнения.

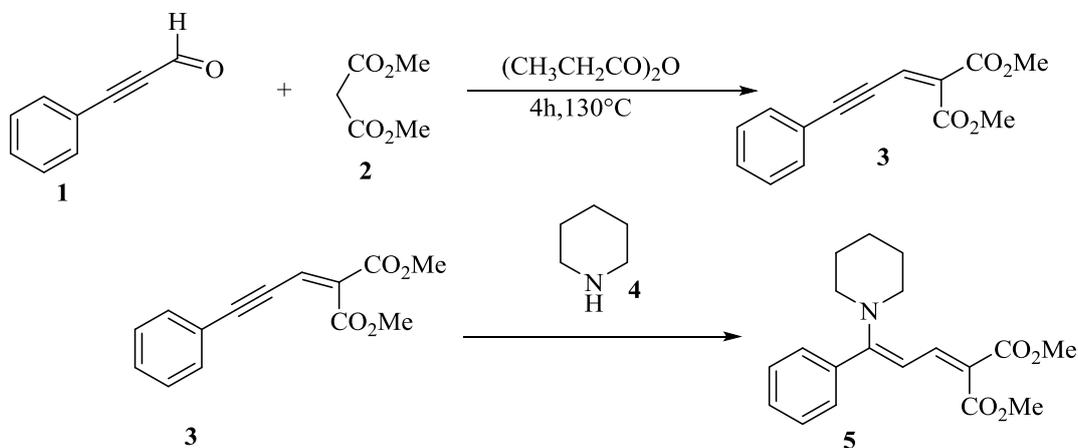
Таблица 1 – обозначение соединений

Номер соединения	Соединение
1	ФПА
2	Диметиловый эфир малоновой кислоты
3	Промежуточный продукт
4	Пиперидин
5	Целевой продукт

2.1 Линейный метод.

Обе стадии процесса синтеза линейного метода представлены на схеме 19. На первой стадии осуществляется взаимодействие ФПА и диметилового эфира малоновой кислоты в пропионовом ангидриде в реакции Кнёвенагеля. Эфир взят в избытке.

Схема 19



Смесь выдерживали при 130 °С в течении 4 часов. Непрореагировавшие остатки отогнали, целевой продукт выделили вакуумной перегонкой. Отделённый продукт смешали с пиперидином. Образовавшийся продукт выделили перекристаллизацией из петролейного эфира.

Строение промежуточного продукта подтверждено методами ЯМР и ИК спектроскопии (рисунки 1 и 2 соответственно). На спектре ЯМР C^{13} в области 160-165 м.д. присутствуют сигналы карбонильных групп, метиловых групп в области 50-55 м.д., сигнал атомов тройной связи 84,72 м.д. Сигналы в области 120-140 относятся к ароматическому кольцу. Пик на 105,43 соответствует атому при двойной связи $-CH=C-$.

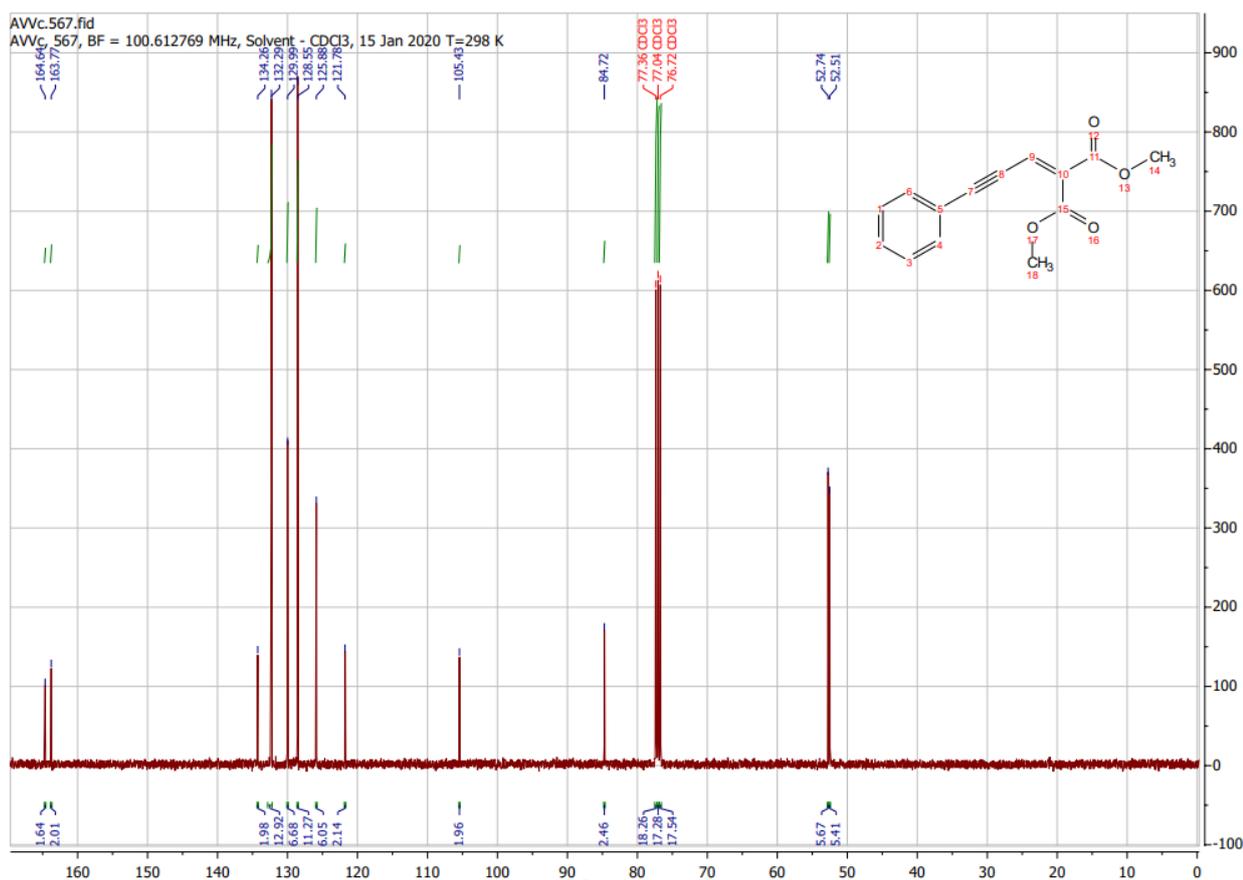
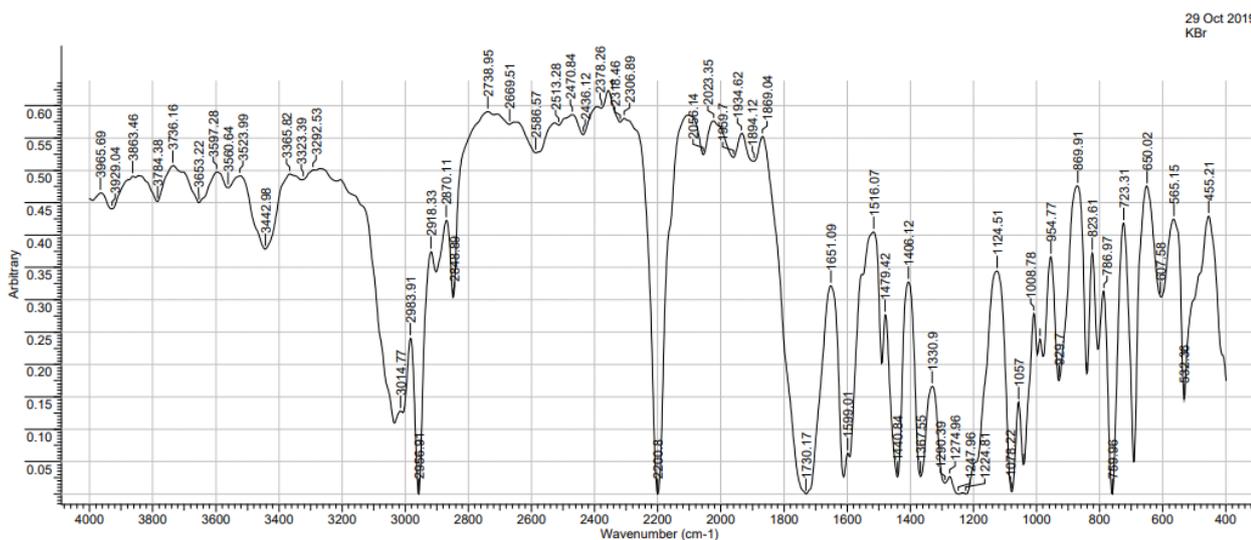


Рисунок 1 – ЯМР спектр промежуточного продукта

На ИК спектре присутствует сильная полоса группы сопряженной группы -C=C- при $1700\text{-}1600\text{ см}^{-1}$, накладываются на пики ароматического кольца, присутствующих в виде полос переменной интенсивности: $1700\text{-}1620\text{ см}^{-1}$, $1610\text{-}1590\text{ см}^{-1}$, $1580\text{-}1500\text{ см}^{-1}$, $1480\text{-}1440\text{ см}^{-1}$, при этом полоса $1580\text{-}1500$ интенсивнее чем полоса $1700\text{-}1600$.



29 Oct 2019
KBr

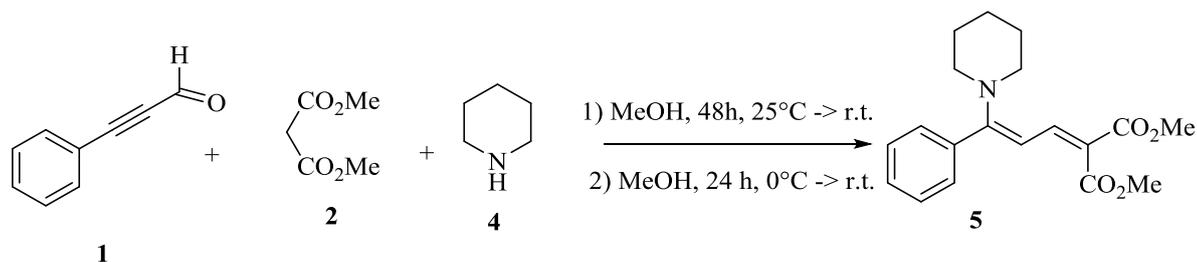
Рисунок 2 – ИК спектр промежуточного продукта

2.2 Метод МКР

В рамках метода МКР мы последовательно поместили в реактор ФПА 1, диметилловый эфир малоновой кислоты 2 и пиперидин 4. Реакция длилась 48 часов при постоянном перемешивании.

При проведении реакции в комнатной температуре наблюдали экзотермию и почернение реакционной смеси. При анализе ГЖХ было показано, что образуется не один продукт, а смесь продуктов, поэтому мы использовали методику, которая ранее была описана для производных кислоты Мельдрума [33]: синтез проводили в ледяной бане, поддерживая температуру на уровне 0°C . Синтез в ледяной бане завершился по истечении 12 часов (схема 19).

Схема 20



При подобранных условиях многокомпонентная реакция оказывается более эффективным способом синтеза. Строение продукта **5** подтверждено методом ИК спектроскопии (рисунок 3).

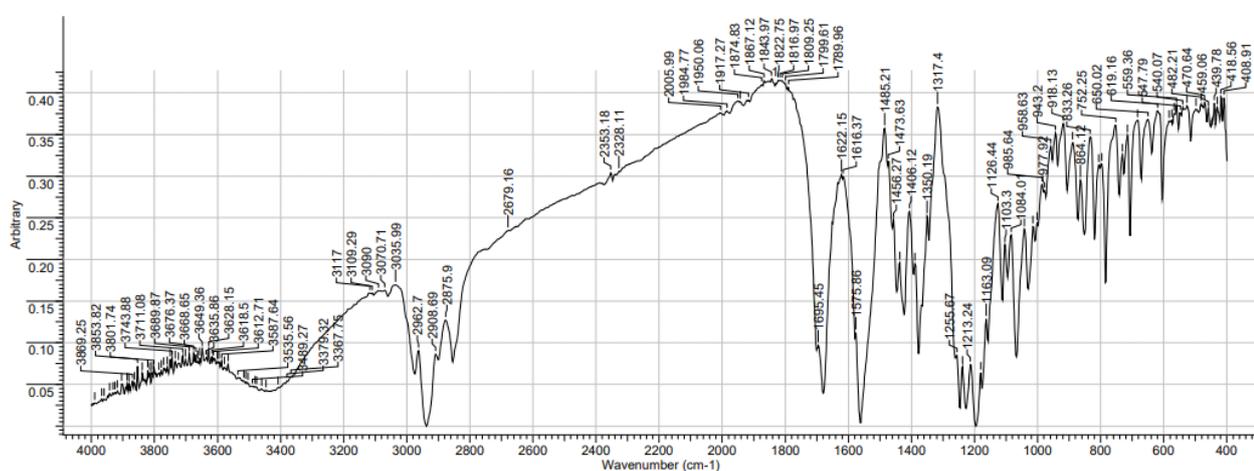


Рисунок 3 – ИК спектр конечного продукта

Присоединившийся пиперидин виден на ИК спектре как широкая полоса 2800-1700 см⁻¹. Полосы бензольного кольца 1700-1600 см⁻¹, 1560-1480 см⁻¹ (интенсивнее предыдущей полосы). Полоса 1700-1600 см⁻¹ сливается с аналогичной для связи –C=C-.

На основании спектральных данных видно, что МКР пригодны для получения диметил (Z)-2-(3-фенил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малоната.

3 Экспериментальная часть

3.1 Реагенты и оборудование

Использованные в данной работе реагенты и растворители применялись без специальной предварительной подготовки.

Ход реакций и чистоту получаемых соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil, а так же методом газовой хроматографии на хроматографе HP-5890 с пламенно-ионизационным детектором и капиллярной, кварцевой колонкой (30 x 0.32 мм x 0.25 мкм); элюент - HP-5 (5% полидифенил- и 95% полидиметилсилоксана), $T_{исп.}$ 300 °С; $T_{дет.}$ 300 °С; $T_{кол. нач.}$ 80 °С (10 мин); Скорость подъема температуры 10°/мин; $T_{кол. кон.}$ 280 °С (до элюирования последнего компонента).

3.1 Диметил 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малонат

Фенилпропаргиловый альдегид 2.560 г (13.7 ммоль) смешивают с 4.985 г (52.87 ммоль) диметилмалоната в уксусном ангидриде (3,15 г, 30.61 ммоль). Смесь выдерживают при 130°С в течение 4 часов, после чего непрореагировавшие остатки отгоняют и собирают целевой продукт вакуумной перегонкой в атмосфере азота. Выход 3.61 г (75%). Желтоватая жидкость, т.кип. 190-191°С (при 3 мм. рт. ст.). ИК спектр (CCl_4), ν/cm^{-1} : 2199 ($C\equiv C$), 1734, 1703, 1688 ($C=CH$). Спектр ЯМР 1H (400.13 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 3.86 (с, 3 H, O- CH_3); 3.94 (с, 3 H, O- CH_3); 7.16 (с, 1 H, $CH=C$); 7.33–7.48 (м, 3H, H_{Ar}); 7.48–7.54 (м, 2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100.612769 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 52.51; 52.74; 84.72; 105.43; 121.78; 125.88; 128.55; 129.99; 132.29; 134.26; 163.7; 164.64.

3.2 Диметил (Z)-2-(3-фенил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонат

Способ А. Диметил 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малонат 810 мг (3 ммоль) смешивают с 255 мг (3 ммоль) пиперидина в 1 мл метанола. Смесь выдерживают 48 часов при перемешивании с ТСХ-контролем, после полной конверсии исходного вещества смесь захлаживают, выпадающий кристаллический продукт отфильтровывают. Продукт перекристаллизовывают из петролейного эфира. Выход 573 мг (58%). Желтые кристаллы, т.пл. 82-83°C. Способ В. Фенилпропаргиловый альдегид 390 мг (3 ммоль) смешивают с метанолом (1.5 мл) и диметилмалонатом (396 мг, 3 ммоль), охлаждают на ледяной бане и добавляют по каплям 255 мг (3 ммоль) пиперидина. Затем смесь выдерживают 24 часа при комнатной температуре, смесь захлаживают, выпадающий кристаллический продукт отфильтровывают. Продукт перекристаллизовывают из петролейного эфира. Выход 690 мг (70%). Желтые кристаллы, т.пл. 82-83°C. ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1694, 1674 (C=CH).

Экспериментальные данные показывают, что МКР является более эффективной методикой получения диметил (Z)-2-(3-фенил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малоната, чем линейный синтез.

4 Технологическая схема и расчёт аппарата

4.1 Технологическая схема

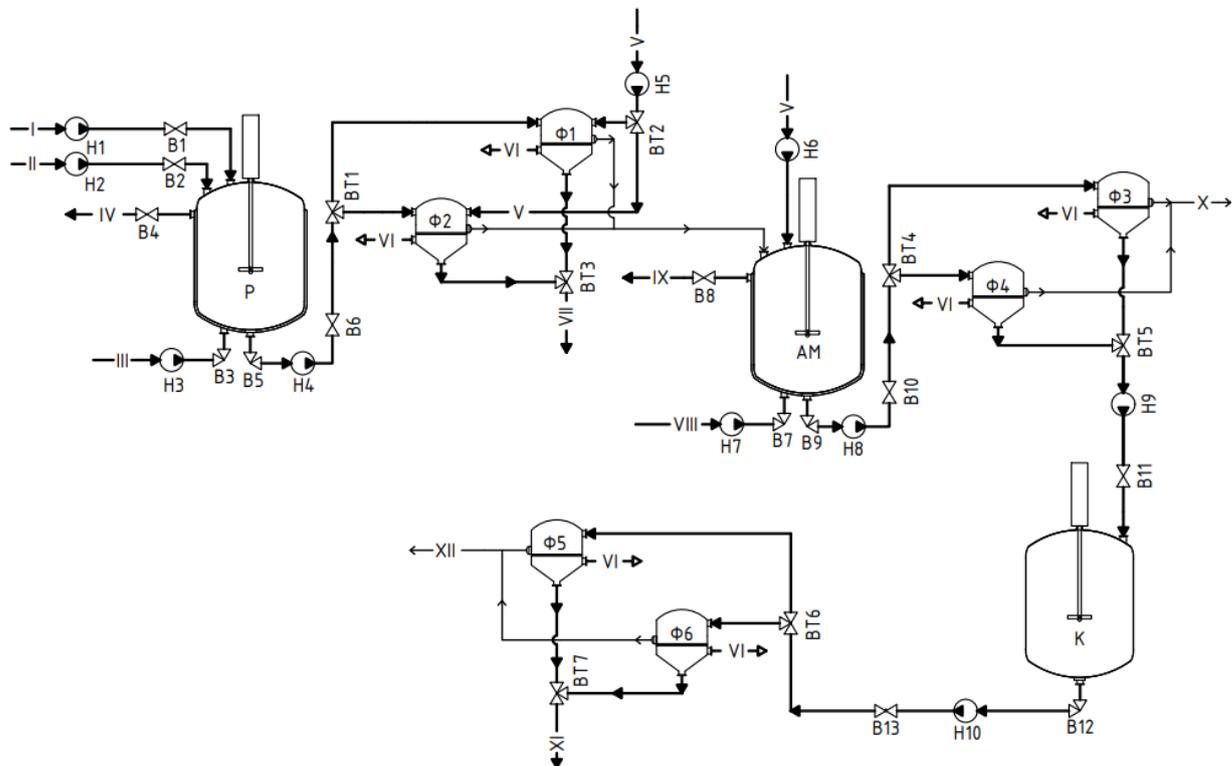


Рисунок 4 - Технологическая схема

I – Метанол, Фенилпропаргиловый альдегид (ФПА), диметилловый эфир малоновой кислоты; II – Пиперидин; III, IV – потоки входящего и выходящего хладагента; V - петролейный эфир, VI – вакуум, VII - отделяемый метанол; VIII, IX – потоки входящего и выходящего теплоносителя; X – отделяемые побочные продукты; XI – отделяемый петролейный эфир; XII – продукт.

P - реактор; AM - аппарат с мешалкой и нагревающей рубашкой; K - кристаллизатор; Ф1-6 – нутч-фильтр; B1-13 – запорный вентиль; BT-1-7 – трёхходовой вентиль; H1-10 – насос.

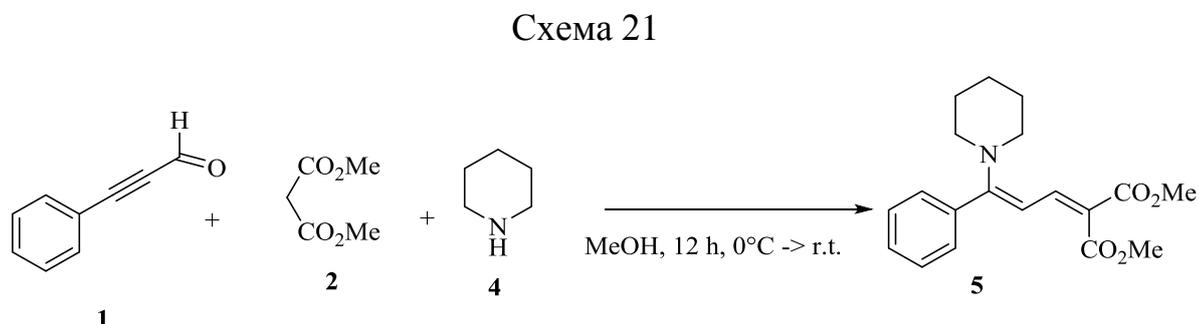
В реактор с мешалкой Р подаются последовательно: метанол, ФПА, диметилвый эфир I и пиперидин II. Реакционная смесь перемешивается в течение 24 часов, температура смеси поддерживается на уровне 0 °С.

По окончании процесса образуется суспензия: основной и побочные продукты представлены смесью кристаллов в метаноле. Суспензия поступает в два параллельных нутч-филтра Ф1и Ф2, работающих поочерёдно. В нутч-филтрах кристаллы отделяются от метанола. Смесью кристаллов поступает в аппарат с мешалкой и греющей рубашкой АМ, где температура поддерживается на уровне 70 °С. В него же подаётся петролейный эфир V. Основной продукт растворяется в эфире, а побочные продукты – нет. После растворения основного продукта в течение 1 часа, кристаллы побочных продуктов отделяется в нутч-филтрах Ф3 и Ф4.

Раствор продукта в петролейном эфире поступает в кристаллизатор К. По окончании кристаллизации суспензия разделяется на нутч-филтрах Ф5 и Ф6. Отделённые кристаллы продукта отправляются на упаковку или дальнейшую переработку.

4.2 Материальный баланс

Общая реакция имеет вид:



В реакции так же образуется вода, 1 моль которой образуется при конверсии 1 моля фенилпропаргилового альдегида (ФПА).

Расчёт загрузки ведётся на 1000 кг ФПА. Количество реагентов определяется стехиометрией реакции.

Конверсия исходных веществ 100% (контроль конверсии с применением хроматографических методов анализа - ГХ и ТСХ анализ). Выход целевого продукта 75%, остаток 25% - побочные продукты (поликонденсации, высокомолекулярные смолы, соли пиперидина и прочее). Очистка осуществляется посредством перекристаллизации из петролейного эфира.

Некоторые используемые в расчётах свойства представлены в таблице 2:

Таблица 2 – Свойства компонентов [34]

Компоненты	M, кг/кмоль	ρ , кг/м ³
ФПА	130,14	1064,00
Пиперидин	85,15	862,00
Эфир	132,12	1156,00
Метанол	32,04	792,00
Продукт	329,37	-

Количество загружаемого ФПА:

$$n_{\text{ФПА}} = \frac{m}{M} = \frac{1000}{130,14} = 7,69 \text{ кмоль}; \quad (1)$$

Объём ФПА:

$$V_{\text{ФПА}} = \frac{m}{\rho} = \frac{1000}{1064} = 0,94 \text{ м}^3; \quad (2)$$

Масса эфира:

$$m_{\text{эфир}} = n \times M = 7,69 \times 132,12 = 1016 \text{ кг};$$

$$V_{\text{эфир}} = \frac{m}{\rho} = \frac{1016}{1156,00} = 0,83 \text{ м}^3; \quad (3)$$

Масса пиперидина:

$$m_{\text{пиперидин}} = n * M = 7,69 * 85,15 = 654,80 \text{ кг}; \quad (4)$$

Объём пиперидина:

$$V_{\text{пиперидин}} = \frac{m}{\rho} = \frac{654,80}{862,00} = 0,76 \text{ м}^3; \quad (5)$$

В качестве реакционной среды используется метанол. Масса загружаемого метанола: 3000 кг. Объём метанола:

$$V_{\text{Метанол}} = \frac{m}{\rho} = \frac{3000}{792} = 3,79 \text{ м}^3; \quad (6)$$

Количество вещества полученного продукта:

$$n = 7,69 \cdot 0,75 = 5,76 \text{ кмоль}; \quad (7)$$

Масса полученного продукта:

$$m_{\text{продукт}} = 5,76 \cdot 329,37 = 1908,69 \text{ кг}; \quad (8)$$

Масса образовавшейся воды:

$$m_{\text{вода}} = 7,68 \cdot 18,00 = 138,24 \text{ кг}; \quad (9)$$

Точный состав побочных продуктов неизвестен. Рассчитаем их массу из общей реакционной массы:

$$m_{\text{побочн}} = 5670,80 - 3000,00 - 138,24 - 1908,69 = 654,19 \text{ кг}; \quad (10)$$

Материальный баланс представлен в таблице 3:

Таблица 3 – Материальный баланс [35]

Приход			Расход		
Компонент	m, кг	ω, %	Компонент	m, кг	ω, %
ФПА	1000,00	17,63	Продукт	1908,69	33,65
Эфир	1016,00	17,92	Вода	138,24	2,44
Пиперидин	654,80	11,55	Побочные продукты	654,19	11,01
Метанол	3000,00	52,90	Метанол	3000,00	52,90
Σ	5670,80	100,00	Σ	5670,80	100

4.3 Энергетический баланс

Энтальпия образования и теплоёмкость веществ, используемых в расчёте теплового баланса указаны в таблице 4

Теплота реакции:

$$\Delta H = \Sigma H_{\text{прод}} - \Sigma H_{\text{реак}} = -903635 - 285830 + 104000 + 799690 + 186700 = -99075 \frac{\text{кДж}}{\text{кмоль}}; \quad (11)$$

$$Q_{\text{реакции}} = \Delta H \cdot n = 99075 \times 5,76 = 570672 \text{ кДж} = 158,52 \text{ кВт} \cdot \text{ч}; \quad (12)$$

Таблица 4 – Свойства веществ [36]

Наименование	Энтальпия образования, кДж/кмоль	Теплоёмкость кДж/кмоль*К
ФПА	-104000	202,0
Эфир	-799690	210,1
Пиперидин	-186700	164,8
Метанол	не исп.	79,5/75,77
Вода	-285830	75,4
Продукт	-903635	286,4

Схема тепловых потоков отражена на рисунке 5:

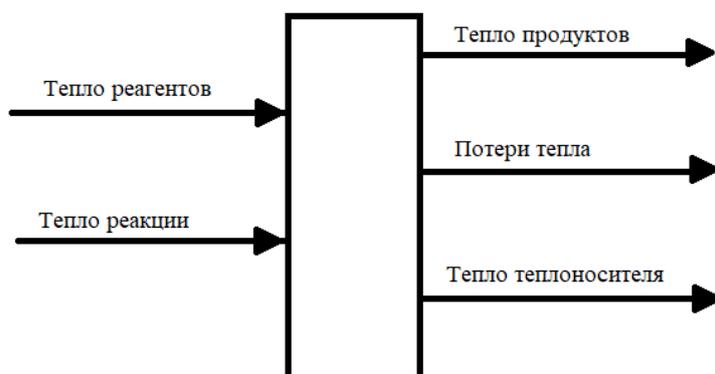


Рисунок 5 – Схема тепловых потоков

На рисунке 5 указана схема тепловых потоков.

Тепло реагентов:

$$Q_{\text{ФПА}} = C_p \cdot n \cdot T = 202,00 \cdot 7,69 \cdot 253,00 = 393005,15 \text{ кДж}; \quad (13)$$

$$Q_{\text{эфир}} = 210,10 \cdot 7,69 \cdot 298,00 = 481469,36 \text{ кДж}; \quad (14)$$

$$Q_{\text{пиперидин}} = 164,80 \cdot 7,69 \cdot 298,00 = 377658,98 \text{ кДж}; \quad (15)$$

$$n_{\text{метанол}} = \frac{3000}{32,04} = 93,63 \text{ кмоль}; \quad (16)$$

$$Q_{\text{метанол}} = 75,40 \cdot 93,63 \cdot 298,00 = 2103791,20 \text{ кДж}; \quad (17)$$

$$Q_{\text{реагенты}} = \Sigma Q = 393005,15 + 481469,36 + 377658,98 + 2103791,20 = 6897924,69 \text{ кДж} = 1916,09 \text{ кВт} \cdot \text{ч}; \quad (18)$$

Тепло продуктов:

$$Q_{\text{продукт}} = 286,4 \cdot 5,76 \cdot 253,00 = 417364,99 \text{ кДж}; \quad (19)$$

$$Q_{\text{побочн.}} = C_p \cdot m \cdot T = \frac{164,80}{132,12} \cdot 639,03 \cdot 253,00 = 202093,24 \text{ кДж}; \quad (20)$$

$$Q_{\text{вода}} = 75,40 \cdot 7,68 \cdot 253,00 = 146505,22 \text{ кДж}; \quad (21)$$

$$Q_{\text{метанол}} = 75,77 \cdot 93,63 \cdot 253,00 = 1794869,31 \text{ кДж}; \quad (22)$$

$$Q_{\text{продукты}} = \Sigma Q = 417364,99 + 202093,24 + 146505,22 + 1794869,31 = 2560832,76 \text{ кДж} = 711,34 \text{ кВт} \cdot \text{ч}; \quad (23)$$

Энергетический баланс представлен в таблице 5:

Таблица 5 – Энергетический баланс [36]

Приход	кВт	%	Расход	кВт	%
Тепло реагентов	1916,09	92,36	Тепло продуктов	711,34	34,29
Тепло реакции	158,52	7,64	Потери тепла	62,24	3,00
			Тепло теплоносителя	1301,03	62,71
Итого:	2074,61	100,00	Итого:	2074,61	100,00

4.4 Схема реактора

4.4.1 Определение объёма аппарата и цикл работы

Реакция протекает с уменьшением объёма, поэтому максимальный объём реакционная смесь имеет в начале реакции. Суммарный объём реагентов и растворителя:

$$V = V_{\text{ФПА}} + V_{\text{эфир}} + V_{\text{пиперидин}} + V_{\text{Метанол}} = 0,94 + 0,83 + 0,76 + 3,79 = 6,32 \text{ м}^3; \quad (24)$$

Для проведения реакции необходим реактор-котёл с вместительностью не менее $6,32 \text{ м}^3$.

Таблица 6 – Размеры аппарата [37]

Номинальный объём V, м ³	8
Диаметр аппарата D1, мм	2200
Диаметр вала мешалки Dм, мм	65
Высота аппарата H, мм	3000
Высота уровня жидкости h, мм.	1863
Диаметр рубашки, мм	2300

Реакционная смесь не пенится, зададимся коэффициентом заполнения ϕ равным 0,8; тогда номинальный объём реактора равен $7,9 \text{ м}^3$.

Зададимся толщиной стенки обечайки аппарата и рубашки 3 мм стали марки 20. Её свойства даны в таблице 7:

Таблица 7 – свойства стали марки 20 [38]

Коэффициент прочности сварного шва φ , м	1
Допускаемое напряжение $[\sigma]$, МПа	400

Конструктивная прибавка на коррозию C – не менее 0,002 м [40], прочность сварного шва $\varphi \sim 1$.

Предельное допустимое давление обечайки аппарата [41]:

$$[P] = \frac{2[\sigma]\varphi(S-C)}{D_B+(S-C)} = \frac{2 \cdot 400 \cdot 1 \cdot (0,003-0,002)}{2,197+(0,003-0,002)} = 0,36 \text{ МПа}; \quad (25)$$

Предельное допустимое давление обечайки рубашки [41]:

$$[P] = \frac{2[\sigma]\varphi(S-C)}{D_B+(S-C)} = \frac{2 \cdot 400 \cdot 1 \cdot (0,003-0,002)}{2,297+(0,003-0,002)} = 0,35 \text{ МПа}; \quad (26)$$

Предельное допустимое давление обечайки торосферического днища [39]:

$$[p] = \frac{2(s_1-c)\varphi[\sigma]}{R+0,5(s_1-c)} = \frac{2(0,003-0,002) \cdot 1 \cdot 400}{0,4+0,5(0,003-0,002)} = 2,00 \text{ МПа}; \quad (27)$$

где R :

$$R = \frac{D^2}{4H} = \frac{2,2^2}{4 \cdot 3} = 0,4; \quad (28)$$

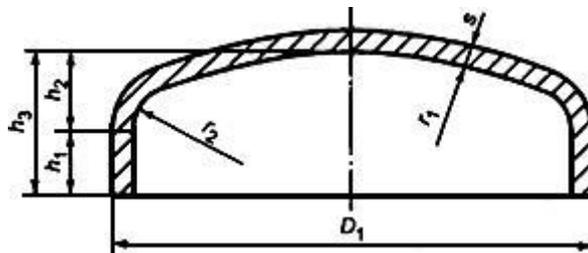


Рисунок 6 – размеры торосферического днища аппарата

Определим высоту аппарата. Высота жидкости в выпуклой части аппарата (рисунок 4.1):

$$h_1 = 3 \cdot s = 3 \cdot 3 = 9 \text{ мм}; \quad (29)$$

$$h_2 = 0,255 \cdot D_{\text{вн}} - 0,635 \cdot s = 0,255 \cdot 2200 - 0,635 \cdot 3 = 559,1 \text{ мм}; \quad (30)$$

Общая высота:

$$h_3 = 9,0 + 559,1 = 568,1 \text{ мм}; \quad (31)$$

Объём жидкости в выпуклой части реактора:

$$V = 0,1298 \cdot (D - 2s)^3 = 0,1298 \cdot (2200 - 2 \cdot 3)^3 \cdot 10^{-9} = 1,37 \text{ м}^3; \quad (32)$$

Остаточный объём:

$$V = 6,32 - 1,37 = 4,95 \text{ м}^3; \quad (33)$$

Высота жидкости в цилиндрической части аппарата:

$$h = \frac{V}{\pi r^2} = \frac{4,95}{\pi \cdot (1,1)^2} = 1,30 \text{ м} = 1300 \text{ мм}; \quad (34)$$

Высота уровня жидкости в аппарате:

$$h = 568,1 + 1300,0 = 1868,1 \text{ мм}; \quad (35)$$

Время одного цикла [34]:

$$\tau_{\text{ц}} = \tau_{\text{р}} + \tau_{\text{всп}}; \quad (36)$$

Время реакции $\tau_{\text{р}}$ - 24 ч или 86400 с. Время вспомогательных операций:

$$\tau_{\text{всп}} = \tau_{\text{зап}} + \tau_{\text{оп}} + \tau_{\text{подг}}; \quad (37)$$

Время подготовки реактора к следующему циклу $\tau_{\text{всп}} = 3600$ с;

При использовании насосов производительностью $10 \text{ м}^3/\text{ч}$, время заполнения реактора $\tau_{\text{всп}}$ составляет 2268 с; а время опорожнения реактора $\tau_{\text{оп}}$ - 2286 с;

Тогда время одного цикла:

$$\tau_{\text{ц}} = 86400 + 2268 + 2286 + 3600 = 94536 \text{ с}; \quad (38)$$

Полный цикл реактора составит 26,3 часа или 0,9 пуска в день. Время работы всей установки ограничено временем работы реактора. Примем минимальный срок проведения капремонта 12 дней, тогда производительность установки в год:

$$G = m_{\text{прод}} \times (365 - 12) \times 0,9 = 1908,69 \times 317,70 = 606390,81 \frac{\text{кг}}{\text{год}}; \quad (39)$$

Таким образом производительность установки – 60,6 т/год.

4.4.2 Подбор мешалки

Для аппарата рекомендуются лопастные мешалки. Выберем трёхлопастную мешалку [41].

Задаемся значением $G_D = 4$, тогда диаметр мешалки d_m [40]:

$$d_m = \frac{D}{4} = \frac{2200}{4} = 550 \text{ мм}; \quad (40)$$

Стандартный диаметр мешалки – 0,56 м. Масса – 5,8 кг [40].

Коэффициент сопротивления ζ такой мешалки равен 0,56 [40];

Коэффициент расхода k_2 равен 0,0028 [40];

Соотношение высоты жидкости в аппарате и его диаметра составляет 1,04, что существенно меньше 1,3, поэтому достаточно использования 1-й мешалки [40].

Примем, что реагенты полностью растворимы в метаноле. Динамическая вязкость метанола μ - 0,54 мПа. Тогда его кинематическая вязкость ν - 0,00068 м²/с;

Для эффективной работы реактора необходима реализация турбулентного режима перемешивания реагентов. Он достигается, когда критерий Рейнольдса Re больше 1000 [36], зададимся центробежным критерием Рейнольдса Re_c 5000 и определим частоту вращения:

$$n = \frac{Re_c}{d_m^2} \cdot \nu = \frac{1500}{(0,560)^2} \cdot 0,00068 = 3,25 \frac{об}{с} = 195 \frac{об}{м}; \quad (41)$$

Плотность метанола вблизи 0 оС – 0,8157 г/см³, или 815,7 кг/м³;

Метод расчёта зависит от величины внутренних сопротивлений $R_{вн}$ и значения $0,1DN$. $R_{вн}$ зависит от количества и конструкции внутренних устройств: труб и перегородок. В аппарате отсутствуют перегородки и трубы, тогда внутреннее сопротивление равно нулю и меньше $0,1DN$. В таком случае расчёт ведётся через параметр профиля окружной скорости перемешиваемой среды ψ_1 .

Высота установки мешалки – $0,4d_m$ или 220 мм.

4.4.3 Затраты мощности на перемешивание

Затраты мощности N определяются по формуле:

$$N = K_N \rho n^3 d_m^5; \quad (41)$$

K_N – критерий мощности, он рассчитывается по формуле:

$$K_N = C K_1 \zeta z_m; \quad (41)$$

Коэффициент C при соотношении $R_{вн} < 0,1DN$ равен 3,87;

ρ – плотность среды, 792,00 кг/м³;

n – частота оборотов мешалки, 11,24 об/с;

ζ – коэффициент сопротивления мешалки, 0,56;

z_m – число мешалок, 1;

Величина K_1 для лопастных мешалок при $R_{вн} < 0,1DН$:

$$K_1 = 0,1\psi_1^2 + 0,222\psi_1\psi_2 + 0,125\psi_2^2; \quad (44)$$

Параметры профиля окружной скорости ψ_1 и ψ_2 связаны формулой:

$$\psi_2 = -s_1 - s_2\psi_1; \quad (45)$$

Для мешалок с горизонтальными лопастями $s_1 = 0,5$; $s_2 = 1,25$. Подставив их получим $\psi_1 = 1$, $\psi_2 = -1,75$.

$$K_1 = 0,1 \cdot 1^2 + 0,222 \cdot 1 \cdot (-1,75) + 0,125 \cdot (-1,75)^2 = 0,094; \quad (46)$$

$$K_N = 3,87 \cdot 0,094 \cdot 0,56 \cdot 1 = 0,204; \quad (47)$$

$$N = 0,204 \cdot 815,700 \cdot 3,25^3 \cdot 0,560^5 = 314,59 \text{ Вт}; \quad (48)$$

Таким образом, мощность, затрачиваемая на перемешивание – 0,3 кВт.

Для выбранных условий подходит мотор-редуктор с типоразмером МПО-1М-10-7,34-3,0/195 (таблицы 8,10).

Таблица 8 – технические характеристики мотор-редуктора МПО-1М-10-7,34-3,0/195

Частота вращения выходного вала, 1/мин	195
Передаточное число	7,34
Крутящий момент на выходном валу, Н·м	144
Типоразмер электродвигателя	АИР100S4
Мощность электродвигателя, кВт	3,0

4.4.4 Условие виброустойчивости вала

Т.к. плотность среды меньше 1500 кг/м^3 , а динамическая вязкость меньше $0,3 \text{ Па}\cdot\text{с}$, условие виброустойчивости соблюдается при выполнении неравенства:

$$\omega_p \leq 0,7 \times \omega_{кр}; \quad (49)$$

При частоте вращения вала в $11,24 \text{ об/с}$ угловая скорость вращения:

$$\omega_p = \frac{\pi n}{30} = \frac{\pi \cdot 200}{30} = 20,94 \frac{\text{рад}}{\text{с}}; \quad (50)$$

Момент инерции вала с диаметром $0,065 \text{ м}$ момент инерции вала:

$$J = \frac{\pi}{64} \cdot d_B^4 = \frac{\pi}{64} \cdot 0,065^4 = 8,76e - 7 \text{ м}^4; \quad (51)$$

Для аппарата с высотой 3 м , минимальной высотой мешалки – $0,022 \text{ м}$, примем вал длиной $l = 2,9 \text{ м}$ с консолью $a = 1,5 \text{ м}$ при средней плотности 20-й стали 7859 кг/м^3 даст общую массу в $114,75 \text{ килограмм}$.

Масса вала с мешалкой:

$$m = 112 + 5,8 = 117,8 \text{ кг}; \quad (52)$$

Модуль нормальной упругости E - $2,12 \cdot 10^{11}$ Па;

Критический угловой момент:

$$\omega_{\text{кр}} = \frac{3EJ}{mla^2} = \frac{3 \cdot 2,12 \cdot 10^{11} \cdot 8,76 \cdot 10^{-7}}{114,75 \cdot 2,9 \cdot 1,5^2} = 744,09 \frac{\text{рад}}{\text{с}}; \quad (53)$$
$$20,94 \leq 520,86;$$

Условие виброустойчивости выполняется.

Размеры и материал обечайки аппарата представлены в таблице 9:

Таблица 9 – Размеры и материал обечайки аппарата

Материал	Сталь 20
Внешний диаметр аппарата, мм	2200
Внешний диаметр рубашки, мм	2300
Высота аппарата, мм	3000
Толщина обечаяек, мм	3
Номинальный объём аппарата, м ³	8
Высота уровня жидкости, мм	1863
Высота установки мешалки, мм	220
Диаметр мешалки, мм	560
Длина вала, мм	2,9
Длина консоли, мм	1,3

Такой аппарат позволит получать 1,3-диеновые производные с помощью многокомпонентных реакций с производительностью 60,6 т/год.

Заключение

В данной работе:

1. Рассмотрены особенности многокомпонентных реакций, их преимущества и недостатки.

2. Показаны методы управления МКР с помощью подбора катализатора и реакционной среды (кинетический контроль), подбором температуры (термодинамический контроль), а так же управление реакцией на основе стерических эффектов.

3. Рассмотрены методы синтеза соединений из различных альдегидов, в частности бифункциональных - α -Ацетиленовых и коричневого альдегидов.

4. Проведено сравнение линейного метода синтеза 3-арил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонатов и с помощью многокомпонентной реакции.

5. Разработана методика получения диалкил 3-арил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонатов с помощью многокомпонентной реакции с высокими выходами.

6. Показано, что использование многокомпонентной реакции для синтеза 3-арил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонатов более эффективно по сравнению с линейным синтезом. Выход многокомпонентной реакции составил 70%, в то время как выход линейного синтеза – 58%

7. Разработана принципиальная технологическая схема малотоннажного производства диалкил 3-арил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонатов с помощью многокомпонентных реакций.

8. Рассчитан типовой реактор с мешалкой и охлаждающей рубашкой для проведения синтеза диалкил 3-арил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малонатов по разработанной методике. Производительность установки с предложенным реактором объёмом 8 м³ составляет 60,6 т/год

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Schreiber, S.L. Target-Oriented and Diversity-Oriented Organic Synthesis in Drug Discovery / S.L. Scheiber // *Science*. – 2000 - Vol. 287, № 5460. - P. 1964–1969.
2. Ugi, I. The Multicomponent Reactions and their Libraries for Natural and Preparative Chemistry / I. Ugi, S. Heck // *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. - 1970. - Vol. 4, №1. - P. 1–34.
3. Potent, Orally Active Heterocycle-Based Combretastatin A-4 Analogues: Synthesis, Structure-Activity Relationship, Pharmacokinetics, and *in vivo* Antitumor Activity Evaluation / L. Wang, K. Woods et al. // *Med. Chem.* - 2002. - Vol. 45. - P. 1697.
4. Dombroski, Mark A.; Letavic, Michael A.; McClure, Kim F. U. S. Alkyl-[4-(difluorophenyl)-oxazol-5-yl]-triazolo-pyridines. // *Pat. Appl. Publ.* - 2004. - US 2004092547.
5. Total Synthesis of Ecteinascidin 743 / A. Endo, A. Yanagisawa et al. // *Journal of the American Chemical Society*. - 2002. - Vol. 124, №23. - P. 6552–6554.
6. Beck, B.A. One-pot synthesis and biological evaluation of aspergillamides and analogues / B.A. Beck, S. Hess, A. Dömling // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2000. - Vol. 10, №15. - P. 1701–1705.
7. Structure–Activity studies for a novel series of tricyclic dihydropyrimidines as KATP channel openers (KCOs) / I. Drizin, M. W. Holladay et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2002. - Vol. 12, №11. - P. 1481–1484.
8. De Nooy, A.E.J. Ionic Polysaccharide Hydrogels via the Passerini and Ugi Multicomponent Condensations: Synthesis, Behavior and Solid-State NMR Characterization / A.E.J. De Nooy, D. Capitani, G. Masci, V. Crescenzi // *Biomacromolecules*. - 2000. - Vol. 1, № 2. – P. 259–267.

9. Costa, S.P.G. An improved approach for the synthesis of α,α -dialkyl glycine derivatives by the Ugi–Passerini reaction / S.P.G. Costa, H.L.S. Maia, S.M.M.A. Pereira-Lima // *Organic & Biomolecular Chemistry*. - 2003. – Vol. 1, №9. – P. 1475-1479.

10. Sha, F. Multicomponent Reaction of Arynes, Isocyanides, and Terminal Alkynes: Highly Chemo- and Regioselective Synthesis of Polysubstituted Pyridines and Isoquinolines / F. Sha, X.A. Huang // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2009. -, Vol. 48, № 19. – P. 3458–3461.

11. Efficient Synthesis of Aminomethylated Pyrroloindoles and Dipyrrolopyridines via Controlled Copper-Catalyzed Domino Multicomponent Coupling and Bis-cyclization / Y. Suzuki, Y. Ohta et al. // *The Journal of Organic Chemistry* - 2009. – Vol. 74, № 11. - P. 4246–4251.

12. Wermann, K. Synthesis of Dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines / K. Wermann, M. Hartmann // *Synthesis*. - 1991. - Vol. 1991, № 03. – P. 189–191.

13. Khan, A.T. Sequential three-component reactions: synthesis, regioselectivity and application of functionalized dihydropyridines (DHPs) for the creation of fused naphthyridines / A.T. Khan, M. Musawwer Khan // *Tetrahedron Letters*. - 2011. – Vol. 52, №27. – P. 3455–3459.

14. Three component condensation of 3-amino-1,2,4-triazole with carbonyl compounds. A new synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines / S.M. Desenko, V.D. Orlov et al. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. - 1993. – Vol. 29, № 4. - P. 406–410.

15. Khan, A.T. Sequential three-component reactions: synthesis, regioselectivity and application of functionalized dihydropyridines (DHPs) for the creation of fused naphthyridines / A.T. Khan, M. Musawwer Khan // *Tetrahedron Letters*. - 2011. – Vol. 52, № 27. – P. 3455–3459.

16. Three-Component Procedure for the Synthesis of 5-Aryl-5,8-dihydroazolo[1,5-a]pyrimidine-7-carboxylic Acids / V. Chebanov, Y. Sakhno et al. // *Synthesis*. -2005 – Vol. 15. – P. 2597–2601.

17. Chen, Q. The first example of a regioselective Biginelli-like reaction based on 3-alkylthio-5-amino-1,2,4-triazole / Q. Chen, L.L. Jiang, C.N. Chen, G.F. Yang // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. - 2009. – Vol. 46, № 2. – P. 139–148.

18. Microwave-assisted chemoselective reaction: a divergent synthesis of pyrazolopyridine derivatives with different substituted patterns / S.L. Wang, Y.P. Liu et al. // *Tetrahedron*. – 2011 – Vol. 67, № 48. – P. 9417–9425.

19. Microwave-Assisted Three-Component Synthesis of 7-Aryl-2-alkylthio-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidine-6-carboxamides and Their Selective Reduction / V.A. Chebanov, E.A. Muravyova et al. // *Journal of Combinatorial Chemistry*. - 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 427–434.

20. Switchable selectivity in multicomponent heterocyclizations of acetoacetamides, aldehydes, and 3-amino-1,2,4-triazoles/5-aminopyrazoles / E.A. Muravyova, S.M. Desenko et al. // *Tetrahedron*. - 2011. – Vol. 67, № 48. - P. 9389–9400.

21. В. Чебанов, С. Десенко, Многокомпонентные гетероциклизации с управляемой селективностью. Реакции карбонильных соединений с азотсодержащими моно-, би- и полинуклеофилами (Russian Edition). LAP LAMBERT Academic Publishing, Saarbrücken, 2011. 340 с.

22. Chemoselectivity of Multicomponent Condensations of Barbituric Acids, 5-Aminopyrazoles, and Aldehydes / V. Chebanov, E. Muravyova et al. // *Synthesis*. – 2009. - № 08. – P. 1375–1385.

23. Tuning of Chemo- and Regioselectivities in Multicomponent Condensations of 5-Aminopyrazoles, Dimedone, and Aldehydes / V. Chebanov, V. Saraev et al. // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2008. – Vol. 73, № 13. – P. 5110–5118.

24. One-Pot, Multicomponent Route to Pyrazoloquinolizinones / V. Chebanov, V. Saraev et al. // *Organic Letters*. - 2007. – Vol. 9, № 9. – P. 1691–1694

25. Desenko, S. Formation of derivatives of 1,2,4-triazoloquinazolines in the reactions of 3-amino-1,2,4-triazoles with cyclohexanone / S. Desenko, V. Orlov,

K. Estrada // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. - 1990. – Vol. 26, № 7. – P. 839–840.

26. Synthesis, structure and some reactions of 4a',5',6',7',8',8a'-hexahydro-4'H-spiro[cyclohexane-1,9'-[1,2,4]triazolo[5,1-b]-quinazolines] / V. Chernyshev, D. Khoroshkin et al. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. - 2008. – Vol. 45, № 5. – P.1419–1427.

27. Hahn, R. Asymmetric Synthesis of Highly Functionalized Tetrahydropyrans via a One-Pot Organocatalytic Michael/Henry/Ketalization Sequence / R. Hahn, G. Raabe, D. Enders // *Organic Letters* - 2014. – Vol. 16, № 14. – P. 3636–3639.

28. Novokshonov, V. Element-substituted propynals in the biginelli reaction / V. Novokshonov, I. Novokshonova, I. Ushakov, A. Medvedeva // *Chemistry of Heterocyclic Compounds* – 2006. – Vol. 42, № 11. – P. 1492-1494.

29. Novokshonov, V. Synthesis of 4-alkynyl-substituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / V. Novokshonov, I. Novokshonova, T. Nguyen, A. Medvedeva // *Synthetic Communications* – 2012.– Vol. 42, № 16. – P. 2346-2354.

30. Неожиданная сборка замещенного пиррола из 3-триметилсилилпроп-2-иналя и этил 3-анилинобут-2-еноата / А.В. Мареев, Д.А. Буланов и др. // *Журнал органической химии* – 2016. – Т. 52, № 3. – С. 452-455.

31. Synthesis of Polycyclic Alkaloid-Type Compounds by an NAcyliminium Pictet-Spengler/Diels-Alder Sequence / E. Ruijter, J. Garcia-Hartjes et al. // *Synlett*. – 2010. – Vol. 2010, № 16. – P. 2485-2489.

32. Пржевальский Н.М. Трехкомпонентный синтез новых производных пирано[3,2-с]пиридонов / Н.М. Пржевальский, Р.К. Лайпанов, Г.П. Токмаков Е.Н. Рожкова // *Известия ТСХА*. 2015. №6.

33. Токмаков Г.П. Мультикомпонентный синтез новых производных пирано[3,2-с]пиридина / Г.П. Токмаков, Н.М. Пржевальский, Е.Н. Рожкова, Н.Л. Нам // *Известия ТСХА*. 2009. №2.

34. Eberle, M. Thioalkylation of Meldrum's Acid: Protected Alkylidene Derivatives of Isopropylidene Malonate / M. Eberle, R.C. Lawton // University of Michigan, Department of Chemistry, Ann Arbor, Michigan 48109, USA

35. Поникаров, И.И. Машины и аппараты химических производств и нефтегазопереработки [Электронный ресурс] : учебник / И. И. Поникаров, М. Г. Гайнуллин. - Изд. 3-е, стер. - Санкт-Петербург : Лань, 2017. - 604 с.

36. Поникаров И. И. Расчеты машин и аппаратов химических производств и нефтегазопереработки [Электронный ресурс] : примеры и задачи : учеб. пособие / И. И. Поникаров, С. И. Поникаров, С. В. Рачковский. - Изд. 2-е, стер. - Санкт-Петербург : Лань, 2017. - 716 с.

37. NIST National Institute of Standards and Technology. US department of commerce. URL: <https://www.nist.gov> (дата обращения 08.05.2020).

38. ГОСТ 24000-97. Аппараты эмалированные с механическими перемешивающими устройствами. Типы, основные параметры и размеры.

39. ГОСТ 4041-2017 Прокат толстолистовой горячекатаный для холодной штамповки из нелегированной конструкционной качественной стали. Технические условия

40. ГОСТ 14249-89. Сосуды и аппараты. Нормы и методы расчета на прочность

41. РД 26-01-90-85 Механические перемешивающие устройства. Метод расчета