

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)

18.04.01 Химическая технология

(код и наименование направления подготовки)

Химия и технология продуктов основного органического и нефтехимического синтеза

(направленность (профиль))

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)

на тему Разработка методов синтеза флуоресцентных соединений

Студент

Е. А. Затынацкий

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Научный
руководитель

к.х.н., доцент А. А. Голованов

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

Тольятти 2020

Содержание

Введение.....	4
1. Обзор литературы.....	8
1.1 Реакции альдегидов и кетонов с сопряженной двойной связью с гидразинами.....	8
1.2 Реакции альдегидов и кетонов с сопряженной тройной связью с гидразинами.....	21
1.3 Реакции кросс-сопряженных винилацетиленовых кетонов с гидразинами.....	30
2. Результаты и их обсуждения.....	35
2.1 Синтез исходных соединений.....	36
2.2 Синтез 1-арил-3-фенилэтинил-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразола.....	38
2.3 Синтез 5-арилвинил-1,3-диарил-1 <i>H</i> -пиразолов.....	39
2.4 Фотофизические свойства 5-арилвинил-1,3-диарил-1 <i>H</i> -пиразолов.....	46
3. Техническая часть.....	49
3.1 Описание процесса.....	49
3.2 Характеристики используемого сырья.....	53
4. Испытание флуоресцентных 5-арилвинил-1,3-диарил-1 <i>H</i> -пиразолов в качестве пенетрантов для люминесцентной дефектоскопии.....	54
5. Экспериментальная часть.....	59
Заключение.....	66
Список используемой литературы.....	67

Список используемых сокращений

DDQ – 3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

PIDA – I,I-диацетойодбензол

HFIP – гексафторизопропанол

DMSO – диметилсульфоксид

TEA – триэтанолламин

TEBAC – триэтилбензиламмоний хлорид

Введение

Гетероциклические соединения, обладающие полезной биологической активностью, являются важной частью в улучшении качества нашей жизни. Их использование в медицине позволяет создавать новые и более действенные препараты. Так же, зачастую, гетероциклы обладают полезной фотофизической активностью – флуоресценцией, что позволяет их использовать в медицине и биологии не только в качестве фармацевтических субстанций, а как флуоресцентные репортеры, к которым в последнее время проявляется большой интерес. С помощью таких репортеров удалось изучить структуры, динамики и функции биологических макромолекул. В связи с возросшим к ним интересом их количество быстро возрастает, что показывает каталог фирмы Molecular probes, в котором уже более 3000 наименований. Но такое количество обуславливается тем, что для разных ситуаций необходимы свои специализированные молекулы. [1]

Одним из классов таких соединений являются арилзамещенные пиразолы. Разработка способов синтеза таких многофункциональных соединений имеет сильную значимость среди химиков. Но часто синтез замещенных гетероциклов является трудоемким, сложным и ресурсозатратным процессом, в связи с этим упрощение и удешевление способов синтеза является важной задачей или условием при разработке. И в последние годы для частичного решения таких проблем используются винилацетиленовые кетоны. Благодаря наличию двух активированных карбонильной группой ненасыщенных связей, молекулы, содержащие такой каркас, способны вступать в реакции присоединения и циклоприсоединения, конденсации и циклоконденсации с различными нуклеофилами и бинуклеофилами для получения целевых продуктов. Винилацетиленовые кетоны могут реагировать с гидразинами, получая необходимые для наших исследований пиразолы, однако внутримолекулярная циклизация может

проходить по противоположному пути, с образованием пиразолинов [2].

Цель и задачи исследования

Наша работа нацелена на синтез новых производных пиразолов, обладающих полезной фотофизической активностью и разработке способов их синтеза на основе винил-ацетиленовых кетонов.

Для выполнения цели необходимо решить следующие задачи:

- Синтезировать систематический ряд 5-арилвинил-1,3-диарил-1*H*-пиразолов
- Изучить региоселективность образования пиразолов.
- Доказать строение полученных соединений с применением современных физико-химических методов
- Изучить фотофизические свойства производных пиразолов
- Разработать принципиальную технологическую схему производства флуоресцентных пиразолов.
- Испытать полученные соединения в качестве флуоресцентных пенетрантов для капиллярной дефектоскопии.

Объект исследования.

Объектом исследования являются дизамещенные производные пиразолов получаемые по реакции циклоконденсации различных пент-1-ен-4-ин-3-онов с гидразинами (Рисунок 1).

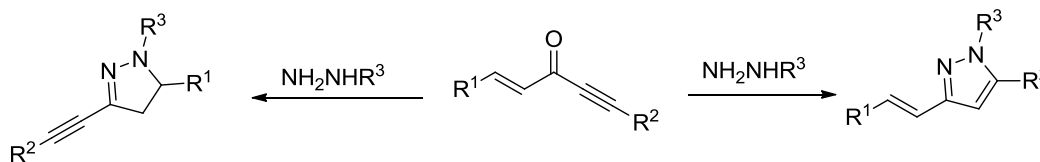


Рисунок 1 – Реакция циклоконденсации кросс-сопряженных енинов с гидразинами и их возможные продукты

Предмет исследования.

Предметом исследования являются фотофизические свойства 5-арилвинил-1,3-диарил-1*H*-пиразолов.

Научная новизна.

В работе впервые описано влияние гетероциклических π -донорных заместителей на путь проведения реакции циклизации кросс-сопряженных винил ацетиленовых кетонов и гидразинов.

Растворы полученных нами соединений обладают флуоресценцией и изучены их фотофизические характеристики.

Разработана принципиальная технологическая схема получения флуоресцентных 5-арилвинил-1,3-диарил-1*H*-пиразолов.

Ряд синтезированных 5-арилвинил-1,3-диарил-1*H*-пиразолов был испытан на возможность использования в качестве флуоресцентных пенетрантов.

Методы проведения исследования.

Изучение литературных источников по теме работы. Проведение синтеза и анализов с использованием современного оборудования.

Теоретическая, научная, практическая значимость полученных результатов.

Изучено влияние заместителей у β -атомов углерода этиленового и ацетиленового фрагмента енинона, на путь циклизации и образование соответствующих продуктов.

Полученные соединения способны детектировать микродефекты в металлических поверхностях, что может применяться к аппаратам в химической технологии.

Научная обоснованность и достоверность.

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечивается соблюдением условий проведения эксперимента и современными методами физико-химического анализа.

Научные положения и результаты исследования, выносимые на защиту.

Методика синтеза 3,5-диарилзамещенных пиразолов.

Выводы о влиянии гетероциклических π -донорных заместителей на путь проведения реакции циклизации.

Результаты исследования фотофизических свойств 3,5-диарилзамещенных пиразолов.

Результаты практического применения полученных соединений в качестве флуоресцентных пенетрантов.

Принципиальная технологическая схема получения флуоресцентных 5-арилвинил-1,3-диарил-1*H*-пиразолов.

Апробация результатов диссертации.

Основные результаты диссертационной работы докладывались на научно-практической конференции «Студенческие дни науки в ТГУ» (Тольятти, 2019).

Опубликованность результатов.

По теме диссертации опубликована работа в журнале, входящем в систему «Web of Science».

Личный вклад диссертанта.

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

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, четырех разделов, выводов, 10 таблиц, списка используемой литературы (53 источника), Основной текст работы изложен на 72 страницах.

1. Обзор литературы

1.1 Реакции альдегидов и кетонов с сопряженной двойной связью с гидразинами.

Сочетание карбонильной группы и сопряженной с ней ненасыщенной связью, дает чрезвычайно химически активный фрагмент, в котором две эти группы могут вступать в реакции как по отдельности, так и вместе с одним реагентом. Простейшим таким соединением является акролеин, который так же из-за своей высокой активности является сильным лакриматором [3]. Благодаря его свойствам более ста лет назад Фишер и Кневенагель описали синтез пиразолина на основе акролеина **1** и фенилгидразина **2**. Данный пример послужил открытием целого типа подобных реакция для получения множества пиразолинов **3** (Рисунок 2) [4].

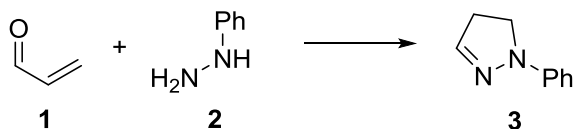
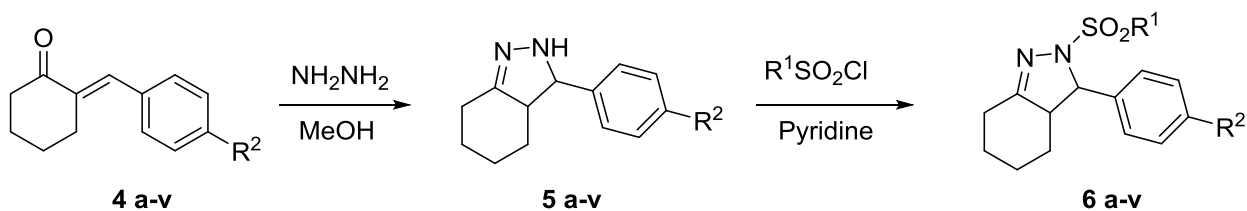


Рисунок 2 – Общий принцип реакции гидразина с еноновым фрагментом

Взяв за основу данный способ образования пиразолинового цикла были разработаны методы получения гексагидроиндазола, который является важным, с точки зрения медицины, гетероциклическим фрагментом и его производные имеют широкий спектр полезной биологической активности [5]. В статье [6] представлено получение производных гексагидроиндазола **5 a-v** по реакции производного 2-бензилиденциклогексанона **4 a-v** и гидразина в метаноле, на основе которых в дальнейшем получали соединения **6 a-v**, обладающие противомикробными свойствами (Рисунок 3).

В статье [7] авторы предложили несколько схем синтеза для получения тетрагидроиндазола на основе конденсации гидразин гидрата и взяв в качестве субстрата, содержащего α,β -ненасыщенный карбонильный

фрагмент не только производные метиленциклогесанона **8**, но и ацетилцеклогексена **7**.



4,5: R² = H (**a**); R² = H (**b**); R² = H (**c**); R² = C₆H₅ (**d**); R² = CH₃ (**e**); R² = 4-NO₂C₆H₄ (**f**); R² = C₁₀H₇ (**g**); R² = 4-ClC₆H₄ (**h**); 9) R² = 4-CH₃C₆H₄ (**i**); R² = C₆H₅ (**j**); R² = CH₃ (**k**); R² = C₁₀H₇ (**l**); R² = 4-CH₃C₆H₄ (**m**); R² = C₆H₅ (**o**); R² = CH₃ (**p**); R² = 4-NO₂C₆H₄ (**q**); R² = C₁₀H₇ (**r**); R² = 4-ClC₆H₄ (**s**); R² = 4-CH₃C₆H₄ (**t**); R² = 4-NO₂C₆H₄ (**u**); R² = 4-ClC₆H₄ (**v**).

6: R¹ = H, R² = Cl (**a**); R¹ = H, R² = F (**b**); R¹ = H, R² = OCH₃ (**c**); R¹ = C₆H₅, R² = Cl (**d**); R¹ = CH₃, R² = Cl (**e**); R¹ = 4-NO₂C₆H₄, R² = Cl (**f**); R¹ = C₁₀H₇, R² = Cl (**g**); R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = Cl (**h**); 9) R¹ = 4-CH₃C₆H₄, R² = Cl (**i**); R¹ = C₆H₅, R² = Cl (**j**); R¹ = CH₃, R² = F (**k**); R¹ = C₁₀H₇, R² = F (**l**); R¹ = 4-CH₃C₆H₄, R² = F (**m**); R¹ = C₆H₅, R² = OCH₃ (**o**); R¹ = CH₃, R² = OCH₃ (**p**); R¹ = 4-NO₂C₆H₄, R² = OCH₃ (**q**); R¹ = C₁₀H₇, R² = OCH₃ (**r**); R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = OCH₃ (**s**); R¹ = 4-CH₃C₆H₄, R² = OCH₃ (**t**); R¹ = 4-NO₂C₆H₄, R² = F (**u**); R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = F (**v**).

Рисунок 3 – Синтез производных гексагидроиндазола

Получавшиеся в результате гексагидроиндазолы **9**, не выделяясь из реакционной смеси, под воздействием п-тетрахлорхинона или DDQ дегидрировались до тетрагидроиндазолов **10** (Рисунок 4, А). Но в ходе их работы были выявлены определенные особенности, которые влияли на получение конечного продукта. Для проведения реакции конденсации в качестве растворителя используется одноатомный спирт, и при использовании изопропанола и во время кипячения получалась смесь разных продуктов конденсации **11**, **13** метилгидразина и кетонов **7**. Авторы статьи сообщают о том, что при образовании 1-метилгексагидроиндазола **11** происходит в результате нуклеофильной атаки гидразина на кетон с последующей циклизацией. Другой продукт, 2-метилтетрагидроиндазол **13**,

образуется в результате сопряженного присоединения и с последующей циклизацией с образованием предположительного промежуточного гексагидроиндазола **12**, который легко дегидрируется до тетрагидроиндазола **13** (Рисунок 4, В). По аналогичному механизму происходит и реакция между циклогексаноном **8** и метилгидразином, в результате которой образуются соответствующие продукты **14**, **15** (Рисунок 4, С).

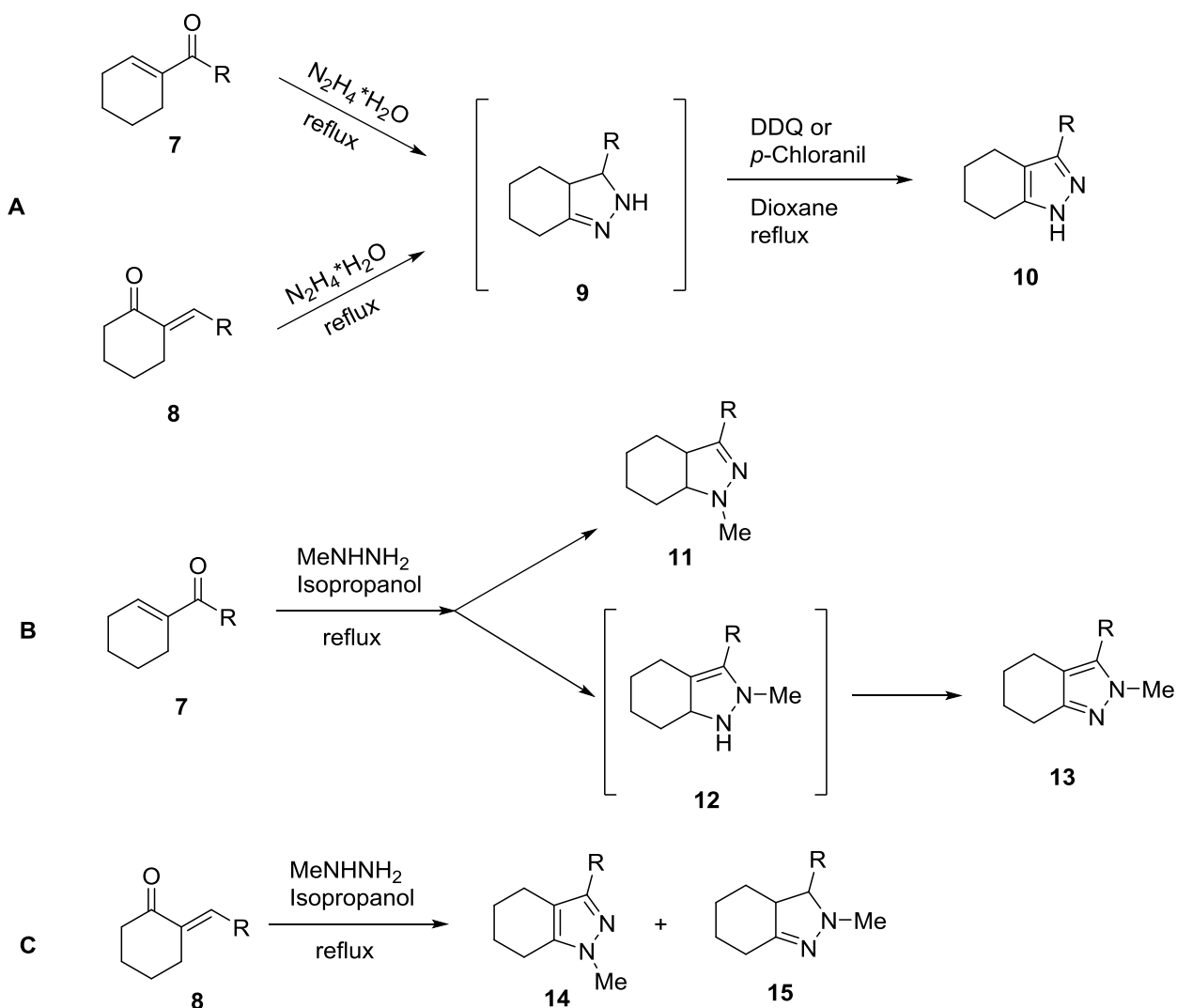


Рисунок 4 – Способы синтеза тетрагидроиндазолов

Далее в ходе работы авторы выявили влияние времени кипячения на образующийся продукт реакции. Если проводить кипячение бензилиденциклогексанона **16** и гидразина, то продуктом реакции будет

является гидразон **17**, и в этом случае для образования целевых продуктов циклизации **19** необходимо дальнейшее кипячение, при этом реакция будет так же проходить через стадию дегидратации **18** (Рисунок 5). Так же реакция конденсации гидразина может легко проходить с бензол карбальдегидом. Практический подход к данной реакции описан в статье [8].

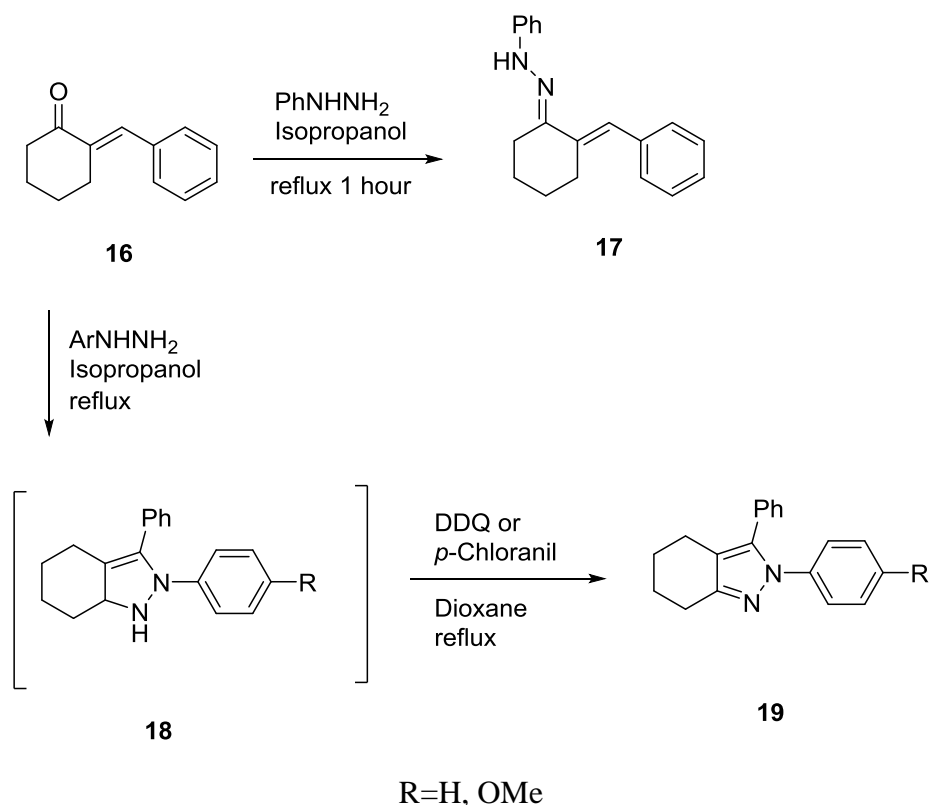


Рисунок 5 – Влияние растворителя и времени кипячения на образование индазолов

Основной целью была разработка эффективного метода для получения галоген замещенного индазола **20**, который используется как прекурсор для синтеза АВТ-102 **25**, мощного антогониста ваниллоидных рецепторов (VR-1), который проходил клинические исследования по лечению хронической боли [9]. В качестве методики образования пиразолинового кольца авторами был выбран способ, описанный в статье [10], основанный на реакции между гидразином и производным парафтор бензофенона. В связи с задачей получения не замещенного в третьем положении 1-Н-индазола как исходное

соединение использовали 2-фтор-6-галогенбензальдегид **21**. При первой попытке проведения реакции происходило образование побочного мажорного продукта **22** реакции Кижнера-Вольфа (Рисунок 6, А). Дальнейшие решения этой проблемы привели к тому, что исследователи описали механизм, по которому желаемый продукт **20** образовывался в результате вытеснения гидразином другой молекулы гидразина, которая включена в гидразонный фрагмент в интермедиате **24**. В конечном итоге они пришли к выводу, что образующийся гидразон **23** вводя в реакцию в гидразин гидратом, который используется в качестве растворителя (Рисунок 6, В).

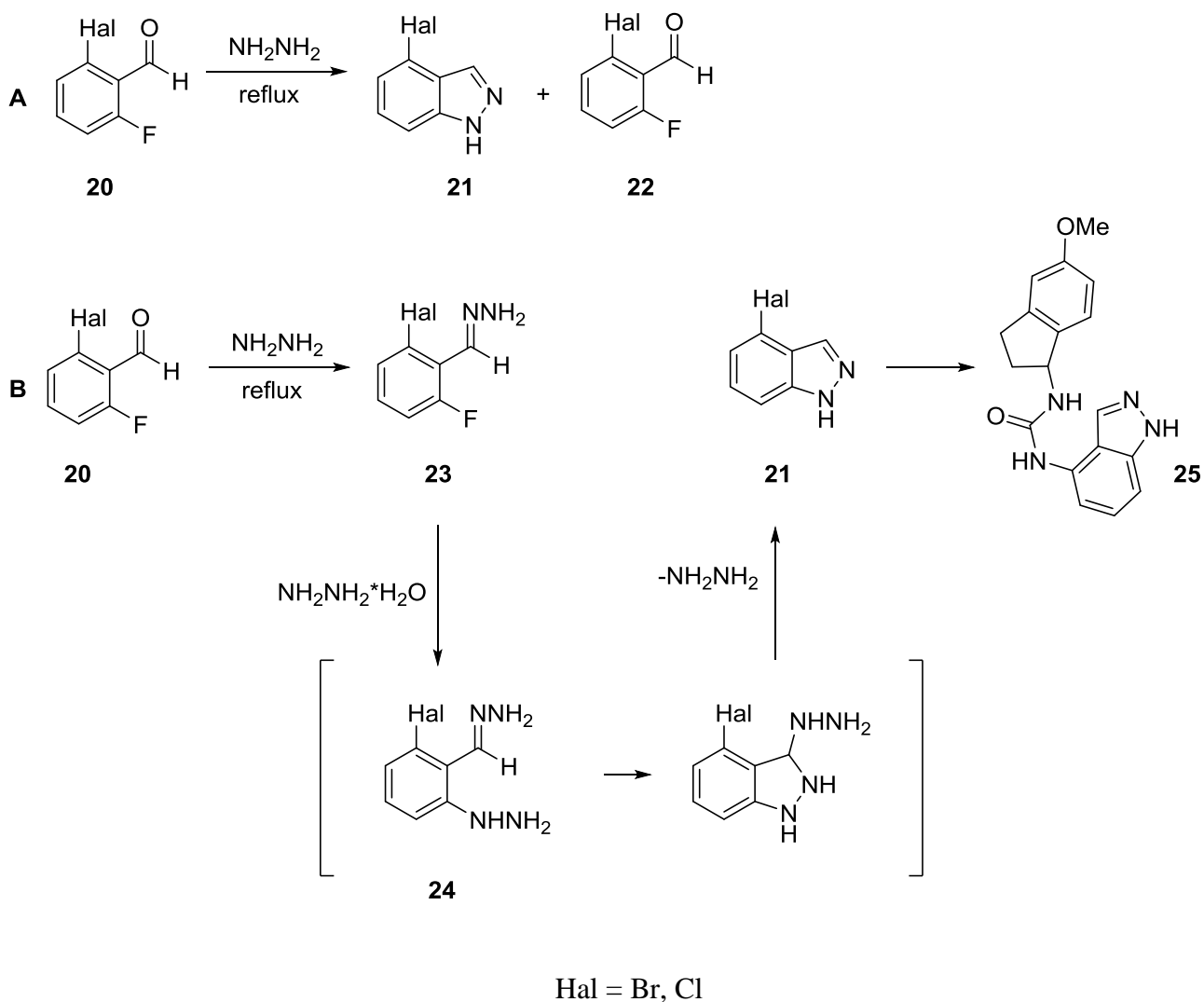
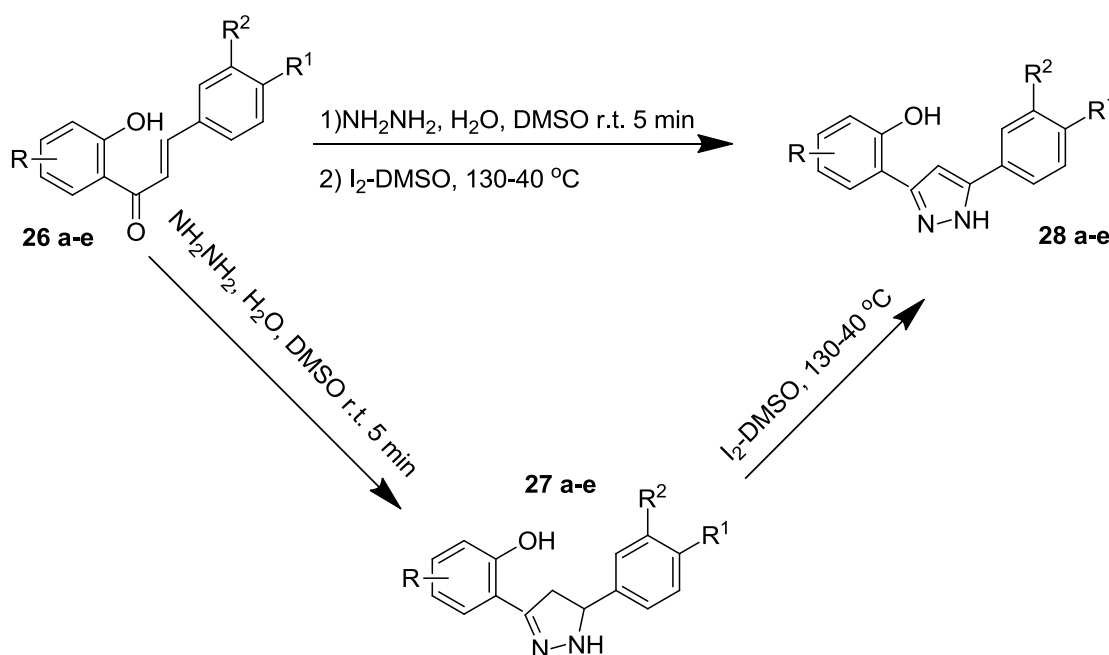


Рисунок 6 – Синтез АВТ-102 на основе конденсации с гидразином

Одним из классов органических соединений, содержащим активированную карбонильной группой двойную связь являются халконы. Их крайне обширное разнообразие производных **26** позволяет синтезировать разные диарилпиразолы **28** и диарилпиразолины **27**, которые обладают полезной биологической активностью. Локханд П.Д. и его коллеги в статье [11], представили удобный способ синтеза данных соединений с высокими выходами. Реакция может проходить как с выделением промежуточного продукта **27**, так и последовательно в две стадии, на второй из которых йод, растворенный в DMSO непосредственно добавляется в реакционную смесь с образовавшимся пиразолином **27** (Рисунок 7).



26,27,28: (a) $\text{R} = 4\text{-OCH}_2\text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (b) $\text{R} = 4\text{-OCH}_2\text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (c) $\text{R} = 5\text{-OCH}_2\text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (d) $\text{R} = 5\text{-OCH}_2\text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{OMe}$ (e) $\text{R} = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{H}$

Рисунок 7 – Реакции халконов с гидразинами

Однако, как сообщает Локханд, при использовании гидразин гидрохлорида, в реакции аналогичной, как показано на схеме 7, происходит

образовании побочного продукта – индазола **32**. Опираясь на этот результат, он и его коллеги в статье [12] предложили способ синтеза индазола из салицилового альдегида **29**. Так же они изучили влияние количества и форму взятого гидразина. Эквимольное количество гидразин гидрата способствует образованию димера **30**. Взятие двухкратного количества такого же реагента позволяет получить гидразон **31**, который при добавлении к реакционной смеси подкисленного этанола переходит в 1-Н-индазол **32** (Рисунок 8).

Пиразолы, имеющие атом галогена в пятом положении перспективные соединения для синтеза лекарств и флуоресцентных соединений, для их получения используют от моно- до тетрагалогенвинилкетонов. Хотя и реакция циклоконденсации альдегидов и кетонов с сопряженной двойной связью с гидразином проходит легко и с большим выходом, наличие заместителей может затруднить процесс, вплоть до полного его отсутствия

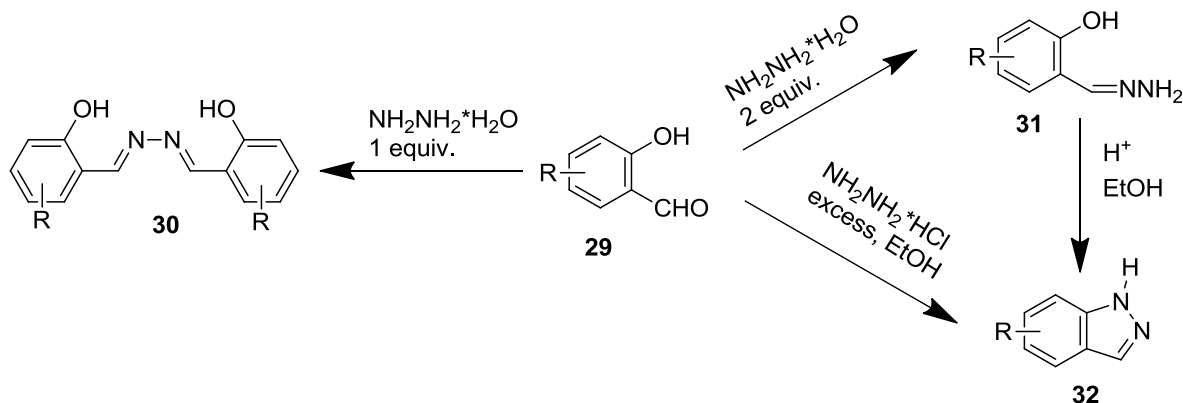


Рисунок 8 – Различные пути реакции салицилового альдегида с гидразином

По синтезу 5-галогенпиразолов **35** был произведен ряд работ русскими учеными во главе с Боженковым и Левковской. В статьях [13,14] исследователи выявили общую схему синтеза и механизм реакции 2,2-дигалогенвинил **33** кетонов с различными гидразинами **34**. Так же они сообщают о том, что при использовании в качестве растворителя гексана,

бензола, ацетонитрила и диэтилового эфира позволяет проводить реакции кетона с гидразином в соотношении 1:2 (Рисунок 9).

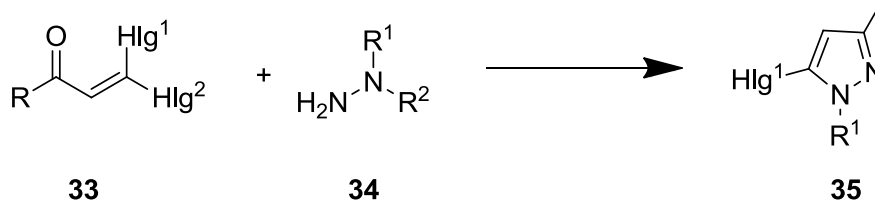


Рисунок 9 – Серия опытов по синтезу 5-галогенпиразолов

Таблица 1 – Влияние заместителей на выход продукта реакции

Соединение	R	R ¹	R ²	Hlg ¹	Hlg ²	Выход, %
35a	Me	Me	Me	Cl	Cl	64
35b	Et	Me	Me	Cl	Cl	71
35c	Pr	Me	Me	Cl	Cl	77
35d	i-Pr	Me	Me	Cl	Cl	70
35e	CH ₂ Cl	Me	Me	Cl	Cl	77
35f	CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	45
35g	Ph	Me	Me	Cl	Cl	62
35h	4-MeC ₆ H ₄	Me	Me	Cl	Cl	89
35i	4-MeOC ₆ H ₄	Me	Me	Cl	Cl	69
35j	4-BrC ₆ H ₄	Me	Me	Cl	Cl	66
35k	4-ClC ₆ H ₄	Me	Me	Cl	Cl	89
35l	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	Me	Cl	Cl	65
35m	3-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	Me	Cl	Cl	87
35n	Me	Et	H	Cl	H	66
35o	Me	C ₇ H ₁₅	H	Cl	H	80
35p	Pr	C ₇ H ₁₅	H	Cl	H	82
35q	i-Pr	Me	H	Cl	H	80
35r	CH ₃ Cl	Et	H	Cl	H	90
35s	CF ₃	Et	H	Cl	H	75

Продолжение таблицы 1

Соединение	R	R ¹	R ²	Hlg ¹	Hlg ²	Выход, %
35t	CF ₃	C ₇ H ₁₅	H	Cl	H	74
35u	Ph	C ₇ H ₁₅	H	Cl	H	90
35v	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Et	H	Cl	H	91
35w	CF ₃	Et	H	Br	H	88

Проведя широкий спектр опытов по синтезу 5-галопиразолов результаты показали, что 2,2-дихлоракролеин **35** реагирует с арилгидразинами **36**, образуя соответствующие гидразоны **37**, не активируя дальнейшую циклизацию до пиразолов [14] (Рисунок 10).

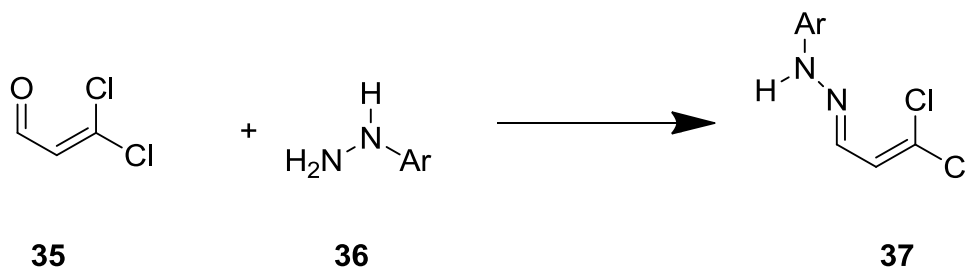


Рисунок 10 – Реакция дихлоракролеина с арилгидразином

Как было сказано ранее, процесс проходит через образование промежуточного гидразона, но само его образование может проходить по двум путям в результате которого образуется смесь его син- и анти-изомеров. Этот факт напрямую влияет на протекание дальнейшего процесса, так как именно син-изомер легче подвергается циклизации до необходимого гетероцикла. Решением данной проблемы является добавление кислоты в реакционную смесь, которая, как сообщается в статье [15], протонирует азот, вставший на место кислорода в карбонильной группе, этот эффект передается по системе сопряженных двойных связей, что приводит к увеличению электрофильности β-углерода двойной связи, и это облегчает нуклеофильную атаку аминного азота (Рисунок 11).

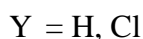
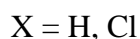
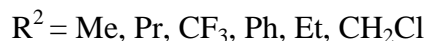
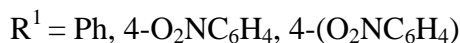
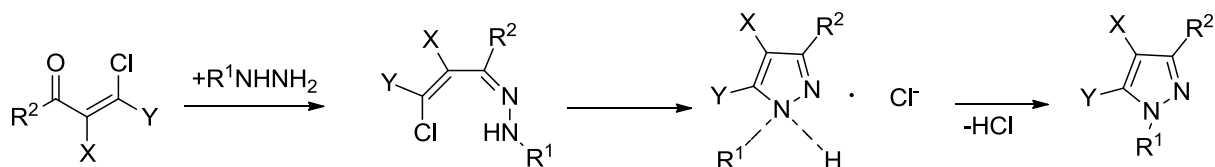


Рисунок 11 – Влияние кислоты на улучшение циклизации гидразона

В случае же реакции между 2,2-дихлорвинилкетона и ДНФГ син-анти-изомерия играет ключевую роль, так как соответствующие гидразоны в анти-форме не подвергаются циклизации [15].

Еще один способ для циклизации гидразонов **38** был предложен учеными из азии. В общем случае данный метод служит для внутри молекулярного образования связи между sp^2 гибридным атомом углерода и азота. Для этого ранее было предложено много методов включающих катализ на основе переходных металлов, однако они требуют избыточного количества солей этих металлов, что является довольно затратным решением. В работе азиатских ученых [16] вместо металлических катализаторов используется фенилйодин диацетат (PIDA) (Рисунок 12). Это вещество способствует циклизации с большими выходами образующихся гетероциклов **39** (таблица 2).

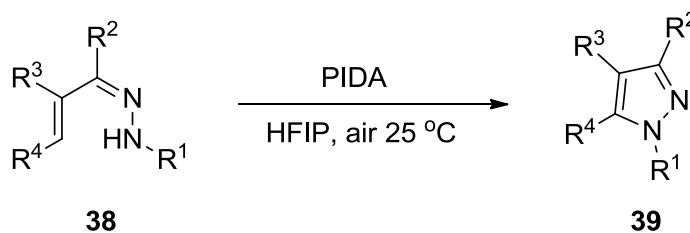


Рисунок 12 – Циклизация при помощи PIDA

Таблица 2 – Влияние заместителей на выход продукта реакции циклизации при помощи PIDA

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %
39a	Ph	Me	H	Ph	86
39b	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	Me	H	Ph	91
39c	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Me	H	Ph	98
39d	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Me	H	Ph	97
39e	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	Me	H	Ph	98
39f	Ts	Me	H	Ph	61
39g	Ph	Me	H	4-MeC ₆ H ₄	96
39h	Ph	Me	H	4-OMeC ₆ H ₄	91
39i	Ph	Me	H	4-ClC ₆ H ₄	95
39j	Ph	Me	H	4-BrC ₆ H ₄	96
39k	Ph	Me	H	3-ClC ₆ H ₄	86
39l	Ph	Me	H	2-ClC ₆ H ₄	90
39m	Ph	Me	H	2-NO ₂ C ₆ H ₄	83
39n	Ts	<i>i</i> -Pr	H	Ph	81
39o	Ts	<i>t</i> -Bu	H	Ph	91
39p	Ts	H	Ph	Ph	96
39q	Ts	H	Ph	Me	82
39r	Ph	Me	H	2-furyl	90
39s	Ph	Me	H	2-thiophenyl	23
39t	Ts	Ph	Me	Ph	95

Выбор исходного енона **40** играет одну из ключевых ролей в образовании 1,3-замещенного изомера пиразола и 1,5-замещенного изомера, или же их смеси. По все видимости, как указано в статье [17], объяснением этого явления служит то, что нуклеофильная атака незамещенного атома азота у гидразина может проходить сначала по атому углерода карбонильной группы, с последующей циклизацией до 1,3-замещенного изомера пиразола **41**, или выбирая целью для атаки β-атом углерода двойной связи, с

последующей внутримолекулярной циклоконденсацией до 1,5-замещенного пиразола **42** (Рисунок 13).

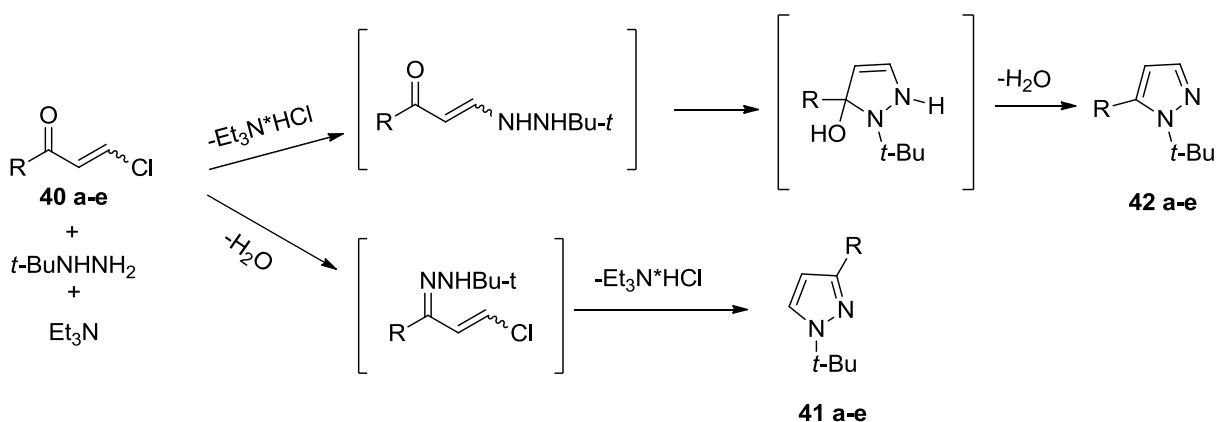


Рисунок 13 – Варианты нуклеофильной атаки азотом гидразина

Таблица 3 – Соотношение получаемых изомеров пиразола в зависимости от исходного кетона

Исходный кетон	R	Выход, %	Содержание 1,3-изомера, %	Содержание 1,5-изомера, %
40a	Pr	61	58	42
40b	Bu	73	64	36
40c	C ₅ H ₁₁	76	73	27
40d	CH ₂ Cl	61	86	14
40e	CH ₃ CHBr	57	94	6

Как и реакция гетероциклизации енона с гидразинами, образующиеся продукты так же обладают большим синтетическим потенциалом. Практический подход был найден для синтеза производных нуклеозидов с гетероциклическим заместителем [18], которые представляют собой фармакологическое семейство молекул, которые были синтезированы и использованы для цитотоксической, противовирусной и

иммунодепрессивной терапии [19]. Синтез такого фрагмента представлен в работе [18], где на основе пиразолина **43**, полученного в уже известных ранее условиях реакции, проходит реакция гликозилирования с получением целевого аналога нуклеозида **44** (Рисунок 14).

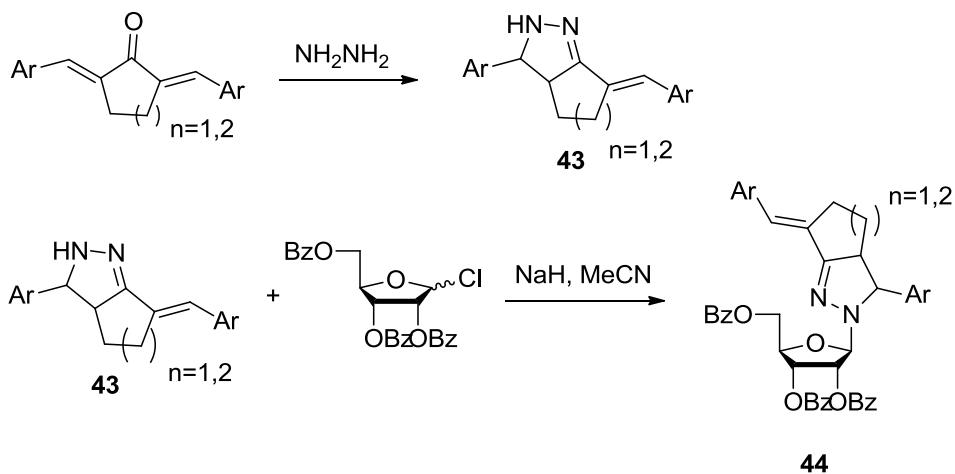


Рисунок 14 – Синтез гетероциклических производных нуклеозидов через реакцию с гидразином

Интересный случай реакции с гидразином, где в качестве субстрата используется о-арилэтинилхалкон **45**. Тройная связь у арилэтинильного заместителя халкона способная образовывать связь с первым атомом азота у сформировавшегося пиразольного кольца **46** (Рисунок 15) [20].

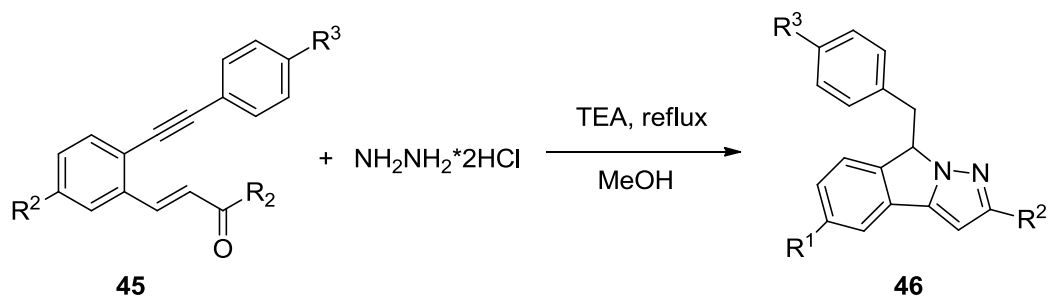


Рисунок 15 – Пример влияния соседствующих ненасыщенных связей на конечный продукт

Таблица 4 – Влияние заместителей на выход продукта **46**

Соединение	R ¹	R ²	R ³	Выход
46a	H	Me	H	70
46b	H	Cyclopropyl	H	67
46c	H	i-Bu	H	74
46d	H	Ph	H	68
46e	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	70
46f	H	2-Py	H	36
46g	H	2-Pyrole	H	48
46h	H	2-Thiophene	H	41
46i	H	2-Furan	H	35
46j	H	4-MeOC ₆ H ₄	OMe	54
46k	H	2-Pyrole	OMe	49
46l	H	2-Thiophene	OMe	27
46m	H	4-OHC ₆ H ₄	OMe	63
46n	F	4-OHC ₆ H ₄	OMe	84
46o	OH	4-OHC ₆ H ₄	OMe	48
46p	OH	4-MeOC ₆ H ₄	OMe	43

1.2 Реакции альдегидов и кетонов с сопряженной тройной связью с гидразинами.

Этинилкетоны **47** реагируют с гидразинами **48** в общем случае аналогично енонам и такая реакция известна уже более ста лет. Явным отличием является то, что возможно образование только пиразольного цикла, тогда как основным продуктом енонов является пиразолин. Уже в 1993 году Миллер и Рейзер представили в своей работе два возможных пути протекания реакции, в результате которой могут образовываться либо 3-замещенный пиразольный гетероцикл **49**, либо его 5-замещенный аналог **50**. Добавление соляной кислоты способствует образованию соответствующего гидразона, который далее ведет к 3-замещенному изомеру, тогда как в противном случае

нуклеофильная атака будет направлена на β -углерод тройной связи [21] (Рисунок 16).

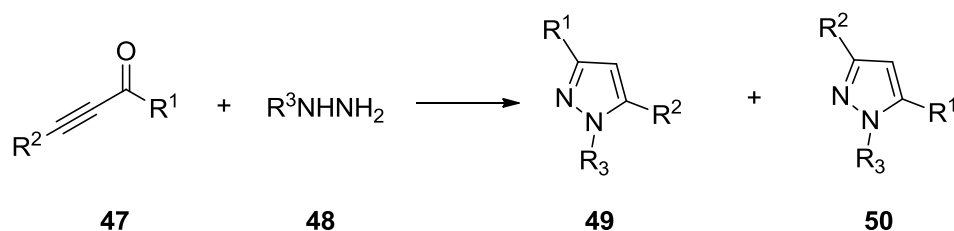


Рисунок 16 – Общий синтез получения изомеров пиразола

Сопряженная тройная связь, в реакции внутримолекулярной гетероциклизации является более инертной, по отношению к двойной связи, тем самым ацетиленовые альдегиды **51** в реакциях с гидразинами дают преимущественно гидразоны **52**, при это образуется смесь *син/анти*-изомеров. Данная реакция рассматривается в работе [22] и проводилась в диоксане при 100 °С или без растворителя при 80 °С, но с пониженным выходом (Рисунок 17).

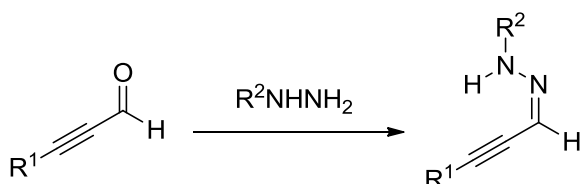


Рисунок 17 – Синтез гидразонов на основе этинилкетона

Применение такого способа циклизации было использовано для синтеза ферроценил пиразолов. Значимость таких соединений заключается в том, что ферроценовое звено обладает повышенным метаболизмом и мембранной проницаемостью [23]. Таким образом они могут служить сильными противоопухолевыми препаратами [24]. Группа ученых из Турции

провела ряд работ по синтезу большого спектра различных производных ферроцен-замещенных пиразолов **54** и **55**. Используя уже ранее изученные условия для проведения реакции циклоконденсации, они применили их для 3-ферроценпропиналя **53** [25] (Рисунок 18).

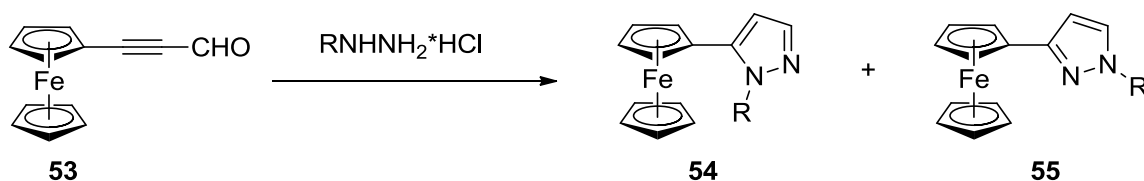


Рисунок 18 – Синтез пиразолил замещенного ферроцена

Позднее для упрощения совершения циклизации этими же авторами был предложен катализатор йодид меди. Добавление йодида меди и триэтиламина в кипящем ацетонитриле, способствует циклизации гидарзонного фрагмента **56** в пиразол **57** [26] (Рисунок 19).

Необычные результаты в реакции фенилпропаргилового альдегида **58** с гидразинами **59** были получены в случае добавления в реакционную смесь азиридана. В статье [27] указывается что в безводной среде основным

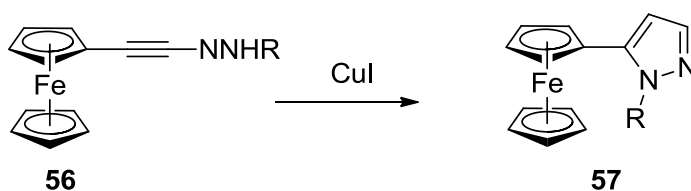


Рисунок 19 – Циклизация гидарзона с помощью медного катализа

продуктом является тетразин **63**. При добавлении воды в реакционную смесь образуются продукты разложения α-азиридиноалкилгидразина **60** – фенилацетилен **61** и формилгидразина **62** (Рисунок 20).

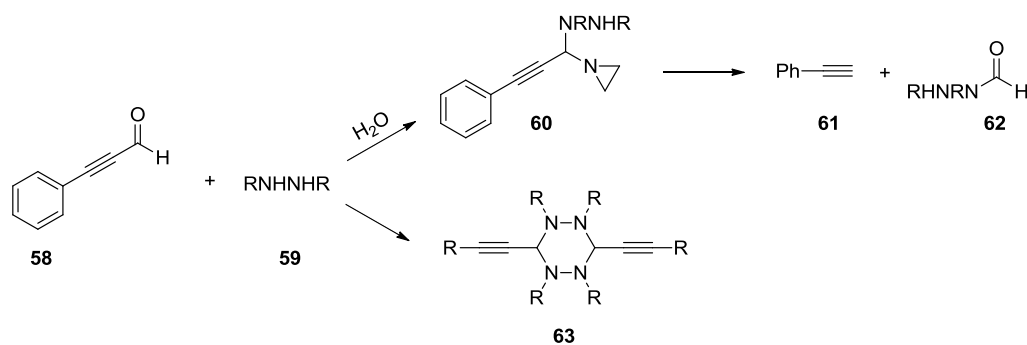


Рисунок 20 – Влияние добавления воды на реакцию ФПА с гидразинами

Одним из факторов способных затруднять процесс циклизации гидразона является наличие триалкилсилильной группы на конце тройной связи соответствующего ацетиленового кетона **64**. Объяснение этому эффекту описано в статье [28] и заключается в том, что триалкилсилильная группа обладает значимыми стерическими факторами и эффектом (p-d) π сопряжения. Наличие избытка ацетиленового кетона в соответствующей реакционной смеси приводит к образованию азинов **65** (Рисунок 21). В работе [29] было изучено влияние другого гетероатома, германия, на способность затруднять процесс циклизации.

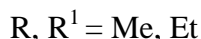
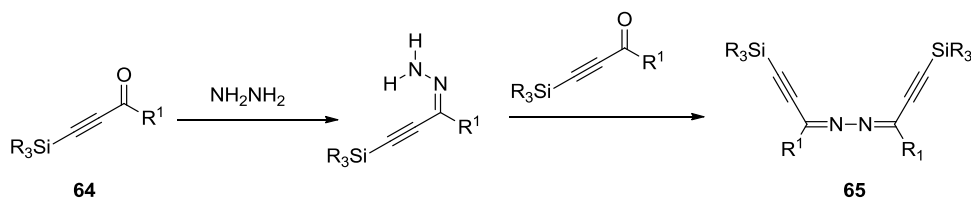


Рисунок 21 – Влияние триалкилсилильной группы на проведение реакции кетона с гидразином

Особенностью этого случая является образование смеси Z- и E-изомеров **66** и **67** соответствующих фенилгидразонов. Позже Демина и ее коллеги смогли

совершить циклизацию германий замещенных гидразонов до пиразолов, используя метилат натрия в абсолютированном пиридине (Рисунок 22) [30].

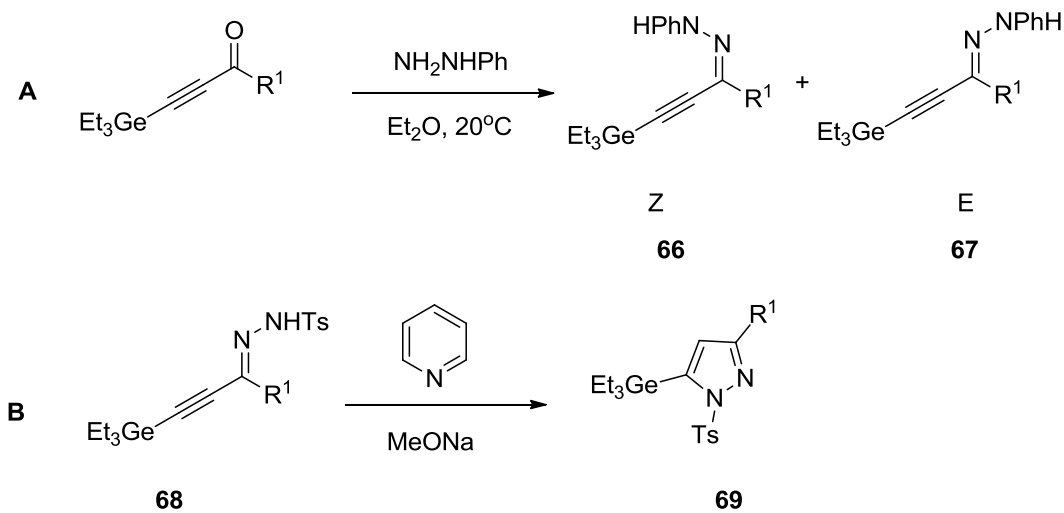


Рисунок 22 – Образование смеси изомеров гидразона под влиянием гетероатомного заместителя

С использованием такого синтетического метода возможно получить фурилзамещенные пиразолы **70** [31], которые могут использоваться для борьбы со спорами сибирской язвы [32] (Рисунок 23).

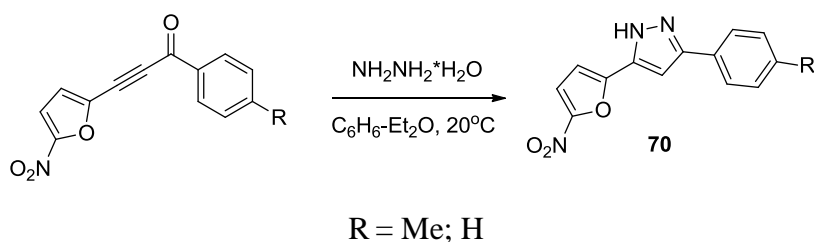


Рисунок 23 – Способ синтеза фурилзамещенного пиразола

В аналогичном методе при использовании ароилгидразинов происходит образование не пиразольного цикла, а пиразолинового **71**, что не типично для сопряженной тройной связи. Для достижения пиразольного

каркаса к образующимся пиразолинам добавляют концентрированную серную кислоту, что приводит активует дебензоилирование и дегидратацию карбонильной группы у атома азота [33] (Рисунок 24).

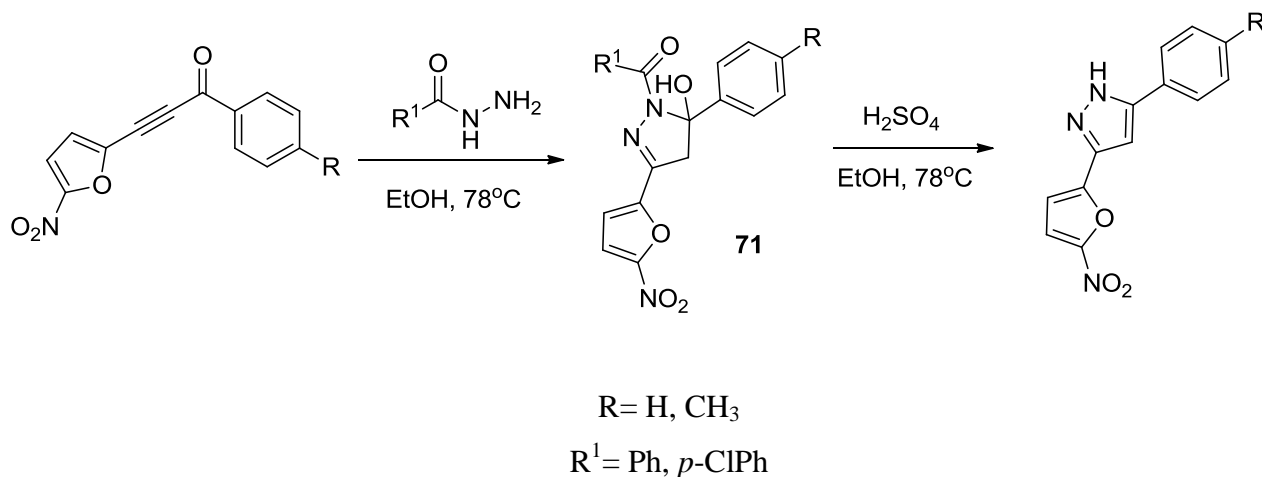


Рисунок 24 – Способ получения пиразолинового цикла при циклизации через тройную связь

Еще одно соединение, способствующее циклизации, было открыто авторами статьи [34]. Карбонат цезия вводится в реакционную смесь, состоящую из гидразингидрохлорида и ацетиленового кетона **72** в диметилсульфоксиде, приводя к образованию 3,5-замещенных пиразолов **73**. Однако в случае использования *o*-галоген алкинилкетона, получившийся пиразол может служить интермедиатом для синтеза пиразоло[1,5-с]хиназолинов **74** с хорошими выходами. После образования пиразолов **74**, в реакционную смесь вводят амидин в присутствии йодида меди в атмосфере азота. Далее происходит внутримолекулярная циклизация с получением целевых пиразоло[1,5-с]хиназолинов **74** (Рисунок 25).

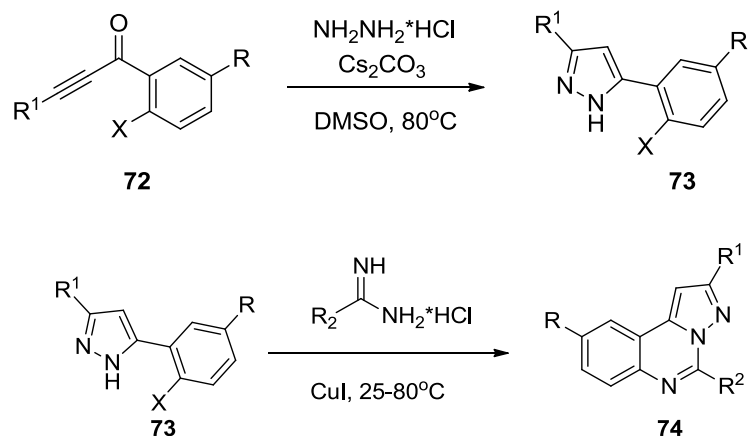


Рисунок 25 – Проведение циклизации при помощи карбоната цезия

Наличие *p*-диметоксифенильных заместителей у исходного кетона, позволяет в две стадии синтезировать комплексообразующие бис(пиразолил)метанов **77**, которые способны образовывать комплексы с солями железа магния и никеля. Процесс проходит через стадию гетероциклизации ацетиленового кетона **75** с гидразином. Далее образующийся пиразольный каркас **76** подвергают сдаиванию с дибромметаном в карбонате и гидроксиде калия и бензилтриэтиламмония [35] (Рисунок 26).

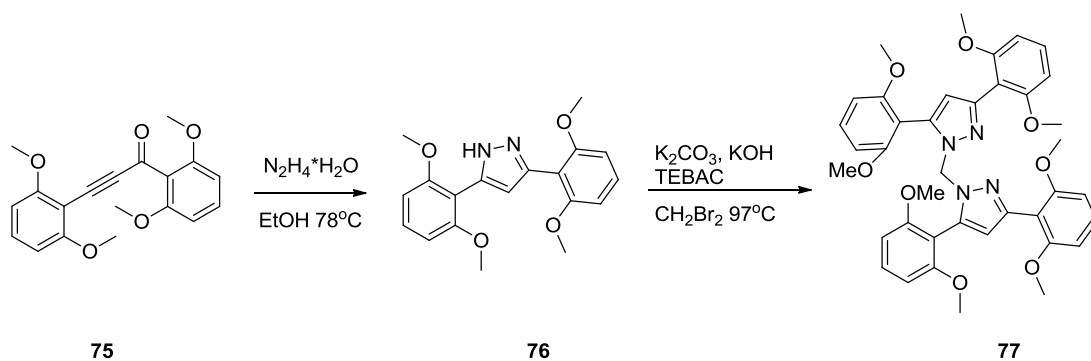
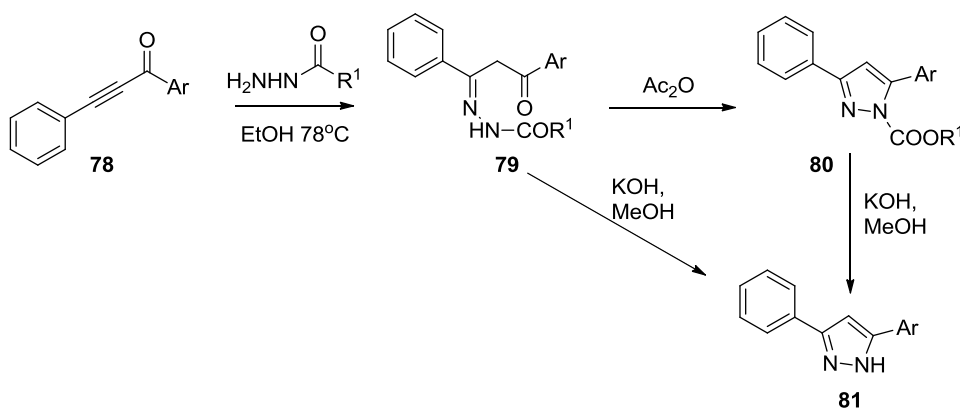


Рисунок 26 – Синтез комплексообразователей через получение пиразольного кольца

Взаимодействие гидразинкарбоксилатов описаны в работах [36, 37]. Они реагируют с карбонильной группой кетона **78** с образованием соответствующего гидразона **79**. Далее гидразоны способны легко циклизоваться до *N*-этоксикарбонил- и *N*-феноксикарбонилгидразоны **80** в кипящем уксусном ангидриде. Так же при действии раствора гидроксида калия на гидразон или на полученный конечный карбонилпиразол, образуются 3,5-диарилпиразолы **81** (Рисунок 27).



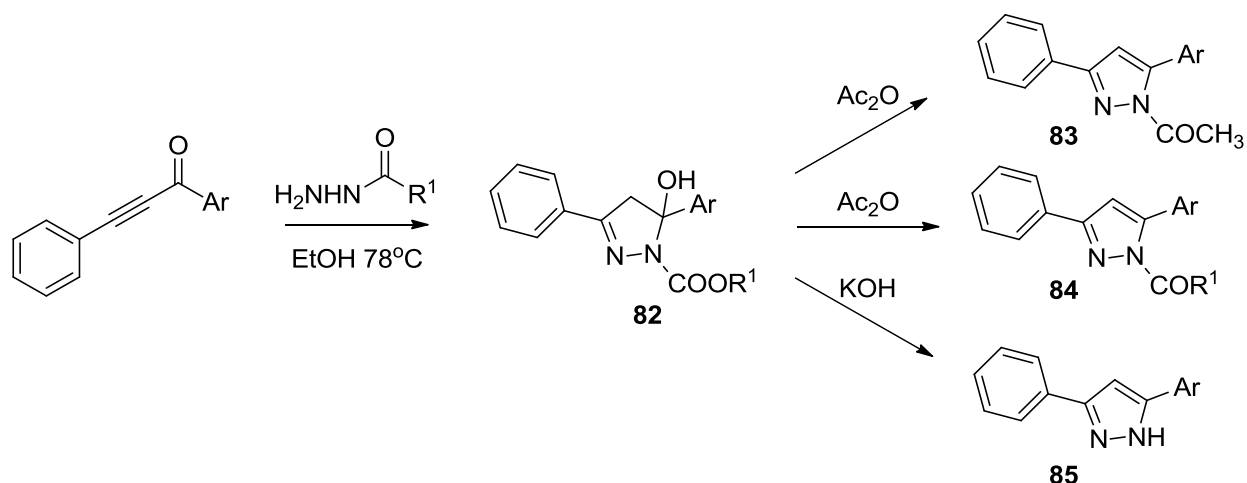
Ar= Ph; CH₃C₆H₄; ClC₆H₄; CH₃OC₆H₄; (CH₃O)₂C₆H₄;

R¹= Et; Ph;

Рисунок 27 – Влияние гидразинкарбоксилата на ход реакции

В случае использования 2-фурилгидразидом и *tert*-бутилгидразинкарбоксилатом, реакция не останавливается на стадии образования гидразона, а проходит через циклизацию до 5-гидрокси-5-арил-3-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **82** [38]. Воздействуя на дигидро-1*H*-пиразолы уксусным ангидридом или раствором гидроксида калия приводят к аналогичным пиразолам **83**, **84** и **85** на схеме 27 [37] (Рисунок 28).

Наличие двух сопряженных тройных связей может рассказать о влиянии заместителей на региоселективность проходящей реакции гетероциклизации.

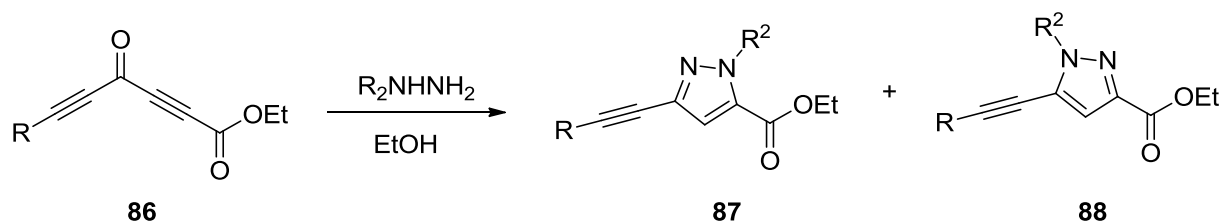


Ar = BrC₆H₄; CH₃C₆H₄; CH₃OC₆H₄;

R¹ = OC(CH₃)₃; 2-фурил

Рисунок 28 – Превращение пиразолинового цикла при уксусном ангидриде или щелочи

В работе [39] описана реакция кетоэфира **86** с фенилгидразином и гидразином гидратом. Реакция проходит без особых затруднений по замещенной тройной связи, с образованием смеси изомеров пиразола **87** и **88**. В случае использования фенилгидразина получаются изомеры **87** и **88** в соотношении 3:2 соответственно, а при реакции с гидразин гидратом только изомер **87**. Предполагается что гидратная часть гидразина образует водородную связь с эфирной группой, что дает такую региоселективность (Рисунок 30).



R = Ph; Pr; Bu

R² = H; Ph

Рисунок 30 – Влияние сложноэфирной группы на селективность циклизации

Как говорилось ранее, соли меди способствуют циклизации гидразона в пиразольный фрагмент. В работе [40] был описан механизм реакции циклизации и каталитическое воздействие иона меди двух. Реакция проходит в дихлорметане и сначала проходит образование гидразона соответствующего кетона. Затем ион меди координируется на тройной связи, тем самым активируя 5-эндо-диг циклизацию через нуклеофильную атаку гидразонного атома азота. В завершении, протонирование полученной связи Cu-C приводит к пиразолу и перезапускает цикл (Рисунок 31).

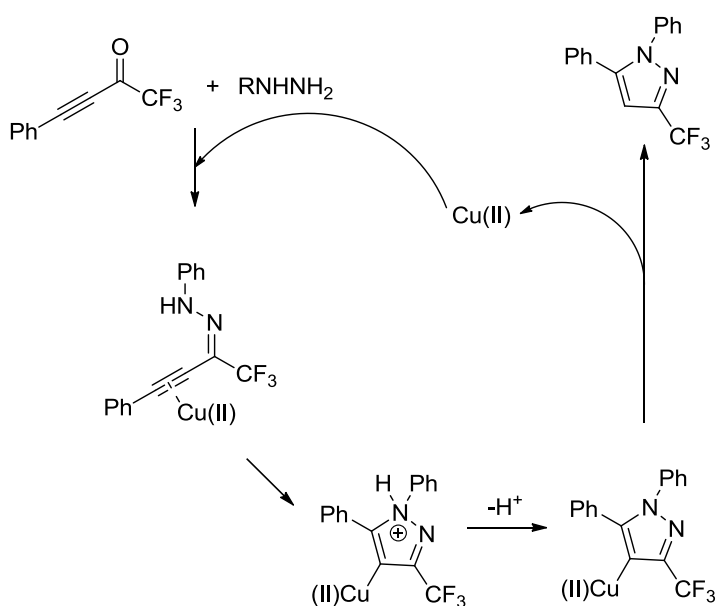


Рисунок 31 – Механизм реакции медного катализа в реакции циклизации с гидразином

1.3 Реакции кросс-сопряженных винилацетиленовых кетонов с гидразинами

Исходя из литературы, рассмотренной ранее можно сказать о том, что активированная двойная или тройная связь способны образовывать схожие гетероциклические фрагменты, но различия в их химической природе отражается на реакциях данных кетонов и гидразинами.

При отсутствии заместителей у концов тройной и двойной связи кетона **89**, предпочтительной связью для нуклеофильной атаки гидразина является двойная, в результате которой образуется 1-арил-3-этинил-4,5-дигидро-1H-пиразол **90** [41] (Рисунок 32).

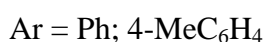
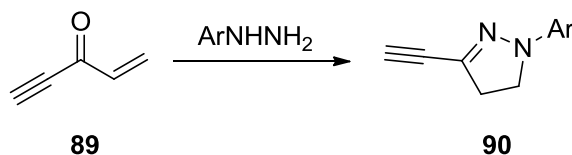


Рисунок 32 – Региоселективность реакции незамещенного енинона с гидразином

Реакцию проводили в различных условиях (растворители: метанол, диэтиловый эфир, бензол, ацетонитрил; температуры: от 0 до 50 °С; время реакции: от 1 до 18 часов) (таблица 2). Наибольший выход наблюдался при продолжительности в 18 часов и постепенном нагревании до 20 °С в диэтиловом эфире.

Таблица 5. Влияние условий реакции на выход пиразолина

Растворитель	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход пиразолина 90, %
Метанол	20	2	23
Метанол	5	2	31
Диэтиловый эфир	20	1	36
Диэтиловый эфир	0→20	18	40
Бензол	20	1	25
Бензол	20	2	32
Ацетонитрил	20	1	18
Ацетонитрил	20	2	20

Аналогичным образом проходит циклизация по двойной связи в случае наличия фенильного заместителя на конце тройной связи кетона **91** (Рисунок 33). Одним из доказательств того что циклизация прошла по двойной связи, является ИК-спектр полученный по продукту реакции **91**, на котором наблюдались колебания характерные тройной связи, и при этом отсутствовали колебания не ароматической двойной связи [42].

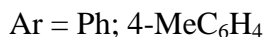
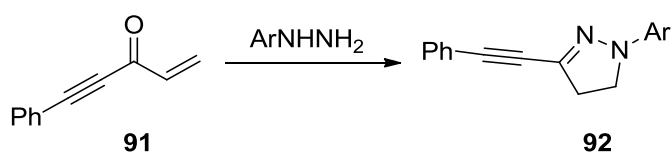


Рисунок 33 – Влияние заместителя на конце тройной связи на региоселективность циклизации

В случае же когда арильный заместитель находится на конце двойной связи, более выгодной целью для атаки или внутримолекулярной циклизации тройная связь. Направление реакции зависит от взятого исходного кетона **93**. Первой целью для нуклеофильной атаки может служить углерод карбонильной группы с дальнейшей внутримолекулярной циклизацией до 3-замещенного изомера пиразола **94a**, либо по β-углероду тройной связи с дальнейшим переходом в 5-замещенный изомер **94b** [43] (Рисунок 34).

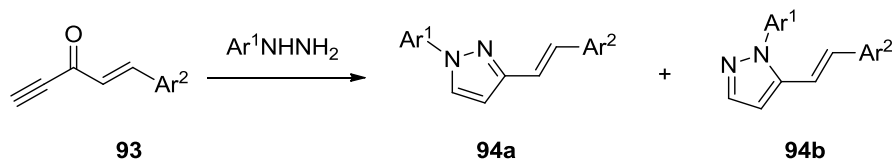


Рисунок 34 – Влияние заместителя на конце двойной связи на региоселективность циклизации

Таблица 6 – Соотношение образующихся изомеров в зависимости от радикалов

Ar ²	Ar ¹	Выходы пиразолов, %	
		94a	94b
Ph	4-O ₂ NC ₆ H ₄	30	46
4-MeOC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	38	23
4-MeOC ₆ H ₄	4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₄	33	23
4-MeOC ₆ H ₄	4-MeSO ₂ C ₆ H ₄	47	10
4-MeSC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	26	34
4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	45	0

Наличие заместителей на концах обеих кратных связей ведет к образованию продуктов циклизации по двойной связи, подобно не замещенным кросс-сопряженным енинонам [44] (Рисунок 35).

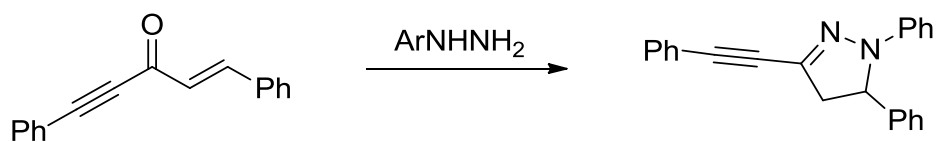


Рисунок 35 – Реакция енинона с равноценными заместителями с гидразином

Заместитель у гидразина так же способен оказать влияние на путь проведения реакции. В статье [45] описана реакция с ацетогидразином, которая происходит с образованием продукта первичного нуклеофильного присоединения по кетоэтильному фрагменту (Рисунок 36).

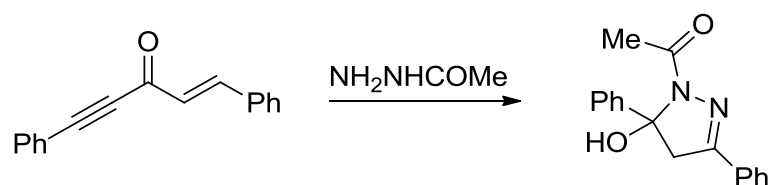


Рисунок 36 – Влияние заместителя у гидразина на циклизацию

Вывод по разделу

Анализ литературы показал, что сопряженные с ненасыщенной связью альдегиды или кетоны вступают в реакцию циклоконденсации с гидразинами. Заместители на β -углеродах двойных связей и условия проведения реакции способны координально влиять на путь и скорость проведения реакции, в результате чего реакция способна остановиться на стадии образования гидразона или совершить дальнейшую циклизацию до пятичленного диазгетероцикла (пиразолина или пиразола). В случае же кросс-сопряженных енинонов, когда ненасыщенные связи равноценны по заместителям, двойная связь является более предпочтительным реакционным центром для внутримолекулярной циклизации.

2. Результаты и их обсуждения

Как указано в источниках [41, 42, 44], двойная связь кросс-сопряженных енинонов является предпочтительным реакционным центром для циклизации с замещенными гидразинами. Между тем, представляется закономерным влияние электронной природы заместителей в положении 1 и 5 на направление циклизации. Мы предположили, что введение π -донорного заместителя у β -положения двойной C=C связи должно привести к ее дезактивации, и соответственно к образованию производных пиразолов. Такое течение реакции представлено на примере 1-(5-бромфураун-2-ил)-5-фенилпент-1-ен-4-ин-3-она (Рисунок 37).

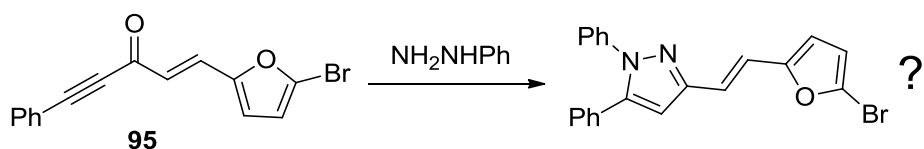
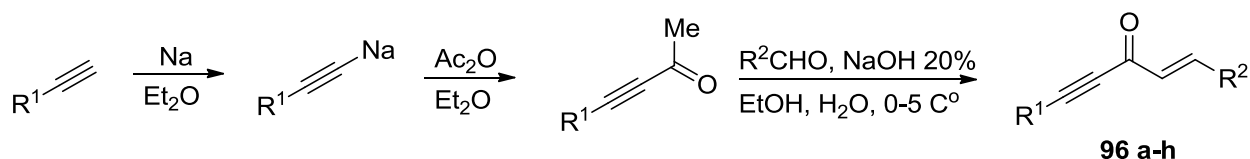


Рисунок 37 – Предполагаемый путь реакции циклизации енинона с π -избыточным заместителем

Для подтверждения этого предположения необходимо было получить серию исходных кросс сопряженных енинонов с различными заместителями, изучить их реакцию с арилгидразинами. Большой интерес представляет введение фрагментов π -избыточных гетероциклов: фуран, бензофуран, тиофен. В случае если циклизация будет идти с участием тройной связи, такой синтез приведет к 1,2-дигетарилэтэнам которые обладают ценными фотофизическими свойствами [46].

2.1 Синтез исходных соединений

Исходные кросс-сопряженные винилацетиленовые **96a-h** кетоны получали в результате конденсации соответствующих гетарилбутинонов и арилкарбальдегидов по Кляйзену-Шмидту в присутствии раствора NaOH. Синтез гетарилбутинонов проводили по известной методике, описанной в статьях [47,48] (Рисунок 38).

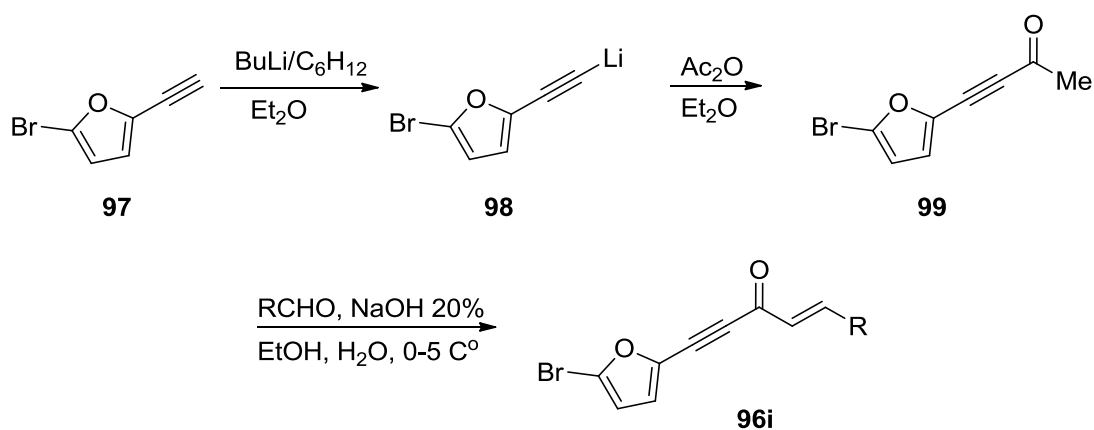


96: R¹ = Ph, R² = 2-фурил (**a**); R¹ = Ph, R² = 5-метилфуран-2-ил (**b**); R¹ = Ph, R² = 5-бромфуран-2-ил (**c**); R¹ = Ph, R² = 2-тиофенил (**d**); R¹ = 4-МеС₆Н₄, R² = 5-бромфуран-2-ил (**e**); R¹ = Ph, R² = 3-тиофенил (**f**); R¹ = Ph, R² = 2-бензофурил (**g**); R¹ = R² = Ph (**h**).

Рисунок 38 – Синтез исходных диарилзамещенных кросс-сопряженных енинонов

Синтезированные кросс-сопряженные ениноны являются *E*-изомерами.

Изображенный на схеме 38 способ получения бутинона оказался не подходящим для синтеза, используемого в нашей работе промежуточного бромфурилбутинона **96i**, в связи с тем, что бромфурилацетилен **97** не реагирует с натрием. В работе [49] решением для данной проблемы представлено получение и использование литийорганического промежуточного соединения **98** (Рисунок 39). Строение полученного (*E*)-1,5-бис(5-бромфуран-2-ил)пент-1-ен-4-ин-3-она **96i** доказывается спектральными характеристиками.



R = 5-бромфуран-2-ил

Рисунок 39 – Синтез (E)-1,5-бис(5-бромфуран-2-ил)пент-1-ен-4-ин-3-она

В ИК спектре данного соединения наблюдаются характерные полосы валентных колебаний двойной связи (при 1666 см^{-1}) и тройной связи (при 2189 см^{-1}) (рисунок 40).

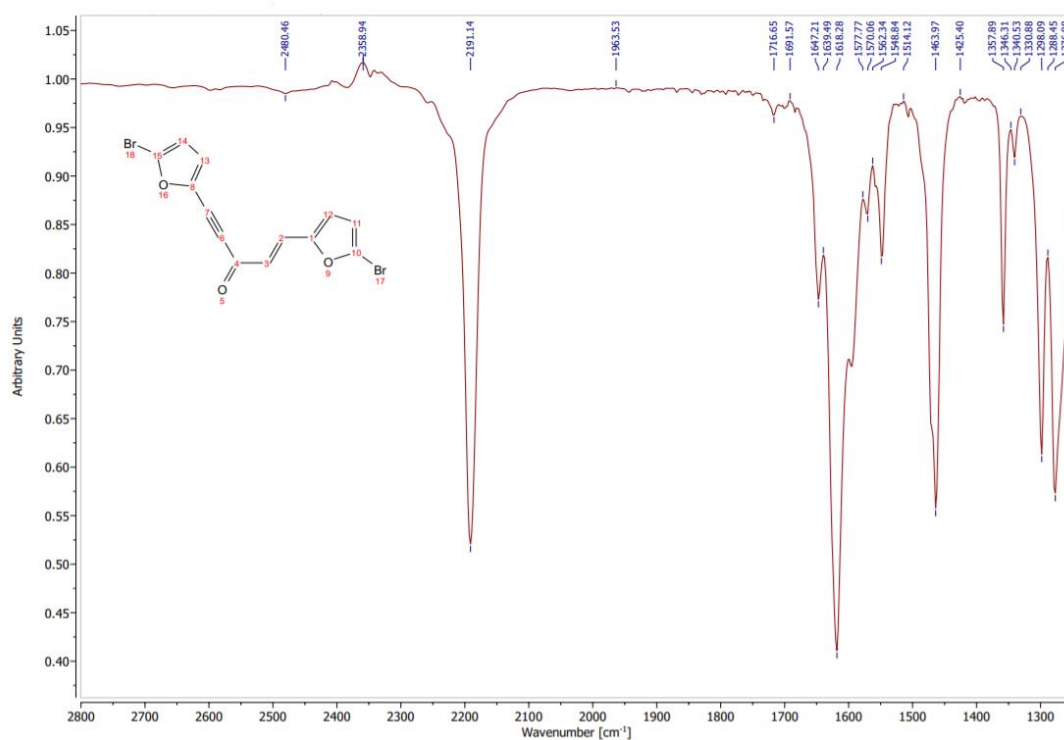


Рисунок 40. ИК-спектр (E)-1,5-бис(5-бромфуран-2-ил)пент-1-ен-4-ин-3-она 96i

Винилацетиленовый кетон со стерически незатрудненной двойной связью **100** получали по методике, описанной в работе [50] (Рисунок 41).

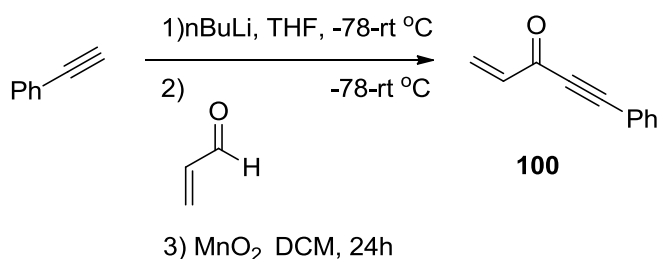


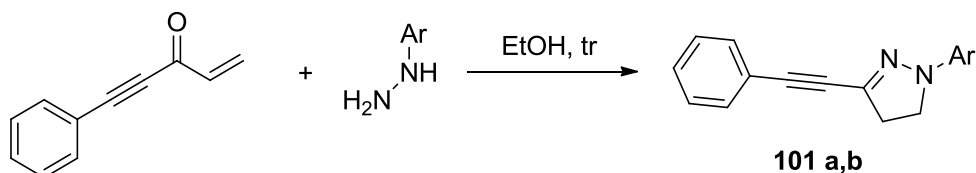
Рисунок 41 – Синтеза кросс-сопряженного енинона со стерически незатрудненной двойной связью

2.2 Синтез 1-арил-3-фенилэтинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразола.

Литературные сведения о реакции арилгидразинов с кросс-сопряженными енинонами неоднозначны: например, пент-1-ен-4-ин-3-он [41] и 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-он [44] образуют продукты циклоконденсации по двойной связи (3-арилэтинилпиразолины), а 1-фенилпент-1-ен-4-ин-3-он – по тройной (3-арилэтинилпиразолы) [43]. Таким образом, наблюдается влияние заместителей на реакционную способность двойной и тройной связей кросс-сопряженных енинонов в реакции с арилгидразинами. К сожалению, в литературе отсутствуют сведения о взаимодействии арилгидразинов с кроссопряженными енинонами, имеющими стерически незатрудненную двойную связь. В связи с этим целью настоящей работы, представляющей собой продолжение исследования реакций синтеза азолов на основе сопряженных енинонов [41, 51], было выявление региохимических закономерностей циклоконденсации арилгидразинов с 5-фенилпент-1-ен-4-ин-3-оном-1.

Обнаружено, что взаимодействие пентенинона **100** с фенил- и *p*-толилгидразином протекает уже при комнатной температуре в этиловом

спирте (Рисунок 42). Как и следовало ожидать, циклоконденсация идет по двойной связи, с образованием 1-арил-3-фенилэтинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **101a,b**, которые выпадают из реакционной смеси в виде светло-желтых кристаллических осадков.



Ar: C₆H₅ (a), 4-CH₃C₆H₄ (b).

Рисунок 42 – Реакция кросс-сопряженного енинона со стерически незатрудненной двойной связью с гидразином

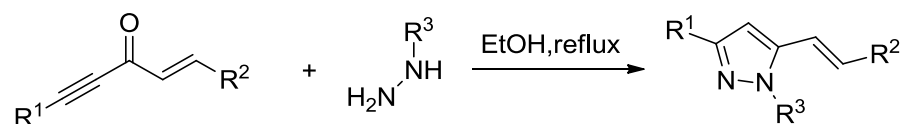
Структура полученных соединений надежно подтверждается их спектральными характеристиками. В области сильного поля спектров ЯМР ¹H имеется два характерных мультиплета, соответствующих протонам пиразолинового цикла. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **101 a,b** сигналы атомов углерода C5 и C4 цикла расположены в области 35–50 м.д., sp-гибридные атомы углерода – около 84 и 94 м.д.

2.3 Синтез 5-арилвинил-1,3-диарил-1*H*-пиразолов.

Для синтеза ряда производных 2-гетероарилвинильных пиразолов **102a-m**, нами была использована методика, описанная в статье [42] (Рисунок 43). Взятые навески енинонов **96a-i** и гидразинов **101a-d** кипятили при перемешивании на магнитной мешалке.

Полученные пиразолы представляют собой бесцветные, светло-желтые, светло-оранжевые и светло-коричневые кристаллические вещества. Их перекристаллизацию проводили в смеси растворителей EtOH–Me₂CO–H₂O.

Время кипячения варьировалось от взятых исходных кетонов. Выходы и время кипячения представлены в таблице (таблица 7).



96: $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2\text{-фурил}$ (**a**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 5\text{-метилфуран-2-ил}$ (**b**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 5\text{-бромфуран-2-ил}$ (**c**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2\text{-тиофенил}$ (**d**); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = 5\text{-бромфуран-2-ил}$ (**e**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 3\text{-тиофенил}$ (**f**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2\text{-бензофурил}$ (**g**); $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ (**h**);

$R^1 = 5\text{-бромфуран-2-ил}$, $R^2 = 5\text{-бромфуран-2-ил}$ (**i**)

102: $R^3 = \text{Ph}$ (**a**), $R^3 = 2\text{-пу}$ (**b**); $R^3 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**c**); $R^3 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**d**);

103: $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2\text{-фурил}$, $R^3 = \text{Ph}$ (**a**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2\text{-фурил}$, $R^3 = 2\text{-пу}$ (**b**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2\text{-фурил}$, $R^3 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**c**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 5\text{-метилфуран-2-ил}$, $R^3 = \text{Ph}$ (**d**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 5\text{-бромфуран-2-ил}$, $R^3 = \text{Ph}$ (**e**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 5\text{-бромфуран-2-ил}$, $R^3 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**f**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2\text{-тиофенил}$, $R^3 = \text{Ph}$ (**g**); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = 5\text{-бромфуран-2-ил}$, $R^3 = \text{Ph}$ (**h**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 3\text{-тиофенил}$, $R^3 = \text{Ph}$ (**i**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2\text{-бензофурил}$, $R^3 = \text{Ph}$ (**j**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2\text{-бензофурил}$, $R^3 = 2\text{-пу}$ (**k**); $R^1 = R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = 2\text{-пу}$ (**l**); $R^1 = 5\text{-бромфуран-2-ил}$, $R^2 = 5\text{-бромфуран-2-ил}$, $R^3 = \text{Ph}$ (**m**).

Рисунок 43 – Общая схема синтеза 5-арилвинил-1,3-диарил-1H-пиразолов

Таблица 7 – Условия и результаты реакции енинонов с гидразинами

Соединение	Время кипячения, ч.	Выход, %
103 a	4	59
103 b	4	88
103 c	2	81
103 d	4	65
103 e	2	73
103 f	2	81
103 g	4	76
103 h	2	78
103 i	3	66
103 j	2	88
103 k	1.5	91

Продолжение таблицы 7

Соединение	Время кипячения, ч.	Выход, %
103 l	3	51
103 m	1	80

По синтезированному ряду производных пиразолов были получены ЯМР (^1H , ^{13}C) и ИК спектры. Как и предполагалось π -избыточный заместитель в β -положении дезактивирует двойную связь кросс-сопряженного енинона, тем самым проводя реакцию по пути образования пиразола. Доказательством этого служит то, что в спектрах ^{13}C ЯМР отсутствуют сигналы в области менее 90 м.д., которые и соответствуют сигналам тройной связи (рисунок 44). В спектре ^1H ЯМР отсутствуют сигналы, лежащие менее 5 м.д., которые принадлежат сигналам тройной связи (рисунок 45). На ИК спектрах отсутствуют сигналы тройной связи (около 2220 см^{-1}) (рисунок 45).

Для определения полной картины влияния природы данных заместителей, нами была проведена реакция гидразина с кросс-сопряженным ениноном с двумя одинаковыми π -избыточными заместителями **96 i**. Исходя из полученных ЯМР (^{13}C и ^1H) и ИК спектров по продукту данной реакции было подтверждено образование пиразольного цикла. Спектральные характеристики аналогичны пиразолам с разными заместителями (отсутствие сигналов тройной связи) (рисунок 46, 47, 48).

Так же по экспериментальным данным было выявлено влияние пиридинового заместителя у гидразина. Как и в статье [44], нами был взят енинон содержащий два равноценных фенильных заместителя **96h**, но введен в реакцию не с фенилгидразином, а с 2-пиридинилгидразином. По теоретическим данным предполагалось образование пиразолинового цикла, но полученные ИК и ЯМР (^{13}C и ^1H) спектры показали отсутствие сигналов,

принадлежащих тройной (рис. 49, 50, 51). Данный результат показывает, что реакция циклизации произошла по пути получения пиразола.

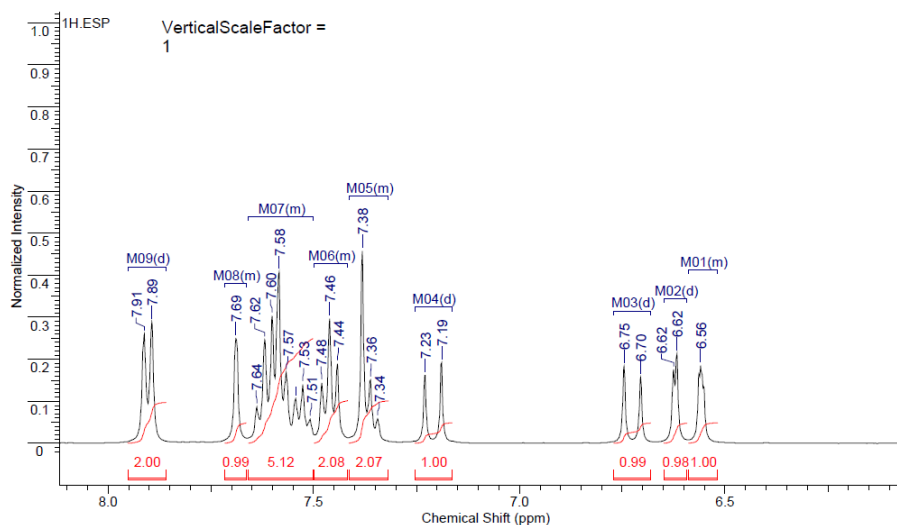


Рисунок 43 – Спектр ЯМР ^1H (E)-5-(2-(5-Брофуран-2-ил)винил)-1,3-дифенил-1H-пиразол (**103a**)

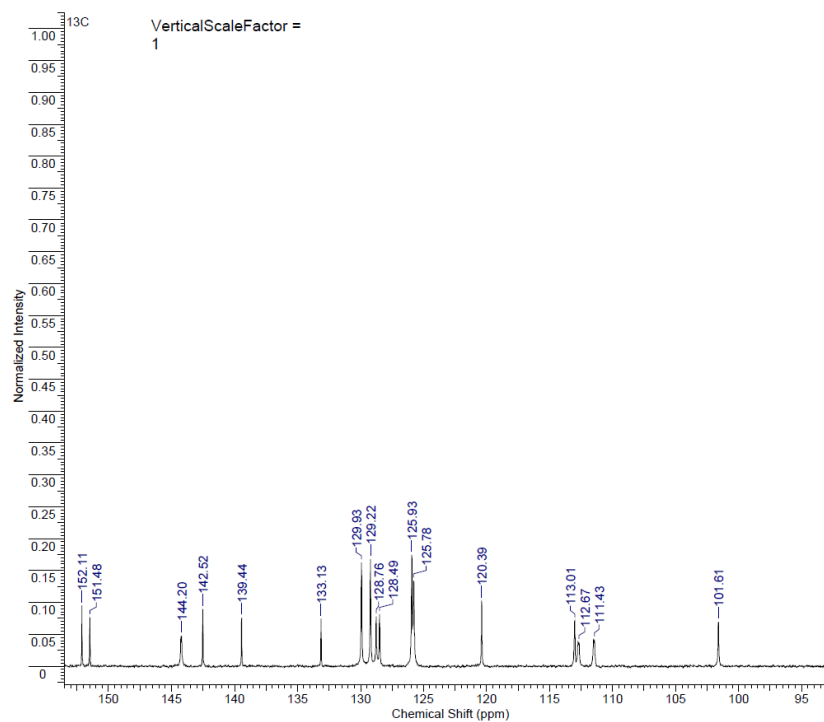


Рисунок 44 – Спектр ЯМР ^{13}C (E)-5-(2-(5-Брофуран-2-ил)винил)-1,3-дифенил-1H-пиразол (**103 a**)

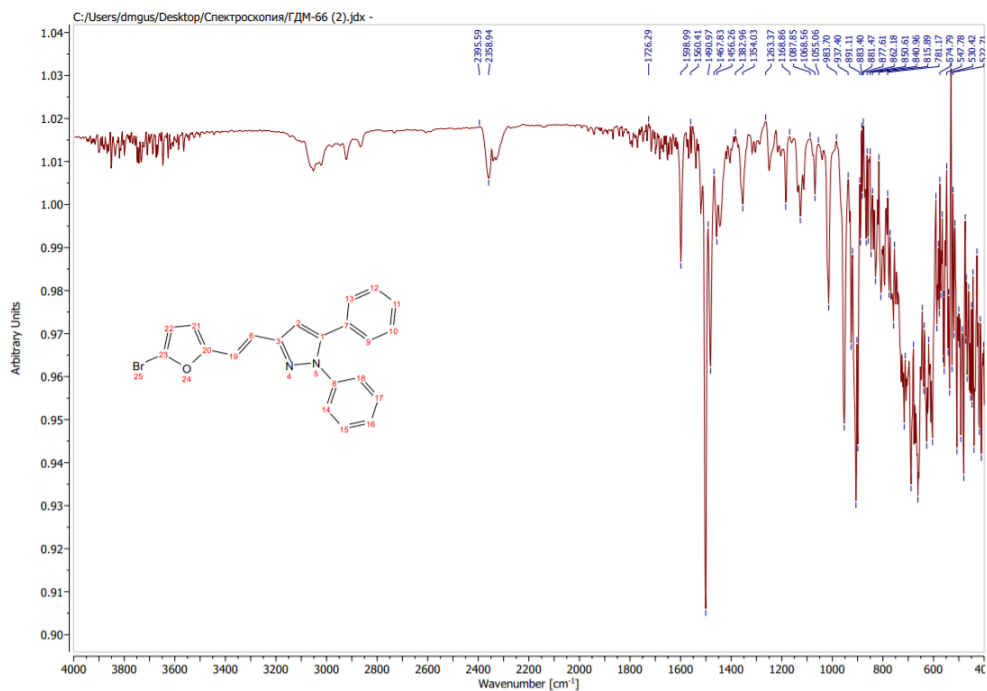


Рисунок 45 – ИК-спектр (Е)-5-(2-(5-Брофуран-2-ил)винил)-1,3-дифенил-1Н-пиразол (**103 а**)

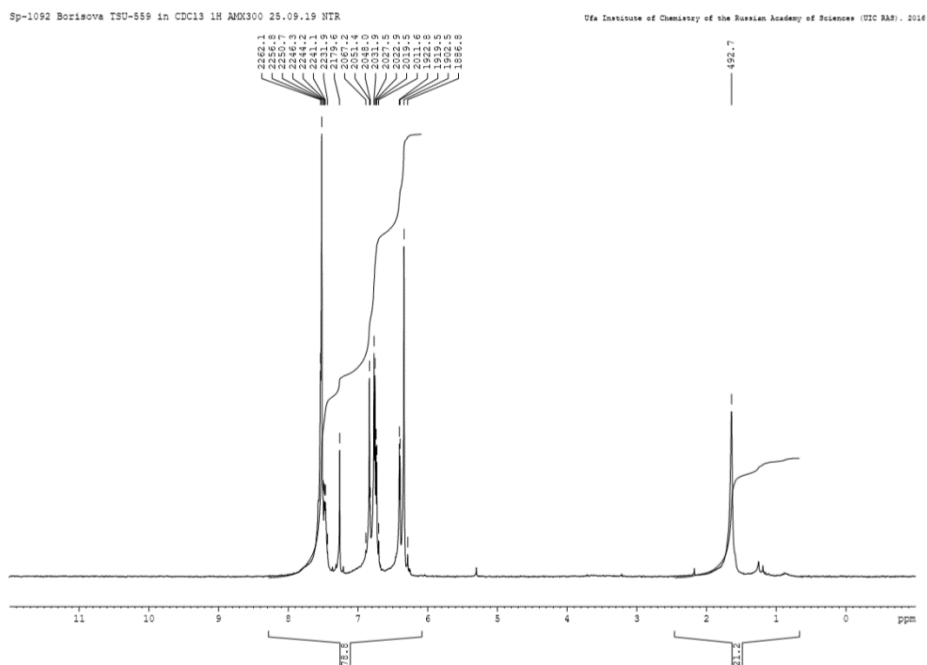


Рисунок 46 – Спектр ЯМР ¹H (Е)-3-(5-Брофуран-2-ил)-5-(2-(5-бромфуран-2-ил)винил)-1-фенил-1Н-пиразол (**103m**)

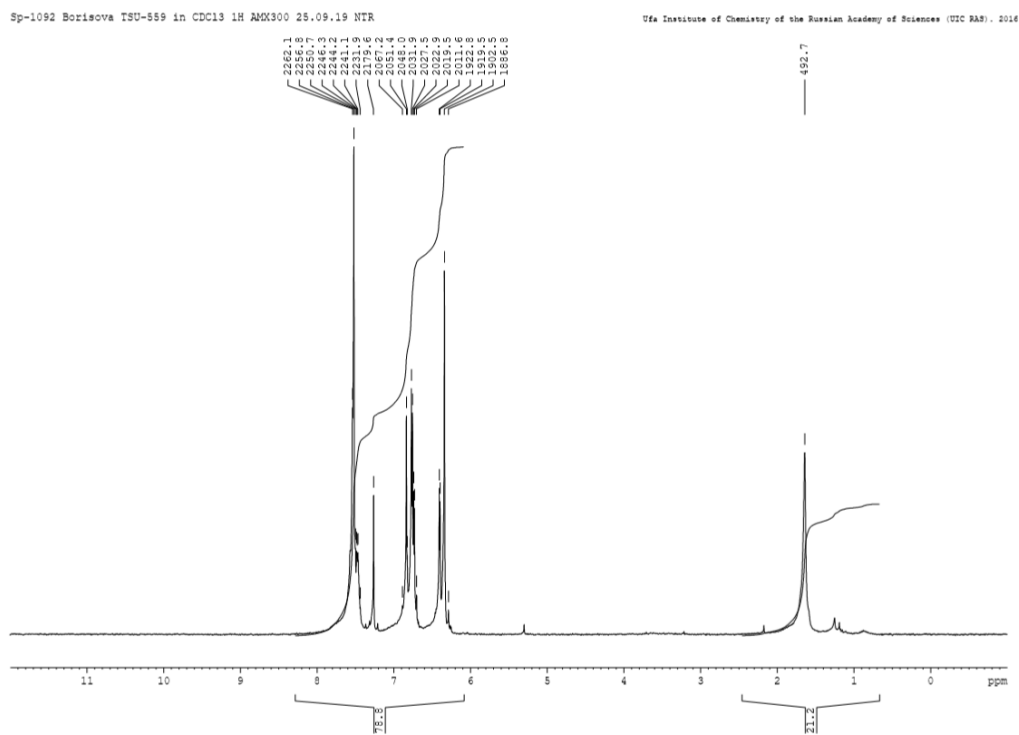


Рисунок 47 – Спектр ЯМР ^{13}C (E)-3-(5-Брофуран-2-ил)-5-(2-(5-бромфуран-2-ил)винил)-1-фенил-1Н-пиразол (**103m**)

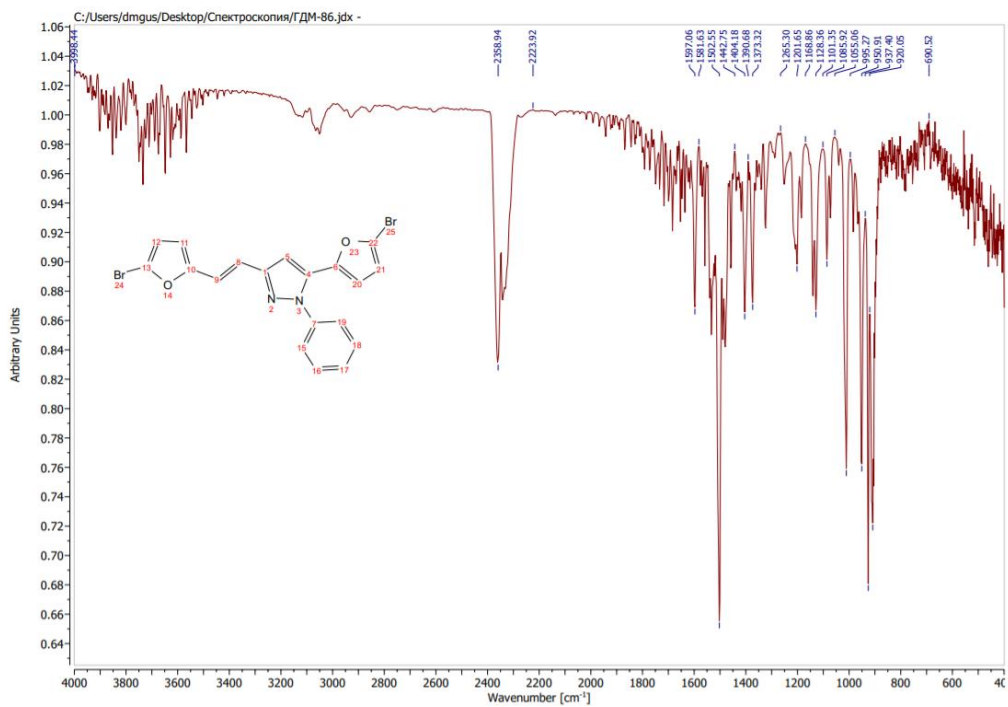


Рисунок 48 – ИК-спектр (E)-3-(5-Брофуран-2-ил)-5-(2-(5-бромфуран-2-ил)винил)-1-фенил-1Н-пиразол (**103m**)

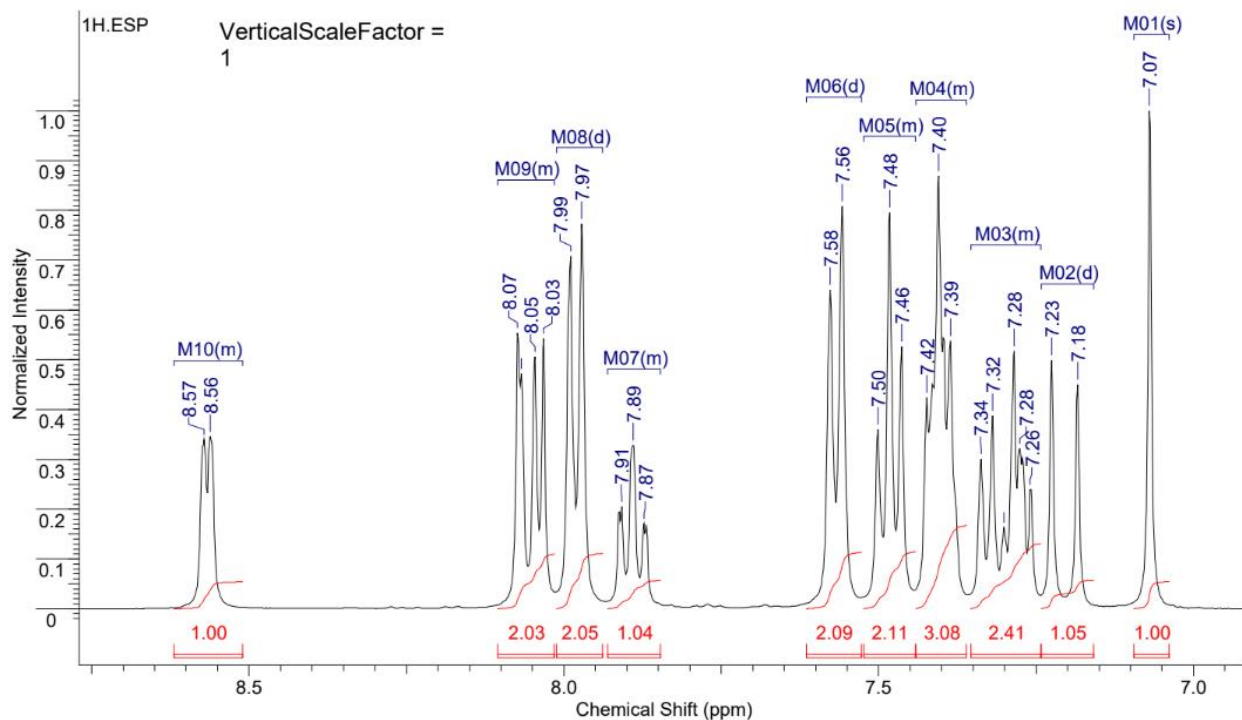


Рисунок 49. Спектр ЯМР ^1H (E)-2-(3-фенил-5-сирил-1H-пиразол-1-ил)пиридин (**103I**)

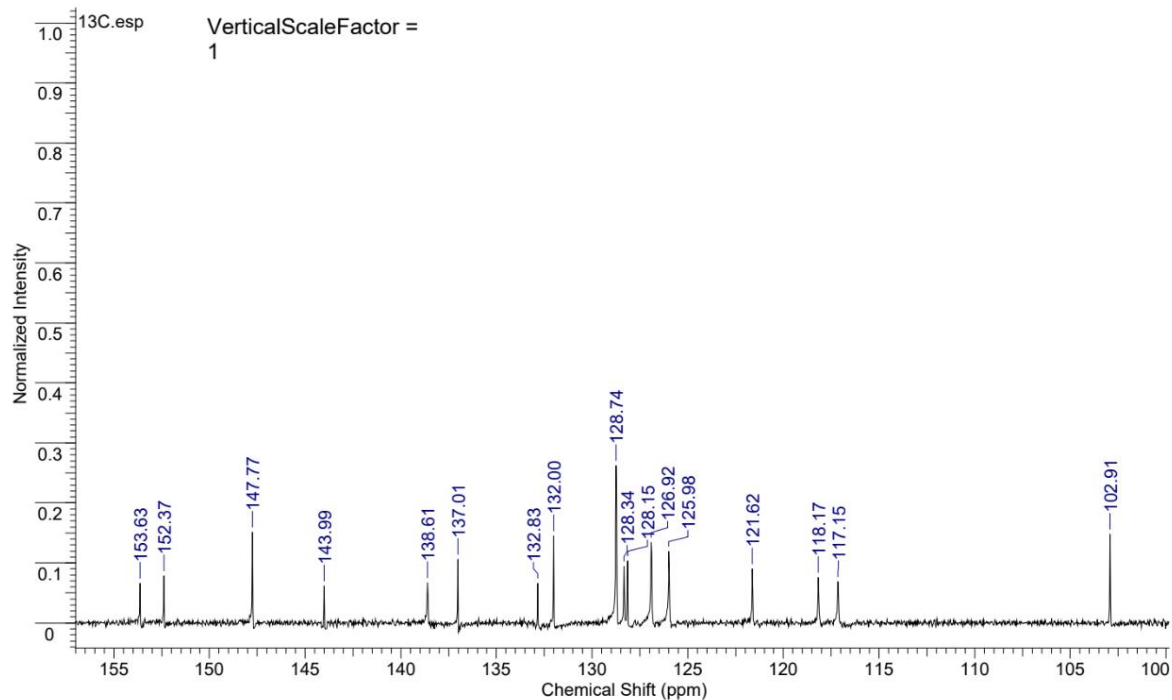


Рисунок 50. Спектр ЯМР ^{13}C (E)-2-(3-фенил-5-сирил-1H-пиразол-1-ил)пиридин (**103I**)

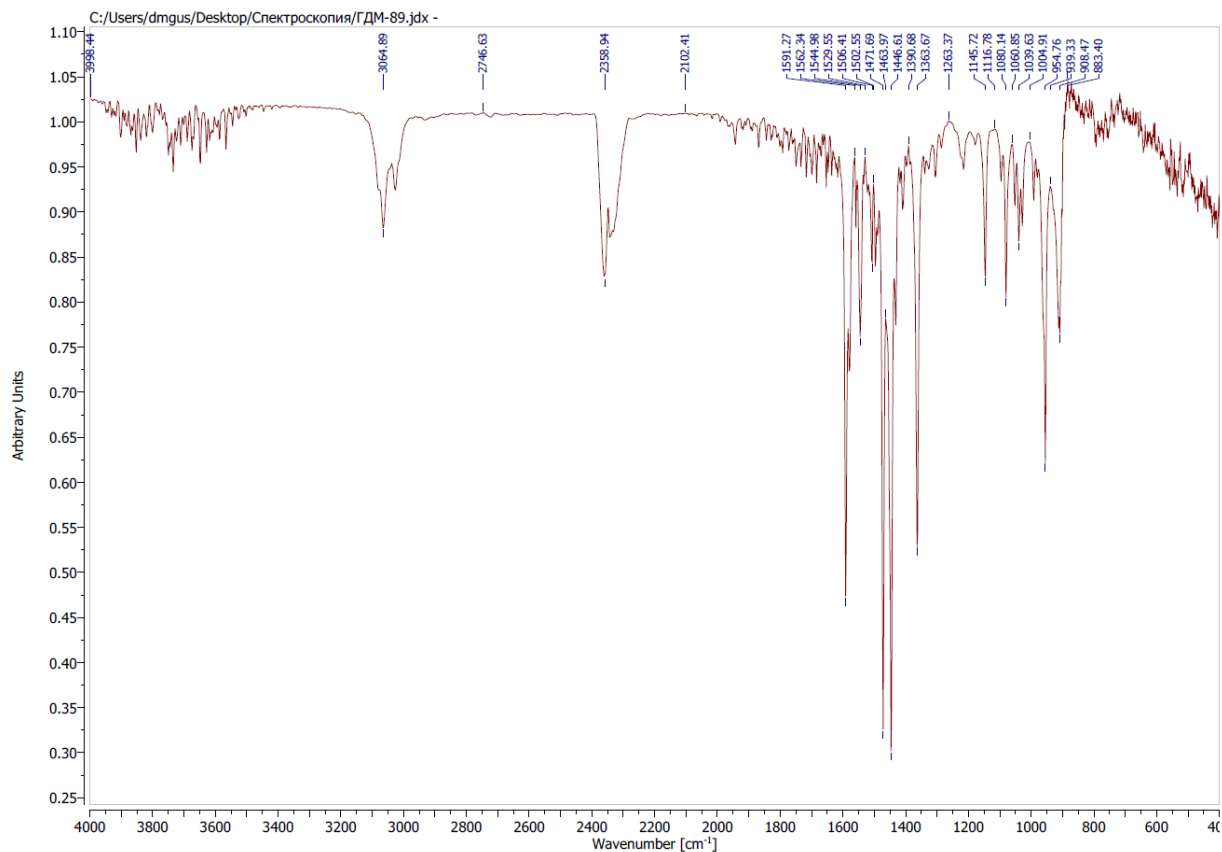


Рисунок 51. ИК-спектр Спектр ЯМР ^1H (E)-2-(3-фенил-5-сирил-1H-пиразол-1-ил)пиридин (103I)

2.4 Фотофизические свойства 5-арилвинил-1,3-диарил-1H-пиразолов

Были получены спектрально-флуоресцентные характеристики производных пиразолов. Этиловый спирт использовался в качестве растворителя и раствора для построения базовой линии. Благодаря своей структуре, включающей в себя систему сопряженных двойных связей, распределенных по всей молекуле, растворы полученных соединений обладают ярко выраженной флуоресценцией. На рисунке (рисунок 52) представлены спектры поглощения и испускания для каждого из полученных соединений. Спектральные характеристики представлены в таблице (таблица 4).

Таблица 8 – Фотофизические характеристики синтезированных пиразолов.

Соединение	$\lambda_{\text{abs, нм}}$	$\epsilon \cdot 10^4$	$\lambda_{\text{em, нм}}$	$\nu_{\text{ss, нм}}$
103 b	320	1.31	388	68
103 d	327	2.37	332	5
103 g	324	2.37	332	8
103 h	330	2.19	333	3
103 m	322	3.59	380	58
103 j	340	3.96	391	51
103 k	342	3.84	401	59
103 i	297	3.06	336	39
103 l	289	2.54	372	83

Для определения самого сильного флуорофора, спектры испускания снимались при одинаковой концентрации ($8 \cdot 10^{-6}$) (таблица 10).

Вывод по разделу: как и предполагалось π -избыточный заместитель дезактивирует двойную связь кросс-сопряженного енинона, что ведет реакцию по пути образования пиразольного цикла. Так же исходя из спектральных характеристик, енинон с двумя равноценными π -избыточными заместителями реагирует с фенилгирдазином по пути формирования пиразола. Аналогичный результат показала реакция пиридинилгидразина с дифенил-замещенным кросс-сопряженным ениноном. Указанный из литературных данных результат, в котором при равноценных заместителях более предпочтительной является двойная связь, но результат этого эксперимента показал, что тройная связь будет более предпочтительным реакционным центром. Следует сделать вывод о томб что пиридиновый заместитель гидразина смещает селективность в сторону образования пиразола.

Ряд синтезированных производных пиразолов обладает флуоресценцией. Наибольшую интенсивность показали пиразолы **103j** и **103k**, имеющие бензофурильный заместитель. Визуально цвет их флуоресценции характеризуется синим свечением. (E)-1,3-Дифенил-5-(2-(тиофенил-3-ил)винил)-1*H*-пиразол так же обладает ярко-выраженной флуоресценцией при меньшей интенсивности.

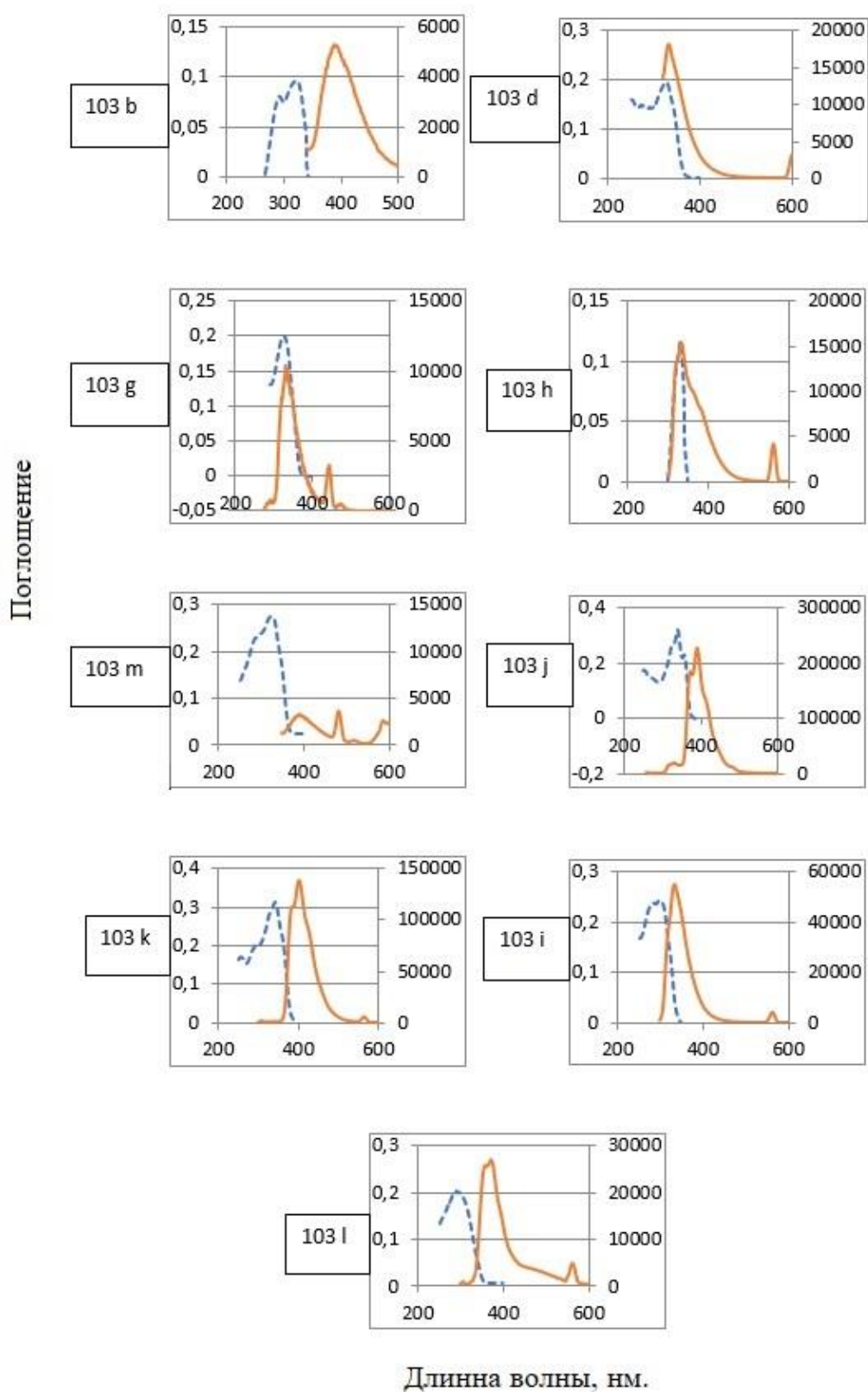


Рисунок 52 – Спектры поглощения и испускания производных 5-арилвинил-1,3-диарил-1*H*-пиразолов

3. Техническая часть

3.1 Описание процесса

Из число синтезированных соединений, на основании полученных спектров флуоресценции был выбран (Е)-3-(5-Брофуран-2-ил)-5-(2-(5-бромфуран-2-ил)винил)-1-фенил-1Н-пиразол, как наиболее интенсивный флуорофор. Исходя из данных экспериментальных лабораторных испытаний технология синтеза этого соединения будет включать два основных этапа технологического процесса. Первый этап – получение исходного винилацетиленового кетона с помощью щелочной конденсации Кляйзена-Шмидта 2-формилбензофурана и фенилбутинона.

Таблица 8 – Технологическая карта синтеза 1,5-Диарил-1-пентен-4-ин-3-онов.

№	Наименование операции	Температурный режим, °С
1	Загрузка 4-фенил-3-ин-2-она	20-25
2	Загрузка фурилкарбальдегида	20-25
3	Дозировка этилового спирта при перемешивании	20-25
4	Охлаждение смеси до 0-5°С	0-5
5	Дозировка первой порции NaOH 20%	0-5
7	Выдержка 30-60 мин.	0-5
8	Дозировка первой порции NaOH 20%	0-5
9	Выдержка 120 мин.	0-5
10	Фильтрование образовавшегося осадка	20-25

Второй этап – реакция циклоконденсации полученного кетона с фенилгидразином в кипящем этиловом спирте кипячении при перемешивании. Готовый продукт выпадает в осадок и нуждается в очистке путем перекристаллизации в этиловом спирте в смеси с ацетоном и добавлением воды.

Таблица 9 – Технологическая карта синтеза 5-арилвинил-1,3-диарил-1*H*-пиразолов.

№	Наименование операции	Температурный режим
1	Загрузка кетона	20-25
2	Растворение в спирте	20-25
3	Загрузка гидразина	20-25
4	Кипячение в течение 120 мин при перемешивании	80-90
5	Охлаждение реакционной смеси при перемешивании	80-90
6	Перемешивание в течение 15 мин	20-25
7	Фильтрование осадка	20-25
8	Промывка осадка охлажденным EtOH	20-25

Принципиальна технологическая схема получения 5-арилвинил-1,3-диарил-1*H*-пиразолов представлена на схеме (рисунок 53). Данный технологический вариант универсален и подходит для синтеза всех полученных таким образом соединений.

В реакторе **5** осуществляется получение исходного (Е)-1-(бензофуран-2-ил)-5-фенилпент-1-ен-4-ин-3-она **96g** из 4-фенилбут-3-ин-2-она и 2-формилбензофурана в температурном режиме 0-5 °С в водно-спиртовой среде. Из реактора **5** смесь поступает на фильтр **6** и промывается маточным раствором до полного удаления осадка.

После фильтрации кетон поступает на перекристаллизацию в кристаллизатор **8**, в котором растворяется в нагретой водно-спиртовой среде, после чего поступает на фильтр **9**, для отделения непрореагировавших продуктов. После отделения непрореагировавших продуктов, насыщенный раствор кетона поступает в кристаллизатор **10**, в котором при охлаждении и перемешивании выделяется соответствующий кетон. Затем получивший осадок проходит очистку и осушку в аппаратах **11** и **12**. Отработанный растворитель скапливается в емкости **13** и отправляется на регенерацию.

Получение продукта **103j** происходит в реакторе **21** в этиловом спирте при постоянном перемешивании и кипячении до выпадения осадка. Далее реакцию смесь охлаждают и продолжают перемешивать в течении 15 мин. Осадок попадает на фильтр **23** и промывается маточным раствором до удаления осадка. После промывки маточным раствором, для очистки с минимальными потерями продукта, промывают EtOH из мерника **22**, который предварительно охладили ниже 0 °С.

Полученный пиразол выгружается в аппарат **25** для перекристаллизации. При перемешивании осадок растворяют в смеси этанола, ацетона и воды. Горячий раствор через фильтр **26** поступает в кристаллизатор **27**, где происходит постепенное охлаждение и выпадение готового пиразола. Осадок отделяют в аппарате **28**, и после сушат на воздухе в сушилке **29**.

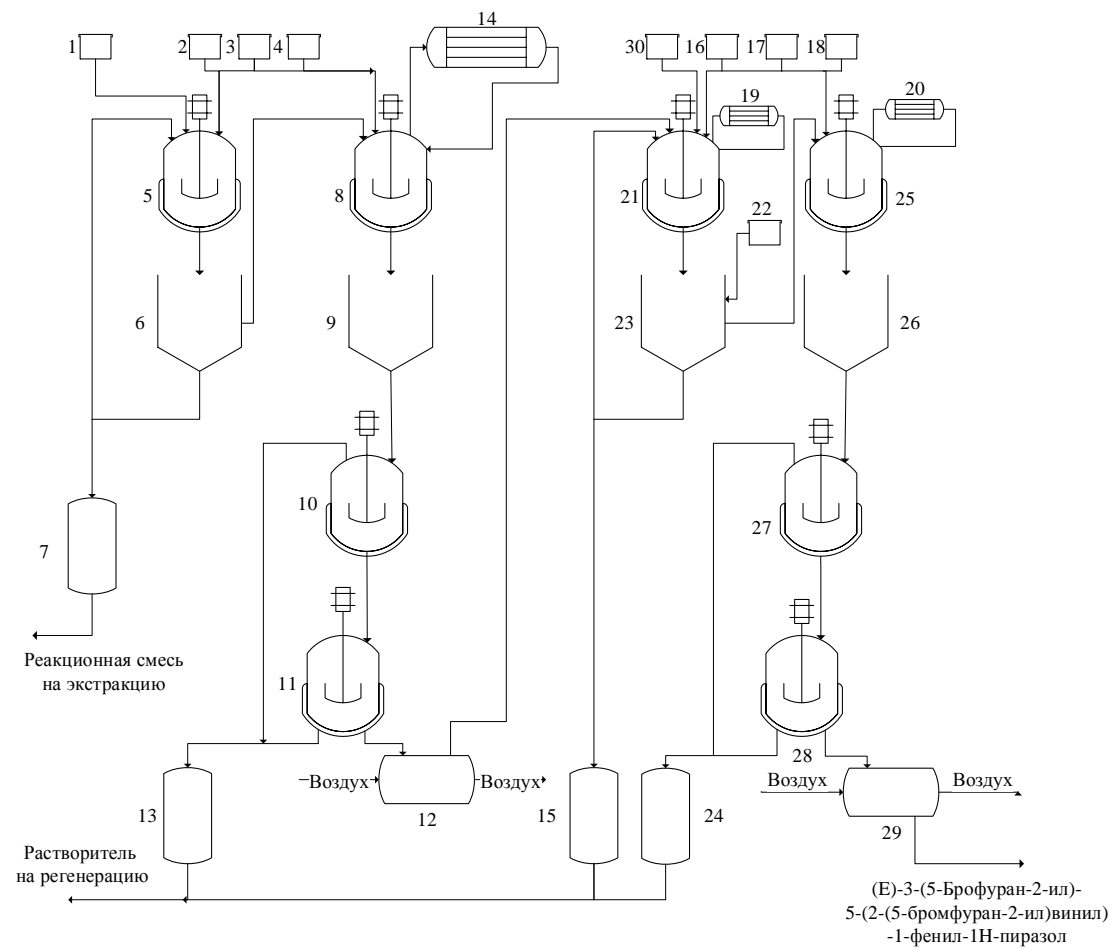


Рисунок 53 – Принципиальная технологическая схема получения производных пиразолов: 1,2,3,4,16,17,18,22,30 – мерники; 14, 19, 20 – конденсаторы; 5,21 – реакторы; 8, 10, 25, 27 – кристаллизаторы; 6, 9, 23, 26 – фильтры; 12, 29 – сушилки; 11, 28 – центрифуги;

3.2 Характеристики используемого сырья

4-Фенилбут-3-ин-2-он ($C_{10}H_8O$) – прозрачная жидкость с резким запахом. Производство Acros Organics. Ткип – 75-76 °С (0.8 mmHg), ρ – 0.990 г/см³, – 1.574. Сильный лакриматор.

2-Формилбензофуран ($C_9H_6O_2$)- Бесцветная жидкость, ρ – 1.21 г/см³, Ткип – 135 °С (18 mmHg). Производство Acros Organics.

Фенилгидарзин ($C_6H_8N_2$) – Жидкость желтого цвета. Производство Acros Organics. Ткип – 243 °С, ρ – 1.0986 г/см³

Технический этиловый спирт по ГОСТ 17299-78.

Гидроксид натрия 20% (NaOH) – раствор готовится производством, плотность готового раствора – 1.214-1.224 г/см³. Не горюч и невзрывоопасен. При попадании на кожу и слизистые оболочки, особенно глаза, вызывает химические ожоги. ПДК 0.5 мг/м³, класс опасности 2.

Вывод по разделу

Разработана принципиальная схема получения флуоресцентных 5-арилвинил-1,3-диарил-1*H*-пиразолов.

4. Испытание флуоресцентных 5-арилвинил-1,3-диарил-1H-пиразолов в качестве пенетрантов для люминесцентной дефектоскопии

Люминесцентная дефектоскопия является одним из подвидов метода для определения наличия дефектов в рабочих поверхностях (металлические поверхности, сварочные швы и тд.), известного как капиллярный метод. Общий принцип работы такого способа заключается в капиллярном проникновении детектирующего вещества (пенетранта) в мельчайшие дефекты поверхности и с последующим его детектированием. Капиллярный метод делится на подвиды в зависимости от взятого детектируемого вещества (пенетранта). Данный способ является эффективным не только в связи с легкостью его проведения, но и то, что он относится к неразрушающим методам анализа, а также высокая чувствительность в зависимости от взятого пенетранта. При использовании флуоресцентного пенетранта, в качестве детектора выступает ультрафиолетовое излучение [52].

Для испытания на возможность использования пиразолов как пенетранты для капиллярного метода, нами были выбраны соединения **103 d**, **h**, **j**, **k**, **l i** исходя из данных по интенсивности указанных в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнение интенсивностей флуоресценции

Соединение	λ_{em} , нм	Интенсивность, отн. ед.
103 b	388	5266
103 d	332	18173
103 g	332	10406
103 h	333	15306
103 m	297	14585
103 j	391	225973
103 k	401	138982
103 i	336	54995
103 l	372	27181

Порядок проведения испытания:

1. Навеску соответствующего пиразола растворили в этиловом спирте.
2. Нанесли раствор на металлическую поверхность, содержащую микродефекты.
3. С помощью УФ-лампы проявляли наличие синтезированных соединений в дефектах поверхности.

Результаты испытаний представлены на рисунках (рисунок 54, 55, 56, 57, 58).

Для более наглядного представления об идентифицировании дефектов поверхности, на рисунке 14 показан параллельный опыт детектирования без использования флуоресцентного пиразола, на котором дефект почти не дает сигнала при УФ-облучении, относительно использованного в данном случае пиразола.

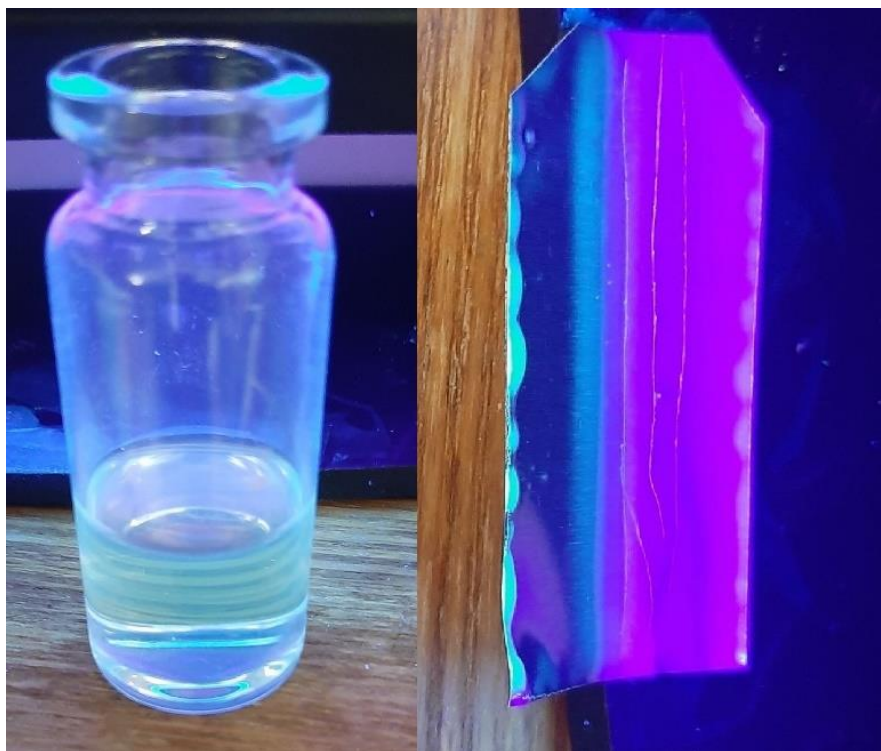


Рисунок 54 – Испытание (Е)-5-(2-(5-Метилфуран-2-ил)винил)-1,3-дифенил-1Н-пиразол **103d** во флуоресцентной дефектоскопии



Рисунок 55 – Испытание (E)-5-(2-(Бензофуран-2-ил)винил)-1,3-дифенил-1H-пиразол **103j** во флуоресцентной дефектоскопии

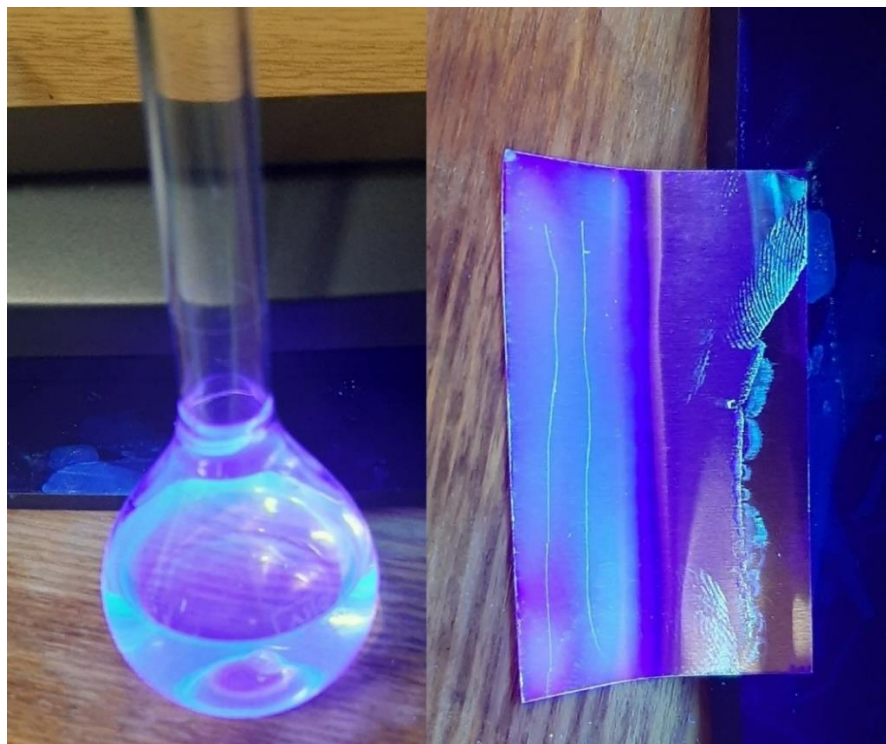


Рисунок 56 – Испытание (E)-2-(5-(2-(бензофуран-2-ил)винил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиридин **103k** во флуоресцентной дефектоскопии

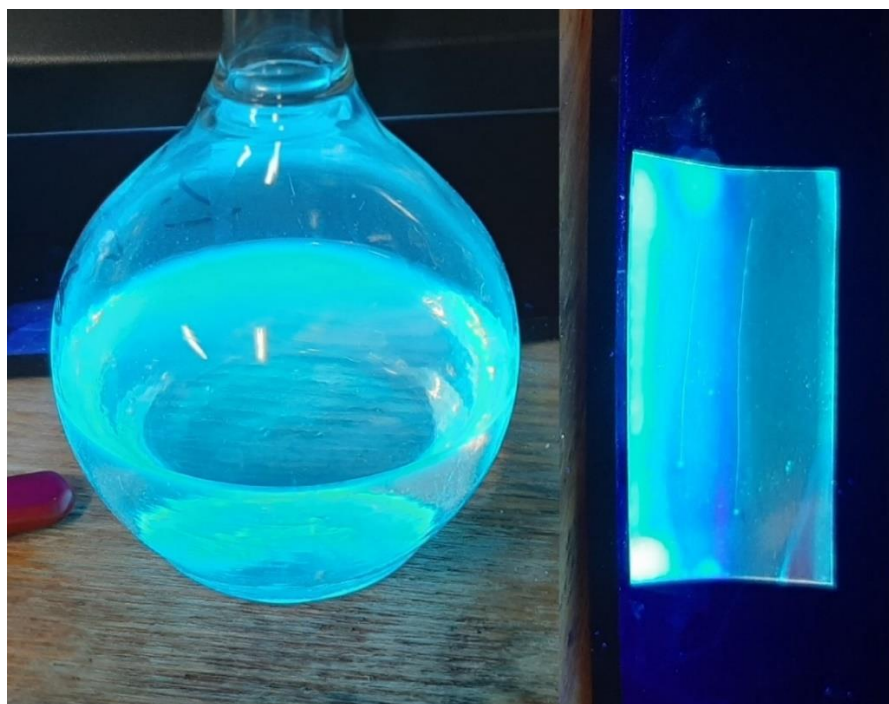


Рисунок 57 – Испытание (E)-1,3-Дифенил-5-(2-(тиофенил-3-ил)винил)-1H-пиразол **103i** во флуоресцентной дефектоскопии.



Рисунок 58 – Испытание (Е)-2-(3-фенил-5-стирил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин **103i** во флуоресцентной дефектоскопии

Вывод по разделу

При визуальной оценки дефектов на металлических поверхностях, под УФ-излучением, наиболее резкие переходы во флуоресценции показали пиразолы **103d**, **103j**, **103k**, **103i**. Исходя из экспериментально полученных результатов можно сделать вывод о том, что данные пиразолы могут использоваться в люминесцентной дефектоскопии.

5. Экспериментальная часть

Общие экспериментальные методы. Все реагенты и растворители использовались из коммерчески доступных или очищались в соответствии со стандартными процедурами, если это было необходимо. Тонкослойная хроматография проводилась с использованием коммерческих пластин с силикагелем Sorbfil (подвижная фаза состояла из растворителей этилацетат-гексан), пластины проявлялись с помощью камеры с парами йода. Точки плавления веществ измерялись в открытых капиллярах и не корректировались.

Спектры ЯМР растворов соединений в CDCl_3 или DMCO-d_6 регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 400 при 400 и 101 МГц для ЯМР ^1H и ^{13}C соответственно при 25°C . Использовали тетраметилсилан в качестве внутреннего стандарта. ИК спектры соединений в растворе CHCl_3 снимали на Фурье-спектрометре ФСМ-1201 в диапазоне $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были получены с помощью ESI-QTOF или MALDI анализа. Ультрафиолетовые спектры поглощения растворов пиразолов в этаноле были получены на спектрофотометре UNICO-2100 в кварцевых кюветах. Спектры флуоресценции измеряли на приборе Shimadzu RF-6000 в диапазоне $300\text{--}650\text{ нм}$ с использованием кварцевых кювет с длиной пути 1 см и спектральной щелью монохроматора 5 нм . Интенсивность флуоресценции всех продуктов определяли для растворов одинаковой концентрации ($8.0 \times 10^{-6}\text{ М}$).

Исходные 1,5-дизамещенные пент-2-ен-4-ин-3-оны 96a-i.

Ениноны **96 a-h** получены в результате конденсации 4-арил-3-ин-2-онов с ароматическими и гетероароматическими альдегидами в присутствии NaOH по известной методике [47, 48, 53]. Ениноны **96a, c, d** описаны в работах [47, 48, 53].

(*E*)-1-(5-Метилфуран-2-ил)-5-фенилпент-1-ен-4-ин-3-он (**96b**). Желтые иглы; выход: 76%; т.пл. $64\text{--}65^\circ\text{C}$ ($\text{EtOH-H}_2\text{O}$); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ

7.67–7.62 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 15.6$ Гц, 1H), 7.51–7.43 (m, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 6.75–6.66 (m, 2H), 6.18 (d, $J = 3.3$ Гц, 1H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 177.6, 157.1, 149.3, 133.9, 132.9, 130.4, 128.6, 124.4, 120.4, 119.2, 109.9, 90.8, 86.8, 14.0; ИК (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 2112 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1614 ($\text{C}=\text{O}$); Вычислено (%) $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2$: С, 81.34; Н, 5.12. Найдено (%): С, 81.23; Н, 5.16.

(E)-1-(5-Бромфуран-2-ил)-5-(*p*-толил)пент-1-ен-4-ин-3-он (**96e**).

Желтые иглы; выход: 89%; т.пл. 123–124 °С ($\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.55–7.50 (m, 3H), 7.28–7.22 (m, 2H), 7.80–7.70 (m, 2H), 6.49 (d, $J = 3.5$ Гц, 1H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 177.3, 152.6, 141.4, 133.0, 131.8, 129.5, 126.9, 126.3, 118.7, 117.0, 114.8, 92.1, 86.6, 21.8; Вычислено (%) $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$: С, 60.98; Н, 3.52. Найдено (%): С, 60.75; Н, 3.66.

(E)-5-Фенил-1-(тиофен-3-ил)-пент-1-ен-4-ин-3-он (**96f**). Светло-желтые иглы; выход: 93%; т.пл. 97–98 °С ($\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.92 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H); 7.71–7.63 (m, 3H), 7.52–7.34 (m, 5H), 6.72 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 178.4, 141.5, 137.4, 132.9, 130.6, 129.9, 128.7, 128.4, 127.4, 125.4, 120.3, 91.4, 86.6; ИК (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 2214 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1624 ($\text{C}=\text{O}$); Вычислено (%) $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{OS}$: С, 75.60; Н, 4.23. Найдено (%): С, 75.63; Н, 4.19.

(E)-1-(бензофуран-2-ил)-5-фенилпент-1-ен-4-ин-3-он (**96g**). Желтые иглы; выход: 75%; mp 127–128 °С ($\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.76 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.71–7.67 (m, 2H), 7.66–7.62 (m, 1H), 7.57–7.51 (m, 2H), 7.50–7.45 (m, 2H), 7.44–7.39 (m, 1H), 7.34–7.25 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ nnn; ИК (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 177.3, 156.0, 152.0, 133.6, 133.0, 130.7, 128.7, 128.5, 127.4, 127.2, 123.6, 122.0, 120.1, 113.3, 111.6, 91.7, 86.9; ИК (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 2212 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1626 ($\text{C}=\text{O}$); Вычислено $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_2$: С, 83.81; Н, 4.44. Найдено: С, 83.74; Н, 4.49.

(E)-1,5-Бис(5-бромфуран-2-ил)пент-1-ен-4-ин-3-он (**96i**). 2.5 М раствор BuLi в гексане (28 ml, 0.07 mol) по каплям добавляли к раствору 2-бром-5-этинилфура в абсолютном диэтиловом эфире (14.43 г, 0.084 моль), предварительно охлаждая до -30 °С в атмосфере азота. Получившийся

раствор ацетилинида лития нагревали до комнатной температуры и добавляли порциями при перемешивании к свежеперегнанному раствору As_2O в 50 мл абс. Et_2O (17.2 г, 0.17 моль), поддержание температуры реакционной смеси в диапазоне от -70 до -65°C . После этого реакционную смесь перемешивали при охлаждении еще 15 мин., нагрели до 0°C , и добавили раствор NH_4Cl (25 г in 170 мл) вместе с 25% раствором NH_4OH (10 мл). Продукт трижды экстрагировали эфиром и экстракт промывали водой, затем рассолом и сушили Na_2SO_4 . Остаток после удаления растворителя очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc –гексан 1:50) с получением 4-(5-бромфуран-2-ил)бут-3-ин-2-она. Бесцветные иглы; выход: 7.75 г (52%); т.пл. $72\text{--}73^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.91 (d, $J = 3.6$ Гц, 1H), 6.44 (d, $J = 3.6$ Гц, 1H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 183.3, 136.7, 126.7, 123.8, 113.9, 94.5, 79.1, 32.2; ИК (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 2189 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1666 ($\text{C}=\text{O}$); Вычислено (%) $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrO}_2$: С, 45.11; Н, 2.37. Найдено (%): С, 45.06; Н, 2.40. Согласно методике [53], енинон **96i** были синтезирован из 4-(5-бромфуран-2-ил)бут-3-ин-2-она и 5-бромфуран-2-карбальдегида. Светло-серые иглы; выход: 52%; т.пл. $>150^\circ\text{C}$ (с разложением) ($\text{EtOH}\text{--}\text{H}_2\text{O}$). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.47 (d, $J = 15.8$ Гц, 1H), 6.94 (d, $J = 3.5$ Гц, 1H), 6.78 (d, $J = 3.5$ Гц, 1H), 6.73 (d, $J = 15.8$ Гц, 1H), 6.50 (d, $J = 3.5$ Гц, 1H), 6.46 (d, $J = 3.5$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 176.0, 152.4, 136.9, 132.1, 127.3, 126.3, 125.5, 123.5, 119.4, 115.1, 113.9, 93.2, 80.0; ИК (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 2191 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1618 ($\text{C}=\text{O}$); Вычислено (%) $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}_3$: С, 42.20; Н, 1.63. Найдено (%): С, 42.15; Н, 1.69.

Исходный 5-фенилпент-1-ен-4-ин-3-он 101. Енинон, со стерически незатрудненной двойной связью, получен и описан по известной методике, описанной в статье [50].

Общий метод синтеза пиразолов. Арилгидразины **102a-d** (1.1 ммоль) добавляли к раствору енинона в 4 мл 96% EtOH (1 ммоль). Раствор кипятили при перемешивании до почти полной конверсии начального енинона. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь перемешивали в

течении 15 мин, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывая фильтрат 1 мл холодного (ниже 0 °С) EtOH, и высушивали на воздухе в течении 2 часов, затем в эксикаторе над CaCl₂ (24 часа).

1-Фенил-3-фенилэтинил-4,5-дигидро-1H-пиразол (101a). Выход 45 %, желтоватые пластинки, т.пл. 146–147°С (из водного EtOH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д.: 3.10–3.17 м (2 Н, Н⁵), 3.87–3.94 м (2 Н, Н⁴), 6.86 т (1 Н, Н_{аром.}, J 7.3, 14.5 Гц), 7.06 д (2 Н, Н_{аром.}, J 8.1 Гц), 7.29 т (2 Н, Наром., J 7.7, 15.6 Гц), 7.44–7.46 м (3Н, Н_{аром.}), 7.55–7.57 м (2Н, Н_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д.: 34.9 (C⁵), 48.0 (C⁴), 83.8 (C≡CPh), 94.0 (C≡CPh), 113.0 (C_{аром.}), 119.5 (C_{аром.}), 121.5 (C_{аром.}), 128.9 (C_{аром.}), 129.1 (C_{аром.}), 129.2 (C_{аром.}), 131.3 (C_{аром.}), 133.4 (C_{аром.}), 144.3 (C³). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 246 (100) [M]⁺, 217 (5), 141 (9), 115 (15), 91 (32), 77 (24), 64 (9), 51 (8). Найдено, %: С 83.05; Н 5.81. C₁₇H₁₄N₂. Вычислено, %: С 82.90; Н 5.73.

1-(4-Метилфенил)-3-фенилэтинил-4,5-дигидро-1H-пиразол (101b). Выход 30 %, желтоватые пластинки, т.пл. 127–129°С (из водного EtOH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д.: 2.25 с (3Н, Me) 3.08–3.13 м (2Н, Н⁵), 3.84–3.91 м (2Н, Н⁴), 6.97 д (2Н, Н_{аром.}, J 8.1 Гц), 7.11 д (2Н, Н_{аром.}, J 8.1 Гц), 7.43–7.46 м (3Н, Н_{аром.}), 7.54–7.56 м (2Н, Н_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д.: 20.1 (Me), 34.9 (C₅), 48.3 (C₄), 84.0 (C≡CPh), 93.8 (C≡CPh), 113.1 (C_{аром.}), 121.5 (C_{аром.}), 128.3 (C_{аром.}), 128.8 (C_{аром.}), 129.1 (C_{аром.}), 129.5 (C_{аром.}), 131.3 (C_{аром.}), 132.7 (C_{аром.}), 142.3 (C³). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 260 (100) [M]⁺, 141 (5), 130 (12), 115 (10), 105 (31), 91 (24), 78 (8), 65 (7). Найдено, %: С 83.04; Н 6.32. C₁₈H₁₆N₂. Вычислено, %: С 83.04; Н 6.19.

(E)-5-(2-(Фуран-2-ил)винил)-1,3-дифенил-1H-пиразол (103a). Светло-желтые кристаллы; выход: 59 %; т.пл. 88–89 °С (EtOH–H₂O); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.90 (d, J = 7.0 Гц, 2 Н), 7.72–7.66 (m, 1 Н), 7.66–7.50 (m, 5 Н), 7.50–7.42 (m, 2Н), 7.41–7.32 (m, 2Н), 7.21 (d, J = 16.1 Гц, 1Н), 6.72 (d, J = 16.1 Гц, 1 Н), 6.62 (d, J = 3.0 Гц, 1 Н), 6.59–6.52 (m, 1 Н); ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆): δ 152.1, 151.5, 144.2, 142.5, 139.4, 133.1, 129.9, 129.2, 128.8, 128.5,

125.9, 125.8, 120.4, 113.0, 112.7, 111.4, 101.6; Вычислено (%) C₂₁H₁₆N₂O: С, 80.75; Н, 5.16. Найдено (%): С, 80.66; Н, 5.22.

(E)-2-(5-(2-(Фуран-2-ил)винил)-3-фенил-1H-пиразол-1ил)пиридин (103b).

Светло-желтые иглы; выход: 88 %; т.пл. 144–145 °С (EtOH–Me₂CO–H₂O); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.63–8.54 (m, 1 H), 8.09–7.92 (m, 4 H), 7.85 (d, *J* = 16.6 Гц, 1 H), 7.77–7.71 (m, 1 H), 7.53–7.34 (m, 5 H), 7.22 (d, *J* = 16.6 Гц, 1 H), 6.63 (d, *J* = 3.5 Гц, 1 H), 6.60–6.53 (m, 1 H); ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆): δ 153.3, 152.6, 152.0, 148.3, 144.2, 143.7, 139.8, 132.8, 129.3, 128.9, 126.1, 122.7, 120.3, 117.4, 115.7, 112.8, 111.3, 103.3; Вычислено (%) C₂₀H₁₅N₃O: С, 76.66; Н, 4.83. Найдено (%): С, 76.47; Н, 4.40.

(E)-5-(2-(Фуран-2-ил)винил)-1-(4-нитрофенил)-3-фенил-1H-пиразол

(103c). Желтый порошок; выход: 81 %; т.пл. 193–194 °С (с разложением) (EtOH–Me₂CO–H₂O); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.45 (d, *J* = 8.5 Гц, 2 H), 7.96–7.86 (m, 4 H), 7.76–7.72 (m, 1 H), 7.52–7.44 (m, 3 H), 7.43–7.37 (m, 1 H), 7.27 (d, *J* = 15.6 Гц, 1 H), 6.83 (d, *J* = 15.6 Гц, 1 H), 6.69 (d, *J* = 3.0 Гц, 1 H), 6.61–6.57 (m, 1 H); ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆): δ 152.8, 152.0, 146.6, 144.5, 144.4, 143.2, 132.6, 129.3, 129.0, 126.0, 125.8, 125.6, 121.5, 112.8, 112.7, 111.9, 103.4; Вычислено (%) C₂₁H₁₅N₃O₃: С, 70.58; Н, 4.23. Найдено (%): С, 70.41; Н, 4.37.

(E)-5-(2-(5-Метилфуран-2-ил)винил)-1,3-дифенил-1H-пиразол (103d).

Светло-желтые кристаллы; выход: 65 %; т.пл. 113–114 °С (EtOH–Me₂CO–H₂O); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7.90 (d, *J* = 7.5 Гц, 2 H), 7.66–7.41 (m, 7H), 7.39–7.31 (m, 2 H), 7.13 (d, *J* = 16.1 Гц, 1 H), 6.61 (d, *J* = 16.1 Гц, 1 H), 6.50 (d, *J* = 3.0 Гц, 1 H), 6.20–6.14 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H); ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆): δ 153.5, 151.5, 150.8, 142.8, 139.5, 133.2, 129.9, 129.2, 128.7, 128.4, 126.0, 125.8, 120.6, 113.0, 111.4, 109.1, 101.3, 14.0; Вычислено (%) C₂₂H₁₈N₂O: С, 80.96; Н, 5.66. Найдено (%): С, 80.54; Н, 5.71.

(E)-5-(2-(5-Брофуран-2-ил)винил)-1,3-дифенил-1H-пиразол (103e).

Светло-оранжевые кристаллы; выход: 73 %; т.пл. 108–109 °С (EtOH–Me₂CO–H₂O); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.93 (d, *J* = 7.6 Гц, 2 H), 7.66–7.53 (m, 4 H),

7.52–7.42 (m, 3 H), 7.41–7.32 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.87–6.78 (m, 2 H), 6.44–6.30 (m, 2 H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 154.2, 152.0, 142.2, 139.4, 132.8, 129.4, 128.7, 128.22, 128.15, 125.9, 125.7, 122.8, 118.7, 114.2, 113.7, 112.3, 101.1; Вычислено (%) $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$: С, 64.47; Н, 3.86. Найдено (%): С, 64.33; Н, 3.95.

(E)-5-(2-(5-Бромфуран-2-ил)винил)-1-(4-бромфенил)-3-фенил-1H-пиразол (**103f**). Желтые иглы; выход: 81 %; т.пл. 139–140 °С (с разложением) ($\text{EtOH}-\text{Me}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$); Вычислено (%) $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$: С, 53.65; Н, 3.00. Найдено (%): С, 53.47; Н, 3.02.

(E)-1,3-Дифенил-5-(2-(тиофенил-2-ил)винил)-1H-пиразол (**103g**). Светло-желтые иглы; выход: 76 %; т.пл. 112–113 °С ($\text{EtOH}-\text{Me}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.90 (d, $J = 7.5$ Гц, 2 H), 7.68–7.42 (m, 9 H), 7.41–7.33 (m, 2 H), 7.29–7.23 (m, 1 H), 7.12–7.05 (m, 1 H), 6.67 (d, $J = 16.1$ Гц, 1 H); Вычислено (%) $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$: С, 76.80; Н, 4.91. Найдено (%): С, 76.77; Н, 4.80.

(E)-5-(2-(5-Бромфуран-2-ил)винил)-1-фенил-3-(*p*-толил)-1H-пиразол (**103h**). Светло-желтые иглы; выход: 78 %; ($\text{EtOH}-\text{Me}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$); Вычислено (%) $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$: С, 65.20; Н, 4.23. Найдено (%): С, 65.18; Н, 4.31.

(E)-1,3-Дифенил-5-(2-(тиофенил-3-ил)винил)-1H-пиразол (**103i**). Светло-желтые иглы; выход: 66 %; т.пл. 127–128 °С ($\text{EtOH}-\text{Me}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.91 (d, $J = 7.0$ Гц, 2 H), 7.67–7.54 (m, 6 H), 7.54–7.42 (m, 3 H), 7.40–7.30 (m, 4 H), 6.83 (d, $J = 16.1$ Гц, 1 H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 151.4, 143.0, 139.6, 139.5, 133.2, 129.9, 129.4, 129.2, 128.5, 127.8, 127.4, 125.8, 125.62, 125.57, 125.2, 115.3, 101.9; Вычислено (%) $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$: С, 76.80; Н, 4.91. Найдено (%): С, 76.69; Н, 5.05.

(E)-5-(2-(Бензофуран-2-ил)винил)-1,3-дифенил-1H-пиразол (**103j**). Бесцветные иглы; yield: 88 %; т.пл. 140–141 °С ($\text{EtOH}-\text{Me}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.69–7.43 (m, 10 H), 7.43–7.19 (m, 4 H), 7.05 (s, 1 H), 6.98 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 154.9, 154.1, 151.6, 142.2, 139.4, 133.1, 130.0, 129.3, 129.0, 128.9, 128.6,

126.0, 125.8, 123.8, 121.8, 120.3, 116.1, 111.4, 107.8, 102.4; Вычислено (%) $C_{25}H_{18}N_2O$: С, 82.85; Н, 5.01. Найдено (%): С, 82.66; Н, 5.13.

(E)-2-(5-(2-(бензофуран-2-ил)винил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиридин (**103k**). Бесцветные иглы; yield: 91 %; т.пл. 195–196 °С (EtOH–Me₂CO–H₂O); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.70–8.61 (m, 1 H), 8.15–7.92 (m, 5 H), 7.70–7.21 (m, 10 H), 7.07 (s, 1 H); ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆): δ 154.9, 154.5, 153.2, 152.1, 148.5, 143.2, 140.0, 132.6, 129.3, 129.1, 129.0, 126.0, 125.8, 123.8, 123.0, 121.8, 120.3, 118.7, 117.5, 111.5, 107.6, 104.1; Вычислено (%) $C_{24}H_{17}N_3O$: С, 79.32; Н, 4.72. Найдено (%): С, 79.27; Н, 4.60.

(E)-2-(3-фенил-5-стирил-1H-пиразол-1-ил)пиридин (**103l**). Бесцветный порошок; yield: 85 %; (EtOH–Me₂CO–H₂O); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.62–8.51 (m, 1H), 8.10– 8.02 (m, 2H), 7.98 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.93–7.85 (m, 1H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.52–7.44 (m, 2H), 7.44–7.36 (m, 3H), 7.35–7.24 (m, 2H), 7.20 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H); ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆): δ 153.6, 152.3, 147.7, 144.0, 138.6, 137.0, 132.8, 132.0, 128.72, 128.69, 128.3, 128.1, 126.9, 126.0, 121.6, 118.1, 117.1, 102.9; Вычислено $C_{22}H_{17}N_3$: С, 81.71; Н, 5.30. Найдено: С, 81.63; Н, 5.39.

(E)-3-(5-Брофуран-2-ил)-5-(2-(5-бромфуран-2-ил)винил)-1-фенил-1H-пиразол (**103m**). Бесцветные иглы; выход: 80 %; т.пл. 138–139 °С (EtOH–Me₂CO–H₂O); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.59–7.52 (m, 4 H), 7.52–7.44 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.84–6.72 (m, 3 H), 6.42 (d, J = 3.4 Гц, 1 H), 6.40–6.32 (m, 2H); ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 154.0, 150.4, 143.7, 142.0, 139.1, 129.4, 128.4, 125.7, 123.0, 121.5, 119.1, 113.8, 113.6, 113.2, 112.6, 108.6, 100.8; Вычислено (%) $C_{19}H_{12}Br_2N_2O_2$: С, 49.60; Н, 2.63. Найдено (%): С, 49.42; Н, 2.12.

Заключение

1. Исходя из полученных экспериментальных данных расширены сведения о региоселективности реакции циклоконденсации кросс-сопряженных виниацетиленовых кетонов с гидарзинами.

- Стерически незатрудненная двойная или тройная связь является предпочтительной целью для нуклеофильной атаки, что ведет реакцию по пути образования пиразолиновых циклов.
- П-донорный заместитель, находясь в β -положении двойной связи кросс-сопряженного енинона, дезактивирует ее, тем самым реакция идет по пути образования пиразола. Аналогичный результат наблюдается у енинонов, с равноценными донорными заместителями в β -положениях двойных и тройных связей
- При реакции с пиридинилгидразином происходит образование пиразольного кольца, в отличие от аналогичной реакции с фенилгидразином, в результате которой циклизация идет по двойной связи, которая изначально является более предпочтительной

2. Среди ряда полученных производных пиразолов полезной фотофизической активностью обладают соединения **103 b, d, g, h, m, j, k, i, l**. Наиболее интенсивными флуорофорами являются пиразолы с бензофурильным заместителем **103 j** и **103 k**.

3. Разработана принципиальная схема производных пиразолов, обладающих фотофизической активностью.

4. Пиразолы **103d, 103j, 103k, 103i** были испытаны в качестве флуоресцентных пенетрантов для люминесцентной дефектоскопии. Под детектированием УФ-излучения, соединения показали способность проникать в микродефекты в металлических поверхностях.

Список используемой литературы

1. Пучков Е.О. Флуоресцентные репортеры и их репортажи // Химия и жизнь. -2014. – № 9
2. Гусев Д. М., Один И. С., Злотский С. С. CONJUGATED 2, 4, 1- AND 1, 4, 3-ENYNONES AS POLYCENTRIC ELECTROPHILES IN SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2019. – Т. 55. – №. 4/5. – С. 333-348.
3. Arntz D. et al. Acrolein and methacrolein //Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. – 2000.
4. Lévai A. Synthesis of pyrazolines by the reactions of α , β -enones with diazomethane and hydrazines //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1997. – Т. 33. – №. 6. – С. 647-659.
5. Thangadurai A. et al. Indazole: A medicinally important heterocyclic moiety //Medicinal Chemistry Research. – 2012. – Т. 21. – №. 7. – С. 1509-1523.
6. Minu M. et al. Synthesis, antimicrobial activity and QSAR studies of new 2, 3-disubstituted-3, 3a, 4, 5, 6, 7-hexahydro-2H-indazoles //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2009. – Т. 19. – №. 11. – С. 2960-2964.
7. Nakhai A., Bergman J. Synthesis of hydrogenated indazole derivatives starting with α , β -unsaturated ketones and hydrazine derivatives //Tetrahedron. – 2009. – Т. 65. – №. 11. – С. 2298-2306.
8. Lukin K. et al. New practical synthesis of indazoles via condensation of O-fluorobenzaldehydes and their O-methyloximes with hydrazine //The Journal of organic chemistry. – 2006. – Т. 71. – №. 21. – С. 8166-8172.
9. Gomtsyan A. et al. Patent Application 2004254188 //Dec16. – 2004.
10. Dehmlow H. et al. Synthesis and structure– activity studies of novel orally active non-terpenoic 2, 3-oxidosqualene cyclase inhibitors //Journal of medicinal chemistry. – 2003. – Т. 46. – №. 15. – С. 3354-3370.
11. Lokhande P. D., Waghmare B. Y., Sakate S. S. Regioselective one-pot synthesis of 3, 5-diarylpyrazoles. – 2005.

12. Lokhande P. D. et al. An efficient synthesis of 1-H indazoles //Tetrahedron letters. – 2007. – T. 48. – №. 39. – C. 6890-6892.
13. Levkovskaya G. G. et al. New Synthesis and Properties of 3-Alkyl-, 3-Chloroalkyl-, 3-Perfluoroalkyl-, and 3-Aryl-1-methyl-(5-halo) pyrazoles from Chloro (bromo) vinyl Ketones and N, N-Dimethylhydrazine //Russian journal of organic chemistry. – 2002. – T. 38. – №. 10. – C. 1501-1506.
14. Bozhenkov G. V. et al. Chloro(bromo)vinyl ketones and 2, 2-Dichloroacrolein in Reactions with Hydrazines //Russian journal of organic chemistry. – 2003. – T. 39. – №. 8. – C. 1069-1075.
15. Bozhenkov G. V. et al. Distinguishing Features of reactions of 2-chloro-and 2, 2-dichloro (bromo) vinyl ketones with alkyl-and arylhydrazines //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2008. – T. 44. – №. 7. – C. 1014-1023.
16. Liang D., Zhu Q. A Facile Synthesis of Pyrazoles through Metal-Free Oxidative C (sp²) H Cycloamination of Vinyl Hydrazones //Asian Journal of Organic Chemistry. – 2015. – T. 4. – №. 1. – C. 42-45.
17. Kobelevskaya V. A. et al. Synthesis and structure of 1-tert-butyl-substituted 3 (5)-alkylpyrazoles from 2-chlorovinyl ketones //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2015. – T. 51. – №. 2. – C. 231-239.
18. Azouz M. et al. Synthesis of new pyrazoline-nucleoside analogue derivatives //Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. – 2013. – T. 32. – №. 6. – C. 294-305.
19. Galmarini C. M., Mackey J. R., Dumontet C. Nucleoside analogues and nucleobases in cancer treatment //The lancet oncology. – 2002. – T. 3. – №. 7. – C. 415-424.
20. Li Y., Dong C. E. Efficient synthesis of fused pyrazoles via simple cyclization of o-alkynylchalcones with hydrazine //Chinese Chemical Letters. – 2015. – T. 26. – №. 5. – C. 623-626.
21. Moureu C., Delange R. Over some Acetylenketone and over a new method to the synthesis of β -Diketones //Bull. Soc. Chim. Fr. – 1901. – T. 25. – C. 302-313.

22. Zora M., Kivrak A., Yazici C. Synthesis of pyrazoles via electrophilic cyclization //The Journal of organic chemistry. – 2011. – Т. 76. – №. 16. – С. 6726-6742.

23. Top S. et al. Synthesis, biochemical properties and molecular modelling studies of organometallic specific estrogen receptor modulators (SERMs), the ferrocifens and hydroxyferrocifens: evidence for an antiproliferative effect of hydroxyferrocifens on both hormone- dependent and hormone-independent breast cancer cell lines //Chemistry–A European Journal. – 2003. – Т. 9. – №. 21. – С. 5223-5236.

24. Fang J. et al. Synthesis, structure and antibacterial activities of novel ferrocenyl-containing 1-phenyl-3-ferrocenyl-4-triazolyl-5-aryl-dihydropyrazole derivatives //Journal of organometallic chemistry. – 2003. – Т. 674. – №. 1-2. – С. 1-9.

25. Zora M. et al. Synthesis of ferrocenyl pyrazoles by the reaction of 3-ferrocenylpropynal with hydrazinium salts //Journal of Organometallic Chemistry. – 2008. – Т. 693. – №. 1. – С. 145-154.

26. Zora M., Kivrak A. Synthesis of pyrazoles via CuI-mediated electrophilic cyclizations of α , β -alkynic hydrazones //The Journal of organic chemistry. – 2011. – Т. 76. – №. 22. – С. 9379-9390.

27. Еремеев, А.В. Ацетиленовые α -азиридинокарбинолы в реакциях с гидразином и его замещенными / А.В. Еремеев, Д.А. Тихомиров, В.А. Тюшева, Э.Э. Лиепиньш // ХГС.- 1978.- № 6.- С. 753-757.

28. Шостаковский, М.Ф. 3,5-Динитробензоилгидразоны кремнеорганических карбонильных соединений / М.Ф. Шостаковский, Л.И. Комарова, В.Б. Пухнаревич, Н.В. Комаров, В.К. Роман // Изв. АН СССР Сер. хим.- 1964.- № 2.- С. 382-384.

29. Демина, М.М. Синтез и реакционная способность триалкилгермилэтинилкарбонильных соединений / М.М. Демина, А.С. Медведева, Н.И. Процук, Н.С. Вязанкин // ЖОХ.- 1978.- Т. 48, вып. 7.- С. 1563- 1567.

30. Демина, М.М. Тозилгидразоны и тиосемикарбазоны гермилацетиленовых карбонильных соединений. Каталитическая активность тозилгидразонов / М.М. Демина, А.С. Медведева, И.Д. Калихман, Н.И. Процук, Н.С. Вязанкин // ЖОХ.- 1981.- Т. 51, вып. 2.- С. 366-369.
31. T. Sasaki, T. Yoshioka. Studies on Heteroaromaticity. LI. Syntheses and Reactions of α -Acetylenic Ketones the Chemical Society of Japan. – 1971. – V. 44. – № 3. – P. 803-808
32. Ситкин А. И., Клименко В. И. Получение нитрофурилзамещенного пиразола для борьбы со спорами сибирской язвы //Вестник Казанского технологического университета. – 2010. – №. 11.
33. B.S. Holla, K.V. Udupa, K.R. Sridhar. The Reaction of α,β -Acetylenic Ketones with Aroylhydrazines. // Bull. Chem. So 3409-3411.
34. X. Yang, Y. Jin, H. Liu, Y. Jiang, H. Fu. Easy and efficient one-pot synthesis of pyrazolo[1,5-c]quinazolines under mild copper-catalyz Adv. – 2012. – V. 2. – № 29. – P. 11061-11066.
35. M.W. Jones, J.E. Baldwin, A.R. Cowley, J.R. Dilworth, A. Karpov, N. Smiljanic, A.L. Thompson, R.M. Adling bis(pyrazolyl)methane carboxylate (heteroscorpionate) ligands and their complexes with iron, manganese and nickel // Dalton Trans. – 2012. – V. 41. – № 49. – P. 14068-14086.
36. Baddar F. G., Al-Hajjar F. H., El-Rayyes N. R. Acetylenic ketones. 8. Synthesis and spectroscopic studies of some hydrazones //Journal of Chemical and Engineering Data. – 1982. – Т. 27. – №. 2. – С. 213-217.
37. F.C. Bad r, F.H. Al-Hajjar, N.R. El-Rayyes. Acetylenic ketones. Part II. Reaction of acetylenic ketones with nucleophilic nitrogen compounds. // Heterocycl. Chem. – 1976. – V. 13. – № 2. – P. 257-268.
38. F.S. Al-Hajjar, S.S. Sabri. Reaction of acetylenic ketones with hydrazine derivatives. Synthesis of hydroхуpyrazoles. // J. Heterocycl. Chem. – 1986. – V. 23. – № 3. – P. 727-729.
39. Baldwin J. E., Pritchard G. J., Rathmell R. E. The reactions of diacetylenic ketones with nitrogen nucleophiles; facile preparation of alkynyl

substituted pyrimidines and pyrazoles //Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 2001. – №. 22. – С. 2906-2908.

40. Hsieh M. T., Kuo S. C., Lin H. C. Solvent- and Transition Metal Catalyst- Dependent Regioselectivity in the [3+ 2] Cyclocondensation of Trifluoromethyl- α , β - ynones with Hydrazines: Switchable Access to 3- and 5-Trifluoromethylpyrazoles //Advanced Synthesis & Catalysis. – 2015. – Т. 357. – №. 4. – С. 683-689.

41. Golovanov A. A. et al. Synthesis of isoxazole derivatives of 4, 5-dihydro-1H-pyrazole //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Т. 53. – №. 11. – С. 1664-1668.

42. Golovanov A. A. et al. Condensation of 5-Phenylpent-1-en-4-yn-3-one with Arylhydrazines //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2018. – Т. 54. – №. 4. – С. 662-663.

43. Miller R. D., Reiser O. The synthesis of electron donor- acceptor substituted pyrazoles //Journal of heterocyclic chemistry. – 1993. – Т. 30. – №. 3. – С. 755-763.

44. Botvinnik E. V., Blandov A. N., Kuznetsov M. A. Reaction of 1, 5-Diphenyl-1, 4-pentadien-3-one and 1, 5-Diphenyl-1-penten-4-yn-3-one with Monosubstituted Hydrazines //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2001. – Т. 37. – №. 3. – С. 421-425.

45. Waldo J. P., Mehta S., Larock R. C. 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 //The Journal of organic chemistry. – 2008. – Т. 73. – №. 17. – С. 6666-6670.

46. Краюшкин М. М. и др. ФОТОХРОМНЫЕ ДИГЕТАРИЛЭТЕНЫ XIX.* СИНТЕЗ 1, 2-ДИГЕТАРИЛЭТЕНОВ НА ОСНОВЕ ТИЕНО [3, 2-Ь] ПИРРОЛОВ С 2, 5-ДИГИДРОТИОФЕНОВЫМ МОСТИКОМ //Журнал органической химии. – 2003. – Т. 39. – №. 11. – С. 1725-1728.

47. N. V. Utekhina, N. V. Korzhova, V. M. Kazantseva, Yu. N. Surov, V. D. Orlov, S. P. Korshunov. // Russ. J. Gen. Chem. – 1988. – Vol. 58, № 3. – pp. 612- 616.
48. Aleksandrova M. I. et al. Hydroarylation of unsaturated carbon-carbon bonds in cross-conjugated enynones under the action of superacid $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ or acidic zeolite HUSY. Reaction mechanism and DFT study on cationic intermediate species //Organic & biomolecular chemistry. – 2018. – Т. 16. – №. 42. – С. 7891-7902.
49. Фурилалкины. I. Синтез и некоторые свойства фурилацетиленовых спиртов и гликолей / Л. И. Верещагин, С. П. Коршунов, В. И. Скобликова, С. Л. Александрова // Журн. общ. химии – 1964. – Т. 34. – № 5. – С. 1419–1427.
50. Heffernan S. J. et al. Double Gold- Catalysed Annulation of Indoles by Enynones //Advanced Synthesis & Catalysis. – 2013. – Т. 355. – №. 6. – С. 1149-1159.
51. Odin I. S. et al. Synthesis and Acylation of 3-Aryl-5-(2-phenylethynyl)-4, 5-dihydro-1H-pyrazoles //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2014. – Т. 49. – №. 11. – С. 1687-1690.
52. Сайфутдинов С. М. Капиллярный контроль: история и современное состояние //В мире неразрушающего контроля. – 2008. – №. 1. – С. 14-18.
53. Воронова Е. Д. и др. АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОННОЙ ПЛОТНОСТИ 1-АРИЛ (ГЕТАРИЛ)-5-ФЕНИЛПЕНТ-1-ЕН-4-ИН-3-ОНОВ //Программа и тезисы VIII Национальной кристаллохимической конференции. – 2016. – С. 111-111.