

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 органического и нефтехимического синтеза
(направленность (профиль))

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на тему Применение 3-Аминопент-4-ин-1-онов в качестве синтетических эквивалентов
2,4,1-енинонов в технологии синтеза гетероциклических соединений

Студент

А. Ю. Чертов
(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Научный
руководитель

к. х. н., доцент, В. С. Писарева
(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

Тольятти 2021

Содержание

Перечень сокращений и обозначений.....	4
Введение.....	5
1 Литературный обзор.....	10
1.1 Азотсодержащие гетероциклические соединения.....	10
1.2 Реакции α,β -ненасыщенных кетонов с <i>S</i> - и <i>N</i> -нуклеофилами.....	11
1.2.1 Реакции винилкетонов с нуклеофилами.....	11
1.2.2 Взаимодействие ацетиленовых кетонов с нуклеофилами....	17
1.2.3 Взаимодействие енинонов с нуклеофилами.....	19
1.3 Реакции циклизации α,β -ненасыщенных кетонов.....	23
1.3.1 Реакции циклизации винилкетонов.....	23
1.3.2 Реакции циклизации кросс-сопряженных енинонов.....	28
1.3.3 Реакции циклизации линейно-сопряженных енинонов.....	34
2 Результаты и их обсуждение.....	37
2.1 Синтез сопряженных енинонов.....	37
2.2 Реакции енинонов с вторичными аминами.....	37
2.3 Реакции енинонов с тиолами.....	46
2.4 Реакции 3-аминопент-4-ин-1-онов с фенилгидразином.....	49
2.5 Реакции енинонов с арилгидразинами.....	51
2.6 Люминесцентные свойства 2-пиразолинов.....	58
3 Расчетно-технологическая часть.....	60
3.1 Описание процесса.....	60
3.2 Характеристики сырья.....	61
3.3 Материальный баланс процесса.....	63
4 Экономическая часть.....	72
4.1 Расчёт годовой производственной мощности.....	72
4.2 Расчёт капитальных вложений.....	73
4.3 Расчёт численности рабочих и фонда оплаты труда.....	75

4.4 Расчёт заработной платы рабочих.....	78
4.5 Расчёт себестоимости продукции.....	81
5 Экспериментальная часть.....	86
Заключение.....	94
Список используемых источников.....	95

Перечень сокращений и обозначений

Ac – ацетил;

DAVCO -1,4-дiazобикакло[2,2,2]октан;

Fu – фурил (фуранил);

Mf – морфолин;

mol. – мольная доля (%);

Pu – пиридинил;

t – температура;

THF – тетрагидрофуран;

TMS – триметилсилил;

Ts – тозил;

ГХ-МС – газовая хроматография-масс-спектрометрия;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

ДМСО – диметилсульфоксид;

ИК – инфракрасная;

КИП – контрольно-измерительные приборы;

РНК – рибонуклеиновая кислота;

ТСХ – тонкослойная хроматография;

УФ – ультрафиолетовая;

ЭУ – электронный удар;

ЯМР – ядерно магнитный резонанс.

Введение

Гетероциклический фрагмент широко представлен в живой природе. Так производные пиррола составляют основу молекул хлорофилла, гемоглобина и витамина В₁₂. Помимо В₁₂ целый ряд витаминов (витамины С, В₁, В₂, В₃, В₉ и некоторые другие) также состоят из гетероциклов. Даже структура ДНК и РНК сформирована из молекул, каждая из которых содержит гетероциклический фрагмент. Такие фрагменты встречаются и у α -аминокислот, например, гистидина и триптофана, которые входят в состав молекул белка. Неудивительно, что большинство веществ, имеющих в своей структуре гетероциклический фрагмент, проявляют биологическую активность и входят в состав целого ряда лекарственных препаратов. Спектр проявляемой биологической активности производных гетероциклов весьма широк. Они применяются как анальгетики и антибиотики, как противовоспалительные, противопаразитные и противовирусные препараты. Разработанный в Японии препарат фавипиравир, содержащий в своей структуре пиразиновый цикл, показал эффективность в лечении РНК-вирусов, таких как грипп и применялся для лечения людей от вирусов Эболы, Ласса и бешенства [29], а в некоторых странах применяется для лечения коронавирусной инфекции COVID 19. Производные гетероциклов находят применение и при лечении онкологических заболеваний. Целый ряд антиметаболитов, препаратов блокирующих размножение опухолей, таких как кладрибин и азацитидин, содержат гетероциклы в своей структуре.

Однако гетероциклический фрагмент широко представлен не только в биологически активных веществах, но и в веществах, проявляющих люминесцентные свойства – люминофорах. Применение люминофоров весьма разнообразно – они используются как пигменты и красители для пластмасс и различных волокон, как сцинтилляторы, и как индикаторы в дефектоскопии. Одним из наиболее важных направлений является применение люминофоров в люминесцентном анализе в медицине,

поскольку они обладают селективностью и чрезвычайной чувствительностью. Их применяют для обнаружения и количественного анализа веществ, содержащихся в организме в малых количествах, например, в онкологии для обнаружения опухоли. Основными факторами, определяющими появления люминесценции в органических соединениях, является наличие развитой системы сопряженных связей и наличие жесткой структуры молекулы, что позволяет снизить потери при безызлучательном переходе энергии и повысить вероятность переходов, сопровождающихся появлением люминесценции [53]. Всё это характерно для гетероциклических соединений.

Таким образом, синтез новых гетероциклических соединений, а также поиск других способов их получения является важной задачей в органическом синтезе.

К веществам способным образовывать кислород-, азот- и серосодержащие карбоциклические и гетероциклические соединения относятся ениноны. Наличие сразу трех сопряженных реакционных центров, различных по своей реакционной способности, позволяет использовать их в селективном синтезе различных систем, содержащих гетероциклический фрагмент. Одним из путей перехода к таким системам являются реакции енинонов с динуклеофилами. Однако далеко не все ениноны способны вступать в такие взаимодействия. В связи с этим актуален поиск синтетических эквивалентов сопряженных енинонов обладающих высокой активностью в реакциях с некоторыми динуклеофилами, например, арилгидразинами, поскольку это откроет путь к биологически активным и флуоресцентным производным пиразола, пиразолина и другим практически значимым функциональным гетероциклам.

Цель и задачи исследования

Цель работы – разработать метод синтеза арилэтинильных производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов из 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов и 3-амино-1,5-диарилпент-4-ин-1-онов. Разработать принципиальную

технологическую схему производства арилэтинильных производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразола. Для выполнения заданной цели были поставлены задачи:

- Изучить имеющиеся в литературе сведения о реакциях α,β -непредельных кетонов с нуклеофилами и динуклеофилами.
- Получить 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны и их 2,3-аддукты с тиолами и вторичными аминами.
- Изучить реакции енинонов и 3-амино-1,5-диарилпент-4-ин-1-онов с арилгидразинами.
- Исследовать физико-химические свойства полученных соединений.
- Разработать принципиальную технологическую схему производства арилэтинильных производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразола и произвести расчёт материального баланса.

Объект исследования

Объектом настоящего исследования являются реакции 3-амино-1,5-диарилпент-4-ин-1-онов и 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с арилгидразинами.

Предмет исследования

Предметом исследования в данной работе являются 3-амино-1,5-диарилпент-4-ин-1-оны и 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны в реакциях с различными арилгидразинами.

Научная новизна

Установлено, что 3-амино-1,5-диарилпент-4-ин-1-оны успешно взаимодействуют с арилгидразинами, с образованием производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразола. Тем самым показано, что 3-амино-1,5-диарилпент-4-ин-1-оны, как синтетические эквиваленты 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов, могут использоваться для синтеза флуоресцентных и потенциально биологически активных соединений.

Показано, что 4,5-дигидро-1*H*-пиразолы можно получить из 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов, минуя стадию выделения 3-амино-1,5-

диарилпент-4-ин-1-онов. Данная реакция успешно протекает только в присутствии циклических аминов.

Установлено, что полученные 4,5-дигидро-1*H*-пиразолы проявляют флуоресцентные свойства.

Разработана принципиальная технологическая схема промышленного получения производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразола.

Методы проведения исследования

Поиск и работа с литературными источниками. Проведена лабораторная работа с использованием современных методов синтеза и анализа исследуемых соединений.

Теоретическая, научная, практическая значимость

Впервые получены 1,3-диарил-5-(ариэлтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы путем взаимодействия арилгидразина с 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онами и 3-амино-1,5-диарилпент-4-ин-1-онами.

Изучены люминесцентные свойства производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразола.

Основные положения работы, выносимые на защиту

- Разработанная методика синтеза 1,3-диарил-5-(ариэлтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов.
- Физико-химические и спектроскопические характеристики, а также данные о люминесцентных свойствах 1,3-диарил-5-(ариэлтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов.
- Принципиальная технологическая схема производства 1,3-дифенил-5-(фенилэлтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов.

Научная обоснованность и достоверность

Достоверность полученных результатов подтверждается тщательным контролем за проведением экспериментов и применением современных физико-химических методов по установке свойств и структуры полученных веществ, включая спектроскопию ЯМР ^1H и ^{13}C .

Научные положения и результаты исследования, выносимые на защиту

На защиту выносятся следующие результаты:

- разработана методика синтеза 1,3-диарил-5-(ариэлтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов.
- физико-химические и спектроскопические характеристики, а также данные о люминесцентных свойствах 1,3-диарил-5-(ариэлтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов.
- принципиальная технологическая схема производства 1,3-дифенил-5-(фенилэлтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов.

Апробация результатов диссертации

Результаты диссертационной работы докладывались на международной научно-практической конференции «Научоемкие исследования как основа инновационного развития общества» (Омск, 2021).

По материалам диссертации опубликована 1 работа.

Личный вклад диссертанта

Автором проведено изучение и анализ литературных источников по теме исследования. Результаты, представленные в данной работе, получены при непосредственном участии автора. Автор принимал участие в проведении лабораторных экспериментов, проведении расчётов, анализе полученных результатов и заключении по проделанной работе.

Структура магистерской диссертации

Работа состоит из введения, перечня условных обозначений, 5 глав, заключения, списка используемых источников (64 источника) и содержит 52 рисунка, 22 таблицы, 36 формул. Основной текст работы изложен на 102 странице.

1 Литературный обзор

1.1 Азотсодержащие гетероциклические соединения

Среди практически значимых гетероциклических соединений наиболее широко представлены азотсодержащие гетероциклы. К примеру, капецитабин **4** и азатиоприн **2** (рисунок 1) являются ингибиторами пиримидиновых и пуриновых нуклеотидов и применяются как противоопухолевые препараты в химиотерапии.

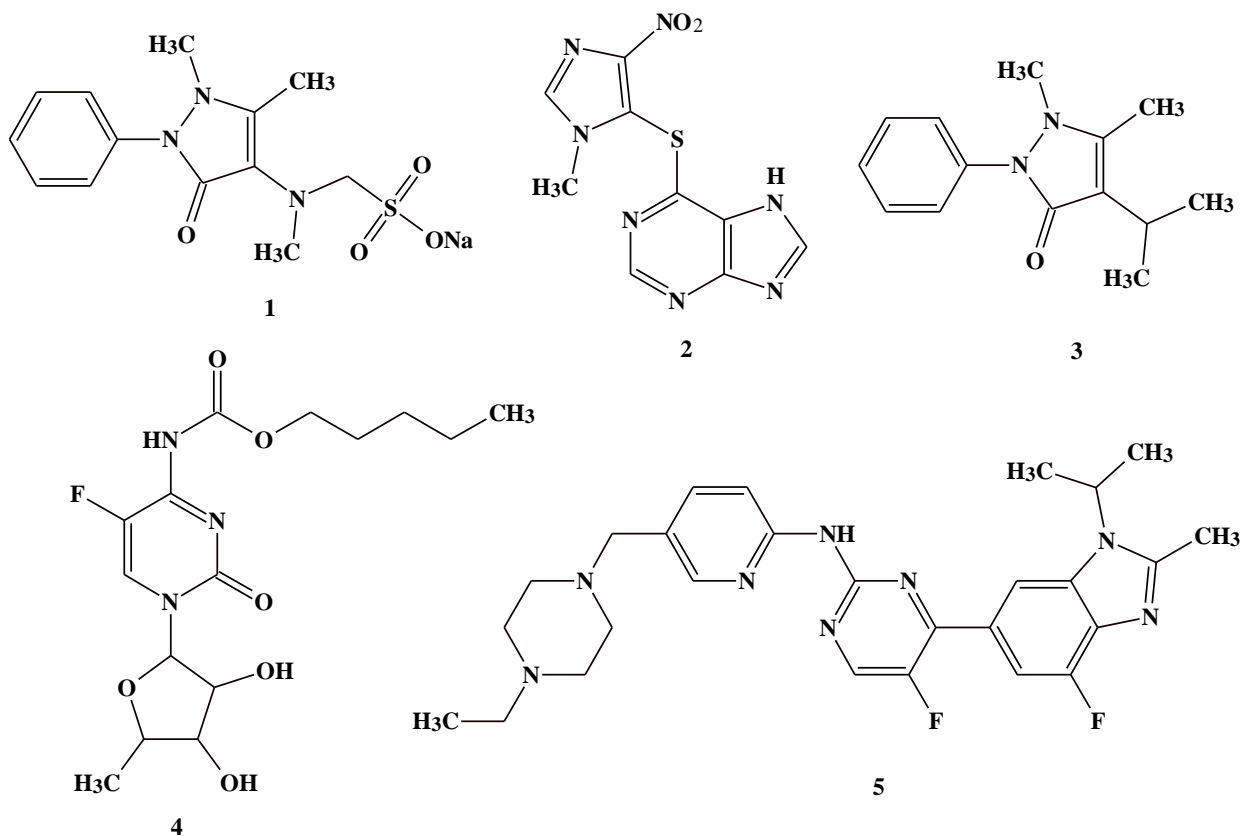


Рисунок 1 – Биологически активные азогетероциклы

Соединения, содержащие в своей структуре имидазольный цикл, обладают противопаразитными, антибактериальными и антитромбообразующими свойствами, применяются для лечения глаукомы, гипертонии и в качестве спазмолитиков [60].

Производные пирролидина находят применение как антигипертензивные и ноотропные препараты, а также применяются в качестве плазмозаменителя крови [60], [55].

Одним из представителей азаетероциклов проявляющих биологическую активность и применяемых в медицине является пиразол. Ожидается, что его производные встречаются в природных соединениях. В 1954 году в Японии из *Nauttuynia Cordata* семейства перечные, впервые был выделен 3-нонилпиразол [17].

Пиразолонами, производными пиразола, образована целая фармакологическая группа противовоспалительных соединений, в которую входят такие соединения как пропифеназон **3** и анальгин **1** [15], [12]. Кроме того, производные пиразола применяются и при лечении карциномы как ингибиторы протеинкиназ [30], например, абемациклиб **5**, применяемый для лечения метастатического рака груди.

1.2 Реакции α,β -ненасыщенных кетонов с *S*- и *N*-нуклеофилами

1.2.1 Реакции винилкетонов с нуклеофилами

Реакции присоединения *S*- и *N*-нуклеофилов к α,β -ненасыщенным кетонам обычно протекают легко и с хорошими выходами. Благодаря наличию при карбонильной группе атомов углерода в состоянии sp^2 - или sp -гибридизации происходит смещение электронной плотности, что облегчает присоединение нуклеофила. Преимущественно присоединение протекает по β -углеродному атому кетона.

Присутствие кислот в реакциях нуклеофильного присоединения активизирует донор Михаэля и способствует протеканию реакции. Присутствие оснований так же успешно катализирует данную реакцию, путем активации акцептора Михаэля [58]. Так присоединение аминов успешно протекает в условиях кислотного, либо основного катализа (рисунок 2).

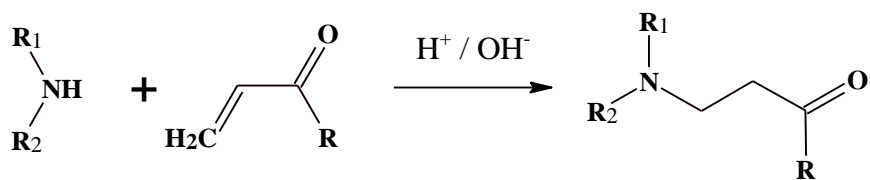


Рисунок 2 – Реакция аминов с винилкетонами

На способность нуклеофилов взаимодействовать с винилкетонами существенно влияет донорная способность растворителей, данные представлены в таблице 1. Очень полярные протонные растворители, такие как гексафторизопропанол и трифторэтанол способствуют успешному взаимодействию слабых нуклеофилов, например, анилина (рисунок 3) [7]. В отличие от незамещенного анилина, его замещенные аналоги содержащие группы OH или NH₂, способны легко взаимодействовать с винилкетонами **1** в обычных протонных растворителях, в мягких условиях. Данные о влиянии растворителя на выход продукта приведены в таблице 1.

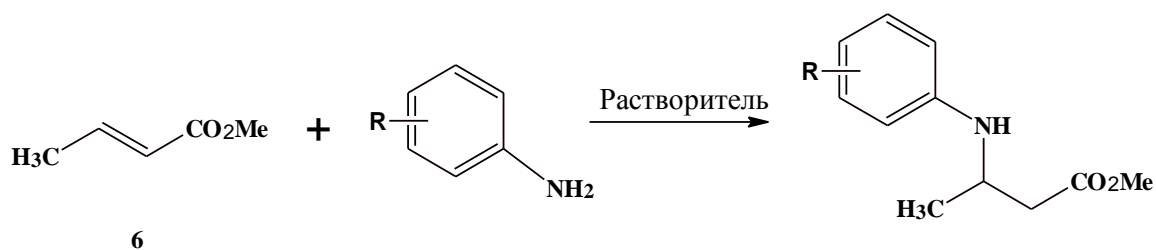


Рисунок 3 – Реакция винилкетонов с замещенными анилинами

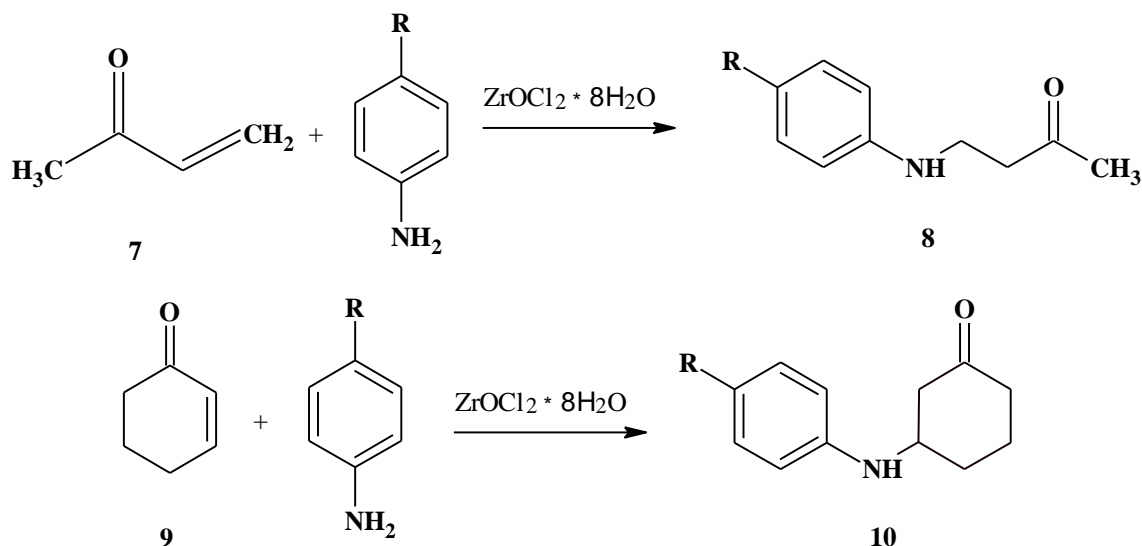
При проведении той же реакции для 4-фенилендиамина были получены только бисаддукты с выходом около 90 % для метанола и 20 % для гексафторизопропанола.

Обычно, нуклеофильное присоединение аминов к циклическим и ациклическим ненасыщенным кетонам протекает медленно.

Таблица 1 – Условия проведения реакции и выход продуктов

R	Растворитель	Выход, %
2-OMe	<i>i</i> -C ₃ HF ₆ OH	45
2-OMe	MeOH	0
2-OH	<i>i</i> -C ₃ HF ₆ OH	10
2-OH	MeOH	25
3-H ₂ N	MeOH	60
3-H ₂ N	<i>i</i> -C ₃ HF ₆ OH	25
2-H ₂ N	MeOH	95
2-H ₂ N	<i>i</i> -C ₃ HF ₆ OH	10
H	MeOH	12
H	<i>i</i> -C ₃ HF ₆ OH	100

Присутствие катализаторов незначительно ускоряет данный процесс. К примеру, при использовании катализатора RuCl₃ реакция 4-нитроанилина с циклогесеноном протекает в течение суток [36]. Авторами было показано, что в присутствии катализатора ZrOCl₂·8H₂O происходит присоединение даже слабых нуклеофилов к молекуле кетона (рисунок 4) [8].

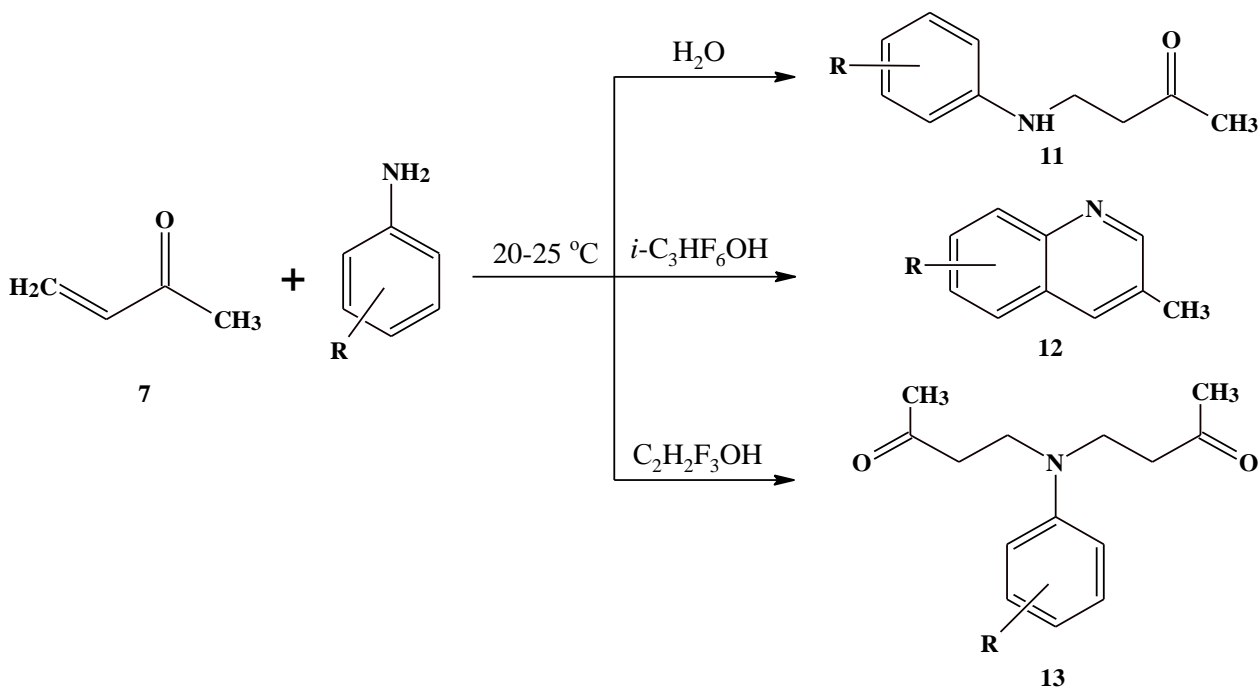


8, R, выход, время реакции: H, 94%, 8 мин; 4-MeO, 95%, 2 мин; 4-NO₂, 95%, 12 мин. **10**, R, выход, время реакции: H, 84%, 15 мин; 4-MeO, 94%, 8 мин; 4-NO₂, 94%, 20 мин.

Рисунок 4 – Реакции замещенных анилинов с винилкетонами в присутствии ZrOCl₂·8H₂O

Реакция производных анилина с метилвинилкетонем **7** и циклогескеноном **9** протекали очень быстро, в отсутствие растворителя. Авторы так же отмечают, что при повторном использовании катализатора падение его активности практически не происходит.

Авторами было изучено влияние природы растворителя на селективность присоединения нуклеофилов к ненасыщенным кетонам [5]. Метилвинилкетон **7** в реакциях с производными анилина в воде образует моноаддукты **11**, с трифторэтанолом бисаддукты **13**. Интересно, что при использовании гексафторизопропанола происходит циклизация с образованием хинолина **12** (схема 5).



11, R, выход: H, 80%; 2-Me, 70%; 3-Me, 78%; 4-Me, 81%; 3-MeO, 65%; 4-MeO, 83%; 4-Cl, 77%. **12**, R, выход: H, 56%; 3-Me, 50%; 4-Me, 53%; 3-MeO, 62%; 4-MeO, 50%; 3,4-(MeO)₂, 56%. **13**, R, выход: H, 80%; 2-Me, 75%; 3-Me, 77%; 4-Me, 80%; 4-Cl, 74%; 4-NO₂, 70%.

Рисунок 5 – Влияние растворителя на реакцию анилина с винилкетонем **7**

При изучении механизма реакции присоединения пирролидина к халконам была выявлена интересная особенность. Присоединение амина к *цис*-халкону протекает через стадию изомеризации последнего [21]. В

результате может образовываться как *транс*-халкон, который впоследствии может вступать в реакцию с пирролидином, так и конечный продукт взаимодействия *транс*-халкона с пирролидином (рисунок 6).

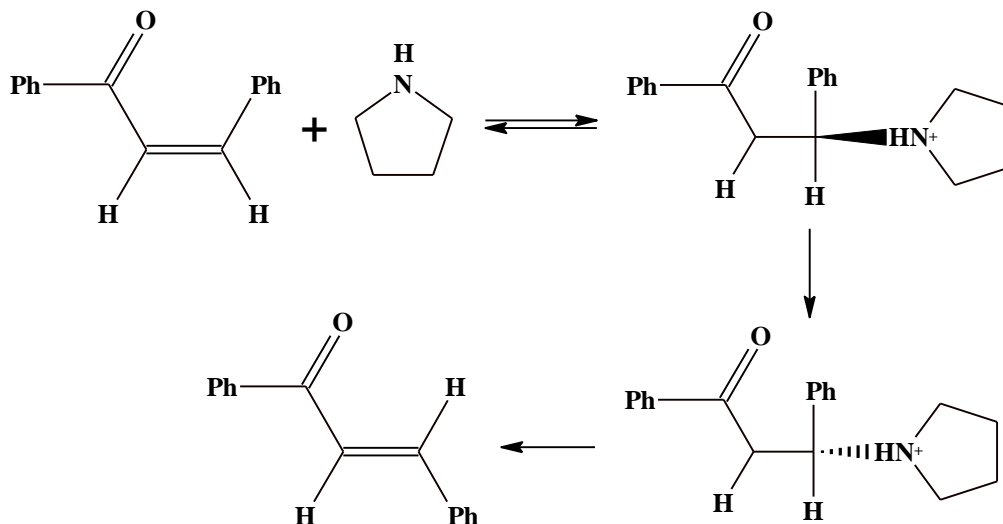


Рисунок 6 – Механизм реакции пирролидина с халконом

В определённых условиях производные азагетероциклов (пирролы, индолы, имидазолы) способны вступать в реакцию нуклеофильного присоединения. Однако без катализатора такие ароматические гетероциклы не взаимодействуют даже с винилкетонами. В присутствии хлоридов скандия и гафния имидазол способен взаимодействовать с винилкетонами [16]. Так же успешному протеканию реакции производных имидазола с винилкетонами способствует микроволновое и УФ излучение [23], [19].

Установлено, что азагетероциклы способны легко реагировать с винилкетонами при повышенном давлении в отсутствие катализатора. Так метилвинилкетон **7** и циклогексенон **9** взаимодействуют с азагетероциклами и их производными при 0,6-0,8 ГПа, при нагревании в воде в течение ~ 40 часов (рисунок 7) [16].

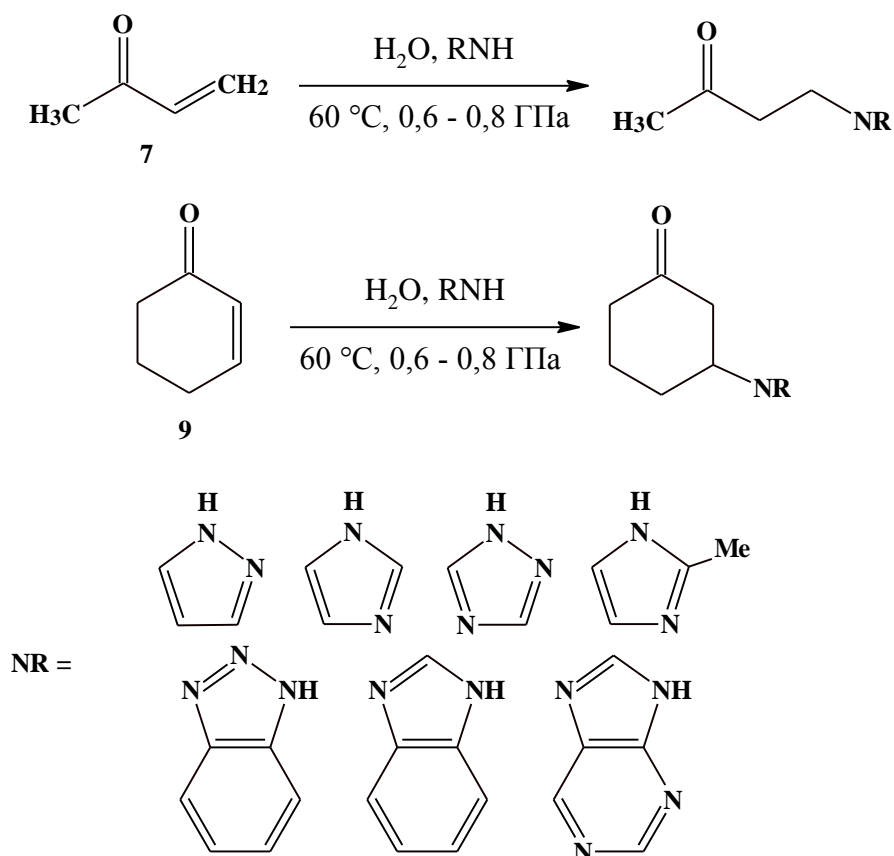
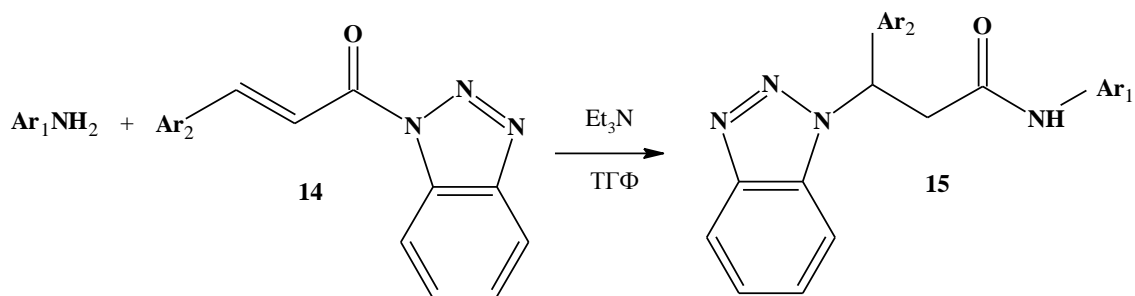


Рисунок 7 – Взаимодействие азагетероциклов с винилкетонами при повышенном давлении

Необычные результаты были получены при изучении реакции α,β -ненасыщенных *N*-ацилбензотриазолов **14** с производными анилина [34]. При кипячении в безводном тетрагидрофуране, промотируемые триэтиламиноом *N*-ацилбензотриазолы, вместо ожидаемого продукта присоединения амина по β -углеродному атому давали его изомер – β -бензотриазоламид **15** (рисунок 8).

Авторы отмечают низкую селективность 1,4-присоединения в реакциях с 4-метоксианилином. Помимо образования аддукта **15**, в реакционной смеси образуется продукт замещения бензотриазола на 4-метоксианилин. А в случае 4-нитроанилина, *N*-этиланилина и *N*-фениланилина взаимодействие с **14** не происходит даже при длительном кипячении (24 ч), что возможно связано с их низкой нуклеофильностью.



15, Ar_1 , Ar_2 , выход: Ph, Ph, 73%; Ph, 2-ClC₆H₄, 68%; Ph, 2-Fu, 52%; 4-MeC₆H₄, Ph, 75%; 4-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 81%; 4-MeC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 67%; 4-MeC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 56%; 3-MeC₆H₄, Ph, 60%; 2-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 76%; 4-MeOC₆H₄, Ph, 4%; 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 21%; 4-MeOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 72%; 1-нафтиламин, 4-ClC₆H₄, 70%; 4-ClC₆H₄, Ph, 65%.

Рисунок 8 – Взаимодействие N -ацилбензотриазолов с производными анилина

1.2.2 Взаимодействие ацетиленовых кетонов с нуклеофилами

Первичные и вторичные амины легче всего присоединяются к α -ацетиленовым кетонам по тройной связи. Данная реакция идёт по β -углеродному атому с образованием 3,4-аддуктов [11]. Образующиеся аминокетоны обладают высокой степенью поляризации поскольку в них возрастает дипольный момент в результате смещения электронной плотности в сторону карбонильной группы (рисунок 9).

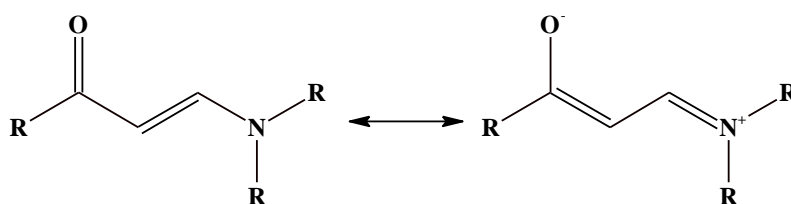


Рисунок 9 – Резонансная структура α , β -ненасыщенного аминокетона

Авторы предполагают, что по этой причине и из-за наличия стерической затрудненности, снижается активность кратной связи и дальнейшего присоединения амина не происходит [40].

Кетокислоты сложных эфиров **16** содержащие тройную связь способны легко присоединять вторичные и первичные амины (рисунок 10) [40]. Наличие карбонильной группы рядом с ацетиленовой, повышает её электрофильные свойства, что существенно ускоряет скорость реакции. Таким же образом реагируют амины с ацетиленовыми дикетонами [41].

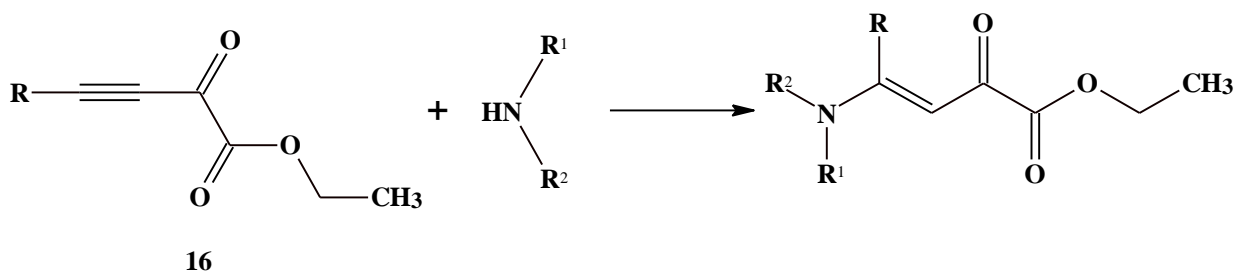


Рисунок 10 – Реакция ацетиленовых кетокислот с аминами

Аналогично с аминами реагируют сложные эфиры, содержащие сопряженную тройную связь **17** (рисунок 11) [33].

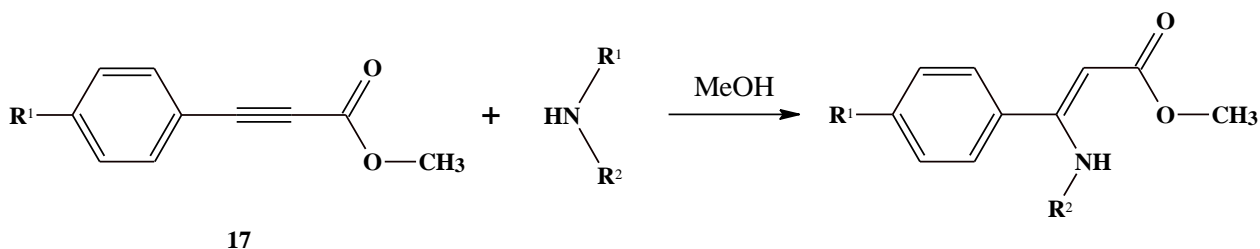


Рисунок 11 – Реакция сложных эфиров с аминами

Интересно, что кетокислоты с тройной связью, находящейся между электроноакцепторными группами, присоединяют амины в β -положение по отношению к карбонильной группе [3]. Так при взаимодействии метил- β -бензоилпропилата **18** с анилином или диэтиламинообразуются этил-4-окси-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноат или этил-2-(диэтиламино)-4-окси-4-фенилбут-2-еноат соответственно **19** (рисунок 12).

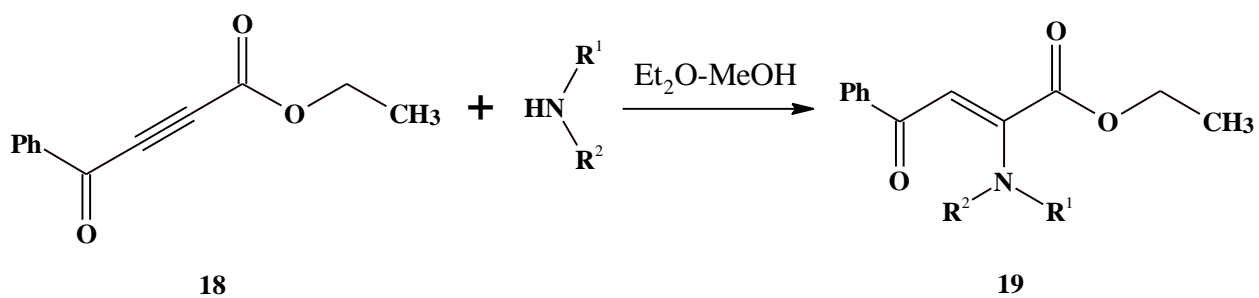


Рисунок 12 – Реакция метил-β-бензоилпропилата **18** с анилином и диэтиламином

1.2.3 Взаимодействие енинонов с нуклеофилами

Как и в случае с винилкетонами и ацетиленовыми кетонами, ениноны способны легко реагировать с нуклеофилами. Однако из-за наличия нескольких реакционных центров судить о региоселективности взаимодействия с нуклеофилами становится затруднительно. Так, в молекулах кросс-сопряженных енинонов присоединение нуклеофилов преимущественно протекает по ацетиленовой связи. В свою очередь линейно-сопряженные ениноны могут образовывать как 2,3-, так и 4,5-продукты присоединения. Чаще всего определяющими факторами региоселективности присоединения молекулы нуклеофила, являются взаимное расположение енинонового фрагмента, природа нуклеофила и природа заместителей в молекуле енинона.

Вторичные амины способны легко взаимодействовать с кросс-сопряженными енинонами. Присоединение вторичных аминов – диэтиламина, диэтанолamina и диметиламина к енинону **20** идет по ацетиленовой связи [2], [26], [42]. Выход диеновых аддуктов **21** составляет около 80 % и как в случае с ацетиленовыми кетонами дальнейшего присоединения амина не происходит (рисунок 13).

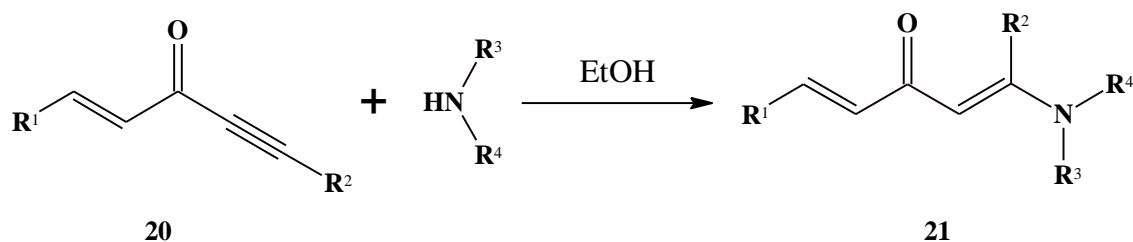


Рисунок 13 – Взаимодействие кросс-сопряженного енинона **20** с вторичными аминами

Схожие результаты демонстрировались и в работах по изучению реакций кросс-сопряженных енинонов с тиолами. Однако в отличие от вторичных аминов при взаимодействии енинона **20** с этилмеркаптаном [42] или тиофенолом [10], [51] образующийся диеновый кетосульфид **22** не является конечным продуктом. Авторы отмечают, что при избытке реагента тиол взаимодействует с кетосульфидом **22** по двойной связи с образованием продукта **23** (рисунок 14).

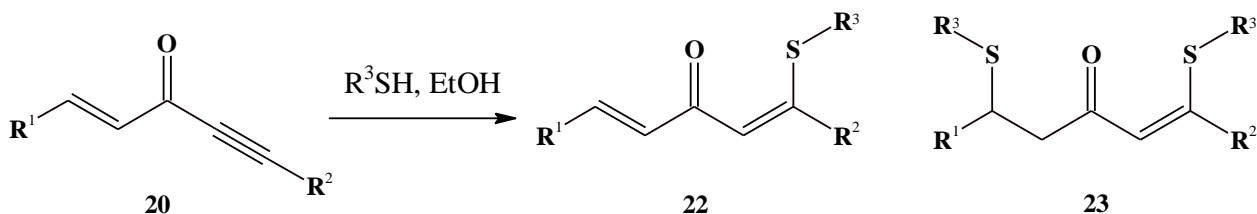


Рисунок 14 – Взаимодействие кросс-сопряженного енинона **20** с тиолами

Из литературных данных известно, что нуклеофильное присоединение аминов может протекать обратимо. Авторами [4] была изучена реакция фенилпент-2-ен-4-ин-1-она **24** с изопропиламином (рисунок 15). При добавлении одного эквивалента изопропиламина к раствору фенилпент-2-ен-4-ин-1-она **24** в CDCl_3 ЯМР спектроскопия показала наличие небольшого количества (5 %) продукта *цис-транс*-изомеризации **27**, а также значительное количество енамина **25** (66 %) и пропаргиламина **26** (29 %). Енамин **25** и

фенилпентенин **27** были выделены при помощи препаративной ТСХ, в то время как пропаргиламин **26** разложился на исходный фенилпентенин **24** и его *транс*-изомер **25**.

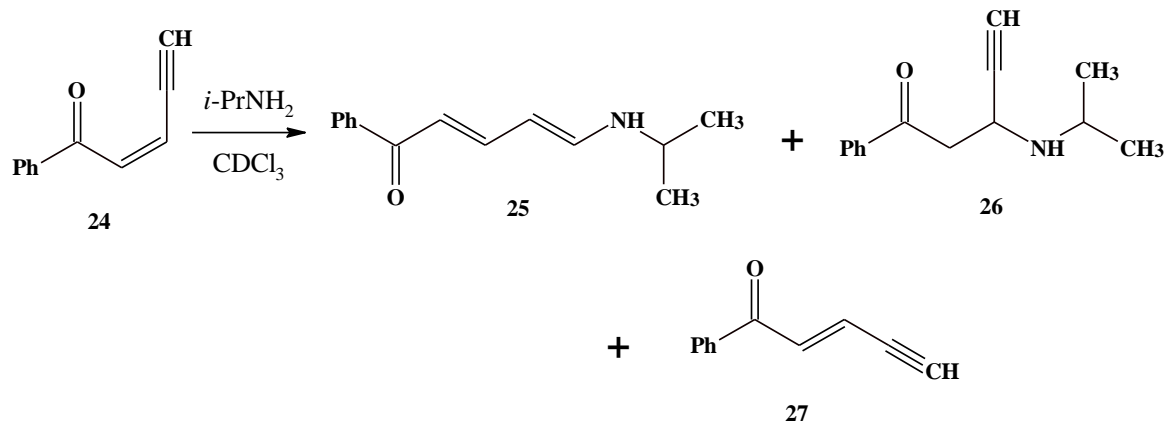
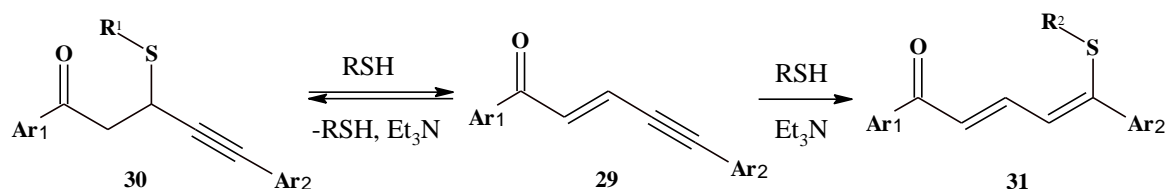


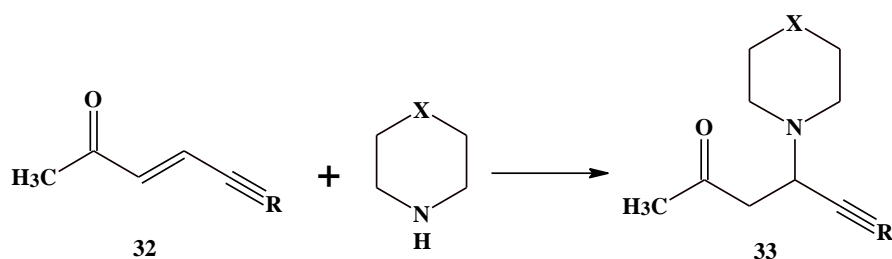
Рисунок 15 – Реакция изопропиламина с енином **24**

В случае с тиолами региоселективность присоединения определяется исходным строением тиола [27], [45], [47], [63]. Так бензилмеркаптан реагирует с енином **28** с образованием исключительно продуктов по двойной связи **29**. Тиофенолы аналогично, сначала присоединяются к ениону по двойной с образованием 2,3-аддукта присоединения тиола **30** (рисунок 16). Данная реакция является быстрой и обратимой, что связано со стабильностью образующегося тиофенолят-иона. Через стадию образования исходного продукта происходит необратимое присоединение тиола по тройной связи с образованием аддукта **31**. На региоселективность присоединения также оказывает влияние наличие стерических эффектов. Присоединение аминов к ениону **32** с терминальной трет-бутильной или триметилсилильной группой при тройной связи приводит к образованию исключительно аддуктов по двойной связи **33** (рисунок 17) [63].



30, Ar₁, Ar₂, R¹: Ph, Ph, 4-BrC₆H₄; 4-MeC₆H₄, Ph, 4-BrC₆H₄; 4-MeOC₆H₄, Ph, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, Ph, Ph; 4-ClC₆H₄, Ph, 4-MeC₆H₄; 4-ClC₆H₄, Ph, 4-BrC₆H₄. **31**, Ar₁, Ar₂, R², выход: Ph, Ph, 4-BrC₆H₄, 63 %; 4-MeC₆H₄, Ph, 4-BrC₆H₄, 82 %; 4-MeOC₆H₄, Ph, 4-BrC₆H₄, 43 %; 4-ClC₆H₄, Ph, Ph, 82 %; 4-ClC₆H₄, Ph, 4-MeC₆H₄, 66 %; 4-ClC₆H₄, Ph, 4-BrC₆H₄, 83 %; Ph, Ph, PhCH₂, 57 %; 4-MeC₆H₄, Ph, PhCH₂, 75 %; 4-ClC₆H₄, Ph, PhCH₂, 89 %; 4-BrC₆H₄, Ph, PhCH₂, 90 %; 2-Fu, Ph, PhCH₂, 81 %; Ph, 4-BrC₆H₄, PhCH₂, 78 %.

Рисунок 16 – Реакция тиолов с енином **29**



33, R = *t*-Bu, TMS; X = CH₂, O

Рисунок 17 – Взаимодействие циклических аминов с енинами **32** содержащими терминальную трет-бутильную или триметилсилильную группу

Так главным образом на региоселективность присоединения нуклеофилов влияет природа нуклеофила, а также природа заместителей и взаимное расположение реакционных центров в молекуле енина.

1.3 Реакции циклизации α,β -ненасыщенных кетонов

1.3.1 Реакции циклизации винилкетонов

Взаимодействие α,β -ненасыщенных кетонов с бифункциональными нуклеофилами нередко приводит к образованию циклических систем, что является удобным способом получения различных гетероциклов.

Арилгидразины способны взаимодействовать с винилкетонами по карбонильной группе образуя соответствующие гидразоны. В определенных условиях, например, в присутствии кислот, реакция на этом не останавливается и в результате происходит изомеризация в пиразольный цикл [48]. Данная реакция наблюдалась авторами, в которой конечными продуктами реакции халкона **35** с арилгидразином оказались 3-арил-5-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **36** (рисунок 18) [20].

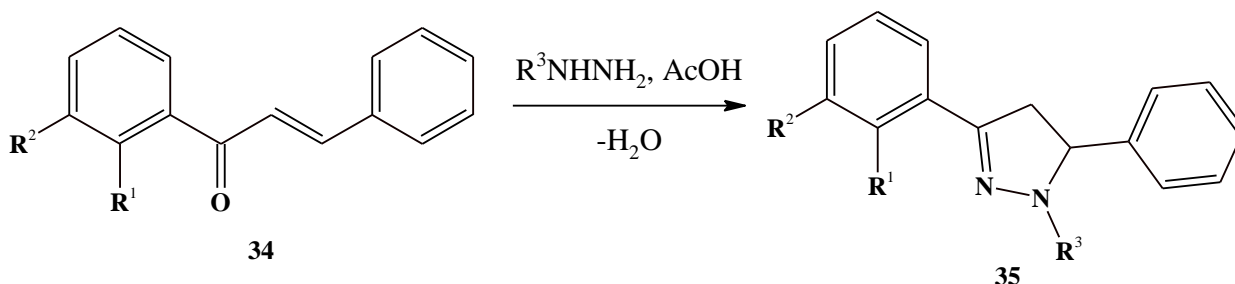
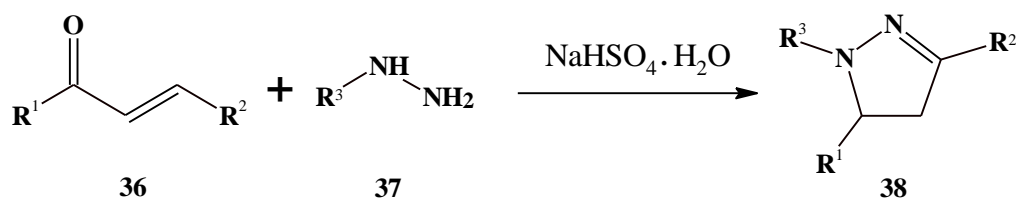


Рисунок 18 – Взаимодействие халкона **35** с арилгидразинами

Схожие результаты были получены авторами при изучении реакции ненасыщенных кетонов с арилгидразинами [38]. Они разработали эффективную и относительно зеленую стратегию синтеза 1,3,5-триарил-2-пиразолинов **38** при взаимодействии халконов **36** с арилгидразинами **37** в присутствии гидросульфата натрия моногидрата с помощью шаровой мельницы (рисунок 19).



38, R₁, R₂, R₃, выход: Ph, Ph, Ph, 95 %; Ph, Ph, 4-ClC₆H₄, 91 %; 4-ClC₆H₄, Ph, Ph, 92 %; 4-ClC₆H₄, Ph, 4-ClC₆H₄, 90 %; Ph, 4-ClC₆H₄, Ph, 90 %; Ph, 4-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 89 %; 4-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, Ph, 92 %; 4-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 91 %; 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, Ph, 90 %; Ph, 4-MeOC₆H₄, Ph, 92 %; 4-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, Ph, 93 %; 4-NO₂C₆H₄, Ph, Ph, 85 %; Ph, 4-NO₂C₆H₄, Ph, 82 %; Ph, 2-Fu, Ph, 76 %.

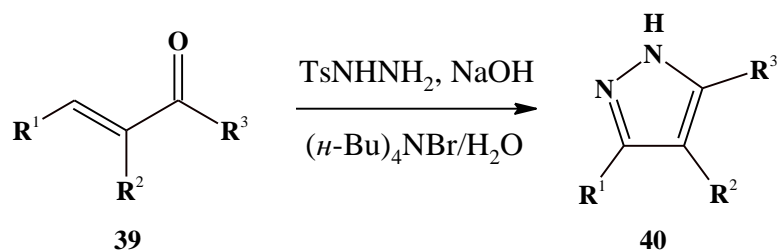
Рисунок 19 – Взаимодействие халкона **36** с арилгидразидами в присутствии натрия гидросульфата и силикагеля

Наиболее эффективно данная реакция протекает в соотношении халкон : фенилгидразин : натрия гидросульфат – 1 : 2 : 0,2 моль в присутствии силикагеля в качестве вспомогательного измельчающего средства. Оставшийся избыток гидразина был выделен при помощи колоночной хроматографии. После повторного использования фенилгидразина выход составил 93 %, 92 %, 90 %, 87 % спустя четыре цикла.

Взаимодействие тозилгидразина с винилкетонами **39**, образует пиразолы **40** [14]. Реакция протекает в воде в присутствии основания и катализатора фазового переноса (*n*-Bu)₄NBr (рисунок 20). Особенностью данной реакции является то, что она протекает легко как в случае с электрондефицитными, так и с электрондонорными заместителями.

При проведении реакции халконов с 2-аминотиофенолом и 2-фенилендиамином были получены интересные результаты [25]. Показано, что в зависимости от типа нуклеофила может меняться региоселективность присоединения. Так в случае взаимодействия халкона **41** с 2-аминотиофенолом **42**, в присутствии хлорида индия, образуются продукты 1,2-присоединения – производные бензотиазина **43**. Реакция протекает при комнатной температуре, в этаноле. Однако при взаимодействии халкона **41** с

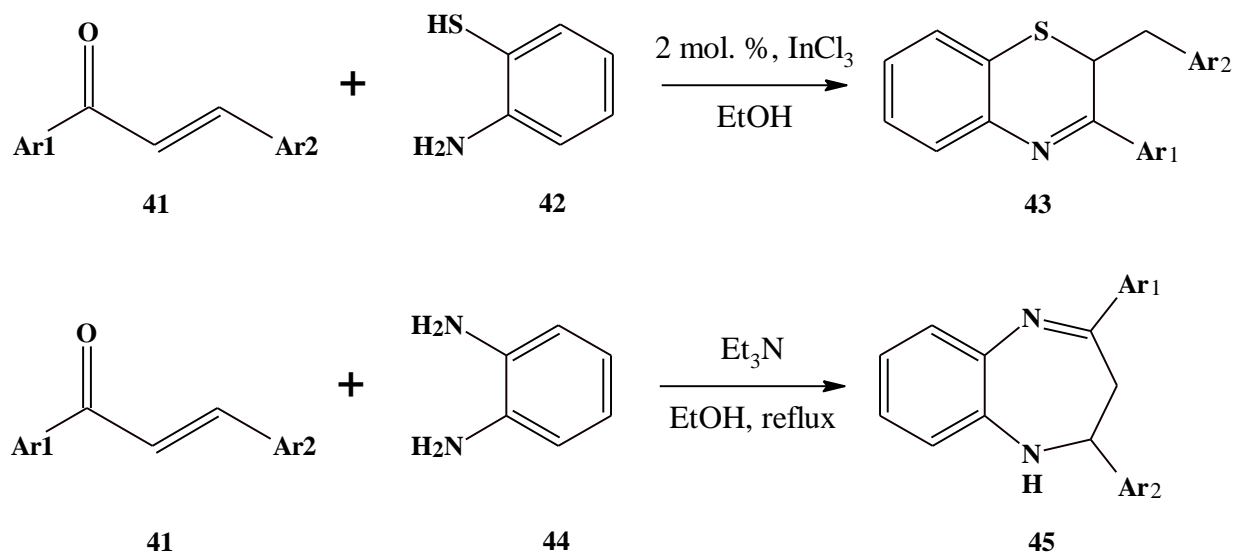
2-фениледиамином **44**, в присутствии триэтиламина, образуются производные 2,3-дигидро-1*H*-1,5-дiazепинов **45**, которые являются продуктами 1,3-присоединения (рисунок 21). Реакция протекает при кипячении в этаноле, в течение 15 часов. Структура этих соединений была подтверждена данными ЯМР и масс-спектрометрии.



40, R¹, R², R³, выход: Ph, H, H, 94 %; Ph, Me, H, 98 %; Ph, Et, H, 92 %; 4-BrC₆H₄, H, H, 97 %; Ph, H, Ph, 35 %; Ph, H, PhCH=CH, 56 %; 2-Py, H, Me, 93 %; 3-Py, H, Me, 99 %; 4-Py, H, Me, 84 %; 2-Fu, H, Me, 97 %; 4-MeOC₆H₄, H, Me, 87 %; 4-MeC₆H₄, H, Me, 88 %; 2-ClC₆H₄, H, Me, 82 %; 4-NO₂C₆H₄, H, Me, 87 %; 2-(OH)C₆H₄, H, Me, 69 %; 4-(F₃C)C₆H₄, H, Me, 93 %; 4-BrC₆H₄, H, Me, 96 %; 4-ClC₆H₄, H, Me, 94 %; 4-(NC)C₆H₄, H, Me, 99 %; 2-BrC₆H₄, H, Me, 96 %; 4-FC₆H₄, H, Me, 99%.

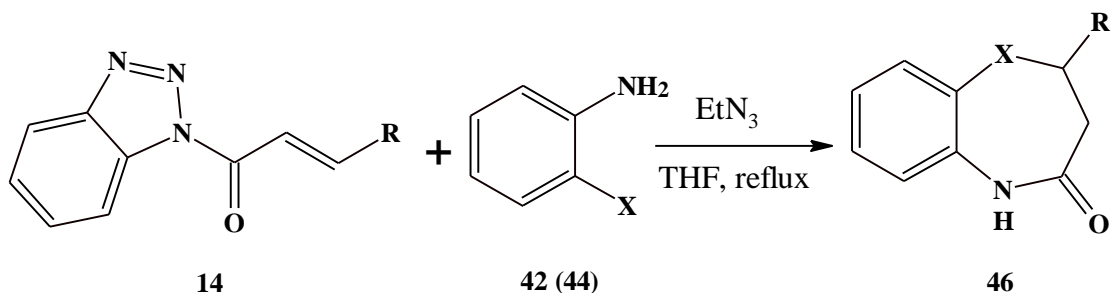
Рисунок 20 – Взаимодействие кетона **39** с тозилгидразином в присутствии (n-Bu)₄NBr

Взаимодействие 2-фенилендиамина **44** и 2-аминотиофенола **42** с α,β-ненасыщенными *N*-ацилбензотриазолами **14** изучалось в работе [34]. Было показано, что реакция протекает через стадию замещения бензотриазольного фрагмента на аминогруппу динуклеофила **42** (**44**). Дальнейшее замыкание по β-углеродному атому дает соответствующие бензотизаепины **46** (рисунок 22).



43, Ar₁, Ar₂, выход: Ph, Ph, 83 %; Ph, 2-ClC₆H₄, 67 %; 3-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 62 %. **45**, Ar₁, Ar₂, выход: Ph, Ph, 60 %; Ph, 2-ClC₆H₄, 64 %.

Рисунок 21 – Взаимодействие халкона **41** с 2-аминотиофенолом **42** и 2-фенилендиамином **44**



46. X, R, выход: NH₂, Ph, 85 %; NH₂, 2-Fu, 76 %; NH₂, 4-MeC₆H₄, 76 %; NH₂, 4-ClC₆H₄, 81 %; NH₂, 4-NO₂C₆H₄, 83 %; NH₂, Me, 80 %; SH, 4-NO₂C₆H₄, 69 %; SH, 4-ClC₆H₄, 70 %; SH, Me, 70 %; SH, H, 78 %.

Рисунок 22 – Взаимодействие *N*-ацилбензотриазола **14** с 2-аминотиофенолом **42** и 2-фенилендиамином **44**

Гетероциклы образуются и при взаимодействии халконов с диазометаном. Данная реакция протекает с образованием пиразолинового цикла. Причем на первой стадии происходит образование 1-пиразолина **47**, который при нагревании изомеризуется в 2-пиразолин **48** (рисунок 23) [48].

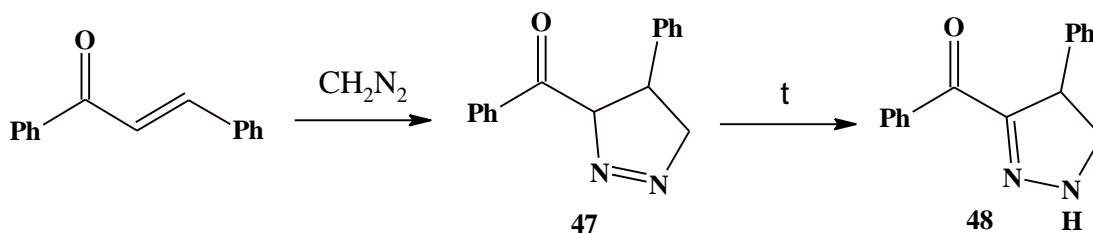
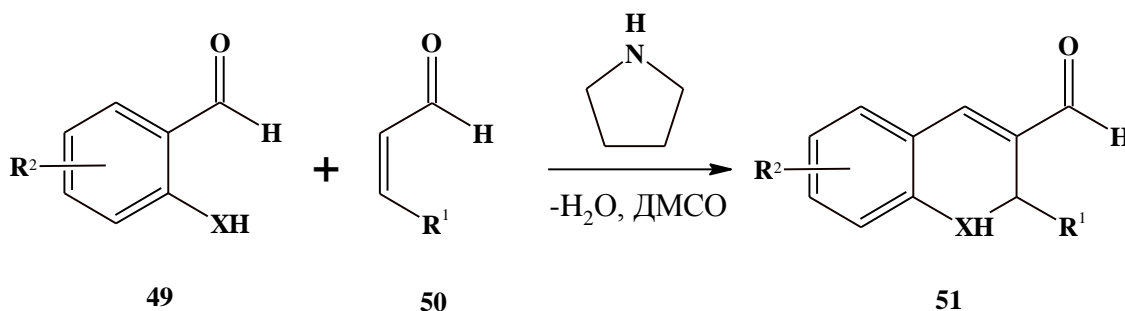


Рисунок 23 – Реакция халкона с диазометаном

В работе [12] был разработан способ получения различных гетероциклов с помощью органокаталитических реакций. Показано, что пирролидин является высоко хемоселективным катализатором для реакции конденсации аза-Михаэля с использованием α,β -ненасыщенных кетонов **50** в качестве субстратов (рисунок 24).



51. X, R¹, R², выход: O, Ph, H, 60 %; O, нафт-2-ил, H, 34 %; O, 4-ClC₆H₄, H, 70 %; O, CO₂Et, H, 42 %; O, Ph, 5-MeO, 73 %; O, нафт-2-ил, 5-MeO, 69 %; O, 4-ClC₆H₄, 5-MeO, 75 %; O, CO₂Et, 5-MeO, 49 %; S, Ph, H, 86 %; S, нафт-2-ил, H, 86 %; S, 4-ClC₆H₄, H, 82 %; S, CO₂Et, H, 48 %; S, 4-(NC)C₆H₄, H, 73 %; S, *n*-Bu, H, 68 %; S, 4-NO₂C₆H₄, H, 64 %; NH, 4-ClC₆H₄, H, 79 %; NH, 4-NO₂C₆H₄, H, 67 %; NH, 4-(NC)C₆H₄, H, 60 %; NH, CO₂Et, 4,5-(MeO)₂C₆H₃, 65 %; NH, 4-(NC)C₆H₄, 4,5-(MeO)₂C₆H₃, 56 %; NH, 4-(NC)C₆H₄, 4-FC₆H₄, 78 %.

Рисунок 24 – Каталитическое действие пирролидина в реакциях синтеза гетероциклических соединений

Кроме того, был предложен механизм для данных реакций (рисунок 25).

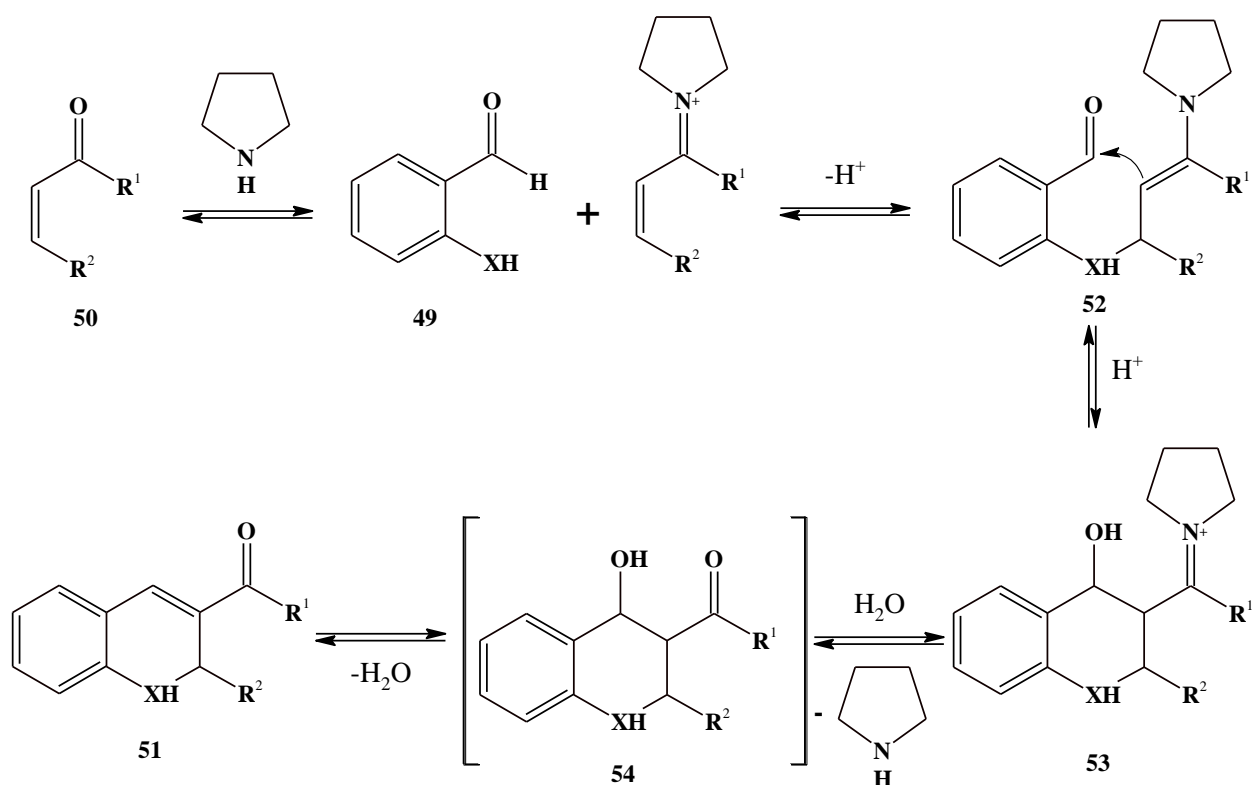


Рисунок 25 – Механизм каталитического действие пирролидина в реакциях синтеза гетероциклических соединений

Прямая реакция органокаталитической конденсации гетеро-Михаэля начинается с иминиевой активации α,β -ненасыщенного альдегида или кетона **50** пирролидином. Последующая атака нуклеофильного конъюгата на β -углерод еналя или енона гетероатомом бензальдегида, приводит к получению енаминового интермедиата **52**. Циклизация **52** приводит к получению промежуточного иминиевого соединения **53**. Следующим этапом реакции является гидролиз **53** с образованием альдольного продукта **54**. Заключительным этапом является дегидратация **54** которая дает соответствующий гетероциклический продукт **51**.

1.3.2 Реакции циклизации кросс-сопряженных енинонов

Как и в случае с винилкетонами ениноны способны образовывать гетероциклы при взаимодействии с бифункциональными нуклеофилами. Этому в первую очередь способствует наличие системы сопряженных

ненасыщенных связей в молекуле енинона [6]. Так взаимодействие 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она **55** с ацетилгидразином протекает с образованием 1-ацетил-3-фенил-[2-фенилэтил]-5-гидрокси-4,5-дигидро-1*H*-пиразола **56**, с выходом 68 % (рисунок 26). На первом этапе гидразин присоединяется по тройной связи, с последующей циклизацией по карбонильной группе [24]. Реакция протекает при кипячении в толуоле в течение 6 часов, с двукратным избытком ацетилгидразина.

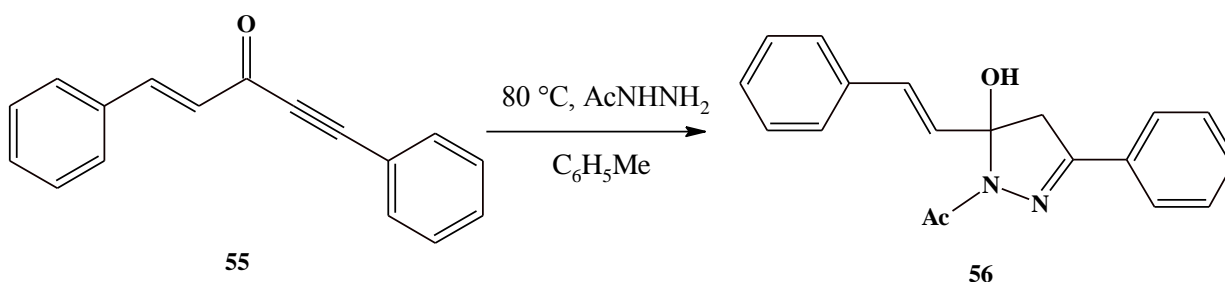
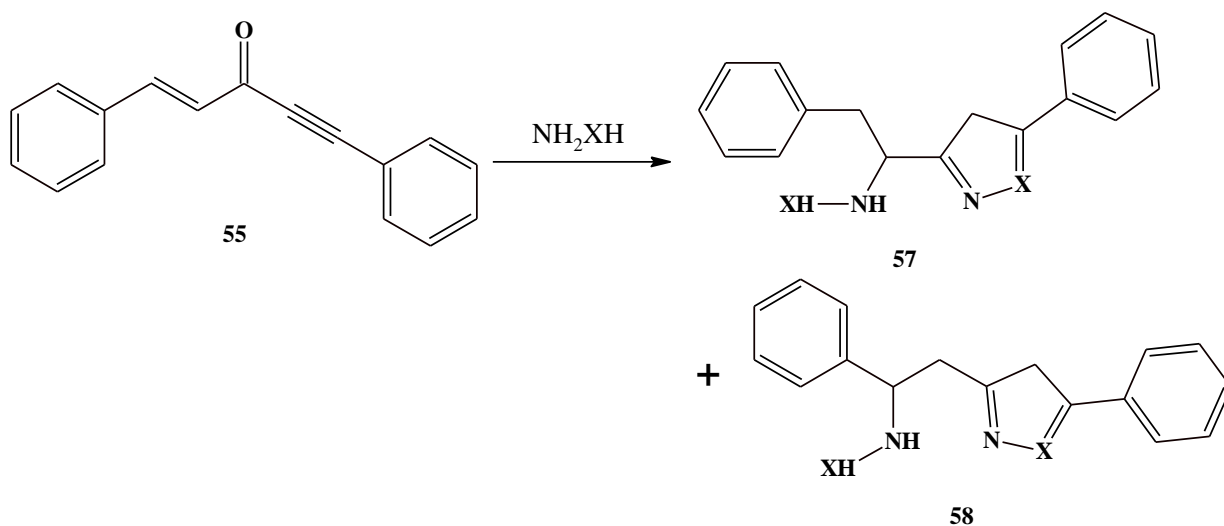


Рисунок 26 – Взаимодействие енинона **55** с ацетилгидразином

Взаимодействие гидросиламина и гидразина с 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-оном **55** протекает иначе. Авторами работ [28, 64] было показано, что гидразин (гидросиламин) взаимодействует с молекулой 1,4,3-енинона **55** по всем функциональным группам сразу (рисунок 27). Как и в случае с ацетилгидразином двойная связь не участвует в образовании гетероциклического фрагмента. Авторы предполагают, что на первом этапе реакции происходит взаимодействие гидразина (гидросиламина) по тройной связи и карбонильной группе с образованием пиразольного цикла. Затем происходит присоединение гидразина (гидросиламина) по двойной связи в положение 1 или 2 с образованием смеси изомерных пиразолов **57** и **58** соответственно.



57, X: NH, O. **58**, X: NH, O.

Рисунок 27 – Взаимодействие енинона **55** с гидразином или гидроксиламином

Интересно, что циклоконденсация амидинов **60** с 5-триметилсилил-1-этоксипент-1-ен-4-ин-1-онами **59**, в отличие от большинства других реакций протекает по винильной и карбонильной группе (рисунок 28).

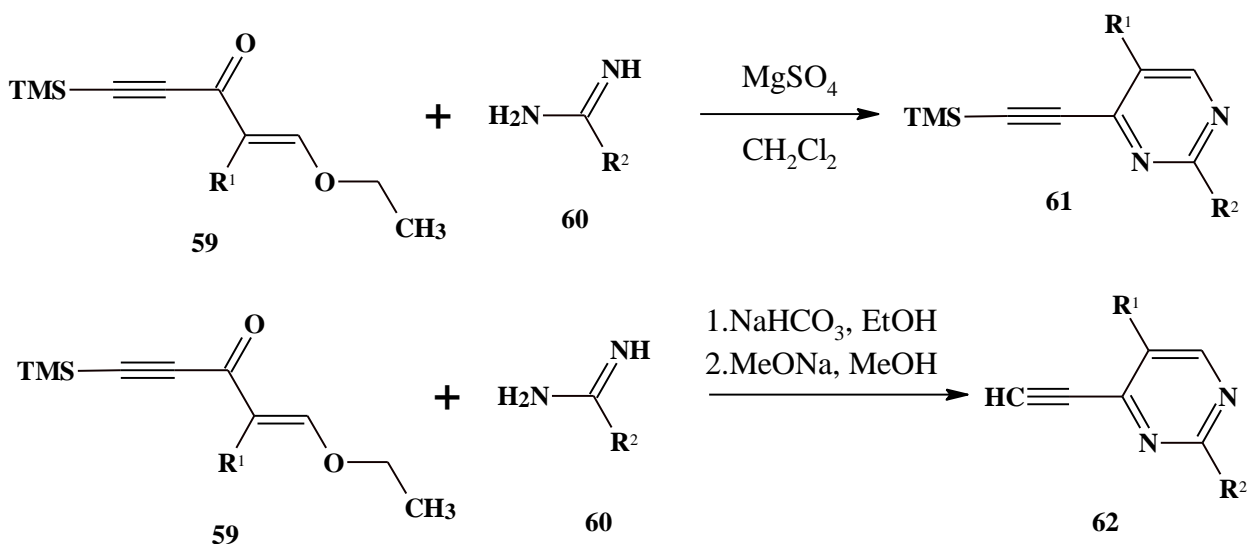


Рисунок 28 – Взаимодействие амидинов **60** с 5-триметилсилил-1-этоксипент-1-ен-4-ин-1-онами **59**

Реакцию проводили в присутствии сульфата магния в дихлорметане при температуре 20-25 °С. В результате такого присоединения происходит элиминирование этокси-группы, и образуются производные пиридина **61** [49]. Кроме того, авторам удалось отщепить триметилсилильную группу, таким образом, получив пиридин с терминальной ацетиленовой связью **62**. Наличие такой связи может позволить легко вводить пиридиновый фрагмент в другие соединения, тем самым расширив базу производных пиридина.

Фенилгидразин также способен образовывать гетероциклы в реакциях с енинонами. Реакция протекает в условиях кислотного катализа, с образованием 1,5-дифенил-3-фенилэтинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразола **63** (рисунок 29) [43].

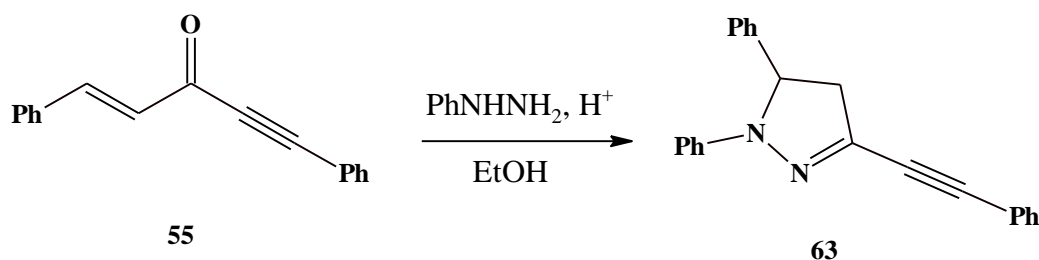


Рисунок 29 – Реакция енинона **55** с фенилгидразином

Однако наличие заместителей в бензольном кольце фенилгидразина может препятствовать циклизации, в результате чего реакция идёт с образованием гидразонов. К примеру нитрозамещенный фенилгидразин **64** реагирует с ениноном **55** исключительно по карбонильной группе с образованием 1-(2,4-динитрофенил)-2-(3-фенил-1-(фенилэтинил)проп-2-ен-1-ил)гидразона **65** (рисунок 30) [13], [26].

В работе [22] изучались реакции непредельных кетонов **66** с различными замещенными производными фенилгидразина **67**. Было показано, что структура образующихся продуктов зависит от природы заместителей в

исходных веществах, а также от условий проведения реакции. В случае, когда реагенты растворяли в метаноле и перемешивали при комнатной температуре в течение некоторого времени, а затем добавляли кислоту и нагревали (метод А), получались 1,5-дизамещенные пиразолы **72**. Однако, если нагревание реакционной смеси в присутствии кислоты происходи с самого начала (метод Б), получается смесь продуктов 1,3- и 1,5-дизамещенных пиразолов **71** и **72** соответственно (рисунок 31). Данные соединения легко разделяются методом колоночной хроматографии.

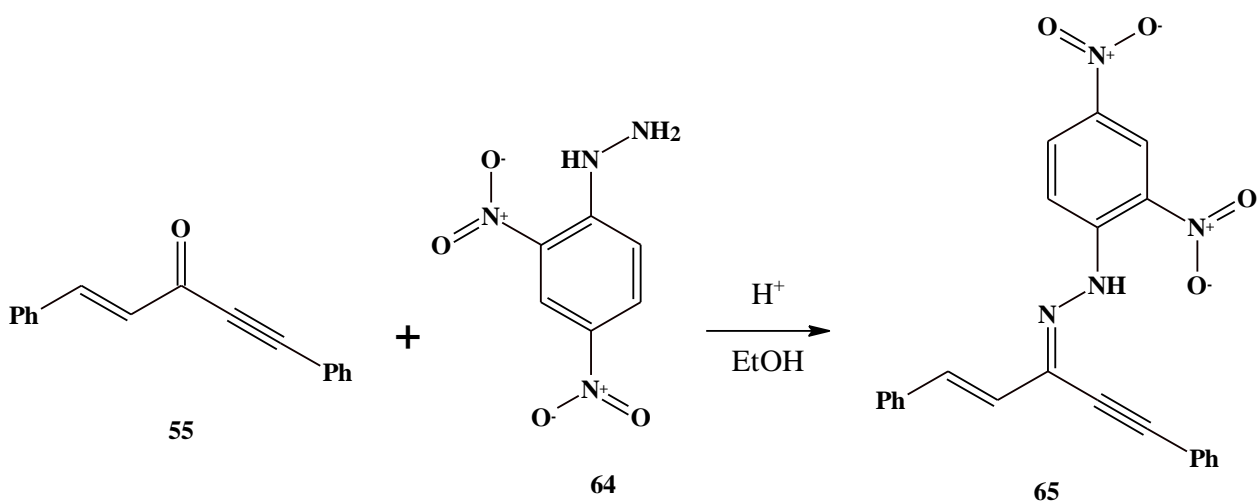


Рисунок 30 – Реакция енинона **55** с 2,4-динитрофенилгидразином **64**

По-видимому, в отсутствие кислоты, на первом этапе происходит нуклеофильное присоединение более основного концевого азота с образованием енамина **68**. Авторы предполагают, что образующийся енамин **68** находится в таутомерном равновесии с гидразоном **69** циклизация которого дает исключительно 1,5-дизамещенные пиразолы **72**. Соединения **69** были выделены из реакционной смеси и при обработке кислотой давали соответствующие 1,5-замещенные пиразолы **72**. Образование гидразона, по-видимому конкурирует с присоединением по Михаэлю, в связи с чем в реакционной смеси отсутствуют даже следы соединения **71**.

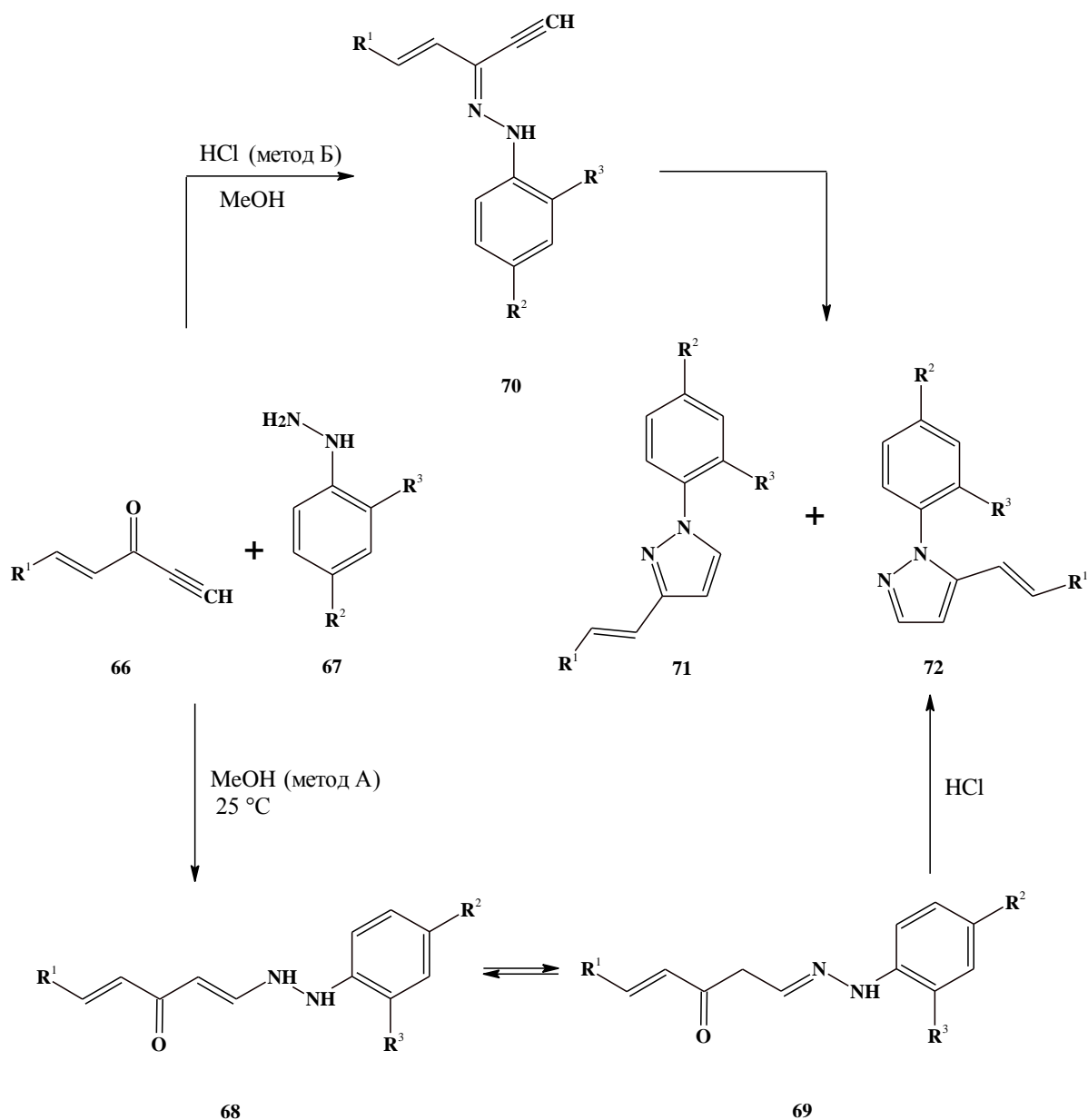


Рисунок 31 – Взаимодействие ениона **66** с арилгидразином **67** в различных условиях

О подобных промежуточных соединениях сообщали авторы [1], в реакциях диарилацетиленовых кетонов с производными карбоалкоскигидразина.

1.3.3 Реакции циклизации линейно-сопряженных енионов

В отличие от кросс-сопряженных енионов, линейно-сопряженные 2,4,1-енионы **29** взаимодействуют с фенилгидразином исключительно по карбонильной группе образуя соответствующие гидразоны **73** (рисунок 32).

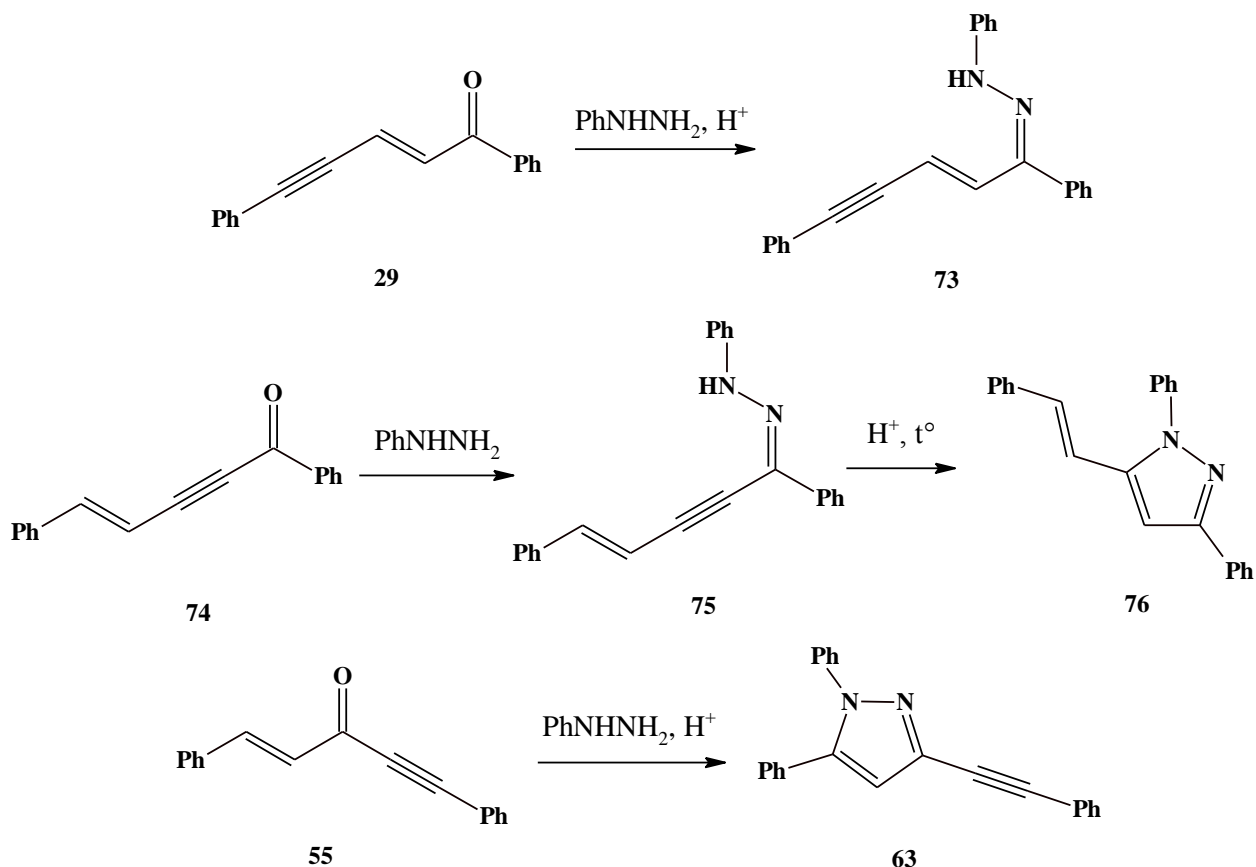


Рисунок 32 – Взаимодействие фенилгидразина с енинонами с различным расположением реакционных центров

В случае иного расположения активных центров в молекуле линейно-сопряженного 4,2,1-енинона **74**, реакция с фенилгидразином также идет с образованием гидразона **75**. Однако благодаря наличию рядом тройной связи, данный гидразон **75** способен легко изомеризоваться в 1,3-дифенил-5-(2-фенилэтил)-1H-пиразол **76** [62]. Изомеризация происходит при нагревании, в условиях кислотного катализа. Следует отметить, что кросс-сопряженный енинон **55** с фенилгидразином в аналогичных условиях циклизуется без участия тройной связи в результате образуется 1,5-дифенил-3-(фенилэтил)-1H-дигидро-пиразол **63** [52], [62].

Метод получения функциональных производных пирролов на основе линейно-сопряженных енинонов был разработан в работе [6]. Данный метод включает в себя две стадии. На первой стадии N-аминофталеимид

взаимодействуя с енином **29** по кратной связи с образованием производных азиридина **77**. Реакция идёт при кипячении в дихлорметане в присутствии катализатора – йодбензола диацетата. Затем, под действием 5 % раствора катализатора $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgOTf}$ в тетрагидрофуране, происходит циклоизомеризация аддукта **77** с образованием 2-(2-фенил-5-(фенилкарбонил)-1*H*-пиррол-1-ил)-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-диона **78**, с выходом 59% (рисунок 33).

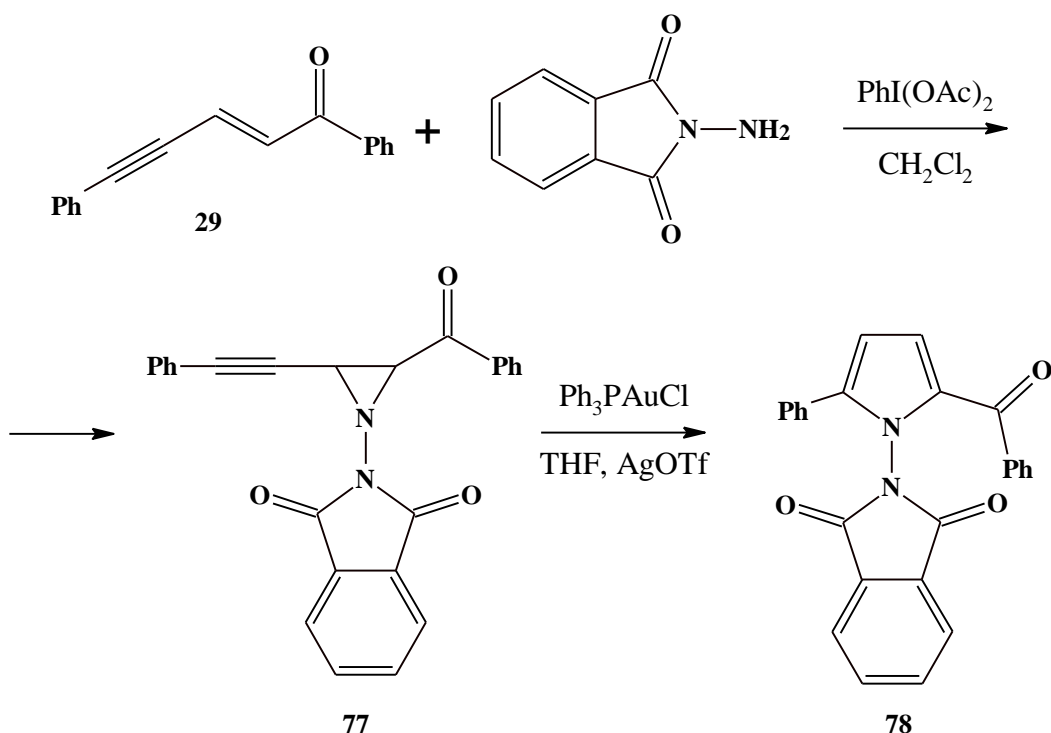


Рисунок 33 – Взаимодействие ениона **29** с *N*-аминофталемидом в присутствии катализаторов $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ и $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgOTf}$

Линейно-сопряженные енионы **29** способны образовывать пиразолины **79** и в реакциях с диазометаном [64]. Реакция протекает в среде диэтилового эфира при комнатной температуре, а выход конечного продукта составляет 75 % (рисунок 34).

2,4,1-енионы способны образовывать гетероциклы и в реакциях с нитрилиминами. Так 6-диэтиламиногекс-3-ен-5-ин-2-он **80** реагирует с нитрилимином по тройной связи образуя 1,3-дифенил-4-(3-оксобутен-1)-5-

(диэтиламино)-1*H*-пиразол **81** (рисунок 35) [61]. Данная реакция протекает в среде диэтилового эфира в присутствии триэтиламина.

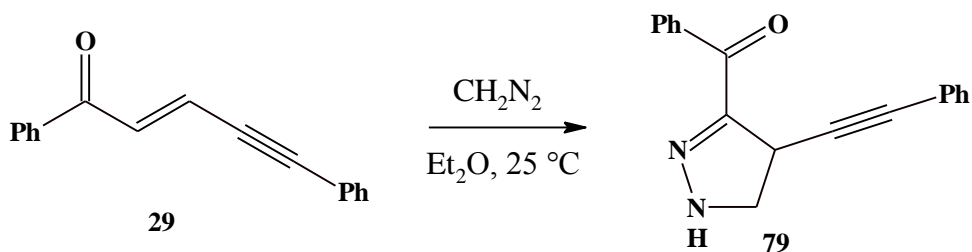


Рисунок 34 – Взаимодействие ениона **29** с diazometаном

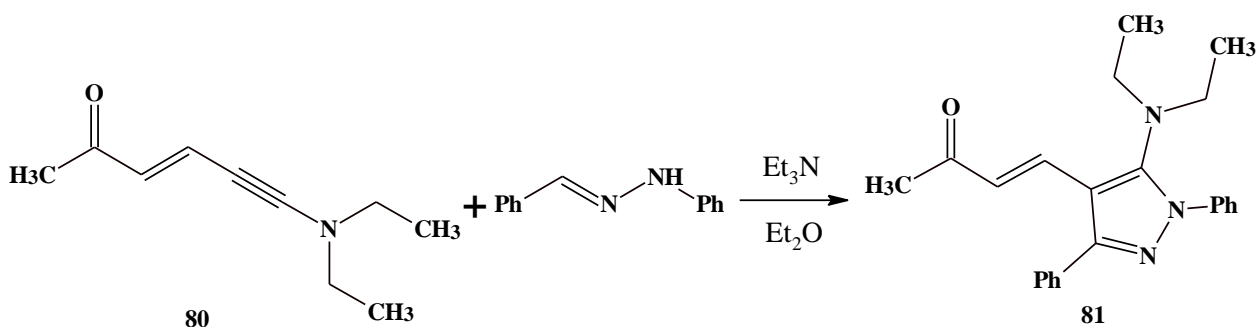


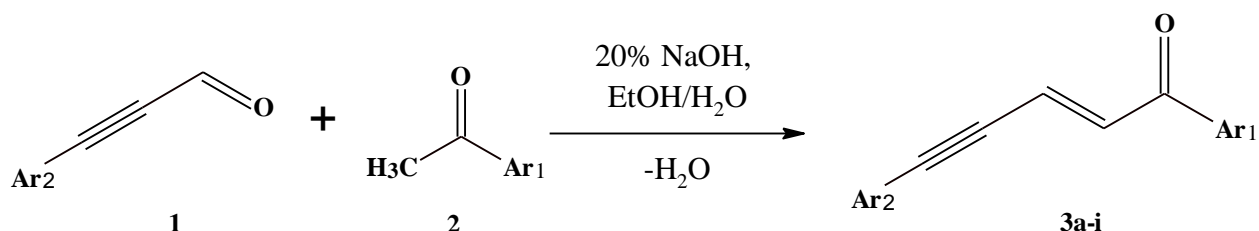
Рисунок 35 – взаимодействие ениона **80** с нитрилимином

Литературный обзор показал, что количество примеров реакций линейно-сопряженных 2,4,1-енионов с динуклеофилами крайне мало. В отличие от кросс-сопряженных енионов и винилкетонов линейно-сопряженные 2,4,1-енионы реже образуют гетероциклы, как например в случае реакции с фенилгидразином.

2 Результаты и их обсуждение

2.1 Синтез сопряженных енинонов

Исходные 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны **3**¹ были получены путем щелочной конденсации (конденсация Кляйзена-Шмидта) [9] замещенных ацетофенонов **2** с арилпропиоловыми альдегидами **1** (рисунок 36). Реакцию проводили в среде вода-этанол при 0 – 5 °С, в присутствии 20 % раствора гидроксида натрия.



3, Ar1, Ar2: Ph, Ph (**a**); 4-MeC₆H₄, Ph (**b**); 4-ClC₆H₄, Ph (**c**); 4-BrC₆H₄ (**d**); 4-MeOC₆H₄, Ph (**e**); 4-(*t*-Bu)C₆H₄, Ph (**f**); FC₆H₄, Ph (**g**); Ph, 4-MeC₆H₄ (**h**); FC₆H₄, 4-MeC₆H₄ (**i**).

Рисунок 36 – Схема получения исходных енинонов **3**

2.2 Реакции енинонов с вторичными аминами

Наличие системы сопряженных, различных по своей природе, реакционных центров позволяет успешно использовать ениноны в качестве субстратов в реакциях с нуклеофилами. Хорошим примером таких нуклеофилов являются вторичные амины, что обусловлено их реакционной способностью, доступностью и практической значимостью. Продукты этих

¹ Примечание – Нумерация соединений в разделе 2 «Результаты и их обсуждение» не связана с предыдущим разделом и начинается с единицы.

реакций и их производные могут проявлять флуоресцентные свойства и биологическую активность [54], [56], [59].

В литературе имеется немало сведений о каталитическом действии вторичных аминов ведущему к образованию гетероциклических систем [12], [34]. Обычно первой стадией данных реакций является присоединение вторичного амина по β -углеродному атому кетона с образованием аминозамещенных производных [21]. В связи с этим использование аминозамещенных производных енинонов может позволить применять их как синтетические эквиваленты исходных енинонов, в тех случаях, когда последние оказываются недостаточно реакционноспособными.

Взаимодействие вторичных аминов с сопряженными енинонами может протекать с образованием аддуктов по двойной или тройной связи [4], [42], [44]. На региоселективность присоединения, к примеру, может оказывать влияние стерический эффект. Так в работе [42] сообщалось, что присоединение аминов к енинонам с терминальной триметилсилильной или третбутильной группой идёт по двойной связи. Кроме того, взаимодействие вторичных аминов с ениноном может сопровождаться цис-транс-изомеризацией последнего. Такая изомеризация была обнаружена авторами [4]. При взаимодействии (*Z*)-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он с изопропиламинем в реакционной смеси были обнаружены как продукты присоединения по двойной и тройной связи, так и изомер исходного енинона – (*E*)-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он.

Ранее нами было показано, что вторичные амины на первом этапе присоединяются к енинону **3** по двойной связи с образованием 2,3-аддуктов **4** (кинетически-контролируемый процесс) [44]. Однако данный процесс обратим, и при проведении реакции в жестких условиях (полярные растворители, нагрев) 2,3-аддукт **4**, через стадию образования исходного енинона **3** необратимо присоединяется по тройной связи с образованием термодинамически более стабильного 4,5-аддукта (рисунок 37). Наличие стадии образования 2,3-аддукта **4** с морфолином было обнаружено при

помощи ИК спектроскопии – на спектре реакционной смеси (после 30 мин кипячения в EtOH) наблюдалось две полосы поглощения карбонильной группы в области 1643 и 1686 cm^{-1} , соответствующие продуктам присоединения по тройной и двойной углерод-углеродной связи соответственно.

Впервые 2,3-аддукт **4** был выделен из реакционной смеси при помощи препаративной хроматографии. В качестве подвижной фазы была выбрана смесь этилацетата и циклогексана (1:5), в качестве стационарной – силикагель.

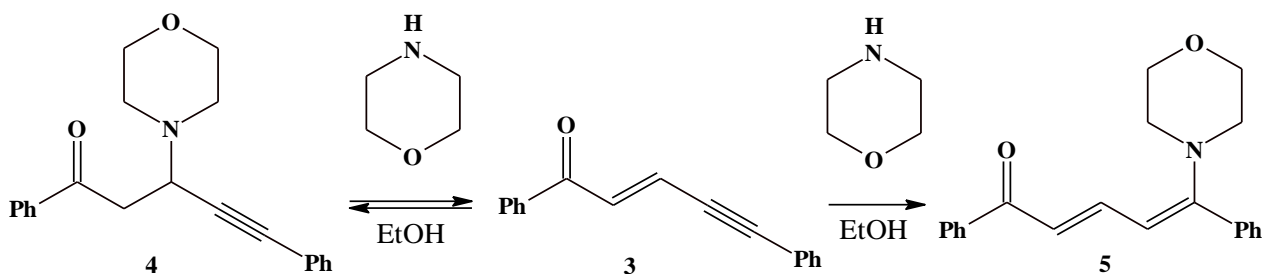


Рисунок 37 – Схема реакции енинона **3** с морфолином в полярном растворителе

Строение данного соединения было подтверждено различными спектральными методами. Так на ЯМР ^1H присутствуют сигналы CH_2 группы при втором атоме пентинового фрагмента, и сигналы CH группы при третьем атоме. В ИК спектре смещение длины волны валентных колебаний карбонильной группы 2,3-аддукта **4**, относительно 4,5-аддукта **5**, в коротковолновую область свидетельствует об уменьшении электронной плотности возле карбонильной группы.

Следует отметить, что такой способ получения 2,3-аддуктов затруднителен, а выход конечного продукта незначителен (менее 10 % от теоретического).

Чтобы избежать образования аддуктов 4,5-присоединения аминов реакцию необходимо проводить в мягких условиях избегая нагрева и

полярных растворителей. В работе [57] описан один из таких способов – проведение реакции при комнатной температуре в среде растворителя – смеси 1,4-диоксан и EtOH (1:1). В данной работе 2,3-аддукты присоединения вторичных аминов были получены в отсутствие растворителя.

В качестве вторичных аминов были использованы циклические амины – морфолин **6a**, пиперидин **6b** и пирролидин **6c** (рисунок 38).

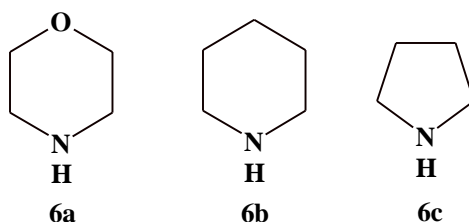
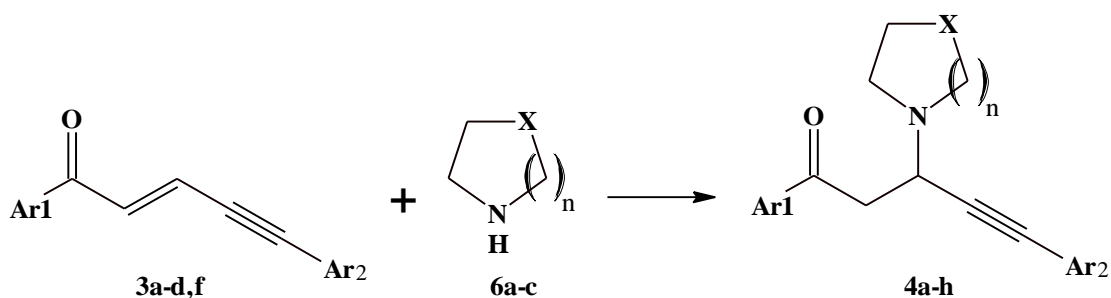


Рисунок 38 – Вторичные амины **6**

При непосредственном растворении енинона **3** в избытке амина **6** и непродолжительном (5 – 60 мин) выдерживании при температуре 0 – 25 °С, образуются соответствующие 2,3-аддукты **4** (рисунок 39).



4, Ar₁, Ar₂, X, n: Ph, Ph, O, 2 (**a**); 4-MeC₆H₄, Ph, O, 2 (**b**); 4-ClC₆H₄, Ph, O, 2 (**c**); 4-BrC₆H₄, Ph, O, 2 (**d**); 4-(*t*-Bu)C₆H₄, Ph, O, 2 (**e**); Ph, Ph, CH₂, 2 (**f**); Ph, 4-MeC₆H₄, O, 2 (**g**); Ph, 4-MeC₆H₄, CH₂, 1 (**h**).

Рисунок 39 – Схема получения 2,3-аддуктов **4**

Очищенные от избытка амина при помощи гексана, либо петролейного эфира и перекристаллизованные из этих же растворителей, конечные продукты представляют собой игольчатые кристаллы от бесцветного, до светло-желтого цвета. Данные о выходе полученных веществ представлены в таблице 2.

В ЯМР ^1H спектрах (рисунок 40, соединение **4a**) полученных соединений, снятых в CDCl_3 , присутствуют мультиплеты четырех протонов в области 2,65 – 2,77 м.д. и четырех протонов в области 3,70 – 3,80 м.д. соответствующие протонам морфолинового кольца. Диастериотопные протоны метиленовой группы резонируют в виде двух дублет дублетов в области 3,33 – 3,39 м.д. и 3,40 – 3,46 м.д. Константы спин-спинового взаимодействия этих протонов равны J 6,10, 15,87 Гц и J 7,63, 15,87 Гц соответственно. Сигналы протона при хиральном центре представлены в виде неразрешенного дублет дублета в области 4,31 – 4,34 м.д.

Таблица 2 – Выход, температура плавления, данные элементного анализа соединений **4a-h**

Соединение	Выход, %	$t_{\text{плав.}}, ^\circ\text{C}$	Брутто формула	Вычислено, %	
				Найдено, %	
				С	Н
4a	90	80–81	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2$	78,97	6,63
				79,13	7,08
4b	93	98–100	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2$	79,11	7,01
				79,25	6,95
4c	91	77–78	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Cl}$	71,35	5,80
				71,28	5,70
4d	87	101–102	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Br NO}_2$	63,20	4,96
				63,33	5,06
4e	29	96–97	$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_2$	79,96	7,78
				80,15	7,52
4f	91	93–94	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$	83,19	7,22
				83,24	7,30
4g	87	89–90	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2$	79,25	6,95
				79,19	7,11
4h	84	73–74	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$	83,24	7,30
				82,96	7,13

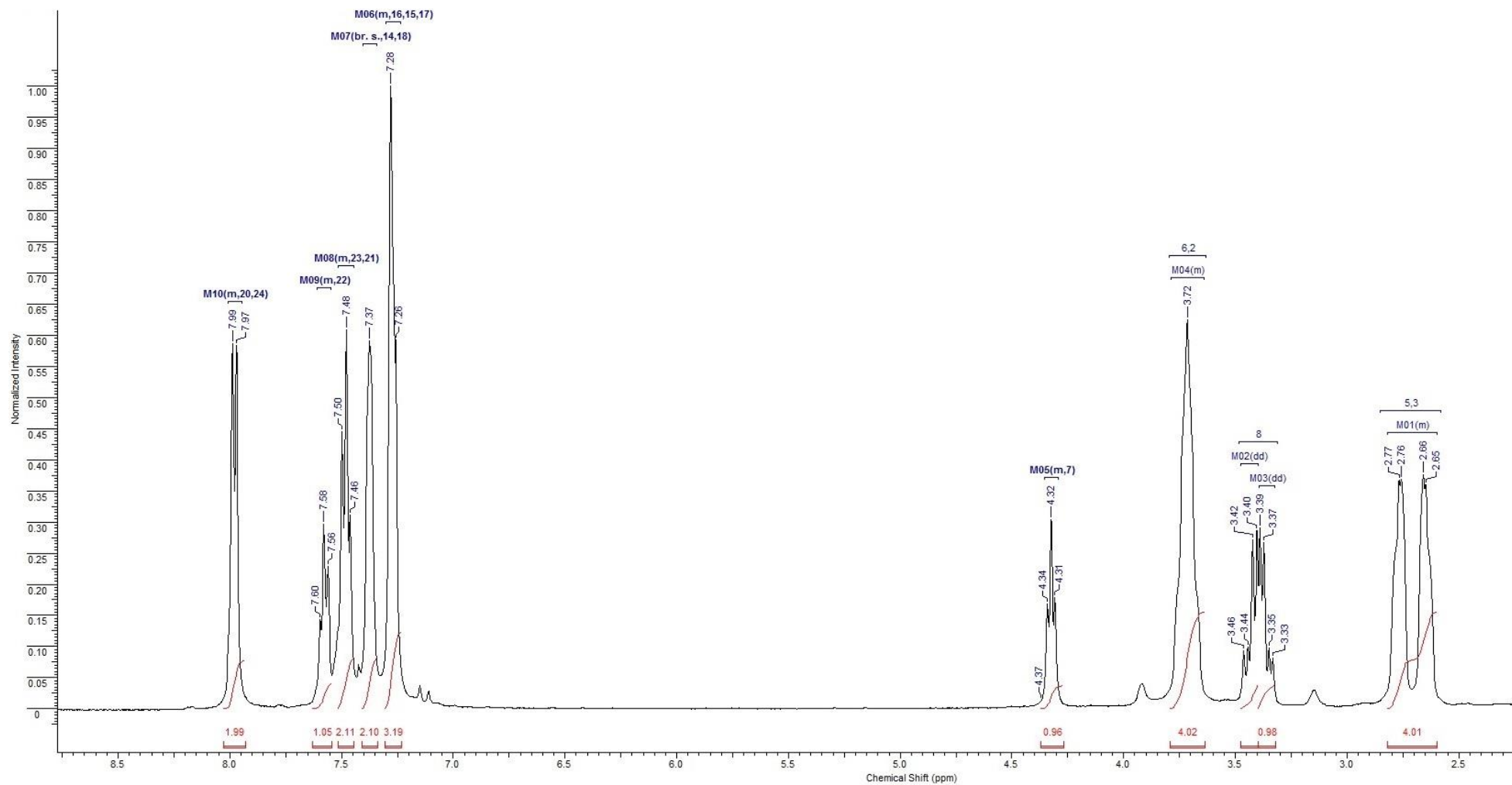


Рисунок 40 – ЯМР ^1H спектр 3-(мофролин-4-ил)-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она **4a** (300 МГц, CDCl_3).

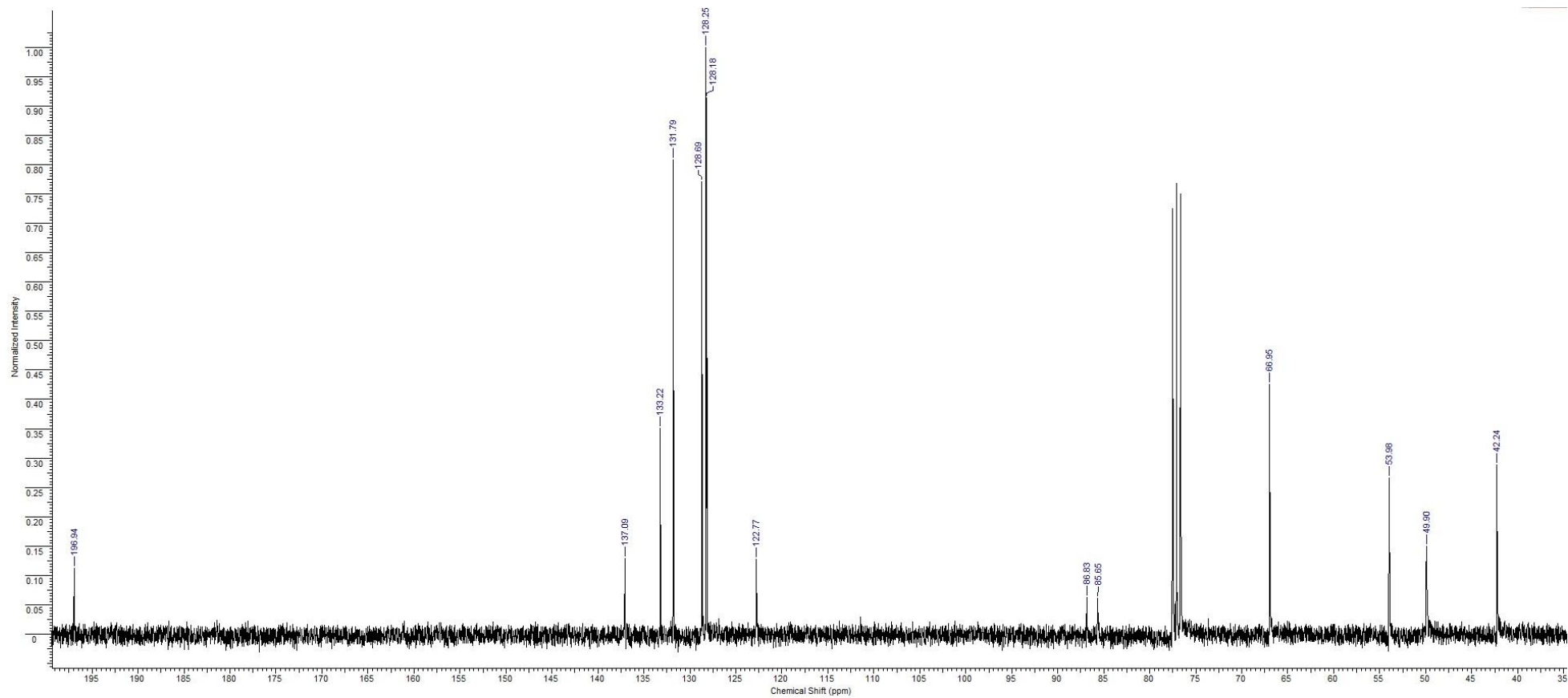


Рисунок 41 – ЯМР ^{13}C спектр 3-(морфолин-4-ил)-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она **4a** (75 МГц, CDCl_3).

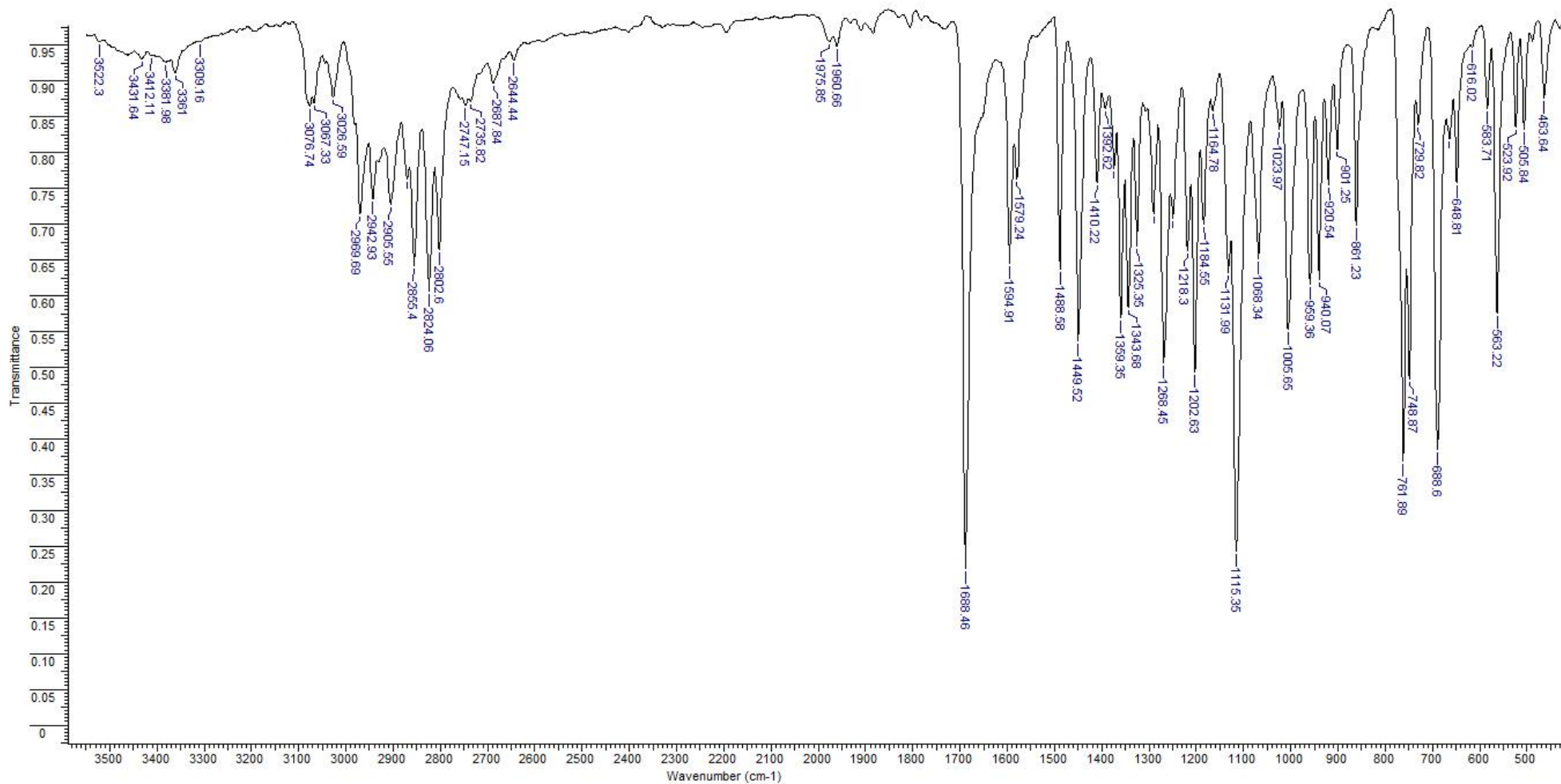


Рисунок 42 – ИК спектр 3-(мофролин-4-ил)-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она **4a** (таблетка КВг).

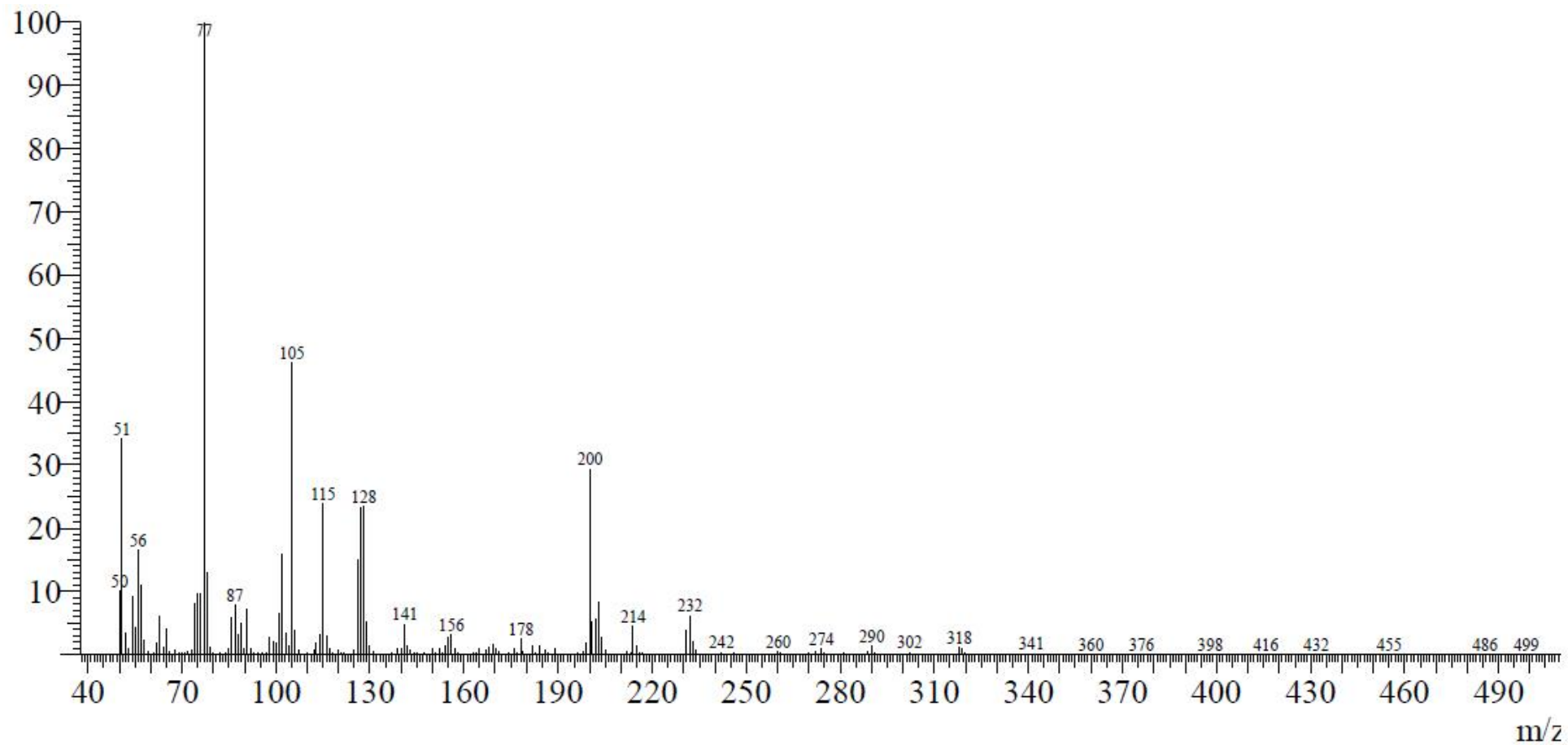


Рисунок 43 – Масс-спектр 3-(мофролин-4-ил)-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она **4a**.

В ЯМР ^{13}C (рисунок 41, соединение **4a**) сигналы α - и β -углеродного атома тройной связи проявляются в области 86,8 и 85,7 м.д. соответственно. Сигналы углеродов CH_2 группы пентинового фрагмента находятся в области 49,9 сигнала CH группы в области 54,0 м.д. Сигнал атома углерода карбонильной группы находится в области 196,9 м.д.

В ИК спектрах (рисунок 42, соединение **4a**), снятых в таблетке KBr, наличие полосы валентных колебаний в области 1688 см^{-1} , свидетельствует о сопряжении карбонильной группы только с фенильным кольцом.

В масс-спектре (рисунок 43, соединение **4a**) наибольшая интенсивность зарегистрирована у осколочных ионов $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (m/z 77,0) и $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$ (m/z 105,0). Кроме того в спектре присутствуют характерные осколочные ионы $[\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{CCHC}_4\text{H}_8\text{NO}]^+$ (m/z 200,0) и $[\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{CCHCH}_2]^+$ (m/z 128,0) также подтверждающие структуру данного соединения.

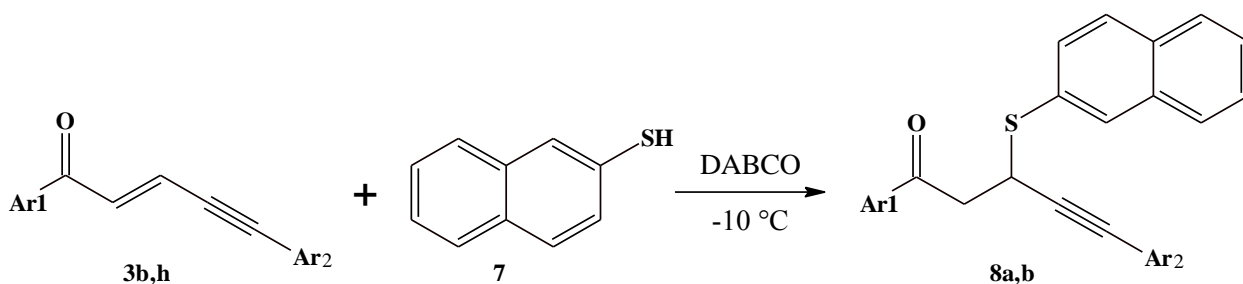
2.3 Реакции енинонов с тиолами

Схожим образом протекает взаимодействие енинонов **3** с тиолами. Как и в случае с вторичными аминами, на первом этапе тиол присоединяется к енинону по двойной связи с образованием ацетиленовых кетосульфидов. Обратимость данной реакции приводит к тому, что тиофенолят-анион, отрываясь от молекулы енинона, постепенно и необратимо присоединяется по тройной связи, с образованием диеновых кетосульфидов. Следует отметить, что данное взаимодействие характерно лишь для тиолов способных образовывать резонансно-стабилизированные тиофенолят-анионы. Резонансная стабилизация бензилмеркаптана невозможна и при его взаимодействии с енинонами **3** образуются исключительно ацетиленовые кетосульфиды [47].

При взаимодействии енинонов **3** с тиолами образование нежелательного диенового кетосульфида происходит быстро, и чтобы этого избежать, реакцию необходимо проводить при низких температурах. Кроме

того, в отличие от вторичных аминов, тиолы взаимодействуют с енинонами только в присутствии основных катализаторов, таких как DABCO и триэтиламин.

В данной работе в качестве растворителя использовали охлажденную до 0 °С смесь бензола и петролейного эфира (1:1). При взаимодействии 4 ммоль 2-нафталинтиола **7** и енинона **3**, в присутствии катализатора DABCO, при температуре -10 °С, 2,3-аддукты **8** образуются в течение 3 – 4 дней (рисунок 44). Из таблицы 3 видно, что образование продуктов **8** происходит с хорошими выходами 73 – 79 %. Перекристаллизованные из петролейного эфира они представляют собой кристаллы белого цвета.



8, Ar₁, Ar₂: 4-MeC₆H₄, Ph (**a**); Ph, 4-MeC₆H₄ (**b**).

Рисунок 44 – Схема реакции енинона **3** с нафталинтиолом **7**

Таблица 3 – Выход, температуры плавления, характеристики ИК спектров и данные элементного анализа соединений **8a-b**

Соединение	Выход, %	t _{плав.} , °С	ν _{CO} , см ⁻¹	Брутто формула	Вычислено, %		
					Найдено, %		
					С	Н	S
8a	73	86,3–87,1	1680	C ₂₈ H ₂₂ SO	82,72	5,45	7,89
					82,81	5,52	7,63
8b	79	98,6–99,3	1682	C ₂₈ H ₂₂ SO	82,72	5,45	7,89
					82,55	5,47	7,84

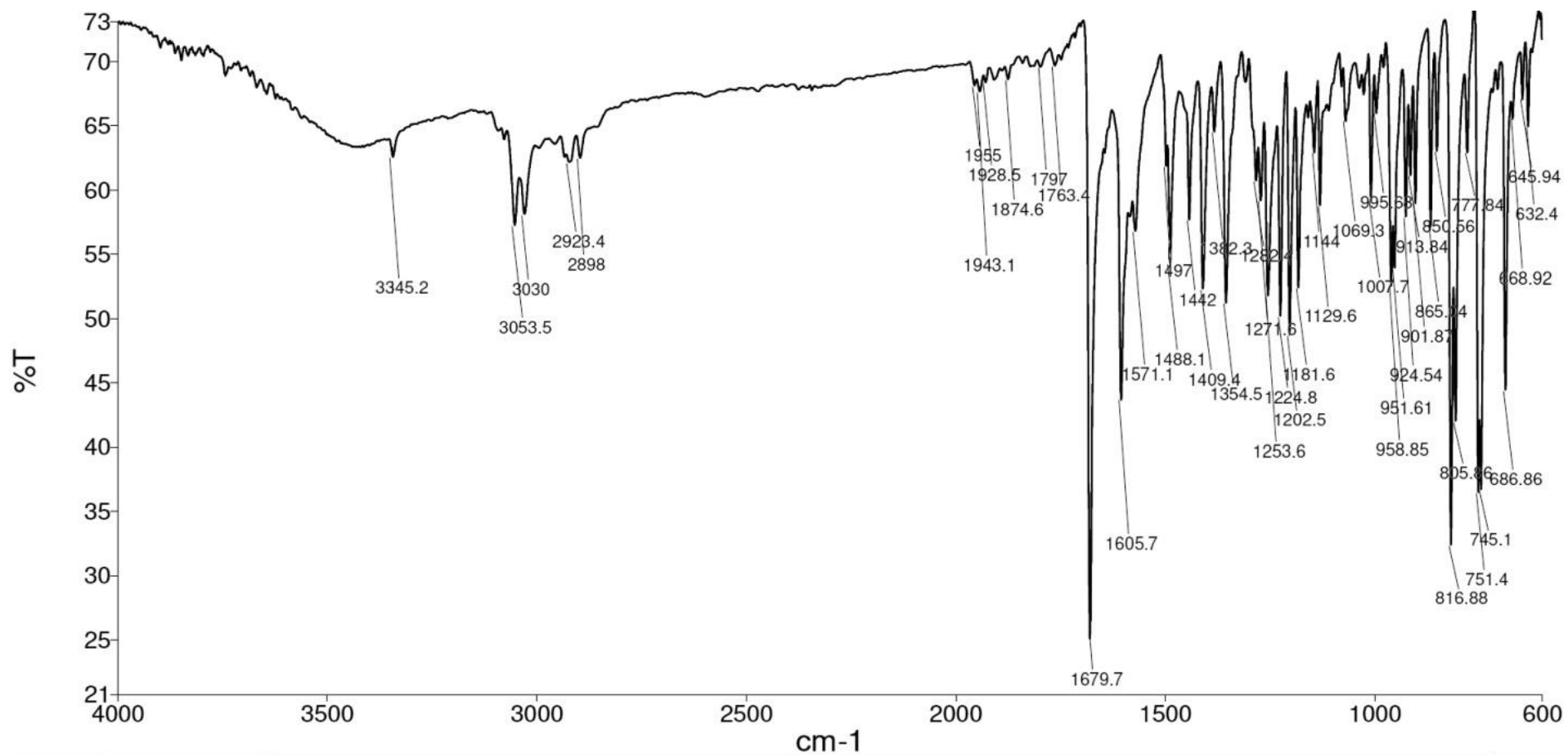


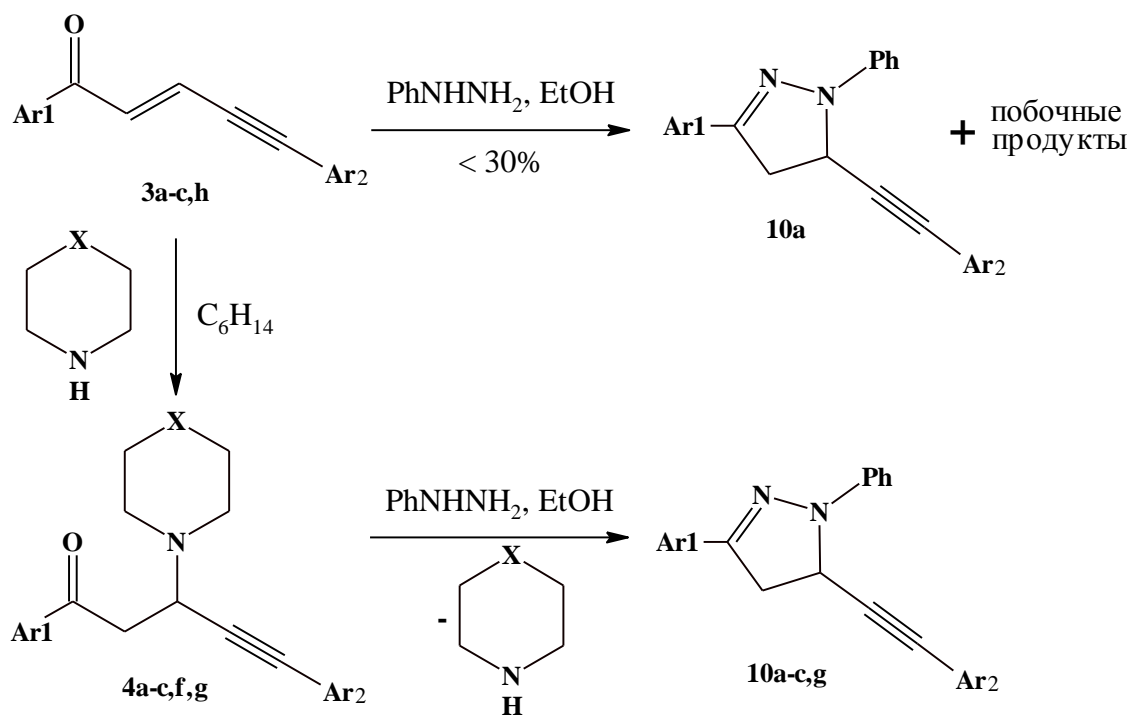
Рисунок 45 – ИК спектр 1-(4-метилфенил)-5-фенил-3-(нафт-2-илсульфанил)пент-4-ин-1-она **8a** (таблетка KBr).

Строение полученных соединения аналогично полученному ранее [46] 1,5-дифенил-3-(нафт-2-илсульфанил)пент-4-ин-1-ону. Наличие только одной полосы валентных колебаний карбонильной группы в области 1680 см^{-1} в ИК спектре кетосульфидов (рисунок 45, соединение **8a**) характерно только для продуктов присоединения по двойной связи, поскольку аддукты присоединения по тройной связи образуют смесь *E,E*- и *E,Z*-изомеров, что проявляется двумя полосами на ИК спектре [47].

2.4 Реакции 3-аминопент-4-ин-1-онов с фенилгидразином

Реакции енинонов с динуклеофилами являются одним из возможных путей к синтезу гетероциклических систем, обладающих рядом полезных свойств. Так диазометан [64], и гидразин [28] циклизируются с енинонами, образуя пиразолины. Фенилгидразин также способен взаимодействовать с 1,5-дифенил-1-ен-4-ин-3-оном образуя, в условиях кислотного катализа, 1,5-дифенил-3-фенилэтинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы [43]. Анализ литературных данных показал, что данные о взаимодействии линейно-сопряженных 2,4,1-енинонов с арилгидразинами немногочисленны. В работах [62] отмечалось, что ениноны такого строения взаимодействуют с фенилгидразином с образованием исключительно гидразонов. В данной работе использовались полученные из енинонов **3** 2,3-аддукты с вторичными аминами – 3-аминопент-4-ин-1-оны **4**. Оказалось, что при выдерживании в EtOH в течение 2 суток, данные 2,3-аддукты **4** способны успешно взаимодействовать с фенилгидразином **9a** (метод А) (рисунок 46).

В результате с выходом 60 – 69 % (таблица 4) образуются соответствующие 1-арил-3-фенил-5-(арилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **10** представляющие из себя игольчатые кристаллы от бесцветного до светло-желтого цвета.



4, Ar₁, Ar₂, X: Ph, Ph, O (**a**); 4-MeC₆H₄, Ph, O (**b**); 4-ClC₆H₄, Ph, O (**c**); Ph, Ph, CH₂ (**f**); Ph, 4-MeC₆H₄, O (**g**). **10**, Ar₁, Ar₂: Ph, Ph (**a**); 4-MeC₆H₄, Ph (**b**); 4-ClC₆H₄, Ph (**c**); Ph, 4-MeC₆H₄ (**g**).

Рисунок 46 – Схема реакции 3-аминопент-4-ин-1-онов **4** с фенилгидразином

Таблица 4 – Выход соединений **10a-c,g** (метод А)

Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %
10a	65	10c	60
10b	69	10g	66

Следует отметить, что взаимодействие исходных енинонов **3** с фенилгидразином **9a** в тех же условиях протекает очень медленно. Так по данным ГХ-МС после выдерживания енинона **3** с фенилгидразином **9a** в течении 6 месяцев образуется около 30 %, от теоретически возможного, 2-пиразолина **10**. Проведение реакции в условиях кислотного катализа, в присутствии концентрированной HCl, замена EtOH на ледяную уксусную кислоту или кипячение реакционной смеси не дает желаемого результата. Кроме того, в таких условиях в реакционной смеси обнаруживается большое количество побочных продуктов.

2.5 Реакции енионов с арилгидразинами

На основе имеющихся данных, нами были получены 2-пиразолины **10** из исходных енионов **3** минуя стадию выделения 2,3-аддукта **4** (метод В). В качестве арилгидразинов использовались фенилгидразин **9a** и 4-нитрофенилгидразин **9b** (рисунок 47).

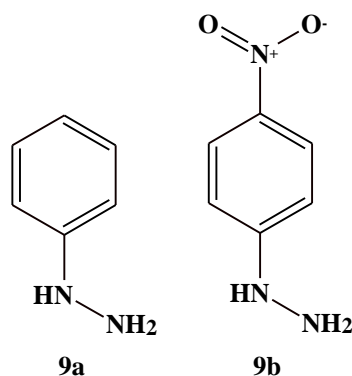
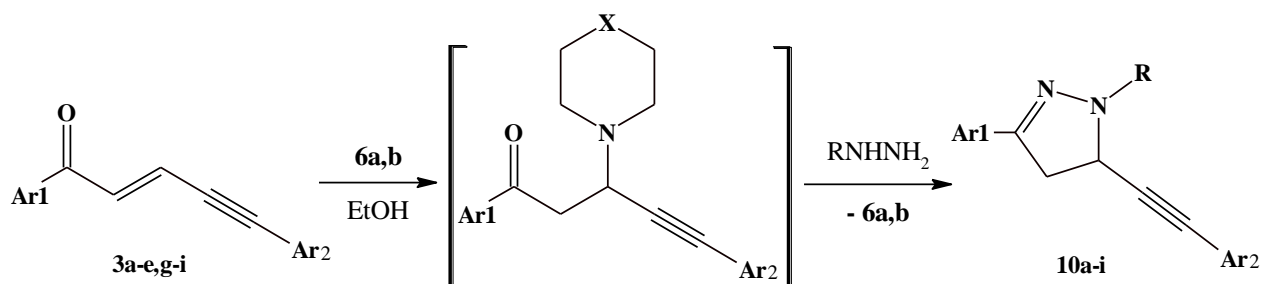


Рисунок 47 – Арилгидразины **9**

Оказалось, что енионы **3** значительно легче взаимодействуют с арилгидразинами **9** в присутствии вторичных аминов **6**, образуя соответствующие 2-пиразолины **10**. Так при последовательном смешении раствора ениона **3** в EtOH с небольшим избытком амина **6a-b** и арилгидразина **9** и перемешивании полученной реакционной смеси в течение 48 часов образуются 2-пиразолины **10a-i**. Очевидно, что данная реакция идёт через стадию образования 2,3-аддукта **4**, который генерируется непосредственно в реакционной смеси (рисунок 48). Из таблицы 5 и таблицы 4 видно, что выход 2-пиразолинов **10** полученных по методу А и В сопоставим.



10, Ar₁, Ar₂, R: Ph, Ph, Ph (**a**); 4-MeC₆H₄, Ph, Ph (**b**); 4-ClC₆H₄, Ph, Ph (**c**); 4-BrC₆H₄, Ph, Ph (**d**); 4-MeOC₆H₄, Ph, Ph (**e**); 4-FC₆H₄, Ph, Ph (**f**); Ph, 4-MeC₆H₄, Ph (**g**); 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, Ph (**h**); Ph, Ph, 4-NO₂C₆H₄ (**i**).

Рисунок 48 – схема реакции енинонов **3** с арилгидразинами **9** в присутствии вторичных аминов **6**

Таблица 5 – Температуры плавления, данные элементного анализа, выход соединений **10a-i** (метод В)

Соединение	Выход, %	t _{плав.} , °С	Брутто формула	Вычислено, %	
				Найдено, %	
				С	Н
10a	63	121,8–122,7	C ₂₃ H ₁₈ N ₂	84,25	5,69
				85,68	5,63
10b	73	111,3–112,6	C ₂₄ H ₂₀ N ₂	85,68	5,99
				85,53	6,12
10c	65	115,0–116,0	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂	73,15	4,78
				74,41	4,80
10d	61	121,5–122,6	C ₂₃ H ₁₇ BrN ₂	68,87	4,27
				68,77	4,17
10e	40	113,5–114,1	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O	81,56	5,94
				81,79	5,72
10f	30	89,8–90,7	C ₂₃ H ₁₇ FN ₂	–	–
10g	51	137,1–137,9	C ₂₄ H ₂₀ N ₂	85,49	7,00
				85,68	6,69
10h	37	129,9–130,7	C ₂₄ H ₁₉ FN ₂	–	–
10i	31	129,2–130,2	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₂	75,19	4,66
				75,76	4,39

Структура полученных соединений идентична 2-пиразолинам **10a-c,g** полученных по методу А, что подтверждают спектральные характеристики представленные в таблице 6 и данные элементного анализа представленные в таблице 5.

Таблица 6 – Спектральные характеристики соединений **10a-i**

Соединение	ν , cm^{-1}	ЯМР ^1H , δ , м. д.	ЯМР ^{13}C , δ , м. д.
10a	1639 (C=N)	3,54 дд (1H, J^1 17,1 J^2 5,8, C^4H_2); 3,77 дд (1H, J^1 17,1 J^2 11,6, C^4H_2); 5,46 дд (1H, J^1 5,8 J^2 11,6, C^5H)	40,8 (C^4H_2); 51,9 (C^5H); 84,7($\text{C}\equiv\text{C}$); 88,6 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 149,1 (C^3)
10b	1638 (C=N)	2,36 с (3H, CH_3); 3,50 дд (1H, J^1 17,1 J^2 5,8, C^4H_2); 3,74 дд (1H, J^1 17,1 J^2 11,6, C^4H_2); 5,40 дд (1H, J^1 5,8 J^2 11,6, C^5H)	21,5 (CH_3); 40,8 (C^4H_2); 51,9 (C^5H); 84,7($\text{C}\equiv\text{C}$); 88,7 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 149,2 (C^3)
10c	1638 (C=N)	3,53 дд (1H, J^1 17,1 J^2 5,8, C^4H_2); 3,75 дд (1H, J^1 17,1 J^1 11,6, C^4H_2); 5,47 дд (1H, J^1 11,6 J^2 5,8, C^5H)	40,8 (C^4H_2); 52,0 (C^5H); 84,8 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 88,4 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 148,0 (C^3)
10d	1637 (C=N)	3,53 дд (1H, J^1 17,1 J^2 5,8, C^4H_2); 3,76 дд (1H, J^1 17,1 J^2 11,6, C^4H_2); 5,46 дд (1H, J^1 11,6 J^2 5,8, C^5H)	40,9 (C^4H_2); 52,1 (C^5H); 84,9 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 88,4 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 148,1 (C^3)
10e	1637 (C=N)	3,50 дд (1H, J^1 17,0 J^2 5,8, C^4H_2); 3,73 дд (1H, J^1 17,1 J^2 11,6, C^4H_2); 3,81 с (3H, CH_3O); 5,39 дд (1H, J^1 11,6 J^2 5,8, C^5H)	40,7 (C^4H_2); 51,8 (C^5H); 55,8 (CH_3O); 84,6 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 88,7 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 149,1 (C^3)
10f	1637 (C=N)	—	—
10g	1635 (C=N)	2,28 с (3H, CH_3); 3,52 дд (1H, J^1 17,1 J^2 5,8, C^4H_2); 3,73 дд (1H, J^1 17,1 J^2 11,6, C^4H_2); 5,41 дд (1H, J^1 11,6 J^2 5,8, C^5H)	21,4 (CH_3); 40,9 (C^4H_2); 52,0 (C^5H); 85,0 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 88,9 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 149,0 (C^3)
10h	1635 (C=N)	—	—
10i	1634 (C=N)	—	—

В ЯМР ^1H спектрах 2-пиразолинов **10** (рисунок 49, соединение **10a**), снятых в ДМСО-*d*₆, сигналы диастериотопных протонов пиразолинового кольца резонируют в области 3,54 м.д. и 3,77 м.д. в виде двух дублетов дублетов. Константы спин-спинового взаимодействия J 17,1, 5,8 Гц и J 17,1, 11,6 Гц соответственно. Сигнал протона при хиральном центре резонирует в области 5,46 м.д. в виде дублета дублетов, константа спин-спинового взаимодействия J 11,6 и 5,8 Гц.

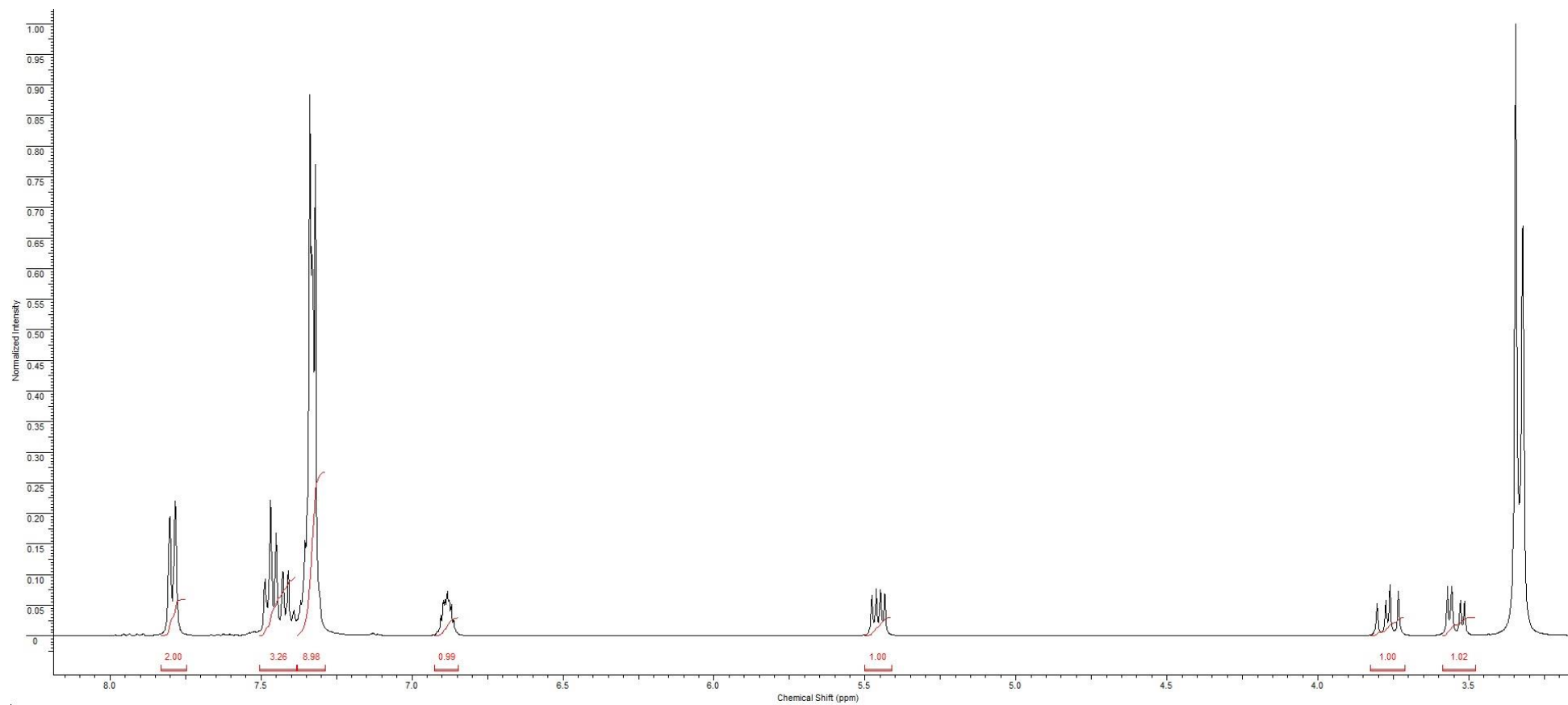


Рисунок 49 – ЯМР ^1H спектр 1,3-Дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразол **10a** (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$).

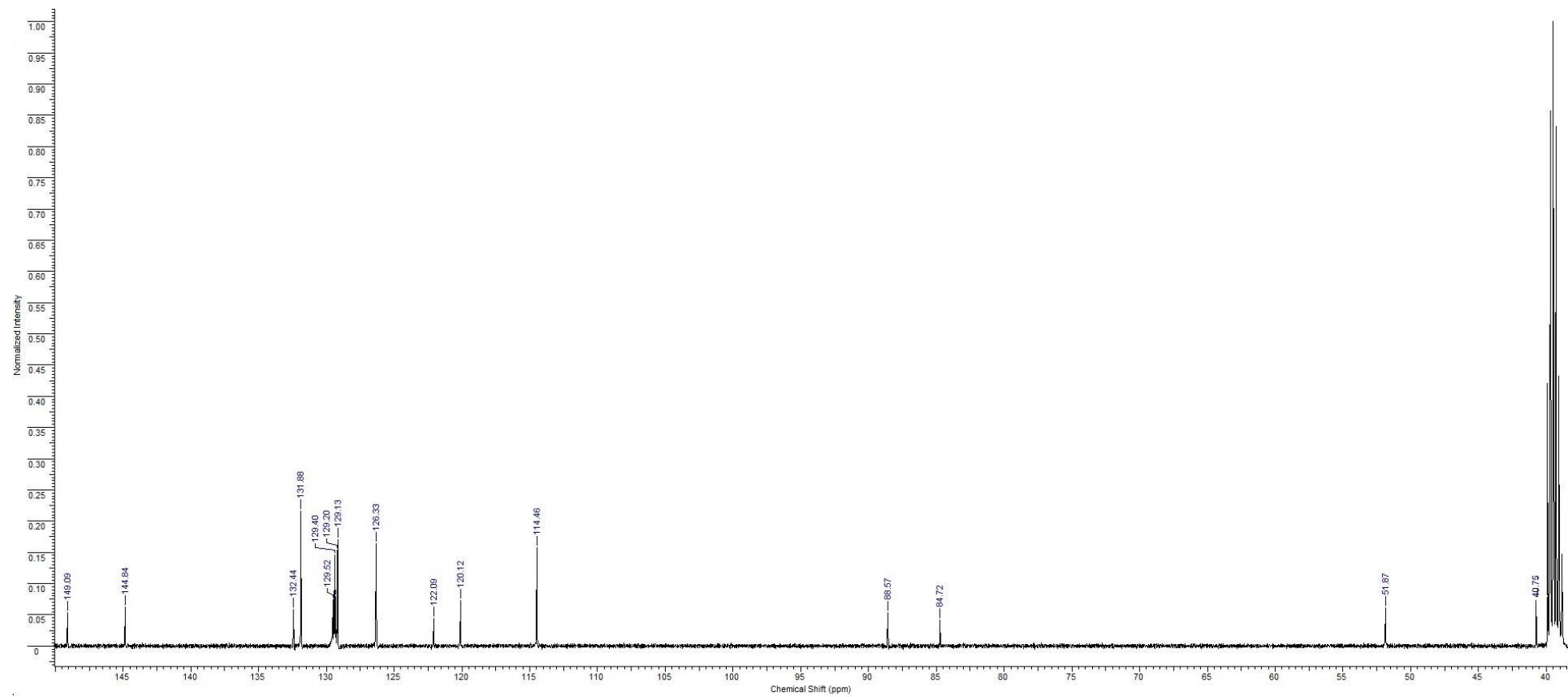


Рисунок 50 – ЯМР ^{13}C спектр 1,3-Дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразол **10a** (101 МГц, ДМСО- d_6).

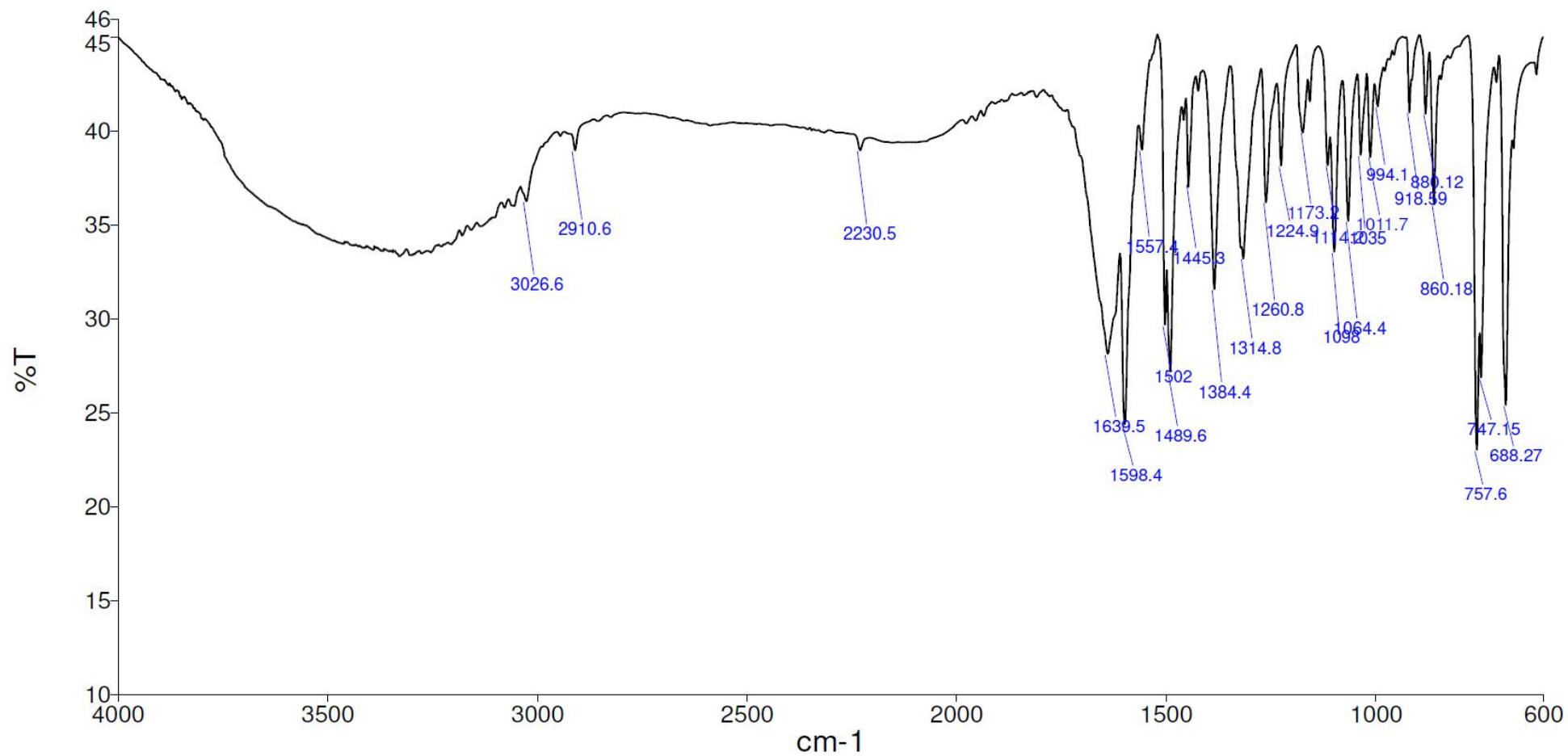


Рисунок 51 – ИК спектр 1,3-Дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразол **10a** (таблетка KBr).

В ЯМР ^{13}C спектрах (рисунок 50, соединение **10a**), сигналы α - и β -углеродного атома тройной связи проявляются в области 88,6 м.д. и 84,7 м.д. соответственно. Сигнал четвертого атома углерода пиразолинового кольца находится в области 40,8 м.д., сигнал пятого атома, немного смещено в область слабого поля из-за присутствия рядом с ним тройной связи и проявляется в области 51,9 м.д. Поскольку третий атом углерода находится возле бензольного кольца и соединён двойной связью с атомом азота, его сигнал сильно смещен в сторону слабого поля и находится в области 149,1 м.д.

В ИК спектрах 2-пиразолинов **10** (рисунок 51, соединение **10a**) присутствует полоса валентных колебаний в области 1639 см^{-1} характерная для связи $\text{C}=\text{N}$ пиразолинового кольца.

В данной работе изучалось влияние условий проведения реакции на выход конечного продукта **10**. Реакцию проводили в этаноле. В качестве исходных компонентов использовались фенилгидразин **9a**, енинон **3a** и его 2,3-аддукт с морфолином **4a**. Данные о влиянии условий проведения реакции на выход продукта приведены в таблице **10**.

Таблица 7 – Влияние условий проведения реакции на выход 2-пиразолинов **10**.

Исходное соединение	Амин	Соотношение енинон : амин : фенилгидразин, ммоль	Время, ч	t, °C	Выход, %
3a	6a	1,0 : 1,2 : 1,1	48	25	63
3a	6a	1,0 : 1,2 : 1,1	72	25	62
3a	6a	1,0 : 0,1 : 1,1	48	25	55
3a	6a	1,0 : 1,2 : 3,0	48	25	53
3a	6b	1,0 : 1,1 : 1,1	48	25	59
3a	—	1,0 : 3,0	4000	25	31 ²
3a	—	1,0 : 3,0	4	78	следы ²
4a	—	1,0 : 1,1	48	25	58
4a	—	1,0 : 1,1	4	78	24
4g	—	1,0 : 1,1	4	78	22

²Примечание – по данным ГХ-МС

В рамках данного исследования оптимальными условиями является соотношение енинон – амин – фенилгидразин 1,0 : 1,2 : 1,1 ммоль. Увеличение содержания фенилгидразина, как и уменьшение содержания амина **6**, снижают выход целевого продукта. Существенного влияния на выход не оказывает увеличение времени реакции, а также замена морфолина на пиперидин. Повышение температуры реакционной смеси, для 2,3-аддуктов **4**, ведёт к резкому снижению выхода 2-пиразолина **10**.

2.6 Люминесцентные свойства 2-пиразолинов

Из литературных данных известно, что пиразолины и их производные способны проявлять люминесцентные свойства [37]. В данной работе была проведена оценка люминесцентных свойств полученных 2-пиразолинов **10a-e,g**. Растворы данных соединений излучают голубое свечение под ультрафиолетовой лампой при 254 нм и ещё более интенсивное при 365 нм. С целью изучения спектрально-люминесцентных свойств были приготовлены растворы данных соединений в EtOH концентрацией 5×10^{-6} моль/л. В УФ-спектрах поглощения всех изученных соединений имеется максимум в области 345 – 358 нм. В спектрах люминесценции полоса эмиссии находится в области 453 – 464 нм. Соответственно Стоксов сдвиг (ν_{ss}) равен 107 – 110 нм. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристики спектров поглощения и люминесценции 2-пиразолинов **10** и 1,3,5-трифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразола **11** в EtOH.

Соединение	λ_{abs} , нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	λ_{em} , нм	ν_{ss} , нм	Интенсивность люминесценции по отношению к соединению 10d , %
10a	349	15,1	459	110	57
10b	348	16,7	458	110	45
10c	357	18,5	464	107	92
10d	358	18,8	465	107	100
10e	345	17,5	453	108	18
10f	349	16,3	459	110	64
11	358	18,4	464	106	95

По своим спектрально-люминесцентным характеристикам полученные 2-пиразолины **10a-e,g** схожи с описанным ранее 1,3,5-трифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолином **11** [32], в связи с чем последний был выбран в качестве вещества сравнения.

Интересная закономерность была обнаружена в ходе данного исследования. Как известно, заместители в бензольном кольце способны оказывать влияние на интенсивность люминесценции. Так авторами [32] было показано, что для 3-арил-1,5-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов, схожих по своей структуре с полученными 2-пиразолинами **10**, интенсивность люминесценции уменьшается с ростом электроноакцепторных свойств заместителя в бензольном кольце. Тем более удивительно, что для полученных в данной работе 2-пиразолинов **10a-e**, как видно из таблицы 8, наоборот, интенсивность возрастает.

Вывод: таким образом, было показано, что присутствие вторичных аминов в реакционной смеси способствует образованию 1,3-диарил-5-(арилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов. Данные соединения излучают интенсивное голубое свечение при 365 нм.

3 Расчетно-техническая часть

3.1 Описание процесса

Технологический процесс производства описывает процесс получения 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола путем конденсации 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она с фенилгидразином в присутствии морфолина. Дальнейшая очистка полученного продукта осуществляется путем перекристаллизации.

Таблица 9 – Технологическая карта получения 1,3-Дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола

Наименование операции	Температурный режим, °С
Загрузка 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она	25
Загрузка морфолина	25
Загрузка этанола	25
Загрузка фенилгидразина	25
Перемешивание в течение 48 часов	25
Отделение осадка путем центрифугирования	25
Перекристаллизация продукта	65
Кристаллизация	25
Отделение осадка путем центрифугирования	25

В реактор 5 (рисунок 52) из мерников 1-4 последовательно загружаются исходные вещества – 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он, морфолин, этанол и фенилгидразин. Реактор представляет собой аппарат с рубашкой, снабженный лопастной мешалкой. Реакционную смесь перемешивают в течение 48 часов при температуре 25 °С. Выпавший осадок подается в центрифугу 6, где отделяется от растворителя. Полученный пиразолин направляется в реактор с рубашкой 10 снабженный лопастной мешалкой. Из мерников 8 и 9, в реактор 10, подаётся вода и ацетон. Полученная смесь нагревается до 65 °С и после полного растворения пиразолина подается на фильтр 11 для отделения от механических примесей и смол. Затем фильтрат

насосом 12 подается в кристаллизатор 13 где пиразолин охлаждается и выпадает в осадок. Кристаллизатор представляет из себя емкость снабженную рубашкой и поддерживает температуру 25 °С. Содержимое кристаллизатора подается в центрифугу 14, где происходит отделение пиразолина от растворителя. Из центрифуги пиразолин направляется в емкость 16, снабженную затвором для выгрузки продукта.

3.2 Характеристики сырья

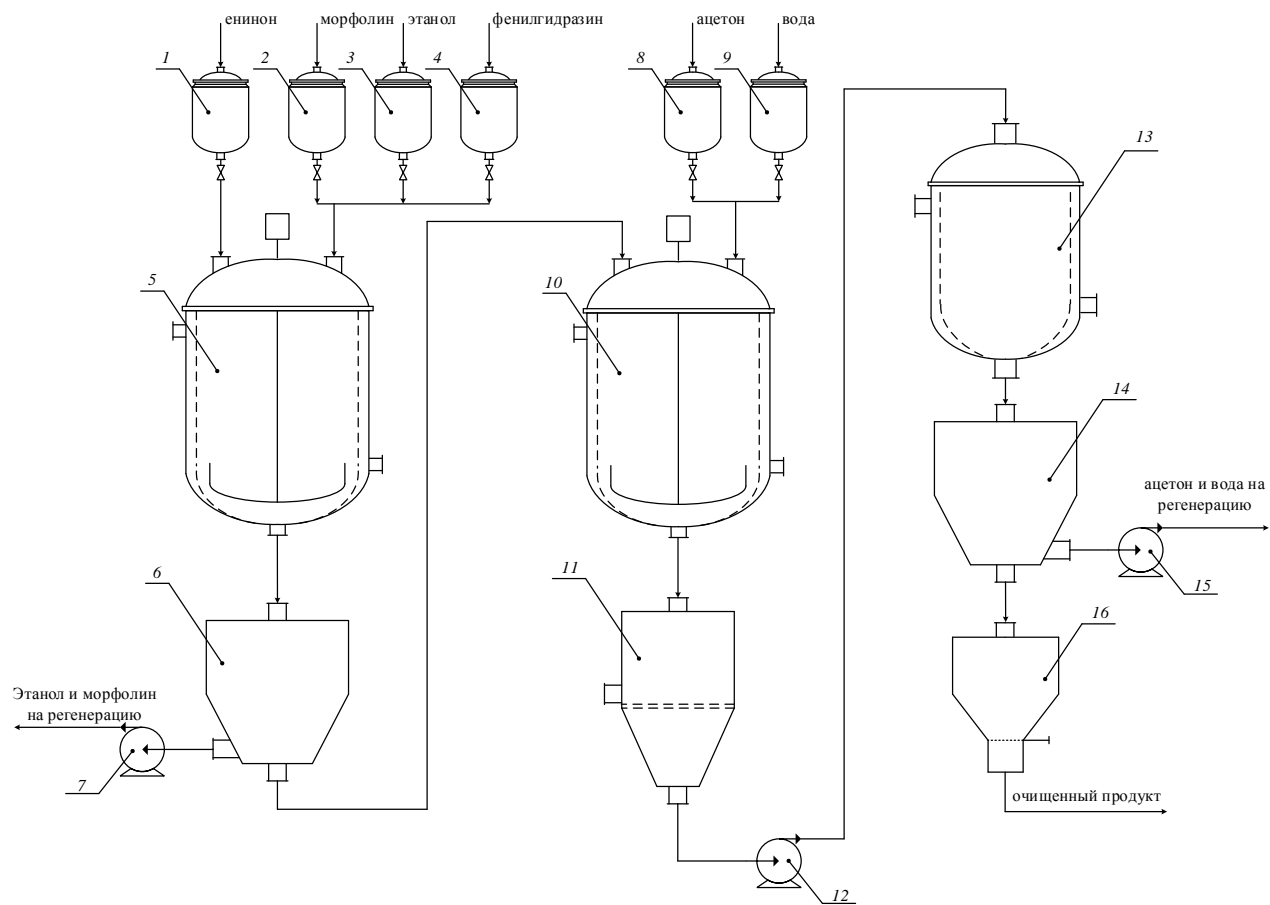
Енинон (1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он, $C_{17}H_{12}O$) – светло-жёлтые игольчатые кристаллы. Температура плавления 100 – 101 °С. Молярная масса 232,28 г/моль. Получен по методике [9].

Морфолин (тетрагидрооксазин-1,4, C_4H_9NO) – бесцветная жидкость с неприятным запахом аминов. Неограниченно смешивается с ацетоном, диэтиловым эфиром и водой. Температура плавления -5 °С. Температура кипения 129 °С. Молярная масса – 87,12 г/моль. Плотность 1,007 г/см³.

Этанол (этиловый спирт, C_2H_6O) – бесцветная, летучая, горючая жидкость с характерным запахом. Неограниченно смешивается с метанолом, ацетоном, водой, диэтиловым эфиром и другими полярными органическими растворителями. Температура кипения 78,4 °С. Молярная масса – 46,07 г/моль. Плотность 0,7893 г/см³.

Фенилгидразин ($C_6H_8N_2$) – жёлтая жидкость. Растворим в ацетоне, воде, диэтиловом эфире, этаноле. Температура плавления 19,8 °С. Температура кипения 243 °С. Молярная масса – 108,14 г/моль. Плотность 1,0986 г/см³.

Ацетон (пропан-2-он, C_3H_6O) – бесцветная, горючая, легко летучая жидкость. Неограниченно смешивается с этанолом, водой, диэтиловым эфиром и другими полярными органическими растворителями. Температура кипения 56,1 °С. Молярная масса – 58,08 г/моль. Плотность 0,7899 г/см³.



1,2,3,4,8,9 – мерник; 5,10 – реактор; 6,14 – центрифуга; 7,12,15 – насос; 11 – фильтр; 13 – кристаллизатор; 16 – емкость

Рисунок 52 – Принципиальная технологическая схема производства 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразола

3.3 Материальный баланс процесса

Данные для расчёта материального баланса процесса получения 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола были получены в результате лабораторных исследований и приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Исходные данные стадии получения 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола

Наименование	Масса (m_i), г
Енинон	0,2320
Морфолин	0,1045
Фенилгидразин	0,1190
Этанол	2,3808
Итого	2,8363

Примем массу всей реакционной смеси равной 100 % и произведем расчёт массовой доли каждого вещества в соответствии с формулой:

$$w_i = \frac{m_i \cdot 100\%}{\sum m_i} \quad (1)$$

где m_i – масса компонента смеси, г.

$$w_{\text{енинон}} = \frac{0,2320 \cdot 100}{2,8363} = 8,18 \%$$

$$w_{\text{морфолин}} = \frac{0,1045 \cdot 100}{2,8363} = 3,69 \%$$

$$w_{\text{фенилгидразин}} = \frac{0,1190 \cdot 100}{2,8363} = 4,19 \%$$

$$w_{\text{этанол}} = \frac{2,3808 \cdot 100}{2,8363} = 83,94 \%$$

Рассчитаем состав реакционной смеси по окончании реакции. По уравнению реакции взаимодействие енинона с фенилгидразином протекает в

эквимольных количествах. В реакционной смеси, по окончании реакции, исходный енинон отсутствует, но присутствуют, помимо целевого пиразолина, другие неидентифицированные соединения (данные ТСХ).

Определим количество целевого пиразолина в реакционной смеси по окончании реакции, для чего сначала определим его теоретический выход. Теоретический выход пиразолина равен количеству прореагировавшего енинона, ммоль:

$$n = \frac{m \cdot 1000}{M}, \quad (2)$$

где M – молярная масса енинона г/моль.

$$n_{\text{енинон}} = \frac{0,2320 \cdot 1000}{232,28} = 0,9988 \text{ ммоль}$$

Определим теоретический выход пиразолина:

$$m = \frac{n \cdot M}{1000} \quad (3)$$

$$m_{\text{пиразолин теор.}} = \frac{0,9988 \cdot 322,40}{1000} = 0,3220 \text{ г}$$

Выход пиразолина в лабораторных условиях составил 63 % (0,202 г) от теоретического. По разницы теоретического и практического выхода найдём массу побочных продуктов реакции:

$$m_{\text{п.п.}} = 0,3220 - 0,2020 = 0,1200 \text{ г}$$

Количество прореагировавшего фенилгидраза равно количеству прореагировавшего енинона и равно 0,9988 ммоль. Рассчитаем количество

фенилгидразина оставшегося в реакционной смеси. Для этого определим количество фенилгидразина в исходной реакционной смеси по формуле (2):

$$n_{\text{фенилгидразин}} = \frac{0,1190 \cdot 1000}{108,14} = 1,1004 \text{ ммоль}$$

Найдём количество непрореагировавшего фенилгидразина как разницу между количеством фенилгидразина в исходной реакционной смеси и количеством прореагировавшего фенилгидразина:

$$n_{\text{фенилгидразин}} = 1,1004 - 0,9988 = 0,1016 \text{ ммоль}$$

Найдём массу непрореагировавшего фенилгидразина по формуле (3):

$$m_{\text{фенилгидразин}} = \frac{0,1016 \cdot 108,14}{1000} = 0,0110 \text{ г}$$

Взаимодействие енинона с фенилгидразином идёт с выделением воды. Найдём массу образовавшейся воды по формуле (3):

$$m_{\text{вода}} = \frac{0,9988 \cdot 18,015}{1000} = 0,0180 \text{ г}$$

Рассчитаем массовую долю веществ в реакционной смеси по окончании реакции по формуле (1):

$$w_{\text{пиразолин}} = \frac{0,2020 \cdot 100}{2,8363} = 7,12 \%$$

$$w_{\text{п.п.}} = \frac{0,1200 \cdot 100}{2,8363} = 4,23 \%$$

$$W_{\text{морфолин}} = \frac{0,1045 \cdot 100}{2,8363} = 3,69 \%$$

$$W_{\text{фенилгидразин}} = \frac{0,0110 \cdot 100}{2,8363} = 0,39 \%$$

$$W_{\text{вода}} = \frac{0,0180 \cdot 100}{2,8363} = 0,64 \%$$

$$W_{\text{этанол}} = \frac{2,3808 \cdot 100}{2,8363} = 83,94 \%$$

Представим материальный баланс стадии получения 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола в виде таблицы 11.

Таблица 11 – Материальный баланс стадии получения 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола

Наименование	Приход		Расход	
	г	%, масс	г	%, масс
Енинон	0,2320	8,18	–	–
Морфолин	0,1045	3,68	0,1045	3,68
Фенилгидразин	0,1190	4,20	0,0110	0,39
Этанол	2,3808	83,94	2,3808	83,94
Пиразолин	–	–	0,2020	7,12
Вода	–	–	0,0180	0,64
Побочные продукты	–	–	0,1200	4,23
Итого	2,8363	100	2,8363	100

Следующей стадией технологического процесса является стадия перекристаллизации амина с целью его очистки. Данные процесса перекристаллизации, экспериментально полученные в лаборатории, приведены в таблице 12.

Примем массу всей смеси равной 100 % и произведем расчёт массовой доли каждого вещества по формуле (1):

$$W_{\text{пиразолин}} = \frac{0,202 \cdot 100}{4,467} = 4,52 \%$$

$$w_{\text{ацетон}} = \frac{2,765 \cdot 100}{4,467} = 61,90 \%$$

$$w_{\text{вода}} = \frac{1,500 \cdot 100}{4,467} = 33,58 \%$$

Таблица 12 – Исходные данные стадии перекристаллизации 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола

Наименование	Масса, г
Пиразолин	0,202
Вода	1,500
Ацетон	2,765
Итого	4,467

По экспериментальным данным в процессе перекристаллизации часть пиразолина теряется. Конечный выход пиразолина составляет 0,188 г. Найдём массу потерь пиразолина после перекристаллизации как разницу между массой поступившего на перекристаллизацию пиразолина и конечным выходом пиразолина:

$$m_{\text{потери}} = 0,202 - 0,188 = 0,014 \text{ г}$$

Произведём расчёт массовой доли веществ после перекристаллизации по формуле (1):

$$w_{\text{ацетон}} = \frac{2,765 \cdot 100}{4,467} = 61,90 \%$$

$$w_{\text{вода}} = \frac{1,500 \cdot 100}{4,467} = 33,58 \%$$

$$w_{\text{пиразолин}} = \frac{0,188 \cdot 100}{4,467} = 4,21 \%$$

$$w_{\text{потери}} = \frac{0,014 \cdot 100}{4,467} = 0,31 \%$$

Представим материальный баланс стадии перекристаллизации 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола в виде таблицы 13.

Таблица 13 – Материальный баланс стадии перекристаллизации 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола

Наименование	Приход		Расход	
	г	%, масс	г	%, масс
Пиразолин	0,202	4,52	0,188	4,21
Вода	1,5	33,58	1,5	33,58
Ацетон	2,765	61,9	2,765	61,90
Потери	–	–	0,014	0,31
Итого	4,467	100	4,467	100

Материальный баланс процесса получения 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола был рассчитан по результатам лабораторных исследований. Для внедрения данного процесса в промышленное производство произведем перерасчёт на 1 кг чистого продукта. Для этого определим массу конечной смеси после перекристаллизации:

$$m_{\text{смеси}} = \frac{1000 \cdot 100\%}{w_{\text{пиразолин}}} \quad (4)$$

$$m_{\text{смеси}} = \frac{1000 \cdot 100}{4,21} = 23753,0 \text{ г}$$

Зная массу смеси, и массовые доли веществ рассчитаем массу каждого вещества:

$$m = \frac{m_{\text{смеси}} \cdot w}{100} \quad (5)$$

$$m_{\text{пиразолин}} = \frac{23753,0 \cdot 4,21}{100} = 1000,0 \text{ г}$$

$$m_{\text{потери}} = \frac{23753,0 \cdot 0,31}{100} = 73,6 \text{ г}$$

$$m_{\text{ацетон}} = \frac{23753,0 \cdot 61,90}{100} = 14703,1 \text{ г}$$

$$m_{\text{вода}} = \frac{23753,0 \cdot 33,58}{100} = 7976,3 \text{ г}$$

Определим массу пиразолина необходимую для получения 1 кг с учетом потерь по формуле (5). Приведем материальный баланс стадии перекристаллизации в пересчете на 1 кг чистого продукта, результаты приведены в таблице 14:

$$m_{\text{пиразолин}} = \frac{23753,0 \cdot 4,52}{100} = 1073,6 \text{ г}$$

Таблица 14 – Материальный баланс стадии перекристаллизации 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола на 1 кг чистого продукта

Наименование	Приход		Расход	
	г	%, масс	г	%, масс
Пиразолин	1073,6	4,52	1000,0	4,21
Вода	7976,3	33,58	7976,3	33,58
Ацетон	14703,1	61,90	14703,1	61,90
Потери	–	–	73,6	0,31
Итого	23753,0	100	23753,0	100

Определим массы веществ стадии получения 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола. Для этого, исходя из полученной массы пиразолина перед стадией перекристаллизации, определим массу реакционной смеси по формуле (4):

$$m_{\text{смеси}} = \frac{1073,6 \cdot 100}{7,12} = 15078,7 \text{ г}$$

Рассчитаем массы оставшихся веществ по формуле (5):

$$m_{\text{п.п.}} = \frac{4,23 \cdot 15078,7}{100} = 637,8 \text{ г}$$

$$m_{\text{морфолин}} = \frac{3,68 \cdot 15078,7}{100} = 554,9 \text{ г}$$

$$m_{\text{фенилгидразин}} = \frac{0,39 \cdot 15078,7}{100} = 58,8 \text{ г}$$

$$m_{\text{вода}} = \frac{0,64 \cdot 15078,7}{100} = 96,5 \text{ г}$$

$$m_{\text{этанол}} = \frac{83,94 \cdot 15078,7}{100} = 12657,1 \text{ г}$$

Произведем перерасчёт масс исходных веществ по формуле (5) и приведем материальный баланс стадии получения пиразолина в пересчете на 1 кг чистого продукта:

$$m_{\text{енинон}} = \frac{8,18 \cdot 15078,7}{100} = 1233,4 \text{ г}$$

$$m_{\text{фенилгидразин}} = \frac{4,20 \cdot 15078,7}{100} = 633,3 \text{ г}$$

Запишем данные расчёта материального баланса стадии получения 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола в таблицу 15.

Таблица 15 – Материальный баланс стадии получения 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола на 1 кг чистого продукта

Наименование	Приход		Расход	
	г	%, масс	г	%, масс
Енинон	1233,4	8,18	–	–
Морфолин	554,9	3,68	554,9	3,68
Фенилгидразин	633,3	4,20	58,8	0,39
Этанол	12657,1	83,94	12657,1	83,94
Пиразолин	–	–	1073,6	7,12
Вода	–	–	96,5	0,64
Побочные продукты	–	–	637,8	4,23
Итого	15078,7	100	15078,7	100

Суммируем все полученные данные и запишем их в виде общей таблицы 16.

Таблица 16 – Материальный баланс производства 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола

Стадия получения 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразола				
Наименование	Приход		Расход	
	г	%, масс	г	%, масс
Енинон	1233,4	8,18	–	–
Морфолин	554,9	3,68	554,9	3,68
Фенилгидразин	633,3	4,20	58,8	0,39
Этанол	12657,1	83,94	12657,1	83,94
Пиразолин	–	–	1073,6	7,12
Вода	–	–	96,5	0,64
Побочные продукты	–	–	637,8	4,23
Итого	15078,7	100	15078,7	100
Стадия перекристаллизации 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразола				
Наименование	Приход		Расход	
	г	%, масс	г	%, масс
Пиразолин	1073,6	4,52	1000,0	4,21
Вода	7976,3	33,58	7976,3	33,58
Ацетон	14703,1	61,90	14703,1	61,90
Потери	–	–	73,6	0,31
Итого	23753	100	23753	100

Таким образом, был произведен расчёт материального баланса процесса получения и очистки 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола из 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она и фенилгидразина.

4 Экономическая часть

4.1 Расчёт годовой производительной мощности

Производственная мощность установки определяется по ведущему оборудованию. Основными этапами получения 1,3-дифенил-(5-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола является проведение реакции в реакторе и очистка полученного продукта. Стадия проведения реакции занимает 48 часов. Стадия очистки продукта занимает 7 часов. На выходе из установки получается один килограмм продукта. Отсюда определим производительность установки в час:

$$Q_{\text{час}} = \frac{m}{\tau}, \quad (6)$$

где m – масса получаемого продукта, кг;

τ – время затраченное на получение продукта, ч.

$$Q_{\text{час}} = \frac{1}{48 + 7} = 0,0182 \text{ кг/ч}$$

Определим производственную мощность процесса получения 1,3-дифенил-(5-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола.

В химической промышленности остановка оборудования производится только для выполнения плановых ремонтных работ. Отсюда найдём эффективный годовой фонд времени работы оборудования по следующей формуле:

$$\Phi_{\text{эф}} = (D_{\text{к}} - D_{\text{рем}}) \cdot 24, \quad (7)$$

где $D_{\text{к}}$ – календарная продолжительность года, сут;

$D_{\text{рем}}$ – плановые простои оборудования для проведения ремонта, сут.

$$\Phi_{\text{эф}} = (365 - 30) \cdot 24 = 8040 \text{ ч}$$

Рассчитаем производительную мощность установки в год. Результаты приведем в таблице 16:

$$M = Q_{\text{час}} \cdot \Phi_{\text{эф}}, \quad (8)$$

$$M = 0,0182 \cdot 8040 = 146,3 \text{ кг/г.}$$

Таблица 17 – Производственная мощность установки

Показатели	Количество
Плановые простои оборудования, сут	30
Эффективное время работы оборудования, сут	335
Эффективное время работы оборудования, ч	8040
Часовая производительность оборудования, кг/ч	0,0182
Годовая производственная мощность, кг/г.	146,3

4.2 Расчёт капитальных вложений

Капитальные затраты на внедрение оборудования складываются из затрат на покупку оборудования и сопутствующих затрат (таблица 18):

$$K_{\text{п.об}} = K_{\text{об}} + K_{\text{сопут}} \quad (9)$$

где $K_{\text{об}}$ – затраты на покупку оборудования, р.;

$K_{\text{сопут}}$ – сопутствующие затраты на оборудование, р.

Сопутствующие затраты на оборудования рассчитываются из затрат на проектирование оборудование, его доставку, монтаж, оснащение КИП, обвязку трубопроводами и пуско-наладочные работы.

Затраты на проектирование складываются из трудоемкости проектирования оборудования и часовой заработной платы конструктора. Примем трудоемкость проектирования равной 16 неделям (640 часов). Для того, чтобы определить часовую заработную плату конструктора разделим его оклад на средний месячный часовой фонд:

$$Z_{\text{Кчас}} = \frac{O_{\text{к}}}{168} \quad (10)$$

где $O_{\text{к}}$ – месячный оклад, р.;

$$Z_{\text{Кч}} = \frac{30000}{168} = 178,6 \text{ р/ч}$$

Таблица 18 – Капитальные вложения на покупку оборудования

Наименование оборудования	Количество, единиц	Стоимость, руб.	
		за единицу	всего
Реактор	2	900000	1800000
Центрифуга	2	500000	1000000
Фильтр	1	80000	80000
Кристаллизатор	1	400000	400000
Емкость	1	30000	30000
Мерники	6	25000	150000
Насосы	3	19000	57000
Итого	15	—	3517000

Найдем затраты на проектирование оборудования:

$$K_{\text{пр}} = T_{\text{пр}} \cdot Z_{\text{Кч}}, \quad (11)$$

где $T_{\text{пр}}$ – трудоёмкость проектирования, ч.

$$K_{\text{пр}} = 640 \cdot 178,6 = 114304 \text{ р.}$$

Затраты на монтаж, оснащение КИП, обвязку трубопроводами, доставку и пуско-наладочные работы рассчитываются в процентах от стоимости оборудования по укрупнённым нормам:

- Доставка – 2% ($K_{\text{дост}}$);
- Монтаж оборудования – 10% ($K_{\text{м.о.}}$);
- Обвязка трубопроводами – 8% ($K_{\text{тр}}$);
- Оснащение КИП – 3% ($K_{\text{кип}}$);
- Пуско-наладочные работы – 2% ($K_{\text{пн}}$).

Рассчитаем сопутствующие капитальные затраты на оборудование:

$$K_{\text{сопут}} = K_{\text{пр}} + K_{\text{об}} \frac{K_{\text{дост}} + K_{\text{м.о.}} + K_{\text{тр}} + K_{\text{кип}} + K_{\text{пн}}}{100\%} \quad (12)$$

$$K_{\text{сопут}} = 114304 + 3498000 \frac{2 + 10 + 8 + 3 + 2}{100} = 988804 \text{ р.}$$

Найдем капитальные затраты на оборудование по формуле (9):

$$K_{\text{п.об}} = 3517000 + 988804 = 4505804 \text{ р.}$$

4.3 Расчёт численности рабочих и фонда оплаты труда

Поскольку процесс получения 1,3-дифенил-(5-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола требует постоянного контроля, а время, затрачиваемое на получение продукта, составляет 55 часов, сотрудники должны находиться на рабочем месте круглосуточно. Для этого укомплектуем штат в четыре смены с двенадцатичасовым рабочим днем.

Расчёт номинального фонда времени одного рабочего производится на основе восьмичасового рабочего дня пятидневной рабочей недели по следующей формуле:

$$\Phi_{\text{нр}} = (D_{\text{к}} - D_{\text{пр}} - D_{\text{в}}) \cdot \tau_{\text{см}} - D_{\text{пп}} \cdot \tau_{\text{с}}, \quad (13)$$

где $D_{\text{к}}$ – количество календарных дней в году, сут;

$D_{\text{пр}}$ – количество праздничных дней в году, сут;

$D_{\text{в}}$ – количество выходных дней в году, сут;

$D_{\text{пп}}$ – количество предпраздничных дней в году, сут;

$\tau_{\text{см}}$ – продолжительность рабочей смены, ч;

$\tau_{\text{с}}$ – время на которое сокращается предпраздничный день, ч.

Рассчитаем номинальный годовой фонд времени одного рабочего:

$$\Phi_{\text{нр}} = (365 - 19 - 103) \cdot 8 - 3 \cdot 1 = 1941 \text{ ч}$$

Для расчёта настоящего фонда рабочего времени воспользуемся графиком сменности, в котором половина дней месяца является нерабочей.

$$\Phi_{\text{др}} = \frac{D_{\text{к}}}{2} \cdot \tau_{\text{дсм}}, \quad (14)$$

где $\tau_{\text{дсм}}$ – продолжительность рабочей смены, ч.

$$\Phi_{\text{др}} = \frac{365}{2} \cdot 12 = 2190 \text{ ч}$$

Рассчитаем количество часов переработки сверх нормы:

$$\Phi_{\text{пер}} = \Phi_{\text{др}} - \Phi_{\text{нр}} \quad (15)$$

$$\Phi_{\text{пер}} = 2190 - 1941 = 249 \text{ ч}$$

В соответствии с трудовым кодексом Российской Федерации полагается выплата к основному тарифу.

Рассчитаем действительный эффективный фонд времени одного рабочего:

$$\Phi_{\text{эдр}} = \Phi_{\text{др}} \cdot \left(1 - \frac{B_0}{100}\right), \quad (16)$$

где B_0 – процент времени на отпуск и болезни рабочего.

$$\Phi_{\text{эдр}} = 2190 \cdot \left(1 - \frac{10}{100}\right) = 1971 \text{ ч}$$

Примем количество рабочих необходимых для обслуживания данной установки равным четырем. Отсюда рассчитаем количество рабочих в смене с учетом болезней и отпусков. Результаты приведены в таблице 19:

$$Ч_{\text{сп}} = K_{\text{подм}} \cdot Ч_{\text{я}}, \quad (17)$$

где $Ч_{\text{сп}}$ – списочная численность рабочих в смене, человек;

$K_{\text{подм}}$ – коэффициент подмены;

$Ч_{\text{я}}$ – явочное число рабочих в смене, человек.

$$Ч_{\text{сп}} = 1,14 \cdot 4 = 4,56 \approx 5 \text{ человек}$$

Таблица 19 – Штат рабочих цеха

Состав смены		К _з	Число рабочих в смену	Тариф, ч	Количество смен	Списочная численность рабочих в сменах
Производственные рабочие	Оператор	1	4	139	4	16
	Старший смены	1	1	170	4	4
Дежурный персонал	Слесарь	0,1	4	139	4	16

4.4 Расчёт заработной платы рабочих

Произведем расчёт заработной платы для каждой группы рабочих. Для этого определим средневзвешенную тарифную ставку:

$$Z_{\text{ср}} = \frac{\sum Z_i \cdot Ч_i}{\sum Ч_{\text{сп}}}, \quad (18)$$

где $Ч_i$ – численность рабочих на конкретной должности, человек;

Z_i – тарифная ставка рабочих, р.

$$Z_{\text{ср (оператор)}} = 139 \cdot 16/20 = 111,2 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{ср (старший смены)}} = 170 \cdot 4/20 = 34,0 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{ср (слесарь)}} = 139 \cdot 16/16 = 139 \text{ р.}$$

Определим основной фонд заработной платы:

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{т}} + Z_{\text{прем}} + Z_{\text{праздн}} + Z_{\text{ночн}} + Z_{\text{св.н}}, \quad (19)$$

где $Z_{\text{т}}$ – оплата по тарифу, р.;

$Z_{\text{прем}}$ – премия, р.;

$Z_{\text{праздн}}$ – доплата за работу в праздничные дни, р.;

$Z_{\text{ночн}}$ – доплата за работу в ночное время, р.;

$Z_{\text{св.н}}$ – доплата за работу сверх нормы рабочего времени, р.

Рассчитаем оплату по тарифу для каждой группы рабочих:

$$Z_{\text{т}} = Z_{\text{ср}} \cdot \Phi_{\text{эдр}} \cdot \sum Ч_{\text{сп}} \cdot K_3 \quad (20)$$

$$Z_{\text{т (оператор)}} = 111,2 \cdot 1971 \cdot 20 \cdot 1 = 4383504 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{т (старший смены)}} = 34,0 \cdot 1971 \cdot 20 \cdot 1 = 1340280 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{Т (слесарь)}} = 139 \cdot 1971 \cdot 16 \cdot 0,1 = 438350 \text{ р.}$$

Рассчитаем премию для каждой группы рабочих:

$$Z_{\text{прем}} = Z_{\text{Т}} \cdot (1 + K_{\text{пр}}) \quad (21)$$

$$Z_{\text{прем (оператор)}} = 4383504 \cdot (1 + 0,2) = 5260205 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{прем (старший смены)}} = 1340280 \cdot (1 + 0,2) = 1608336 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{прем (слесарь)}} = 438350 \cdot (1 + 0,2) = 526021 \text{ р.}$$

Рассчитаем доплату за работу в праздничные дни:

$$Z_{\text{праздн}} = Z_{\text{ср}} \cdot \tau_{\text{см}} \cdot n_{\text{см}} \cdot Ч_{\text{я}} \cdot Д_{\text{пр}} \cdot K_{\text{з}} \quad (22)$$

$$Z_{\text{праздн (оператор)}} = 111,2 \cdot 12 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 19 \cdot 1 = 152122 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{праздн (старший смены)}} = 34,0 \cdot 12 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 19 \cdot 1 = 15504 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{праздн (слесарь)}} = 139,0 \cdot 12 \cdot 2 \cdot 4 \cdot 19 \cdot 0,1 = 25354 \text{ р.}$$

Рассчитаем доплату за работу в ночное время:

$$Z_{\text{ночн}} = \frac{Z_{\text{Т}} \cdot (1 + K_{\text{н}}) \cdot K_{\text{з}}}{3} \quad (23)$$

$$Z_{\text{ночн (оператор)}} = \frac{4383504 \cdot (1 + 0,2) \cdot 1}{3} = 1753402 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{ночн (старший смены)}} = \frac{1340280 \cdot (1 + 0,2) \cdot 1}{3} = 536112 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{ночн (слесарь)}} = \frac{438350 \cdot (1 + 0,2) \cdot 0,1}{3} = 17534 \text{ р.}$$

Рассчитаем доплату за работу сверх нормы рабочего времени:

$$Z_{\text{св.н}} = Z_{\text{ср}} \cdot \Phi_{\text{пер}} \cdot Ч_{\text{сп}} \cdot K_{\text{св.н}} \cdot Ч_3 \quad (24)$$

$$Z_{\text{св.н}} (\text{оператор}) = 111,2 \cdot 249 \cdot 4 \cdot 1,5 \cdot 1 = 166133 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{св.н}} (\text{старший смены}) = 34,0 \cdot 249 \cdot 1 \cdot 1,5 \cdot 1 = 12699 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{св.н}} (\text{слесарь}) = 139,0 \cdot 249 \cdot 4 \cdot 1,5 \cdot 0,1 = 20767 \text{ р.}$$

Рассчитаем основной фонд заработной платы:

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{т}} + Z_{\text{прем}} + Z_{\text{праздн}} + Z_{\text{ночн}} + Z_{\text{св.н}} \quad (25)$$

$$Z_{\text{осн}} (\text{оператор}) = 4383504 + 5260205 + 152122 + 1753402 + 166133 = \\ = 11715365 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{осн}} (\text{старший смены}) = 1340280 + 1608336 + 15504 + 536112 + 12699 = \\ = 3512931 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{осн}} (\text{слесарь}) = 438350 + 526021 + 25354 + 17534 + 20767 = 1028025 \text{ р.}$$

Определим дополнительный фонд заработной платы:

$$Z_{\text{доп}} = \frac{Z_{\text{осн}} \cdot (\Phi_{\text{др}} - \Phi_{\text{эдр}})}{\Phi_{\text{эдр}}} \quad (26)$$

$$Z_{\text{доп}} (\text{оператор}) = \frac{11715365 \cdot (2190 - 1971)}{2190} = 1301707 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{доп}} (\text{старший смены}) = \frac{3512931 \cdot (2190 - 1971)}{2190} = 390326 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{доп}} (\text{слесарь}) = \frac{1028025 \cdot (2190 - 1971)}{2190} = 114225 \text{ р.}$$

Определим годовой фонд заработной платы для каждой группы рабочих:

$$З_{\text{год}} = З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}} \quad (27)$$

$$З_{\text{год (оператор)}} = 11715365 + 1301707 = 13017072 \text{ р.}$$

$$З_{\text{год (старший смены)}} = 3512931 + 390326 = 3903257 \text{ р.}$$

$$З_{\text{год (слесарь)}} = 1028025 + 114225 = 1142250 \text{ р.}$$

4.5 Расчёт себестоимости продукции

Себестоимость продукции складывается из стоимости затрат на сырье, заработной платы сотрудников и капитальные вложения.

Рассчитаем затраты на сырье. Используя данные по загрузке из материального баланса (расчётно-техническая часть) рассчитаем расход сырья кг/ч по следующей формуле:

$$P_{\text{час},i} = \frac{m_i}{\tau}, \quad (28)$$

где m_i – масса загружаемого компонента, кг;

τ – время затраченное на проведение реакции, ч.

Найдем годовой расход сырья по формуле (29):

$$P_{\text{с.год}} = P_{\text{час}} \cdot \Phi_{\text{эф}}, \quad (29)$$

где $P_{\text{час}}$ – часовой расход сырья, кг/ч.

Полученные данные приведем в таблице 20.

Рассчитаем расход сырья на один килограмм готового продукта по формуле (30). Результаты запишем в таблицу 21:

$$P_{\text{с.уд}} = \frac{P_{\text{с.год}}}{M} \quad (30)$$

Таблица 20 – Годовой расход сырья

Наименование	Расход сырья, кг/г.
Енинон	180,3
Морфолин	81,1
Фенилгидразин	92,6
Этанол	1850,2
Вода	1166,0
Ацетон	2149,3

Таблица 21 – Расход сырья на 1 кг готового продукта

Наименование сырья	Расход на один килограмм продукции, $P_{\text{с.уд}}$	Цена за килограмм, руб.	Сумма, руб.
Енинон	1,23	12000	14760,0
Морфолин	0,55	420	231,0
Фенилгидразин	0,63	1400	882,0
Этанол	12,65	85	1075,3
Вода	7,97	0,03	0,2
Ацетон	14,69	90	1322,1
Итого	–	–	18270,6

Произведем расчёт заработной платы сотрудников. Для этого рассчитаем основную заработную плату на один килограмм продукции:

$$З_{\text{осн.уд}} = \frac{З_{\text{осн}}}{M} \quad (31)$$

$$З_{\text{осн.уд (оператор)}} = \frac{11715365}{146,3} = 80078 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{осн.уд (старший смены)}} = \frac{3512931}{146,3} = 24012 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{осн.уд (слесарь)}} = \frac{1028025}{146,3} = 7027 \text{ р.}$$

$$\sum Z_{\text{осн.уд}} = 80078 + 24012 + 7027 = 111117 \text{ р.}$$

Произведем расчёт основной заработной платы на один килограмм продукции:

$$Z_{\text{доп.уд}} = \frac{Z_{\text{доп}}}{M} \quad (32)$$

$$Z_{\text{доп.уд (оператор)}} = \frac{1301707}{146,3} = 8898 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{доп.уд (старший смены)}} = \frac{390326}{146,3} = 2668 \text{ р.}$$

$$Z_{\text{доп.уд (слесарь)}} = \frac{114225}{146,3} = 781 \text{ р.}$$

$$\sum Z_{\text{доп.уд}} = 8898 + 2668 + 781 = 12347 \text{ р.}$$

Произведём расчёт расходов на содержание и эксплуатацию оборудования. Затраты на один килограмм оборудования рассчитываются по формуле:

$$P_{\text{об.уд}} = \frac{P_{\text{об}}}{M} \quad (33)$$

Условно примем амортизацию оборудования равную 15 % от стоимости оборудования. Расходы на ремонт и содержание оборудования примем равным 30 % от амортизации оборудования. Расходы на износ и

ремонт инструментов примем равным 5 % от амортизации оборудования и 1 % на прочие расходы. Результаты запишем в таблицу 22.

Таблица 22 – Расход на содержание и эксплуатацию оборудования

Наименование статьи	Сумма (Р _{об}), руб.
Амортизация оборудования	527550
Ремонт и содержание оборудования	158265
Износ и ремонт инструментов	26377
Прочие расходы	5276
Итого	717468
Затраты на один килограмм продукта	4904

Зная затраты на сырье, зарплаты сотрудников и капитальные вложения, рассчитаем полную себестоимость продукта по формуле:

$$C_{п} = C_{пр} + P_{внеп} \quad (34)$$

Для того чтобы рассчитать производственную себестоимость, определим цеховую себестоимость по следующей формуле:

$$C_{ц} = P_{с.уд} + Z_{осн.уд} + Z_{доп.уд} + P_{об.уд} \quad (35)$$

$$C_{ц} = 18270,6 + 111117 + 12347 + 4904 = 146638,6 \text{ р.}$$

Рассчитаем общезаводские расходы при $K_{зав} = 2,5$:

$$P_{зав} = Z_{осн.уд} \cdot K_{зав} = 111117 \cdot 2,5 = 277792,5 \text{ р.}$$

Зная цеховую себестоимость и общезаводские расходы, найдём производственную себестоимость:

$$C_{\text{пр}} = P_{\text{зав}} + C_{\text{ц}} = 277792,5 + 146638,6 = 424431,1 \text{ р.}$$

Рассчитаем внепроизводственные расходы при $K_{\text{внеп}} = 0,05$:

$$P_{\text{внеп}} = C_{\text{пр}} \cdot K_{\text{внеп}} \quad (36)$$

$$P_{\text{внеп}} = 424431,1 \cdot 0,05 = 21221,6 \text{ р.}$$

Определим полную себестоимость продукта по формуле (34):

$$C_{\text{ц}} = 424431,1 + 21221,6 = 445652,7 \text{ р.}$$

Вывод: таким образом была рассчитана себестоимость производства 1,3-дифенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола с учетом капитальных затрат на закупку и монтаж оборудования, затрат на персонал, сырье и вспомогательные материалы.

5 Экспериментальная часть

ИК спектры соединений **4** были зарегистрированы в диапазоне от 4000 до 400 см⁻¹ на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr. Спектры соединений **8** и **10** зарегистрированы в диапазоне от 4000 до 600 см⁻¹ на приборе PerkinElmer Spectrum Two в таблетках KBr.

УФ спектры зарегистрированы на спектрофотометре UNICO-2010 в диапазоне 340 – 405 нм в EtOH.

Спектры люминесценции получены на приборе Shimadzu RF-6000. Измерение проводили при концентрации люминофоров $5,0 \cdot 10^{-6}$ моль/л.

Для соединений **4** спектры ЯМР ¹H и ¹³C были зарегистрированы на приборе Briker AM-300, растворитель – CDCl₃. Рабочая частота спектрометра 300,13 МГц и 75 МГц. Спектры соединений **10** были зарегистрированы на приборе Bruker Avance III 400 MHz, растворитель – DMSO-*d*₆, внутренний стандарт – TMS. Рабочая частота спектрометра 400,00 и 101,00 МГц.

Масс-спектры электронной ионизации были зарегистрированы на приборе Shimadzu GCMS-QP2010Ultra. Для анализа использовали капиллярную колонку производителя Restek – Rtx-5MS длиной 30 м с стационарной фазой – 5 % фенил- и 95 % диметилполисилоксан. Длина колонки 30 м, внутренний диаметр 0,5 мм, толщина пленки неподвижной фазы 5 мкм.

Элементный анализ на С, Н, Cl, Br был осуществлен на стандартной установке [50]. Анализ на содержание азота осуществлен методом Кьельдаля. Для соединений **10** восстановление связи N-N осуществлялось водным йодоводородом с красным фосфором [39].

Контроль за ходом реакции и чистотой получаемых веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии с использованием силикагелевых пластинок УФ-254 производителей Sorbfil, Merck и Macherey-Nagel. В качестве элюентов использовались этилацетат – гексан 1 : (2 – 5).

Для синтеза использовали коммерчески доступные реактивы фирмы Sigma Aldrich, Alfa Aesar и Acros Organics.

(*E*)-1,5-Диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны. Получены путем щелочной конденсации соответствующих ацетофенонов и арилпропиоловых альдегидов по известной методике [9].

3-Амино-1,5-диарилпент-4-ин-1-оны. К 1,0 ммоль соответствующего 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-она 3 прибавляют 4,5 ммоль соответствующего вторичного амина 6 и перемешивают до растворения енинона в амине. Реакционную смесь выдерживают при температуре 0 – 25 °С до выпадения осадка. К образовавшемуся осадку прибавляют 3 мл гексана, либо петролейного эфира, встряхивают и фильтруют через беззольный фильтр из регенерированной целлюлозы. Осадок на фильтре промывают тремя порциями по 2 – 3 мл петролейного эфира или гексана и сушат на воздухе.

3-(Морфолин-4-ил)-1,5-дифенилпент-4-ин-1-он (4a). Выход 90 %, бесцветные кристаллы. Температура плавления 80 – 81 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 2,65 – 2,77 м (4H, 2CH_{2, Mf}); 3,33 – 3,39 дд (1H, *J*¹ 6,10, *J*² 15,87б С²H₂); 3,40 – 3,46 дд (1H, *J*¹ 7,63, *J*² 15,87, С²H₂); 3,72 м (4H, 2CH_{2, Mf}); 4,31-4,34 т (1H, С³H); 7,26 – 7,60 м (8H, H_{Ar}); 7,97 – 7,99 д (2H, *J* 7,6, H_{Ar}). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 42,3 (CH₂); 49,9 (CH); 54,6 (2, CH_{2, Mf}); 67,0 (2, CH_{2, Mf}); 85,7 (C≡C); 86,8 (C≡C); 122,8 (C_{Ar}); 128,2 (C_{Ar}); 128,3 (C_{Ar}); 128,7 (C_{Ar}); 131,8 (C_{Ar}); 133,2 (C_{Ar}); 137,1 (C_{Ar}); 196,9 (C=O). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 318,8 (M⁺, 1), 200,0 (30), 128,0 (23), 127,0 (23), 126,0 (15), 115,0 (24), 105,0 (46), 102,0 (16), 78,0 (13), 77,0 (100), 57,0 (11), 56,0 (17), 51,0 (34), 50,0 (10). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1688 (C=O). Вычислено, %: C 78,97; H 6,63. Найдено, %: C 79,13; H 7,08.

1-(4-Метилфенил)-3-(морфолин-4-ил)-5-фенилпент-4-ин-1-он (4b). Выход 93 %, бесцветные кристаллы. Температура плавления 98 – 100 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 2,67 с (3H, CH₃); 2,67 – 2,85 м (4H, CH_{2, Mf}); 3,40 – 3,43 м (2H, С²H₂); 3,71 – 3,76 (4H, 2CH_{2, Mf}); 4,35 – 4,39 м (1H, С³H); 7,29 – 7,53 м (7H, H_{Ar}); 7,90 д (2H, *J* 8,4, H_{Ar}). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃),

δ , м.д.: 21,7 (CH₃); 42,0 (C²H₂); 49,9 (C³H); 54,0 (2, CH_{2, Mf}); 67,0 (2, CH_{2, Mf}); 85,8 (C \equiv C); 86,8 (C \equiv C); 122,8 (C_{Ar}); 124,7 (C_{Ar}); 128,25 (C_{Ar}); 128,33 (C_{Ar}); 129,4 (C_{Ar}); 131,8 (C_{Ar}); 134,6 (C_{Ar}); 144,1 (C_{Ar}); 196,4 (C=O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1686 (C=O). Вычислено, %: C 79,25; H 6,95; N 4,20. Найдено, %: C 79,11; H 7,01; N 4,24. C₂₂H₂₃NO₂.

3-(Морфолин-4-ил)-5-фенил-1-(4-хлорфенил)пент-4-ин-1-он (4с).

Выход 91 %, бесцветные кристаллы. Температура плавления 77 – 78 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 2,71 – 2,86 м (4H, CH_{2, Mf}); 3,43 – 3,46 м (2H, C²H₂); 3,72 – 3,78 (4H, 2CH_{2, Mf}); 4,34 – 4,38 т (1H, C³H); 7,28 – 7,52 м (7H, H_{Ar}); 7,93 д (2H, *J* 8,4, H_{Ar}). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 42,4 (C²H₂); 49,9 (C³H); 54,0 (2, CH_{2, Mf}); 66,7 (2, CH_{2, Mf}); 85,9 (C \equiv C); 86,7 (C \equiv C); 122,6 (C_{Ar}); 128,3 (C_{Ar}); 128,5 (C_{Ar}); 129,1 (C_{Ar}); 129,7 (C_{Ar}); 131,8 (C_{Ar}); 135,3 (C_{Ar}); 139,8 (C_{Ar}); 195,6 (C=O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1684 (C=O). Вычислено, %: C 71,28; H 5,70, Cl 10,02; N 3,96. Найдено, %: C 71,35; H 5,80; Cl 9,84; N 3,92. C₂₁H₂₀ClNO₂.

1-(4-Бромфенил)-3-(морфолин-4-ил)-5-фенилпент-4-ин-1-он (4д).

Выход 85 %, бесцветные кристаллы. Температура плавления 101 – 102 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 2,69 – 2,83 м (4H, CH_{2, Mf}); 3,39 – 3,44 м (2H, C²H₂); 3,74 – 3,80 (4H, 2CH_{2, Mf}); 4,31 – 4,36 т (1H, C³H); 7,29 – 7,40 м (5H, H_{Ar}); 7,63 д (2H, *J* 8,4, H_{Ar}); 7,85 д (2H, *J* 8,4, H_{Ar}). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 42,2 (C²H₂); 49,9 (C³H); 54,0 (2, CH_{2, Mf}); 66,9 (2, CH_{2, Mf}); 85,3 (C \equiv C); 87,1 (C \equiv C); 122,6 (C_{Ar}); 128,3 (C_{Ar}); 128,4 (C_{Ar}); 128,5 (C_{Ar}); 129,7 (C_{Ar}); 131,8 (C_{Ar}); 132,0 (C_{Ar}); 135,7 (C_{Ar}); 195,9 (C=O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1684 (C=O). Вычислено, %: C 63,33; H 5,06; Br 20,06; N 3,52. Найдено, %: C 63,20; H 4,96; Br 19,79; N 3,44. C₂₁H₂₀BrNO₂.

1-(4-*трет*-Бутилфенил)-3-(морфолин-4-ил)-5-фенилпент-4-ин-1-он

(4е). Выход 29 %, бесцветные кристаллы. Температура плавления 96 – 97 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1675 (C=O). Вычислено, %: C 79,96; H 7,78. Найдено, %: C 80,15; H 7,52. C₂₅H₂₉NO₂.

3-(Пиперидин-1-ил)-1,5-дифенилпент-4-ин-1-он (4f). Выход 91 %, бесцветные кристаллы. Температура плавления 93 – 94 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1,45 – 1,63 м (6H, CH_2); 2,60 – 2,74 м (4H, CH_2); 3,32 дд (1H, J^1 15,8, J^2 5,7, C^2H_2); 3,42 дд (1H, J^1 15,8, J^2 8,4, C^2H_2); 4,31 – 4,36 т (1H, C^3H); 7,28 – 7,60 м (10H, H_{Ar}). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 24,4 (CH_2); 26,1 (2, CH_2); 42,8 (C^2H_2); 50,9 (C^3H); 54,3 (2, CH_2); 86,0 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 86,8 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 123,3 (C_{Ar}); 128,0 (C_{Ar}); 128,2 (C_{Ar}); 128,5 (C_{Ar}); 128,6 (C_{Ar}); 131,8 (C_{Ar}); 133,0 (C_{Ar}); 137,3 (C_{Ar}); 197,4 ($\text{C}=\text{O}$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1684 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено, %: С 83,24; Н 7,30; N 4,41. Найдено, %: С 83,19; Н 7,22; N 4,45. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$.

5-(4-Метилфенил)-3-(морфолин-4-ил)-1-фенилпент-4-ин-1-он (4g). Выход 87 %, бесцветные кристаллы. Температура плавления 89 – 90 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1671 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено, %: С 79,25; Н 6,95; N 4,20. Найдено, %: С 79,19; Н 7,11; N 4,32. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2$.

5-(4-Метилфенил)-3-(пирролидин-4-ил)-1-фенилпент-4-ин-1-он (4h). Выход 84 %, бесцветные кристаллы. Температура плавления 73 – 74 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1681 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено, %: С 83,24; Н 7,30. Найдено, %: С 82,96; Н 7,13. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$.

3-(Нафт-2-илсульфанил)-1,5-диарилпент-4-ин-1-оны. 1,0 ммоль соответствующего 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-она 3 растворяют в 1 мл бензола. К полученному раствору прибавляют 3 мл раствора 0,1 ммоль (11 мг) катализатора DABCO и 4 ммоль 2-нафталинтиола 7 в смеси петролейного эфира с бензолом (1 : 1). Полученную смесь выдерживают при -10 °С в течение 3 – 4 дней. Выпавший осадок фильтруют через беззольный фильтр из регенерированной целлюлозы. Оставшийся на фильтре осадок промывают 3 мл холодного петролейного эфира или гексана и сушат на воздухе.

1-(4-Метилфенил)-3-(нафт-2-илсульфанил)-5-фенилпент-4-ин-1-он (8a). Выход 73 %, бесцветные кристаллы. Температура плавления 86,3 – 87,1 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1680 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено, %: С 82,72; Н 5,45; S 7,89. Найдено, %: С 82,81; Н 5,52; S 7,63. $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{SO}$.

5-(4-Метилфенил)-3-(нафт-2-илсульфанил)-1-фенилпент-4-ин-1-он (8b). Выход 73 %, бесцветные кристаллы. Температура плавления 98,6 – 99,3 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1682 (C=O). Вычислено, %: С 82,72; Н 5,45; S 7,89. Найдено, %: С 82,55; Н 5,47; S 7,84. $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{SO}$.

1,3-Диарил-5-(ариэлтини́л)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы.

Метод А. 1,0 ммоль 3-амино-1,5-диарилпент-4-ин-1-оны 4 растворяют в 3 мл EtOH и прибавляют 1,1 ммоль арилгидразина 9. Перемешивают полученную реакционную смесь в течение 2 суток при комнатной температуре. Выпавший осадок фильтруют через беззольный фильтр из регенерированной целлюлозы. Оставшийся на фильтре осадок промывают 1 мл холодного EtOH и сушат над безводным CaCl_2 .

Метод Б. К 1,0 ммоль 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-она 3 прибавляют 1,2 ммоль морфолина 6a или пиперидина 6b и 3 мл EtOH. Затем прибавляют 1,1 ммоль арилгидразина 9 и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 суток. Выпавший осадок фильтруют через беззольный фильтр из регенерированной целлюлозы. Оставшийся на фильтре осадок промывают 1 мл холодного EtOH и сушат над безводным CaCl_2 .

1,3-Дифенил-5-(фенилэтини́л)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (10a). Выход 65 % (метод А), 63 % (метод В), бесцветные игольчатые кристаллы. Температура плавления 121,8 – 122,7 °С. ЯМР ^1H (400,0 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 3,54 дд (1H, J^1 17,1 J^2 5,8, C^4H_2); 3,77 дд (1H, J^1 17,1 J^2 11,6, C^4H_2); 5,46 дд (1H, J^1 5,8 J^2 11,6, C^5H); 6,84 – 6,93 м (1H, H_{Ar}); 7,28 – 7,50 м (12H, H_{Ar}); 7,79 д (2H, J 7,0, H_{Ar}). ЯМР ^{13}C (101,0 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 40,8 (C^4H_2); 51,9 (C^5H); 84,7 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 88,6 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 114,5 (CH_{Ar}); 120,15 (CH_{Ar}); 122,1 (C_{Ar}); 126,3 (CH_{Ar}); 129,1 (CH_{Ar}); 129,2 (CH_{Ar}); 129,3 (CH_{Ar}); 129,4 (CH_{Ar}); 129,5 (CH_{Ar}); 131,9 (CH_{Ar}); 132,4 (C_{Ar}); 144,8 (C_{Ar}); 149,1 (C^3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1639 (C=N). Вычислено, %: С 84,25; Н 5,69; N 8,69. Найдено, %: С 85,59; Н 5,69; N 8,63. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2$.

3-(4-Метилфенил)-1-фенил-5-(фенилэтини́л)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (10b). Выход 69 % (метод А), 73 % (метод В), светло-желтые игольчатые

кристаллы. Температура плавления 111,5 – 112,6 °С. ЯМР ^1H (400,0 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д. (J , Гц): 2,36 с (3H, CH_3); 3,50 дд (1H, J^1 17,1 J^2 5,8, C^4H_2); 3,74 дд (1H, J^1 17,1 J^2 11,6, C^4H_2); 5,40 дд (1H, J^1 5,8 J^2 11,6, C^5H); 6,82 – 6,93 м (1H, H_{Ar}); 7,27 д (2H, J 7,8, H_{Ar}); 7,30 – 7,39 м (9H, H_{Ar}); 7,68 д (2H, J 7,9, H_{Ar}). ЯМР ^{13}C (101,0 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д.: 21,5 (CH_3); 40,8 (C^4H_2); 51,9 (C^5H); 84,7($\text{C}\equiv\text{C}$); 88,7 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 114,5 (CH_{Ar}); 120,0 (CH_{Ar}); 122,1 (C_{Ar}); 126,3 (CH_{Ar}); 129,1 (CH_{Ar}); 129,3 (CH_{Ar}); 129,4 (CH_{Ar}); 129,8 (CH_{Ar}); 131,9 (C_{Ar}); 139,2 (C_{Ar}); 145,1 (C_{Ar}); 149,2 (C^3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1638 ($\text{C}=\text{N}$). Вычислено, %: С 85,68; Н 5,99; N 8,33. Найдено, %: С 85,53; Н 6,12; N 8,25. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2$.

1-Фенил-5-(фенилэтинил)-3-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (10с). Выход 60 % (метод А), 65 % (метод В), бесцветные игольчатые кристаллы. Температура плавления 115,0 – 116,0 °С. ЯМР ^1H (400,0 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д. (J , Гц): 3,53 дд (1H, J^1 17,1 J^2 5,8, C^4H_2); 3,75 дд (1H, J^1 17,1 J^1 11,6, C^4H_2); 5,47 дд (1H, J^1 11,6 J^2 5,8, C^5H); 6,85 – 6,94 м (1H, H_{Ar}); 7,29 – 7,39 м (9H, H_{Ar}); 7,51 д (2H, J 8,5, H_{Ar}); 7,79 д (2H, J 8,5, H_{Ar}). ЯМР ^{13}C (101,0 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д.: 40,8 (C^4H_2); 52,0 (C^5H); 84,8 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 88,4 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 114,5 (CH_{Ar}); 120,3 (CH_{Ar}); 122,1 (C_{Ar}); 128,0 (CH_{Ar}); 129,1 (CH_{Ar}); 129,3 (CH_{Ar}); 129,4 (CH_{Ar}); 131,4 (CH_{Ar}); 131,9 (C_{Ar}); 133,9 (CCl_{Ar}); 144,6 (C_{Ar}); 148,0 (C^3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1638 ($\text{C}=\text{N}$). Вычислено, %: С 77,41; Н 4,80; Cl 9,93; N 7,85. Найдено, %: С 77,12; Н 4,78; Cl 9,80; N 7,87. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$.

3-(4-Бромфенил)-1-фенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (10d). Выход 61 % (метод В), бесцветные игольчатые кристаллы. Температура плавления 121,5 – 122,6 °С. ЯМР ^1H (400,0 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д. (J , Гц): 3,53 дд (1H, J^1 17,1 J^2 5,8, C^4H_2); 3,76 дд (1H, J^1 17,1 J^2 11,6, C^4H_2); 5,46 дд (1H, J^1 11,6 J^2 5,8, C^5H); 6,85 – 6,94 м (1H, H_{Ar}); 7,29 – 7,39 м (9H, H_{Ar}); 7,65 д (2H, J 8,5, H_{Ar}); 7,72 д (2H, J 8,5, H_{Ar}). ЯМР ^{13}C (101,0 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д.: 40,9 (C^4H_2); 52,1 (C^5H); 84,9 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 88,4 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 114,6 (CH_{Ar}); 120,3 (CH_{Ar}); 122,1 (C_{Ar}); 122,6 (CH_{Ar}); 128,2 (CH_{Ar}); 129,1 (CH_{Ar}); 129,3 (CH_{Ar}); 129,4 (CH_{Ar}); 131,8 (CH_{Ar}); 131,9 (C_{Ar}); 132,1 (CBr_{Ar}); 144,6 (C_{Ar}); 148,1 (C^3).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 1637 (C=N). Вычислено, %: C 68,87; H 4,27; Br 19,19; N 6,98. Найдено, %: C 68,77; H 4,17; Br 19,03; N 6,85. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrN}_2$.

3-(4-Метоксифенил)-1-фенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (10e). Выход 40 % (метод В), бесцветные игольчатые кристаллы. Температура плавления 113,5 – 114,1 °С. ЯМР ^1H (400,0 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 3,50 дд (1H, J^1 17,0 J^2 5,8, C^4H_2); 3,73 дд (1H, J^1 17,1 J^2 11,6, C^4H_2); 3,81 с (3H, CH_3O); 5,39 дд (1H, J^1 11,6 J^2 5,8, C^5H); 6,80 – 6,91 м (1H, H_{Ar}); 7,03 д (2H, J 8,6, H_{Ar}); 7,22 – 7,44 м (9H, H_{Ar}); 7,73 д (2H, J 8,6, H_{Ar}). ЯМР ^{13}C (101,0 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 40,7 (C^4H_2); 51,8 (C^5H); 55,8 (CH_3O); 84,6 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 88,7 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 114,4 (CH_{Ar}); 114,7 (CH_{Ar}); 119,8 (CH_{Ar}); 122,1 (C_{Ar}); 125,0 (CH_{Ar}); 127,9 (CH_{Ar}); 129,1 (CH_{Ar}); 129,3 (CH_{Ar}); 129,4 (CH_{Ar}); 131,9 (CH_{Ar}); 145,2 (C_{Ar}); 149,1 (C^3); 160,6 (C_{Ar}). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1637 (C=N). Вычислено, %: C 81,79; H 5,72; N 7,95. Найдено, %: C 81,56; H 5,94; N 7,74. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$.

3-(4-Фторфенил)-1-фенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (10f). Выход 30 % (метод В), бесцветные игольчатые кристаллы. Температура плавления 89,8 – 90,7 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1637 (C=N).

5-(4-Метилфенилэтинил)-1,3-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (10g). Выход 66 % (метод А), 51 % (метод В), светло-желтые игольчатые кристаллы. Температура плавления 137,1 – 137,9 °С. ЯМР ^1H (400,0 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 2,28 с (3H, CH_3); 3,52 дд (1H, J^1 17,1 J^2 5,8, C^4H_2); 3,73 дд (1H, J^1 17,1 J^2 11,6, C^4H_2); 5,41 дд (1H, J^1 11,6 J^2 5,8, C^5H); 6,84 – 6,93 м (1H, H_{Ar}); 7,14 д (2H, J 7,9, H_{Ar}); 7,23 д (2H, J 7,9, H_{Ar}); 7,29 – 7,36 м (4H, H_{Ar}); 7,37 – 7,51 м (3H, H_{Ar}); 7,79 д (2H, J 7,3, H_{Ar}). ЯМР ^{13}C (101,0 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 21,4 (CH_3); 40,9 (C^4H_2); 52,0 (C^5H); 85,0 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 88,9 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 114,5 (CH_{Ar}); 119,1 (CH_{Ar}); 120,1 (C_{Ar}); 126,3 (CH_{Ar}); 129,2 (CH_{Ar}); 129,4 (CH_{Ar}); 129,5 (CH_{Ar}); 129,7 (CH_{Ar}); 131,8 (C_{Ar}); 132,5 (CH_{Ar}); 139,1 (C_{Ar}); 144,9 (C_{Ar}); 149,0 (C^3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1635 (C=N). Вычислено, %: C 85,68; H 5,99; N 8,33. Найдено, %: C 85,49; H 6,10; N 8,21. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2$.

3-(4-Фторфенил)-1-фенил-5-(4-метилфенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (10h). Выход 37 % (метод В), бесцветные игольчатые кристаллы. Температура плавления 129,9 – 130,7 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1635 (C=N).

1-(4-Нитрофенил)-3-фенил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (10i). Выход 31 % (метод В), бесцветные игольчатые кристаллы. Температура плавления 129,2 – 130,2 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1634 (C=N). Вычислено, %: С 75,19; Н 4,66. Найдено, %: С 75,76; Н 4,39. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$.

Были получены новые 3-амино-1,5-диарилпент-4-ин-1-оны, 3-(нафт-2-илсульфанил)-1,5-диарилпент-4-ин-1-оны и 1,3-диарил-5-(ариэлтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы. Строение данных соединений подтверждено методами ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, ИК спектроскопии и данными элементного анализа.

Заключение

Показано, что образующиеся в ходе нуклеофильного присоединения вторичных аминов (морфолина, пиперидина, пирролидина) 3-амино-1,5-диарилпент-4-ин-1-оны при кипячении в спиртах отщепляют амин, генерируя молекулу сопряженного 2,4,1-енинона. Данная реакция может использоваться как новый метод введения сопряженных 2,4,1-енинонов в реакцию с нуклеофильными и динуклеофильными реагентами, когда непосредственное использование енинонов невозможно или затруднительно.

Обнаружено, что 3-амино-1,5-диарилпент-4-ин-1-оны как синтетические эквиваленты 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов способны легко реагировать с фенилгидразинами, образуя соответствующие арилэтинильные производные 4,5-дигидро-1*H*-пиразола.

Показано, что 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны способны легко вступать в реакцию с арилгидразинами. Реакция идёт в присутствии вторичных аминов. Выход образующихся арилэтинильных производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов аналогичен выходу из 3-амино-1,5-диарилпент-4-ин-1-онов.

Получены и охарактеризованы новые 3-амино-1,5-диарилпент-4-ин-1-оны, 3-сульфанил-1,5-диарилпент-4-ин-1-оны и арилэтинильные производные 4,5-дигидро-1*H*-пиразола.

Изучены люминесцентные свойства полученных производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразола. Показано, что данные соединения обладают интенсивной голубой люминесценцией.

Разработана принципиальная технологическая схема и произведен расчёт материального баланса производства 1,3-диарил-5-(ариэлтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов.

На основании разработанной технологической схемы был произведен расчёт себестоимости производства 1,3-диарил-5-(ариэлтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Baddar F. G. Acetylinic ketones. Part II. Reaction of acetylenic ketones with nucleophilic nitrogen compounds / F. G. Baddar, F. H. Al-Hajjar, N. R. El-Rayyes // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1976. – Vol. 13, №2. – С. 257-268.
2. Bowden K. Researches on acetylenic compounds. Part II. (A) The addition of amines to etynyl ketones. (B) Auxochromic properties and cojugating power of the amino group / K. Bowden, E. A. Braude, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon // *Journal of the Chemical Society*. - 1946. - Vol. 1946. - С. 45-52.
3. Braude E. A. Hydrogen tansfer. Part IX. The selective dehydrogenation of unsaturated alcohols by hing-potential quinones / E. A. Braude, R. P. Linstead, K. R. Wooldridge // *Journal of the Chemical Society*. – 1956. – С. 3070-3074.
4. Casey C. P. Furan forming reactions of cis-2-alken-4-yn-1-ones / C. P. Casey, N. A. Strotman // *Journal of Organic Chemistry*. – 2005. – Vol. 70. – С. 2576–2581.
5. De K. Solvent-Promoted and -Controlled Aza-Michael Reaction with Aromatic Amines / K. De, J. Legros, B. Crousse, D. J. Bonnet-Delpon // *Org. Chem.* – 2009. - Vol. 74. - С. 6260-6265.
6. Du X. Gold-catalyzed cyclization of alkynylaziridines as an efficient approach toward functionalized N-phth pyrroles / X. Du, X. Xie, Y. Liu // *Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 75. – С. 510–513.
7. Fedotova A. Solvent effects in the aza-Michael addition of anilines / A. Fedotova, E. Kondrashov, J. Legros, J. Maddaluno, A. Y. Rulev // *Comptes Rendus Chimie*. – 2018. - Vol. 21. - С. 639-643.
8. Firouzabadi H. $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ as a highly efficient and the moisture tolerant Lewis acid catalyst for Michael addition of amines and indoles to α , β -unsaturated ketones under solvent-free conditions / H. Firouzabadi, N. Iranpoor,

M. Jafarpour, A. J. Ghaderi // *Molecular Catalysis*. – 2006. - Vol. 252. – C. 150-155.

9. Golovanov A. A. Synthesis of 1,5-disubstituted (E)-pent-2-en-4-yn-1-ones / A. A. Golovanov et al // *Russian Journal of Organic Chemistry*. - 2013. - Vol. 49, № 9. - C. 1264–1269.

10. Golubev P. R. Transition-metal-free approach to 4-ethynylpyrimidines via alkenynones / P. R. Golubev, A. S. Pankova, M. A. Kuznetsov // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – Vol. 2014. – C. 3614–3621.

11. Huisgen R. Adducts of primary and secondary amines on carboxylic esters of the acetylene series and their configuration / R. Huisgen, K. Herbig, H. Huber // *Chemische Berichte*. – 1966. – Vol. 99. – C. 2526-2545.

12. Ibrahim I. One-pot pyrrolidine-catalyzed synthesis of benzopyrans, benzothiopyranes, and dihydroquinolidines / I. Ibrahim, H. Sunder, R. Rios, G-L. Zhao, A. Cordova // *Chimia*. – 2007. – Vol. 61, №5. – C. 219-223.

13. Jones E. R. / E. R. Jones, T. Y. Shen, M. C. Whitting // *Journal of the Chemical Society*. – 1950. – Vol. 236.

14. Jun W. A simple and efficient synthesis of pyrazoles in water / W. Jun, F. Yun, J. Zhang, C. Shan-Yong, Y. Xiao-Qi // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67. – C. 9618-9621.

15. Katz A. M. A clinical trial of indomethacin in rheumatoid arthritis / A. M. Katz, C. M. Pearson, J. M. Kennedy // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 1965. - Vol. 6. - C. 25–30.

16. Kawatsura M. Aburatani Catalytic conjugate addition of heterocyclic compounds to α,β -unsaturated carbonyl compounds by hafnium salts and scandium salts / M. Kawatsura, S. Aburatani, J. Uenishi // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63. – C. 4172-4177.

17. Kosuge H. O. Isolation the first naturally occurring pyrazole derivative, 3-nonylpyrazole from *Hauttuynia Cordata*, a plant of Piperaceae family / H. O. Kosuge // *J Biochem*. – 1954. – Vol. 14. – C. 183-186.

18. Latif N. Newer Heterocycles from Fluorochalcones / N. Latif, N. Mishriky, Yi. Basyouni // *Heterocycles*. – 1984. – Vol. 21, №2. – C. 459.
19. Leadbeater N. E. An assessment of the technique of simultaneous cooling in conjunction with microwave heating for organic synthesis / N. E. Leadbeater, S. J. Pillsbury, E. Shanahan, V. A. Williams // *Tetrahedron*. – 2005. – Vol. 61. – C. 3565-3585.
20. Levai A. Synthesis of 3-acyl-4-aryl-2-pyrazolines by the reaction of α,β -unsaturated ketones with diazomethane / A. Levai, Z. Cziaky, J. Jeko, Z. Szabo // *Indian Journal of Chemistry*. – 1996. – Vol. 35B. – C. 1091.
21. Menger F. M. The Kinetics and Mechanism of Reactions of cis- and trans- chalcones with Amines / F. M. Menger, J. H. Smith // *Contribution from the Department of Chemistry*. – 1969. - Vol. 26. - C. 4211-4216.
22. Miller R. D. The synthesis of electron donor-acceptor substituted pyrazoles / R. D. Miller, O. J. Reiser // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1993. – Vol. 30, №3. – C. 755-763.
23. Moran J. Strain-Release Electrophilic Activation via E-Cycloalkenones / J. Moran, P. Dornan, A. M. Beauchemin // *Organic Letters*. – 2007. – Vol. 9. – C. 3893-3896.
24. Moussa G. E. M. Reactions of Methyl 3-Aryl-2-Propionates with Nucleophilic Nitrogen Compounds / G. E. M. Moussa, M. N. Basyouni, F. A. Fouli, K. A. Kandeel // *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae*. – 1981. – Vol. 106, №2. – C. 167-174.
25. Nabila A. A-J. Study of Michael addition on chalcones and or chalcone analogues / A. A-J. Nabila, S. A. B. Amal, M. S. K. Makarem // *Journal of Saudi Chemical Society*. – 2012. – Vol. 16. – C. 45-53.
26. Parker W. The structure and synthesis of bullatenone / W. Parker, R. A. Raphael, D. I. Wilkinson // *Journal of the Chemical Society*. – 1958. – Vol. 1958. – C. 3871–3875.
27. Redman R. P. Transition states in elimination from carbanions / R. P. Redman // *Chemical Communications*. - 1970. - Vol. 55. - C. 633–634.

28. Reimlinger H. Reaktionen von 1,5-diphenyl-pentadiin-on-3 und 1,5-diphenyl-pentenin-on-3 mit hydrazin bzw. Hydroxylamin / H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle // Justus Liebigs Annalen der Chemie. –1968. – Vol. 720. – C. 117-123.
29. Shiraki K. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections / K. Shiraki, T. Daikoku // Pharmacology & Therapeutics. - 2020. - Vol. 209. – C. 107512.
30. Sun J. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of pyrazole derivatives coupling with a thiourea moiety as novel CDKs inhibitors / J. Sun, X-H. Lv, H-Y. Qiu et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2013. -Vol. 68. – C. 1-9.
31. Uddin M. I. A Novel Method for the High-Pressure-Promoted, Uncatalyzed Aza-Michael Reaction of Nitrogen Heterocycles with Enones in Water¹ / M. I. Uddin, K. Nakano, Y. Ichikawa, H. Kotsuki // Synlett. – 2008. – Vol. 19. – C. 1402-1406.
32. Wagner A. Aryl- Δ^2 -pyrazolines as Optical Brighteners / A. Wagner, C-W. Schellhammer, S. Petersen // Angewandte Chemie International Edition in English. - 1966. – Vol. 5, №8. – C. 699-704.
33. Waldo J. P. Room temperature ICI-induced dehydration/iodination of 1-acyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles. A selective route to substituted 1-acyl-4-iodo-1*H*-pyrazoles / J. P. Waldo, S. Mehta, R. C. Larock // Journal of Organic Chemistry. –2008. – Vol. 73. – C. 6666–6670
34. Wang X. Features and applications of reactions of α,β -unsaturated N-acylbenzotriazoles with amino compounds / X. Wang, Z. Li, X. Zhu, H. Mao, X. Zou, L. Kong, X. Li // Tetrahedron. – 2008. - Vol. 64. - C. 6510-6521.
35. Wu H-C. A copper-mediated cyclization reaction of hydrazine with enediyones providing pyrazolo[1,5-a]pyridines, H-C. Wu, L-C. Hwang, M-J. Wu // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2011. – Vol. 9, №3. – C. 670-672.
36. Zhang H. RuCl₃ in Poly (ethylene glycol): A Highly Efficient and Recyclable Catalyst for the Conjugate Addition of Nitrogen and Sulfur

Nucleophiles / Y. Zhang, L. Liu, H. Xu, Y. Wang // Synthesis. – 2005. - С. 2129-2136.

37. Zhang L. High Solid Fluorescence of a Pyrazoline Derivative through Hydrogen Bonding / L. Zhang, J. Liu, J. Gao, F. Zhang, L. Ding // Molecules. - 2017. – Vol. 22. – С. 1304.

38. Zhu X. Mechanically activated synthesis of 1,3,5-triaryl- 2-pyrazolines by high speed ball milling / X. Zhu, Z. Li, L. Jin, L. Xu, Q. Wu, W. Su // Green Chemistry. - 2009. – Vol. 11. – С. 163-165.

39. Бобранский Б. Количественный анализ органических соединений / Б. Бобранский. - Москва : Госхимиздат, 1961. - 270 с.

40. Большедворская Р. Л. Успехи химии α -ацетиленовых кетонов / Р. Л. Большедворская, Л. И. Верещагин // Успехи химии. - 1973. - Т. 42, № 3. - С. 511-546.

41. Бондарев Г. Н. / Г. Н. Бондарев, В. А. Рыжов // Журнал общей химии. - 1967. - Т. 3, № 5. - С. 816.

42. Бондарев Г. Н. Закономерности в реакциях присоединения к сопряженным ениновым кетонам. V. Присоединение диметиламина и этилмеркаптана к гексен-1-ин-4-ону-3, гексен-2-ин-5-ону-4, гептен-2-ин-5-ону-4 / Г. Н. Бондарев, А. А. Петров // Журнал органической химии. – 1968. – Т. 4. – С. 27–32.

43. Ботвинник Е. В. Взаимодействие дибензальацетона и 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она с монозамещенными гидразинами / Е. В. Ботвинник, А. Н. Бландов, М. А. Кузнецов // Журнал органической химии. – 2001. – Т. 37, № 3. – С. 446–450.

44. Голованов А. А. Нуклеофильное тиолирование 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов / А. А. Голованов, Д. М. Гусев, А. В. Вологжанина, В. В. Бекин, В. С. Писарева // Журнал органической химии. – 2014. - Т. 50. – С. 21–28.

45. Голованов А. А. Нуклеофильное присоединение гетероциклических аминов к сопряженным ениновым кетонам / А. А.

Голованов, В. В. Бекин, А. Ю. Чертов, О. Б. Григорьева, В. С. Писарева // Журнал общей химии. – 2015. – Т. 51. – С. 1723-1727.

46. Голованов А. А. Сопряженные енионы в синтезе полифункциональных алкинов, диенов, карбо- и гетероциклов : дисс. ... докт. хим. наук / А. А. Голованов; Уфа. - 2020. - 269 с.

47. Гусев Д. М. Взаимодействие S-, Se- N-центрированных нуклеофилов с активированными енинами : дисс. ... канд. хим. наук / Д. М. Гусев; Самара. - 2020. - 116 с.

48. Десенко С. М. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов / С. М. Десенко, В. Д. Орлов : Мир, 1998. - 74 с. - ISBN 966-03-0518-4.

49. Зиганшина Э. Х. Нуклеофильное тиолирование α,β -непредельных кетонов. Инверсия реакционной способности реагента : дисс. ... канд. хим. наук / Э. Х. Зиганшина; Душанбе. - 1989. - 141 с.

50. Климова В. А. Основные микрометоды анализа органических соединений / В. А. Климова. - Москва : Химия, 1975. - 224 с.

51. Коршунов С. П. AdN-реакции ненасыщенных кетонов : дисс. ... докт. хим. наук / С. П. Коршунов; Нижний Новгород. - 1997. - 72 с.

52. Коршунов С. П. Химия ацетиленовых карбонильных соединений. Кинетика взаимодействия 1,2-дифенилпропиона с морфолином в апротонных растворителях / С. П. Коршунов, Н. А. Кудрявцева, Г. И. Шаляпина, А. В. Землянская, Н. В. Коржова // Журнал органической химии. – 1970. - Т. VIII, №9. - С. 1913-1917.

53. Красовицкий Б. М. Органические люминофоры / Б. М. Красовицкий, Б. М. Болотин. - Ленинград : Химия, 1976. - 336 с.

54. Маретина И. А. Аминопроизводные β -непредельных карбонильных соединений этиленового и ацетиленового рядов как синтоны в построении гетероциклов / И. А. Маретина, Г. В. Асратян, И. Г. Остроумов // Химия гетероциклических соединений. – 1992. – Т. 28, № 7. – С. 867–878.

55. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. Изд. 16-е, перераб., испр. и доп.-е. - Москва : Новая волна, 2012. - 1216 с. - ISBN 978-5-7864-0218-7.
56. Моисеев И. К. Синтез гетероциклических соединений на основе β -галогенвинилкетонов и енаминокетонов / И. К. Моисеев, Н. В. Макарова, М. Н. Земцова // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. – 2007. – Т. 50, № 8. – С. 3–17.
57. Один И.С. Реакции сопряженных енинонов с N-нуклеофилами и 1,3-диполями : дисс. ... канд. хим. наук / И. С. Один; Уфа. - 2017. – 151 с.
58. Рулёв А. Ю. Аза-реакция Михаэля: достижения и перспективы / А. Ю. Рулёв // Успехи химии – 2011. - № 80. - С. 211-232.
59. Смирнова Ю. В. Методы синтеза сопряженных ω -аминокетонов / Ю. В. Смирнова, Ж. А. Красная // Успехи химии. – 2000. – Т. 69, № 12. – С. 1111–1127.
60. Солдатенков А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик. - Москва : Химия, 2001. -192 с - ISBN 5-7245-1184-3.
61. Сухова Л. Н. Циклоприсоединение 1,3-диполярных реагентов к 6-диэтиламино-3-гексен-5-ин-2-ону / Л. Н. Сухова, И. Г. Остроумов, В. К. Бельский, В. А. Галишев, И. А. Маретина // Журнал органической химии. - 1994. - Т. 30, №1. - С. 46-50.
62. Утехина Н. В. Свойства, реакционная способность и биологическая активность ацетиленовых и винилацетиленовых кетонов : дисс. канд. хим. наук / Н. В. Утехина; Тольятти. - 1987.
63. Шустрова Т. А. Взаимодействие функциональных производных винилацетиленовых углеводов и кремнийуглеводородов с тиолами / Т. А. Шустрова, Н. Н. Беляев, М. Д. Стадничук // Журнал общей химии. – 1985. – Т. 55. – С. 1777–1787.

64. Янгиров Т. А. Взаимодействие непредельных соединений с трифенилфосфоранилиденгидразонами как синтетическими эквивалентами диазосоединений : дисс. ... канд. хим. наук /Т. А. Янгиров; Уфа. - 2013. - 129 с