

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ НАСЫЩЕННЫХ И
НЕНАСЫЩЕННЫХ МОНО- И ПОЛИХЛОРКЕТОНОВ В
ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛИНА И ПИРАЗОЛА**

Специальность: 2306.01 – Органическая химия

Отрасль науки: Химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискании ученой степени
доктора философии по химии

Соискатель: _____ **Вагифа Алекперовна Гусейнова**

Научный руководитель: _____ доктор химических наук, профессор
Маммадов Эльман Идрис оглы

БАКУ – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
I ГЛАВА. СИНТЕЗ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ НАСЫЩЕННЫХ И.....	13
НЕНАСЫЩЕННЫХ ГАЛОГЕНКЕТОНОВ.....	13
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	13
1.1. Ацилирование алkenов и алкинов.	14
1.2. Ацилирование галогенпроизводных алkenов.	20
1.3. Синтез пиразолинов из α,β -непредельных альдегидов и кетонов.	27
1.4. Получение пиразолов из галогензамещенных кетонов.	30
III ГЛАВА. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛИНОВ И ПИРАЗОЛОВ 34	
НА ОСНОВЕ НАСЫЩЕННЫХ И НЕНАСЫЩЕННЫХ ГАЛОГЕНКЕТО-	
НОВ	34
(ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ).....	34
2.1. Синтез 1-алкил(циклоалкил)-2-пропен-1-онов и 1-алкил(цикло-алкил)-	
2,3-дихлор-1-пропанонов	35
2.2. Получение 1-R-2-бутен-1-онов и 1-R-2,3-дихлор-1-бутанонов.	41
2.4. Реакция хлорангидридов циклоалканкарбоновых кислот (ХАЦАКК) с 3-	
хлор- и 2-метил-3-хлорпропенами	48
2.5. Взаимодействие 1-циклоалкил-3-R ¹ -3,4-дихлор-1-бутанонов (11,12) и 1-	
циклоалкил-3-R ¹ -4-хлор-2-бутен-1-онов (17,18) со вторичными аминами....	53
2.6. Гетероциклизация 1-циклоалкил-3-R ¹ -4-диалкиламино-2-бутен-1-онов в	
производные пиразолина и пиразола	56

2.7. Гетероциклизация 1-циклоалкил-3,4-дихлор-2-бутен-1-онов в 3,5- и 1,3,5- производные пиразола	60
III ГЛАВА. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	67
3.1. Методика изучения физических и физико-химических свойств.....	67
3.2. Продажные препараты.....	67
3.3. Синтез исходных компонентов.	67
3.4. Ацилирование этилена, пропилена и аллилхлоридов	71
3.4.1. Общая методика ацилирование этилена и пропилена.	71
3.4.3. Синтез 1-циклоалкил-3,4-дихлор-2-бутен-1-онов (30е,з,и).....	76
3.5. Получение 3-, 1,3-, 3,5- и 1,3,5-производных пиразола	77
3.5.1. Синтез 1-R-2,3-дихлор-1-пропанонов (3а-к) и 1-R-2,3-дихлор-1- бутанонов (5а,б,е,з,и).	77
3.5.2. Получение 3- и 1,3-производных пиразола (6а-г,е,з-к; 7а,б,е,з-к). 3- Циклогексилпиразол (6е).	79
3.5.3. Синтез 3,5- и 1,3,5-производных пиразола (8а,б,е,з,и; 9а,б,е,з,и).	81
3.6. Получение и гетероциклизация 1-циклоалкил-3Н(CH₃)-4- диалкиламино-2-бутен-1-онов в производные пиразолина и пиразола	83
3.6.1. Получение 1-циклоалкил-3Н(CH ₃)-4-диалкиламино-2-бутен-1-онов (19е,з,и; 20е,з,и; 21е,и; 22е,и).....	83
3.6.2. Синтез 3-циклоалкил-5-Н(CH ₃)-5-диалкиламинометилпиразо-линов (23е,з,и; 24е,з,и; 25е,и; 26е,и).....	85
3.6.3. Получение 3-циклогексил-5-диалкиламинометилпиразолов (27е,28е). 86	86

3.7. Гетероциклизация 1-циклоалкил-3,4-дихлор-2-бутен-1-онов (30е,з,и) в 3,5- и 1,3,5-производные пиразола	87
3.7.1. Получение 1-циклоалкил-3,4-бис(диалкиламино)-2-бутен-1онос (31е,з,и; 32 е,з,и).....	87
3.7.2. Синтез пиразолов 27е,з,и; 28е,з,и; 33е,з,и и 34е,з,и.	88
ВЫВОДЫ.....	92
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	94
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

В настоящее время производные пиразола находят широкое применение в различных отраслях промышленности, что связано с их полезными свойствами. В медицине пиразолсодержащие соединения входят в состав лекарственных препаратов, обладающих противораковым свойствам, жаропонижающим, противовоспалительным и анальгезирующим эффектами, в сельском хозяйстве производные пиразола зарекомендовали себя в качестве хороших гербицидов и пестицидов. В состав некоторых красителей, применяемых в пищевой промышленности, также входит фрагмент пиразола. Имеются и сведения об использовании производных пиразола в качестве присадок к моторным топливам.

На основании вышесказанного становится понятно, что синтез новых производных пиразола является *актуальным направлением* в синтетической органической химии.

Поэтому настоящее исследование посвящено получению новых, ранее неизвестных производных, в том числе циклоалкилзамещенных производных пиразола и пиразолина с различными функциональными группами, изучению их строения, свойств и поиску областей применения.

Для получения пиразольных и пиразолиновых соединений успешно используются насыщенные и ненасыщенные галогенкетоны, в частности, 1,3- и 1,4-хлоркетоны. Возможным путем синтеза вышеуказанных хлоркетонов является реакция электрофильного присоединения хлорангидридов карбоновых кислот с ненасыщенными углеводородами и их галогенпроизводными, так называемой реакцией Кондакова Крапивина. Использование в этих реакциях хлорангидридов галогензамещенных карбоновых кислот, в частности, циклоалканкарбоновых кислот увеличивает функциональность полученных галогенкетонов.

Хлорирование α,β -ненасыщенных кетонов приводят к получению соответствующих насыщенных 2,3-дихлоркетонов, которые являются хорошими исходными соединениями для синтеза производных пиразола.

Реакцией хлорангидридов циклоалканкарбоновых кислот (ХАЦАКК) с 3-хлор- и 2-метил-3-хлорпропенами были получены насыщенные дихлоркетоны-1-циклоалкил-3-Н(CH₃)-3,4-дихлор-1-бутаноны, которые при обработке с Na₂CO₃ в ДМФА образуют 1-циклоалкил-3-Н(CH₃)-4-хлор-2-бутен-1-оны. При реакции ХАЦАКК с 2,3-хлорпропеном в присутствии AlCl₃ при температуре +20 \div +25°C наблюдается выделение HCl непосредственно в ходе реакции и образуется 1-циклоалкил-3,4-дихлор-2-бутен-1-оны. В полученных циклоалкилзамещенных ненасыщенных хлоркетонах атомы хлора были заменены диалкиламиногруппами действием вторичных аминов. Ненасыщенные моно- и бис-аминокетоны с гидразингидратом и фенилгидразином образуют 3,5- и 1,3,5-замещенные пиразолы.

Предмет и объект исследования. Основным предметом исследования – синтез различных насыщенных и ненасыщенных моно- и полихлоркетонов, содержащие активные функциональные группы такие как атомы хлора, двойная связь и карбонильная группа, которые являются важными и перспективными соединениями для получения большого числа пятичлененных гетероциклов с двумя гетероатомами, то есть производных пиразолина и пиразола.

К объектам исследования можно отнести следующее:

- получение α,β -ненасыщенных кетонов и хлорирование последних;
- реакция ХАЦАКК с 3-хлор-, 2,3-дихлор- и 2 метил-3-хлорпропенами;
- взаимодействия полученных насыщенных и ненасыщенных хлоркетонов с гидразином и его производными.

Цель и задачи исследования. Цель исследования состояла в получении циклоалкилзамещенных 3-, 1,3-, 3,5- и 1,3,5-производных пиразола и 3,5- производных пиразолина.

Для осуществления поставленной цели были решены следующие задачи:

1. Подобраны и синтезированы исходные соединения - хлорангидриды карбоновых кислот (ХАКК), 2-метил-3-хлор- и 2,3-дихлорпропены.

2. Проведены реакции электрофильного присоединения ХАКК и ХАЦАКК с этиленом, пропиленом, 3-хлор-, 2-метил-3-хлор- и 2,3-дихлорпропенами.

3. Хлорированием алкил(циклоалкил)замещенных α,β -ненасыщенных кетонов были получены 1-алкил(циклоалкил)-2,3-дихлор-1-пропаноны и 1-алкил(циклоалкил)-2,3-дихлор-1-бутаноны.

4. Реакцией ХАЦАКК с 3-хлор- и 2-метил-3-хлорпропенами были синтезированы 1-циклоалкил-3- $H(CH_3)$ -3,4-дихлор-1-бутаноны, которые при обработке с Na_2CO_3 в ДМФА в суперосновной среде превращены в 1-циклоалкил 3- $H(CH_3)$ -4-хлор-2-бутен-1-оны.

5. ХАЦАКК с 2,3-дихлорпропеном в условиях реакции Кондакова – Крапивина образуют 1-циклоалкил-3,4-дихлор-2-бутен-1-оны.

6. В циклоалкилзамещенных насыщенных и ненасыщенных хлоркетонах атомы хлора были заменены диалкиламиногруппами действием вторичных аминов.

7. Ненасыщенные моно- и бис-диаминокетоны с гидразингидратом и фенилгидразином были превращены в соответствующие производные пиразолина и пиразола.

Методы исследования. При выполнении диссертационного исследования были использованы методы синтетической органической химии. Для характеристики и подтверждения строения полученных новых соединений применены инструментальные методы исследования (ЯМР- и ИК спектроскопия), элементный анализ и встречные синтезы. Чистота полученных соединений контролированы ГЖХ и ТСХ-ей.

Положения, выносимые на защиту.

1. Реакция электрофильного присоединения ХАКК и ХАЦАКК с ненасыщенными соединениями (этилен и пропилен) и некоторыми хлоридами аллильного типа. Исследование влияния параметров реакции (температура,

катализатора и растворителя) и строение хлоридов аллильного типа на направление реакции.

2. Хлорирование α,β -ненасыщенных кетонов и гетероциклизация полученных дихлоркетонов в 3-, 1,3- и 1,3,5-производные пиразола.

3. Реакция ХАЦАКК с 3-хлор- и 2-метил-3-хлорпропенами и возможность получения на их основе 1-циклоалкил-4-хлор-2-бутен-1-онов.

4. Взаимодействие 1-циклоалкил-3- $H(CH_3)$ -3,4-дихлор-1-бутанонов и 1-циклоалкил-3- $H(CH_3)$ -4-хлор-2-бутен-1-онов со вторичными аминами с целью получения 1-циклоалкил-3- $H(CH_3)$ -4-диалкиламино-2-бутен-1-онов.

5. Исследование гетероциклизации 1-циклоалкил-3- $H(CH_3)$ -4-диалкиламино-2-бутен-1-онов в производные пиразолина и пиразола.

6. Получение на основе реакции ХАЦАКК с 2,3-хлорпропеном 1-циклоалкил-3,4-дихлор-2-бутен-1-онов, взаимодействие их со вторичными аминами и гетероциклизация полученных ненасыщенных бисдиалкиламинокетонов в 3,5- и 1,3,5-производные пиразола.

7. Механизм образования пиразольного и пиразолинового циклов.

Научная новизна диссертационной работы:

- хлорированием алкил (циклоалкил) замещенных ненасыщенных кетонов были получены 1-алкил (циклоалкил)-2,3-дихлор-1-пропаноны и 1-алкил (циклоалкил)-2,3-дихлор-1-бутаноны, которые являются весьма термически устойчивыми соединениями;

- впервые из 1-алкил(циклоалкил)-2,3-дихлор-1-пропанонов и 1-алкил (циклоалкил)-2,3-дихлор-1-бутанонов действием гидразина и фенилгидразина были синтезированы 3-, 1,3- и 1,3,5-производные пиразола. Предложен наиболее вероятный механизм образования пиразольного цикла;

- изучены реакции ХАЦАКК с 3-хлор- и 2-метил-3-хлорпропенами и полученные 1-циклоалкил-3- $H(CH_3)$ -3,4-дихлор-1-бутаноны с Na_2CO_3 в ДМФА образуют ненасыщенные хлоркетоны-1-циклоалкил-3- $H(CH_3)$ -4-хлор-2-бутен-1-оны. Насыщенные дихлоркетоны и ненасыщенные хлоркетоны со

вторичными аминами образуют 1-циклоалкил-3-Н(CH₃)-4-диалкиламино-2-бутен-1-оны;

- установлено, что синтезированные ненасыщенные аминокетоны с гидразингидратом в водно-эфирном растворе образуют 3-циклоалкил-5-Н(CH₃)-5-диалкиламинометилпиразолины, которые с эквивалентным количеством элементарной серы по методу Грандберга-Коста превращены в 3-циклоалкил-5-диалкиламинометилпиразолы. Предложен наиболее вероятный механизм образования пиразолинового цикла;

- показано, что при реакции ХАЦАКК с 2,3-дихлорпропеном наблюдается выделение HCl непосредственно в ходе реакции и образуются 1-циклоалкил-3,4-дихлор-2-бутен-1-оны. Изучены реакции ненасыщенных дихлоркетонов со вторичными аминами и получены соответствующие 1-циклоалкил-3,4-бис-диалкиамино-2-бутен-1-оны, которые гетероциклизацией с гидразингидратом и фенилгидразином были превращены в 3,5- и 1,3,5-производные пиразола.

Теоретическая и практическая значимость работы. Присоединение ХАКК к ненасыщенным соединениям в присутствии катализаторов Фриделя-Крафтса относится к реакциям электрофильного присоединения. Направление этих реакций зависит как от структуры молекулы хлорангидрида, так и от структуры ненасыщенного соединения. На направление течения реакции должны влиять как пространственные, так и электронные эффекты. Как показывают наши результаты работ, при реакции электрофильного присоединения ХАКК к ненасыщенным соединениям, доминирующими в направлении течения реакции, являются пространственные факторы.

Известно, что электрофильное присоединение ХАКК с 3-хлор- и 2-метил-3-хлорпропенами в присутствии AlCl₃ протекает региоспецифично, по правилу Марковникова, и в зависимости от структуры карбоновых кислот получаются различные продукты. Нами в этих реакциях были взяты ХАЦАКК (имеющие объемистые циклоалкильные радикалы), а в этом случае при перегонке продуктами реакции являются только 2- и 2,4-замещенные фураны, при этом не образуются хлоркетоны. Последние получаются только при обработке

продуктов реакции с Na_2CO_3 в ДМФА. А при взятии 2,3-дихлорпропена наблюдается бурное выделение HCl непосредственно в ходе реакции образуются 1-циклоалкил-3,4-дихор-2-бутен-1-оны.

Основываясь на литературные данные и собственные экспериментальные результаты были предложены механизмы образования пиразолинового и пиразольного циклов. А также показаны некоторые теоретические аспекты реакций нуклеофильного замещения атома хлора в насыщенных и ненасыщенных хлоркетонов со вторичными аминами.

Электрофильным присоединением ХАКК и ХАЦАКК к хлоридам аллильного типа синтезирован широкий круг насыщенных и ненасыщенных хлоркетонов и выявлены новые пути их препаратного использования в органическом синтезе. Разработаны простые, удобные методы получения практически полезных производных пиразолина, пиразола и, таким образом, открыты большие возможности для дальнейшего развития химии гетероциклических соединений.

Таким образом, полученные в диссертации результаты дают большие вклады в теоретическую и практическую органическую химию.

Апробация работы и публикации. По теме диссертационной работы опубликованы 21 публикаций: из них 8 статей (2 – одноавторская) и 13 тезисов докладов симпозиума и конференций различных уровней. Результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на следующих конференциях: Международная конференция «Актуальные проблемы химии и биологии» (Гянджа, ГГУ, 2016, 2019); Республиканские конференции, посвященные 93-, 94-, 95- и 96-летию Общенационального Лидера Азербайджана Гейдара Алиева (Баку, АзТУ, 2016, 2017, 2018, 2019); Республиканская научная конференция докторантов и молодых ученых (Баку, АГУНП, 2016); Республиканская научная конференция «Müasir dünyada inteqrasiya və elmi-aktual problemləri» (ЛГУ, 2017); 1st International science and engineering conference (Baku, BEU, 2018); 6th International conference: thermo-physical and mechanical properties of advanced materials (Thermam - 2019, Cesme-

İzmir, Turkey, 2019); I Международная научно-практическая конференция «Университеты Азербайджана и Турции: образование, наука, технология» (Баку, АзТУ, 2019); International Scientific Symposium “Turkish Peoples: Common Heritage and Values” (2023, Andijan/Uzbekistan); Международная научная конференция “Modern problems of macromolecular compound technology” (Баку, АГУНП, 2024); Международная конференция, посвященная 110-летию академика Солтана Мехтиева «Мономеры и современные проблемы нефтехимии (Баку, ИНХП им. академика Ю.Мамедалиева, 2024).

Организация, в которой выполнена диссертационная работа. Работа выполнялась на кафедры «Химическая технология, обработка и экология» Азербайджанского Технического Университета в соответствии с планом кафедры.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 3-х глав (литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальная часть), выводов, списка использованных литератур (213 наименований) и приложения. Диссертация изложена на 114 страницы компьютерного текста, содержит 21 рисунок, 12 таблиц.

Во введении обосновывается актуальность диссертационной темы, сформулированы предмет, объем, цель и задачи исследования, показаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, аprobация работы и публикаций, структура и объем диссертации, личный вклад автора.

В литературном обзоре (I глава, 35968 знаков) обобщены ацилирование алкинов, алкенов и их галогенпроизводных, синтез пиразолинов из α,β -непредельных альдегидов и кетонов, получение пиразолов из галогензамещенных кетонов.

Вторая глава (56295 знаков) посвящена обсуждению полученных результатов. В ней описаны синтез различных насыщенных и ненасыщенных кетонов и получения на их основе пиразолиновых и пиразольных соединений.

В третьей главе (61076 знаков) приведены методика синтеза, физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ.

В приложениях представлены ИК спектры некоторых синтезированных соединений.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в поиске, анализе и обобщении данных научной литературы, синтезе органических соединений, подтверждении структур синтезированных соединений, обработке и обобщении полученных результатов, в подготовке и написании научных публикаций по результатам выполненной работы.

I ГЛАВА.

СИНТЕЗ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ НАСЫЩЕННЫХ И НЕНАСЫЩЕННЫХ ГАЛОГЕНКЕТОНОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Насыщенные и ненасыщенные галогенкетоны чрезвычайно важные и перспективные полупродукты для синтеза большого числа полифункциональных высокореакционных и гетероциклических соединений [25, с. 1633; 26, с. 857; 27, с. 1772; 28, с. 1207; 29, с. 1026; 69, с. 62; 91, с. 1554; 92, с. 284; 108, с. 1194; 109, с. 1496; 111, с. 1478; 112, с. 1150; 113, с. 1307; 114, с. 1430].

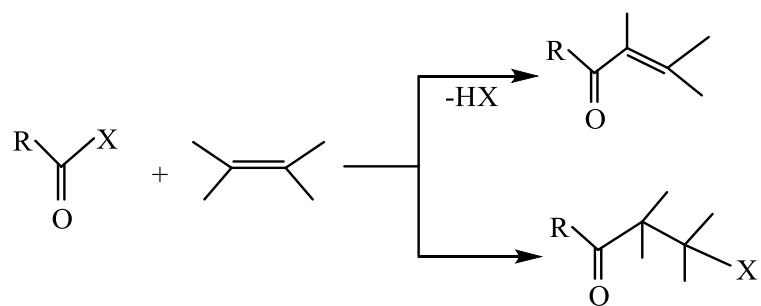
К одному из основных путей синтеза галогензамещенных многофункциональных кетонов, способных служить в качестве легкодоступных синтезов для получения различных классов органических соединений, в том

числе и гетероциклических, можно отнести ацилирование галогензамещенных олефинов или ацетиленов хлорангидридами (ангидридами) карбоновых кислот в присутствии катализаторов Фриделя-Крафтса. Данный путь, открытый в 1892 году И.Л. Кондаковым на примере олефинов [83, с. 309], до настоящего времени все еще привлекает внимание специалистов, работающих в области тонкого органического синтеза. Это объясняется его универсальностью, доступностью исходных компонентов, простотой технологического осуществления и большим разнообразием получаемых многофункциональных кетонов. С другой стороны, эта реакция является удачным объектом для широкого исследования многих теоретических аспектов электрофильного присоединения.

Различные аспекты реакции Кондакова обсуждались в ряде монографий [22, 255 с; 58, 527 с.], обзорных статей [86, с. 32; 137, р. 3848; 188, р. 161], несколько докторских диссертаций [34, 257 с; 70, 62 с.; 95, 228 с.], поэтому предметом настоящего краткого обзора является только ацилирование непредельных соединений или их галогенпроизводных с целью синтеза насыщенных и ненасыщенных галогенкетонов.

1.1. Ацилирование алkenов и алкинов.

Впервые ацилирование алkenов действием хлор- и бромангидридов уксусной кислоты в присутствии AlCl_3 и ZnCl_2 осуществлено Кондаковым [83, с. 309] и Крапивиным [88, 176 с.]. Ими и другими исследователями [22, 255 с.; 42, с. 45; 71, с. 68] показано образование в этой реакции α,β -непредельных кетонов, а при соответствующем подборе условий удалось выделить и β -хлоралкилкетоны (схема 1.1.1) [22, 255 с.; 72, с. 1624; 81, с. 909].



R-алкил, циклоалкил; X = Cl, Br

Схема 1.1.1.

На основании имеющихся литературных сведений наиболее вероятный механизм электрофильного присоединения ацилгалогенидов к двойной углеродной связи в присутствии катализаторов Фриделя-Крафтса с получением α,β -ненасыщенных кетонов или β -галогенкетонов можно представить следующей схемой [58, 527 с.; 64, 54 с.; 70, 62 с.; 95, с. 56; 106, с. 187] (схема 1.1.2).

Из галогенангидридов функционально замещенных карбоновых кислот широко исследовались галогенангидриды α -хлор- и β -хлоркарбоновых кислот. Так, взаимодействие хлорангидридаmonoхлоруксусной кислоты с этиленом приводит к образованию соответствующего α,β -непредельного кетона [27, с. 1773; 95, с. 12], а при использовании β -хлорпропионилхлорида в качестве ацилирующего агента получен 1,4-пентадиен-3-он [95, с. 12; 199, р. 1345] (схема 1.1.3).

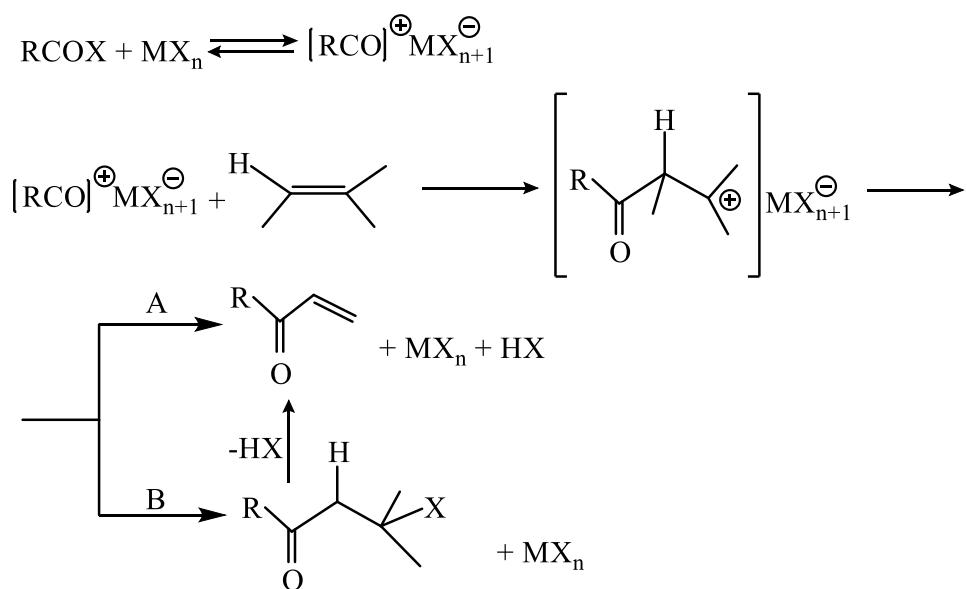


Схема 1.1.2

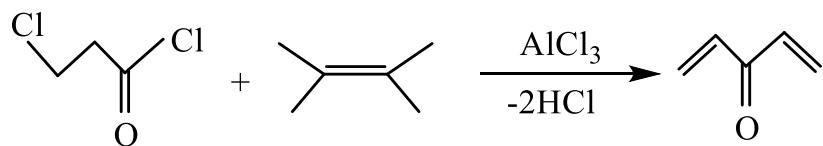
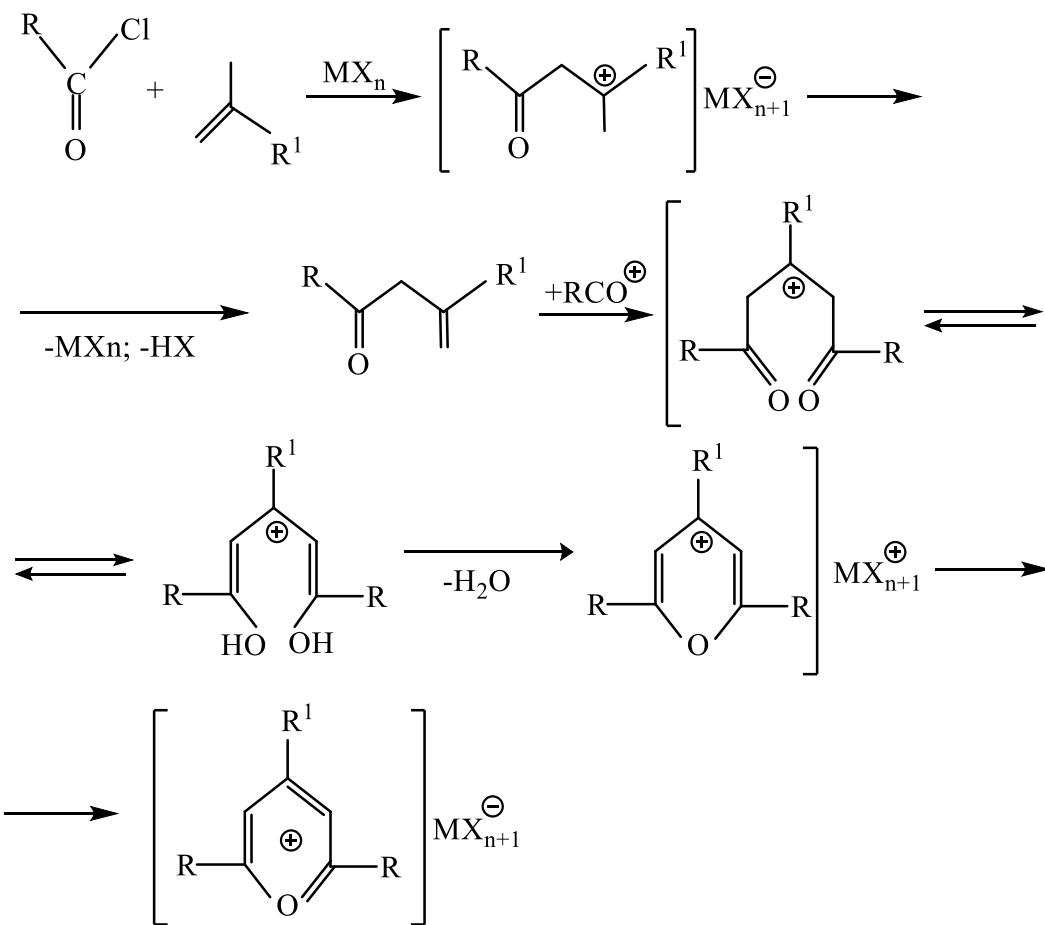


Схема 1.1.3

Конденсация хлорангидридов карбоновых кислот с пропиленом и его гомологами в катализаторов Фриделя-Крафтса протекает неоднозначно: наряду с получением β -хлоралкил- и α,β -непредельных кетонов, наблюдается образование в значительных количествах пирилиевой соли, являющейся продуктом взаимодействия двух молекул ацилгалогенида с одной молекулой алкена [43, с. 12; 70, с. 8; 89, с.157] (схема 1.1.4).

Авторы [43, с. 13; 73, с. 778] изучили реакции электрофильного присоединения дихлорангидрида гексагидротерефталевой кислоты с пропиленом, изобутиленом, дизобутеленом и α -метилстиролом. Было установлено, что в присутствии катализатора SnCl_4 образуются бис-пирилиевые соли. Реакция проводится в среде CH_3NO_2 при температуре $-10 \div -20^\circ\text{C}$ в течение 3 часов (схема 1.1.5).



R- алкил; R¹ = CH₃

Схема 1.1.4

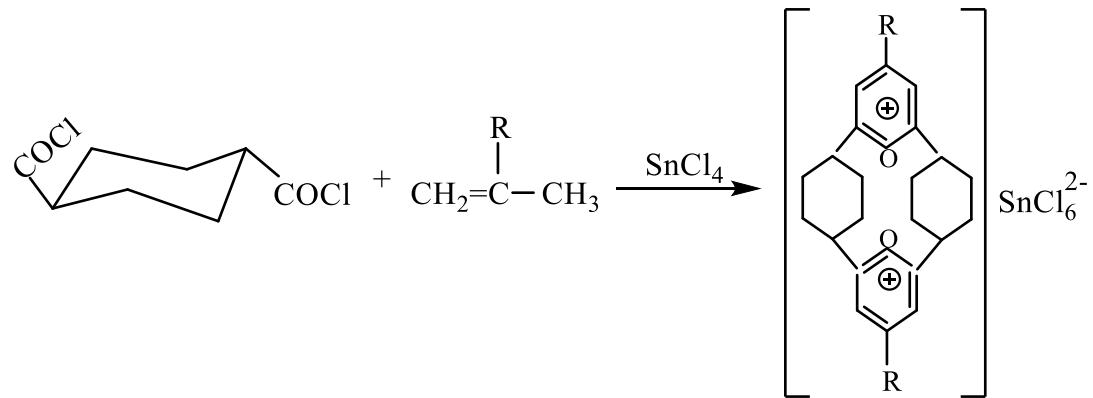


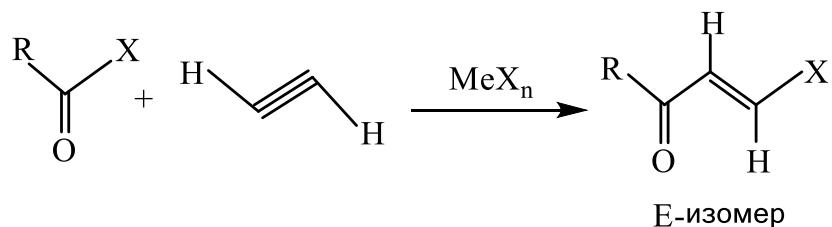
Схема 1.1.5

Литературный анализ реакции Кондакова-Крапивина показывает, что эта
реакция недостаточно распространены для хлорангидридов

циклоалканкарбоновых кислот [4, с. 88; 8, с. 312; 9, с. 185; 12, с. 240; 13, с. 314; 16, с. 660; 19, с. 70; 63, с. 288].

Ацилирование алкинов один из доступных методов получения ненасыщенных галогенкетонов, в частности, β -хлорвинилкетонов [20, с. 260; 70, с. 18; 86, с. 32; 87, с. 596] является ацилирование алкинов хлорангидридами и ангидридами кислот. Из углеводородов ацетиленового ряда впервые ацилированию был подвергнут сам ацетилен [86, с. 32].

Всестороннее изучение этой реакции с привлечением других ацилгалогенидов и катализаторов [70, с. 18; 85, с. 242; 86, с. 41; 87, с. 597] привело к созданию вполне приемлемого способа синтеза β -галогенвинилкетонов, являющихся мощным кетовинилирующим средством (схема 1.1.6) [117, с. 961-1008].

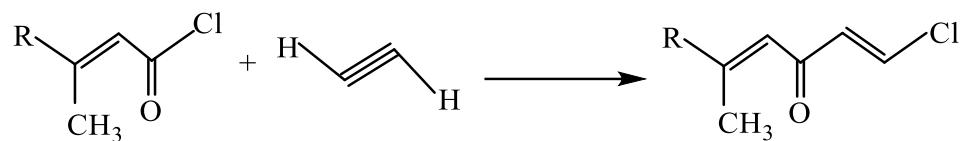


R- алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетарил; X = Cl, Br

Схема 1.1.6

Показано, что присоединение ацилхлоридов к ацетилену в присутствии AlCl_3 происходит по транс-механизму (схема 1.1.6) [95, с. 14].

Отдельный интерес представляет ацилирование алкинов хлорангидридами α,β -непредельных кислот, а также хлорангидридами α -хлор- и β -хлор карбоновых кислот [103, с. 1053; 95, с. 14]. Было показано, что ацилирование ацетилена хлорангидридами кротоновой и диметилакриловой кислот к соответствующим алкенил- β -хлорвинилкетонам (схема 1.1.7) [103, с. 1056].



R=H, CH₃

Схема 1.1.7

Присоединением дихлорацетилхлорида к ацетилену в присутствии безводного AlCl₃ с выходом 56% получается 1,1,4-трихлорбут-3-ен-2-он [27, с. 1773] (схема 1.1.8).

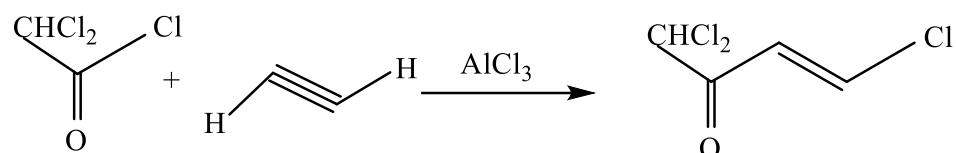


Схема 1.1.8

Дальнейшие исследования показали [95, с. 15; 180, р. 4027], что ацилирование моно- и дизамещенных алкинов хлорангидридами α,β -непредельных приводит, наряду с линейными, к циклическим продуктам, причем соотношение продуктов зависит как от применяемого катализатора, так и от структуры реагентов [180, р. 4030]. Авторами приводятся подробные данные распределения продуктов при различных значениях R, R¹, R², R³ (схема 1.1.9).

Систематическое изучение ацилирования алкинов ацилтетрафторборатами позволило выяснить основные закономерности стабилизации винилкатионных интермедиатов и одновременно разработать методы синтеза β -дикетонов, цикlopентенонов, β -бромвинилкетонов, β -арил- и β,β -диарил- α,β -непредельных кетонов [95, с. 15-16; 194, р. 6604].

Ацилирование алкинов ацилтетрафторборатами в среде нитрометана приводит к β -дикетонам [116, с. 1088], (схема 1.1.10).

Механизм их образования предполагает участие растворителя в качестве донора гидроксилона.

Таким образом, синтез α,β -непредельных β -хлоркетонов путем ацилирования алкинов является хорошим методом получения полифункциональных кетонов. Однако, по сравнению с этиленовыми углеводородами, алкины, особенно их функционально замещенные производные труднодоступны, что иногда экономически ограничивает их применение в органическом синтезе.

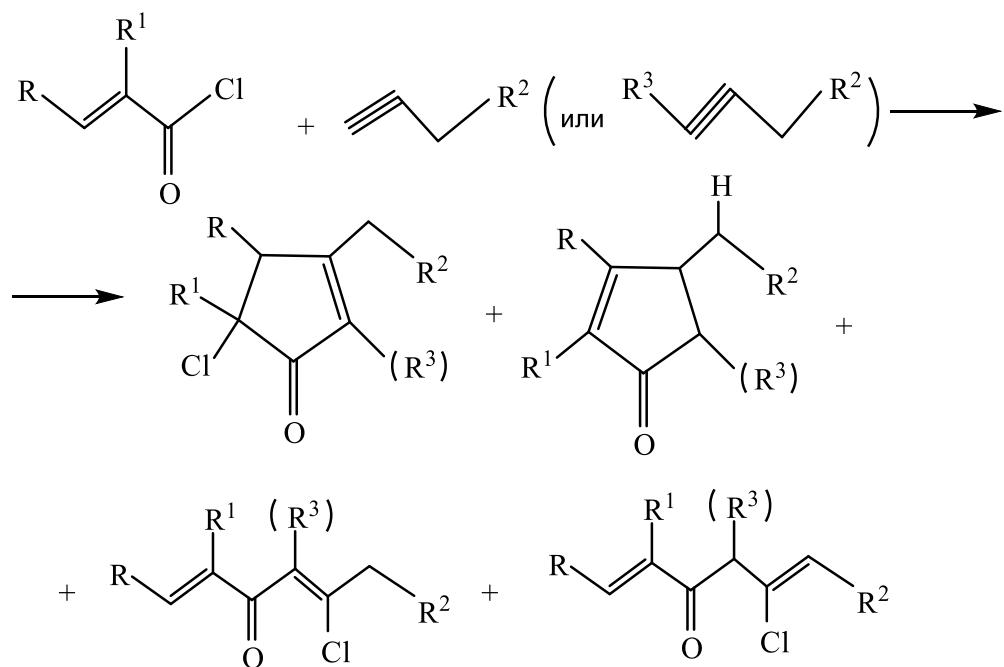


Схема 1.1.9

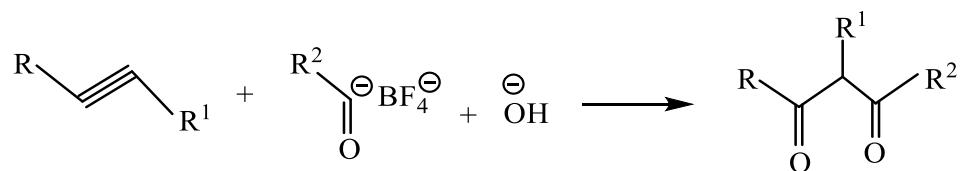


Схема 1.1.10

1.2. Ацилирование галогенпроизводных алkenov.

Электрофильное присоединение ацилхлоридов к хлористому винилу в присутствии катализаторов Фриделя-Крафтса при температуре $+20 \div +25^\circ\text{C}$ приводит к получению алкил- β,β -дихлорэтилкетонов, легко превращающихся

при вакуумной перегонке в соответствующие β -хлорвинилкетоны [29, с. 1024; 34, с. 25; 74, с. 38; 95, с. 18] (схема 1.2.1.).

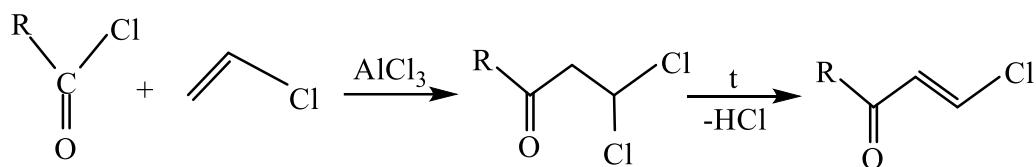


Схема 1.2.1

Основным недостатком данного процесса является недостаточная чистота получаемых β -хлорвинилкетонов, что требует дополнительной химической очистки последних.

Ацилирование хлористого винила хлорангидридами алициклических карбоновых кислот приводит к получению циклоалкил- β -хлорвинилкетонов [70, с. 16; 74, с. 40], однако, при этом исключение составляет хлорангидрид 1-метилциклогексанкарбоновой кислоты, который с хлористым винилом кроме 1-ме-тилциклогексил- β -хлорвинилкетона, образует также ω -хлорбутадиенилкетон [70, с. 16; 95, с. 19] (схема 1.2.2).

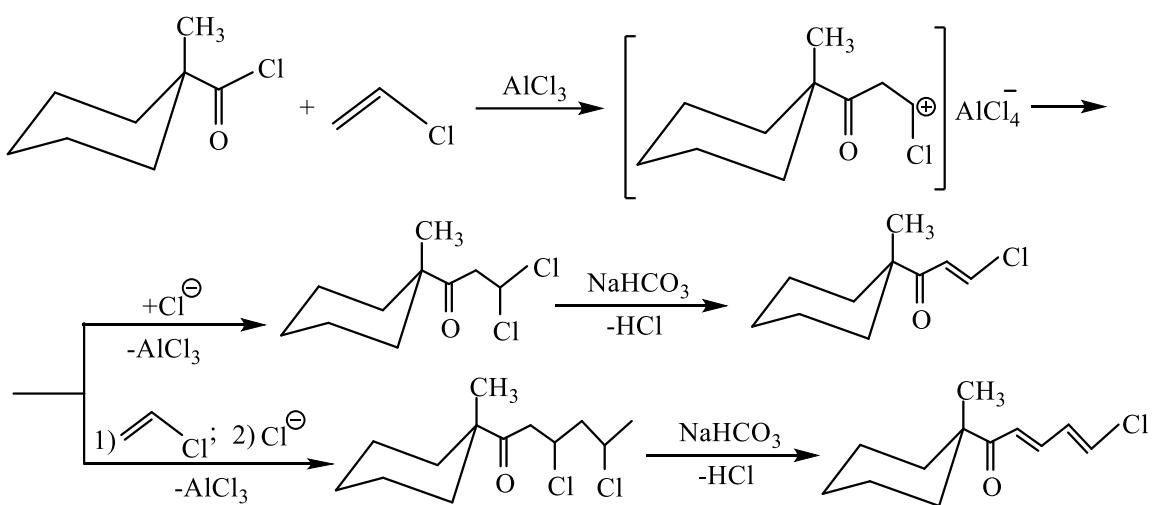


Схема 1.2.2

Однако, дальнейшие исследования авторов [75, с. 2117] показывает, что в идентичных условиях хлорангидрид 1-метилциклогексанкарбоновой кислоты декарбонилируясь образует циклогексилпродукты (А и Б) (схема 1.2.3.).

Взаимодействия 1,1- и 1,2-дихлорэтиленов с хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии катализаторов Фриделя-Крафтса приводит к получению соответствующих 2,3- и 3,3-дихлорвинилкетонов [25, с. 1633; 26, с. 858; 27, с. 1772; 30, с. 140; 93, с. 684; 111, с. 1478] (схема 1.2.4).

Методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК спектроскопии, диэлькометрии и квантовохимическими расчетами методами RHF и B3LYP в базисе 6-311++G(d, p) изучено конфигурационное равновесие и электронное строение алкил-1,2-дихлорвинилкетонов [25, с. 1633-1635; 26, с. 858].

Алкил-1,2-дихлорвинилкетоны стабильны в Z,s-цис-конфигурации, в которой осуществляется внутримолекулярная водородная связь олеинового протона с атомом кислорода карбонильной группы [25, с. 1635] (схема 1.2.5).

Реакцияmonoхлорацетилхлорида с 1,2-дихлорэтиленом в присутствии AlCl_3 неожиданно привела к получению Е-изомера 1,1,4-трихлорбут-3-ен-2-она и предложена предпочтительная схема образования этого хлоренона хлоротропной перегруппировкой первоначально образующегося хлорацетил-1,2-хлорэтилкарбокатиона в присутствии AlCl_3 [25, с. 1632] (схема 1.2.6.).

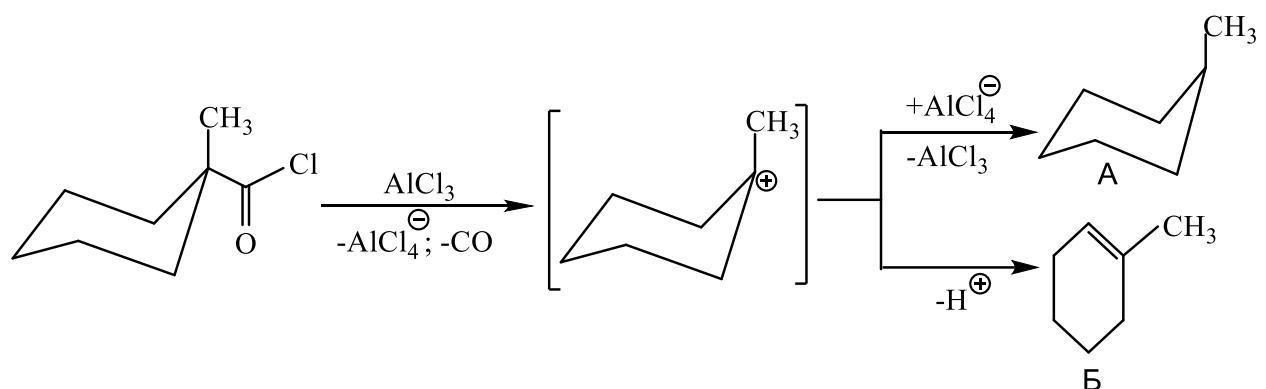


Схема 1.2.3

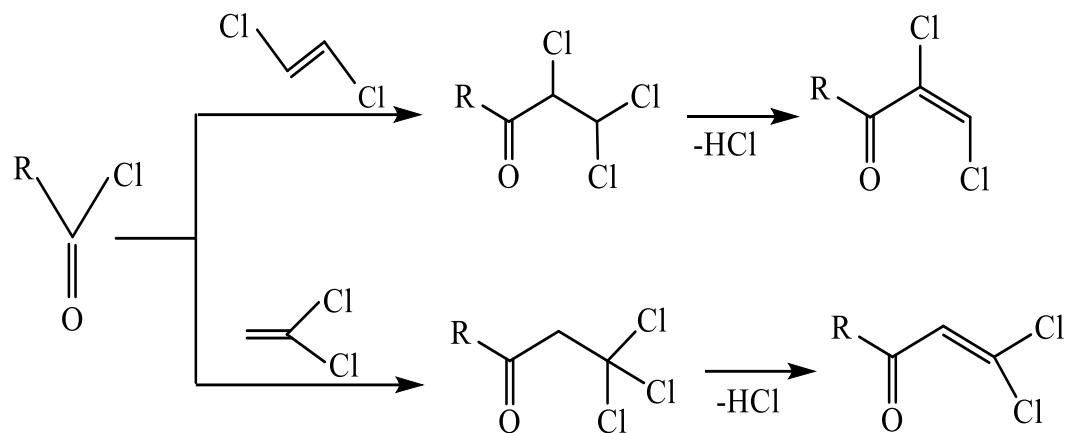


Схема 1.2.4

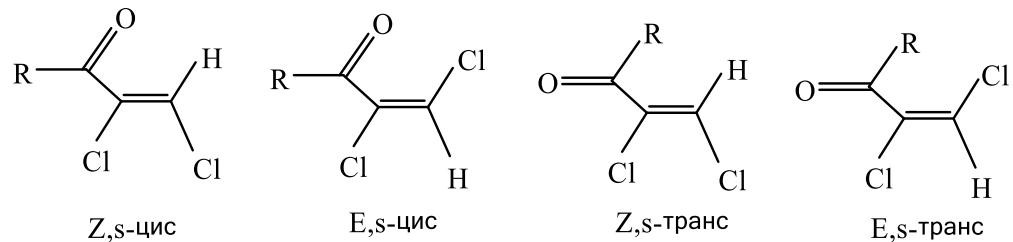


Схема 1.2.5

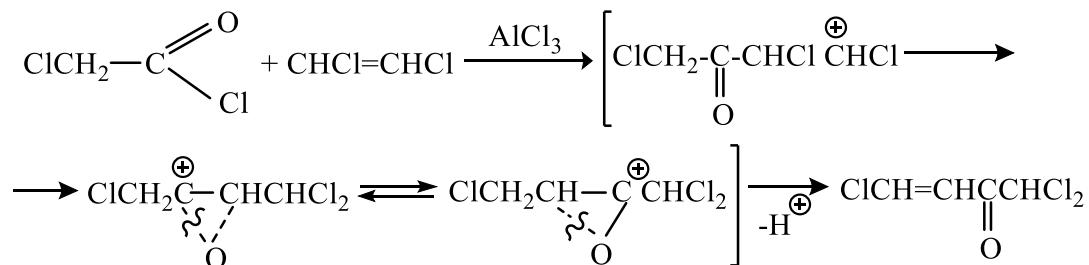
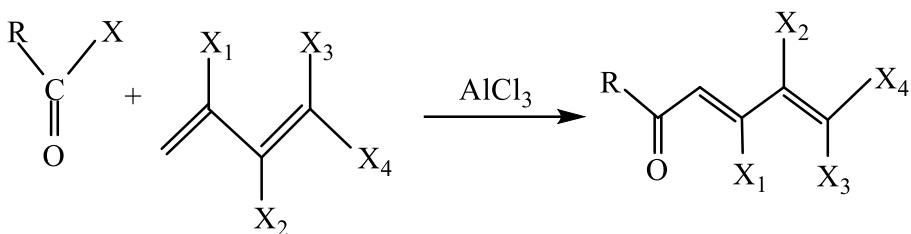


Схема 1.2.6

Ацилирование хлоропрена, 2,3-дихлор- и 1,1,2-трихлорбутадиенов ангидридами и галогенангидридами карбоновых кислот при $-10 \div -15^{\circ}\text{C}$ приводит в результате реакции присоединения–отщепления к соответствующим алкилхлордиеновым кетонам [95, с. 20; 124, с. 79] (1.2.7).



$X_1, X_2, X_3, X_4 = Cl, H, H, H; Cl, Cl, H, H;$
 $H, Cl, Cl, Cl. X = Cl, Br; R = \text{алкил, } CH_2Cl, C_6H_5.$

Схема 1.2.7

Первые работы [61, с. 38; 100, с. 915] по ацилированию аллилгалогенидов появились в 60-х годах прошлого века. Диацилирование хлористого аллила, с целью получения пирилиевых солей, привело к осмолению продукта реакции [61, с. 38]. В дальнейшем было показано [100, с. 915], что реакция хлористого ацетила с аллилхлоридом в присутствии $AlCl_3$ с 63% выходом дает непредельный кетон следующего строения (схема 1.2.8):

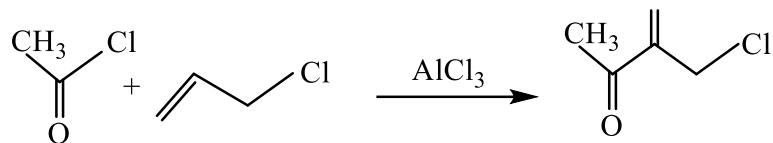
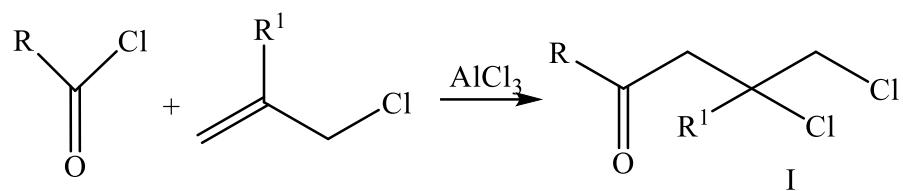


Схема 1.2.8

Однако именно такой ход реакции, присоединения хлористого ацетилена к 3-хлорпропену против правила Марковникова, не было строго доказано авторами [61, с. 39].

Исследования А.Г. Исмайлова и И.И. Ибрагимова с сотрудниками показали, что присоединение хлорангидридов карбоновых кислот к 3-хлор- и 2-метил-3-хлорпропенам происходит строго по правилу Марковникова, причем первоначальными продуктами реакции являются 1-R-3-R¹-3,4-дихлорбутаноны [8, с. 313; 12, с. 239; 13, с. 314; 14, с. 101; 16, с. 658; 19, с. 69; 43, с. 15; 63, с. 286; 64, с. 18; 65, с. 1648; 76, с. 76; 77, с. 1129; 78, с. 57; 95, с. 30-35] (схема 1.2.9).



R = алкил, циклоалкил; $\text{R}^1=\text{H}, \text{CH}_3$

Схема 1.2.9

Дихлорбутаноны I далее способны: а) претерпевать циклизацию с образованием фурана и б) отщеплять молекулу HCl с образованием различных хлорзамещенных насыщенных и ненасыщенных хлоркетонов (CXK – смесь хлоркетонов), неспособных к дальнейшей циклизации [7, р. 519; 8, с. 312-314; 14, с. 101] (схема 1.2.10).

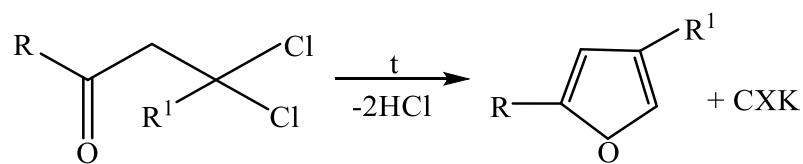
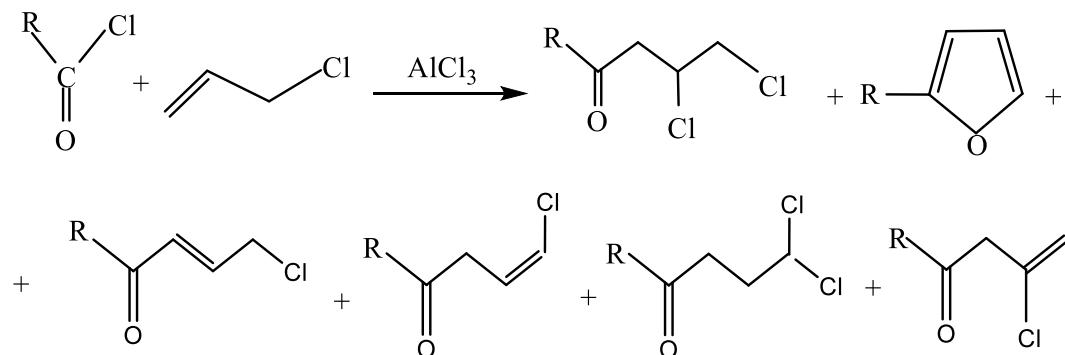


Схема 1.2.10

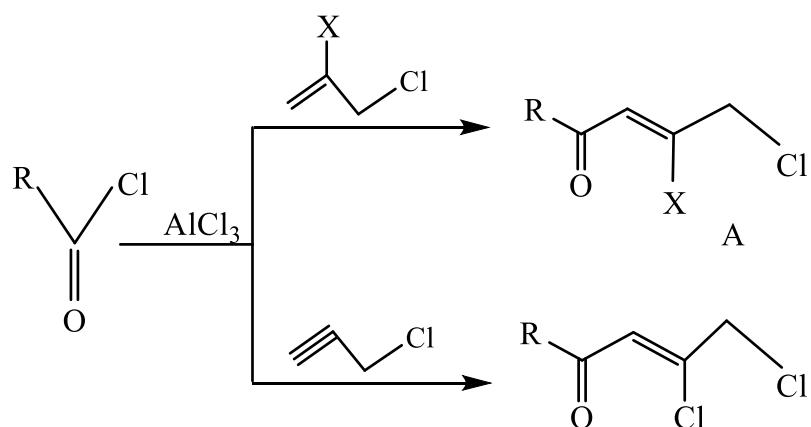
Изучена реакция хлорангидридов уксусной, пропионовой, масляной и циклогексанкарбоновой кислот с хлористым аллилом в присутствии AlCl_3 . Состав продуктов анализировали посредством газожидкостной хроматографии и по данным ЯМР¹Н спектров установлено, что образуются смеси шести основных типов веществ [8, с. 314; 17, с. 147-148; 95, с. 39] (схема 1.2.11).



$\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{ц-}\text{C}_6\text{H}_{11}$

Схема 1.2.11

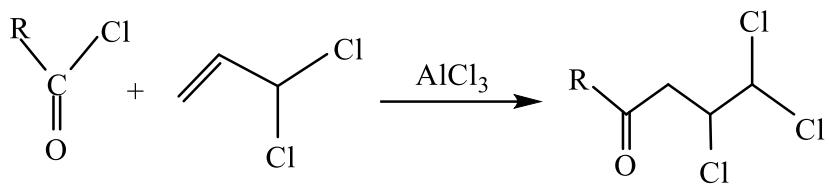
Показано [6, с. 22; 7, п. 520; 9, с. 185; 10, с. 142; 13, с. 314; 14, с. 102; 15, с. 100; 18, с. 362; 19, с. 70; 66, с. 1654; 95, с. 48-52], что ацилирование 2,3-дихлор- и 2-бром-3-хлорпропенов происходит при более высокой температуре (+20 \div +25°C), по сравнению с ацилированием хлористого аллила или металлила (-15 \div -20°C), и наблюдается бурное выделение HCl непосредственно в ходе реакции и образуются 1-R-3,4-дихлор-2-бутен-1-оны(А). Соответствующие дихлоркетоны А, также синтезированы путем ацилирования 3-хлор-1-пропина хлорангидридами карбоновых кислот [6, с. 23; 15, с. 100; 19, с. 70; 95, с. 48] (схема 1.2.12).



R=алкил, циклоалкил; X=Cl, Br

Схема 1.2.12

Хлорангидриды карбоновых кислот при температуре -10 \div -15°C в присутствии $AlCl_3$ присоединяются к 3,3-дихлорпропену по правилу Марковникова и полученные 1-R-3,4,4-трихлор-1-бутиноны (В) оказались стабильными веществами: при перегонке не отщепляющийся HCl и не циклизующийся в производные фурана [22, с.51; 39, с.185; 68, с.231; 69, с.23] (схема 1.2.13).



B)

Схема 1.2.13

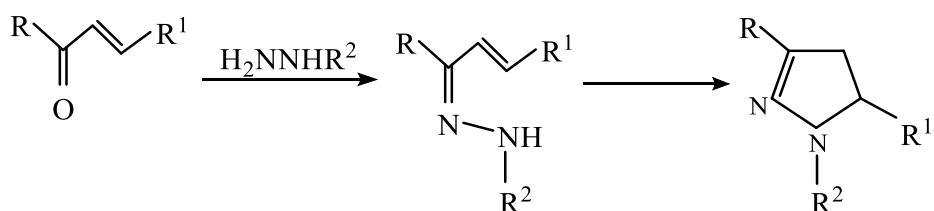
Таким образом, на основании вышеуказанных материалов можно прийти к выводу, что ацилирования функционально замещённых алkenов и алкинов с хлорангидридами карбоновых кислот являются удобным и эффективным способом получения полифункциональных кетонов. В зависимости от строения исходных алkenов, алкинов и хлорангидридов кислот можно синтезировать полифункциональные кетоны с заранее заданным строением и полезными свойствами, которые в настоящее время широко используются для синтеза гетероциклических соединений.

Однако, в литературе эти реакции очень скучно распространены для хлорангидридов хлорзамещенных циклоалканкарбоновых кислот [4, с. 88; 8, с. 312; 95, с. 30].

1.3. Синтез пиразолинов из α,β -непредельных альдегидов и кетонов.

Для синтеза соединений пиразолинового ряда часто используются α,β -непредельные кетоны [62, с. 959; 95, с. 105-106; 99, с. 2589; 117, с. 961].

Первоначальная атака гидразина и его производных карбонильного углерода α,β -непредельных кетонов приводит к получению соответствующих гидразонов, которые в дальнейшем с участием второго электрофильного центра - β -углеродного атома, легко подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием пиразолиновых соединений [95, с. 105; 99, с. 2588] (схема 1.3.1.).

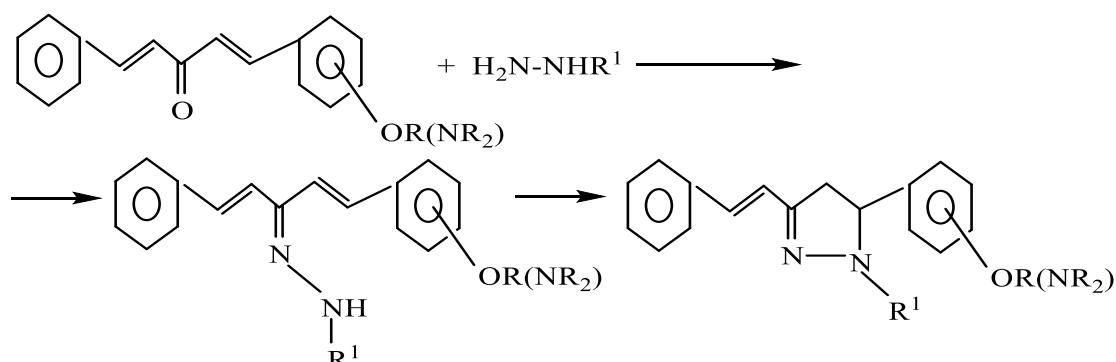


R-алкил, арил; R¹ - H, CH₃, C₂H₅; R² - H, CH₃, C₆H₅.

Схема 1.3.1

Если гидразоны, получаемые с помощью самого гидразина из α,β-непредельных кетонов в реакционных условиях легко перегруппируются в соответствующие пиразолины, то фенилгидразоны, оказавшиеся более стабильными, превращаются в соединения пиразолинового ряда лишь при кипячении их в уксусной кислоте [95, с. 105].

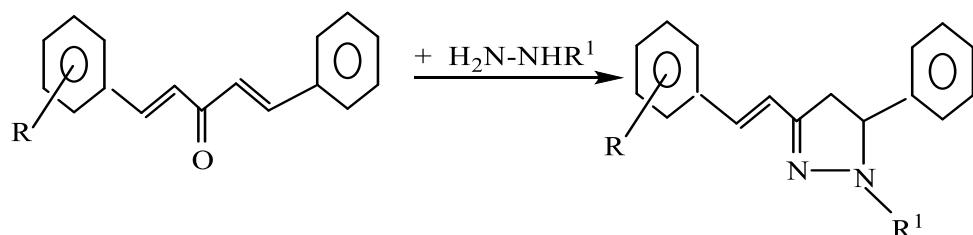
Изучение влияния различных заместителей в арильном радикале в дифенальцацетонах на направление образования пиразолиновой структуры при взаимодействии их с гидразинами показало, что циклизация идет легче в направлении фенильной группы, содержащей электродонорные группы, чем в сторону незамещенного фенильного радикала [95, с. 106] (схема 1.3.2.).



R=алкил; R¹=H, C₆H₅.

Схема 1.3.2

В случае наличия электронооттягивающих заместителей в фенильном радикале наблюдается обратная закономерность [95, с. 106] (1.3.3)



R=NO₂, Cl, Br; R¹=H, C₆H₅

Схема 1.3.3

В работе [68, с. 3589] показано, что при взаимодействии гидразина с циклическими α,β -непредельными хлоркетонами, содержащими затрудненную карбонильную группу, в реакции участвует только атом хлора. Образовавшиеся гидразинокетоны при нагревании с кислыми и щелочными агентами не циклизуются в пиразолины (схема 1.3.4.).

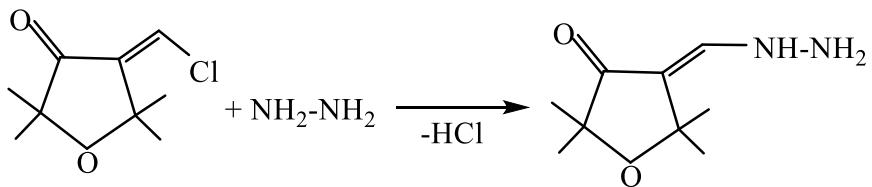


Схема 1.3.4

В случае взаимодействия гидразина с 1,4-бис(2-фенилвинилкетон) бензолом образуются 1,4-бис(3-пиразолинил) бензолы, которые проявляют флюоресцентные свойства [34, с. 48; 122, с. 80; 123, с. 61] (схема 1.3.5.).

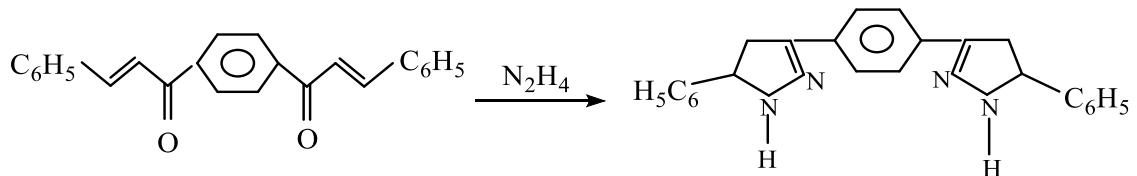


Схема 1.3.5

Кротоновый альдегид при комнатной температуре легко вступает в конденсацию с гидразин гидратом, что приводит к получению с 95%-ным выходом 5-метилпиразолина [118, с. 47] (схема 1.3.6)

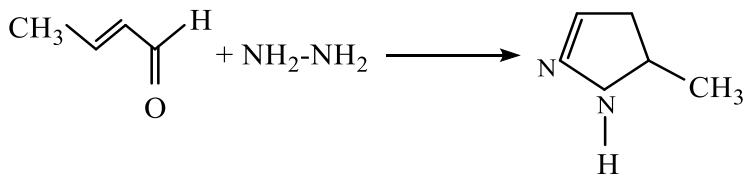
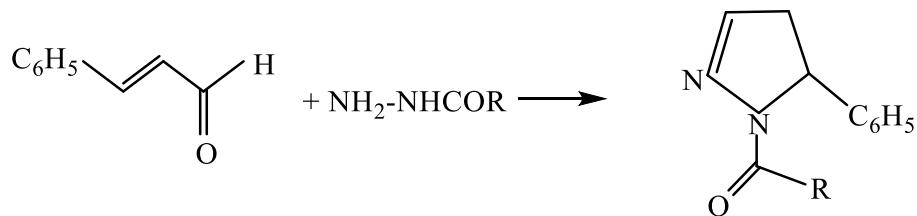


Схема 1.3.6

В случае гетероциклизации ароматических непредельных альдегидов с ацилгидразинами образуются производные 1-ацилпиразолина [90, с. 488; 207, р. 83] (схема 1.3.7.).



$R = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

Схема 1.3.7

Методом ЯМР¹Н и дипольных моментов показано, что 1-ацилпиразолины существуют преимущественно в Странс-форме, стабилизированной отталкиванием одноименно заряженных атомов азота и кислорода [90, с. 490]. Синтезированные соединения обладают противоопухолевой активностью и применяются для синтеза лекарственных препаратов [207, р. 83].

В литературе, кроме наших работ [45, с. 226; 46, с. 371; 49, с. 82; 96, с. 25], не встречались реакции циклоалкилзамещенных винилкетонов с гидразином и его производными.

1.4. Получение пиразолов из галогензамещенных кетонов.

В настоящее время производные пиразола находят широкое применение в различных отраслях промышленности, что связано с их полезными свойствами.

В литературе имеется достаточные материалы, касающихся различных вопросов синтеза, строения, реакционной способности и свойств пиразолов [34, с. 46-50; 95, с. 125-136; 131, р. 643; 183, р. 2119; 185, р. 2074; 186, р. 11; 193, р. 3286; 201, р. 10331]. Поэтому мы в кратком обзоре будем рассматривать получение пиразолов только из галогензамещенных кетонов.

Наиболее значимые результаты получены по применению хлор(бром)винилкетонов для синтеза пиразола. Это хорошо согласуется со структурой галогенинилкетонов, которые являются синтетическими

эквивалентами 1,3-дикарбонильных соединений или производных ацилуксусных кислот - классических исходных веществ, используемых для получения пиразолов.

Взаимодействие 2-хлорвинилкетонов с гидразинами хорошо изучено, и предложено как способ получения 1-незамещенных, 1-алкил-, 1-арил-3-алкил(арил)пиразолов [86, с. 32; 188, р. 161] еще в 60-е годы XX века. В то же время широкое развитие методов получения производных 5(4)-хлор(бром)пиразолов из ди(три)хлорвинилкетонов началось позднее.

При взаимодействии 1,2-дихлорвинилкетонов с алкилгидразинами были выделены 1-алкил-4-хлорпиразолы со стабильными высокими выходами [25, с. 1632; 92, с. 296] (схема 1.4.1.).

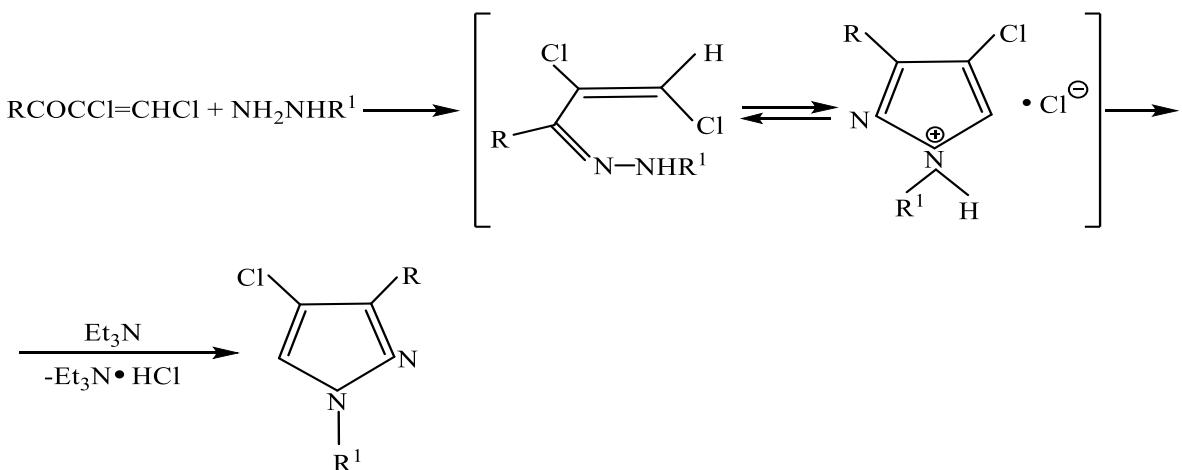


Схема 1.4.1

1,1,4-Трихлорбут-3-ен-2-он с бензилгидразином образуется смесь изомерных 1-бензил-5-дихлорметил и 1-бензил-3-дихлорметилпиразолов (II, III) в соотношении 2:1, согласно данным ЯМР ¹Н спектроскопии [27, с. 1775] (схема 1.4.2).

Получение смеси изомерных пиразолов вызвано конкурирующим протеканием реакции кетона I с бензилгидразином по двум направлениям. В первом случае 1-бензил-3-дихлорметилпиразол (III) образуется гетероциклизацией первоначально образующегося соответствующего гидразона 2-хлорвинилкетона. Во втором, в гетероциклизации в 1-бензил-5-

дихлорметилпиразол (II) участвует N¹-бензил-N²-(2-ацилвинил)гидразин [27, с. 1775] (схема 1.4.2).

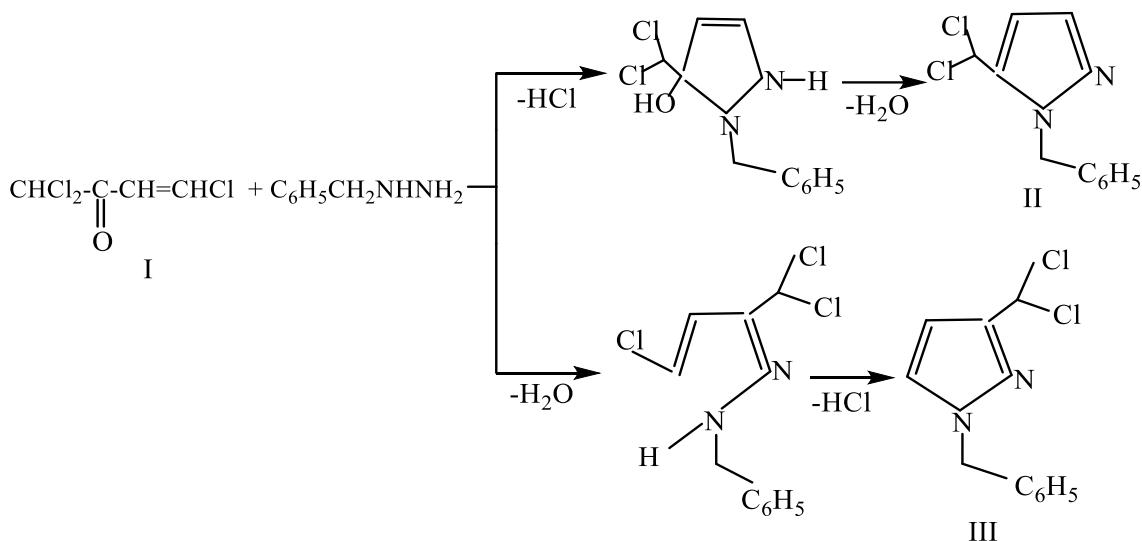


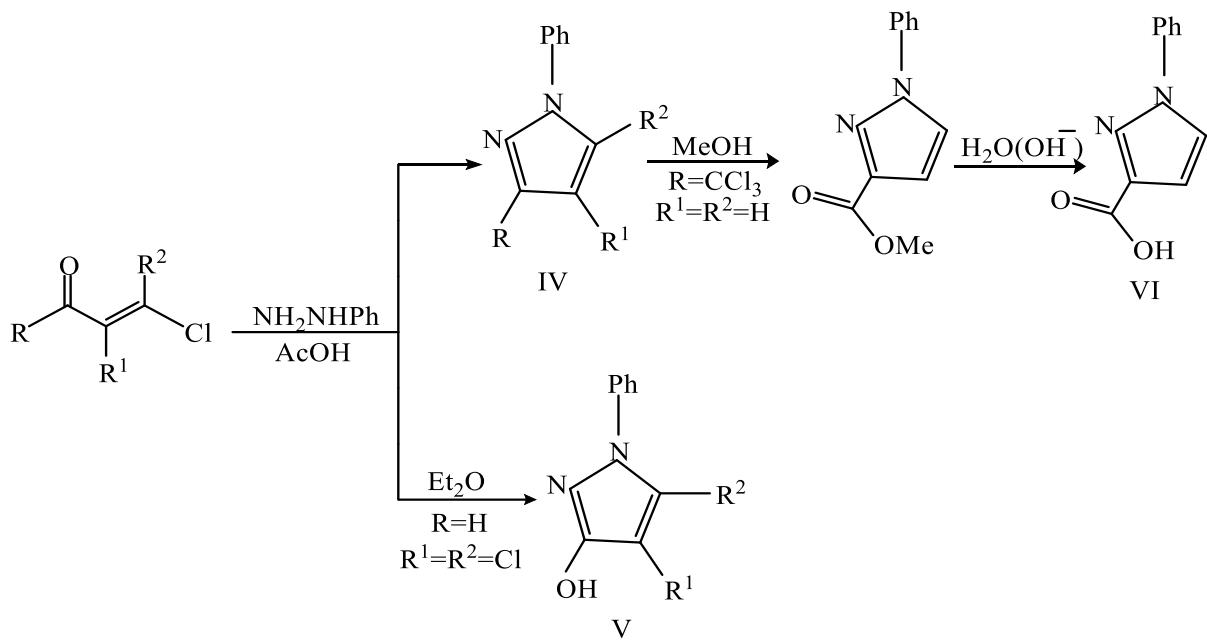
Схема 1.4.2

Изучены [92, с. 296] реакции хлорвинилкетонов и альдегидов с фенилгидразином. Показано, что в ледяной CH₃COOH 1,2-, 2,2-дихлор-, 1,2,2-три-хлорвинилкетоны реагируют с двумя молями фенилгидразина, образуя хлорзамещенные 1-фенилпиразолы IV с выходами от 15 до 78 % (схема 1.4.3).

Трихлоракролеин в аналогичных условиях образует фенилгидразон, и лишь при кипячении в течение 4 часов выделен с выходом 4% 1-фенил-4,5-дихлорпиразол [92, с. 296].

В то же время при проведении реакции пентахлорэтил-1,2,2-трихлорвинилкетона в эфире выделен с выходом 18% 1-фенил-4,5-дихлорпиразол-3-ол (V, схема 1.4.3).

Введение галогена в алкильный фрагмент хлорвинилкетонов позволяет получить пиразолы с различными функциональными группами. Так, трихлорметильная группа пиразола, выделенного при реакции 2-хлорвинил(трихлорметил)кетона с фенилгидразином, преобразуется при обработке метанолом в метоксикарбонильную группу, гидролиз которой в щелочной среде приводит к образованию 1-фенилпиразол-3-карбоновой кислоты (VI, схема 1.4.3).



$R = H, CHCl_2, CCl=CCl_2, Ph; R^1=R^2=Cl.$ $R = CHCl_2; R^1=Cl; R^2=H.$ $R=Me;$
 $R^1=H; R^2=Cl.$ $R=CCl_3; R^1=R^2=H.$

Схема 1.4.3

Литературный анализ показывает, что недостаточно изучена реакция получения циклоалкилзамещенных пиразалинов и пиразолов на основе реакции насыщенных и ненасыщенных хлоркетонов с гидразином его алкил-, арилпроизводными [95, с. 125-128].

II ГЛАВА.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛИНОВ И ПИРАЗОЛОВ НА ОСНОВЕ НАСЫЩЕННЫХ И НЕНАСЫЩЕННЫХ ГАЛОГЕНКЕТОНОВ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ).

Ненасыщенные и насыщенные моно- и полихлоркетоны, содержащие активные функциональные группы, такие как атомы хлора, двойная связь и карбонильная группа являются важными и перспективными соединениями для синтеза большого числа полифункциональных соединений, в том числе, для построения пяти- и шестичленных гетероциклов с одним или двумя гетероатомами [1, с.1632-1638; 2, с.858; 3, с.1497-1498; 4, с.1555; 5, с.1773; 6, с.62; 36, с.90; 91, с.998, 92, п.51, 96, п.585, 97, с.547].

Возможным путем синтеза полихлоркетонов является реакция электрофильного присоединения хлорангидридов карбоновых кислот с ненасыщенными углеводородами и их галогенпроизводными в присутствии катализатора

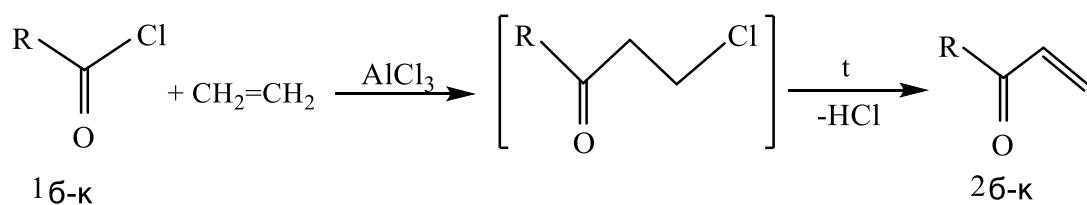
типа Фриделя-Крафтса (реакция Кондакова-Крапивина) [1, с.1632; 5, с.1774; 61, с.1649; 64, р.519; 65, с.148; 70, с.362; 71, с.1655; 93, с.32; 94, с.16]

Использование в этих реакциях хлорангидридов галогензамещенных карбоновых кислот увеличивает функциональность полученных галогенкетонов [5, с.1772; 39, с.185; 40, с.70; 41, с.314; 95, р.179].

2.1. Синтез 1-алкил(циклоалкил)-2-пропен-1-онов и 1-алкил(цикло-алкил)-2,3-дихлор-1-пропанонов

В литературном обзоре диссертации коротко обсуждены реакции электрофильного присоединения хлорангидридов карбоновых кислот с ненасыщенными соединениями (реакция Кондакова-Крапивина), которые являются доступными методами получения α,β -ненасыщенных кетонов.

Нами для синтеза исходных 1-алкил(циклоалкил)-2-пропен-1-онов (2б-к) были использованы реакция электрофильного присоединения хлорангидридов алкан(циклоалкан)карбоновых кислот с этиленом в присутствии AlCl_3 , при температуре $-15 \div -20^\circ\text{C}$ в среде дихлорэтана или хлористого метилена (схема 2.1.1) [44, с. 81; 46, с. 370; 47, с. 144; 48, с. 111-112; 49, с. 169; 96, с. 25; 97, р. 5; 160, р. 524-525; 178, р. 91], а метилвинилкетон (2-бутенон) (2а) использован как продажный препарат с маркой “х.ч.”.



$R = \text{C}_2\text{H}_5$ (б); C_3H_7 (в); $i\text{-C}_3\text{H}_7$ (г); $\text{ц-C}_5\text{H}_9$ (д); $\text{ц-C}_6\text{H}_{11}$ (е); $1\text{-Cl-ц-C}_5\text{H}_8$ (ж);
 $1\text{-Cl-ц-C}_6\text{H}_{10}$ (з); $4\text{-Cl-ц-C}_6\text{H}_{10}$ (и); $1,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_9$ (к)

Схема 2.1.1

Исследованы влияние параметров реакции (температуры, катализатора и растворителя) на электрофильное присоединение хлорангидридов карбоновых кислот (ХАКК) к этилену [158, р. 180; 177, р. 55].

Установлено, что из катализаторов Фриделя-Крафтса наиболее эффективными является хлористый алюминий (AlCl_3). Другие катализаторы (ZnCl_2 , SnCl_4) оказались малоэффективными [158, п. 180].

Дихлорэтан и хлористый метилен являлись наиболее приемлемыми растворителями [158, п. 180].

Влияние температуры [177, п. 55] на выходы реакции было изучено на примере электрофильного присоединения хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты (ХАЦГКК) (1e) с этиленом. Оптимальной температурой реакции является $-15 \div -20$ $^{\circ}\text{C}$, а при высоких и низких температурах выходы продукта уменьшаются (график 2.1.1).

ХАЦГКК (1e) с этиленом в присутствии AlCl_3 образует соответствующий винилкетон 2e [44, с. 81; 46, с. 370; 48, с. 111; 49, с. 169; 97, п. 5; 160, п. 524; 178, п. 91] (схема 2.1.2).

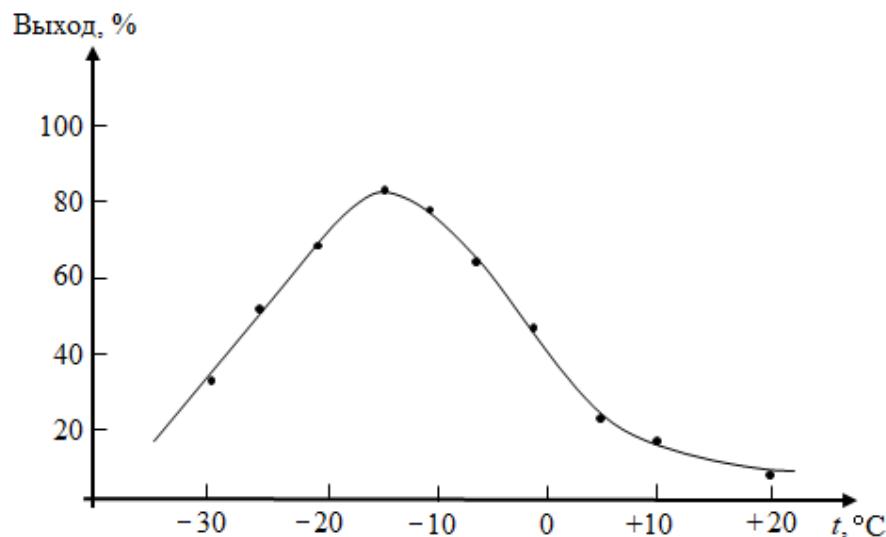


График 2.1.1. Выход винилкетона 2e в зависимости от температуры реакции

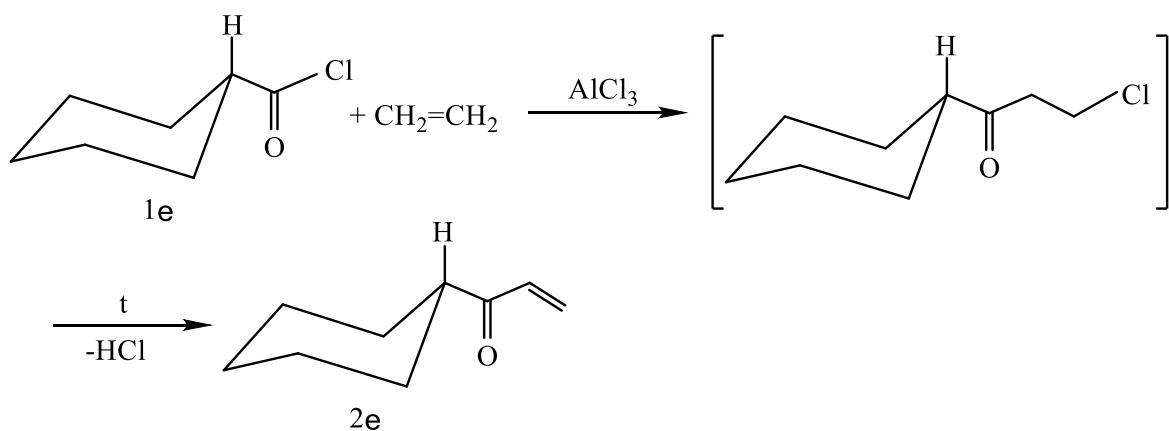


Схема 2.1.2

Тогда, как хлорангидрид 1-метилциклогексанкарбоновой кислоты, в идентичных условиях, декарбонилируясь образует 1-хлор-1-метилциклогексан (А) и 1-метилциклогексен (Б) [47, с. 143; 75, с. 2117] (схема 2.1.3).

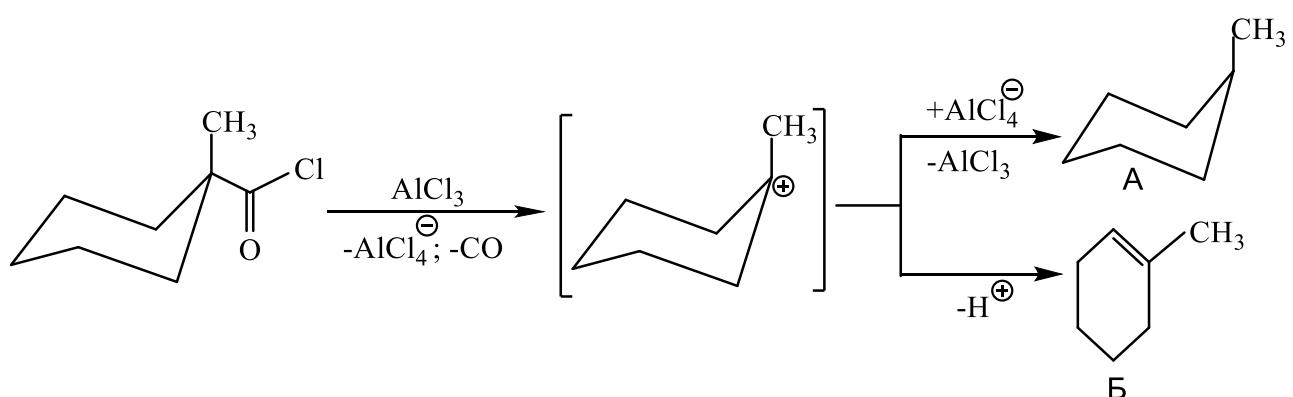
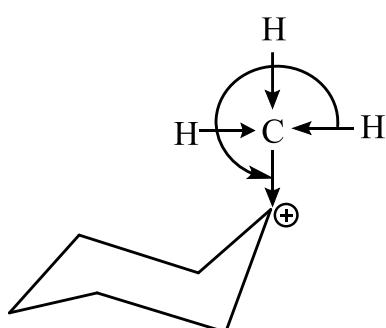


Схема 2.1.3

Декарбонилирование объясняется наличием метильной группы с $+J$ эффектом в хлорангидриде 1-метилциклогексанкарбоновой кислоты, который стабилизует карбокатион метилциклогексана [75, с. 2117, 48, с. 111].



В развитие этого предложения нами изучалась конденсация хлорангидрида 1-хлорциклогексанкарбоновой кислоты (ХА-1-Cl-ЦГКК) с этиленом. А в этом случае в α -положении по отношению к карбонилу находится атом хлора с $-J$ эффектом, который препятствует декарбонилированию ХА-1-Cl-ЦГКК и получается соответствующий винилкетон 2 z [48, с. 111] (схема 2.1.4).

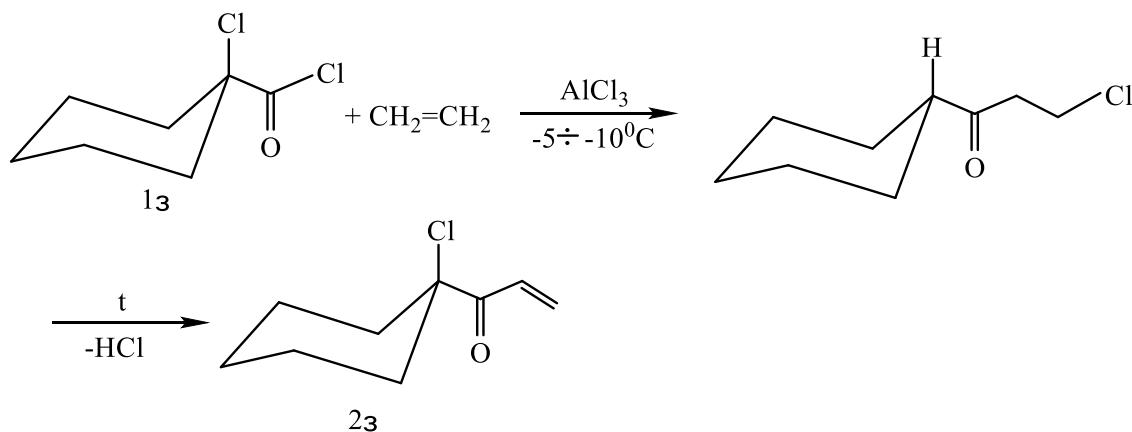


Схема 2.1.4

Однако, под действием атома хлора ($-J$ эффект) присоединения ХА-1-Cl-ЦГКК к этилену происходит относительно при высокой температуре ($t_{\text{peak}} = -5 \div -10^{\circ}\text{C}$), чем в случае ХА ЦГКК ($t_{\text{peak}} = -15 \div -20^{\circ}\text{C}$) [48, с. 111].

Изучение реакции конденсации хлорангидридов 1-хлорцикlopентан-, 4-хлор- и 1,4-дихлорциклогексанкарбоновых кислот с этиленом показало, что и в этих случаях происходит реакция присоединения по правилу Марковникова и образуются соответствующие винилкетоны 1ж,и,к (схема 2.1.1) [47, с. 144; 48, с. 111].

Строение винилкетонов 2б-к подтверждено определением физико-химических констант и ИК спектроскопией. ИК спектры соединений 2б-к содержат полосы поглощения в областях (cm^{-1}): 3085-3110 (ν_{CH} групп $=\text{CH}_2$); 2980-3035 (ν_{CH} групп $=\text{CH}-$); 1694-1705 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1676-1685 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1611-1620 ($\nu_{\text{C=C}}$); 980-990 и 960-964 (δ_{CH}); 740-742 ($\nu_{\text{C-Cl}}$).

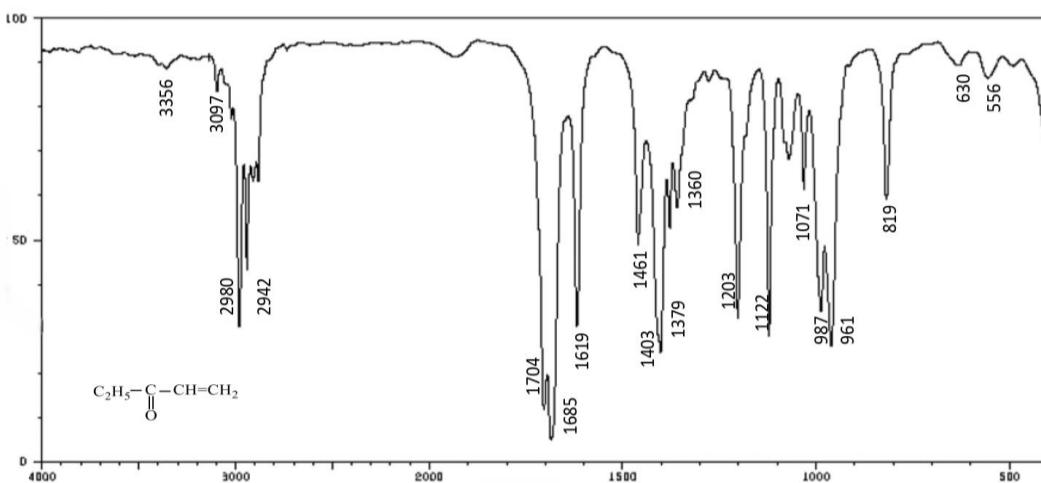


Рис. 2.1.1. ИК спектр 1-пентен-3-она (26)

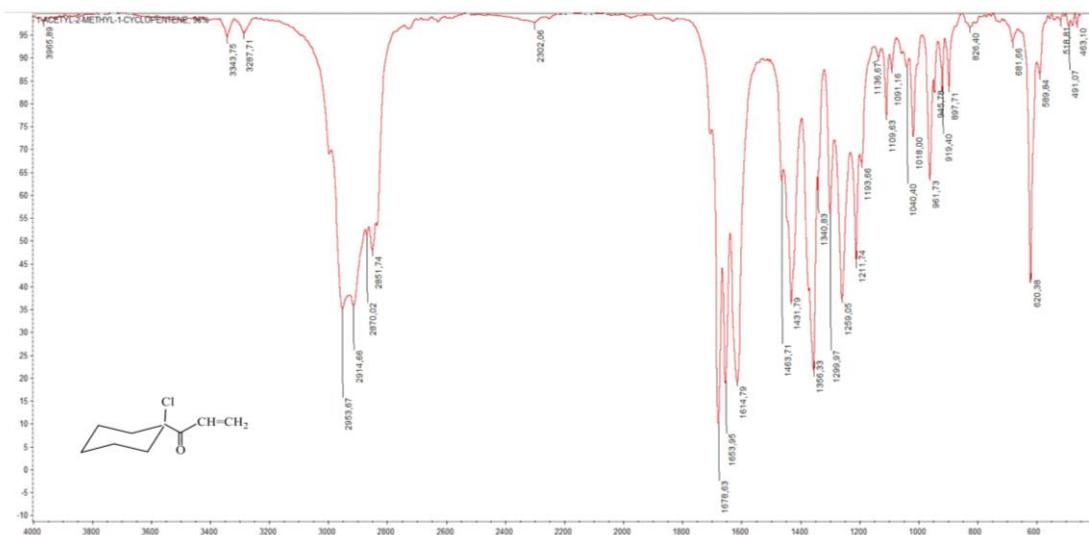
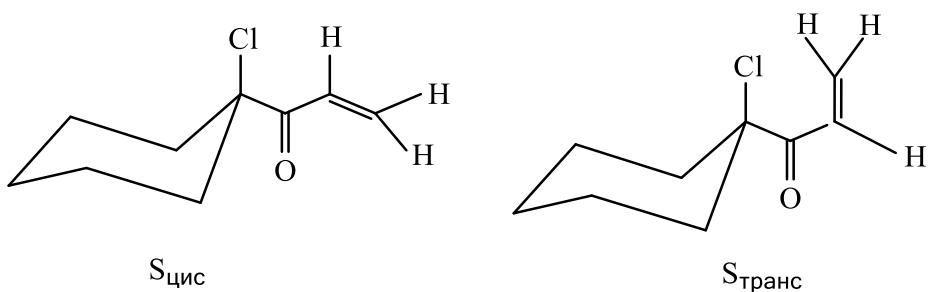


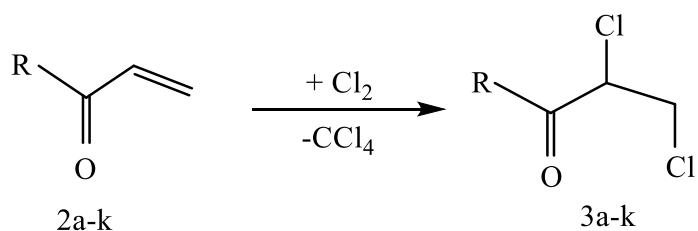
Рис. 2.1.2. ИК спектр 1-(1-хлорциклогексил)-2-пропен-1-она (23)

На рисунках 2.1.1 и 2.1.2 показаны ИК спектры 1-пентен-3-она (26) и 1-(1-хлорциклогексил)-2-пропен-1-она (23).

На основании данных ИК-спектроскопии и литературы [34, с. 65; 64, с. 14; 95, с.44; 102, с. 51] можно предположить, что винилкетоны имеют наряду с преимущественной $S_{\text{цис}}$ -конформацией, некоторые количества $S_{\text{транс}}$ -конформации, что на примере 1-хлорциклогексилвинилкетона (23) может быть иллюстрировано в следующем виде:



Для увеличения функциональности, а также синтетические возможности винилкетонов 2а-к, они хлорированнием в среде CCl_4 превращены в соответствующие 1-R-2,3-дихлор-1-пропаноны (3а-к) [47, с. 144; 48, с. 112; 97, с. 5; 158, п. 92; 160, п. 525; 178, п. 91-92] (схема 2.1.5).



$R = \text{CH}_3$ (а); C_2H_5 (б); C_3H_7 (в); $i\text{-C}_3\text{H}_7$ (г); $\pi\text{-C}_5\text{H}_9$ (д); $\pi\text{-C}_6\text{H}_{11}$ (е); 1-Cl- $\pi\text{-C}_5\text{H}_8$ (ж); 1-Cl- $\pi\text{-C}_6\text{H}_{10}$ (з); 4-Cl- $\pi\text{-C}_6\text{H}_{10}$ (и); 1,4-Cl₂- $\pi\text{-C}_6\text{H}_9$ (к)

Схема 2.1.5

Строение соединений 3а-к подтверждено определением физико-химических констант и ИК спектроскопией. При сравнении ИК спектра 1-циклогексил-2-пропен-1-она (2с) с спектром 1-циклогексил-2,3-дихлор-1-пропанона (3е) видно, что исчезает валентные колебания двойной связи (1611 см^{-1}) и имеются характерные полосы поглощения для α -хлорнасыщенных кетонов в области 1724 см^{-1} (рис. 2.1.3).

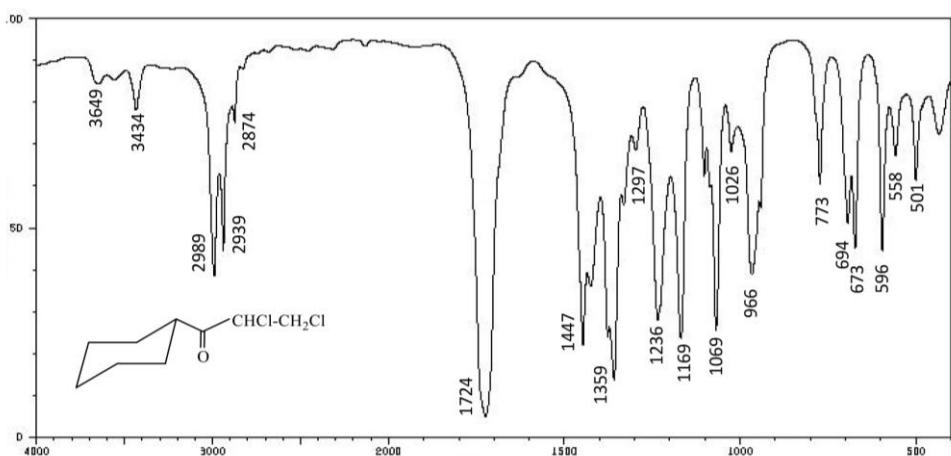


Рис. 2.1.3. ИК спектр 1-циклогексил-2,3-дихлор-1-пропанона (3е)

Хромотографический анализ соединения 3е (рис. 2.1.4) на приборе «Хром-5» показывает, что 1-циклогексил-2,3-дихлор-1-пропанон (3е) получается с чистотой 99,5%. Чистота продукта 3е также контролирована ТСХ-ей в незакрепленном слое Al_2O_3 , II степени активности (экс. часть).

Все синтезированные дихлоркетоны 3а-к являются весьма термически устойчивыми соединениями и идентифицируются перегонкой под вакуумом. Устойчивость дихлоркетонов 3а-к объясняется относительной устойчивостью промежуточного соединения – энола, стабилизированного за счет ρ,π -эффекта хлора, находящегося у α -углеродного атома [47, с. 144; 48, с. 112; 158, п. 92; 160, п. 525] (схема 2.1.6).

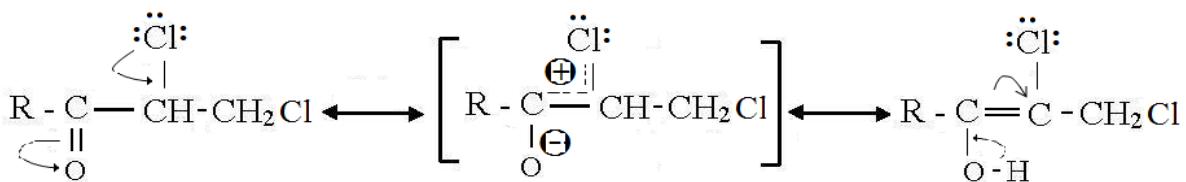
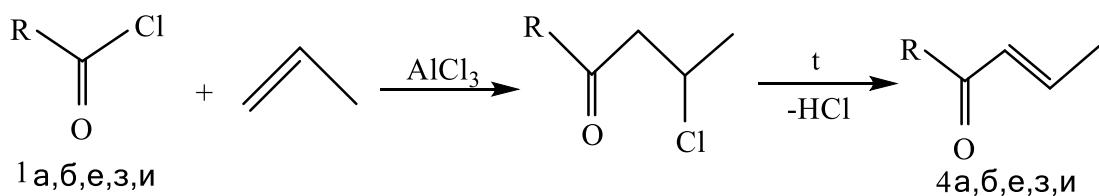


Схема 2.1.6

2.2. Получение 1-R-2-бутен-1-онов и 1-R-2,3-дихлор-1-бутанонов.

Продолжая исследования, как исходные α,β -ненасыщенные кетоны, были взяты 1-R-2-бутен-1-оны, полученные ацилированием пропилена хлорангидридами алкан(циклоалкан) карбоновых кислот в присутствии AlCl_3

при температуре $-10 \div -15$ °С в среде дихлорэтана [49, с. 169; 50, с. 113] (схема 2.2.1).

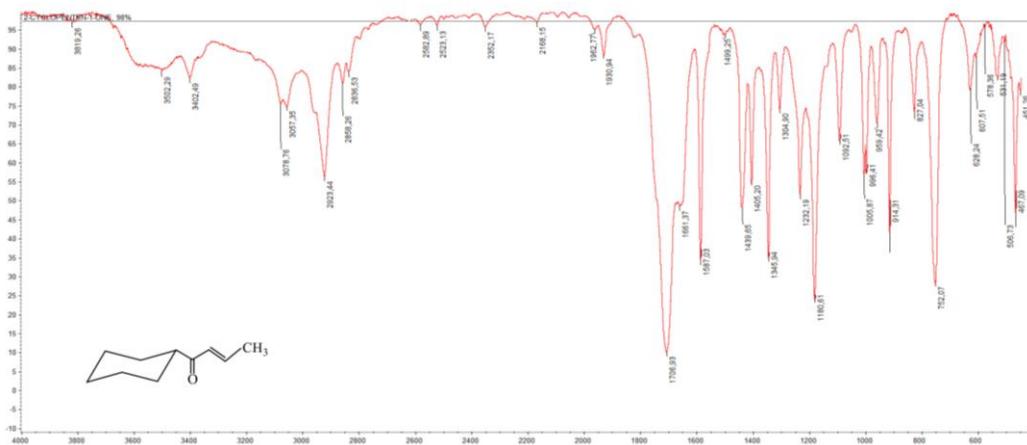


R=CH₃ (a); C₂H₅(б); C_6H_{11} (е) ; 1-Cl- C_6H_{10} (3); 4-Cl- C_6H_{10} (и)

Схема 2.2.1

Строение ненасыщенных кетонов 4а,б,е,з,и подтверждены определением физико-химических констант и ИК спектроскопией.

ИК спектры соединений 4а,б,е,з,и содержат полосы поглощения в областях 3020-3080 cm^{-1} (ν_{CH} групп =CH-); 1690-1706 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$); 1660-1681 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$); 1580-1620 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$); 905-915 cm^{-1} (δ_{CH}); 740-744 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-Cl}}$, для соединений 4з,и).



2.2.1 ИК спектр 1-циклогексил-2-бутен-1-она (4e)

Синтезированные ненасыщенные кетоны 4а,б,з,е,и хлорированием превращены в соответствующие 1-*R*-2,3-дихлорбутан-1-оны (5а,б,е,з,и) [49, с. 170; 50, с. 113] (схема 2.2.2).

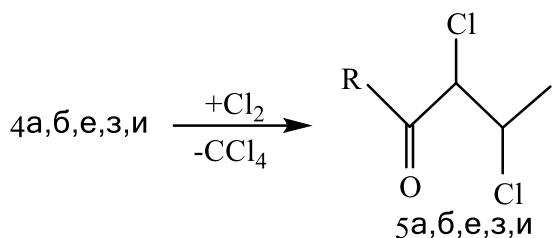


Схема 2.2.2

Строение соединений 5_{а, б, е, з, и} подтверждено определением физико-химических констант и ИК спектроскопией. При сравнении ИК спектра 1-циклогексил-2-бутен-1-она (4_е) с спектром 1-циклогексил-2,3-дихлор-1-бутанона (5_е) видно, что исчезает валентные колебания двойной связи (1587 см^{-1}) и имеются характерные полосы поглощения для α -хлорнасыщенных кетонов в области 1725 см^{-1} .

2.3. Получение 3-, 1,3- и 1,3,5-производных пиразола.

Повышенный интерес к пиразолам и их функционально замещенным производным связан с рядом практически важных свойств, проявляемых отдельными представителями этого класса гетероциклических соединений. Пиразол и его производные являются важной биологически активной составляющей гетероциклических систем, которые обладают практически всеми видами фармакологической активности [57, 283 с; 98, 1216 с; 130, с.16-20; 200, р. 531].

Фармакологические препараты, в основе которых лежит пиразольный цикл, можно отнести к различным терапевтическим категориям. В связи с широким распространением онкологических заболеваний, важно найти препарат, который способен эффективно и относительно безопасно для организма подавлять рост тех или иных раковых клеток. Был исследован ряд производных пиразолов на антитромиферативную активность на различных раковых клетках [205, р. 515; 211, р. 3909]. Хорошие результаты показали производные пиразолов в отношении рака легких [134, р. 6149; 172, р. 6882], рака молочной железы [134, р. 6150; 144, р. 140], рака простаты [134, р. 6152;

206, p. 2338], аденокарциномы яичника [133, p. 5293], рака толстой кишки [132, p. 6947; 134, p. 6153], острого промиелоцитарного лейкоза [128, p. 10; 134, p. 6151].

Соединения с пиразольным кольцом также проявляют антибактериальную активность в отношении *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* [190, p. 317], *Escherichia coli* [174, p. 1036], *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas aeruginosa* [174, p. 1038] и др. [163, p. 655; 176, p. 1186; 189, p. 202].

Обширные исследования показали, что пиразольные соединения хорошо проявляют себя как противогрибковые препараты против *Candida albicans* [138, p. 1590], *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* и др. [181, p. 87; 191, p. 6406].

Что касается противовоспалительной и анальгетической активности производных пиразолов, то они зарекомендовали себя как хорошие селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [142, p. 574; 157, p. 4640; 164, p. 86; 175, p. 3306].

Известными представителями на рынке нестероидных противовоспалительных препаратов являются Целекоксиб(Celecoxib) и Лоназола (Lonazolak) в основе которых лежит производное 1Н-пиразола. На данный момент, ведется разработка аналогов, превосходящих по своим противовоспалительным и обезболивающим свойствам взятый за эталон Целекоксиб [152, p. 104; 175, p. 3308; 202, p. 443].

Некоторые производные пиразолов были успешно протестираны на противотуберкулезную [139, p. 7712; 146, p. 12] и противовирусную активность против гриппа А, В, гепатита В, С [162, p. 203; 179, p. 498], вируса простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) [163, p. 655].

В последние годы интерес к производным пиразолов возрос также за счет их применения в агрохимической промышленности. Нашли применение в сельском хозяйстве такие пестициды, как: фунгицид фураметпир, акарицид

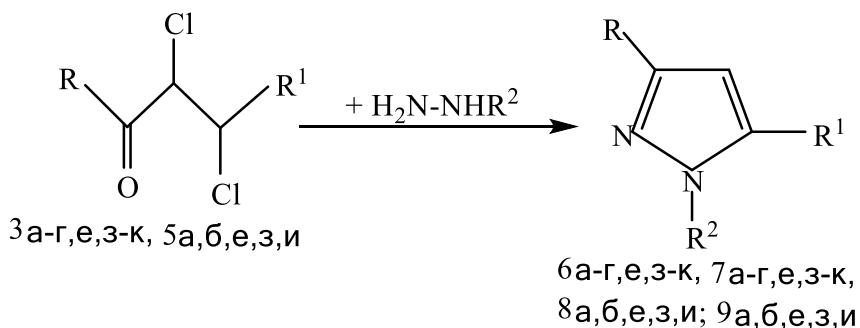
фенпироксимат, циенопираfen [168, p. 548], инсектицид широкого спектра действия циантранилипрол, тебуфенпирад и толфенпирад [195, p. 6342].

Литературный анализ показывает, что получения и свойства циклоалкилзамещенных пиразолинов и пиразолов очень скучно описаны в литературе [64, с. 23; 95, с. 125], поэтому целью нашего исследования была получения циклоалкилзамещенных производных пиразола и пиразолина.

Известно, что взаимодействие α,β -ненасыщенных кетонов и β -хлорвинилкетонов с гидразином и его производными приводят к образованию пиразолиновому и пиразольному циклам, что является одной из важнейших реакций перехода к пятичленным гетероциклическим соединениям с двумя гетероатомами [49, с. 170]. В этих реакциях использование α,β -ненасыщенных кетонов, как исходные соединения, было бы приемлемыми так как они по сравнению с β -хлорвинилкетонами синтезируются доступными методами.

Впервые нами для синтеза производных пиразола были использованы 1-R-2,3-дихлор-1-пропаноны (3а-г,е,з-к) и 1-R-2,3-дихлор-1-бутаноны (5а,б,е,з,и) полученные хлорированием соответствующих винилкетонов [45, с. 227; 47, с. 144; 48, с. 112; 49, с. 169-170; 50, с. 113; 51, с. 175; 97, с. 5; 160, p. 525; 178, p. 91].

Дихлоркетоны 3а-г,е,з-к и 5а,б,е,з,и с гидразином и фенилгидразином в этаноле или толуоле при нагревании образуют с выходами 60-80% соответствующие 1-R²-3-R-5-R¹-пиразолы [49, с. 170; 178, p. 92; 97, с. 5; 50, с. 113; 52, с. 315] (схема 2.3.1).



$R = CH_3$ (а), C_2H_5 (б), C_3H_7 (в), $i-C_3H_7$ (г), $\pi-C_6H_{11}$ (е), $1-Cl-\pi-C_6H_{10}$ (з), $4-Cl-\pi-C_6H_{10}$ (и), $1,4-Cl_2-\pi-C_6H_9$ (к); $R^1 = R^2 = H$ (б а-г, е, з-к); $R^1 = H, R^2 = C_6H_5$ (7а, б, е, з-к); $R^1 = CH_3, R^2 = H$ (8а, б, е, з, и); $R^1 = CH_3, R^2 = C_6H_5$ (9а, б, е, з, и).

Схема 2.3.1

Основываясь на литературные данные [29, с. 1027] и, по нашему мнению [97, с. 6], образование пиразольного цикла начинается с получением промежуточного гидразина дихлоркетонов 3а-г, е, з-к и 5а, б, е, з, и, которые в дальнейшем гетероциклизируются в производные пиразола (схема 2.3.2).

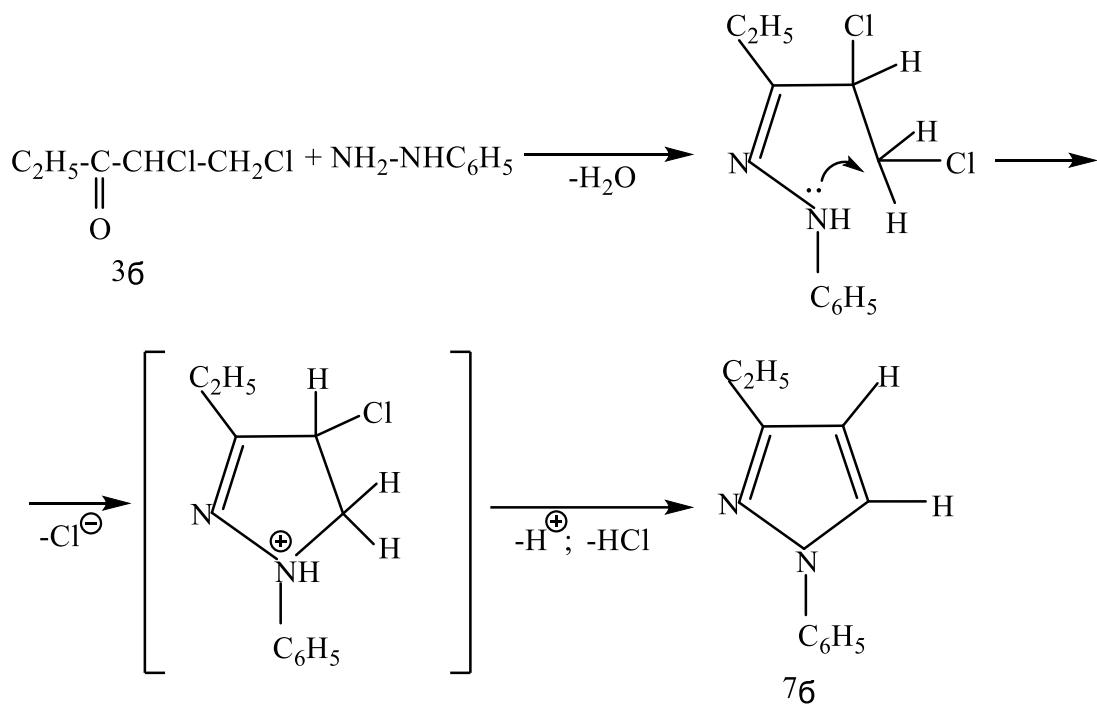


Схема 2.3.2

Строение пиразолов 6-9 подтверждены данными ИК, ЯМР 1H спектров и элементным анализом.

В ИК спектрах пиразолов 6-9 обнаружены следующие характерные для пиразольного кольца полосы поглощения (cm^{-1}): 3400-3500 (ν_{NH} для пиразолов 6,8); 3000-3080 (ν_{CH}); 1580-1590 (для пиразолов 6,8) и 1550-1560 (для пиразолов 6,9).

7,9) – валентное колебание сопряженной системы C=C и C=N; 820-830 (δ_{CH}). А в ИК спектрах пиразола 7,9 появляется также валентные колебания двойных связей бензольного кольца в области 1500-1605 см⁻¹ (экспериментальная часть).

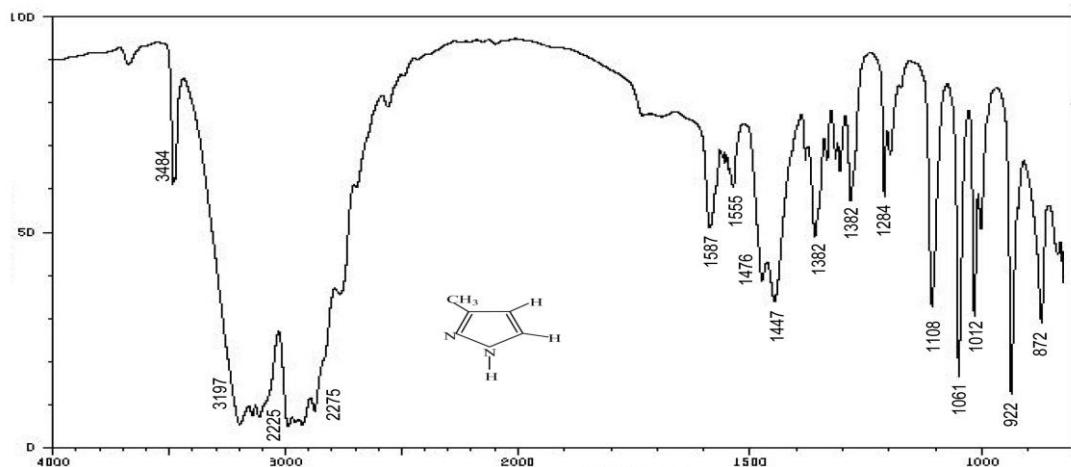


Рис. 2.3.1. ИК спектр 3-метилпиразола (6а)

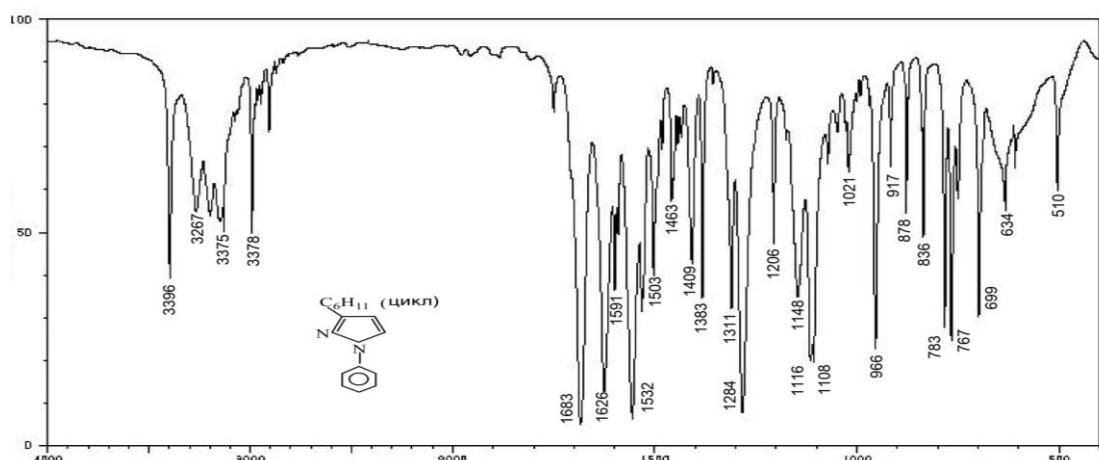


Рис. 2.3.2. ИК спектр 1-фенил-3-циклогексилпиразола (7а)

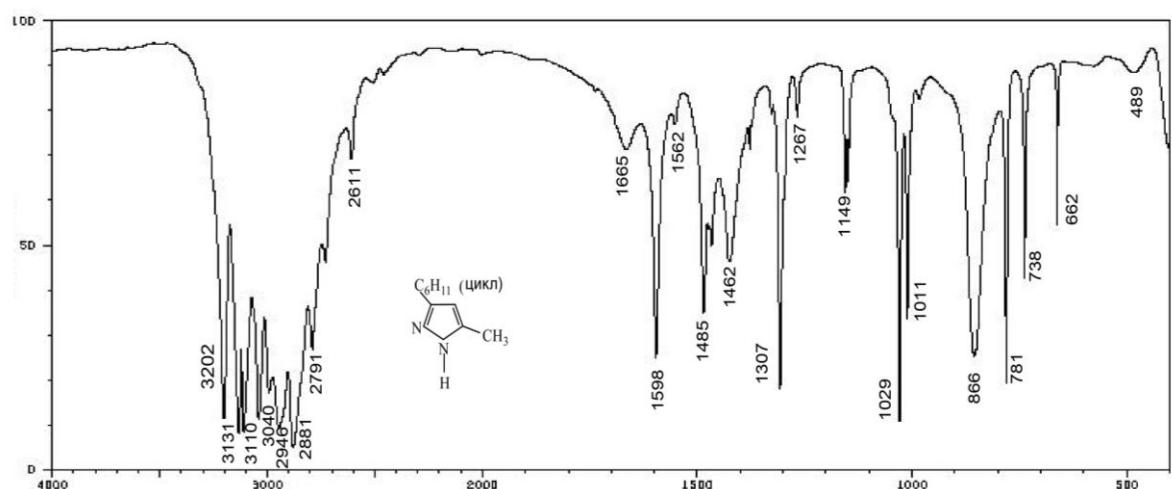


Рис. 2.3.3. ИК спектр 3-циклогексил-5-метилпиразола (8е)

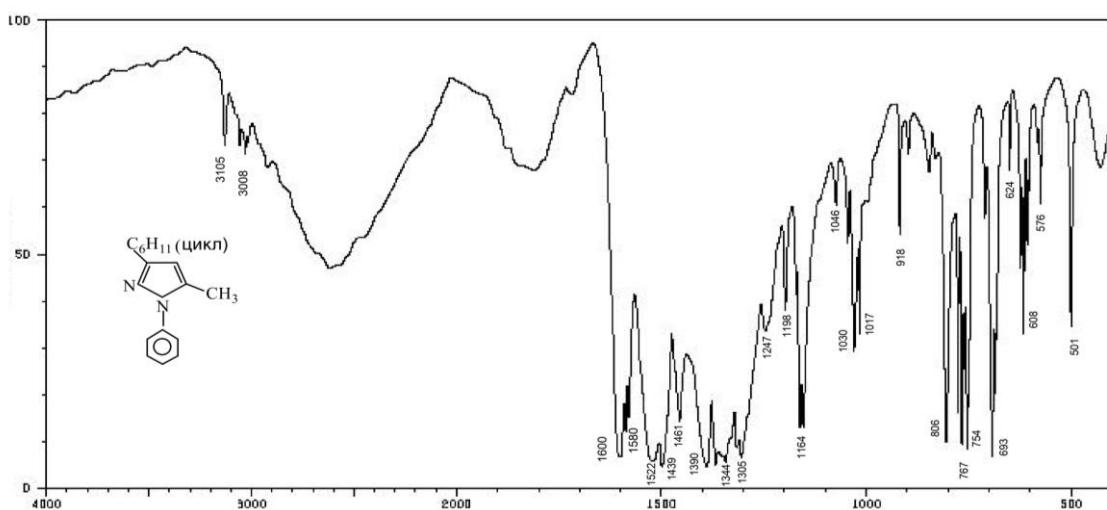


Рис. 2.3.4. ИК спектр 1-фенил-5-метил-3-циклогексилпиразола (9е)

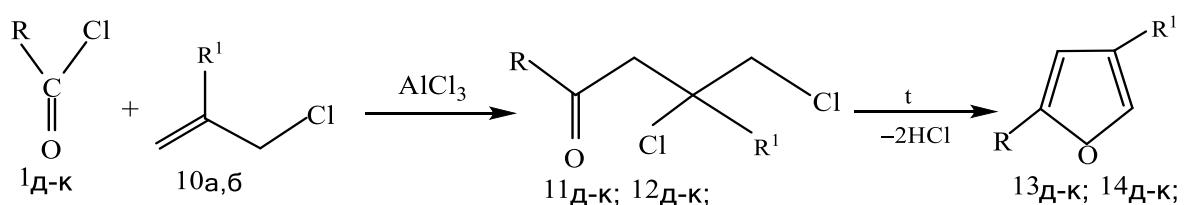
¹Н ЯМР спектры пиразолов 6-9 содержат сигналы протонов пиразольного кольца в следующих областях (м.д.). **6:** 5.76-5.81 м (1H, H⁴-цикл), 6.54-6.60 д (1H, H⁵-цикл); **7:** 6.10-6.12 д (1H, H⁴-цикл), 6.82-6.94 с (1H, H⁵-цикл); **8:** 5.84-5.86 с (1H, H⁴-цикл); **9:** 6.17-6.21 с (1H, H⁴-цикл); **6,8:** 7.3-7.4 (NH, уш.с). Протоны бензольного кольца в пиразолах **7,9** появляются в виде мультиплетов в области 7.2-7.9 м.д., а протоны метильной группы C⁵ атома пиразольного кольца в соединениях **8,9** - в виде синглета в области 2.15-2.17 м.д. (экспериментальная часть).

2.4. Реакция хлорангидридов циклоалканкарбоновых кислот (ХАЦАКК) с 3-хлор- и 2-метил-3-хлорпропенами

Пятичленные гетероциклические соединения с одним или двумя гетероатомами часто встречаются среди природных соединений, и поэтому, разработка новых простых методов синтеза таких структур является одной из важных проблем современной органической химии [60, с. 304-406; 126, с. 5-128]. Для построения пятичленного гетероцикла с одним гетероатомом успешно используются 1,4-дифункциональные соединения, в частности, 1,4-галогенкетоны [1, р. 668; 2, р. 144; 3, с. 144; 4, с. 90; 5, с. 238; 7, р. 519; 8, с. 312; 14, с. 101; 16, с. 660; 19, с. 70; 36, с. 33; 38, с. 548; 39, с. 1048; 63, с. 288; 65, с. 1649; 66, с. 1655; 77, с. 1129; 78, с. 57; 79, с. 934; 154, с. 51; 165, р. 585; 170; р. 283].

Известно, что электрофильное присоединения хлорангидридов карбоновых кислот с 3-хлор- и 2-метил-3-хлорпропенами в присутствии AlCl_3 протекает региоспецифично, по правилу Марковникова, и в зависимости от структуры карбоновых кислот получаются различные продукты. Так как, при взятии хлорангидридов уксусной, пропионовой и масляной кислот в основном получаются смеси насыщенных и ненасыщенных хлоркетонов, а при взятии хлорангидридов карбоновых кислот, имеющих объемистые радикалы ($\geq \text{C}_4$), основными продуктами реакции являются 2- и 2,4-замещенные производные фурана [8, с. 312; 14, с. 101; 63, с. 288; 65, с. 1649; 76, с. 76; 77, с. 1129; 78, с. 57; 95, с. 31].

Нами в этих реакциях, совместно с докторанткой Г.А. Заидовой были взяты хлорангидриды циклоалканкарбоновых кислот (имеющие объемистые циклоалкильные радикалы), а в этом случае продуктами реакции являются только 2- и 2,4-замещенные фураны [7, р. 519; 8, с. 312; 12, с. 240; 53, с. 270; 158, р. 179; 177, р. 54], при этом не образуются хлоркетоны (схема 2.4.1).



$R = \text{ц}-\text{C}_5\text{H}_9$ (д), $\text{ц}-\text{C}_6\text{H}_{11}$ (е), $1\text{-Cl-ц}-\text{C}_5\text{H}_8$ (ж), $1\text{-Cl-ц}-\text{C}_6\text{H}_{10}$ (з), $4\text{-Cl-ц}-\text{C}_6\text{H}_{10}$ (и), $1,4\text{-Cl}_2\text{-ц}-\text{C}_6\text{H}_9$ (к); $R^1 = \text{H}$ (10а, 11д-к, 13д-к), CH_3 (10б, 12д-к, 14д-к).

Схема 2.4.1

Строения фуранов 13д-к, 14д-к подтверждены данными ИК и ЯМР ^1H спектроскопии, а также их химическими превращениями.

В ЯМР ^1H спектрах соединений 13е,з сигналы протонов фуранового кольца проявляются в виде трех характерных мультиплетов в области 5.72-7.17 м.д., а в случае фуранов 14е,и двум протонам фуранового цикла соответствуют два синглетных сигнала в областях 5.70-5.82 и 6.93-7.05 м.д. (таблица 2.4.1).

Таблица 2.4.1. Спектры ЯМР ^1H фуранов 13е,з, 14е,и.

Соед инен ие	δ , м.д.			
	R	R ¹	H ³ , 1H	H ⁵ , 1H
3е	1.08-2.1 м (10Н, цикл); 2.58 м (1Н, цикл)	5.98 м (1Н)	5.72 м	7.08 м
3з	1.1-2.0 м (10Н, цикл).	6.08 м (1Н)	5.80 м	7.10 м
4е	1.1-2.3 м (10Н, цикл); 2.61 м (1Н, цикл).	1.94 с (3Н, CH ₃)	5.74 с	7.04 с
4и	1.2-2.3 м (10Н, цикл); 4.08 м (1Н, >CHCl).	1.98 с (3Н, CH ₃)	5.70 с	6.93 с

В ИК спектрах соединений 13д-к, 14д-к имеются следующие характерные для фуранового кольца полосы поглощения (см⁻¹: 3080-3160-ν_{CH}; 1570-1635 и 1500-1530 -ν_{C=C},_{C=C} (рис. 2.4.1, 2.4.2 и 2.4.3).

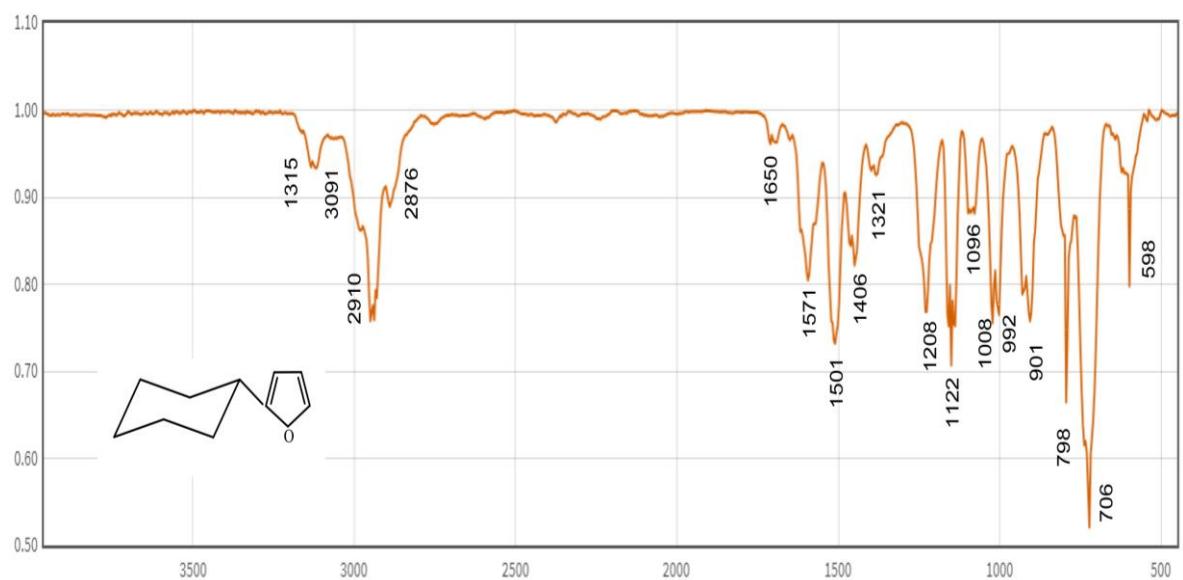


Рис. 2.4.1. ИК спектр 2-циклогексифурана (13е)

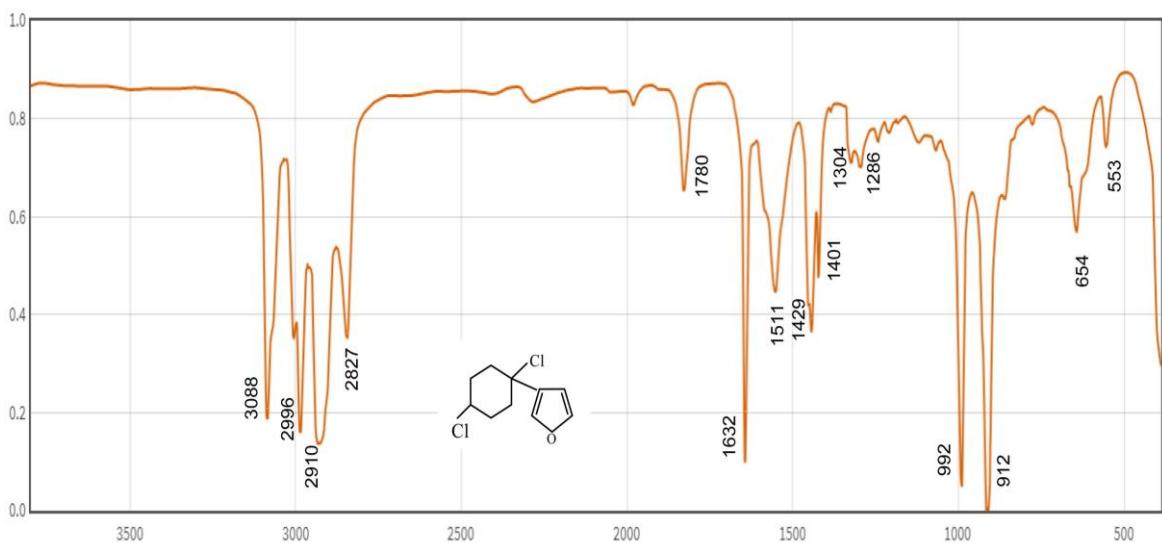


Рис. 2.4.2. ИК спектр 2-(1,4-дихлорциклогексил) фурана (13к)

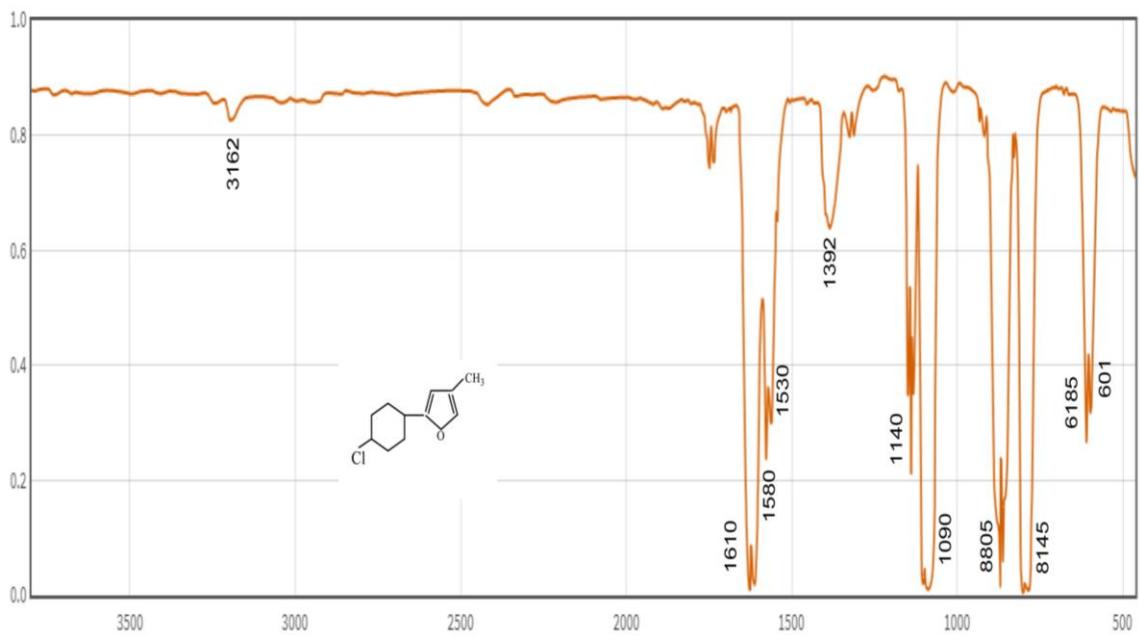
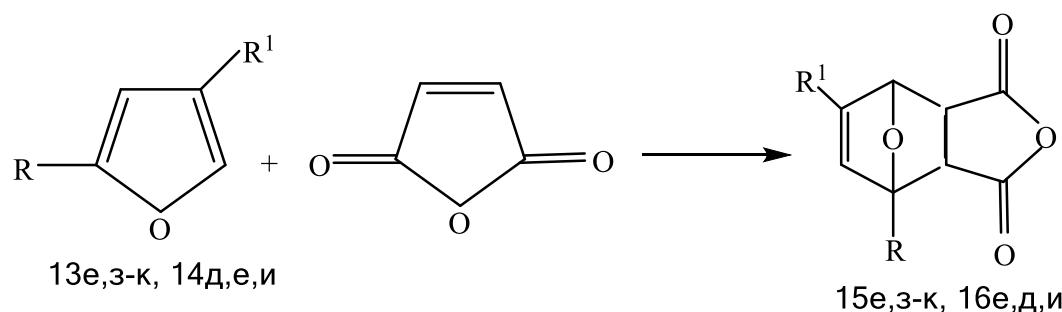


Рис. 2.4.3. ИК спектр 2-(4-хлорциклогексил)-4-метилфурана (14и)

Строения хлоридов аллильного типа существенным образом влияет на температуры реакций. При взятие 3-хлорпропена (10а) оптимальным температурой реакции является $-15 \div -20^{\circ}\text{C}$, а при взятие 2-метил-3-хлорпропена (10б) реакция протекает чуть при низкой температуре ($-20 \div -25^{\circ}\text{C}$) [177, р. 54]. Видимо, метильная группа с $+J$ -эффектом в хлориде 10б

увеличивает электронную плотность двойной связи, и поэтому, облегчается реакция электрофильного присоединения ХАЦАКК к хлориду 106, и в следствиечего, поникаются температуры реакций.

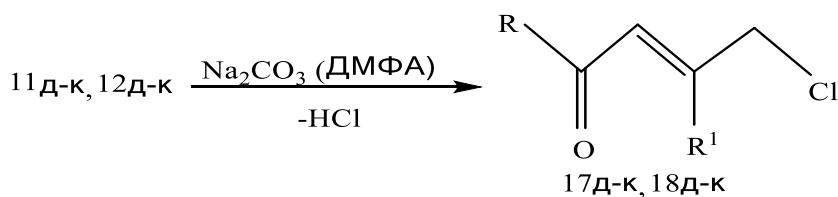
Установлено, что полученные производные фурана легко вступают в качестве диена в реакцию Дильса-Алдера с малеиновым ангидридом при нагревании в среде диэтилового эфира, образуя с высокими выходами (92-95%) соответствующие трициклические аддукты (схема 2.4.2).



$R = \text{C}_6\text{H}_{11}$ (e), $1\text{-Cl-C}_6\text{H}_{10}$ (з), $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_{10}$ (и), $1,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_9$ (к); $R^1 = \text{H}$ (13е,з-к, 15е,з-к), CH_3 (14д,е,и, 16д,е,и)

Схема 2.4.2

Перегонкой циклоалкилзамещенных дихлоридов 11д-к и 12д-к не удается получить соответствующие 1-циклоалкил-3-Н(CH₃)-4-хлор-2-бутен-1-оны, так как во всех случаях с высокими выходами выделяются фураны 13д-к, 14д-к. Нами показано, что при обработке дихлоркетонов 11д-к, 12д-к с карбонатом натрия в ДМФА в суперосновной среде с выходами 58-68% образуются 1-циклоалкил-4-хлор-2-бутен-1-оны (17д-к) и 1-циклоалкил-3-метил-4-хлор-2-бутен-1-оны (18д-к) [54, р. 309] (схема 2.4.3).



R – указанные в схеме 2.4.1; R¹ = H (11д-к, 17д-к), CH₃ (12д-к, 18д-к)

Схема 2.4.3

Строение соединений 17д-к, 18д-к подтверждено данными ИК (рис. 2.4.4) и ЯМР ^1H спектров (см. эксп. часть).

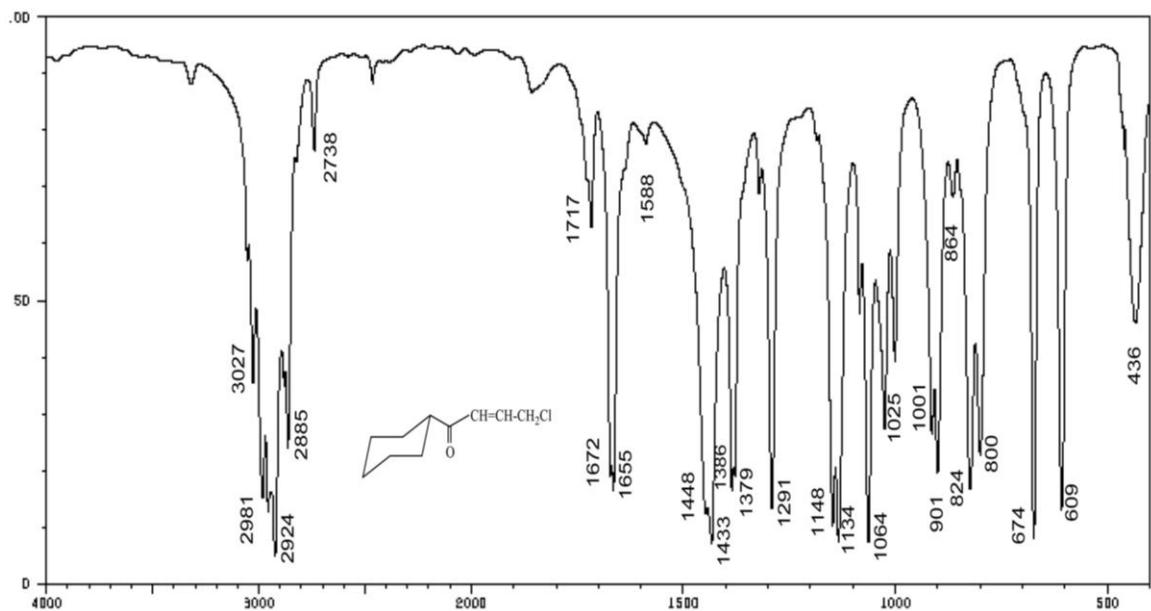


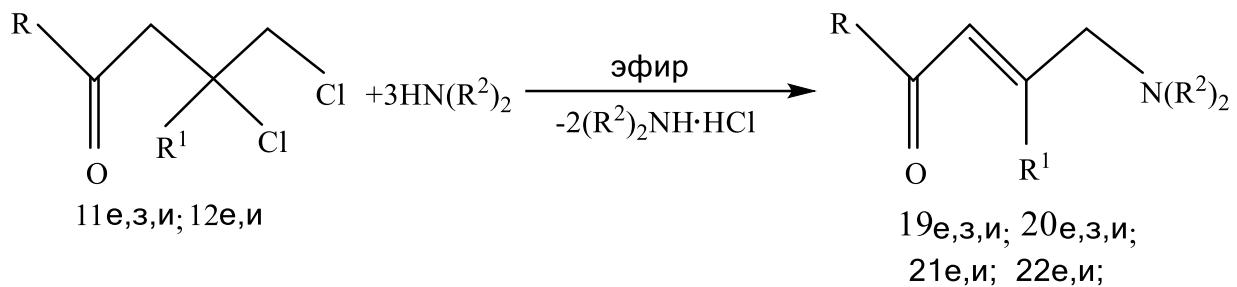
Рис. 2.4.4. ИК спектр 1-циклогексил-4-хлор-2-бутен-1-она (17e)

Таким образом, по ацилированию 3-хлор- и 2-метил-3-пропенов с ХАЦАКК разработан простой и препаративный способ получения 1-циклоалкил-3,4-дихлор-1-бутанонов (11д-к, 12д-к) и 1-циклоалкил-4-хлор-2-бутен-1-онов (17д-к, 18д-к) содержащие активные функциональные группы (Cl, C=O, C=C), являющиеся хорошими промежуточными соединениями для построения пятичленных гетероциклов с одним или двумя гетероатомами [158, р. 179; 53, с. 269; 54, с. 309].

2.5. Взаимодействие 1-циклоалкил-3-R¹-3,4-дихлор-1-бутанонов (11,12) и 1-циклоалкил-3-R¹-4-хлор-2-бутен-1-онов (17,18) со вторичными аминами.

В ходе экспериментов было установлено, что при реакции насыщенных дихлоркетонов 11,12 и ненасыщенных хлоркетонов 17,18 с гидразином и фенилгидразином, с целью получения производных пиразолина и пиразолов, происходит сильное осмоления и не удается выделить какие-либо индивидуальные вещества. Поэтому мы предварительно подвергли замещению галогенов действием вторичных аминов, а в дальнейшем на полученные диалкиламиноке-тоны действовали гидразином и фенилгидразином и вышли к целевым продуктам.

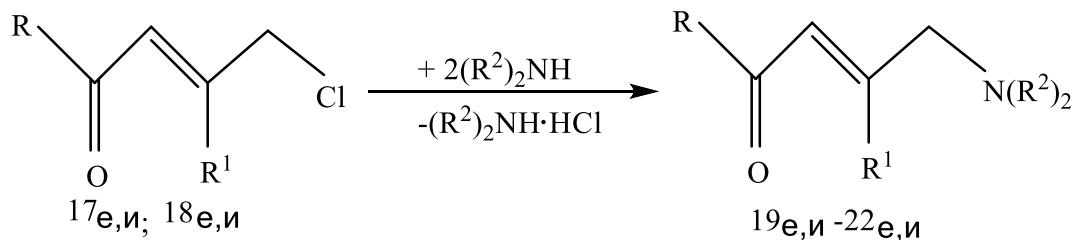
Дихлоркетоны 11,12 с диметил- и диэтиламином, взятые в соотношении дихлоркетон : диамин – 1 : 3, в эфире или водно-эфирном растворе при 0 – -5°C с последующим кипячением реакционной смеси 6-8 часов дают с выходами 60-75% 1-циклоалкил-3-R¹-4-диалкиламино-2-бутен-1-оны (19-22) [54, с. 309] (схема 2.5.1).



R = ц-C₆H₁₁ (e), 1-Cl-ц-C₆H₁₀ (з), 4-Cl-ц-C₆H₁₀(и); R¹ = H (19e,з,i; 20e,з,i), CH₃ (21e,i; 22e,i); R² = CH₃ (19e,з,i; 21e,i), C₂H₅ (20e,з,i; 22e,i)

Схема 2.5.1

Ненасыщенные аминокетоны 19-22 получены также из хлоркетонов 17,18 действием двукратного избытка вторичного амина [54, с. 309] (схема 2.5.2).



R, R¹ и R² – указанные в схеме 2.5.1

Схема 2.5.2

По физико-химическим константам и спектральным данным аминокетоны 19e,i - 22e,i идентичны образцам, полученным из дихлоркетонов 11,12.

Строение синтезированных аминокетонов 19-22 установлено данными ИК, ЯМР ¹H спектроскопии.

В ИК спектрах аминокетонов 19,20 наблюдается две карбонильные полосы в областях 1700-1706 ($\nu_{\text{C=O}}$, S_{цис-}) и 1674-1678 см⁻¹ ($\nu_{\text{C=O}}$, S_{транс-}), а также валентные колебания двойной связи в области 1632-1636 см⁻¹ (табл.2.5.1). Разница полос поглощения $\nu_{\text{C=O}}$ и $\nu_{\text{C=C}}$ показывает, что аминокетоны 19,20 находится в равновесной смеси S_{цис-} ($\Delta\nu > 70$ см⁻¹) и S_{транс-} ($\Delta\nu < 70$ см⁻¹) конформеров [21, с. 177; 102, с. 51] (схема 2.5.3).

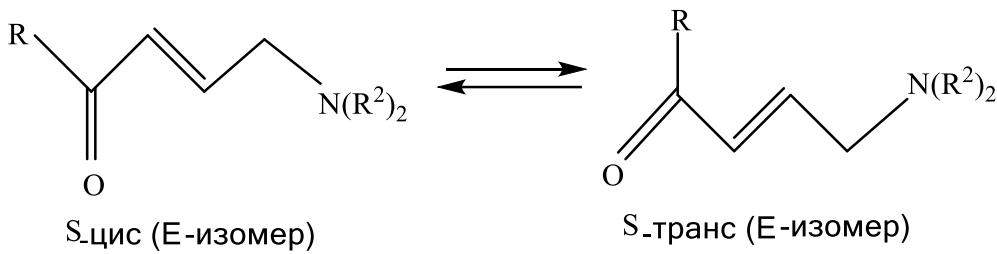


Схема 2.5.3

Таблица 2.5.1. ИК спектры соединений 19е,и, 20е,и, 21и, 22и

Соединение	R	R ¹	R ²	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu (\delta)$, см ⁻¹				
					$\nu_{\text{C=O}} - \nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=O}} - \nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	δ_{CH}
19е	ц-C ₆ H ₁₁	H	CH ₃	1700	66	1674	40	1634	988
19и	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	CH ₃	1704	68	1676	40	1636	990
20е	ц-C ₆ H ₁₁	H	C ₂ H ₅	1702	70	1676	44	1632	986
20и	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	C ₂ H ₅	1706	72	1678	44	1634	988
21и	ц-C ₆ H ₁₁	CH ₃	CH ₃	1689	69	-	-	1620	-
22и	ц-C ₆ H ₁₁	CH ₃	C ₂ H ₅	1697	73	-	-	1624	-

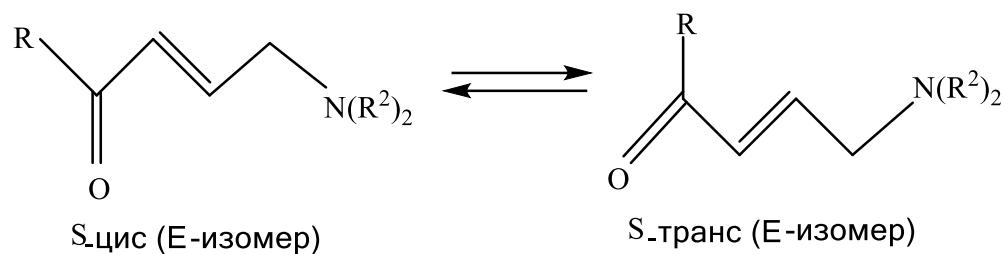
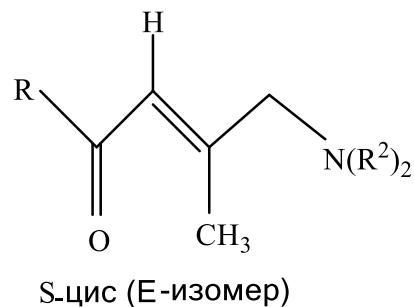


Схема 2.5.3

В отличие от аминокетонов 19, 20 в ИК спектрах соединений 21и, 22и имеется лишь одна полоса C=O, соответственно, в области 1689 и 1697 см⁻¹, интенсивности которых сравнима с интенсивностью валентных колебаний двойной связи ($\nu_{c=c}$ 1620-1624 см⁻¹). Разность значений полос $\nu_{c=o}$ и $\nu_{c=c}$, равная 69 и 73 см⁻¹ (таблица 2.5.1), свидетельствуют о том, что аминокетоны 21и, 22и существуют, в основном, в виде S_{цис}- конформации (21и, 22и).



21и, 22и

В ЯМР ¹Н спектре соединения 19е присутствуют сигналы протонов при двойной связи в областях 6.18 и 6.74 м.д. с КССВ 16.5 Гц, что свидетельствует о Е-конфигурации молекулы.

2.6. Гетероциклизация 1-циклоалкил-3-R¹-4-диалкиламино-2-бутен-1-онов в производные пиразолина и пиразола

Дихлоркетоны 11,12 и ненасыщенные хлоркетоны 17,18 со вторичными аминами образуют 1-циклоалкил-3-R¹-4-диалкиламино-2-бутен-1-оны 19-22 [54, с. 309] (схема 2.5.1 и схема 2.5.2).

Реакцией аминокетонов 19-22 с гидразином в водно-эфирном растворе при температуре +30-+35°C с выходами 70-80% получены 3-циклоалкил-5-R¹-5-диалкиламинометилпиразолины [54, с. 309] (схема 2.6.1).

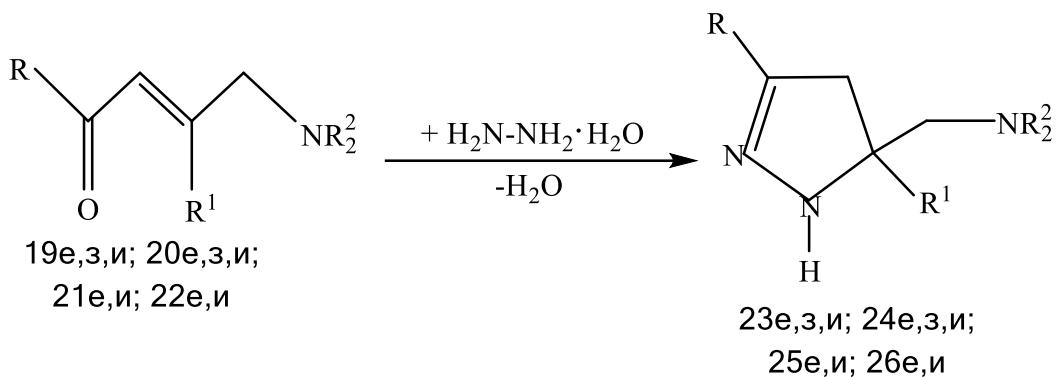
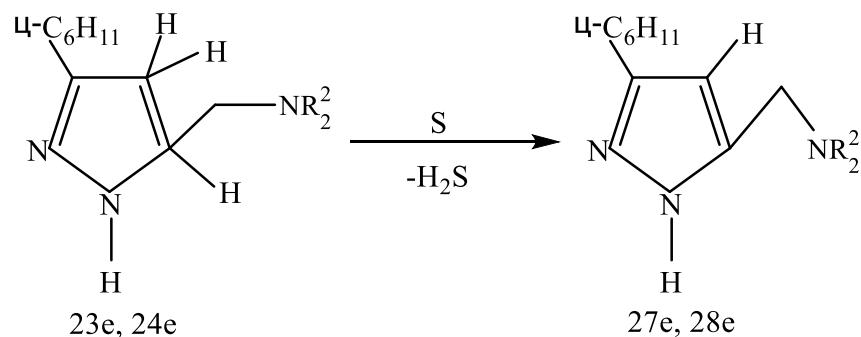


Схема 2.6.1

$\text{R} = \text{ц-C}_6\text{H}_{11}$ (e), 1-Cl-ц-C₆H₁₀(з), 4-Cl-ц-C₆H₁₀(и); $\text{R}^1 = \text{H}$ (23е, з, и, 24е, з, и), CH_3 (25е, и, 26е, и); $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (23е, з, и, 25е, и), C_2H_5 (24е, з, и, 26е, и)

Пиразолины 23е и 25е с эквивалентным количеством элементарной серы по методу Грандберга-Коста в среде π-ксилола при температуре 120-130 °С превращаются в соответствующие производные пиразола [54, с. 310] (схема 2.6.2).



$\text{R}_2 = \text{CH}_3$ (27е), C_2H_5 (28е)

Схема 2.6.2

Строение пиразолинов 23-26 и пиразолов 27,28 подтверждено данными ИК и ЯМР ¹Н спектров.

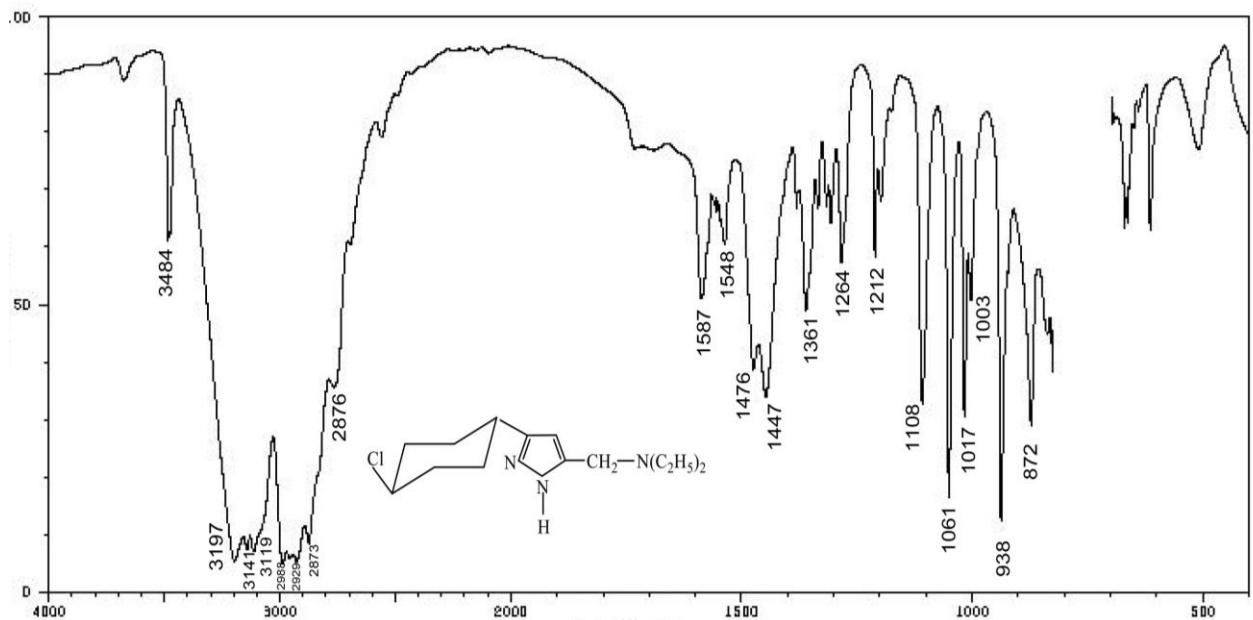


Рис. 2.6.1. ИК спектр 3-(4-хлорциклогексил)-5-диэтиламинометилпиразол (28и)

В ИК спектрах пиразолинов 23-26 обнаружены следующие полосы поглощения (см^{-1}): 3290-3320 (ν_{NH} ядра), 1620-1640 ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$ ядра).

В ЯМР ^1H спектре пиразолина 23е присутствуют уширенный синглет протона атома азота пиразолинового цикла ($>\text{N-H}$) в области 5.7 м.д. и протонов метиленовой группы этого же цикла - в области 2.15-2.20 м.д. в виде мультиплета. Кроме этого, наблюдается мультиплет в области 3.5 - 3.7 м.д. CH_- ядра.

В ИК спектрах пиразолов 27е и 28е обнаружены следующие характерные для пиразольного кольца полосы поглощения (см^{-1}): 3205 (ν_{NH} , соед. 27е), 3208(ν_{NH} , соед. 28е), 3050 (ν_{CH} , соед. 27е), 3055 (ν_{CH} , соед. 28е), 1580 ($\nu_{\text{C=C,C=N}}$, соед. 27е), 1582 ($\nu_{\text{C=C,C=N}}$ соед. 28е), 825 (δ_{CH} , соед. 27е), 830 (δ_{CH} , соед. 28е).

В ЯМР ^1H спектре пиразола 27е присутствуют уширенный синглет протона атома азота пиразольного цикла ($>\text{N-H}$) в области 7.6 м.д. и протона этого же цикла в области 6.2 м.д. в виде синглета.

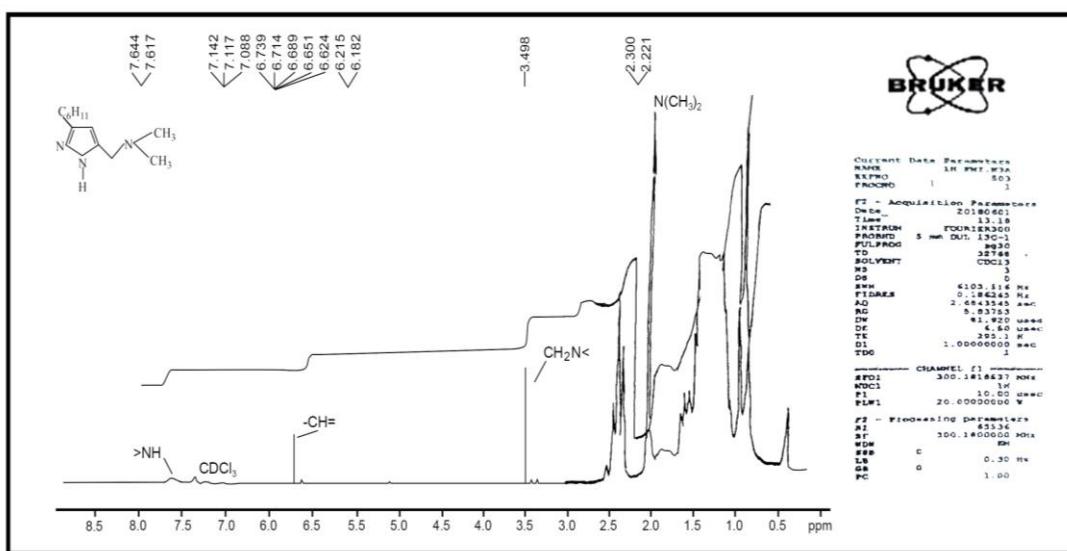


Рис. 2.6.3. 3-Циклогексил-5-(диметиламинометил)пиразол (27e)

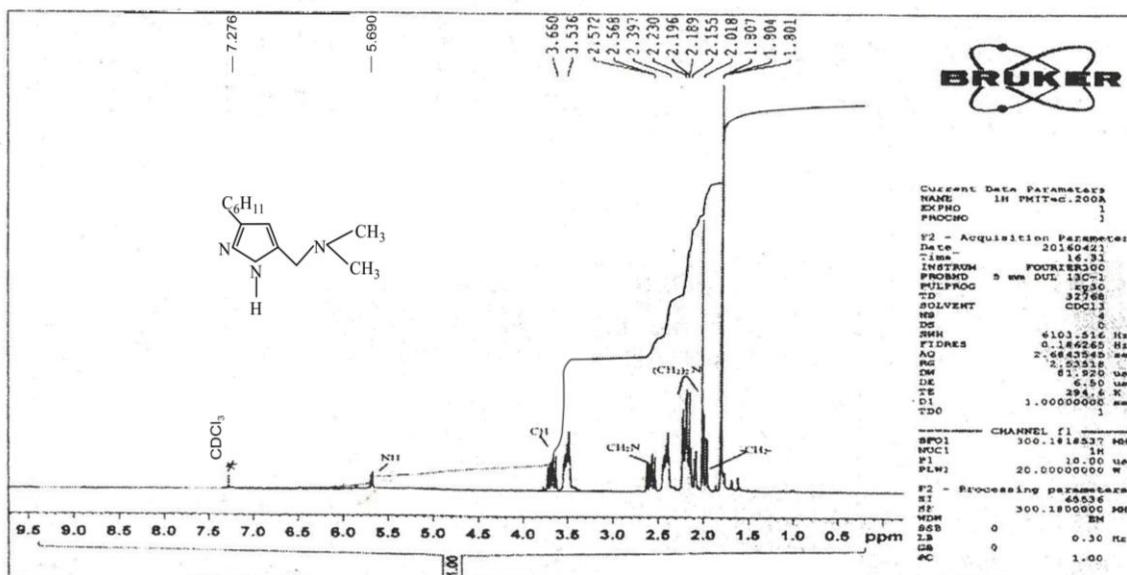


Рис. 2.6.2. 3-Циклогексил-5-(диметиламинометил)пиразолин (23e)

Основываясь на литературные данные [29, с. 1027], и, по нашему мнению[97, с. 6], образование пиразолиного цикла, как в схеме 2.3.2, начинается с получением промежуточного гидразона аминокетонов 19-22, которые в дальнейшем гетероциклизуются в производные пиразолинов (схема 2.6.3).

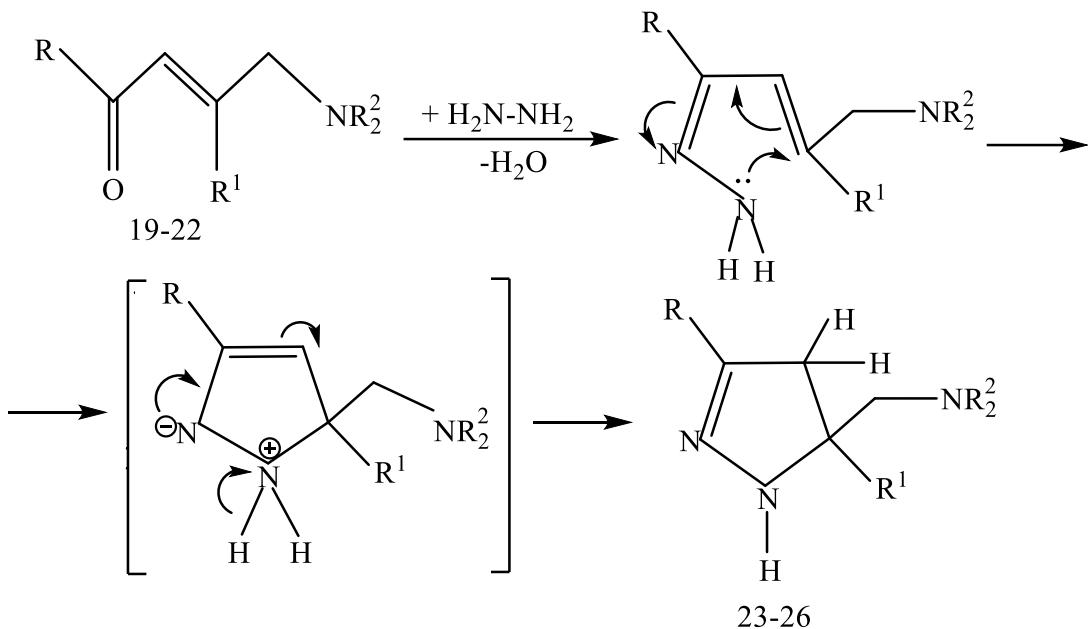


Схема 2.6.3

2.7. Гетероциклизация 1-циклоалкил-3,4-дихлор-2-бутен-1-онов в 3,5- и 1,3,5-производные пиразола

Для определения возможности гетероциклизации 1,4-хлоркетонов в пятичленным гетероциклическим соединениям, полученные по реакции Кондакова-Крапивина, нами, как хлорид аллильного типа, были взяты 2,3-дихлорпропен (29) (схема 2.7.1).

В 2,3-дихлорпропене, по сравнении хлорида 10б, вместо метильной группы находится атом хлора с $-J$ -индуктивным эффектом. В отличие от хлоридов 10а и 10б присоединения ХАЦАКК (1е,з,и) к 2,3-дихлорпропену (29) в присутствии AlCl_3 в среде дихлорэтана происходит при более высокой температуре ($+20 \div +25^{\circ}\text{C}$), наблюдается выделение хлористого водорода непосредственно в ходе реакции и образуются 1-циклоалкил-3,4-дихлор-2-бутен-1-оны [55, с. 122; 56, р. 711; 58, р. 180; 177, р. 54] (30е,з,и, схема 2.7.1).

Атом хлора с $-J$ -эффектом при положении 2 в хлориде 29 уменьшает электронную плотность двойной связи, поэтому затрудняется присоединения ХАЦАКК к 2,3-дихлорпропену (29), и вследствие чего, повышаются температуры реакций.

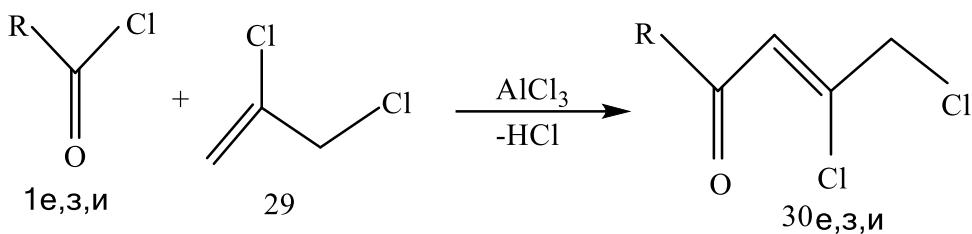


Схема 2.7.1

$\text{R} = \text{Ц}-\text{C}_6\text{H}_{11}$ (е), $1\text{-Cl-Ц}-\text{C}_6\text{H}_{10}$ (з), $4\text{-Cl-Ц}-\text{C}_6\text{H}_{10}$ (и)

Строения ненасыщенных дихлоридов 30e,з,и на примере 1-циклоалкил-3,4-дихлор-2-бутен-1-она были подтверждены данными ИК и ЯМР ^1H спектров.

ИК спектр соединения 30e содержит полосы поглощения в областях (cm^{-1}): 1680 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1610 ($\nu_{\text{C=C}}$) (рис. 2.7.1).

В ЯМР ^1H спектре ненасыщенного дихлорида 30e присутствуют следующие сигналы протонов (м.д.): 4.74 (2 H, с, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 6.56 (1 H, с, $-\text{CH}=$) (рис. 2.7.2).

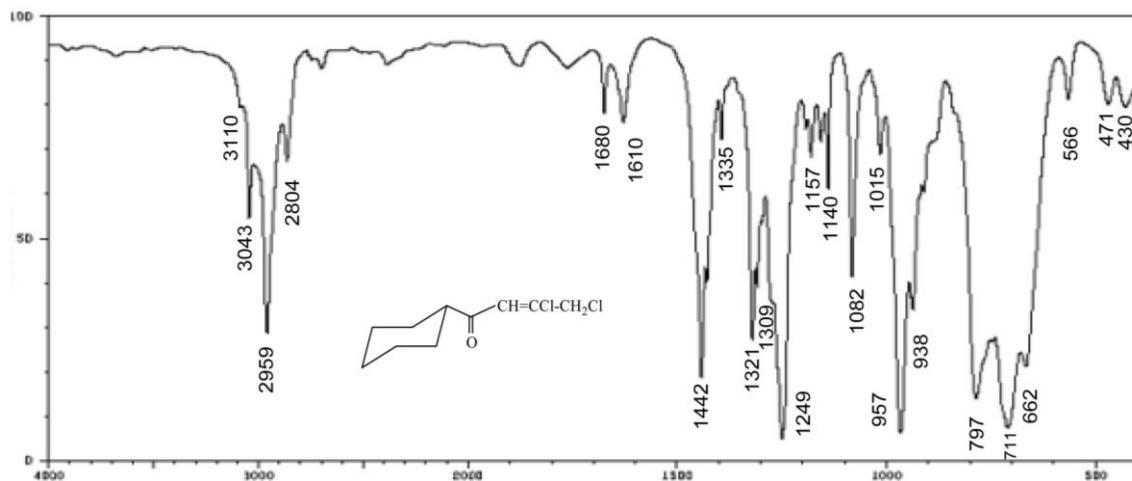


Рис. 2.7.1. ИК спектр 1-циклогексил-3,4-дихлор-2-бутен-1-она (30e)

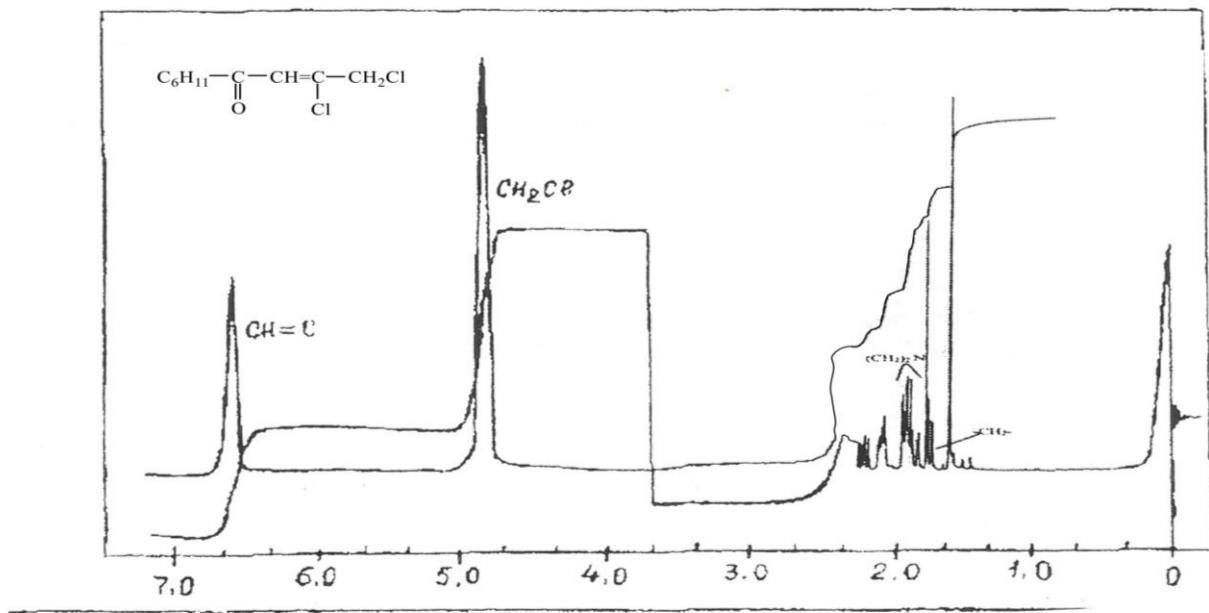
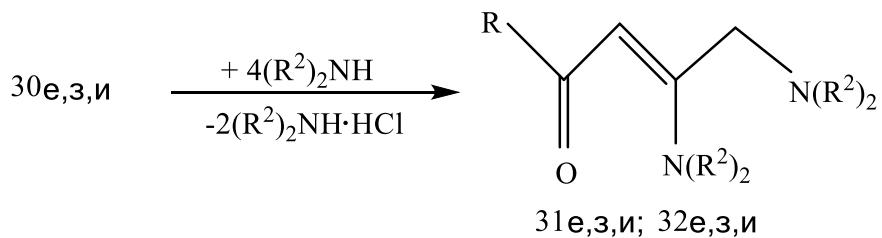


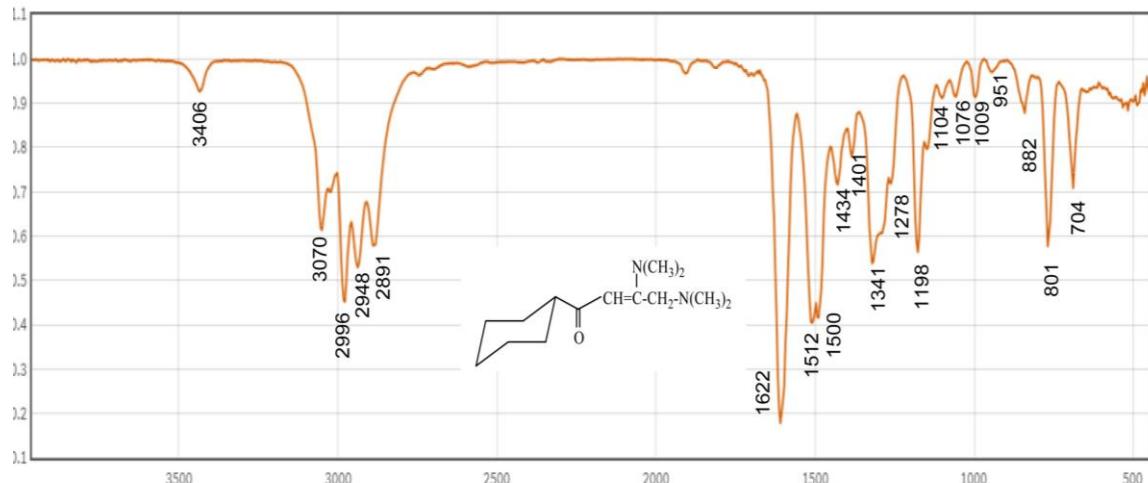
Рис. 2.7.2. ЯМР ^1H спектр 1-циклоалкил-3,4-дихлор-2-бутен-1-он (30е)

Для синтеза соответствующих производных пиразола из дихлоркетонов 30е,з,и были проведены их реакции с гидразингидратом и фенилгидразином. В это время продукты реакции, как в хлоркетонах 11,12,17,18 сильно осмоляются и не удается выделить целевого продукта [38, с. 549; 67, с. 2504; 95, с. 113; 165, с. 585]. Скорее всего, хлористый водорода, выделяющийся в ходе реакции является причиной осмоляния. Поэтому для перехода на гетероциклические соединения предварительно в соединениях 30е,з,и атомы хлора были заменены диалкиламиногруппами действием вторичных аминов. Взаимодействие ненасыщенных дихлоркетонов 30е,з,и со вторичными аминами в среде диэтилового эфира сначала $-15 \div -20^\circ\text{C}$, а затем при кипячении реакционной смеси приводят к образованию 1-циклоалкил-3,4-бис-диалкиниамино-2-бутен-1-онов с выходами 60-85% (схема 2.7.2).



$R = \text{C}_6\text{H}_{11}(e), 1\text{-Cl-}\text{C}_6\text{H}_{10}(3), 4\text{-Cl-}\text{C}_6\text{H}_{10}(i); R^2 = \text{CH}_3 (31e, 3, i), \text{C}_2\text{H}_5 (32e, 3, i)$

Схема 2.7.2



Ненасыщенные бис-диалкиламинокетоны 31,32 с гидразингидратом и фенилгидразином при $+60 - +65^\circ\text{C}$ в метаноле образуют 3,5- и 1,3,5-замещенные пиразолы (23e,3,i, 24e,3,i, 33e,3,i, 34e,3,i) с выходами 60-75% (схема 2.7.3).

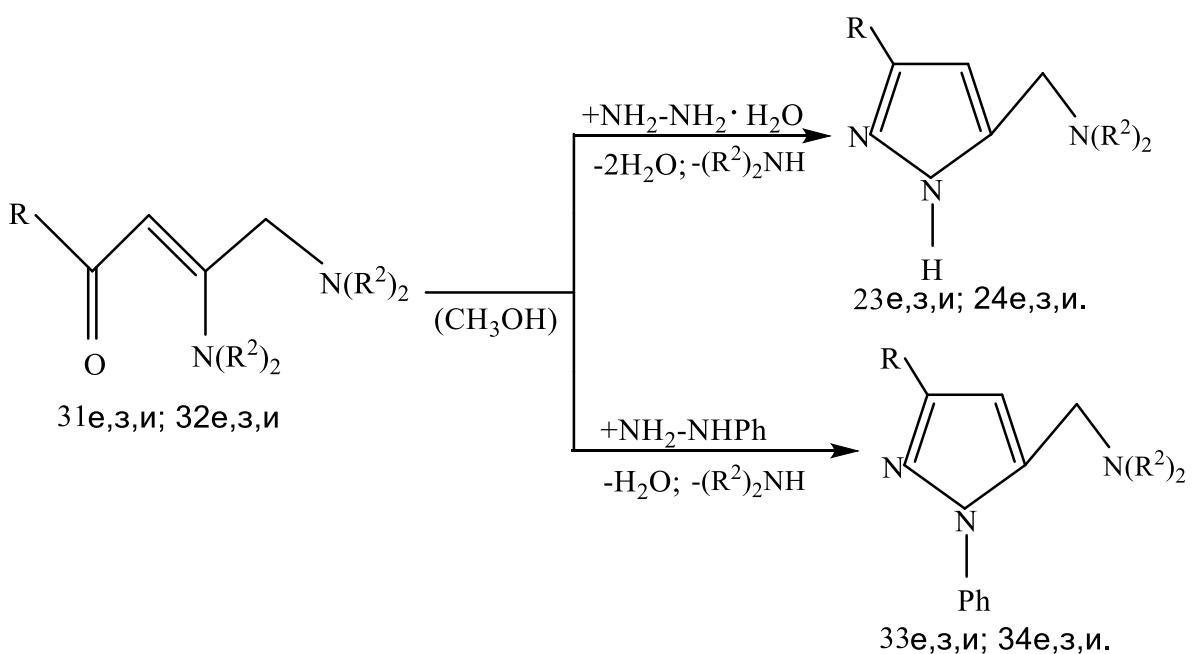
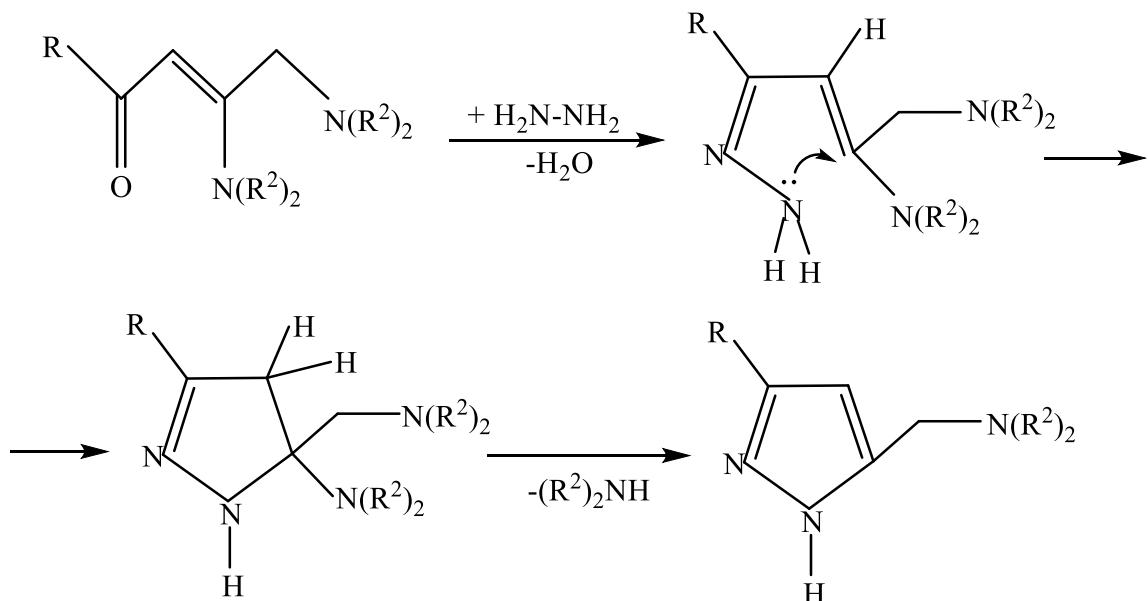


Схема 2.7.3

R – указанные в схеме 2.7.2; $R^2 = \text{CH}_3$ (27 e_3,i , 31 e_3,i , 33 e_3,i), C_2H_5 (28 e_3,i , 32 e_3,i , 34 e_3,i)

Предложен механизм образования пиразольного цикла. Реакция протекает через стадии образования гидразона, его внутримолекулярной циклизации в 3,5,5-тризамещенный пиразолин и выброса последним молекулы вторичного амина (схема 2.7.4).

Образование в данной реакции пиразольного цикла, вместо ожидаемого пиразолинового, очевидно, объясняется выигрышем энергии, обусловленным возникновением гетероароматической структуры.



Строение пиразолов 27,28,33,34 подтверждены данными ИК и ЯМР ^1H спектров.

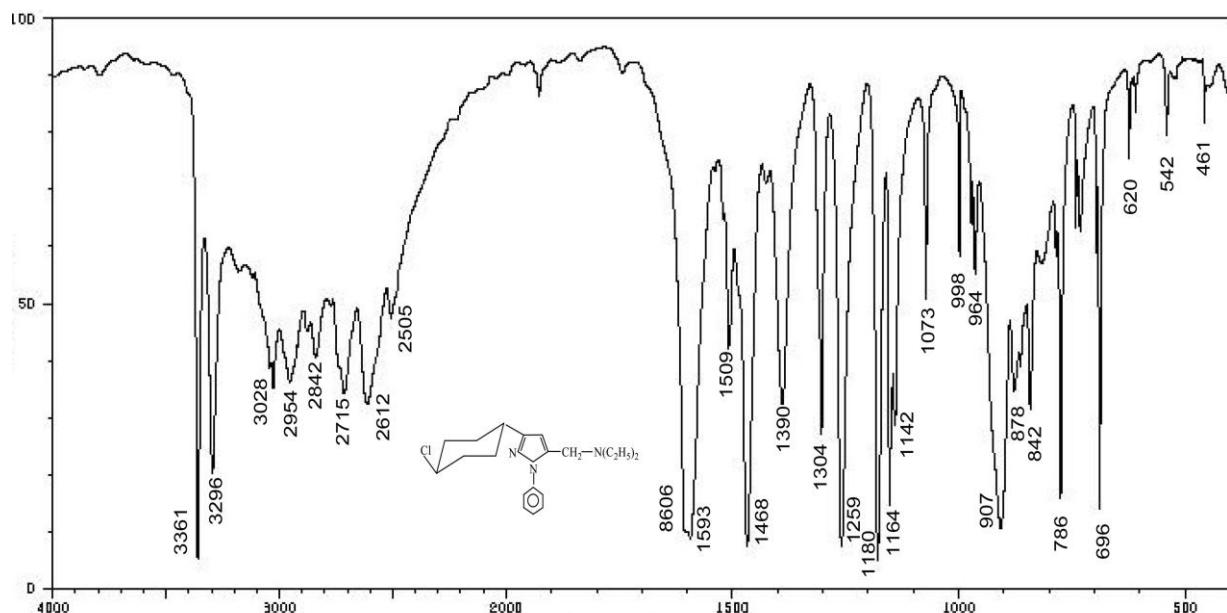


Рис. 2.7.4. ИК спектр 1-фенил-3-(4-хлорциклогексил)-5-диэтиламино-метилпиразола (34и)

В ИК спектрах пиразолов 27,28,33,34 обнаружены следующие характерные для пиразольного кольца полосы поглощения (cm^{-1}): 3205-3210 (ν_{NH} , для пиразолов 27, 28); 3030-3080 (ν_{CH}); 1580-1590 (для пиразолов 27,28) и 1505-1550 (для пиразолов 33,34) - валентное колебание сопряженной системы C=C и C=N; 830-850 (δ_{CH}). А в ИК спектрах 33,34 появляются также валентные колебания двойных связей бензольного кольца в области 1500-1605 cm^{-1} .

На рис. 2.7.4. показан ИК спектр 1-фенил-3-(4-хлорциклогексил)-5-диэтиламинометилпиразола (34и).

ЯМР ^1H спектры соединений 27,28,33,34 содержат сигналы протонов пиразольного кольца в следующих областях (м.д.): 5.80-5.85 (H^4 , с, 27е,з,и, 28е,з,и); 6.15-6.22 (H^4 , с, 33е,з,и, 34е,з,и). Протоны бензольного кольца в пиразолах 33,34 появляются в виде мультиплетов в области 7.2-7.9 м.д.

На рис. 2.7.5. показан ЯМР ^1H спектр 1-фенил-3-циклогексил-5-(диметиламинометил)пиразола (33е).

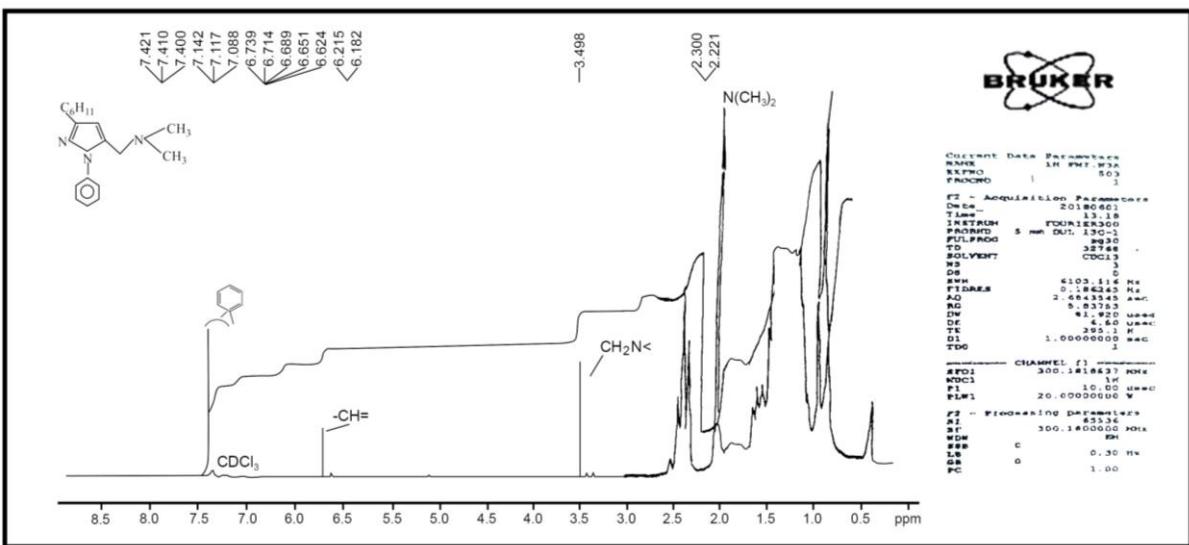


Рис. 2.7.5. ЯМР ^1H спектр 1-фенил-3-циклогексил-5-(диметиламино-
метил)пиразола (33е)

Таким образом, в результате проведенных исследований разработаны простые и эффективные способы получения производных пиразолина и пиразола, открывающие большие возможности для получения новых классов физиологически активных веществ.

III ГЛАВА. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Методика изучения физических и физико-химических свойств.

ИК спектры сняты на спектрометрах «Thermo Scientific Nicolet iS10FT-IR» и «ИР-20» в виде тонкого слоя или в растворе CCl_4 , ТГФ для жидких продуктов, а твердые соединения снимались в вазелиновом масле.

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе “Bruker AM-360” (360 МГц), внутренний стандарт-ГМДС или ТМС.

Определение чистоты исходных компонентов, растворителей, а также некоторых из синтезированных соединений с помощью газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ) производилось на приборе «Хром-5» (стеклянная колонка 3000 x 3мм, газ-носитель - азот, скорость газа 50 - 60 мл/мин, 5% фазы SE-30 на носителе Chromaton N-AW-DMCS, температура 80 - 180°C).

Чистота получаемых соединений определялась с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol UV-254».

3.2. Продажные препараты.

Нижеперечисленные соединения использованы как продажные препараты: хлористый ацетил (1a), 2-бутенон (метилвинилкетон) (2a), пропановая кислота, бутановая кислота, 2-метилпропановая (изобутановая) кислота, циклогексанкарбоновая кислота, 3-хлорпропен (хлористый аллил) (10a), 2-метил-3-хлорпропен (хлористый металлил) (10б), хлористый алюминий (AlCl_3).

3.3. Синтез исходных компонентов.

Синтез некоторых циклоалканкарбоновых кислот. Цикlopентанкарбоновая кислота была синтезирована в результате следующих превращений [95, с. 157] (схема 3.3.1).

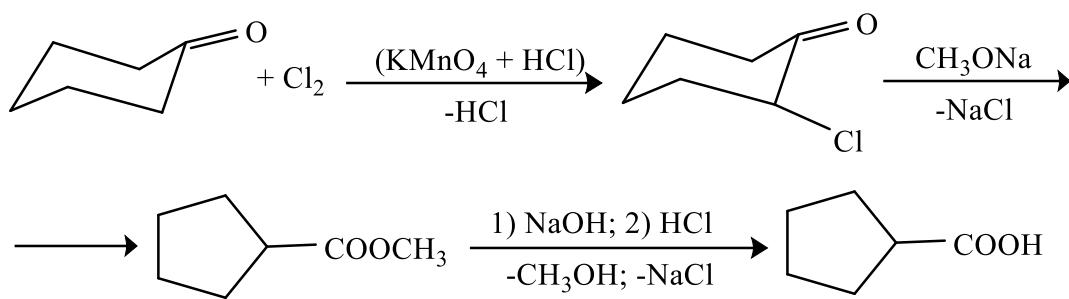


Схема 3.3.1

Диеновой конденсацией дивинила и акриловой кислоты получен 3-циклогексенкарбоновая кислота, которая гидрированием над никелем на кизельгуре синтезирована циклогексанкарбоновая кислота [95, с. 157] (схема 3.3.2).

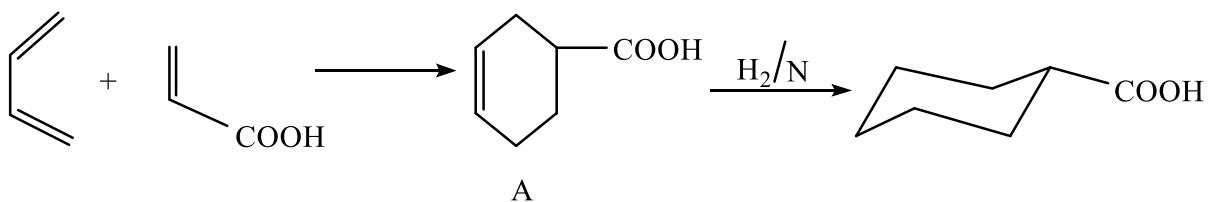


Схема 3.3.2

Гидрохлорированием циклогексанкарбоновой кислоты (А) был получен 4-хлорциклогексанкарбоновая кислота (схема 3.3.3).

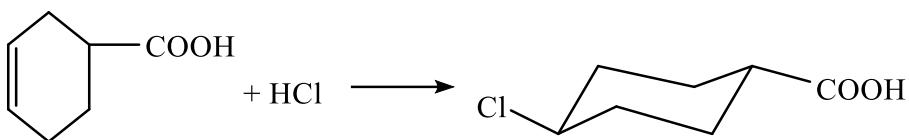


Схема 3.3.3

Получение хлорангидридов карбоновых кислот (1б-к). Исходные хлорангидриды алифатических и алициклических карбоновых кислот, за исключением хлористого ацетила, были получены взаимодействием соответствующих кислот с PCl_3 или SOCl_2 по известной методике [33, Ч. 2, с. 347-362] (схема 3.3.4).

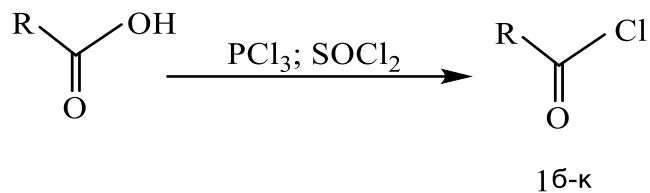


Схема 3.3.4

Хлористый ацетил (1а) использован как продажный препарат с маркой «х.ч.» (таблица 3.3.1).

Хлорированием хлорангидридов циклопентан-, циклогексан- и 4-хлорциклогексанкарбоновых кислот были получены соответствующие 1-хлорзамещенные хлорангидриды алициклических карбоновых кислот [95, с. 155] (схема 3.3.5).

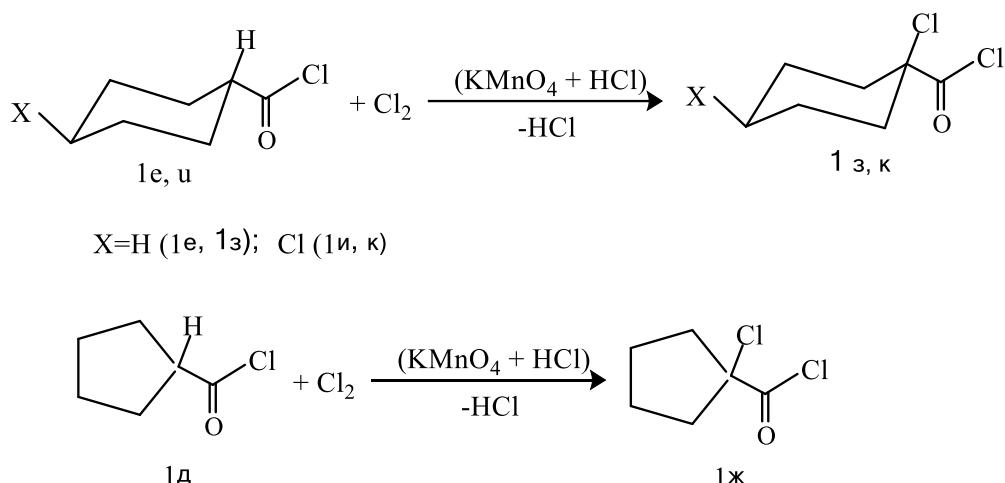


Схема 3.3.5

В таблице 3.3.1 приведены некоторые характеристики исходных хлорангидридов (1а-к).

Таблица 3.3.1. Некоторые характеристики хлорангидридов 1а-к

Соединение	R	T _{кип} , °C(мм.рт.ст)	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	Выход, %
1а*	CH ₃	51-52	1.3895	1.1055	---
1б	C ₂ H ₅	78-80	1.4050	1.0652	84

1в	C ₃ H ₇	102-104	1.4125	1.0248	86
1г	i-C ₃ H ₇	91-93	1.4075	1.0165	90
1д	ц-C ₅ H ₉	158-160	1.4650	1.1034	92
1е	ц-C ₆ H ₁₁	181-183	1.4760	1.0945	94
1ж	1-Cl-ц-C ₅ H ₈	75-80 (15)	1.4920	1.2931	76
1з	1-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	108-112 (15)	1.4960	1.2527	80
1и	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	105-108 (15)	1.4955	1.2498	90
1к	1,4-Cl ₂ -C ₆ H ₉	130-135 (10)	1.5150	1.3860	78

*Литературные данные [159, с.360-361]: Т_{кип.} 50.9 °C; n_D²⁰ 1.3898; d₄²⁰

1.1051.

Исходные хлориды аллильного типа. Из исходных аллилхлоридов 3-хлорпропен (10а) и 2-метил-3-хлорпропен (10б) применялись в виде продажных препаратов и предварительно перегоняют при атмосферном давлении: 10а - Т_{кип.} 44-46°C; n_D²⁰ 1,4150; d₄²⁰ 0,9372. Лит. данные [159, с. 328-329]: Т_{кип.} 45°C; n_D²⁰ 1.4157; d₄²⁰ 0.9376. 10б – Т_{кип.} 71-73°C; n_D²⁰ 1.4290; d₄²⁰ 0.9160. Лит. данные [159, с. 328-329]: Т_{кип.} 71.5-72.5; n_D²⁰ 1.4291; d₄²⁰ 0.9165.

Получение 2,3-дихлорпропена (29). 2,3-Дихлорпропен получен из 1,2,3-трихлорпропана по следующей реакции (схема 3.3.6):

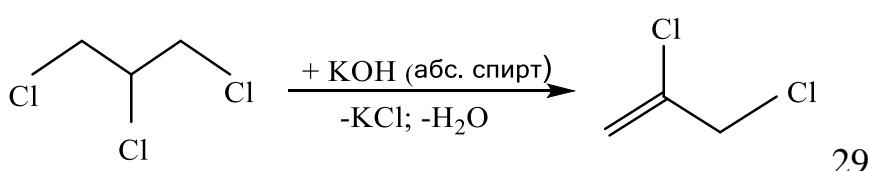


Схема 3.3.6

К раствору 73.8 г. (0.5 моль) 1.2.3-трихлорпропана в 50 мл абс. этилового спирта при температуре 0 °C по каплям добавляют 29 г. (0.52 моль) KOH, растворенного в 100 мл абс. этилового спирта и перемешивают 6 часов при комнатной температуре. Разбавляют 150 мл водой, органический слой отделяют, смешивают с эфирной вытяжкой, промывают водой и сушат над

безводным Na_2SO_4 . Перегонкой с дефлегматором получают 2,3-дихлорпропен со следующими характеристиками: Ткип. $93\text{-}95^\circ\text{C}$, $n_D^{20} 1.4600$, $d_4^{20} 1.2084$. Лит. данные [159, с. 328-329; 174, с. 1197] Ткип 94°C ; $n_D^{20} 1.4603$; $d_4^{20} 1.2110$.

ГЖХ анализ: 2,3-дихлорпропен имеет 97.5% степень чистоты.

3.4. Ацилирование этилена, пропилена и аллилхлоридов

3.4.1. Общая методика ацилирование этилена и пропилена.

В трехгорлую колбу наливают 100 мл дихлорэтана, охлаждают до температуры $-15 \div -20^\circ\text{C}$, при перемешивании добавляют 14.7 г (0.11моль) AlCl_3 , а затем 0.1 моль хлорангидрида 1б-к. При температуре $-10 \div -15^\circ\text{C}$ вводной трубкой подают ток этилена. После поглощения эквимолекулярного количества этилена (обычно в конце реакции поглощение этилена резко уменьшается), реакционную массу перемешивают до комнатной температуры и разлагают ледяной водой, подкисленной соляной кислоты. Органический слой смешивают с эфирными вытяжками, промывают водой, высушивают над безводным CaCl_2 . Перегонкой под вакуумом получают 1-алкил(циклоалкил)-2-пропен-1-оны (2б-к), названия, некоторые характеристики и выходы которых приведены в таблице 3.4.1

Таблица 3.4.1. Название и некоторые характеристики соединений 2б-к

Соед и- нение	Название	R	Ткип, $^\circ\text{C}$ (мм.рт.ст)	n_D^{20}	d_4^{20}	Выход, %
2б	1-пентен-3-он (этиловинилкетон)	C_2H_5	122-124	1.437 0	0.8845	82
2в	1-гексен-3-он (пропилвинилкетон)	C_3H_7	132-134	1.446 0	0.8861	72
2г	4-метил-1-пентен-3-он (изопропилвинилкетон)	i- C_3H_7	129-131	1.444 5	0.8852	74

2д	1-цикlopентил-2-пропен-1-он (цикlopентилвинилкетон)	ц-C ₅ H ₉	82-83(10)	1.465 5	0.9296	84
2е	1-циклогексил-2-пропен-1-он(циклогексилвинилкетон)	ц-C ₆ H ₁₁	89-91(10)	1.470 5	0.9318	86
2ж	1-(1-хлорцикlopентил)-2-пропен-1-он (1-хлорцикlopентилвинилкетон)	1-Cl-ц-C ₅ H ₈	110-112(10)	1.493 5	1.0466	80
2з	1-(1-хлорциклогексил)-2-пропен-1-он (1-хлорциклогексилвинилкетон)	1-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	120-123(9)	1.499 8	1.1191	76
2и	1-(4-хлорциклогексил)-2-пропен-1-он (4-хлорциклогексилвинилкетон)	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	115-117(10)	1.497 0	1.0891	80
2к	1-(1,4дихлорциклогексил)-2-пропен-1-он (1,4дихлорциклогексилвинилкетон)	1,4-Cl ₂ -C ₆ H ₉	129-132(10)	1.528 5	1.2407	70

Ацилированием пропилена по методике 3.4.1 были получены ненасыщенные кетоны 4 а,б,е,з,и.

3-Пентен-2-он (4а): Ткип. 120-123°C, n_D^{20} 1.4360, d_4^{20} 0.8580. Выход, 75%.

Лит.данные [159, с. 278-279]: Ткип. 122°C, n_D^{20} 1.4350, d_4^{20} 0.8583.

4-Гексен-3-он (4в): Ткип. 90-92°C/50мм, n_D^{20} 1.4480; d_4^{20} 0.8701. Выход, 80%.

1-Циклогексил-2-бутен-1-он (4е): Ткип. 105-108°C/10мм, n_D^{20} 1.4750, d_4^{20} 0.9360. Выход ,71%.

1-(1-Хлорциклогексил)-2-бутен-1-он(4з): Ткип. 137-139°C/10мм, n_D^{20} 1.5040, d_4^{20} 1.0088. Выход, 80%.

1-(4-Хлорциклогексил)-2-бутен-1-он (4и): Ткип. 135-137°C/10мм, n_D^{20} 1.5035, d_4^{20} 1.0082. Выход 82%.

3.4.2. Получение 1-циклоалкил-3-Н-(CH₃)-4-хлор-2-бутен-1-онов (17д-к,18д-к).

Конденсируют 0.1 моля хлорангидридов 1д-к с 0.12 моля хлористым аллилом (10а) или металлилом (10б) в присутствии 0.11 моля AlCl₃ в 70 мл дихлорэтана при температуре -20 ÷ -25°C. Реакционную массу обрабатывают по методике 3.4.1 и после упаривания растворителя полученную смесь по каплям прибавляют к суспензии 11.7 г (0.11 моль) Na₂CO₃ в 50 мл ДМФА при 80°C, перемешивают 20 мин., охлаждают, добавляют 200 мл воды и экстрагируют эфиром (2 x 100 мл). Эфирный слой промывают водой, 0.1N HCl и снова водой и сушат безводным Na₂SO₄. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Название и некоторые характеристики 1-циклоалкил-3-Н(CH₃)-4-хлор-2-бутен-1-онов приведены в таблице 3.4.2.

Данные элементного анализа соединений 17е,з,к, 18е,и,к.

1-Циклогексил-4-хлор-2-бутен-1-он(17е). Брутто-формула: C₁₀H₁₅ClO. Найд.(%): С 64.62, Н 8.11, Cl 18.96. Выч.(%): С 64.34, Н 8.04, С19.04.

1-(1-Хлорциклогексил)-4-хлор-2-бутен-1-он(17з).

Брутто-формула:

$C_{10}H_{14}Cl_2O$. Найд.(%): C 54.21, H 6.28, Cl 32.54. Выч.(%): C 54.30, H 6.33, Cl 32.13.

Таблица 3.4.2. Номенклатура и некоторые характеристики соединений 17 и 18.

Соед и- ние	Название	R	R ¹	Ткип, $^{\circ}C$ (мм рт.ст)	n_D^{20}	d_4^{20}	Выход, %
17е	1-циклогексил-4-хлор-2-бутен-1-он	ц- C_6H_{11}	H	112-115 (3)	1.496 0	1.076 4	65
17ж	1-(1-хлорцикlopентил)-4-хлор-2-бутен-1-он	1-Cl-ц- C_5H_8	H	118-121 (10)	1.510 0	1.211 8	60
17з	1-(1-хлорциклогексил)-4-хлор-2-бутен-1-он	1-Cl-ц- C_6H_{10}	H	139-140 (5)	1.524 0	1.210 3	61
17и	1-(4-хлорциклогексил)-4-хлор-2-бутен-1-он	4-Cl-ц- C_6H_{10}	H	135-137 (5)	1.521 5	1.208 6	63
17к	1-(1,4-дихлорциклогексил)-4-хлор-2-бутен-1-он	1,4-Cl ₂ -ц- C_6H_9	H	150-154 (5)	1.530 5	1.319 3	68
18е	1-циклогексил-3-метил-4-хлор-2-бутен-1-он	ц- C_6H_{11}	CH ₃	120-122 (5)	1.489 0	1.062 3	68
18ж	1-(1-хлорцикlopентил)-3-метил-4-хлор-2-бутен-1-	1-Cl-ц- C_5H_8	CH ₃	126-130 (8)	1.506 0	1.208 2	66

	-ОН						
18з	1-(1-хлорциклогексил)-3-метил-4-хлор-2-бутен-1-он	1-Cl-ц- C ₆ H ₁₀	CH ₃	152-154 (10)	1.521 2	1.207 4	65
18и	1-(4-хлорциклогексил)-3-метил-4-хлор-2-бутен-1-он	4-Cl-ц- C ₆ H ₁₀	CH ₃	149-151 (10)	1.520 6	1.206 3	63
18к	1-(1,4-дихлорциклогексил)-3-метил-4-хлор-2-бутен-1-он	1,4- Cl ₂ -ц- C ₆ H ₉	CH ₃	156-160 (6)	1.529 5	1.308 4	66

4-Дихлорциклогексил)-4-хлор-2-бутен-1-он(17к). Брутто-формула: C₁₀H₁₃Cl₃O. Найд (%) : С 47.21, Н 5.14, Cl 41.26. Выч. (%): С 46.97, Н 5.09, Cl 41.68.

1-Циклогексил-3-метил-4-хлор-2-бутен-1-он(18е). Брутто-формула: C₁₁H₁₇ClO. Найд (%) : С 65.78, Н 8.54, Cl 17.64. Выч. (%): С 65.83, Н 8.48, Cl 17.71.

1-(4-Хлорциклогексил)-3-метил-4-хлор-2-бутен-1-он(18и). Брутто-формула: C₁₁H₁₆Cl₂O. Найд. (%): С 56.28, Н 6.76, Cl 30.09. Выч. (%): С 56.17, Н 6.81, Cl 30.21.

1-(1,4-Дихлорциклогексил)-3-метил-4-хлор-2-бутен-1-он(18к). Брутто-формула: C₁₁H₁₅Cl₃O. Найд. (%): С 49.28, Н 5.71, Cl 39.12. Выч. (%): С 48.98, Н 5.56, Cl 39.52.

3.4.3. Синтез 1-циклоалкил-3,4-дихлор-2-бутен-1-онов (30е,з,и).

К суспензии 14.7г (0,11 моль) хлористого алюминия в 70 мл дихлорэтана, охлажденной до -15°C, при перемешивании по каплям прибавляют 0.1 моль хлорангидрида циклоалканкарбоновой кислоты (1е,з,и). Затем температуру поднимают до +20°C и по каплям добавляют 13.3г (0.12 моль) 2,3-дихлопропена. При этом происходит бурное выделение хлористого водорода. Реакционную массу еще 0.5 часа перемешивают при температуре +20 ÷ +25°C до прекращения выделения хлористого водорода и выливают на лед, подкисленной HCl. Органический слой отделяют, водный экстрагируют эфиром (2 x 100 мл), объединенные органические экстракты промывают водой, 5% раствором NaHCO₃ и сушат над CaCl₂. Растворители отгоняют, а остаток перегоняют и получают 1-R-3,4-дихлор-2-бутен-1-оны (30е,з,и).

1-Циклоалкил-3,4-дихлор-2-бутен-1-он (30е). Ткип. 125-127 °C/1 мм; n_D^{20} 1.5065; d_4^{20} 1.1724. Выход 78%. ИК спектр (см^{-1}): 3118,3075(ν_{CH}); 1730,1705,1684 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1618 ($\nu_{\text{C=C}}$). ЯМР ¹H спектр (δ , м.д.): 0.9-2.2 м (10 Н, цикл); 2.62 м (1Н, цикл); 4.72 уш.с. (2Н, -CH₂-Cl); 6.53 уш.с. (1Н, -CH=).

1-(1-хлорциклогексил)-3,4-дихлор-2-бутен-1-он (30з). Ткип. 170-174 °C/5мм; n_D^{20} 1.5245; d_4^{20} 1.2877. Выход 72%. ИК спектр (см^{-1}): 3110,3070 (ν_{CH}); 1725,1700,1680 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1616($\nu_{\text{C=C}}$). ЯМР ¹H спектр (δ , м.д.): 1.0-2.1 м (10 Н, цикл); 4.74 уш.с. (2Н, -CH₂Cl); 6.60 уш.с. (1Н, -CH=).

1-(4-хлорциклогексил)-3,4-дихлор-2-бутен-1-он (30и). Ткип. 161-163 °C/2мм; n_D^{20} 1.5234, d_4^{20} 1.2864. Выход 83%. ИК спектр (см^{-1}): 3110,3080 (ν_{CH}); 1734,1702,1691 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1610 ($\nu_{\text{C=C}}$). ЯМР ¹H спектр (δ , м.д.): 1.2-2.1 м (8Н, цикл); 2.66 м (1Н, >CH-цикл); 4.04 м (1Н, >CHCl); 4.75 уш.с.(2Н, -CH₂Cl); 6.70 уш.с. (1Н, -CH=).

3.5. Получение 3-, 1,3-, 3,5- и 1,3,5-производных пиразола

3.5.1. Синтез 1-R-2,3-дихлор-1-пропанонов (3а-к) и 1-R-2,3-дихлор-1-бутанонов (5а,б,е,з,и).

Получение 3,4-дихлор-2-бутанона (3а). 7 г (0.1 моль)

свежеперегнанного 3-бутен-2-она (2а) и 20 мл CCl₄ помещали в хлоратор и охлаждали до температуры 0 ÷ -5°C. Через хлоратор пропускали слабый ток хлора, полученный взаимодействием концентрированной соляной кислоты с KMnO₄. Обычно в конце реакции поглощение хлора резко уменьшается и появляется желтая окраска. Реакционную массу быстро обрабатывали 10% раствором гипосульфата натрия, промывали водой и высушивали над безводным Na₂SO₄. Растворители удаляли водоструйным насосом, а остаток перегоняли под вакуумом. Некоторые характеристики и выход 3,4-дихлор-2-бутанона (3а) приведены в таблице 3.5.1.

По вышеуказанному методу получены 1,2-дихлор-3-пентанон (3б), 1,2-дихлор-3-гексанон (3в), 4-метил-1,2-дихлор-3-пентанон (3г), 1-цикlopентил-2,3-дихлор-1-пропанон (3д), 1-циклогексил-2,3-дихлор-1-пропанон (3е), 1-(1-хлорцикlopентил)-2,3-дихлор-1-пропанон (3ж), 1-(1-хлорциклогексил)-2,3-дихлор-1-пропанон (3з), 1-(4-хлорциклогексил)-2,3-дихлорпропанон (3и), 1-(1,4-дихлорциклогексил)-2,3-дихлорпропанон (3к), 3,4-дихлор-2-пентанон (5а), 4,5-дихлор-3-гексанон (5б), 1-циклогексил-2,3-дихлор-1-бутанон (5е), 1-(1-хлорциклогексил)-2,3-дихлор-1-бутанон (5з) и 1-(4-хлорциклогексил)-2,3-дихлор-1-бутанон (5и), характеристики и выходы которых приведены в таблице 3.5.1.1.

Таблица 3.5.1.1. Характеристика соединений 3а-к и 5а,б,е,з,и

Соединение	R	T _{кип} , °C (мм рт.ст)	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	Выход, %
3а*	CH ₃	46-48 (10)	1.4625	1.2921	95
3б	C ₂ H ₅	64-66(10)	1.4610	1.2262	96
3в	C ₃ H ₇	76-78 (8)	1.4601	1.1771	92

3 _Г	i-C ₃ H ₇	73-74 (7)	1.4585	1.1712	94
3 _Д	ц-C ₅ H ₉	128-130(10)	1.4895	1.1920	75
3 _Е	ц-C ₆ H ₁₁	135-137 (10)	1.4920	1.1899	80
3 _Ж	1-Cl-ц-C ₅ H ₈	120-122 (3)	1.5060	1.3120	72
3 _З	1-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	148-152 (5)	1.5120	1.3090	74
3 _И	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	146-150 (5)	1.5100	1.2822	75
3 _К	1,4-Cl ₂ -ц-C ₆ H ₉	162-165 (5)	1.5225	1.3824	70
5 _А	CH ₃	74-76 (20)	1.4680	1.2117	81
5 _Б	C ₂ H ₅	90-92 (20)	1.4664	1.1885	76
5 _Е	ц-C ₆ H ₁₁	140-142 (10)	1.4895	1.1513	82
5 _З	1-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	155-158 (5)	1.5095	1.2690	80
5 _И	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	152-155 (5)	1.5080	1.2675	85

*Литературные данные [119, с. 162-163]: Т_{кип.}= 57(14); n_D¹⁸ = 1.4628;

$$d_4^{18}=1.2930$$

Элементный анализ некоторых дихлоркетонов 3 и 5 показаны в таблице 3.5.1.2.

Таблица 3.5.1.2. Элементный анализ дихлоркетонов 3_{а,в,е,и,к} и 5_{а,е,и}.

Соеди- нение	Брутто- формула	C, %		H, %		Cl, %	
		Найд.	Выч.	Найд.	Выч.	Найд.	Выч.
3 _а	C ₄ H ₆ Cl ₂ O	34.01	34.04	4.22	4.26	50.29	50.35
3 _в	C ₆ H ₁₀ Cl ₂ O	42.55	46.60	5.96	5.92	42.08	42.11
3 _е	C ₉ H ₁₄ Cl ₂ O	51.56	51.67	6.58	6.70	34.11	33.97
3 _и	C ₉ H ₁₃ Cl ₃ O	44.21	44.35	5.28	5.34	43.92	43.74
3 _к	C ₉ H ₁₂ Cl ₄ O	38.71	38.85	4.36	4.32	51.20	51.08
5 _а	C ₅ H ₈ Cl ₂ O	38.60	38.71	5.09	5.16	46.01	45.81
5 _е	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ O	53.72	53.81	7.11	7.17	31.98	31.84
5 _и	C ₁₀ H ₁₅ Cl ₃ O	46.49	46.60	5.78	5.83	41.51	41.36

3.5.2. Получение 3- и 1,3-производных пиразола (6а-г,е,з-к; 7а,б,е,з-к). 3-Циклогексилипиразол (6е).

К раствору 0.33моля гидразингидрата в 100 мл этанола при 0 \div -5°C прибавляли по каплям 20.9 г (0.1моль) 1-циклогексил-2,3-дихлор-1-пропанона (3е) растворенного в 30 мл этанола, перемешивали 4-5 часов при температуре +70 \div +75°C, охлаждали, перегоняли основную часть этанола, добавляли 200 мл воды, экстрагировали эфиром (2 x 100 мл) и хлористым метиленом (2 x 50 мл). Объединённые экстракты промывали водой и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворители отгоняли, а остаток перегоняли в вакууме в токе азота и получили пиразол (6е) (таблица 3.5.2).

По вышеуказанному методу получены 3-метилпиразол (6а), 3-этилпиразол (6б), 3-пропилпиразол (6в), 3-изопроилпиразол (6г), 3-(1-хлорциклогексил) пиразол (6з), 3-(4-хлорциклогексил) пиразол (6и) и 3-(1,4-дихлорциклогексил) пиразол (6к), характеристики и выходы которых приведены в таблице 3.5.2.

ИК спектры (см⁻¹): **6а** - 3035, 3120 (ν_{CH}), 3208 (ν_{NH}), 1575 ($\nu_{\text{C}=\text{C},\text{C}=\text{C}}$), 828 (δ_{CH}). **6в** - 3046, 3064, 3110 (ν_{CH}), 3212 (ν_{NH}), 1586 ($\nu_{\text{C}=\text{C},\text{C}=\text{C}}$), 830 (δ_{CH}). **6е** - 3038, 3129 (ν_{CH}), 3206 (ν_{NH}), 1582 ($\nu_{\text{C}=\text{C},\text{C}=\text{C}}$), 835 (δ_{CH}). **6и** - 3042, 3064, 3117 (ν_{CH}), 3214 (ν_{NH}), 1592 ($\nu_{\text{C}=\text{C},\text{C}=\text{C}}$), 828 (δ_{CH}).

ЯМР ¹Н спектры (δ, м.д.): **6а** - 5.79 м (1H, C⁴-Н цикл), 5.4 д (1H, C⁵-Н цикл, J=3 Гц), 7.3 уш.с. (1H, NH цикл). **6в** - 5.81 м (1H, C⁴-Н цикл), 6.6 д (1H, C⁵-Н цикл, J=2,9 Гц), 7.32 уш.с. (1H, NH цикл). **6е** - 5.76 м (1H, C⁴-Н цикл), 6.57 д (1H, C⁵-Н цикл, J=2,7 Гц), 7.34 уш.с. (1H, NH цикл).

1-Фенил-3-циклогексилипиразол (7е). К раствору 17.3 г (0.16 моль) фенилгидразина в 50 мл толуола при комнатной температуре перемешивании прибавляли 10.5 г (0.05 моль) 1-циклогексил-2,3-дихлор-1-пропанона (3е), растворенного в 10 мл толуола, нагревали при +85 \div +90°C в течение 5-6 часов, охлаждали, промывали водой, смешивали с эфирными вытяжками (2×100 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворители отгоняли, а остаток перегоняли в вакууме в токе азота и получили 7е (таблица 3.5.2.).

Таблица 3.5.2. Характеристики и выходы пиразолов 6а-г,е,з-к; 7а,б,е,з-к

Соеди -нение	R	R ¹	R ²	T _{кип} , ⁰ C (мм рт.ст.)	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	Вых од, %
6а	CH ₃	H	H	123-125(50)	1.4940	1.0196	64
6б	C ₂ H ₅	H	H	135-137(50)	1.4935	0.9827	67
6в	C ₃ H ₇	H	H	118-120(20)	1.4880	0.9705	71
6г	i-C ₃ H ₇	H	H	114-116 (20)	1.4865	0.9683	72
6е	ц-C ₆ H ₁₁	H	H	135-137(5)	1.4920	0.9793	63
6з	1-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	H	150-152(5)	1.5165	1.1128	60
6и	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	H	148-151(5)	1.5150	1.1146	62
6к	1,4-Cl ₂ -ц-C ₆ H ₉	H	H	155-158(3)	1.5270	1.2041	59
7а	CH ₃	H	C ₆ H ₅	126-128(10)	1.5755	1.0971	62
7б	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	133-135(10)	1.5745	1.0612	64
7е	ц-C ₆ H ₁₁	H	C ₆ H ₅	180-183 (5)	1.5748	1.0569	61
7з	1-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	C ₆ H ₅	185-188(5)	1.5824	1.1494	60
7и	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	C ₆ H ₅	183-186(3)	1.5803	1.1468	64
7к	1,4-Cl ₂ -ц-C ₆ H ₉	H	C ₆ H ₅	196-198(3)	1.5915	1.2389	58

По методу синтеза 7е получены 1-фенил-3-метилпиразол (7а), 1-фенил-3- этилпиразол (7б), 1-фенил-3-(1-хлорциклогексил) пиразол (7з), 1-фенил-3-(4- хлорциклогексил)пиразол (7и) и 1-фенил-3-(1,4-дихлорциклогексил)пиразол (7к), некоторые характеристики и выходы которых приведены в таблице 3.5.2.

ИК спектры (см⁻¹): 7а - 3047,3076,3122 (ν_{CH}), 1508,1600 (ν_{C=C} бензольного кольца), 1552 (ν_{C=C,C=N}), 831 (δ_{CH}). 7е - 3060,3080,3127 (ν_{CH}), 1509,1602 (ν_{C=C} бензольного кольца), 1535 (ν_{C=C,C=N}), 951,846,759 (δ_{CH}).

ЯМР ¹Н спектры (δ, м.д.): 7а - 6.1 д (1H, C⁴-H цикл, J=3.0 Гц), 6.82 с (1H, C⁵-H цикл), 7.6 м (5H, C₆H₅). 7е - 6.12 д (1H, C⁴-H цикл, J = 2.9 Гц), 6.94 с (1H, C⁵-H цикл), 7.4 м (5 H, C₆H₅).

3.5.3. Синтез 3,5- и 1,3,5-производных пиразола (8а,б,е,з,и; 9а,б,е,з,и).

Получение 3,5-диметилпиразола (8а). К раствору 0.33 моль гидразингидрата в 100 мл метанола при 0 \div -5°C прибавляли по каплям 15.5 г (0.1 моль) 3,4-дихлорпентан-2-она (5а), растворенного в 30 мл метанола, перемешивали 4 - 5 часов при +60 \div +65°C, охлаждали, перегоняли основную часть метанола, добавляли 200 мл воды, экстрагировали эфиром (2 \times 50 мл). Объединенные экстракты промывали водой и сушат над безводным Na₂SO₄. Растворители отгоняли, а остаток перегоняли в вакууме в токе азота, характеристики полученного 3,5-деметилпиразола приведены в таблице 3.5.3.

По методу синтеза 8а были получены 3-этил-5-метилпиразол (8б), 3-циклогексил-5-метилпиразол (8е), 3-(1-хлорциклогексил)-5-метилпиразол (8з) и 3-(4-хлорциклогексил)-5-метилпиразол (8и), характеристики которых приведены в таблице 3.5.3.

ИК спектры(см⁻¹): 8а - 3050,3078,3130 (ν_{CH}), 3201 (ν_{NH}), 1584 ($\nu_{\text{C}=\text{C},\text{C}=\text{N}}$), 836 (δ_{CH}). 8е - 3032,3054,3120 (ν_{CH}), 3212 (ν_{NH}), 1560 ($\nu_{\text{C}=\text{C},\text{C}=\text{N}}$), 834 (δ_{CH}).

ЯМР ¹H спектры (δ, м.д.): 8б - 2.16 с (3H, C⁵-CH₃), 5.84 с (1H, C⁴-Н цикл), 7.32 уш. с (1H, NH цикл). 8е - 2.17 с (3H, C⁵-CH₃), 5.86 с (1H, C⁴-Н цикл), 7.38 уш.с. (1H, NH цикл).

Таблица 3.5.3. Характеристики и выходы пиразолов 8а,б,е,з,и; 9а,б,е,з,и

Соед и- нение	R	R ¹	R ²	T _{кип} ,°C (мм рт.ст.)	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	Выход, %
8а	CH ₃	CH ₃	H	130- 132(50)	1.4915	0.9801	70
8б	C ₂ H ₅	CH ₃	H	139- 141(50)	1.4908	0.9698	73
8е	ц-C ₆ H ₁₁	CH ₃	H	143-145(5)	1.4905	0.9784	69
8з	1-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	CH ₃	H	163-165(5)	1.5178	1.0751	62
8и	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	CH ₃	H	160-162(5)	1.5165	1.0742	65

9а	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	124-126(3)	1.5736	1.0854	69
9б	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	137-139(3)	1.5714	1.0593	72
9е	ц-C ₆ H ₁₁	CH ₃	C ₆ H ₅	194-196(5)	1.5725	1.0521	68
9з	1-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	CH ₃	C ₆ H ₅	215-217(3)	1.5805	1.1406	60
9и	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	CH ₃	C ₆ H ₅	210-213 (3)	1.5795	1.1398	65

Получение 1-фенил-3,5-диметилпиразола (9а). К раствору 18.4 г (0.17 моль) фенилгидразина в 50 мл толуола при комнатной температуре перемешиванием прибавляли 7.8 г (0.05 моль) 3,4-дихлор-2-пентанона (5а), растворенного в 20 мл толуола, нагревали при +80 ÷ +90 °С в течение 5 - 6 часов, охлаждали, промывали водой, смешивали с эфирными вытяжками (2×100) и сушат над безводным Na₂SO₄. Растворители отгоняли, а остаток перегоняли в вакууме в токе азота, характеристики полученного 1-фенил-3,5-диметилпиразола (9а) показаны в таблице 3.5.3.

По методу синтеза 9а были получены 1-фенил-3-этил-5-метилпиразол (9б), 1-фенил-3-циклогексил-5-метилпиразол (9е), 1-фенил-3- (1-хлорциклогексил)-5-метилпиразол (9з) и 1-фенил-3-(4-хлорциклогексил)-5-метилпиразол (9и), характеристики и выходы которых приведены в таблице 3.5.3.

ИК спектры(см⁻¹): 9а -3045,3075,3120 (ν_{CH}), 1508,1603 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$ бензольного кольца), 1550 ($\nu_{\text{C}=\text{C},\text{C}=\text{N}}$), 834 (δ_{CH}). 9е - 3056,3084,3118 (ν_{CH}), 1510,1605 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$ бензольного кольца), 1542 ($\nu_{\text{C}=\text{C},\text{C}=\text{N}}$), 951,832,761(δ_{CH}).

ЯМР ¹Н спектры (δ, м.д.): 9б - 2.16 с (3H, C⁵-CH₃), 6.17 с (1H, C⁴-H цикл), 7.7 м (5H, C₆H₅). 9е - 2.18 с (3H, C⁵-CH₃), 6.21 с (1H, C⁴-H цикл), 7.64 м (5H, C₆H₅).

3.6. Получение и гетероциклизация 1-циклоалкил-3-Н(CH₃)-4-диалкиламино-2-бутен-1-онов в производные пиразолина и пиразола

3.6.1. Получение 1-циклоалкил-3Н(CH₃)-4-диалкиламино-2-бутен-1-онов (19е,з,и; 20е,з,и; 21е,и; 22е,и).

1-Циклогексил-4-диметиламино-2-бутен-1-он (19е). К 0.5 молью 38% водного раствора диметиламина при -15 ÷ -20°C по каплям прибавляют 0.1 моля дихлоркетона 11е (или хлоркетона 17е) растворенного в 100 мл эфира, перемешивают в течение 6-8 часов при 25-30°C. Реакционную смесь охлаждают, органический слой отделяют, двукратно промывают насыщенным раствором соды, водой и сушат безводным MgSO₄. Растворители отгоняют, остаток перегоняют в токе азота и получают аминокетоны 19е (таблица 3.6.1.)

По методу синтеза 19е были получены 1-(1-циклогексил)-4-диметиламино-2-бутен-1-он (19з), 1-(4-хлорциклогексил)-4-диметиламино-2-бутен-1-он (19и), а также из дихлоркетонов 12е,и (или хлоркетонов 18е,и) и 38%-ого диметиламина были синтезированы 1-циклогексил-3-метил-4-диметиламино-2-бутен-1-он (21е) и 1-(4-хлорциклогексил)-3-метил-4-диметиламино-2-бутен-1-он (21и), характеристики и выходы которых приведены в таблице 3.6.1.

1-Циклогексил-4-диэтиламино-2-бутен-1-он (20е). К смеси 0.33 моль диэтиламина (0.22 моль при взятии 17 е) в 100 мл эфира при перемешивании по каплям прибавляют 0.1 моля дихлоркетона 11е (или хлоркетона 17е) растворенного в 50 мл эфира при -15 ÷ -20°C. Реакционную массу перемешивают в течение 5 - 6 часов при 35°C, охлаждают и обрабатывают как указано в методике получения 19е и перегонкой в токе азота получают аминокетон 20е (таблица 3.6.1.).

По вышеуказанному методу были получены: 1-(1-хлорциклогексил)-4-диэтиламино-2-бутен-1-он (20з), 1-(4-хлорциклогексил)-4-диэтиламино-2-бутен-1-он (20и), 1-циклогексил-3-метил-4-диэтиламино-2-бутен-1-он (22е) и 1-(4-хлорциклогексил)-3-метил-4-диэтиламино-2-бутен-1-он(22и), характеристики и выходы которых приведены в таблице 3.6.1.

Таблица 3.6.1. Характеристики и выходы 1-циклоалкил-3-Н(CH₃)-4-диалкиламино-2-бутен-1-онов (19е,з,и; 20е,з,и; 21е,и; 22е,и)

Соединение	R	R ¹	R ²	T кип, °C (мм рт.ст.)	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	Выход, %
19е	ц-C ₆ H ₁₁	H	CH ₃	121-123 (6)	1.4923	0.9693	64
19з	1-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	CH ₃	136-138 (5)	1.5150	1.1086	54
19и	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	CH ₃	134-136 (5)	1.5148	1.1084	56
20е	ц-C ₆ H ₁₁	H	C ₂ H ₅	122-123 (3)	1.4993	0.9613	70
20з	1-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	C ₂ H ₅	141-143 (4)	1.5215	1.1064	72
20и	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	C ₂ H ₅	138-140 (4)	1.5210	1.1062	75
21е	ц-C ₆ H ₁₁	CH ₃	CH ₃	115-117 (2)	1.4852	0.9583	57
21и	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	CH ₃	CH ₃	127-129 (2)	1.5087	1.0118	52
22е	ц-C ₆ H ₁₁	CH ₃	C ₂ H ₅	128-130 (4)	1.4846	0.9504	53
22и	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	CH ₃	C ₂ H ₅	142-144 (3)	1.5160	1.0026	56

ИК спектры соединений 19-22 показаны в таблице 2.5.1 (см. глава 2).

ЯМР ¹Н спектры (δ, м.д.). **19е:** 1.0-2.1 м (10 Н, CH₂цикл), 2.18 с [6Н, N(CH₃)₂], 2.94 м (1Н, >CH-CO), 3.06 д (2Н, -CH₂N<, J=6.9), 6.18 д (2Н, COCH=CH, J=16.5). **19з:** 1.1-2.0 м (10Н, CH₂цикл), 2.20с [6Н, –N(CH₃)₂], 3.08 д (2Н, -CH₂N<], 6.20 д (2Н, COCH=CH); **20е:** 1.0-2.2 м (10 Н, CH₂цикл), 2.48 м [4Н, -N(CH₂)₂], 3.11 д (2Н,-CH₂N<), 6.28 д (2Н, COCH=CH); **20и:** 1.2-2.2 м (9Н, цикл), 2.45 м [4Н, -N(CH₂)₂], 2.96 м (1Н, >CH-CO), 3.10 д (2Н, -CH₂N<), 4.08 м (1 Н, >CHCl цикл), 6.26 д (2Н, COCH=CH); **21е:** 1.1-2.2 м (10Н, цикл), 2.04 с (3Н, =C-CH₃), 2.19 с [6Н, –N(CH₃)₂], 2.92 м (1Н, >CH-CO), 3.08 д (2Н, -CH₂N <), 6.11 с (1Н, COCH=); **22е:** 0.9-2.0 м (10Н, цикл), 2.06 с (3Н, =C-CH₃), 2.48 м [4Н, -N(CH₂)₂], 2.94 м (1Н, >CHCO), 3.12 д (2Н, -CH₂N<), 6.26 с (1Н, COCH=).

3.6.2. Синтез 3-циклоалкил-5-Н(CH₃)-5-диалкиламинометилпиразо-линов (23е,з,и; 24е,з,и; 25е,и; 26е,и).

3-Циклогексил-5-диметиламинометилпиразолин (23е). К раствору 0.12 моля гидразингидрата в 100 мл эфира по каплям добавляют 0.1 моля 1-циклогексил-4-диметиламино-2-бутен-1-она (19е) в 50 мл эфира при 0 \div -5°C. Реакционную массу перемешивают 2 - 4 часов при температуре +30 \div +35°C, охлаждают, промывают водой, водный слой экстрагируют эфиром, эфирные вытяжки объединяют с органическим слоем, сушат Na₂SO₄, отгоняют эфир, остаток перегоняют в вакууме в токе азота и получают 3-циклогексил-5-диметиламинометилпиразолина (23е), характеристики которого показаны в таблице 3.6.2.

По методу синтеза 23е были получены 3-(1-хлорциклогексил)-5-диметиламинометилпиразолин (23з), 3-(4-хлорциклогексил)-5-диметиламинометилпиразолин (23и), 3-циклогексил-5-диэтиламинопиразолин (24е), 3-(1-хлорциклогексил)-5-диэтиламинометилпиразолин (24з), 3-(4-хлорциклогексил)-5-диэтиламинометилпиразолин (24и), 3-циклогексил-5-метил-5-диметиламино-пиразолин (25е), 3-(4-хлорциклогексил)-5-метил-5-диметиламино-метилпиразолин (25и), 3-циклогексил-5-метил-5-диэтиламинометилпиразолин (26е) и 3-(4-хлорциклогексил)-5-метил-5-диэтиламинопиразолин (26и), характеристики и выходы которых приведены в таблице 3.6.2.

Таблица 3.6.2. Характеристики и выходы пиразолинов 23е,з,и; 24е,з,и;25е,и;26е,и

Соединение	R	R ¹	R ²	T _{кип} , °C (мм рт.ст.)	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	Выход, %
23е	ц-C ₆ H ₁₁	H	CH ₃	131-133 (3)	1.4910	0.9683	70
23з	1-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	CH ₃	147-149 (5)	1.5170	1.1084	65
23и	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	CH ₃	145-147 (5)	1.5165	1.1082	64
24е	ц-C ₆ H ₁₁	H	C ₂ H ₅	156-160(5)	1.5180	0.9678	73
24з	1-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	C ₂ H ₅	173-174 (3)	1.5410	1.0996	60

24и	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	C ₂ H ₅	171-173 (3)	1.5405	1.0994	61
25е	ц-C ₆ H ₁₁	CH ₃	CH ₃	141-143 (3)	1.4900	0.9624	56
25и	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	CH ₃	CH ₃	164-166 (4)	1.5140	1.1063	62
26и	ц-C ₆ H ₁₁	CH ₃	C ₂ H ₅	168-170 (4)	1.5150	0.9609	59
26е	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	CH ₃	C ₂ H ₅	180-182 (2)	1.5390	1.0911	54

TCX (вещество, R_f): **23е**, 0.82; **23з**, 0.74; **23и**, 0.76; **24е**, 0.78; **24з**, 0.70; **24и**, 0.72; **25е**, 0.68; **25и**, 0.66; **26е**, 0.69. **26и** 0.67. Элюент - хлороформ: ацетон: гексан - 1:1:3.

ИК спектры (см⁻¹). **23е**: 3296 (ν_{NH}, цикл), 1631 (ν_{C=N} цикл); **23и**: 3320 (ν_{NH}, цикл), 1638 (ν_{C=N} цикл); **24е**: 3298 (ν_{NH}, цикл), 1628 (ν_{C=N} цикл); **24и**: 3310 (ν_{NH}, цикл), 1636 (ν_{C=N} цикл); **25е**: 3293 (ν_{NH}, цикл), 1624 (ν_{C=N} цикл); **25и**: (ν_{NH}, цикл), 1630 (ν_{C=N} цикл); **26е**: 3294 (ν_{NH}, цикл), 1624 (ν_{NH}, цикл); **26и**: 3316 (ν_{NH}, цикл), 1628 (ν_{C=N} цикл).

ЯМР ¹Н спектры (δ, м.д.). **23е**: 2.16 с (2 H, CH₂ цикл), 3.84 м (1H, CH цикл), 5.61 уш.с (1H, NH цикл); **23и**: 2.17 с (2H, цикл), 3.86 м (H, CH цикл), 5.64 уш.с (1H, NH цикл); **24е**: 2.18 с (2H, CH₂ цикл), 3.86 м (1H, CH цикл), 5.64 уш.с (1H, NH цикл); **25е**: 1.09 с (3H, C⁵-CH₃), 2.14 с (2H, CH₂ цикл), 5.6 уш.с. (1H, NH цикл); **26е**: 1.1 с (3H, C⁵-CH₃), 2.15 с (2H, CH₂ цикл), 5.5 уш.с. (1H, NH цикл).

3.6.3. Получение 3-циклогексил-5-диалкиламинометилпиразолов (27е,28е).

3-Циклогексил-5-диметиламинометилпиразол(27е). Смесь эквимолярных количеств пиразолина 23е и порошкообразной серы в п-ксилоле при перемешивании нагревают в вытяжном шкафу до энергичного выделения сероводорода, что достигается при 120 – 130°C. Реакционную массу перемешивают до полного прекращения выделения H₂S, после чего подвергают ее вакуумной перегонке в токе азота и получают пиразол **27е**: Ткип.190-192°/6 мм, n_D²⁰ 1.5310, d₄²⁰ 0.9511, выход 68%. TCX: R_f 0.57 (элюент - CH₃OH: 25% водный NH₃ – 4:1).

3-Циклогексил-5-диэтиламинометилпиразол(28е). По вышеуказанному методу был получен пиразол **28е**: Ткип. 191-193°C/4 мм, n_D^{20} 1.5320, d_4^{20} 1.0093. выход 64%. ТСХ: R_f 0.68 (элюент – $\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} = 3 : 1$).

3.7. Гетероциклизация 1-циклоалкил-3,4-дихлор-2-бутен-1-онов (30е,з,и) в 3,5- и 1,3,5-производные пиразола

3.7.1. Получение 1-циклоалкил-3,4-бис(диалкиламино)-2-бутен-1-онов (31е,з,и; 32 е,з,и).

1-Циклогексил-3,4-бис(диметиламино)-2-бутен-1-он (31е). К смеси 0.5 моля 33% водного раствора диметиламина и 50 мл эфира при температуре -15 ÷ -20°C по каплям прибавляют 22.1 г (0.1 моль) 1-циклогексил-3,4-дихлор-2-бутен-1-она (30е) в 50 мл эфира, после чего дают смеси нагреться до комнатной температуры и затем кипятят 4 - 5 часов. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 100 мл воды, органический слой отделяют, объединяют с эфирными вытяжками, промывают водой и сушат над Na_2SO_4 . Эфир отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме в токе азота с получением бис-диметиламинкетона 31е:

Ткип. 158-162°C/4мм, n_D^{20} 1.5350, d_4^{20} 1.0223. Выход 65%.

Элементный анализ: Брутто-формула – $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ON}_2$. Найд. (%): N 9.6, выч. 9.79.

По вышеуказанному методу получены бис-диметиламинокетоны 31з,и.

1-(1-Хлорциклогексил)-3,4-бис(диметиламино)-2-бутен-1-он(31з):

Ткип. 164-166°C/4мм, n_D^{20} 1.5390, d_4^{20} 1.1674. Выход 60%.

1-(4-Хлорциклогексил)-3,4-бис-(диметиламино)-2-бутен-1-он(31и):

Ткип. 168-170°C/5мм, n_D^{20} 1.5370, d_4^{20} 1.1639. Выход: 62%.

Элементный анализ: Брутто-формула – $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ON}_2\text{Cl}$. Найд. (%): N 8.66, Cl 11.16, выч.(%): N 8.74; Cl 11.08.

1-Циклогексил-3,4-бис(диэтиламино)-2-бутен-1-он (32е). К раствору 30г (0.41 моль) диэтиламина в 70 мл эфира при температуре -15 ÷ -20°C и интенсивном перемешивании по каплям прибавляют 22.1г (0.1моль) 1-циклогексил-3,4-дихлор-2-бутен-1-она (30е) в 50 мл эфира, после чего дают

смеси нагреться до комнатной температуры и затем кипятят в течение 4 - 5 часов. Реакционную смесь охлаждают, обрабатывают по методу синтеза бисдиметиламинкетона 31е и перегонкой в токе азота получают бисдиэтиламинкетон 32е, который кристаллизуется. Перекристаллизацией из раствора бензол: гексан (2:1) получают 1-циклогексил-3,4-бис(диэтиламино)-2-бутен-1-она (32е) с выходом 85 %. Тпл. 184-185°C.

По методу синтеза бис-диэтиламинокетона 32е получены бисдиэтиламинокетоны 32з,и.

1-(1-Хлорциклогексил)-3,4-бис(диэтиламино)-2-бутен-1-он(32з): Ткип. 170-172°C/2мм, n_D^{20} 1.5260, d_4^{20} 1.1070. Выход: 80%.

1-(4-Хлорциклогексил)-3,4-бис(диэтиламино)-2-бутен-1-он(32и): Тпл. 176-179°C (бензол: гептан-2:1). Выход: 82%.

3.7.2. Синтез пиразолов 27е,з,и; 28е,з,и; 33е,з,и и 34е,з,и.

3-Циклогексил-5-(диметиламинометил) пиразол (27е). К раствору 0.12 моля гидразингидрата в 50 мл метанола при комнатной температуре и перемешивании прибавляют 0.1 моля диаминкетона 31е в 30 мл CH_3OH , перемешивают в течение 3-4 часов при температуре +60 ÷ +65°C, охлаждают, перегоняют основную часть метанола, добавляют 200 мл воды и экстрагируют эфиром (2 x 100 мл) или хлористым метиленом (2 x 50 мл). Объединенные экстракты промывают водой и сушат Na_2SO_4 . Растворители отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме в токе азота с получением 27е (таблица 3.7.2.).

По этой же методике получены пиразолы 27з,и; 28е,з,и, характеристики и название которых приведены в таблице 3.7.2.

Общая методика получения 1-фенил-3-циклоалкил-5-(диалкиаминометил) пиразолов 33е,з,и; 34е,з,и.

По методике синтеза пиразола 27е из 0.12 моля фенилгидразина и 0.1 моля диаминокетонов 31е,з,и (или 32е,з,и) в метаноле получены пиразолы 33е,з,и (или 34е,з,и), характеристики и название которых приведены в таблице 3.7.2.

TCX (вещество, R_f, элюент): **27e**, 0.64, 1; **27з**, 0.54, 1; **27и**, 0.56, 1; **28е**, 0.68, 2; **28и**, 0.58, 2; **33е**, 0.62, 1; **33и**, 0.56, 1; **34е**, 0.65, 1; **34и**, 0.58, 1.

Элюент: 1 - метанол:25% водный аммиак – 4:1; 2-ацетон:метанол:диоксан-1:1:2.

ИК спектры (см⁻¹). **27е:** 3040 (ν_{CH} цикл), 3205 (ν_{NH} цикл), 1582 ($\nu_{\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N}}$), 830 (δ_{CH}); **27и:** 3048 (ν_{CN} цикл), 3209 (ν_{NH} цикл), 1580 ($\nu_{\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N}}$), 832 (δ_{CH}); **28е:** 3071 (ν_{CH} цикл), 3240 (ν_{NH} цикл), 1586 ($\nu_{\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N}}$), 824 (δ_{CH}); **28з:** 3090 (ν_{CH} цикл), 3230 (ν_{NH} цикл), 1590 ($\nu_{\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N}}$), 820 (δ_{CH}); **33е:** 3018, 3038, 3120 (ν_{CH}); 1502, 1598 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$ бензольного кольца), 1554 ($\nu_{\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N}}$ цикл); **33и:** 3020, 3042, 3130 (ν_{CH}), 1510, 1601 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$ бензольного кольца), 1560 ($\nu_{\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{C}}$ цикл); **34е:** 3005, 3034, 3090 (ν_{CH}), 1508, 1600 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$ бензольного кольца), 1552 ($\nu_{\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{C}}$ цикл).

Таблица 3.7.2. Номенклатура и некоторые характеристики пиразолов
27е, з, и; 28е, з, и; 33е, з, и; 34е, з, и.

Соединение	Название пиразолов	R	R ¹	R ²	Ткип, °C (мм рт.ст.)	n_D^{20}	d_4^{20}	Выход, %
27е	3-циклогексил-5-(диметиламино-метил)пиразол	ц-C ₆ H ₁₁	H	CH ₃	186-188(5)	1.5020	0.9580	75
27з	3-(1-хлорциклогексил)-5-(диметиламинометил)пиразол	1-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	CH ₃	192-194(4)	1.5240	1.0767	70
27и	3-(4-хлорциклогекс	4-Cl-ц-C ₆ H ₁₀	H	CH ₃	190-192 (4)	1.5220	1.0732	72

	ил)-5-(диметиламинометил)пиразол							
28е	3-циклогексил-5-(диэтиламинометил) пиразол	Ц – C ₆ H ₁₁	H	C ₂ H ₅	194-198 (5)	1.5310	0.9960	70
28з	3-(1-хлорциклогексил)-5-(диэтиламинометил) пиразол	1-C1-ц- C ₆ H ₁₀	H	C ₂ H ₅	196-198 (2)	1.5460	1.0959	65
28и	3-(4-хлорциклогексил)-5-(диэтиламинометил)пиразол	4-Cl-ц- C ₆ H ₁₀	H	C ₂ H ₅	195-197 (3)	1.5440	1.0926	68
33е	1-фенил-3-циклогексил-5-(диметиламинометил)пиразол	Ц – C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅	CH ₃	202-204 (2)	1.5750	1.0602	65
33з	1-фенил-3-(1-хлорциклогексил)-5-(диметиламинометил)пиразол	1-C1-ц- C ₆ H ₁₀	C ₆ H ₅	CH ₃	206-208 (2)	1.5780	1.1320	61
33и	1-фенил-3-(4-хлорциклогексил)-5-	4-Cl-ц- C ₆ H ₁₀	C ₆ H ₅	CH ₃	205-207 (2)	1.5770	1.1304	63

	(диметиламино метил)пиразол							
34е	1-фенил-3- циклогексил-5- (диэтиламином етил)пиразол	ц – C_6H_{11}	C_6H_5 5	C_2H_5	208-210 (2)	1.5805	1.0629	60
34з	1-фенил-3-(1- хлорциклогекс ил)-5- (диэтиламином етил)пиразол	1-C1-ц- C_6H_{10}	C_6H_5 5	C_2H_5	212-214 (2)	1.5870	1.1349	55
34и	1-фенил-3-(4- хлорциклогекс ил)-5- (диэтиламином етил)пиразол	4-Cl-ц- C_6H_{10}	C_6H_5 5	C_2H_5	210-212 (2)	1.5860	1.1338	58

ЯМР 1H спектры (δ, м.д.). **27е:** 5.83 с (1Н, C⁴-Н цикл), 7.38 уш.с (1Н, NH цикл); **27и:** 5.81 с (1Н, C⁴-Н цикл), 7.34 уш.с (1Н, NH цикл); **28е:** 5.84 с (1Н, C⁴-Н цикл), 7.36 уш. с (1Н, NH цикл); **33е:** 6.14 с (1Н, C⁴-Н цикл), 7.6 м (5Н, C₆H₅); **34е:** 6.21 (1Н, C⁴-Н цикл), 7.8 м (5Н, C₆H₅).

ВЫВОДЫ

1. На основе реакции электрофильного присоединения хлорангидридов алкан(циклоалкан)карбоновых кислот к этилену и пропилену были получены 1-алкил(циклоалкил)-2-пропен-1-оны и 1-алкил(циклоалкил)-2-бутен-1-оны. Хлорированием полученных ненасыщенных кетонов впервые синтезированы ряд соединений 1-алкил(циклоалкил)-2,3-дихлорпропанонов и 1-алкил(циклоалкил)-2,3-дихлор-1-бутанонов, которые являются весьма термическими устойчивыми соединениями.

2. Впервые нами из 1-алкил(циклоалкил)-2,3-дихлор-1-пропанонов и 1-алкил(циклоалкил)-2,3-дихлор-1-бутанонов действием гидразина и фенилгидразина были синтезированы 3-, 1,3- и 1,3,5-производные пиразола. Предложен наиболее вероятный механизм образования пиразольного цикла.

3. При реакции ХАЦАКК с 3-хлор- и 2-метил-3-хлорпропенами получены 1-циклоалкил-3-Н(CH₃)-3,4-дихлорбутаноны, которые в неочищенном виде в суперосновной среде (ДМФА+Na₂CO₃) дегидрохлорированием образуют 1-циклоалкил-3Н(CH₃)-4-хлор-2-бутен-1-оны. Установлено, что суперосновной среде атомы хлора находящихся в циклоалькильных радикалах не вступают в реакции дегидрохлорирования.

4. Выявлено, что 1-циклоалкил-3Н(CH₃)-3,4-дихлорбутаноны и 1-циклоалкил-3Н(CH₃)-4-хлор-2-бутен-1-оны с диметил- и диэтиламинами образуют 1-циклоалкил-3-Н(CH₃)-4-диметил(этил)амино-2-бутен-1-оны.

5. Впервые установлено, что синтезированные ненасыщенные диалкиламиноке-тоны с гидразингидратом образует 3-циклоалкил-5-Н(CH₃)-5-диал-киламино-тилпиразолины. Пиразолины, которые в положении С⁵ пиразольного цикла находится атом водорода с эквивалентным количеством элементарной серы по методу Грандберга-Коста превращаются в 3-циклоалкил-5-диалкил-аминометил-пиразолы. Предложен наиболее вероятный механизм образования пиразолинового цикла.

6. Показано, что при реакции ХАЦАКК с 2,3-дихлорпропеном наблюдается выделение HCl непосредственно в ходе реакции и образуются 1-циклоал-кил-3,4-бис-диалкиламино-2-бутен-1-оны.

7. Впервые установлено, что циклоалкилзамещенные ненасыщенные бис-ди-алкиламинокетоны с гидразингидратом и фенилгидразином образуют 3,5- и 1,3,5-производные пиразола. Предложен наиболее вероятный механизм гетероциклизации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Əhmədova, N.Y. 1,4-Dipirroliltsikloheksanların yeni sintezi // International Scientific Symposium “A flag once raised will never fall again!” dedicated to the 140th anniversary of the founder of the Azerbaijan Democratic Republic Mammad Amin Rasulzadeh. Proceedings Book, - Kars, Türkiye: - the 27th of January, - 2024, - p. 666-670.
2. Əhmədova, N.Y. N-Allil-2-tsiklo-alkil-4-H(CH₃)pirrolların yeni sintezi // Dedicated to the 100th Anniversary of the National Leader of Azerbaijan Heydar Aliyev. VII International scientific conference of Young Researchers. Proceedings, - Baku. BEU: - 2023, - 28-29 April, - p. 143-145.
3. Əhmədova, N.Y., Məmmədov E.İ. Pirroləvəzli etan və propan turşularının sintezi // Ümummilli lideri Heydər Əliyevin anadan olmasının 101 illiyinə həsr olunmuş “Müasir təbiət və iqtisad elmlərinin aktual problemləri” mövzusunda Beynəlxalq elmi konfransın materialları, II hissə, - Gəncə, GDU: - 2024, - 03-04 may, - s. 143-145.
4. Əhmədova, N.Y., Məmmədov, E.İ. 1,2- və 1,2,4- əvəzli pirrolların yeni sintezi // Pedaqoji Universitetin xəbərləri. Riyaziyyat və təbiət elmləri sepiyası, - Bakı: - 2023, C.71, №3, - s. 85-93.
5. Əhmədova, N.Y., Məmmədov, E.İ., Mehdiyeva, S.T. Tsikloalkiləvəzli xlorketonların etanolaminlə reaksiyası // Ümummilli lideri Heydər Əliyevin anadan olmasının 101 illiyinə həsr olunmuş “Müasir təbiət və iqtisad elmlərinin aktual problemləri” mövzusunda Beynəlxalq elmi konfransın materialları, II hissə, - Gəncə, GDU: - 2023, - 05- 06 may, - s. 237-239.

6. Məmmədov, E.İ., İsmayılova, S.Q., Zaidova, Q.Ə. Karbon turşuları xloranhidridlərinin 2,3-dixlorpropenə və 3-xlorpropinə elektrofil birləşmə reaksiyaları // “Müasir dünyada innovasiya və elmi aktual problemləri” mövzusunda Respublika elmi konfransının materialları, -LDU, Lənkəran: 2017, - 22-23 dekabr, - s. 22-23.
7. Zaidova, G.A., Mammadov, E.İ. Reactiones of electrophilic compouns asylchlorides to types of allyl chlorides // “Azərbaycan və Türkiyə Universitetləri: təhsil, elm, texnologiya” I Beynəlxalq elmi-praktiki konfransın maretialları, III hissə, – Bakı: - 2019, - 18-20 dekabr, - p. 519-523.
8. Zaidova, Q.Ə. 3-xlor- və 2-metil-3-xlorpropenlərin asilləşmə məhsulları və onların bəzi çevrilmələri / Q.Ə. Zaidova, N.Y. Əhmədova, G.E. Kərimova [və b.] // International Symposium “ Turkish peoples: Commonn Heritage and Valiues”. Proseedings Book, - Andijan / Uzbekistan: - 2023, -the 29th of May, - s. 312-316.
9. Zaidova, Q.Ə., Məmmədov, E.İ., İsmayılova, S.Q. Tsikloalkil əvəzli 3,4,4-trixlobutanonların sintezi // “Müasir təbiət və iqtisad elmlərinin aktual problemləri” mövzusunda Beynəlxalq elmi konfransın materialları, I hissə, - GDU, Gəncə: - 2019, - 03-04 may, - s. 185-186.
10. Zaidova, Q.Ə., Məmmədov, E.İ., İsmayılova, S.Q. 2,3-Dixlorpropenin asilləşmə reaksiyasının xarakterik xüsusiyyətləri // Müasir kimya və biologianın problemləri” Beynəlxalq konfransının materialları, I hissə, - Gəncə: - 2016, - 12-13 may, - s. 141-143.
11. Zaidova, Q.Ə., Məmmədov, E.İ. Karbon turşuları xloranhidridlərinin 3,3-dixlorpropenə elektrofil birləşmə reaksiyaları // Azərbaycan xalqının Ümummilli lideri Heydər Əliyevin anadan olmasının 94-cü ildönümünə həsr olunmuş tələbə və gənc tədqiqatçıların “Gənclər və elmi innovariyalar” mövzusunda republika elmi-texniki konfransının materialları, II hissə, - AzTU, Bakı: - 2017, - 3-5 may, - s. 230-231.
12. Zaidova, Q.Ə., Məmmədov, E.İ. Asitləşmə reaksiyası parametrlərinin tədqiqi // Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 100 illiyinə həsr olunmuş “Müasir təbiət və iqtisad elmlərinin aktual problemləri” mövzusunda

beynəlxalq elmi konfransın materialları, II hissə, - Gəncə: - 2023, - 05-06 may,- s. 239-241.

13. Zaidova, Q.Ə., Məmmədov, E.İ. Tsikloalkankarbon turşuları xloranhidridlərinin allil tipli xloridlərə elektrofil birləşmə məhsullarının tədqiqi // Azərbaycan xalqının Ümummilli lideri Heydər Əliyevin anadan olmasının 95-ci ildönumunə həsr olunmuş tələbə və gənc tədqiqatçıların “Gənclər və elmi innovasiyalar” mövzusunda Respublika elmi-texniki konfransının məruzə materialları, I hissə, - AzTU, Bakı: - 2018, - 3-5 may, - s.314.

14. Zaidova, Q.Ə., Məmmədov E.İ., İsmayılova S.Q. 3xlor-, 2-metil-3-xlor- və 2,3-dixlorpropenlərin asilləşmə məhsullarının tədqiqi // -AzTU, Elmi əsərlər, Bakı: - 2019, №2, - s. 101-104.

15. Zaidova, Q.Ə. 3-Xlorpropenin asilləşmə reaksiyası // Doktorantların və gənc tədqiqatçıların XX Respublika elmi konfransının materialları, I cild, - ADNSU, Bakı: - 2016, - 24-25 may, - s. 99-101.

16. Zaidova, Q.Ə., Məmmədov, E.İ. Adipin və 1,4-tsikloheksandikarbon turşuları dixloranhidridlərinin 3-xlor- və 2-metil-3-xlorpropenlərlə reaksiyası // International Scientific Symposium “A flag once raised will never fall again!” Proceedings Book, - Kars, Türkiyə: - 2024, - the 27th of January, - s. 658-663.

17. Zaidova, Q.Ə. Asetilxloridin 3-xlorpropenə elektrofilvirləşmə məhsullarının tədqiqi // Dedicated to the 100th Anniversary of the National Leader of Azerbaijan Heydar Aliyev. VII International scientific conference of Young Researchers. Proceedings Book, - BEU, Baku: - 2023, - 28-29 april, - s. 147-150.

18. Zaidova, Q.Ə. Karbon turşuları xloranhidridlərin 2,3-dixlorpropenə elektrofil birləşmə reaksiyası // Azərbaycan xalqının Ümummilli lideri Heydər anadan olmasının 96-cı ildönümüne həsr olunmuş tələbə və gənc tədqiqatçıların “Gənclər və elmi innovasiyalar” mövzusunda Respublika elmi-texniki konfransının materialları, II hissə, - AzTU, Bakı: - 2019, - 2-4 may, - s. 361-362.

19.Zaidova, Q.Ə., Məmmədov, E.İ. Allil tipli halogenidlərin asilləşməsi // Proceedings 1st International science and engineering conference, - Baku, Engineering University: - 2018, - 29-30 November, - p .69-70.

20. Алиев, А. Г. Ацилирование винил- ацетилена хлорангидридами карбоновых кислот и некоторые превращение полученных β -хлорбутадиенилкетонов / А.Г. Алиев, Л.Я. Гаджиева, А.Р. Халилова [и др.] // Конференция посвященной 100- летнему юбилею чл.корр. Академии Наук Азербайджана Г.Х.Эфендиева, - Баку, - 2007, - с. 260-261.
21. Беллами, Л. Инфракрасныи спектры сложных молекул / Л. Беллами. - Москва: Рипол Классик, - 2013, - 594с.
22. Белов, В.Н. Реакции и методы исследования органических соединений / В.Н.Белов, Т.А. Рудольфи. - Москва: Госхимиздат, - 1958, - 255с.
23. Билледо, Р.Дж. Гетероциклические антивирусные соединения / Р.Дж. Билледо, З.К. Суини // Пат. 2495878 Россия, МПК С07Д 471/04 (2006. 01), А61Р 31/12 (2006.01).
24. Богданов, А.В. Ацилирование 1-замещенных изоиндиго хлорангидридами галогенкарбоновых кислот / А.В. Богданов, Т.А. Кутузова, В.Ф. Миронов // ЖОрХ, - Санкт-Петербург: - 2015, Т 51, Вып. 9, - с. 1375-1376.
25. Боженков, Г.В. Синтез, строение и свойства 1,2-дихлорвинил-алкилкетонов / Г.В. Боженков, Г.Г. Левковская, Л.И. Ларина [и др.] // ЖОрХ, Санкт-Петербург: - 2004, Т. 40, Вып.11, -с. 1632-1640.
26. Боженков, Г.В. Строение и свойства 2,2-дибромвинилтрифторметилкетона / Г.В. Боженков, Ю.Л. Фролов, Д.С. Торяшинова [и др.] // ЖОрХ, Санкт-Петербург: - 2003, Т. 39, Вып. 12, - с.857-863.
27. Боженков, Г.В. Необычная реакция хлорацетилхлорида с 1,2-дихлорэтиленом. Синтез и свойства 2-хлорвинилдихлорметилкетона / Г.В. Боженков, В.А. Савосик, Е.В. Рудякова [и др.] // ЖОрХ, Санкт-Петербург: - 2008, Т. 44, Вып. 12, - с. 1772-1777.
28. Боженков, Г.В. 1-Алкилпиразолы и 1-алкил-5-хлорпиразолы и галогенвинилкетонов и 1,1-диалкилгидразинов / Г.В. Боженков, В.А. Савосик, Л.В. Клыба [и др.] // ЖОрХ, Санкт-Петербург: - 2008, Т. 44, Вып. 8, - с. 1207-1212.

29. Боженков, Г.В. Особенности реакций 2-хлор- и 2,2-дихлор(бром)ванилкетонов с алкил- и арилгидразинами / Г.В. Боженков, В.А. Савосик, И.Л. Ларина [и др.] // ЖОрХ, Санкт-Петербург: - 2008, Т. 44, Вып. 7, - с. 1024-1033.
30. Боженков, Г.В. Синтез трифторметил-2,2-дибромвинилкетона ацилированием 1,1-дихлорэтена в присутствии бромистого алюминия / Г.В. Боженков, Г.Г. Левковская, А.Н. Мирская // ЖОрХ, Санкт-Петербург: - 2002, Т. 38, Вып. 1, - с. 140-141.
31. Бур, Д. Производные аминопиразола / Д. Бур, О. Корминбеф, С. Крен [и др.] // Пат. 2489426 Россия, МПК C07D 231/40 (2006.01), C07D 405/06 (2006.01).
32. Бутов, Г.М. Синтез 1-адамантил-3,4,5-R¹,R²,R³-пиразолов / Г.М. Бутов, Б.А. Лысых. И.Л. Далингер [и др.] // ХГС, Рига: - 2014, № 5, - с. 816-820.
33. Бюлер, К. Органические синтезы / К.Бюлер, Д.Пирсон. - Москва: Мир, - 1973, Ч. 1, - 620с. , Ч.2, - 591с.
34. Гаджилы Р.А. Синтез, свойства полифункциональных кетонов и получение на их основе азотосодержащих гетероциклических соединений / дисс. доктора химических наук / Баку, 1993. - 257 с.
35. Гаджилы, Р.А. Гетероциклизация 1-алкил-4-хлорбут-2-ен-1-онов с гидразин гидратом / Р.А.Гаджилы, В.М.Федосеев, Н.А.Неткачева // ХГС, Рига: - 1989, № 7, - с. 989-1001.
36. Гаджилы, Р.А. Синтез и свойства 1-алкил-4-хлор-2-бутен-1-онов / Р.А. Гаджилы, Т.С. Мехтиева // Kimya Problemləri Jurnalı, Bakı: - 2004, № 2, - с. 33-35.
37. Гаджилы, Р.А. Электрофильное присоединение хлорангидридов функциональнозамещенных карбоновых кислот хлоридам аллильного типа / Р.А. Гаджилы, Р.А. Наджафова, Л.Я. Абдуллаева // Azerb. Kimya Jurnalı, Bakı: - 2000, № 3, - с. 15-19.
38. Гаджилы, Р.А. Синтез и свойства 3-алкил(арил)-5-(диметиламинометил)пиразолов / Р.А. Гаджилы, Е.А. Дикусар, А.Р. Караева [и др.] ЖОрХ, Санкт- Петербург: - 2015, Т. 51, Вып. 5, - с. 547-550.

39. Гаджилы, Р.А. Синтез и свойства 1-(2¹-бромэтил)-, 1-(2¹-алкосиэтил)- и 1-(2¹-диалкиламиноэтил)-2-алкилпирролов / Р.А. Гаджилы, В.М. Федосеев, Р.А. Наджафова [и др.] // ХГС, Рига: -1990, № 8, - с. 1047-1049.
40. Гайдаков, И.В. Люминесцирующие комплексные соединения редкоземельных элементов с пиразолсодержащими 1,3-дикетонами и способ их получения / И.В. Гайдаков, А.Г. Витуновский, А.Н. Лобанов // Пат. 2470026 Россия, МПК C07 5/00 (2006.01).
41. Голованов, А.А. Синтез 4,5-дигидро-1Н-5-илзамещенных 1,2,3-триазолов / А.А. Голованов, И.С. Один // ЖОрХ, Санкт-Петербург: -2015, Т. 51, Вып. 3, - с. 460-461.
42. Гоюшов, Р.Д. Синтез и превращения 1,4-дикротоноилциклогексана / Р.Д. Гоюшов, Н.С. Зефиров, А.Г. Исмайлова [и др.] // «Основной орг. синтез и нефтехимия». Межвуз. сб. научн. трудов, -1983, Вып. 19, - с. 44-46.
43. Гоюшов, Р.Д. Исследование реакции электрофильного присоединения дихлорангидрида гексагидротерефталевой кислоты к олефинам, хлоридам аллильного типа и некоторые химические превращения продуктов реакции / автореферат дисс. кандидата химических наук / - Баку, 1975, - 23 с.
44. Гусейнова, В.А. Реакция 1-R-3-хлорпропан-1-онов с гидразином и фенилгидразином // Doktorantların və gənc tədqiqatçıların XX Respublika elmi konfransının materialları, -Bakı, ADNSU: - 2016, - 24-25 may, I cild, - c.81-82.
45. Гусейнова, В.А., Маммадов, Э.И. Новый подход к получению 1-фенилпиразола // Azərbaycan xalqının Ümummilli lideri Heydər Əliyevin anadan olmasının 94-cü ildönümünə həsr olunmuş tələbə və gənc tədqiqatçıların “Gənclər və elmi innovasiyalar” mövzusunda Respublika elmi-texniki konfransının materialları II hissə, - Bakı, AzTU: - 2017, - 3-5 may, - с. 226-227.
46. Гусейнова, В.А. Взаимодействие циклоалкилзамещенных хлоркетонов с гидразином и его производными // Azərbaycan xalqının Ümummilli Lideri Heydər Əliyevin anadan olmasının 96-cı ildönümünə həsr olunmuş tələbə və gənc tədqiqatçıların “Gənclər və elmi innovasiyalar” mövzusunda Respublika elmi- texniki konfransının materialları, II hissə, - Bakı, AzTU: - 2019, - 2-4 may, - с. 370- 371.

47. Гусейнова, В.А., Маммадов, Э.И., Касимова, Ф.А. Новый метод получения циклоалкилзамещенных пиразолов // “Müasir kimya və biologiyanın aktual problemləri” Beynəlxalq konfransının materialları, - Gəncə, GDU: - 2016, 12-13 may, - s. 143-145.

48. Гусейнова, В.А. Синтез и хлорирование циклоалкилвинилкетонов / В.А. Гусейнова, Э.И. Маммадов, Ф.А. Касимова // Ученые записки АзТУ, Баку: - 2019. № 2, - с. 111-114.

49. Гусейнова, В.А. Реакция 1-R-2,3-дихлорбутан-1-онов с гидразином и фенилгидразином // Ученые записки АзТУ, Баку: - 2021. № 1, - с. 169-173.

50. Гусейнова, В.А. Новый синтез 1,3,5-производных пиразола // ”Makromolekullu birləşmələr texnologiyasının müasir problemləri” Beynəlxalq elmi konfransın materialları, - Bakı, ADNSU: - 2024, - 25-26 aprel, - s. 113.

51. Гусейнова, В.А., Маммадов, Э.И., Касимова, Ф.А. Гетероциклизация циклоалкилзамещенных 2,3-дихлор(дибром)-1-пропанонов в 1-R¹-3-R-производные пиразола // ”Müasir təbiət və iqtisad elmlərinin aktual problemləri” Beynəlxalq elmi konfransın materialları, I hissə, - Gəncə, GDU: -2019, - 03-04 may, -s. 175-176.

52. Гусейнова, В.А., Маммадов, Э.И., Касимова, Ф.А. Гетероциклизация циклоалкилзамещенных 1-R-2,3-дибромкетонов в 1-R¹-3-R-производные пиразола // ”Azərbaycan xalqının Ümummilli lideri Heydər Əliyevin anadan olmasının 95-ci ildönumunə həsr olunmuş tələbə və gənc tədqiqatçıların “Gənclər və elmi innovasiyalar” mövzusunda Respublika elmi-texniki konfransının materialları, I hissə, -Bakı, AzTU: - 3-5 may, - s. 314 -315.

53. Гусейнова, В.А., Маммадов, Э.И., Касимова, Ф.А. Гетероциклизация 1,4-галоидкетонов в пятичленные гетероциклические соединения // Azərbaycan xalqının Ümummilli lideri Heydər Əliyevin anadan olmasının 93-cü ildönumunə həsr olunmuş tələbə və gənc tədqiqatçıların “Gənclər və elmi innovasiyalar” mövzusunda Respublika elmi-texniki konfransının materialları, -Bakı, AzTU: - 2016, - s. 269-270.

54. Гусейнова, В.А., Джамиллы, Ф.Э., Маммадов, Э.И. Получение циклоалкилзамещенных производных пиразолина и пиразола // International

Scientific Symposium “Turkish Peoples: Common Heritage and Values”. Proceedings Book, - Andijan, Uzbekistan: - 29 may, - 2023, - p. 308-311.

55. Гусейнова, В.А. Гетероциклизация 1-циклоалкил-3,4-дихлорбут-2-ен-1-онов в 3,5- и 1,3,5-производные пиразола // Bakı: - Pedaqoji Universitetin xəbərləri. Riyaziyyat və təbiət elmləri seriyası, - 2021, C. 69, № 4, - s. 121-128.

56. Гусейнова, В.А., Маммадов, Э.И., Реакция ненасыщенных аминокетонов с гидразином и фенилгидразином // 1st International science and engineering conference. Proceedings. Baku, BEU: - 2018, - 29-30 November, - p. 71-72.

57.Данилова, Е.А. Введение в химию и технологию химико-фармацевтических препаратов / Е.А. Данилова, М.К. Исяйкин, под ред. Г.П. Шапошникова, М.К. Исяйкина. - Иваново: ИГХТУ, - 2002, - 283 с.

58. Дела, Мар. Электрофильное присоединение к ненасыщенным системам // Мар Дела, Р. Болтон. - Москва: Мир, - 1968, - 527 с.

59. Джемилов, У.М. Способ получения (E)-4-фенил-3-бутен-2-она / У. М. Джемилов, Б.И. Кутепов, Н.Г. Григорьева [и др.] // Пат. 2482105 Россия, МПК C07C 49/217 (2006.01), C07C 45/69 (2006.01).

60. Джоуль, Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж.Джоуль, К.Миллс. - Москва: Мир, - 2009. - 728с.

61. Дорофеенко, Г.И., Дуленко, В.И., Кривун, С.В. Диацилирование аллилхлорида с хлористым ацетилом // Тез. докл. II Межвуз. конф. по химии, технологии и применению производных хинолина и пиридина, - Черновцы, - 1962, - с. 38-39.

62. Дяченко, В.Д. Необычное взаимодействие 1-фенил-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-она с 3-амино-3-тиоксо-N-фенилпропанамидом в условиях реакции Михаэля / В.Д. Дяченко, Д.А. Красников // ЖОрХ, Санкт-Петербург: - 2012. Т.48, Вып. 7, - 958-961.

63. Заидова, Г.А. Получение 1,4-дибутилпроизводных бутана и циклогексана / Г.А. Заидова, З.В. Самедова, Э.И. Маммадов // Тенденции и

проблемы развития современной науки, Петрозаводск: - МЦНП Новая наука, - 2023, - с. 286-293.

64. Ибрагимов, И.И. Синтез и свойства γ -галоген- и β,γ -дигалоген-пропенилкетонов / автореферат дисс. доктора химических наук / - Москва, 1983. – 54 с.

65. Ибрагимов, И.И. Химия систем аллильного типа. II Ацилирование 3-бром- и 2-метил-3-хлор-1-пропенов / И.И. Ибрагимов, Э.И. Мамедов, А.Т.Исмайлов [и др.] // ЖОрХ, Санкт-Петербург: 1990. Т.26, Вып. 8, - с. 1648-1651.

66. Ибрагимов, И.И. Химия систем аллильного типа. III. Ацилирование 3-бром-1-пропена и 2,3-дигалогено-1-пропенов / И.И. Ибрагимов, Э.И. Мамедов, А.Г. Алиев [и др.] // ЖОрХ, Санкт-Петербург: -1990. Т.26, Вып. 8, - с. 1654-1659.

67. Ибрагимов, И.И. Химия систем алкильного типа.V. Кетопропенилирование вторичных аминов 2,3-дигалогено-1-пропенилкетонами / И.И. Ибрагимов, Э.И. Мамедов, А.Г. Алиев [и др.] // ЖОрХ, Санкт-Петербург: -1990. Т.26, Вып. - 12, - с. 2503-2508.

68. Иоффе, Б.В. О замыкании пиразолинового кольца при конденсации алифатических гидразинов с α,β -ненасыщенными карбнильными соединениями/ Б.В.Иоффе, К.Н. Зеленин// ЖОрХ, Санкт-Петербург: -1963. Т.33, вып.11,- с.3589-23596.

69. Исмаилов, А.Г. Синтез моно- и полигалоидциклоалкилвинил- и этилкето- нов // А.Г. Исмаилов, Э.И.Мамедов// Ученые записки БГУ, Сер.хим. наук, Баку: - 1973. №3, - с.61-65.

70. Исмайлов, А.Г. О реакционной способности хлорангидридов алициклических карбоновых кислот и синтезах на их основе// автореферат дисс. доктора химических наук/- Баку, -1967. – 62с.

71.Исмайлов, А.Г. Способ получения α -, δ - и γ -хлорциклогексилвинил-кетонов /А.Г.Исмайлов, Э.И.Мамедов, С.Г. Караева// А.с.445642 СССР.-Б.И. – 1974. №37, - с.68-71.

72. Исмайлов, А.Г. Реакция β -хлорэтилциклогексилкетона. Циклогексил β -алкил(арил)оксиэтилкетоны/ А.Г.Исмайлов, Г.И.Сафаров// ЖОрХ, Санкт-Петербург: - 1966. Т.2, вып.9, - с.1624-1627.
73. Исмайлов, А.Г. Синтез 2,6-дициклогексилзамещенных пирилевых солей//А.Г.Исмайлов, М.Р.Атахишиева//ХГС, -Рига: -1967, №5,- с.777-781.
74. Исмайлов, А.Г. Синтез и реакции циклопентил- β -хлорвинилкетонов// А.Г.Исмайлов, Ф.Э.Джавадов// Азерб. Хим.журнал, Баку: -1975, №1, -с.38-43.
75. Исмайлов, А.Г. Декарбонилование хлорангидрида 1-метилциклогексанкарбоновой кислоты в присутствии хлористого алюминия// А.Г.Исмайлов, М.А.Рустамов, Ф.А.Рустамов// ЖОрХ, Санкт-Петербург: 1971. Т.7, вып.10, - с.2115-2120.
76. Исмайлов, А.Г. Способ получения циклоалкилзамещенных фурановых соединений/А.Г.Исмайлов, И.И.Ибрагимов, С.П.Годжаев// А.с. 326187. СССР. - Б.И.-1972, №4, с.76.
77. Исмайлов, А. Г. Синтез производных фурана конденсацией хлорангидридов циклоалканкарбоновых кислот с хлористым аллилом// А.Г. Исмайлов Э.И.Мамедов//ЖОрХ, Санкт-Петербург: -1974. Т.10, вып.5,- с.1129-1130.
78. Исмайлов, А.Г. Способ получения 2(хлорциклоалкил)фуранов// А.Г.Исмайлов, Э.И.Мамедов// Ас. 450797 СССР.-Б.И.-1974.№43, -с.57).
79. Исмаилов В.М. Синтез функциональнозамещенных производных фурана, резорцина на основе диметил-3-оксопентадиоата// В.М.Исмаилов, Г.Г.Ибрагимов, Н.Н.Садыхова// ЖОрХ, Санкт-Петербург: -2017.Т.53, вып.6, - с.933-935.
80. Карава, А.Р. Синтез и свойства новых бис-и аллилпроизводных 3-алкил-5-диалкиламинометилпиразодинов//А.Р.Карава, А.Г.Алиев, Р.А.Гаджилы [и др.]
81. Кирчанов, А.А. Синтез высших 1,3-молов на основе этилена и хлорангидров карбоновых кислот// А.А.Кирчанов, А.С.Занина, И.Л. Котляревский [и др.]// Изв. АН СССР, Сер.хим.-1981, №4, - с.909-911.

82. Кобалевская, В.А. Синтез и строение 1-трет-бутилзамещенных 3(5)-алкилпиразолов из 2-хлорвинилкетонов// В.А.Кобалевская, Л.И.Ларина, А.В.Попов, Е.В.Рудякова. Г.Г.Левковская// ЖОРХ,-Санкт-Петербург:-2015, т.51, вып.2,-с.242-249.

83. Кондаков, И.Л. О синтезах, происходящих в присутствии хлористого цинка в непредельных углеводородных жирного ряда// И.Л.Кондаков// ЖРФХО, Москва: -1892. 24, - с.309-317.

84. Коньков, С.А. Синтез дифторборных адамантилсодержащих комплексов и пиразолов на их основе/ С.А. Коньков, К.С.Крылов, К.М. Бормашева [и др.]// ЖОРХ.-Санкт-Петербург:-2014.Т.50, Вып.11,-с.1649-1651.-

85. Кочетков Н.К. β -Хлорвинилкетоны гетероциклического ряда/ Н. К.Кочет- ков, Э.Е.Нифантьев, Л.В.Нифантьева //ЖОРХ, Санкт-Петербург:-1960. Т.30, -с.241-245.

86. Кочетков Н.К. Химия β -хлорвинилкетонов// Н.К.Кочетков // Усп. химии, Москва: - 1955. Т.7, - с. 32-51

87. Кочетков Н.К. Прямой синтез арил- β -хлорвинилкетонов// Н.К.Кочетков, А.Я. Хорлин, М.Я.Карпейский// ЖОХ, Санкт- Петербург: - 1956. Т.26, - с.595-598.-

88. Крапивин С. Г. О действии галоидангидридов уксусной кислоты на ненасыщенные углеводороды в присутствии галоидных слоев алюминия. // С.Г.Крапивин/ /Бюл.Общестест-воиспытателей природы, Москва: -1908. т.22, №1, - 176с.

89. Кузнецов Е.В., Бензо [с] пириловые соли: синтез, реакции и физические свойства/Е.В. Кузнецов, И.В.Щербакова, А.Т.Балабан// Сб. Достижения ге- тероциклической химии. Гейнсвилл: - 1990. Т.50. -с. 157-254.

90. Лапицкая М.А. О структуре и свойствах 1-ацитилпиразолинов// М.А.Лапицкая, А.Д.Гарновский, Г.А.Голубева [и др.]// ХГС, Рига: -1972. №4, - с.488-491.

91. Левковская Г.Г. Новый путь получения и свойства 3-алкилхлоралкил-перфторалкил-, арил-1-метил-5-H(Br) (Cl)-пиразолов из хлор(бром)винил-

кетонов и N,N-диметил-гидрозина-// Г.Г.Левковская, Г.В.Боженков, Л.И. Ларина- [и др.]// ЖОрХ, Санкт-Петербург: -2002. Т.38, вып.10,-с.1554-1559.

92. Левковская, Г.Г. Гетероциклические соединения на основе хлорирования бромвинилкетонов// Г.Г.Левковская, Г.В.Боженков, А.Н.Мирскова //Избранные методы синтеза и модификации гетероциклических соединений, под ред. В.Г.Карцева, Москва: - 2003. Т.2, - с.284-304.

93. Левковская, Г.Г. Синтез и свойства трифторметил-2,2-дихлорвинилкетона// Г.Г.Левковская, Г.В.Боженков, Л.А.Ларина, [и др.]// ЖОрХ, Санкт-Петербург: -2001. Т.37, вып.5, -с.684-688.

94. Любыашкин А.В. Синтез этоксиметилнитрозопиразолов// А.В.Любыашкин, И.В.Петерсон, Г.А.Субор [и др.]// ЖОрХ, -Санкт-Петербург: -2015. Т.51, Вып. 4,- с. 607-608.

95. Мамедов, Э.И. Гетероциклизация продуктов электрофильного присоединения ацилхлоридов к аллилгалогенидам// дисс. доктора химических наук// -1992. -228 с.

96. Маммадов, Э.И., Касимова Ф., Гусейнова В. Получения 1,3-дизамещен-ных пиразолов// “Müasir dünyada inteqrasiya və elmi aktual problemləri” mövzusunda keçirilən Respublika elmi konfransının materialları,-Lənkəran: LDU,- 22-23 dekabr 2017- с. 25-26.

97. Маммадов, Э.И. Новый путь синтеза 1,3-производных пиразола реакцией 1-алкил-2,3-дихлорпропанонов с фенилгидразином-/ Э.И.Маммадов, В.А.Гусейнова, Ф.В.Юсубов, С.Г.Исмаилова// Norwegian Journal of development of the International Science. Chemical sciences, Oslo, Norway: -2022. № 90. -р.3-7.

98. Машковский, М.Д. Лекарственные средства// М.Д.Машковский. - Москва: Новая волна, -2021, -16-е издание, -1216с.

99. Мещеряков, А.П. О реакционной способности α,β -непредельных кетонов и β -галоидкетонов в реакции Кижнера// ЖОрХ, Санкт-Петербург: - 1958. Т.28., -с.2588-2592/

100. Мушкало, Н.Н. Синтез алкил α -метилен- β -хлорэтилкетонов./ Н.Н. Мушкало, Л.К.Мушкало//Укр. хим. журн., Киев: -1970, №9, - с.915-918/

101. Накамура, Т. Фенильпиразольные производные: способы получения и фармацевтические свойства/ Т. Накамура, М.Тацузуки, Д.Нозава [и др.] //Пат.2480456 Россия, МПК СО7Д 231/14 (2006.01), А61Р 3/04 (2006.01)
102. Наканиси, К. Инфракрасные спектры и строение органических сединений// К.Наканиси, - Москва: Рипол Классик, -2013, -234 с.
103. Несмеянов, А.Н. Синтез алкенил-β-хлорвинилкетонов// А.Н.Несмеянов, Н.К.Кочетков, А.Я.Хормин [и др.]// Изв.АН СССР. Сер.Хим.,Москва: 1956. -с.1053-1058.
104. Один, И.С. Синтез и ацилирование 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1-Н-пиразолов// И.С. Один, А.А. Голованов, В.В. Бекин [и др.]// ХГС. -Рига: -2014. №5,-с.816-820.
105. Омеличкин Н.И. Ацилирование 1-Н-1,2-диазафеналенов ангидридами алифатических кислот// Н.И. Омеличкин, Л.Г. Миняева, В.В. Межерицкий// ЖОРХ, - Санкт-Петербург: -2016. Т.52, Вып.1,-с. 137-138.
106. Органическая химия: учебник для вузов// В.Л.Белобородов, А.П. Лузин, Н.А.Тюковкина [и др.], под ред. Н.А.Тюковкиной. Кн.1: Основной курс. -Москва: Дрофа. -2008. – 638с.
107. Паперная, Л.К. Синтез функционализированных производных пиразола из пиразолкарбальдегидов и аминоспиртов// Л.К. Паперная, А.А. Шатрова, А.И. Албанов [и др.]// ЖОРХ,- Санкт-Петербург:-2015, Т.51, Вып.4,-с.539- 542.
- 108.Петкевич, С.К. Синтез замещенных изоксазолов и пиразолов на основе 1-арил-3,4,4–трихлор–3-бутен-1-онов-// С.К. Петкевич, В.И.Поткин, В. Р. Ка-бердин// ЖОРХ, Санкт-Петербург: - 2004. Т.40, вып.8,-с.1194-1197.
109. Петкевич, С.К. Синтез, 3-арил-5дихлорметил-N карбомоилпиразолов на основе 1-арил-3,4,4 –трихлор- 3-бутен-1-онов. // С.К.Петкевич, В.И.Поткин, Р.В.Кабердин//ЖОРХ, Санкт-Петербург: - 2006, Т.42, вып.10, с.1496-1499.
110. Попов, А.В. Соотношение 1.3 и 1,5-диалкилзамещенных пиразолов, полученных из хлорвинилаклкилкетонов и алкилгидразинов, 3(5)-пиразолов и

алкилбромидов/А.В. Попов, Е.В.Рудякова, Л.И. Ларина [и др.]// ЖОрХ,- Санкт-Петербург:- 2014. Т.50, Вып.11,-с.1663-1675.

111. Потиха, Л.М. Синтез и свойства Z-1,3-бис(арил)-4-бром-2бутен-1-онов// Л.М.Потеха, А.Р.Турелик, В.А.Ковтуненко// ХГС, Рига: -2009. №10, с.-1478-1484.

112. Поткин, В.И. Полихлорбутиловые и α -бутеновые кислоты в синтезе полифункциональных производных/В.И.Поткин, Р.В.Кабердин, С.К.Петкович [и др.]// ЖОрХ, Санкт-Петербург: - 2002. Т.38, вып.8,-с.1150-1155.

113. Поткин, В.И. Синтез и реакции с N-нуклеофилами (1-тиен -2 ил) и 1-(4-гидроксифенил)-3,4,4-трихлор-3-бутен-1-онов-/В.И.Поткин, С. К. Петкович, П.В.-Курман//ЖОрХ, Санкт-Петербург: - 2010. Т.46, вып.9, - с.1307-1314.

114. Поткин, В.И. Синтез полифункциональных арилтрихлорвинил (трихлоралкил) кетонов последовательными превращениями карбонильной группы// В.И.Петкин, С.К.Петкович, Е.А.Дикусар [и др.]//ЖОрХ, Санкт-Петербург: -2014. Т.50, вып.10, - с.1430-1439.

115. Поткин, В.И. Полихлорбутиловые и α -бутеновые кислоты в синтезе полифункциональных производных/В.И.Поткин, Р.В.Кабердин, С.К.Петкович [и др.]//ЖОрХ, Санкт-Петербург: - 2002. Т.38, вып.8,-с.1150-1155.

116. Ройтбурд, Г. В. Ацилирование алкинов катионидными комплексами/ Г.В.Ройтруд, В.А.Смин// ДАН, Москва% -1972, Т.203, №5.- с. 1086-189.

117. Рыбинская, М.И. β -Кетовинилирование // М. И. Рыбинская, А. Н. Неслиянов, Н.К.Кочетков// Усп.химии, Москва: -1969. т.38, вып.6, - с.961-1008 .

118. Серая, В.И. Способ получения 5-метилпиразолина-// В.И.Серая, Л.Н.Евсеева, Р.Я.Муший [и др.]// А.с.1608187 СССР.-1990, №43, - с.47.

119. Свойства органических соединений. Справочник / Под редакцией А.А. Потехина-Л.: Химия, -1984, -520с.

120. Тарасова, О.А. Простой синтез O-(2-хлорпроп-2-енил) кетоксимов// О.А.Тарасова, А.И.Албанов, Б.А.Трофимов// ЖОрХ-Санкт-Петербург: 2015, т.51, Вып.8-с.1196-1198.

121. Трофимов, Б.А. Новые реакции ацетиленов с кетонами в суперосновных средах// Б.А. Трофимов, Е.Ю. Шмидт// Изв.РАН. Сер.хим., Москва: 2013, № 11,- с.2299-2300.
122. Токмаков, Г.П. Синтез и абсорбционно-флюоресцентные свойства 1,4- бис(Δ^2 -пиразолинил-3) и 1,4-бис(пиразолил-3)-бензолов// Г.П.Токмаков, Ю.М.Удачин, Н.С.Паталаха [и др.]// ХГС, Рига: - 1980.№1.- с.79-83.
- 123.Токмаков, Г.П. 1,1-Диацильные производные 1,4-бис(5-фенил- Δ^2 -пиразоли-нил-3)бензола как люминофоры// Г.П.Токмаков, Ю.М.Удачин, Н.С.Паталаха [и др.]// А.с.737398 СССР. -Б.И.-1980, №20, - с. 61.
124. Христов, В.Х. 1,3-Алкадиены и их производные в реакциях с электрофиль- ными реагентами/ В.Х.Христов, Х.М.Ангелов, А.А.Петров // Усп. Химии, Москва: -1991. Т.60, вып.1,-с.69-102.
125. Шокова, Э.А. 1,3-Дикетоны. Синтез и свойства/ Э.А. Шокова, Дж.К.Ким, В.В.Ковалев// ЖОрХ, - Санкт-Петербург: -2015. Т.51, Вып.6,-с.773-847.
126. Юровская, М. А. Химия ароматических гетероциклических соединений/М. А. Юровская -Москва: БИНОМ, -2015. – 208с.
127. Яковлев, К.В. Взаимодействие 3(алкен-1-ил)-4,5-дигидро-3Н-пиразолов с NaNO₂ в AcOH// К.В. Яковлев, М.Д. Ханова, Д.В. Петров [и др.]// ЖОрХ,- Санкт-Петербург:-2013, V.49, Вып.9,-с.1367-1368.
128. Abd El-Karim, S.S Design, synthesis, biological evaluation and molecular S.S.Abd El-Karim, M.M.Anwar, N.A.Mohamed [et al.]// Bioorg. Med. Chem. United Kingdom: -2015.V.63, -p. 1-12.
129. Alizadeh, A. Synthesis of 5-aryl-3-(methylsulfanyl)-1H-pyrazoles via three component reaction of 1,1-bis(methylsulfanyl)-2-nitroethene, aromatic aldehydes and hydrazine// A. Alizadeh, H. R. Esmaili Zand, V. Saeri [et al.]// Helv. chim. acta., -Switzerland: -2013. V.96, №12.-p.2240-2244.
130. Ancari, A. Biologically active pyrazole derivatives// A. Ancari, A .Ali, M.Asit// New J.Chem., Lyon, Frence: -2017. V.41,- p.16-41.

131. Azarifar, D. Microwave-assistnd synthesis of some 3,5-arylated-2-pyrazolines// D. Azarifar, H. Ghasemnejad // Molecules, Switzerland: -2003. V.8, Is.8,- p. 642- 648.
132. Bai, X.-6. Design, synthesis and anticancer activity of 1-acyl-3-amino-1,4,5,6- tetrahydropyrrolo [3,4-c] pyrazole derivatives/ X.-6. Bai, D.- K.Yu,J.-X.Wang [et al.]// Bioorg. Med. Chem Left., United Kingdom :-2012.V.22, -p.6947-6951.
133. Balbi, A. Synthesis and biological evaluation of novel pyrazole derivatives üith anticancer activity// A.Balbi, M.Anzaldi, C.Maccit [et al.]// Eur. J. Med. Chem. Paris, 2011.V.46, - p.5293-5309.
134. Bandgar, B.P. Synthesis of novel 3,5 diaryl pyrazole derivatives using combina- torial chemistry as inhibitors of tyrosinase as well as potent anticancer, antiinflammatory agents// B.P. Bandgar. J.V. Totre, S.S. Gawande [et al.]// Bioorg. Med. Chem., United Kingdom :-2010.V.18,- p. 6149-6155.
135. Bavişkar, A.T. Synthesis of imine-pyrazolopyrimidinones and their mechanistic interventions on anticaancer activity// A.T .Bavişkar, U.C.Banerjee, M.Gupta [et al.]// Bioorg. And Med.Chem., -United States: -2013. V.21, №18.-p.5782-5793.
136. Bayer, O. α,β -dihalogeneketones. Patent USA, N<2137664, 2011 // O.Bayer, J. Nelles.
137. Beak , P. Scope and mechanism at the reaction of olefinc with anhydrides and zinc chloride to give β,γ -unsaturated ketones// P. Beak, K.R. Berger // J. Amer. Chem Soc. Washington-1980 V.102, №11 ,-p. 3848-3856.
138. B' Bhatt, H. Synthesis and antimicrobial activity of pyrazole nucleus containing 2-thioxothiazolidin-4-one derivatives // H.B' Bhatt, S.Sharma// Arab.Chem. Saudi Arabia, Riyadh -2017.V.10, -p. 1590-1596.
139. Bhatt, J. D. Pyrazole clubbed triazolo [1,5-a] pyrimidine hybrids as an antituber-culat agents: Synthesis, in vitro screening and molecular docking study// J.D. Bhatt, C.J. Chudasama// Bioorg. Med. Chem.United Kingdom: -2015. V.23, - p. 7711-7716.

140. Bianchini, R. Viable fnd straightforward approach to the prepration of soluble perazol-5-one derivatives through glycoconjugation// R. Bianchini, M. Bonanni, M. Corsi [et al]// Tetrahedron, -United Kingdrom: -2012. V.68, №41.-p.8636-8644.
141. Broz, B. A simple new hydrazinefrei synthesis of methyl 1,4,5-trisubstituted 1H- pyrazole-3-carboxylates/B. Broz, Z. Padelkova, V. Bertolasi [et al.]// Monatshef- te für Chemie, - Avstria: -2013. V.144, №7,-p.1013-1019.
142. Brullo, C. N-Aryl-2-phenyl-2,3-dihydro-imidazo [1,2-b]pyrazole-1-carboxami-des7-substituted strongly inhibiting both FMLP-OMe-and IL8-indused-human neutro- phil chemotaxis// C.Brullo, S.Spisani, R.Selvatici// Eur.J. Med. Chem., Paris: - 2012. V.47, -p.573-579.
143. Cano, R. Catalyzed addition of acid chlorides to alkynes be unmodified nano powder magnetite: synthesis of chlorovinyl ketones, furans and related ceclopentenone derivatives / R. Cano M. Yus, D.J. Ramon// Tetrahedron, -United Kingdrom: -2013. V.69, №34. p.7056-7065.
144. Cankara, P.Ş. Synthesis and preliminary mechanistic evaluation of 5-(p-tolyl)-1-(quinolin-2-yl) pyrazole-3-carboxylic asid amides with potent antiproliteractive activity on human cancer cell lines/ P.Ş. Cankara, B. Zalışkan, İ. Durmaz [et al.]// Eur. J. Med. Chem., Paris- 2014.V.87, - p. 140-149.
145. Cheng, H. Efficient synthesis of 4-substituted pyrazole via microwave-promoted Suzuni cross-coupling reaction// H. Cheng, Q.-Y. Wu, F. Han [et al.]// Chin. Chem. Lett.,-China:-2014. V.25,№5,- p.705-709.
146. Da Silva, C. Pyrazolyl Pd(II) complexes containing triphenylphosphine: Synthe- sis and antimycobacterial activity// C. Da Silva, L.B. Ribeiro, C. C. Furuno [et al.] // Polyhedron, United States: -2015. V.100, -p.10-16.
147. Dalinger, I.L. Synthesis and comparison of the reactive of 3,45-1H-trinitropyrazole and its N-methyl derivate// I.L. Dalinger, I.A. Vatsadze, T.K. Shkintva [et al.] // J. Heterocycl. Chem., -United States: -2013. V.50, №4.-p.911-924.

148. Deng, X. Regioselective synthesis of 4-nitro- or 4-chloro-tetrasubstituted pyrazoles from hydrazones and β -halo- β -nitrostyrenes// X.Deng, J.T.Liang, N.S.Mani// Eur. J. Org. Chem., -Germany: -2014. №2., p. 410-417.
149. Desai, N.C. Facile synthesis of novel fluorine containing pyrazole based thiazole derivatives and evaluation of antimicrobial activity/ N.C. Desai, V.V. Jochi, K.M. Rajpara [et al.]// J. Fluor. Chem., - United States: -2012. V.142, - p.67-78.
150. Doddaramappa, D. S. A simple and efficient synthesis of substituted pyrazoles/ D.S. Doddaramappa, Chandra, M. Mahendra [et al.]//Chem. Heterocycl. Compounds, - Riga: -2013. V. 5,-p.748-753.
151. Dumeumer, R. Synthesis of tetrasubstituted pyrazoles through different cyclization strategies; isosteres of imidazole fungicides// R. Dumeumer, C. Lamberth, S. Trah// Synlett.,- Germany6-2013. V.24, №9.-p.1150-1154.
152. El-Feky, S.A. Synthesis, molecular dosking and anti-inflammatory screening of novel quinoline incorporated pyrazole derivatives using the Pfitzinger reaction II/S.A. El-Feky, Z.K.A. El-Samii, N.A. Osman [et al.]// Bioorg. Chem, USA: - 2015. V.58, -p.104-116.
153. Fujihara, T. Palladium catalyzed fomal hydroacylation of allenes chlorides and hydrosilanes// T. Fujihara, K. Tatsumi, J. Terao [et al.]// Org. Lett.,-United States:- 2013. V.15. №9, -p.2286-2289.
154. Gadzhily, R.A. Synthesis and transformation of 3-R-1-carbomil-5-cloromethyl- pyrazoles// R.A. Gadzhily, A.G. Aliyev, A.R. Karayeva [et al.]// Azərb. Kimya Jurnalı, Bakı: -2017. №1, -p.50-53.
155. Gandeepan, P. İron-catalyzed synthesis of β -chlorovinyl and α , β - ketones from terminal and silylated alkynes with acid chlorides// P.Gandeepan, K.Parthasarathy, T.H.Su [et al.]// Adv. Synth and Catal., -Germany: -2012. V. 354, №2-3.-p.457-468.
156. Gawande, S.S. Synthesis of new heterocyclic hybrids based on pyrazole and thi-azolidinone scaffolds as potent inhibitors turosinase S. S. Gawande, S.C. Warangkar, B.P. Bandgar [et al.] //Bioorg. and Med.Chem.-United States: - 2013. V.21, №10,-p. 2772-2777.

157. Girisha, K.S. Synthesis and pharmacological study of 1-asetly(propyl)-3-aryl-5- (5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-pyrazoline/ K.S. Girisha, B. Kalluraya, V. Narayana // Eur. J. Med.Chem. Paris, -2010. V.45,-p.4640-4644.
158. Guseinova, V.A. Reaction of chloroanhydrides of cycloalkanecarboxilic acids with some allylic chlorides. Chemical Problems, Baku:- 2021 №3 (19), -p.179-185.
159. Horrosks, P. Synthesis and biological evaluation of 3-(4-chlorophenyl)-4-substituted pyrazole derivatives// P. Horrosk, M.R. Pickard, H.H. Parekh [et al.] //Org. and Biomol. Chem., -Unitad Kingdrom: -2013. V.69, №34, -p.7056-7065.
160. Huseynova, V.A. Synthesis of 1-(1-chlore 4-chlore- and 1,4-dichlorot-cycloalkyl)-2,3-dichlore-1-propanones// V.A. Huseynova, E.İ. Mammadov//“Azərbaycan və Türkiyə Universitetləri: təhsil, elm, texnologiya” I Beynəlxalq elmi-praktiki konfransın materialları, III hissə, - Bakı: AzTU, - 18-20 dekabr, - 2019, - p.524- 527.
161. Hwang, J.Y. Identification of a series of 1,3,4-trisubstituted pyrazoles as novel hepatitis C virus entry inhibitors// J.Y. Hwang, D. Park, J. Choi [et al.]// Bioorg. and Med.Chem. Lett.,- United States: -2013. V.23, №23,-p.6467-6473.
162. Jia, H. Design, synthesis and evaluation of pyrazole derivatives as non-mecleoside hepatitis B virus inhibitors// H. Jia, F. Bai, N. Liu [et al.]// Eur. J.Med. Chem. Paris: - 2016. V.123, p.202-210.
163. Kalaria, P.N. Ultrasound assisted one-pot four-component synthesis of novel 2-amino-3-cyanopyridine derivatives bearing 5-imidazopyrazole scaffold and their biological broadcast// P.N. Kalaria, S.P. Satasiya, J.N. Avalani// Eur. J.Med. Chem. Paris, Frence: - 2014. V.83,-p. 655-664.
164. Kamble, R.D. Synthesis and in silico investigation of thiazoles bearing pyrazoles derivatives as anti-inflammatory agents// R.D. Kamble, R.J. Meshram, S.V. Hese [et al.] // Comput. Biol. Chem. United Kingdom: -2016. V.61, -p. 86-96.
165. Karayeva, A.R. Synthesis and conversion of pyrazole derivatives// Chemical Problems, Baku: - 2019 №4, - p. 584-590.

166. Karayeva, A.R. Synthesis and reactions of 1-(2-hydroxyethyl) pyrazolines// A.R. Karayeva, R.A. Hajily, B.A. Mammadov// Procsesses of Petrochemistry and Oil-Retining, -Baku: - 2018. V.19, №2,- p.140-146.
167. Khalili, G. Multicomponent reaction for synthesis of N-arylsulfonyl pyrazoles// Synth. Commun., -London:-2013. V.43, №23,-p.3170-3174.
168. Kim, M. Residual and sublethal effects of fenpyroximate and pyridaben on the of instantaneous rate of increase of Tetranychusurticae// M. Kim, C. Sim, D. Shin [et al.]// Crop Prot., Frence: -2006. V.25,-p. 542-548.
169. Korneev, S.M. Efficient synthesis of 1-aryl-4-[(ethoxycarbonyl)oxy]-1-H-pyra-zole-3-carboxylates// S.M. Korneev, V.A. Polukeev, P.G.Jones// J.Hetericycl. Chem.,-United States:-2013. V.50, №4,-p.985-991.
170. Kwiesien, H. Five-Membered-Ring Systems: Furans and Benzofurans // H. Kwiesien A. Wonnicka// Progress in Heterosyslis Chemistry, Netherlands: -2020. №31,-p.281-323.
171. Li, Sh. Synthesis anticancer activity and DNA-bunding propertiesü of novel 4-pyrazolyl, 8-naphthalinide derivatives// Sh. Li, Sh. Xu, Y. Tang [et al.]// Bioorg. and Med. Chem. Lett.,- United States:-2014. V.24, №2,-p.-586-590.
172. Liu, Y. R. Synthesis of pyrazolepeptidomimeties and theirinhibition against A549 lungy cancer cells// Y.R. Liu, J. Z. Luo, P. P. Duan // Bioorg. Med. Chem. Left., United Kingdom - 2012.V.22,-p.6882-6887.
173. Liu, P. PTSA-catalized Mannich-type-cyclization-oxidation tandem reactions: on- pot synthesis of 1.3.5-substituted pyrazoles from aldehydes. Hydrazines and alkynes// P.Liu, Y.M.Pan, Y.L.Xu [et al]// Org. and Biomol. Chem., - United Kingdrom:- 2012. V.10, №24, -p.4696-4698.
174. Mabkhot, Y. Synthesis and Sturucture-Activity Relationship of Some Thiophene-Based Heterocycles as Potential Antimicrobial Agents// Y.Mabikhot, F.Alatibi, N.El-Sayed [et al.]/Molekules, Switzerland:-2016.V.21,-p.1036-1044 .
175. Magda, A.A. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of pyrazole and pyrazoline derivatives as selective cox-2 inhibitors and anti in-

flammatoty agents. Part 2/A.-A.Magda, N. Labdel-Aziz, A.-M. Alaa [et al.]// Bioorg. Med. Chem., United Kingdom: -2012. V. 20, -p. 3306-3316.

176. Malladi, S. Syntesis and biological evaluation of newer analogues of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxodiazole containing pyrazole moiety as antimicrobial agents// S. Malladi, A. Mlsloor, S. Peethambar// Arab.J.Chem., Saudi Arabia, Riyadh: -2014. V.7, p.1185-1191.

177. Mammadov, E., Mammadov A., Huseynova V. [et al.]. Temperature Dependence of the Reaction of Elektrophilic Addition of Acyl Chlorides to Allyl Chloride. 6th International Conference: Thermophysical and Mechanical Properties of Advanced Materials (Thermam 2019), -İzmir, Turkey: -2019, -22-24 september, - p.54-55.

178. Mammadov, E.İ. New synthesis of 3- and 1,3-pyrazole derivatives based on 1-cycloalpyl-2,3-dichloro-1-propanonez// E.İ.Mammadov,V.A.Huseynova, S.T. Mekhtiyeva [et al.]// Azerbaijan chemical Journal, Baku:-2022. №4,- p.89-94.

179. Manvar, D. New 1-phenyl-5-(1H-pyrrol-1-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamides inhibit hepatitis C virus replication via suppression of cyclooxygenase-2/D. Manvar S. Pelliscia, G. La Regina [et al.]// Eur. J. Med.chem., Paris: - 2015. V.90, -p. 497- 506.

180. Martin, G.J. Nouvelles synthese α -alkylidenecyclopentenones et de chlorocyclo-pentenones par rearrangements de la carbocations// G.J.Martin, C.Rabiller, G. Mabon// Tetrahedron, Pasadena:- 1972.V.28, №14-p. 4027-4037.

181. Mert, S. Synthesis, structure-activity relationships, and in vitro- antibacterial and antifungal activity evaluations of novel pyrazole carboxylic and dicarboxylic acid derivatives// S. Mert, R. Kasimogullari, T. Ica [et al.] // Eur.J.Med. Chem., Paris- 2014. V.78, -p.86-96.

182. Mizuhara, T. Strukture-activity relation ship study of phenylpyrazole derivatives as a novel class of anti HIV agents/ T. Mizuhara, T. Kato, A. Hirai [et al.]// Bioorg and Med. Chem.Lett.,-United States:-2013.V.23, №16,-p.4557-4561. (74)

183. Mostafa, M.A. 5-chloropyrazole-4-carboxaldehydes as synthon is heterocyclic synthesis// M.A Mostafa, A.A. Abu-Hashem, H.H.Saad [et al.]//

Research on Chemical Intemediates, Amsterdam, Netherlands: -2016.V.42, İs. 3, -p. 2119- 2162.

184. Mysliwies J. Synthesis, optical and nonlinear optical properties new pyrazoline derivates// J. Mysliwes, A. Szukalcki, I. Snuko [et al.]// Dyes and Pigm.,- Roy-aume-Uni / United Kingdrom of Great Britain and Northem Ireland):-2014. V. 102Ç-p.63-70.

185. Nagihan, B. Synthesis and anticonvulsant activity of come 2-pyrozolines derived from chalcones/ B.Nagihan, K.Bedia, G.Salih [et al.]// Arabian Journal of Chemistry, Riyadh, Saudi Arabia: -2017, V.10, s.2, -p. 2073-2081.

186. Pathare, P.G Pyridine and benzoisothiazole based pyrazolines: synthesys, characterization, biological activity, molekular docking and adment study// P.G.Pathare, S.U.Tekale, G.D.Manoj [et al.]// European chemical Bulletin, Russia: - 2020, V.9, İs.1, -p.10-21.

187. Penell, Andrew M.K. 1-(4-Phenyl-piperazin-1-1-yl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)-ethanones as novel CCR 1 anatagonists// M.K.Penell Andrew, B.Aggen James, Sen Subhabrata [et al.]// Bioorg. And Med. Chem.Lett.,-United States:-2013.V.- 23, №5,- p.1228-1231.

188. Poland, A.E. β -Chlorvinil ketones// A.E.Poland, W.R.Benson// Chem. Rev., London-1966. V66, №2,-p.161-197.

189. Prasath, R. Efficient ultrasound-assisted synthesis, spectoscopic, cryistallographic and biological investigations of pyrazole-appended guinolinylchalcones// R.Prasath, P.Bhauana, S.Sarveswari [et al.]// J. Mol. Struct. Netherlands: -2015. V. - p. 201-210.

190. Rahimizadeh, M. Synthesis and antibacterial activity of some new derivatives of pyrazole// M. Rahimizadeh M. Pordel, M. Baravoli [et al.]// World J. Microbiol. Biotechnol. Switzerland: -2010. V.26,- p.317-321.

191. Renuka, N. Synthesis and biological evaluation of novel formyl-pyrazoles bearing coumarin moiety as pobent antimicrobial and antioxidant agents// N. Renuka, K.A. Kumar// Bioorg. Med. Chem. Left, United Kingdom: -2013. V.23, p. 6406-6409.

192. Rizk, H.F. Synthesis of some novel heterocyclic dyes derived from pyrazole derivatives// H.F.Rizk, M.A.El-Badawi, S.A.Ibrahim [et al.]// Arab.J.Chem, Riyadh, Saudi Arabia: -2011.V.4, – p. 37-44.
193. Rashad A.E. Synthesis and anti HSV-1 evaluation of some pyrazoles and fused pyrazolopyrimidines// A.E.Rashad, M.I.Hegab, R.E.Abdel-Megeid [et al.]// European Journal of Medicinal Chemistry, Paris: -2009.V.44, -p.3285-3292.
194. Schegolev A.A Acylation of acetylenes. Observation of an intramolecular 1,5- hydride shift in a vinyl cation intermediate// A.A.Schegolev, W.A.Smit, V.F.Kucherov [et al.]// J.Amer. Chem. Soc, Washington: -1975. V.97, №22,- p. 6604-6606.
195. Selby, T.P. Discovery of cyantraniliprole, a potent and selective an-thraniliodiamide ryanodine receptor activator with cross-spectrum insecticidal activity// T.D.Selby, G.P.Lahm, T.M.Stevenson [et al.]// Bioorg. Med. Chem. Lett., United Kingdom:-2013.V. 23, -p.6341-6345.
196. Shamroukh, A.H. Synthesis of pyrazolo [4,3,5,6] pyrano [2,3-d] pyrimidine derivatives for antiviral evaluation// A.H. Shamroukh, M.E.Zaki, E.M.Morsy [et al.]// Arch. Pharm. USA :-2007.V.340,-p. 236-243.
197. Shamroukh, A.H. Some pyrazole and pyrazole [3,4-d] pyrimidine derivatives: synthesis and anticancer evaluation// A.H.Shamroukh, A.E.Rashad, R.E.Abdel-Megeid [et al.]// Arch. Pharm, -Germany:-2014, V.347, №8-p.559-565.
198. Surmont, R. New synthesis of fluorinated pyrazoles// R. Surmont, G. Verniest, N. De Kimpe// Org. Lett.,- United States:-2010. V.12, №20,-p.4648-4651.
199. Taylor, H.T. Aliphatic Fridel - Crafts reactions. IV. Preparation of divinyl ketones// H.T.Taylor, N. Jones// J.Chem. Soc. Switzerland: -1961.-p. 1345-1347.
200. Uslaner, J.M. Dose-dependent effect of CDPPB, the GluR5 positive allosteric modulator, on recognition memory is associated with GluR5 and CREB phosphorylation in the prefrontal cortex and hippocampus// J.M.Uslaner, S.Parmentier-Batteur, R.B.Flick [et al.]// Neuropharmacology, United Kingdom:-2009, V.57,- p.531-538.

201. Vicentini, C.B. Synthetic pyrazole derivatives as growth inhibitors of some phytopathogenic fungi// C.B.Visentini, C.Romagnoli, E.Andretti [et al.]// Journal of Agricultural and Food Chemistry, United States: -2007.V.55, Is. 25, -p.10331-10338.
202. Viveka, S. Design and synthesis of some new pyrazolyl-pyrazolines as potential anti-inflammatory, analgesic and antibacterial agents// S. Viveka, S.P. Dinesha, G.K. Nagaraja [et al.]// Eur.J.Med. Chem, Paris: -2015. V.101, -p.442-451.
203. Willy, B. Rapid one-pot, four-step synthesis of highly fluorescent 1,3,4,5-tetrasubstituted pyrazoles/ B. Willy, T. Muller// Org. Lett, -United States: -2011. V.13, №8, -p.2082-2085.
204. Xu, X. Vinylogous Reactivity of Enol Diazoacetates with Donor-Acceptor Substituted Hydrazones. Synthesis of Substituted Pyrazole Derivatives// X.Xu, P.Y.Zavalij, W.Hu [et al.]// J.Org. Chem.,-United States: 2013.V.78, №4, -p.1563-1588.
205. Xu, Y. Discovery of 3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide activators of the M2 isoform of pyruvate kinase (PKM2)// Y.Xu, X.-H.Lin, M.Saunders [et al.]// Bioorg. Med. Chem Left., United Kingdom :-2014.V.24, - p. 515-519.
206. Yamamoto, S. Design, synthesis and biological evaluation of arylmethyl-1-phenylpyrazole and 4-aryloxy-1-phenylpyrazole derivatives as novel androgen reseptor antagonists// S.Yamamoto, N.Tomita, Y.Suzuki [et al.]// Bioorg. Med. Chem., United Kingdom:-2012.V.20,-P.2338-2352.
207. Yamashita, H. Process for producing 1-acyl-2-pyrazoline derivates// H.Yamashita, K. Okumura, N. Ohto [et al.]// Patent 4895947 USA: -1988, №281748, -p. 83.
208. Yuan, H. Pd-Catalyzed cross-coupling of acyl chlorides with in situ-generated alkynylzinc derivatives for the synthesis of ynones// H.Yuan, Y.Shen, S.Yu [et al.]// Synth. Commun. -London: -2013. V. 43, №20,-p.2817-2823
209. Yu, X. A basepromoted tandem cycloaddition// air oxidation reaction of electron-deficient conjugated emynes and hydrazines: synthesis of highlysubstituted

pyrazoles// X.Yu., J.Zhang // Chem. Eur. J.,-Germany:-2012.V.18, №41, - p.12945-12949.

210. Zhang, G. One-pot three-component approach to the synthesis of polyfunctional pyrazoles / G. Zhang. H. Ni, W. Chen [et al.] // Org. Lett.,- United States:-2013. V.15, №23,-p.5967-5869.

211. Zheng, L.W. Synthesis of novel pyrazolo [1,5-a] pyrazin-4(SH)-one derivatives and their inhibition against growth of A549 and H322 lung cancer cells/ L.-W. Zheng, J.H. Shav// Bioorg. Med. Chem. Left, United Kingdom - 2011.V.21, - p. 3909-3913.

212. Zhou, Z. Design and synthesis of 3,5-diaryl-4,5-dihydro- 1-H-pyrazoles as new tyrosinase inhibitors / Z. Zhou, J. Zhou, S. Yan [et al.] // Bioog. And Med. Chem., - United States: -2013. V.21, №7,- p.2156-2162.

213. Zou, Y. An efficient and green synthesis of 6-amino-3-phenyl-4-aryl-1,4-dihdropyrano [2,3-c] pyrazole-5-carbonitrile derivatives under ultrasound irradiation in aqueous medium /Y. Zou, Y.Hu, H. Liu [et al.]/// J. Heterocycl. Chem.,- United States:-2013. V.50, №5,-p.1174-1179.

ПРИЛОЖЕНИЕ