

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

**ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ**

(институт)

Химия, химические процессы и технологии

(кафедра)

**020100.62 «Химия»**

(код и наименование направления подготовки, специальности)

**«Медицинская и фармацевтическая химия»**

(наименование профиля, специализации)

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

на тему «КИНЕТИКА РЕАКЦИЙ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ  
К 1,5-ДИЗАМЕЩЕННЫМ (E)-ПЕНТ-2-ЕН-4-ИН-1-ОНАМ»

Студент(ка)

Т.А. Иванова

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

А.А. Голованов

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

**Допустить к защите**

Заведующий кафедрой, д.х.н, профессор Г.И. Остапенко

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

(личная подпись)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016г.

Тольятти 2016 г.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

(институт)

Химия, химические процессы и технологии

(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ

Завкафедрой

\_\_\_\_\_ Остапенко Г.И.

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

**ЗАДАНИЕ**

**на выполнение бакалаврской работы**

Студентке Ивановой Татьяне Алексеевне

1. Тема «Кинетика реакций нуклеофильного присоединения к 1,5-дизамещенным (E)-пент-2-ен-4-ин-1-онам»

2. Срок сдачи студентом законченной выпускной квалификационной работы июнь 2016

3. Исходные данные к выпускной квалификационной работе литература по теме исследования

4. Содержание выпускной квалификационной работы (перечень подлежащих разработке вопросов, разделов) Введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение, список литературы.

5. Ориентировочный перечень графического и иллюстративного материала презентация

6. Консультанты по разделам не предусмотрены

7. Дата выдачи задания «25» февраля 2016г.

Руководитель выпускной  
квалификационной работы

\_\_\_\_\_  
(подпись)

А.А. Голованов  
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

\_\_\_\_\_  
(подпись)

Т.А. Иванова  
(И.О. Фамилия)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ  
КАФЕДРА «ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ТЕХНОЛОГИИ»

УТВЕРЖДАЮ: \_\_\_\_\_  
(подпись)

Зав. Кафедрой Остапенко Г.И.

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

**КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН**  
**бакалаврской работы**

Студента: Ивановой Татьяны Алексеевны  
по теме: Кинетика реакций нуклеофильного присоединения к 1,5-дизамещенным (E)-пент-2-ен-4-ин-1-онам.

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	07.04.2016 г.	07.04.2016 г.	Выполнено	
Выполнение экспериментальной части работы	02.05.2016 г.	02.05.2016 г.	Выполнено	
Написание раздела «Экспериментальная часть»	11.05.2016 г.	11.05.2016 г.	Выполнено	
Написание остальных разделов	14.05.2016 г.	14.05.2016 г.	Выполнено	
Верстка работы, проверка научным руководителем	15.05.2016 г.	15.05.2016 г.	Выполнено	
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	27.06.2016	27.06.2016	Выполнено	
Верстка и переплетение пояснительной записки	Первая неделя июня 2016 г.	1.06.2016	Выполнено	
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	За пять дней до защиты ВКР	20.06.2016	Выполнено	

Руководитель выпускной  
квалификационной работы

\_\_\_\_\_  
(подпись)

А.А. Голованов  
(И.О. Фамилия)

Задание принял к  
исполнению

\_\_\_\_\_  
(подпись)

Т.А. Иванова  
(И.О. Фамилия)

## АННОТАЦИЯ

Выпускная квалификационная работа изложена на 57 страницах, содержит 14 рисунков, 12 таблиц. Список литературы включает в себя 56 источников.

Объектом исследования в настоящей работе является реакция нуклеофильного присоединения бензилтиола к 1,5-дизамещенным пент-2-ен-4-ин-1-онам в этиловом спирте в присутствии триэтиламина.

Целью работы является выявление кинетических закономерностей данного процесса.

В литературном обзоре изложены сведения о нуклеофильном присоединении к ацетиленовым кетонам. Рассмотрены реакции нуклеофильного тиолирования  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов и их кинетические закономерности.

Во второй главе приведены результаты экспериментов и их обсуждение.

В экспериментальной части описаны методики синтеза и очистки реагентов, продуктов реакции, а также приведена методика проведения кинетических опытов.

## СОДЕРЖАНИЕ

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ .....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	9
1.1 Нуклеофильное присоединение к ацетиленовым кетонам.....	9
1.2 Нуклеофильное присоединение сероорганических соединений к $\alpha,\beta$ -ненасыщенным соединениям .....	12
1.3 Кинетические закономерности нуклеофильного тиолирования $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов .....	20
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....	28
2.1 Присоединение бензилтиола к ( <i>E</i> )-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам .....	28
2.2 Кинетические закономерности нуклеофильного тиолирования.....	32
2.3 Термодинамические параметры реакции ( <i>E</i> )-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она с бензилтиолом.....	39
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	47
3.1 Синтез и очистка реагентов, продуктов реакции и растворителя .	47
3.2 Кинетические эксперименты .....	48
3.3 Математическая обработка данных .....	49
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	53

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

EtOH	этиловый спирт
Ar	арил
Alk	алкил
Ph	фенил
FAP	фторапатит
NP	природный фосфат
Tf	трифторметансульфонил
Bn	бензли (PhCH <sub>2</sub> )
ТЭА	триэтиламин (Et <sub>3</sub> N)
БТ	бензилтиол
ИК	инфракрасный
УФ	ультрафиолетовый
ВЖЭХ	высокоэффективная жидкостная хроматография

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день научный интерес, с точки зрения изучения реакционной способности, представляют собой винилацетиловые кетоны в реакции нуклеофильного присоединения бензилтиола. В результате присоединения образуются продукты, которые обладают широким спектром биологической активности и находят широкое применение в медицине и в сельском хозяйстве.

Данный литературный обзор состоит из трех глав. В литературе описано большое количество работ, посвященных реакции нуклеофильного тиолирования ацетиленовых и винилацетиленовых кетонов. Подробно описаны их физико-химические свойства, изучена структура, выявлены соединения, проявляющие фармакологическое действие. Однако в настоящее время винилацетиленовые кетоны изучены в меньшей степени.

Имеющиеся в литературе сведения в основном посвящены синтезу рассматриваемых соединений, что создает некоторые препятствия для контроля технологических процессов, являющихся основой промышленного получения соединений, проявляющих широкий спектр биологического активности.

Следует отметить работу [1], в которой изучены кинетические закономерности реакции нуклеофильного тиолирования диарилпропионов. В данной реакции изучено влияние структурных факторов.

Наименее изученным остается влияние заместителей у узлового атома бензольного кольца в реакции винилацетиленовых кетонов с бензилтиолом. По этой причине, научный интерес, с точки зрения механизма реакции, представляет изучение особенностей взаимодействия 1,5-дизамещенных (*E*)-пент-2-ен-4-ин-1-онов с бензилтиолом.

Целью работы является получение данных о реакционной способности 1,5-дизамещенных (*E*)-пент-2-ен-4-ин-1-онов в реакции с бензилтиолом.

В соответствии с целью выделены следующие задачи работы:

- Определить порядок реакции.
- Найти константы скорости реакции при различных температурах.
- Рассчитать термодинамические параметры реакции.
- Установить параметры рσ-анализа.
- Сравнить влияние заместителей в соединениях 1-арил-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-оне и 5-арил-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-оне при помощи величин констант чувствительности.



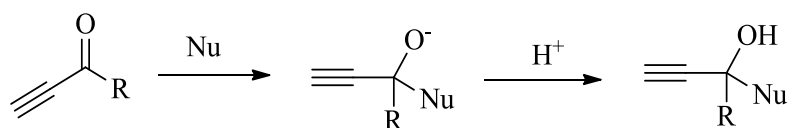
# 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Нуклеофильное присоединение к ацетиленовым кетонам

Реакция нуклеофильного присоединения по тройной связи ацетиленовых кетонов, является распространенным методом конструирования органических молекул. При помощи этого метода получают соединения, обладающие биологической активностью [2].

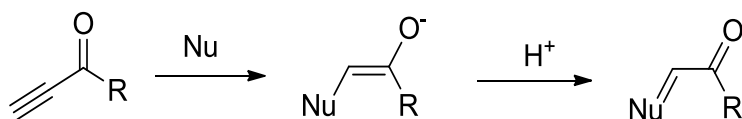
Молекула ацетиленового кетона имеет два реакционных центра: карбонильную группу и тройную связь. Присоединения нуклеофила к ацетиленовым кетонам протекает по двум направлениям: в положение 1,2 с образованием спиртов (схема 1).

Схема 1



и в положение 1,4 с образованием аддуктов Михаэля (схема 2).

Схема 2

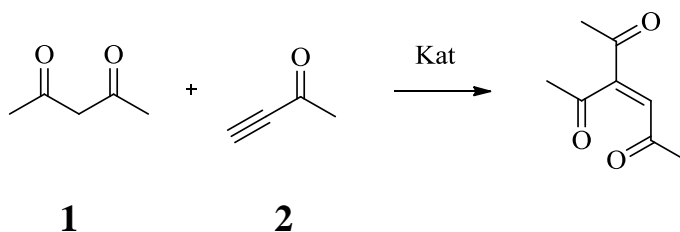


Примером нуклеофильного присоединения к ацетиленовым кетонам является реакция Михаэля, которая представляет собой конденсацию соединений бут-3-ин-2-он с пентан-2,4-дионом. Данная реакция протекает в присутствии катализаторов (этилат натрия, пиперидин) и с последующей кислотной обработкой [3].

Присоединение диацетона **1** происходит по тройной связи бут-3-ин-2-

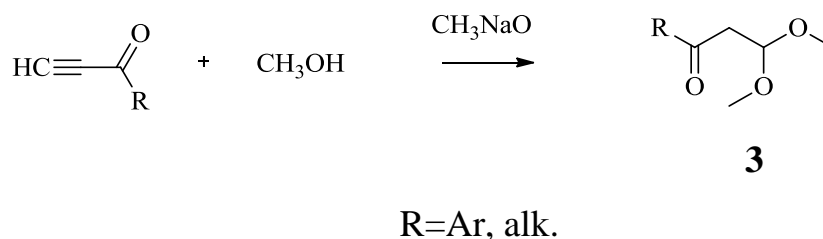
она **2** (схема 3).

Схема 3



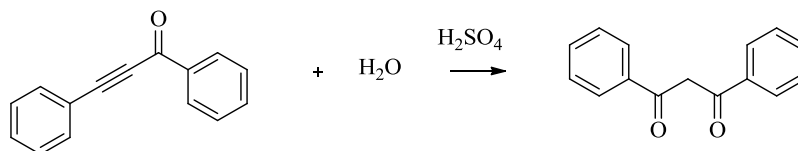
Нуклеофильное присоединение алифатических спиртов к ацетиленам осуществляется с образованием винилового эфира **3** в присутствии основного катализатора, например алкоголята натрия при температуре 0-5°C (схема 4). Данная реакция продолжается до начала образования ацеталей соответствующего β-кетоальдегида [4-6].

Схема 4



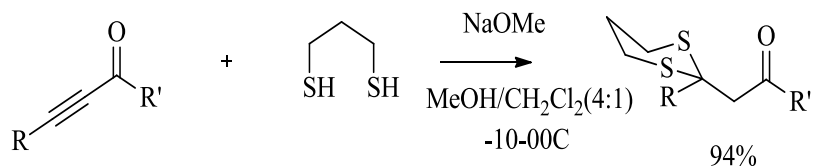
В результате гидратации 1,3-дифенилпропинона можно получить β-дикетоны [6] (схема 5).

Схема 5



Ацетиленовые кетоны реагируют с дитиолами, образуя, в зависимости от условий, продукты с хорошими выходами [7] (схема 6).

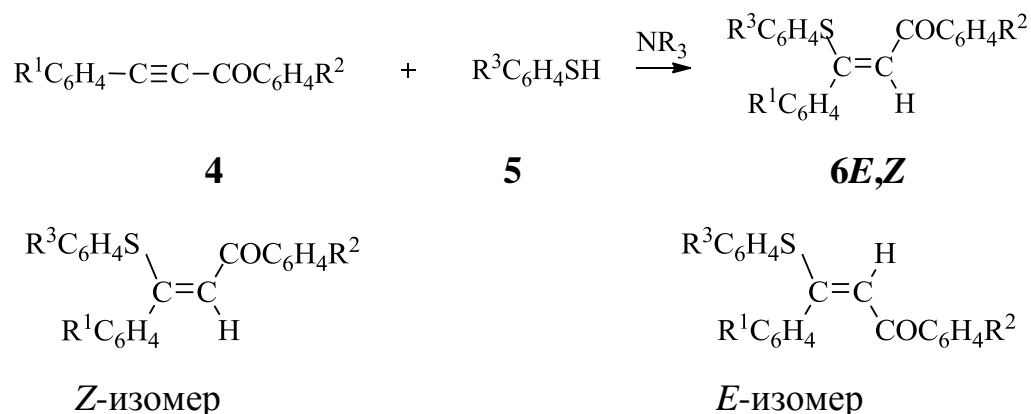
Схема 6



На примере реакции тиолирования изучена стереохимия присоединения нуклеофила к ацетиленовым кетонам [7].

При этом отмечено, что при протекании реакции присоединения тиолов **5** к диарилпропионам **4** в метаноле образуются аддукты β-арилтиовинилкетонов **6** с *E* и *Z*-конфигурацией (схема 7). Результаты анализа показали, что в присутствии донорных заместителей в меркаптани, при высоких концентрациях катализатора (амин), происходит ускорение реакции. Если же в меркаптани присутствуют акцепторные заместители, то ускорение реакции происходит при низких концентрациях катализатора. Инверсия реакционной способности меркаптанов обусловлена изменением концентрации [8].

Схема 7



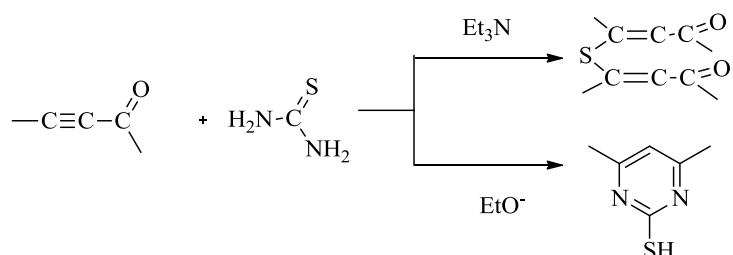
$R^1=H$ ,  $R^2=4-OCH_3$  (**a**),  $4-CH_3$  (**b**),  $H$  (**c**),  $4-Cl$  (**d**),  $4-NO_2$  (**e**);

$R^3=4-NO_2$  (**a**),  $4-Cl$  (**b**),  $H$  (**c**),  $4-CH_3$  (**d**),  $4-OCH_3$  (**e**).

При реакции ацетиленовых кетонов с тиомочевинной в присутствии

алкоголятов щелочных металлов или щелочей в этаноле, образуются производные меркаптопиримидина, в присутствии триэтиламина или пиридина в апротонных растворителях образуются  $\beta$ -дикетовинилсульфиды (схема 8) [9].

Схема 8



К кросс-сопряженным вирилацетиленовым кетонам тиолы присоединяются в первую очередь по тройной связи, и только потом по двойной [10].

## 1.2 Нуклеофильное присоединение сероорганических соединений к $\alpha,\beta$ -ненасыщенным соединениям

В настоящее время актуальной проблемой в органической химии является синтез соединений, обладающих широким спектром биологической активности. При протекании реакции тиолирования ненасыщенных кетонов, образуются продукты, которые проявляют себя в качестве биологически активных соединений [11-15]. Ненасыщенные кетоны и их производные также обладают разнообразными видами биологической активности, такими как антибактериальная [11], противогрибковая [13-14], противоопухолевая, противотуберкулезная [15], антитромботическая, антиоксидантная и другие.

Интерес к химии халконов за последние годы заметно вырос. Они используются как светочувствительные компоненты в фоторезистах, в медицинской диагностике, и в качестве органических материалов для

нелинейных оптических кристаллов. Халконы используют в качестве исходных веществ для получения малодоступных производных других классов соединений [16].

Большой интерес представляют собой меркаптаны. Данные соединения используются в различных отраслях, начиная от сельскохозяйственных добавок до модификаторов полимеризации.

Объектом данного обзора является кинетика и нуклеофильное тиолирование  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений.

В непредельных кетонах ковалентные связи C=C и C=O разделены одной ионной связью, то есть двойные связи являются сопряженными [17]. В связи с делокализацией электронной плотности сопряженных связей C=C и C=O в системе, эти соединения реагируют как амбидентные электрофилы. Нуклеофил присоединяется к непредельным кетонам по карбонильной группе, происходит 1,2-присоединение. Если атака происходит по  $\beta$ -углеродному атому, то происходит 1,4-присоединение [18].

Присоединение нуклеофилов к электронодефицитным алкенам является одной из наиболее важных реакций в органической химии. Реакция нуклеофильного присоединения тиолов протекает с образованием связи C-S и считается ключевой в биосинтезе, а так же является важной реакцией в синтезе биологически активных соединений.

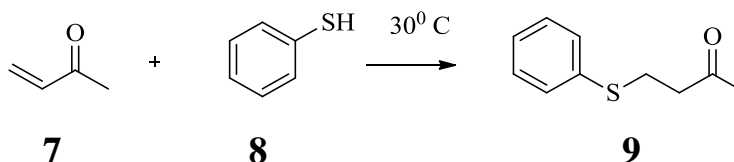
Наиболее важным фактором при тиолировании  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов является выбор нуклеофила. К тиолирующим агентам можно отнести полисульфиды натрия [19-21] и сероводород [22-23]. В связи взаимодействия соединений с тиолирующими агентами, образуются серосодержащие гетероциклические соединения.

Простой и эффективный способ присоединения тиолов к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным карбонильным соединениям был введен Михаэлем. При этом процесс протекает в условиях без растворителей и катализаторов.

Для данной реакции по Михаэлю, метилвинилкетон **7** был взят в качестве  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного карбонильного соединения, его

обработали эквимолярным количеством тиофенола **8** в отсутствие катализатора, в мягких условиях при комнатной температуре (30<sup>0</sup> С) и получили продукт 4-(фенилтио)бутан-2-он **9** с выходом 76% (схема 9).

Схема 9



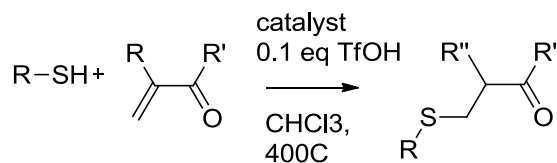
Следует отметить, что при протекании реакции Михаэля в присутствии растворителей, выход продуктов в зависимости от заместителя при взаимодействии тиофенола с метилвинилкетонем составляет 32-74% (табл. 1).

Таблица 1 - Выход продуктов реакции метилвинилкетона с тиофенолом в присутствии растворителя.

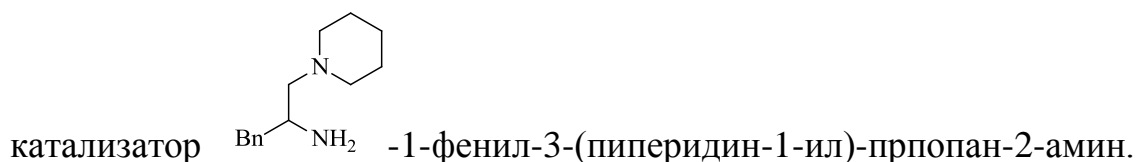
Растворитель	Выход
H <sub>2</sub> O	32 %
MeCN	72%
MeOH	74%
Me <sub>2</sub> NCHO	61%
PhMe	38%
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50%.

Реакция протонирования тиолов с α-замещенными винилкетонами катализируют первично-третичным диамином, полученного из L-фенилаланина. Этот органический катализатор способствует реакции присоединения тиолов по Михаэлю с хорошей энантиоселективностью (схема 11) [24].

### Схема 11

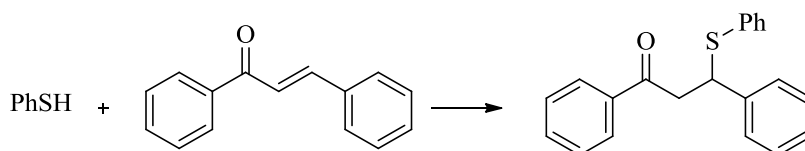


R=alk, R'=alk, Bn, R''=alk, Bn, Ph.



Присоединение тиолов к различным  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кетонам с использованием фторапатита FAP, природного фосфата NP, протекает в мягких условиях (схема 10). Реакцию проводят в метаноле при комнатной температуре [25].

### Схема 10



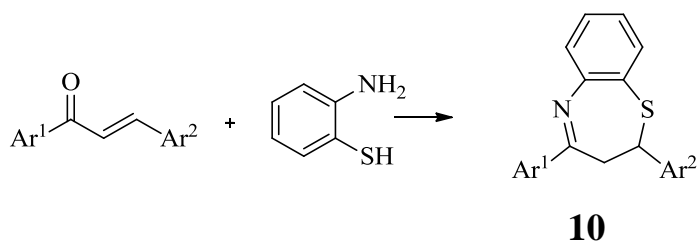
Для реакции тиолирования характерны катализаторы, которые проявляют основной характер. Такими катализаторами могут быть: щелочи, ацетат меди, амины и другие соединения [26].

Отмечено, что при присоединении тиолов к  $\alpha,\beta$ -непредельным карбонильным соединений со свободно-сопряженным катализатором в воде, образуется  $\beta$ -сульфидокарбонильные соединения при комнатной температуре, за короткий промежуток времени и с отличной хемоселективностью. Вода в реакции играет двойную роль, одновременно активируя  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные карбонильные соединения и тиолы [27].

Большой интерес вызвала реакция взаимодействия халконов с

серосодержащими соединениям, в данном случае с *o*-аминотиофенолом. При помощи данной реакции получают важный класс соединений бензотиазепинов **10** (схема 12) [28-30]. Эти соединения проявляют антибактериальные [31,32], антифидантные [33], жаропонижающие [34] активности.

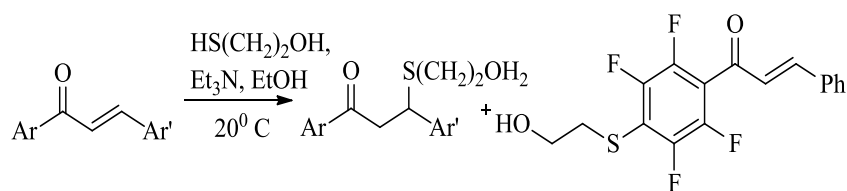
Схема 12



$Ar^1 = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-MeOC_6H_4$ ;  $Ar^2 = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 4-NO_2C_6H_4, 4-OHC_6H_4, 3-OMe-4-OHC_6H_3, 3-OMe-4-OH-5-Br-C_6H_2, 2-OH-5-NO_2C_6H_3, 2-OH-5-BrC_6H_3$ .

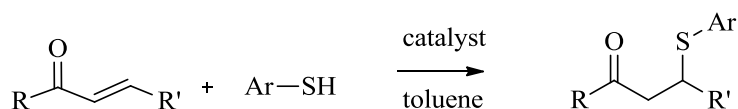
Полифторированные халконы взаимодействуют с 2-меркаптоэтанолом в этиловом спирте в присутствии триэтиламина, образуя тиа-аддукты Михаэля (схема 13). В ходе реакции происходит 1,4-присоединение [35].

Схема 13



Наиболее легко идет 1,4-присоединение тиолов к этиленовым кетонам. Центром атаки реагента является  $\beta$ -углеродный атом кратной связи (схема 16). Реакцию проводят с помощью 0,1 моль % катализатора в толуоле при комнатной температуре [36].

Схема 16

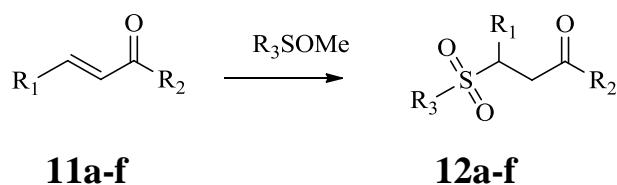


$R = \text{alk}, Ph, R' = \text{alk}$ .



Присоединение сульфоновых кислот [37] и их солей [38] к активированным олефинам **11a-f** проходит легко и в отсутствие оснований с образованием соответствующих  $\beta$ -сульфонов **12a-f** (схема 14). Причем скорость процесса контролируется в основном нуклеофильностью анионов [39] и не зависит от присутствия как кислых, так и основных катализаторов.

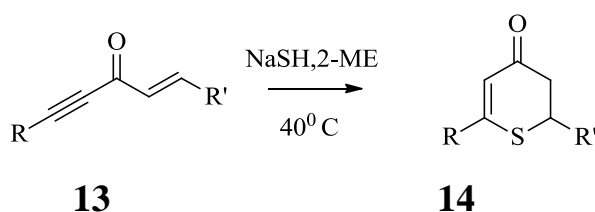
Схема 14



11-12:  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Ph}$ ,  $\text{R}_3=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ , (**a**);  $\text{R}_1=\text{Ph}$ ,  $\text{R}_2=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}_3=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$  (**b**);  $\text{R}_1=\text{Ph}$ ,  $\text{R}_2=4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}_3=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**c**);  $\text{R}_1=\text{Ph}$ ,  $\text{R}_2=3\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}_3=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**d**);  $\text{R}_1=4\text{-Br}$ ,  $\text{R}_2=\text{Ph}$ ,  $\text{R}_3=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**e**);  $\text{R}_1=3\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}_2=\text{Ph}$ ,  $\text{R}_3=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**f**).

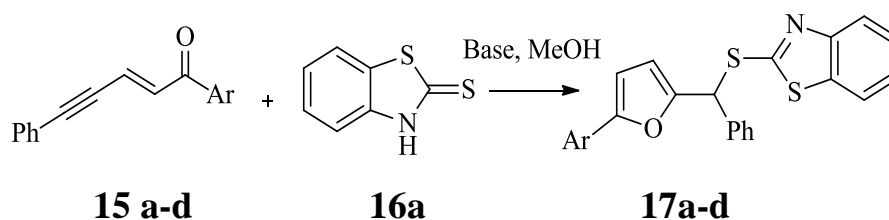
Синтез дигидроотиопиранов из производных винилкетонов **13** с  $\text{R}^1=\text{Ph}$ , довольно стабильных, в отличие от их производных с  $\text{R}^1=\text{H}$ , которые распадаются в течение часа при нормальных условиях, в значительной степени зависит от растворителя. Наилучшие выходы продуктов **14** получают при температуре (40-55° C) в течение нескольких часов. Выход продуктов **14** при  $\text{R}^1=\text{Ph}$  составит от 60% до 96%. В ходе реакции циклизация с  $\text{NaSH}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$  приводит к замыканию кольца (схема 15) [40].

Схема 15



Следует отметить, что синтез функциональных производных фурана основан на сопряжено ениновых кетонах. Авторами [41] доказано, что при взаимодействии бензтиазол-2-тиона **16a** с (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оном **15a–d** происходит фурановая циклизация в условиях основного катализа и приводит к образованию бензотиазолилфурфурилсульфидов **17a–d** (схема 17). Реакция идет при комнатных температурах в сухом MeOH. Образуются продукты в виде мелких светло-желтых кристаллов. В качестве катализаторов изучены амины (Et<sub>3</sub>N, N-метилморфолин, диазабициклоундецен DBU), а также KOH и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Ениновые кетоны **15c,d**, содержащие в арильном цикле электроноакцепторные заместители, дают более высокие выходы.

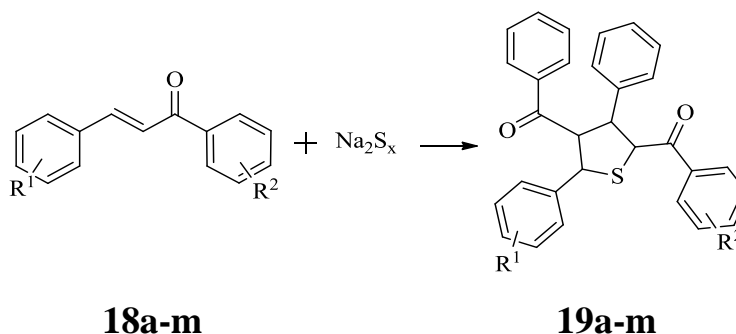
Схема 17



Ar=Ph (**a**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**).

Присоединение насыщенного раствора полисульфида натрия [19] к халкону **18** происходит в диметилсульфоксиде, при этом образуются 2,4-дифенил-3,5-дифенилтиоланы **19a-m** (схема 18).

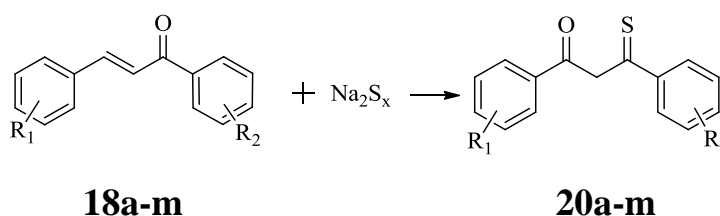
Схема 18



**18-19:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=4-H (**a**); R<sub>1</sub>=4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N, R<sub>2</sub>=4-H (**b**); R<sub>1</sub>=4-CH<sub>3</sub>O, R<sub>2</sub>=4-H (**c**); R<sub>1</sub>=4-CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=4-H (**d**); R<sub>1</sub>=4-Br, R<sub>2</sub>=4-CH<sub>3</sub> (**e**), R<sub>1</sub>=3-Br, R<sub>2</sub>=4-H (**f**); R<sub>1</sub>=4-Cl, R<sub>2</sub>=4-Br (**g**); R<sub>1</sub>=NO<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>=4-CH<sub>3</sub> (**h**); R<sub>1</sub>=4-H, R<sub>2</sub>=4-CH<sub>3</sub> (**i**), R<sub>1</sub>=4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N, R<sub>2</sub>=4-Br (**j**), R<sub>1</sub>=4-CH<sub>3</sub>O, R<sub>2</sub>=4-CH<sub>3</sub> (**k**); R<sub>1</sub>=4-Cl, R<sub>2</sub>=4-CH<sub>3</sub> (**l**); R<sub>1</sub>=4-Cl, R<sub>2</sub>=4-H (**m**).

Образование монотиодикетонов **20 a-m** происходит в 1,2-диметоксиэтаноле (схема 19).

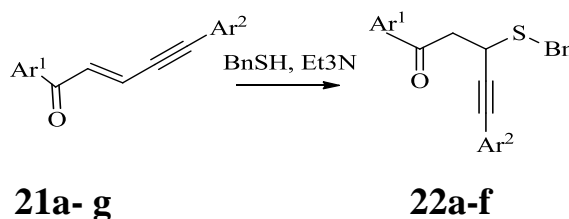
Схема 19



При взаимодействии кетонов **21** с тиолами (бензилтиолом, тиофенолами) в присутствии катализатора триэтиламина, происходит образование аддуктов по двойной и тройной связям, без дальнейшей циклизации.

Тиолирование кетонов без катализатора практически не идет. Присоединение тиола BnSH идет по двойной связи в присутствии катализатора Et<sub>3</sub>N в этиловом спирте. Образуются 1,5-диарил-3-бензилсульфанилпент-4-ин-1-оны **22** (схема 20). Заместители Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> не оказывают влияние на направление присоединения тиола.

Схема 20





Если реакция протекает в метаноле и ацетонитриле, то при низких концентрациях катализатора и не зависимо от температуры величины констант скоростей  $k_2$  возрастают пропорционально концентрациям амина. Константа скорости  $k_2$  не изменяется при высоких концентрациях катализатора. Температурная зависимость  $k_2$  описывается уравнением Аррениуса [8].

Влияние заместителей  $R_1$  и  $R_2$  в субстрате и  $R_3$  в реагенте описывается уравнением Гаметта (табл. 2).

Таблица 2- Реакционные константы по субстрату ( $\rho_1, \rho_2$ ) реакции  $R_1PhCH=CHCOPhR_2$  с TolSH, 273K.

Растворитель	$C_{Et_3N}$	$\rho_1$	$\rho_2$
$C_7H_8$	0.01	1.9	1.80
$i-C_3H_7OH$	0.1	1.9	1.99
$CH_3OH$	0.01	1.50	1.40
$CH_3CN$	0.01	2.10	2.40

Структурно кинетические характеристики изменяются при переходе от неполярных растворителей к полярным. Скорость протекания реакции увеличивается в 100 раз при переходе от гексана и толуола к метанолу и ацетонитрилу.

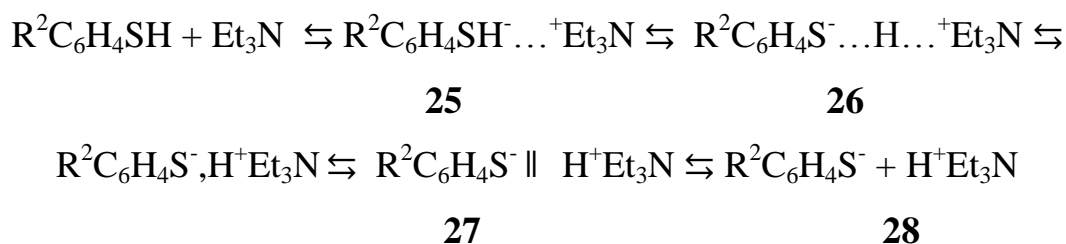
Реакционная способность определяется нуклеофильностью, которая контролируется электронодонорными свойствами заместителя  $R_3$ . В связи с этим реакционные константы  $\rho_3$  по реагенту имеют отрицательные значения, увеличивающиеся с ростом полярности растворителя.

Таблица 3- Константы скорости  $k_2 \cdot 10^4$  (л/моль<sup>-1</sup> · сек<sup>-1</sup>) реакции халкона с R<sub>3</sub>PhSH при 273 К в триэтиламинe.

Растворитель	C <sub>Et3N</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	4-CH <sub>3</sub>	H	4-Cl	3-Br	ρ <sub>3</sub>	r	S <sub>0</sub> , %
C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	10 <sup>-2</sup>	-	0.49	-	-	-	-	-	-
C <sub>7</sub> H <sub>8</sub>	10 <sup>-2</sup>	3.0	3.1	6.2	13.6	22.8	1.42	0.993	5.9
C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> + MeOH N <sub>CH<sub>3</sub>OH</sub> =0.15	10 <sup>-2</sup>	107	68	65	129	84	-	-	-
C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> + MeOH N <sub>CH<sub>3</sub>OH</sub> =0.34	10 <sup>-2</sup>	187	110	105	194	107	-	-	-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH	10 <sup>-2</sup>	478	261	159	102	53	-1.33	0.998	7.4
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH	10 <sup>-2</sup>	9500	5200	3300	2800	1800	-0.96	0.95	13.1
CH <sub>3</sub> CN	10 <sup>-2</sup>	900	560	570	-	400	-	-	-

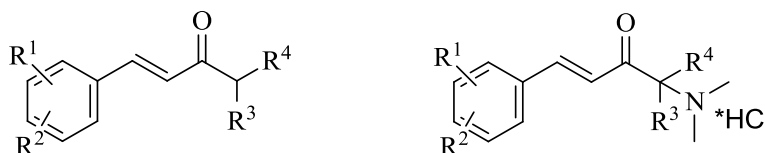
В реакции тиолирования халконов в неполярных растворителях реагент участвует в виде Н-комплекса **25-26** [43]. В полярных растворителях образуются преимущественно сольватно-разделенные ионные пары **27** и свободные ионы **28** (схема 22) [44,45].

Схема 22



В процессе тиолирование халконов в среде неполярных растворителей особенный вклад вносит влияние заместителей  $\text{R}_2$  в арилтиолах на кинетические закономерности. На примере реакции халкона  $\text{R}_1\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}\text{C}_6\text{H}_5$  с серией  $\text{R}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SH}$  в толуоле [46]. Наибольшей реакционной способностью с толуоле обладают более кислые тиолы.

Авторами [47] были изучены реакции некоторых стирилкетонов и схожих с ними оснований Манниха с этантиолом. Реакция проводилась в водно-ацетонитрильных смесях (1:1), pH = 6.4 – 7.4, температура 37<sup>0</sup> С.



$\text{R}_1 = 4\text{-H}$ ,  $\text{R}_2 = 4\text{-H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = (\text{CH}_2)_3$ , (**a**);  $\text{R}_1 = 4\text{-CH}_3$ ,  $\text{R}_2 = 4\text{-CH}_3$ ,  $\text{R}_3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_4 = (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (**b**);  $\text{R}_1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$ ,  $\text{R}_2 = 4\text{-H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_4 = \text{H}$  (**c**);  $\text{R}_1 = 4\text{-CH}_3$ ,  $\text{R}_2 = 4\text{-CH}_3$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = (\text{CH}_2)_3$  (**d**);  $\text{R}_1 = 4\text{-CH}_3$ ,  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_4 = (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (**e**);  $\text{R}_1 = 4\text{-CH}_3$ ,  $\text{R}_2 = 4\text{-H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_4 = \text{H}$  (**f**).

Тиол вступают в реакцию в виде тиолят-ионов ( $\text{EtS}^-$ ), присоединение идет в  $\beta$ -положение по отношению к карбонилу. При понижении pH среды концентрация их уменьшается, закономерно снижая скорости реакций в обеих сериях. Объемные  $R_3$  и  $R_4$  вызывают уменьшение сольватной стабилизации отрицательного заряда в переходном состоянии, снижая тем самым реакцию способность кетонов. В солях Манниха аммонийная группа индуктивно стабилизирует переходное состояние, поэтому соли Манниха более реакционноспособны, чем соответствующие им кетоны.

Образующиеся  $\beta$ -продукты тиолирования солей Манниха более неустойчивы, чем стирилкетоны (кинетический график линеен лишь до 30% конверсии).

Авторы работ [1,49] обратили внимание на реакцию способность арилтиолов по отношению к непредельным соединениям в диоксане и бензоле. Ими было выявлено, что ряд активности арилтиолов  $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{SH} \gg 4\text{ClC}_6\text{H}_5\text{SH} \gg 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$  изменяет свою реакцию способность симбатно их способности к кислотной диссоциации. При увеличении электронной плотности на атоме серы электронодонорными заместителями, гетеролитическая диссоциация тиола ослабевает, а акцепторные заместителями, наоборот усиливают диссоциацию.

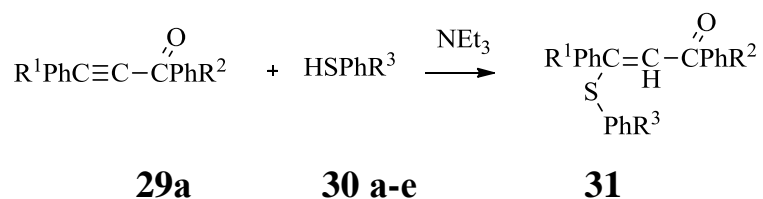
Наибольший интерес представляют реакции ацетиленовых соединений с тиолами. Электронные свойства заместителей в ароматических ядрах ацетиленов (при тройной связи  $-\text{R}^1$ , при карбонильной группе  $-\text{R}^2$ ) и тиофенолов ( $\text{R}^3$ ) меняются в широком диапазоне при сохранении постоянных стерических факторов. Реакции проводят в растворе толуола при температуре 273-303К. В этих условиях тиолирование ацетиленов **29 а-з** приводит к образованию  $\beta$ -арилтиовинилкетонов **31** с высокими выходами (схема 23) [50].

Оптическая плотность продуктов реакции **31** составляет 350-370 нм. При постоянной концентрации триэтиламина скорости всех реакции



определяются кинетическим уравнением второго порядка. Первый порядок реакции определяется по каждому из реагенту.

Схема 23



$\text{R}^1 = 3\text{-Br (a)}, 4\text{-Cl (b)}, \text{H (c)}, 4\text{-CH}_3 \text{ (d)}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H (a)}, 3\text{-Br (b)}, 4\text{-Cl (c)}, 4\text{-CH}_3 \text{ (d)}, 4\text{-OCH}_3 \text{ (e)}$ ;  $\text{R}^3 = 4\text{-OCH}_3 \text{ (a)}, 4\text{-CH}_3 \text{ (b)}, \text{H (c)}, 4\text{-Cl (d)}, 4\text{-NO}_2 \text{ (e)}$ .

Значение констант скорости не зависит от температуры реакции тиолов с дифенилпропионом. По значения энтропии активации определяются скорости реакции. В диарилпропинонах **29a-h** скорость реакции увеличивается с ростом электроноакцепторных заместителей ( $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$ ).

Авторами в работе [8] была подробно изучена кинетика нуклеофильного тиолирования халконов  $\text{R}_1\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOC}_6\text{H}_5\text{R}_2$  арилтиолами  $\text{R}_3\text{PhSH}$  в присутствии катализаторов. Реакция проводилась в полярных (ацетонитрил), в апротонных неполярных (гексан, бензол) и протонных (метанол, пропанол-2, бензиловый спирт) растворителях.

Значительные изменения наблюдаются в структурно-кинетических характеристика тиолирования халконов при переходе от неполярных растворителей к полярным. Существенное влияние на изменение зависимости скорости реакции оказывают температура и концентрация катализатора. Так же наблюдается инверсия реакционной способности реагента.

Для реакции тиолирования халконов в среде апротонных неполярных растворителей (толуол, гексан) свойственна линейная зависимость константы скорости реакции с концентрацией катализатора. Если же концентрации

катализатора малы, то величины констант скорости возрастают пропорционально концентрации амина, и не зависят от температуры. При высоких концентрациях – практически сохраняют свое постоянство [43].

Авторами [51] установлено, что реакция  $\alpha$ -ацетиленовых кетонов с тиофенолами в метаноле протекает с высокой скоростью в отсутствие катализаторов. Замена водорода в гидроксильной группе  $\alpha$ -ацетиленовых кетонов на этильную группу сопровождается уменьшением реакционной способности кетона. Присоединение тиола к кетону происходит очень медленно, в присутствии триэтиламина.

На скорость взаимодействия  $\alpha$ -ацетиленовых кетонов с тиолами влияет роль Н-комплексобразования с участием карбонильной группы. Скорость реакции  $\alpha$ -ацетиленового кетона с тиолами описывается уравнением второго порядка. Так же авторами установлено, что с уменьшением начальной концентрации тиола константа скорости резко увеличивается.

Взаимодействие диарилпропионов с арилтиолами происходит в присутствии триэтиламина в метаноле и ацетонитриле. В отсутствие оснований реакции не идет. Скорость реакции описывается уравнением второго порядка, первого по каждому из реагентов. Влияние заместителей в тиолам на скорость их взаимодействия противоположно в области низких и высоких концентрациях.

Третий кинетический порядок характерен для реакции присоединения тиолов к малеиновому ангидриду в ксиоле (первый по к малеиновому ангидриду и тиолу). При постоянной концентрации сохраняется во всех опытах псевдвторой кинетический порядок. Лимитирующей стадией реакции является присоединение тиолятной части в малеиновому ангидриду.

Авторами [52,53] было отмечено, что при взаимодействии алкилмеркаптана с эфиром малеиновой кислоты в метаноле в присутствии тиэтиламина, в условиях, что концентрация катализатора постоянна, описывается уравнением второго порядка (первому по субстрату и реагенту).

Винилацетеленовые кетоны– сравнительно новый класс органических соединений. В настоящее время отсутствуют кинетические данные реакции 1,5-диарилпентен-2-ин-4-онов-1 с бензилтиолом. Это стало причиной возникновения интереса к данному классу соединений, как к модели для установления механизма реакции.

## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из данного литературного обзора делаем выводы, что несмотря на многочисленные экспериментальные опыты нуклеофильного тиолирования винилацетиленовых кетонов, практически отсутствуют кинетические данные реакции. А так же не выявлены данные о влиянии среды, концентрации катализатора и заместителей со стороны тройной связи в соединении (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-он. В связи с этим особый интерес приобретает нуклеофильное тиолирование  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений, так как среди этого класса уже обнаружено большое количество биологически активных соединений, которые могут быть использованы в качестве антибактериальных, антиканцерогенных и антитиреоидных препаратов.

Реакция тиолирования гладко протекает в полярных растворителях в присутствии оснований (амины, алкоголяты, щелочи). Легко происходит присоединение тиолов к  $\alpha,\beta$ -непредельным карбонильным соединениям [8]. Центром атаки реагента является  $\beta$ -углеродный атом кратной связи.

### 2.1 Присоединение бензилтиола к (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам

Для изучения кинетических характеристик провели два синтеза нуклеофильного тиолирования 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов.

Выбор соединений **32 a-f** обусловлен легкостью варьирования электронной плотности в ениноновом фрагменте путем введения электронодонорных и электроноакцепторных заместителей R.

Винилацетиленовые кетоны [41] в кристаллическом состоянии и в растворе имеют *E*-конфигурацию.

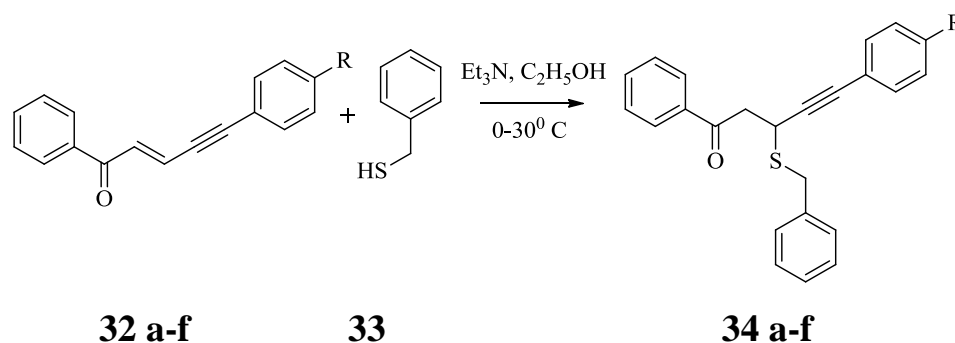
В качестве нуклеофильного реагента использовали бензилтиол.

Присоединение бензилтиола к  $\alpha,\beta$ -непредельным карбонильным соединений **32 a-f** протекает при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств  $\text{Et}_3\text{N}$  в этиловом спирте. Бензилтиол присоединяется по двойной связи, в результате образуются продукты 1,5-диарил-3-бензилсульфанилпент-4-ин-1-оны **34 a-f**. Строение полученных продуктов подтверждено методами ИК ( рисунки 1-2).

В ИК спектрах соединений **32 e,f** не наблюдается валентных колебаний диеновой ( $1650\text{-}1600\text{ см}^{-1}$ ) и алленовой систем ( $1950\text{-}1930\text{ см}^{-1}$ ). Полоса валентных колебаний карбонильной группы расположена в диапазоне  $1692\text{-}1681\text{ см}^{-1}$ , что соответствует сопряжению лишь с арильным кольцом. Это подтверждает, что присоединение бензилтиола происходит по двойной связи. Тройная связь расположена в диапазоне ( $\sim 2225\text{-}2196\text{ см}^{-1}$ ) и имеет малую интенсивность.

Бензилтиол присоединяется к винилацетиленовым кетонам **32** практически необратимо (схема 24). Это связано с тем, что резонансная стабильность иона  $\text{PhCH}_2\text{S}^-$  невозможна. Дальнейшего превращения ацетиленовых кетосульфидов **34a-f** в диеновые не происходит.

Схема 24



$\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{O}$  (a),  $4\text{-CH}_3$  (b), H(c),  $4\text{-Cl}$  (d),  $4\text{-Br}$  (e),  $4\text{-F}$ (f).

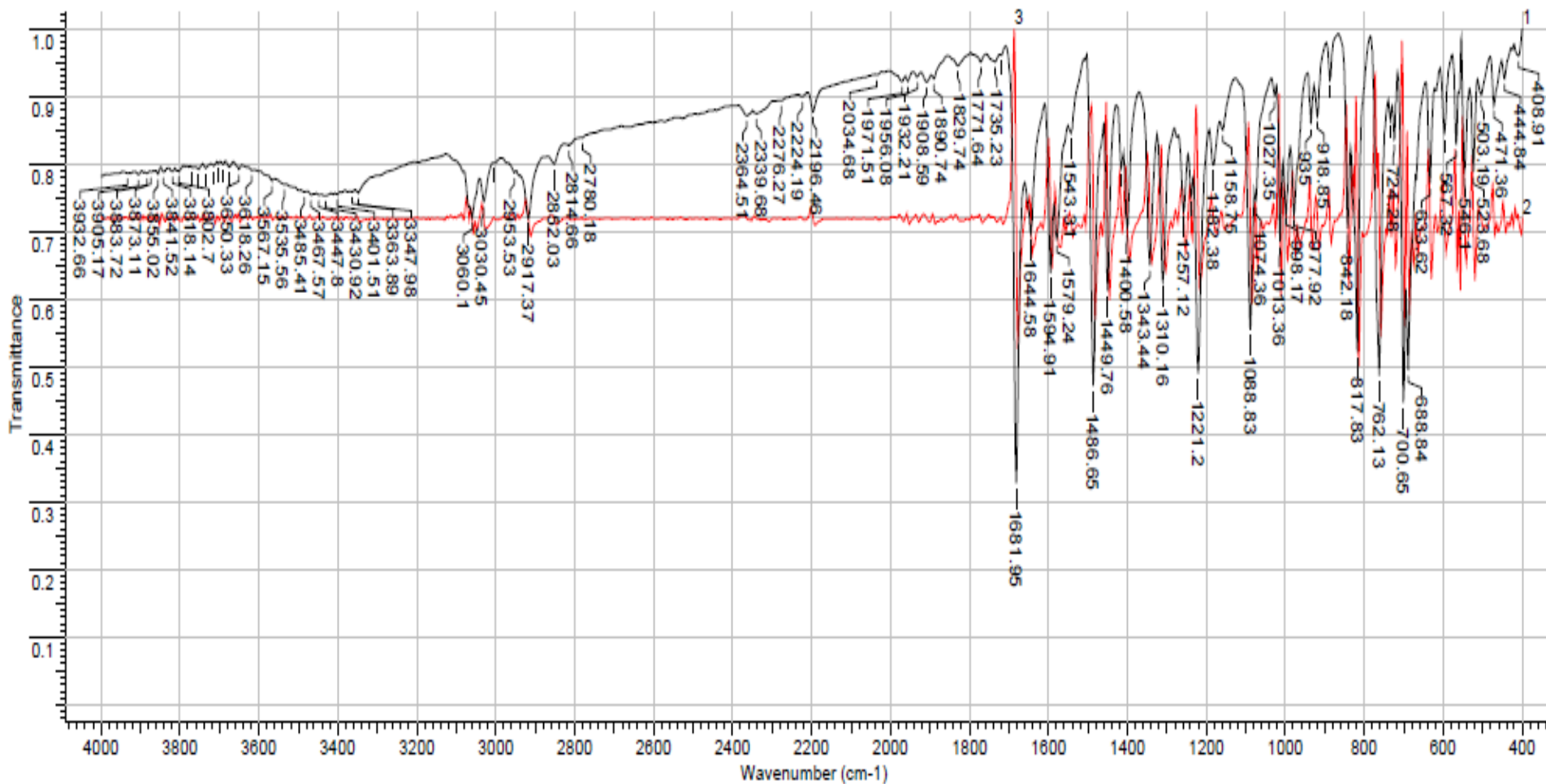


Рисунок 1– ИК спектр 3-(бензилтио)-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1она **34e**.

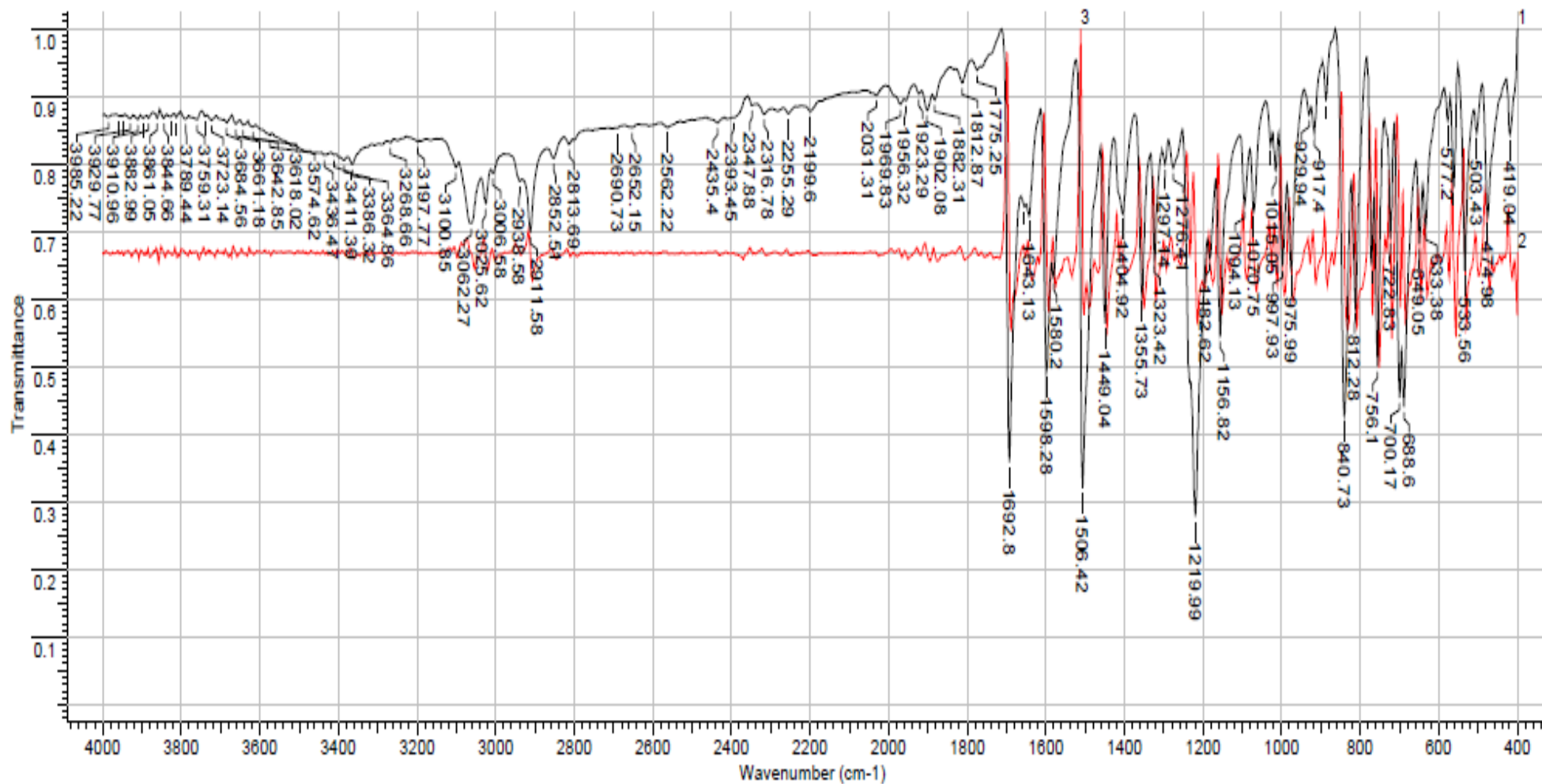


Рисунок 2– ИК спектр 3-(бензилтио)-5-(4-фторфенил)-1-фенилпент-4-ин-1она **34 f**.

## 2.2 Кинетические закономерности нуклеофильного тиолирования

В данной работе проведен синтез 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-она с бензилтиолом в этиловом спирте в присутствии Et<sub>3</sub>N при 0, 10, 20, 30°C. Для выявления кинетических характеристик исследовали влияние заместителей R соединения **32** со стороны тройной связи спектрофотометрическим методом.

О скорости реакции тиолирования судили по изменению оптической плотности продукта **34a-f**, при максимуме поглощения для продукта реакции (табл. 4).

Таблица 4 –Характеристики УФ спектров соединения  
4-RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C≡CCH=CHC(O)Ph **32a-f**  
(растворитель – 95% этиловый спирт)

Обозначение соединений	Заместители R	Длина волны λ, нм	ε · 10 <sup>-3</sup>
34a	4-CH <sub>3</sub> O	348	32.2
34b	4-CH <sub>3</sub>	342	33.1
34c	4-H	333	30.0
34d	4-Cl	331	30.3
34e	4-Br	332	31.0
34f	4-F	334	31.8

Электронные спектры (*E*)-1,5-диарил-2-пентен-4-ин-1-она и 1,5-дифенил-3-бензилсульфонилпент-4-ин-1-она представлены на рисунке 3.

Для получения более точных кинетических данных проводили 3-5 независимых экспериментов. В каждом эксперименте анализировали 5-8 проб. Все реакции проводились в условиях псевдомономолекулярности (при 50-100 кратном избытке бензилтиола). Для предупреждения протекания реакции в процессе спектрофотометрического анализа в реакционную смесь



вводили стоппер – 10 % раствор уксусной кислоты в этиловом спирте.

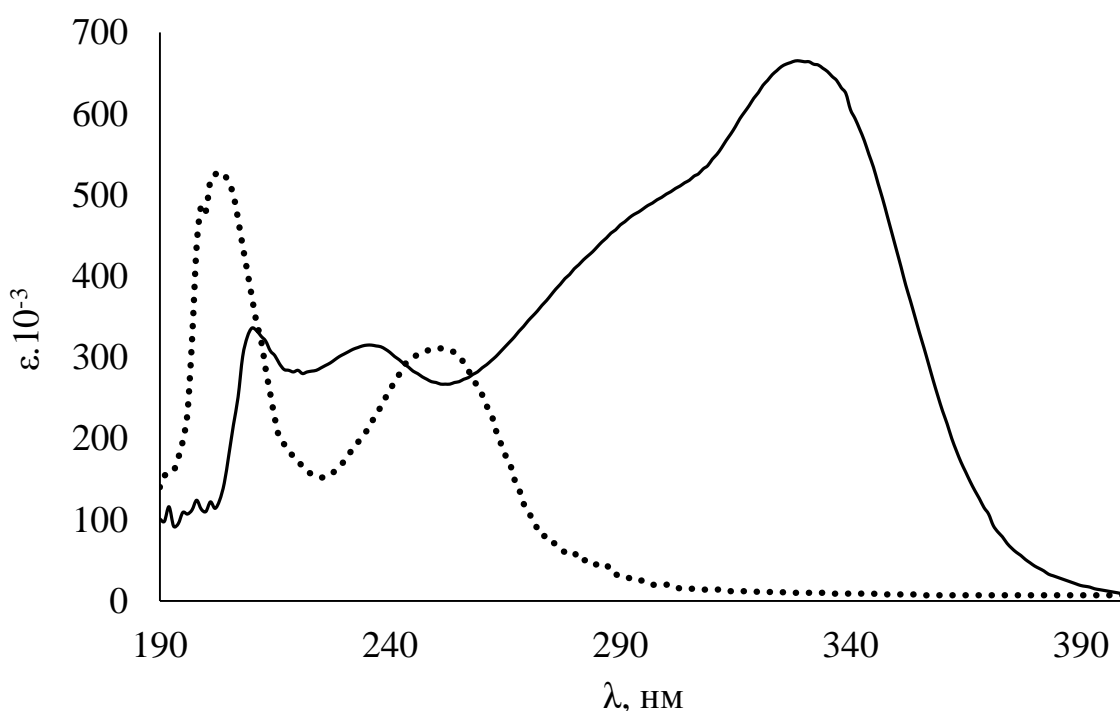


Рисунок 3 – Электронные спектры (*E*)-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она **32c** (—) и 1,5-дифенил-3-бензилсульфонилпент-4-ин-1-она **34c** (·····).

Пики продукта 1,5-дифенил-3-бензилсульфонилпент-4-ин-1-она и исходного вещества (*E*)-1,5-диарил-2-ен-4-ин-1-она хорошо разрешены, что делает возможным применение метода УФ спектроскопии для исследования кинетики.

Таблица 5– Выход 1,5-диарил-3-бензилсульфонилпент-4-ин-1-онов.

R	Выход, %	т. пл., °С	Характеристики ИК спектров $\nu_{C=O}$ , $cm^{-1}$
4-Cl	93	59-61	1681
4-F	96	55-57	1692

Для определения порядка реакции провели серию экспериментов с различными начальными концентрациями реагента 4-НС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>С≡СН=СНС(О)Ph **32с** (С<sub>0</sub>). Концентрации бензилтиола (БТ) и триэтиламина (ТЭА) в этих экспериментах выдерживались постоянными (С<sub>БТ</sub> = 134.6·10<sup>-3</sup>, С<sub>ТЭА</sub> = 10<sup>-4</sup> моль/л). По полученным кинетическим кривым определили величины начальной скорости реакции (r<sub>0</sub>) по реагенту 4-НС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>С≡СН=СНС(О)Ph **32с**. Полученные результаты приведены в таблице 6.

Порядок реакции по реагенту **32с** рассчитывали как тангенс угла наклона графика зависимости lgC<sub>0</sub>–lgr<sub>0</sub> (коэффициент корреляции r = 0.994) (рисунок 4). Обработка результатов методом наименьших квадратов показала, что угловой коэффициент графика равен 0.9983. Таким образом, порядок изучаемой реакции по винилацетиленовому кетону в пределах погрешности измерений равен единице. Первый порядок реакции также подтверждается линейностью анаморфозы в координатах кинетического уравнения первого порядка.

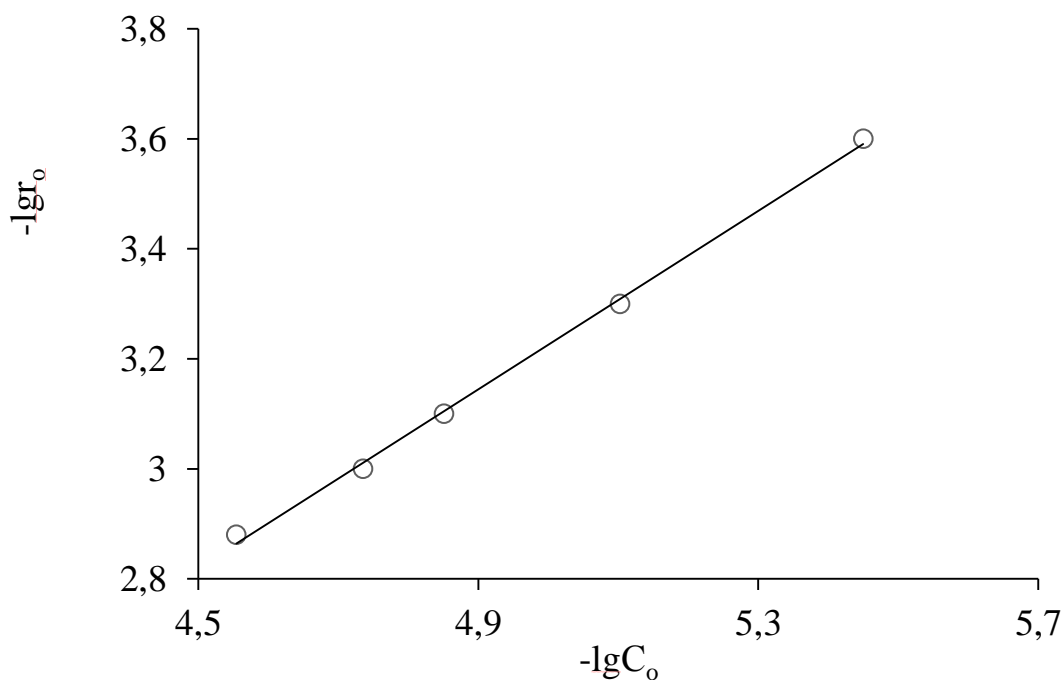


Рисунок 4 – Зависимость lgr<sub>0</sub>– lgC<sub>0</sub> для реакции соединения PhC≡CCH=CHC(O)Ph **32с** с бензилтиолом. Т = 293 К. С · 10<sup>3</sup>, моль/л:  
PhCH<sub>2</sub>SH 124.8, Et<sub>3</sub>N=0.1

Таблица 6 – Значения концентраций соединения  
 $\text{PhC}\equiv\text{CCH}=\text{CHC}(\text{O})\text{Ph}$  **32c** и соответствующих им начальных  
 скоростей

$C_0 \cdot 10^3$ , моль/л	1.32	1.00	0.75	0.50	0.25
$r_0 \cdot 10^5$ , моль/л·с	2.79	1.84	1.07	1.16	0.35

Аналогично, в условиях избытка кетона **32c** был определен порядок реакции по бензилтиолу. Тангенс угла наклона зависимости начальной скорости реакции от начальной концентрации бензилтиола в логарифмических координатах оказался равен 0.98 (коэффициент корреляции  $r = 0.995$ ) (рисунок 5), таким образом, порядок реакции по бензилтиолу можно принять за единицу. Первый порядок реакции также подтверждается линейностью анаморфозы в координатах кинетического уравнения первого порядка

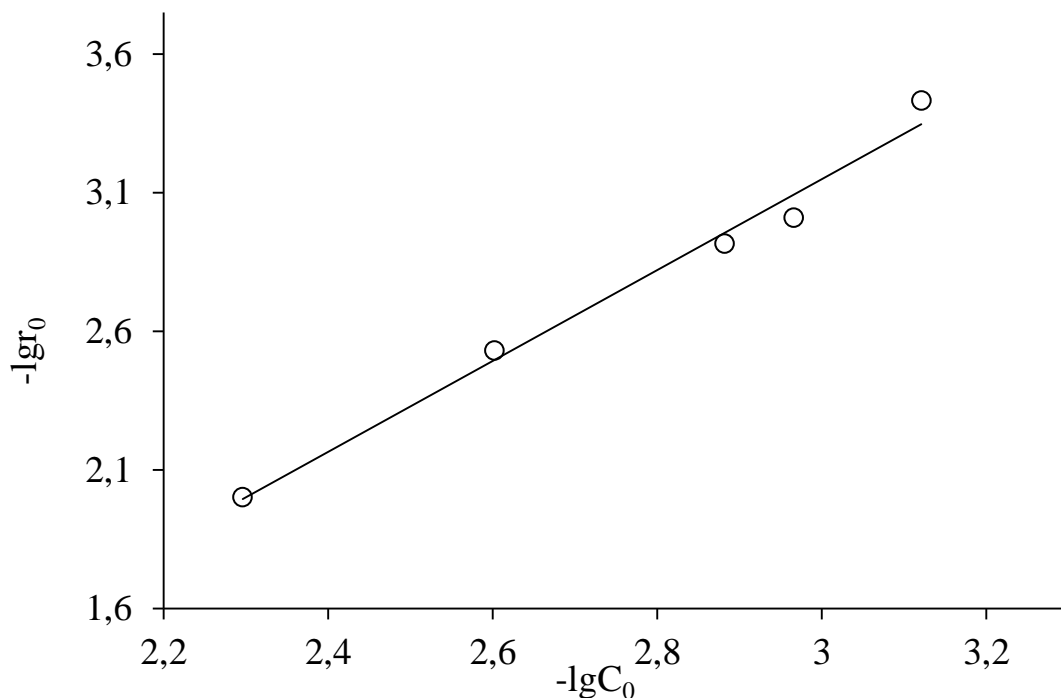


Рисунок 5 – Зависимость  $\lg r_0 - \lg C_0$  для реакции соединения  
 $\text{PhC}\equiv\text{CCH}=\text{CHC}(\text{O})\text{Ph}$  **32c** с бензилтиолом.  $T = 293 \text{ K}$ .  $C \cdot 10^3$ , моль/л:  
**32c** 1.3,  $\text{Et}_3\text{N}$  0.1

Для нахождения суммарного порядка реакции была поставлена серия экспериментов с пятью различными концентрациями при мольном соотношении кетон:бензилтиол 1:1.

Порядок реакции взаимодействия 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-она с бензилтиолом был определен по зависимости  $\lg r_0 - \lg C_0$ , где  $r_0$  - начальная скорость;  $C_0$  - начальная концентрация вещества. Обработка кинетических результатов, полученных при мольном соотношении кетон : бензилтиол 1 : 1 дала прямую с угловым коэффициентом равным двум (коэффициент корреляции  $r = 0.996$ ) (рисунок 6). Был сделан вывод, что данная реакция описывается общим уравнением второго порядка, так как наблюдалась линейная зависимость.

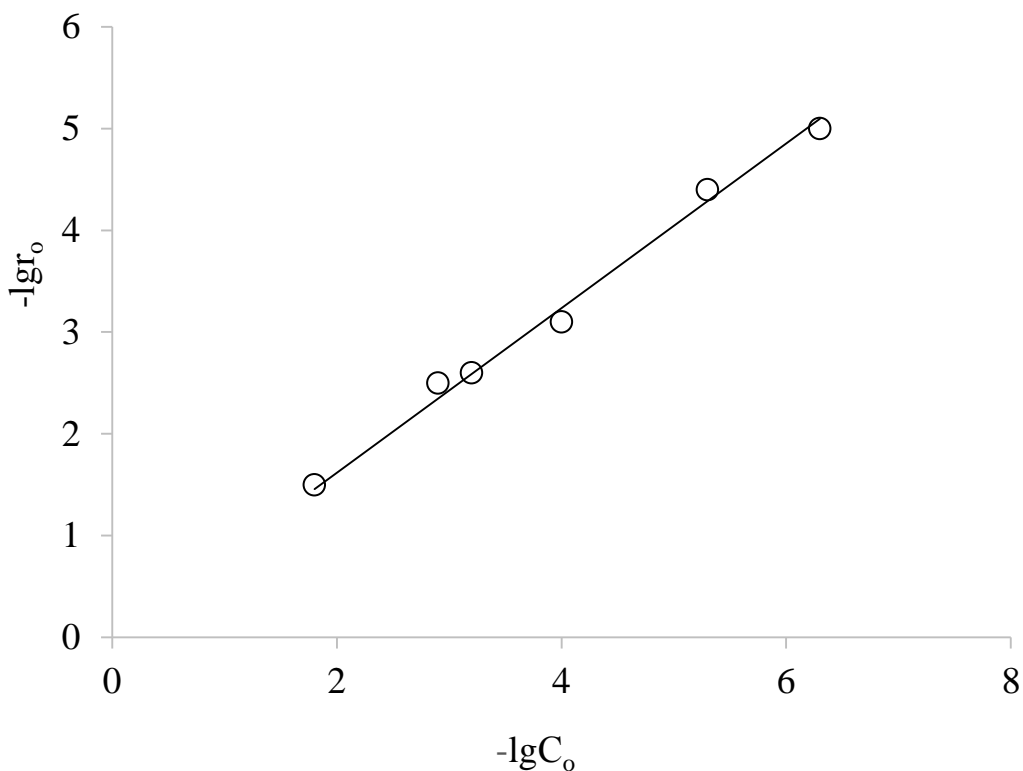


Рисунок 6 — Зависимость  $\lg r_0 - \lg C_0$  для реакции соединения  $\text{PhC}\equiv\text{CCH}=\text{CHC}(\text{O})\text{Ph}$  **32c** с бензилтиолом.

Этанол.  $T=303\text{ K}$ ,  $C \cdot 10^3$ , моль/л: **32c**- 5.7-8.0,  $\text{C}_7\text{H}_8\text{S}$  5.8-8.3,  $\text{Et}_3\text{N}$  0.1

Константы скорости реакции псевдопервого порядка находили по

формуле  $k = \frac{1}{\tau} \ln\left(\frac{C_0}{C}\right)$ , где  $\tau$  – время отбора пробы, мин;  $C_0$  – начальная концентрация реагента, моль/л;  $C$  – концентрация реагента в момент времени  $\tau$ , моль/л [54].

Концентрацию реагента в момент времени  $\tau$  находили по формуле:

$$C = \frac{m_{\text{пр}} + m_{\text{ст}}}{m_{\text{пр}}} \cdot \frac{A}{\varepsilon}$$

Где  $m_{\text{пр}}$  – масса пробы,

$m_{\text{ст}}$  – масса стоппера,

$A$  – оптическая плотность реакционной смеси,

$\varepsilon$  – коэффициент поглощения.

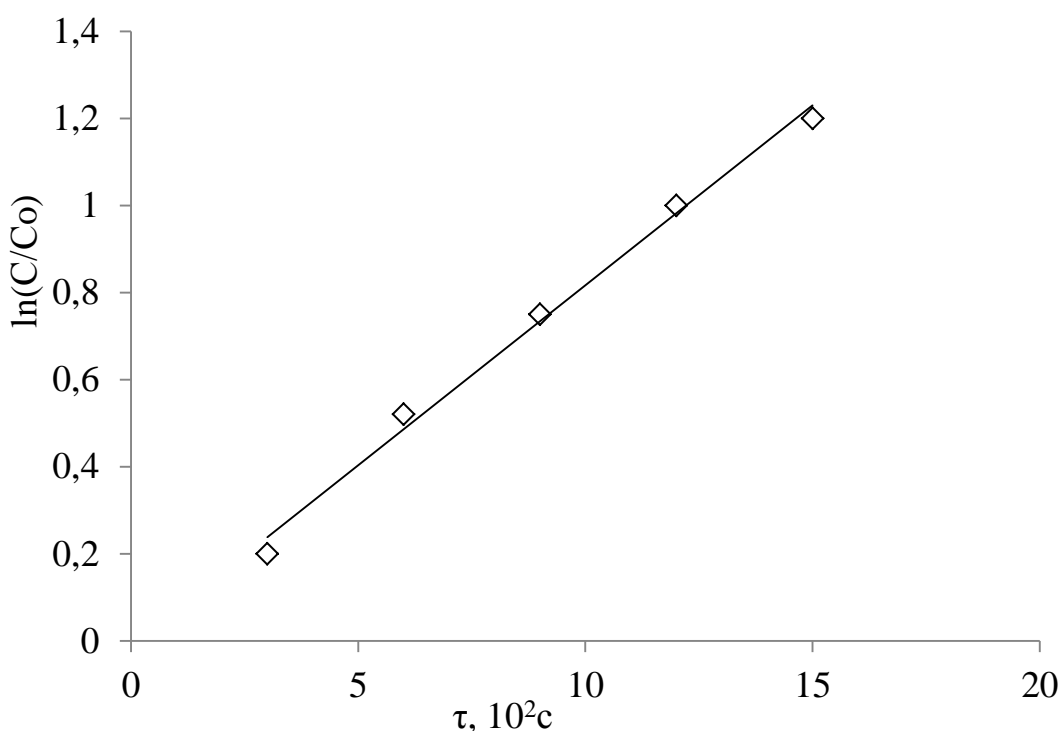


Рисунок 7 – Зависимость  $\ln \frac{C_0}{C}$  –  $\tau$  для реакции соединения

$\text{PhC}\equiv\text{CCH}=\text{CHC}(\text{O})\text{Ph}$  **32c** с бензилтиолом.

Этанол.  $T=273 \text{ K}$ ,  $C \cdot 10^3$ , моль/л: кетон 1.1-5.0,  $\text{C}_7\text{H}_8\text{S}$  25.0-58.4,  $\text{Et}_3\text{N}$  0.1.

При варьировании заместителей  $R$  в соединениях кинетические уравнения псевдопервого порядка сохраняли линейность, но также

наблюдалось повышение или понижение константы скорости в зависимости от природы заместителя (рисунок 8).

Таблица 7 – Корреляционные данные кинетической зависимости реакции соединения 4-RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C≡CCH=CHC(O)Ph **32a-f** с бензилтиолом для уравнения псевдопервого порядка в этаноле при t=0°С

Заместители R	r
4-CH <sub>3</sub> O	0.998
4-CH <sub>3</sub>	0.998
H	0.997
4-Cl	0.998
4-Br	0.997
4-F	0.998

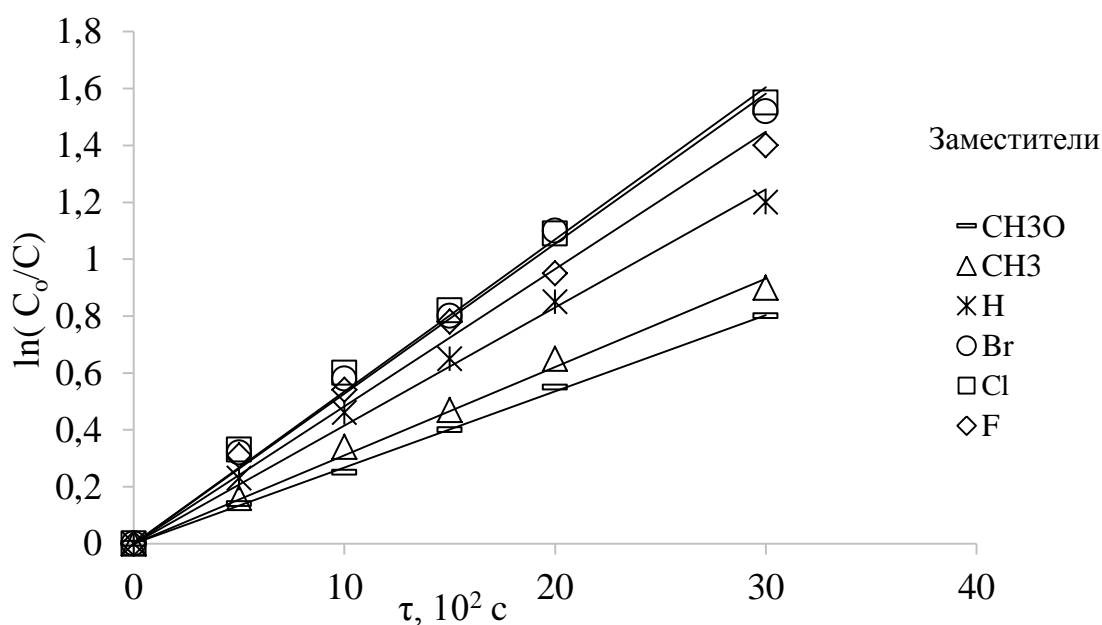


Рисунок 8 – Зависимость  $\ln \frac{C_0}{C}$  –  $\tau$  реакции соединения 4-RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C≡CCH=CHC(O)Ph **32 a-f** с бензилтиолом. Этанол. T = 293 К.  
C · 10<sup>3</sup>, моль/л: **32 a-f** 1.1-1.3, PhCH<sub>2</sub>SH 110-130, Et<sub>3</sub>N 0.1

На рисунке 8 видно, что влияние электроноакцепторных групп Br, Cl,

F, увеличивает скорость реакции, следовательно, и константу скорости. Электрондонорные заместители, напротив, затрудняют взаимодействие, поэтому константа скорости уменьшается.

Таблица 8 – Значения констант скорости реакции соединения 4-RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C≡CCH=CHC(O)Ph с бензилтиолом.

Заместители	k·10 <sup>3</sup> , с <sup>-1</sup>			
	273 К	283 К	293 К	303 К
4-CH <sub>3</sub> O	20.6± 0.2	28.5± 0.5	37.1± 0.6	43.9± 0.7
4-CH <sub>3</sub>	22.2± 0.7	30.3± 0.6	40.0± 0.7	46.6±0.8
H	30.1 ± 0.3	42.4± 0.5	51.9 ± 0.7	63.8 ± 0.8
4-Cl	29.1 ± 0.6	41.3± 0.6	52.1 ± 0.6	63.5 ± 0.6
4-Br	26.8± 0.4	36.4± 0.7	47.4± 0.8	58.5± 0.7
4-F	25.5 ± 0.5	35.3 ± 0.6	45.0 ± 0.5	54.7 ± 0.4

### 2.3 Термодинамические параметры реакции (*E*)-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она с бензилтиолом

Для расчета термодинамических параметров в рассматриваемом интервале температурной зависимости скорости реакции было использовано уравнение Арриениуса:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT}$$

Выбор этого уравнения был подтвержден высокими

корреляционными показателями линейной зависимости  $\ln k - \frac{1000}{T}$  (рисунок 9).

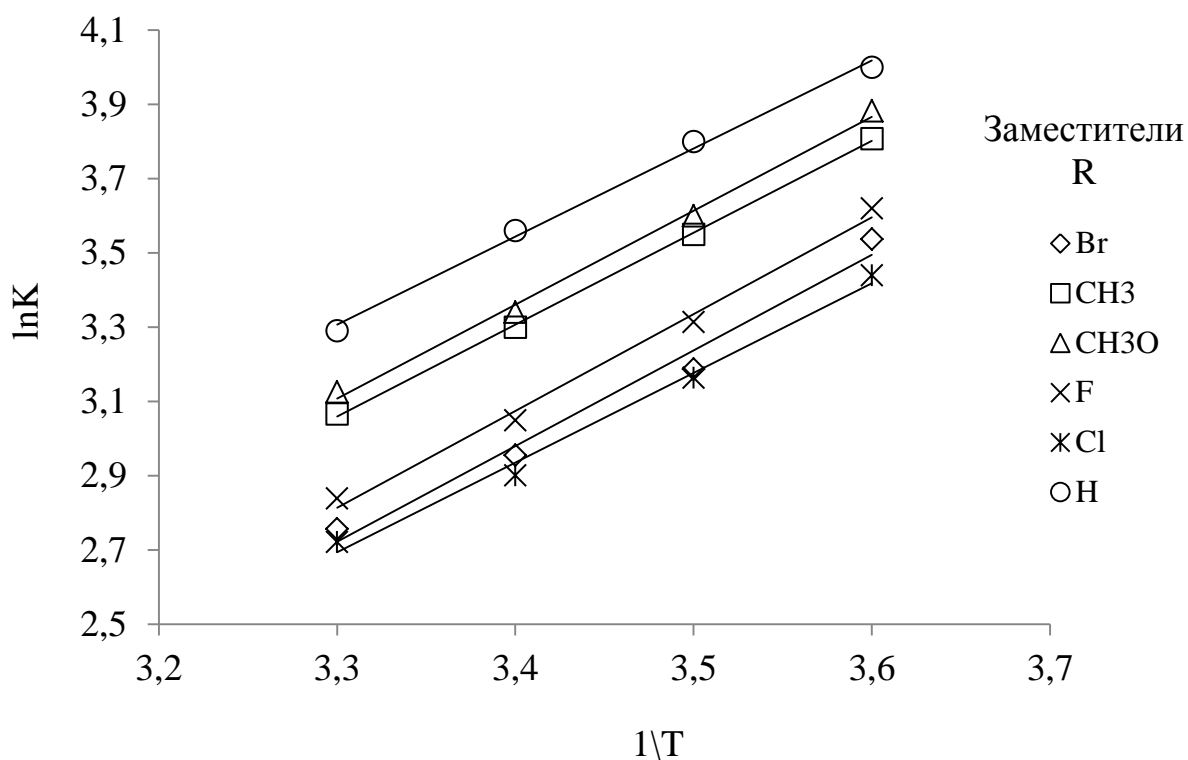


Рисунок 9 – Зависимость  $\ln k - 1000/T$  реакции кетона 4- $RC_6H_4C \equiv CCH=CHC(O)Ph$  **32a-f** с бензилтиолом в этаноле.  $T = 273-303$  К.  $C \cdot 10^3$ , моль/л **32a-f** 1.1-5.1,  $C_7H_8S$  25.0-58.4,  $Et_3N$  0.1.

Параметры уравнения Аррениуса ( $E_a$ ,  $\ln A$ ) рассчитывали по зависимости  $\ln k - 1000/T$ , а термодинамические характеристики ( $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$ ,  $\Delta G^\ddagger$ ) активационной стадии реакции по формулам [55]:

$$\Delta H^\ddagger = 8,314 \left( \frac{E_a}{R} - T_{cp} \right)$$

$$\Delta S^\ddagger = 8,314 \left( \ln A - \left( 1 + \ln \frac{kT}{h} \right) \right)$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger$$



$$\Delta(\Delta H^\ddagger) = \frac{S_0^2}{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{m}}$$

$$\Delta(\Delta S^\ddagger) = \frac{S_0^2 \Sigma x^2}{m \Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{m}}$$

Таблица 9 – Активационные параметры реакции кетона  
4-RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C≡CCH=CHC(O)Ph **32a-f** с бензилтиолом в этаноле при  
температурном интервале 273–303 К.

R	lnA·10 <sup>3</sup>	ΔH <sup>‡</sup> , кДж/моль	ΔS <sup>‡</sup> , Дж/моль·К	E <sub>A</sub> ·10 <sup>-3</sup> кДж/моль	-ΔG, кДж/моль·К
4-CH <sub>3</sub> O	4,6	2,868 ± 0,002	1,086 ± 0,001	21,6	326,940
4-CH <sub>3</sub>	4,5	2,842 ± 0,003	1,132 ± 0,001	21,1	327,119
4-H	3,6	2.413 ± 0.009	1.248 ± 0.010	19	304,608
4-Cl	4,8	2,824 ± 0,001	1,088 ± 0,004	20,9	327,906
4-Br	5,1	2,826 ± 0,008	1,090 ± 0,007	20,7	327,788
4-F	5,1	2,838 ± 0,008	1,090 ± 0,007	21,0	327,629

Из таблицы 9 видно, что для этих реакционных серий значения энтальпии активации и энтропии активации низкие. Электроноакцепторные заместители приводят к одновременному уменьшению ΔH<sup>‡</sup> и ΔS<sup>‡</sup>. Это объясняется тем, что электроноакцепторные заместители усиливают разделение зарядов в переходном состоянии, усиливая при этом электростатическое взаимодействие его с полярными молекулами этилового спирта.

## 2.4 Применение уравнения Гаммета

Было установлено, что при введении электроноакцепторных заместителей в соединения 5-арил-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-онов **32a-f** в этаноле увеличиваются константы скорости реакции тиолирования (табл. 10) и описываются уравнением Гаммета.

$$\lg k = \lg k_0 + \rho\sigma$$

где  $k$  – константа скорости реакции с R замещенным

$k_0$  – константа скорости реакции

$\sigma$  – константа заместителя,

$\rho$  – константа чувствительности данной реакции.

Таблица 10 – Значения величин констант чувствительности и параметры корреляции уравнения Гаммета.

T, K	$\rho$	r
273	0.3147	0.9962
283	0.3055	0.9941
293	0.2954	0.9980
303	0.2812	0.9891

Значения и знак констант  $\sigma$  и  $\rho$  позволяют оценить скорость протекания реакции. Заместители, оказывающие влияние на индуктивный и мезомерный эффекты у узлового атома бензольного кольца, характеризуют величину констант Гаммета. Величина  $\rho$  зависит от типа заместителя и характеризует чувствительность данной реакции к влиянию полярных эффектов. Из таблицы 10 видно, что константа чувствительности имеет положительный знак, это связано с влиянием электронодонорных заместителей, которые замедляют скорость реакции.

Электроноакцепторные заместители, характеризующиеся положительной величиной константы  $\sigma$ , создают положительный заряд у узлового атома, электронодонорные заместители с отрицательной величиной  $\sigma$  создают отрицательный (или снижают положительный) заряд у узлового атома.

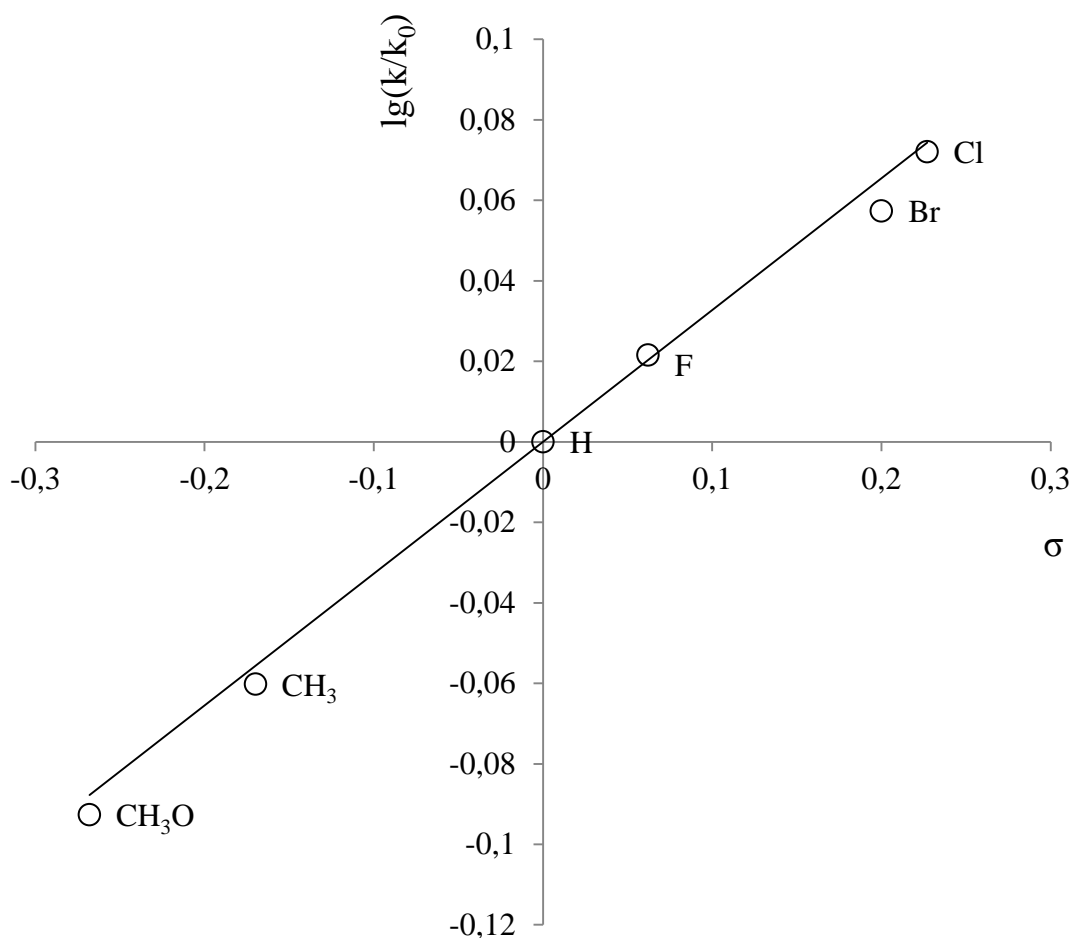


Рисунок 11 – Зависимость  $\lg(k/k_0)$  от  $\sigma$ -констант заместителей R соединения  $4\text{-RC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{CHC}(\text{O})\text{Ph}$  **32a-f** для реакций с бензилтиолом. Этанол. 273 К.

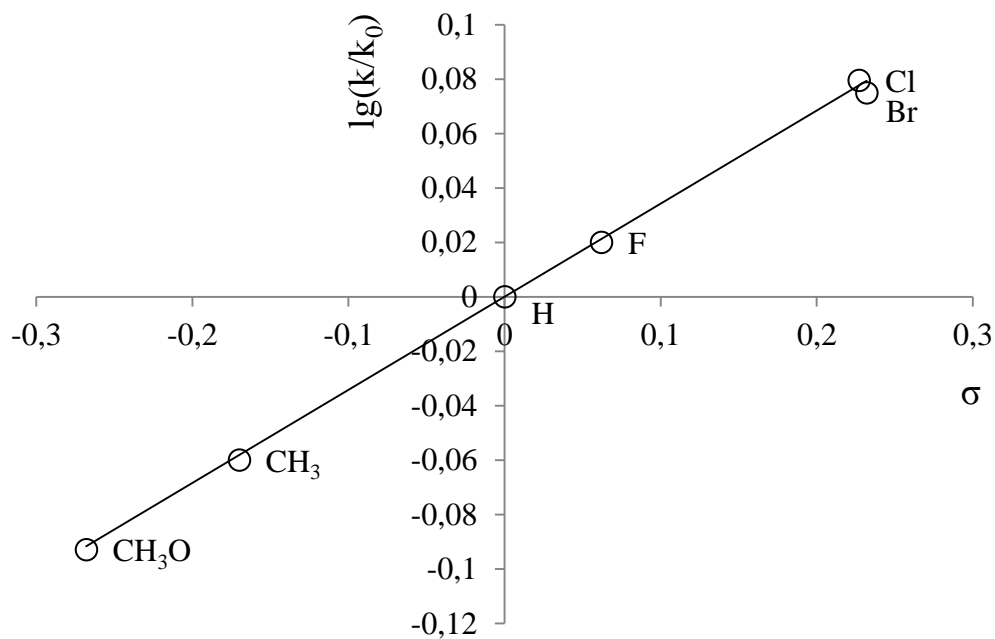


Рисунок 12 – Зависимость  $\lg(k/k_0)$  от  $\sigma$ -констант заместителей R соединения  $4\text{-RC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{CHC}(\text{O})\text{Ph}$  **32a–f** для реакций с бензилтиолом. Этанол. 283К.

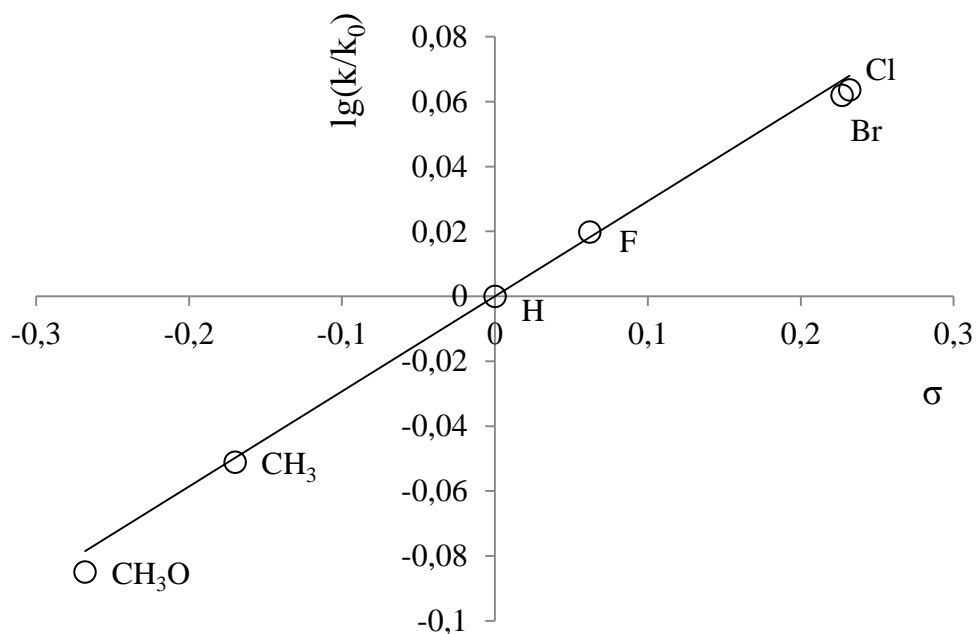


Рисунок 13 – Зависимость  $\lg(k/k_0)$  от  $\sigma$ -констант заместителей R соединения **32a–f** для реакций с бензилтиолом. Этанол. 293 К.

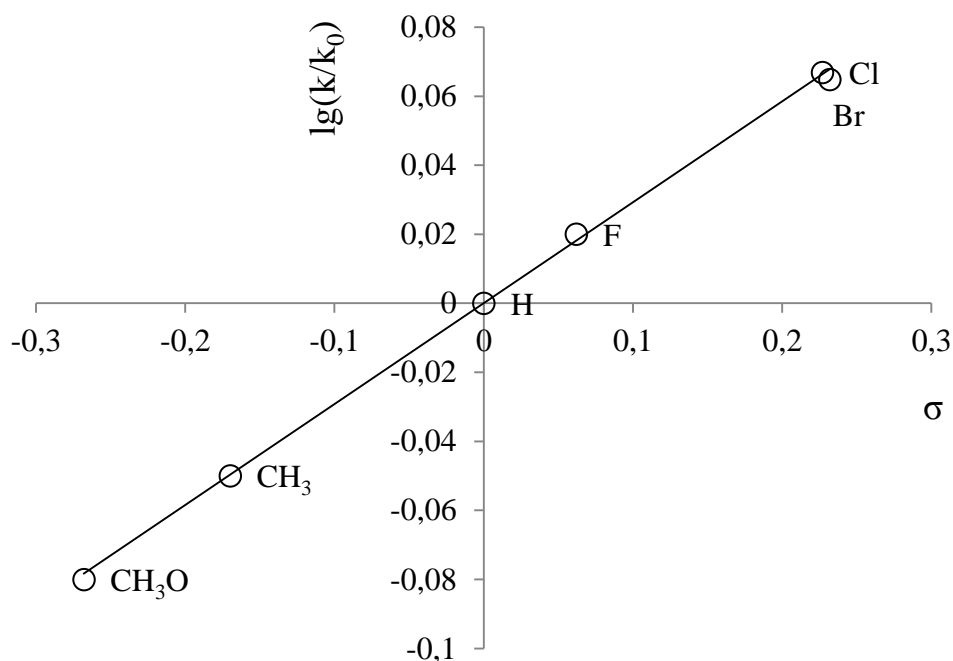
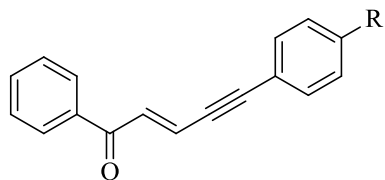


Рисунок 14 – Зависимость  $\lg(k/k_0)$  от  $\sigma$ -констант заместителей R соединения  $4\text{-RC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{CHC}(\text{O})\text{Ph}$  **32a–f** для реакций с бензилтиолом.

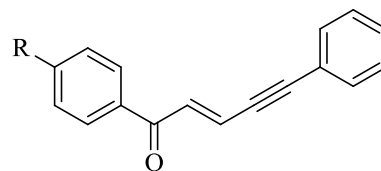
Этанол. 303 К.

В работе [56] было рассмотрено влияние заместителей на константу чувствительности (таблица 11) серии кетонов II в реакции 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1он с бензилтиолом.

Ранее была рассмотрена реакционная серия I.



**I**  
**34**



**II**  
**35**

Серия **I**: R = 4-CH<sub>3</sub>O (**a**), 4-CH<sub>3</sub> (**b**), H(**c**), 4-Cl (**d**), 4-Br (**e**), 4-F(**f**).

Серия **II**: R = 4-CH<sub>3</sub>O (**a**), 4-CH<sub>3</sub> (**b**), H (**c**), 4-Cl (**d**), 4-Br (**e**), 4-NO<sub>2</sub> (**f**)

Таблица 11 – Значения величин констант чувствительности и параметры корреляции уравнения Гаммета.

T, K	$\rho$	r
273	0.4218	0.9996
283	0.4133	0.9882
293	0.4169	0.9903
303	0.3969	0.9940

Значения констант чувствительности для серий I и II имеют один порядок. Для реакционной серии II константа чувствительности  $\rho$  (таблица 11) имеет более высокое значение, по сравнению с аналогичными  $\rho$  для серии I (таблица 10). Сравнивая значения констант чувствительности  $\rho$  таблицы 10 и 11, делаем вывод, что на скорость реакции оказывают наибольшее влияние заместители в соединении 1-арил-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-оне, так как значения констант чувствительности  $\rho$  преобладают в большей степени.

### 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на приборе ФМС-1201, соединения запрессовывались в таблетки с КВг.

УФ спектры снимали на спектрофотометре UNICO 2100 в диапазоне 190-500 нм, растворитель - 95 %-ный этанол. Использовали кварцевую кювету с толщиной поглощающего слоя 1 см.

Контроль чистоты и протекание реакции полученных соединений, осуществлялся методом ВЖЭХ.

Кинетические эксперименты проводили в термостатах Termex 70024 и УТУ-4. Температуры плавления определены в открытом капилляре.

#### 3.1 Синтез и очистка реагентов, продуктов реакции и растворителя

##### 3.1.1 Очистка триэтиламина

Триэтиламин высушивали над твердым гидроксидом калия в течение суток. Затем перегоняли методом простой перегонки, при температуре кипения 88-89°C.

##### 3.1.2 Синтез (*E*)-1,5-диарил-2-пентен-4-ин-1-онов

Соединения 4-RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C≡CCH=CHC(O)Ph **32a-f** синтезировали по известной методике [42].

##### 3.1.3 Синтез 1-арил-5-фенил-3-бензилсульфанилпент-4-ин-1-онов (общая методика).

К взвеси 1020 мг (4.4 ммоль) кетона и 550 мг (4.4 ммоль) тиола в 10 мл 95%-ного EtOH добавляли 5 капель Et<sub>3</sub>N. Смесь перемешивали и

оставляли на 10 ч. Выпавшее маслообразное вещество растирали стеклянной палочкой, после чего оно закристаллизовалось. Осадок отфильтровывали, промывали 50%-ным EtOH и сушили на воздухе.

Аналогично были получены соединения 4- $\text{RC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{SCH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ph}$  **34d-f**.

Были сняты температуры плавления и характеристики ИК спектров для полученных соединений 4- $\text{RC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{SCH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ph}$  **34d-f**, и рассчитаны их выходы. Данные приведены в таблице 5.

### 3.2 Кинетические эксперименты

Были проведены кинетические опыты. Для этого использовали лишь тщательно очищенные реагенты. Готовили растворы. Для этого брали навеску винилацетиленового кетона и смешивали его с метиловым спиртом. В отдельной пробирке делали раствор бензилтиола в метиловым спиртом. Приготовленные растворы выдерживали в термостатированном реакторе при заданной температуре опыта 40-60 минут. Температура в термостате поддерживалась в пределах  $-0,5 - +0,5^{\circ}\text{C}$ . Далее смешивали равные объемы растворов в термостатированной колбе, добавляя 0.1 мл раствора триэтиламина, и перемешивали, принимая момент смешения за начало реакции. Через определенные интервалы времени отбирали пробу реакционной смеси, разбавляли ее 10%-ным раствором уксусной кислоты в этиловом спирте в 10-15 раз до получения концентраций, необходимых для спектрофотометрического определения ( $1\text{-}5\cdot 10^{-5}$  моль/л).

Оптическую плотность реакционной смеси (A) определяли при выбранной длине волны (330—345 нм), отвечающей полосе максимального поглощения исходных кетонов. Использовали кварцевую кювету с толщиной поглощающего слоя 1 см. Соотношение между кетонами 4- $\text{RC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{CHC}(\text{O})\text{Ph}$  **32a-f** и бензилтиолом 1:100 (начальная



концентрация кетонов  $(1.1-1.3) \cdot 10^{-3}$  моль/л, концентрация триэтиламина ( $10^{-4}$  моль/л). Пример результатов кинетического опыта приведен в таблице 12.

Таблица 12 – Кинетика реакции соединения

$\text{PhC}\equiv\text{CCH}(\text{SCH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ph}$  **34c** с бензилтиолом в этаноле.

$T = 273 \text{ K}$ ,  $\lambda = 333 \text{ нм}$ .  $C \cdot 10^3$ , моль/л: **34c** 1.1,  $\text{PhCH}_2\text{SH}$  110.2,

$\text{Et}_3\text{N}=0.1$ .

$\tau$ , мин	0	5	10	15	20	25	30
$C \cdot 10^4$ , моль/л	7.10	6.29	5.56	4.81	4.12	3.54	3.18

Константы скорости реакции псевдопервого порядка определяли по рассчитанному методом наименьших квадратов тангенсу угла наклона прямой в координатах  $\text{Ln}(A - A_0) - \tau$ , где  $A$  и  $A_0$  - оптические плотности реакционной смеси в момент времени  $\tau$ . По полученным данным строили кинетические кривые (рисунок 5).

Порядок реакции по реагенту  $\text{PhC}\equiv\text{CCH}=\text{CHC}(\text{O})\text{Ph}$  **32c** рассчитывали как тангенс угла наклона графика зависимости  $\text{lg}C_0 - \text{lg}r_0$  (коэффициент корреляции  $r = 0.9921$ ), где  $C_0$  - начальная концентрация реагента,  $r_0$  - начальная скорость реакции по реагенту. Обработка результатов методом наименьших квадратов показала, что угловой коэффициент равен 0.9983.

### 3.3 Математическая обработка данных

#### 3.3.1 Определение константы скорости соединения

$\text{PhC}\equiv\text{CCH}=\text{CHC}(\text{O})\text{Ph}$  **32c** с бензилтиолом

Для определения констант скорости проводили 2-6 кинетических эксперимента.

$$\text{Ln}(A - A_0) - \tau$$

Во всех случаях определения констант скорости реакции использовались кинетические данные с коэффициентом корреляции R более 0.99.

Обработку линейных графиков и результатов кинетических экспериментов проводили методом наименьших квадратов для двух переменных при помощи программы MS Excel.

### 3.3.2 Определение порядка реакции по (E)-1,5-дифенилпентен-2-ин-4-ону-1

Определение порядка реакции проводится по расчету графика зависимости  $\lg C_0 - \lg r_0$  [43], где  $C_0$ -начальная концентрация (E)-1,5-дифенилпентен-2-ин-4-она-1,  $r_0$ - начальная скорость. Расчет производится по известным формулам, методом наименьших квадратов. Расчет производился методом наименьших квадратов.

### 3.3.3 Определение параметров активации.

Параметры уравнения Аррениуса ( $E_a$ ,  $\ln A$ ) рассчитывали по зависимости  $\ln k - 1000/T$ , а термодинамические характеристики активационной стадии реакции по формулам:

$$\Delta H^\ddagger = 8,314 \left( \frac{E_a}{R} - T_{cp} \right);$$

$$\Delta S^\ddagger = 8,314 \left( \ln A - \left( 1 + \ln \frac{kT}{h} \right) \right);$$

$$\Delta G = \Delta H^\ddagger - \Delta S^\ddagger T;$$

$$\Delta(\Delta H^\ddagger) = \frac{\overline{S_0^2}}{\overline{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{m}}}; \quad \Delta(\Delta S^\ddagger) = \frac{\overline{S_0^2 \Sigma x^2}}{m \overline{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{m}}}.$$

Где  $h$  – постоянная Планка,  $k$  – постоянная Больцмана.

Расчет производился методом наименьших квадратов.

### 3.3.4 Применение уравнения Гаммета для обработки кинетических данных

Константа чувствительности реакции Гаммета  $\rho$  к введению заместителя в субстрат, рассчитывали как тангенс угла наклона прямой (уравнения Гаммета) в координатах  $\lg \frac{k}{k_0} - \sigma$  (константы Гаммета)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Определено, что реакции 5-арил-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-онов с бензилтиолом в этиловом спирте в присутствии триэтиламина описывается уравнением второго порядка, с частными порядками по каждому из реагентов равными единице.

2. Установлено, что температурная зависимость констант скорости описывается уравнением Аррениуса. Определены термодинамические параметры изученной реакции.

3. Обнаружено, что электроноакцепторные заместители приводят к одновременному уменьшению  $\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta S^\ddagger$ . Это объясняется тем, что электроноакцепторные заместители усиливают разделение зарядов в переходном состоянии, усиливая при этом электростатическое взаимодействие его с полярными молекулами этилового спирта.

4. Доказано, что при введении электроноакцепторных заместителей в соединения 5-арил-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-онов в этаноле увеличиваются константы скорости реакции тиолирования и удовлетворительно описываются уравнением Гаммета.

5. Проведена оценка влияния заместителей на константу чувствительности реакции 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1она с бензилтиолом в присутствии катализатора. Выявлено, что на скорость реакции оказывают наибольшее влияние заместители в соединении 1-арил-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-оне, так как значения констант чувствительности  $\rho$  преобладают в большей степени.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Реакционная способность органических соединений / Л.Клименко, С. Солодушенко, Г.Ф. Дворко // Докл. АН УССР.- 1974.- №12. С.1111.
2. Смит В.А. Органический синтез. Наука и искусство / В.А. Смит, А.Ф. Бочков, Р. Кейпл // Мир. -2001.- С.112.
3. Michael A. Michael addition / A. Michael // J. Prakt. Chem. -1887. - №35. - P. 349.
4. AdN - реакции ненасыщенных кетонов / В.С. Писарева, Н.В. Коржова, В.А. Минаева и др. // Журн. Орган. Химии- 1975. - №10. - С.1900.
5. Johnston K.M. The conversion of some  $\alpha$ -acetylenic ketones and the related  $\alpha,\beta$ -dibromoketones into 3,5-diarylisoxazoles / K.M. Johnston, R.G. Shotter // J. Chem. Soc. - 1968. - P. 1774.
6. Bowden K.B. Advances in the Chemistry of Ethynyl Ketones / K.B. Bowden, E.A. Braude, E.R.H. Jones // J. Chem. Soc. - 1946.-P. 945.
7. Development of beta-keto 1,3-dithianes as versatile intermediates for organic synthesis / M.J. Gaunt, H.F. Sneddon, P.R. Hewitt et al. // Org. Biomol. Chem. - 2003.- №1.-P. 15-16.
8. Коршунов С.П. AdN - реакции ненасыщенных кетонов:Дисс. ... канд. хим. наук.: 1997 / Коршунов Сергей Павлович; - Нижний Новгород,,1997. -28с.
9. Бажан, Л.И. Амбивалентность систем тиол - амин как инвертор реакционной способности тиолов при взаимодействии с ацетиленами / Л.И. Бажан, И.В. Бодриков, В.Е. Стацюк // Труды Нижегородского государственного технического университета им. Р.Е. Алексеева. - Т., 2011. - С. 227 - 333.
10. Бондарев Г. Н. Синтез и исследование полисахарид - аминокислотных конъюгатов / Г.Н. Бондарев, А. А. Петрова // Журн. Орган. Химии. -1978,- Т.27. № 4.- С.70-71.

11. Bhat A. R. 4-thiazolidinone- a new profile of various pharmacological activities / A. R. Bhat, D. J. Singh // Indian J Pharm. Sci. - 1988.-№ 50.- P. 169.
12. Pandeya D. Zinc (II) chloride catalysed one pot synthesis of some new 4- thiazolidinone derivatives as biologically potent agents / D. Pandeya, K.B. Nair // Pharmazie. - 1993.-№48.- P. 414.
13. Synthesis, Characterization and antimicrobial activity of 6/7-Substituted Quinolines-4-thiazolidinones / N. Cesur, Z. Cesur, N. Ergenc et al. // Arch. Pharm. - 1994. - №327. - P. 271.
14. Synthesis and Antimicrobial Evaluation Of Some Novel Optically Active 4- Thiazolidinones Derivatives / G.Capan, N.Ulusoy, N. Ergenc, M. Kiraz // Monatsh. Chem. -1999. -130№.- P.1399.
15. Synthesis and antimicrobial activity of some 2 – aryl - 3 - [(4 - methyl cinnamoyl amino) - 4 - oxo – thiazolidines with synthesis and antimicrobial activity of some 2 – (4-hydroxyphenyl) - 3 - [(4 - methyl cinnamoyl amino) - 4 - oxo – thiazolidines // J. J.Bhatt, B. R.Shah, H. P. Shah et al. // Indian J. Chem. - 1994. - №33. - P. 189.
16. Шмуйлович К. С. Взаимодействие полифторированных халконов с бинуклеофильными реагентами : Дисс ...канд. хим. наук: 2014 / Шмуйлович Ксения Сергеевна; - Новосибирск., 2014. - 8 с.
17. Моррисон Р. Органическая химия / Р.Моррисон, Р. Бойд. - М., 1974. - 910с. - 1133с.
18. Dhar D. N. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов / D. N.A. Dhar // Wiley-Interscience Publication. -1981. - P. 285.
19. Reinecke M.G. The Scope of the Synthesis of Tetrahydrothiophenes from  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds and Sodium Polysulfide / M.G. Reinecke,D.W. Morton, D.D. Delmazza // Synthesis (BRD). -1983.-№ 2. - P.160.
20. Debromination of Aurone Dibromide with Sodium Hydrogen Sulphide / R.T. LaLonde, B.A .Horenstein, K. Sohwendler, R.C. Frits // J.Org.Chem. - 1983. - №48. - P. 4049.

21. LaLonde R. T. Production of alkylbenzenes and alkyl-naphthalenes upon pyrolysis of unsaturated fatty acids / R. T. LaLonde, R.A. Florence, B.A. Horenstein // *J.Org.Chem.*- 1985. - №50. - P. 85.
22. Delmazza D.D. / D.D. Delmazza, M.G. Reinecke J. // *Org. Chem.* - 1981.- Vol.46, - P. 128.
23. Труды института ботаники / К.Х.Токмурзин , Г.С. Умбеталиева, М.А. Амирханов , Р.Б. Хамидулина // *Изв. АН Каз. ССР, сер.хим.* -1986. - С 92.
24. Asymmetric Sulfa-Michael Addition to  $\alpha$ -Substituted Vinyl Ketones Catalyzed by Chiral Primary Amine / N. Fu, L. Zhang, S. Luo, J.-P. Cheng // *Org. Lett.* - 2014. - №16. - P. 4626-4629.
25. A natural phosphate and doped-catalyzed Michael addition of mercaptans to  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated carbonyl compounds / Y.Abrouki, M. Zahouily, A. Rayadh et al. // *Tetrahedron Lett.*- 2002. - №43. - P. 8951-8953.
26. Ojima J. Michael-type additions to Alpha, Beta. - enoyliron (cyclopentadienyl) dicarbonyl complexes and its application to Beta. -lactam synthesis / J.Ojima, H. B. Kwon // *Chem. Lett.* -1985. -№9. -P. 1327.
27. Sharma G. A highly efficient, operationally simple and selective thia-Michael addition under solvent-free condition / G. Sharma, R. Kumar, A.K. Chakraborti // *Tetrahedron Lett.*- 2009. -№49. -P 43-46.
28. Stephens W. D. A seven-membered heterocycle from o-aminobenzenethiol and chalcone / W. D. Stephens, L. Field // *J. Org. Chem.* – 1959. – Vol. 24. - N 10. – P. 1576.
29. Gupta, A. K. Syntheses and spectral studies of some 2-(substituted phenyl)-4-phenyl-1,5-benzothiazepines / A. K. Gupta, V. K. Singh, U. C. Pant // *Indian J. Chem.* – 1983. – Vol. 22B. – P. 1057- 1059.
30. Levai, A.Oxazepines and thiazepines. II. Synthesis of 2,3-dihydro-2,4-diphenyl-1,5-benzothiazepines by the reaction of 2-aminothiophenol with chalcones substituted in ring B / A. Levai, R. Bogdar // *Acta Chim. Acad. Hung.* –

1976. – Vol. 88. - № 3. – P. 293-300; Chem. Abstr. – 1976. – Vol. 85. - N 13. – 94331p.

31. Mane, R. A. Synthesis and biological activity of some new 1,5-benzothiazepines containing thiazol moiety: 2-aryl-4-(4-methyl-2-substituted aminothiazol-5-yl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines / R. A. Mane, D. B. Ingle // Indian J. Chem. Sect. B. – 1982. – Vol. 21B. - N 10. – P. 973-974.

32. Jadhav, K. P., Synthesis of 2,4-diaryl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines and their 1,1-dioxides as antibacterial agents / K. P. Jadhav, D. B. Ingle // Indian J. Chem. Sect. B. – 1983. – Vol. 22B. – N 2. – P. 180-182.

33. Reddy, R. J. Synthesis of 4,6-bis(2'-substituted-2',3'-dihydro- 1,5-benzothiazepine-4'-yl)resorcinols as potential antifeedants / R. J. Reddy, D. Ashok, P. N. Sarma // Indian J. Chem. Sect. B. – 1993. – Vol. 32B. - N 3. - P. 404-406.

34. Satyanarayana K. Synthesis of 3-[4-[2,3-dihydro-2-(substituted aryl)-1,5-benzothiazepin-4-yl]phenyl]-sydnones as potential anti-inflammatory agents/ K. Satyanarayana, M. N. A. Rao // Indian J. Pharm. Sci. – 1993. – Vol. 55. - N 6. - P. 230-233.

35. Natural microphosphate as a catalyst for Knoevenagel condensation: specific surface effect / M. Zahouily, B. Bahlaouan, A. Solhy et al. // React. Kinet. Catal. Lett. – 2003. – Vol. 78. - № 1. – P. 129-133.

36. Rana N.K. Highly Enantioselective Organocatalytic Sulfa-Michael Addition to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones / N.K. Rana, S. Selvakumar // Singh V.K. J. Org. Chem. - 2010. - №75. - P. 2089.

37. Цайкова С.И. / С.И. Цайкова, Д.И. Алексеев // Журн. орган. химии.- 1986. - №22.- С. 444.

38. Pinnik H.W. Facile Sulfa-Michael Reactions with Sodium Arylsulfonates in Water: The Promotion of Water on the Reaction / H.W. Pinnik, M.A. Reynolds // J.Org.Chem.-1979. - №44. - P.160.

39. Ogata J. Direkte anlagerung von thiosulfat an polarisierte doppelbindungen /

40. J. Ogata, J. Sawaki, M. Isomo // Tetrahedron. -1970.- №26.- P. 3045.



41. Rosiak A. Synthesis of 2-Diphenylphosphinoyl-3,5-(diaryl)-3,4-dihydro-2H-thiopyrans by the Reaction of a Bis[(diphenylphosphinoyl)methyl]sulfide with Chalcones / A. Rosiak, J. Christoffers // *Tetrahedron Lett.* - 2006. -№ 47.- P.5095.
42. Новый пример циклизации (E)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов в функциональные производные фурана / А. А. Голованов, В. В. Бекин , С. С. Злотский и др. // *Журн. орган. химии.* -2015. -№ 51. - С.929-932.
43. Нуклеофильное тиолирование 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов / А.А.Голованов, Д.М. Гусев, А.В.Вологжанина и др. // *Журн. орган. хим.* -2014.-№ 50. - С.1.
44. Коршунов С.П. Нуклеофильное тиолирование диарилпропионов. Стереохимия реакции / С.П. Коршунов, И.В. Бодриков // *Журн. орган. химии.* -1988.-№ 24. -С.4.
45. Vinetard B.D. / B.D. Vinetard // *J.Org.Chem.* - 1962.-№ 27. - С.3140.
46. Dmuchovsky B. Synthesis of new sulfur-containing alkylaromatic compounds / B. Dmuchovsky , B.D.Vinetard , F.B. Zienty // *J.Amer.Chem.Soc.*- 1964.- №86. - С. 2874.
47. Зиганшина Э. Х. Нуклеофильное тиолирование  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов. Инверсия реакционной способности реагента: Дисс. ... канд. хим. наук.: 1989 / Зиганшина Эмма Хаковна; Дисс. ... канд. хим. наук.- Душанбе, 1989.
48. Dimmock J.R., Smith L.M. *Canad J.Chem.* 1980, 58, 984.
49. Zienty F. Base-Catalyzed Addition of Thiols to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Anhydrides / F. Zienty, B. Vineyard , A. Schlepplik // *J. Org. Chem.*- 1962. -№ 27.-P. 3140.
50. Коржова Н.В. Кинетические закономерности реакции нуклеофильного тиолирования диарилпропионов // Н.В. Коржова, С.П. Коршунов, В.Е. Стацюк, И.В.Бодриков // *Изв. Вузов, Химия и хим.техн.*- 1982. -№ 25.-С. 813.

51. Внутримолекулярный катализ в реакции присоединения тиолов к  $\alpha$ -ацетиленовым кетонам / В.Е. Стацук, С.П. Коршунов, Н.В. Коржова, И.В. Бодриков // Журн. орган. химии.- 1979. -№ 15. - С. 9.
52. Бондарев Г.Н. / Г.Н. Бондарев А.А. Петров// Журн. орган. химии.- 1968. -№ 4. -С. 27.
53. Truce W.E. The Stereochemistry of Base-catalyzed Additions of p-Toluenethiol of Several Negatively-substituted Acetylenes / W.E. Truce, R.F.Heine, J.Am // Chem. Soc. - 1957. -№ 79. -P.5311.
54. Байрамов В.М. Основы химической кинетики и катализа / В.М. Байрамов. -М.: Академия, 2003. -254 с.
55. Эмануэль И.М. Курс химической кинетики. Высшая школа / И.М.Эмануэль, Д.Г. Кнорре . - М., 1969. -463с.
56. Маркова Л.А. Кинетика взаимодействия (E)-1-арил-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-онов с бензилтиолом : ВКР : 2014/ Маркова Л.А. - Тольятти, 2014