

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 «ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ 2-
МЕРКАПТОБЕНАЗОЛОВ С ЕНИНОВЫМИ КЕТОНАМИ»

Студент(ка)

К.С.Федорась

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

О.Б.Григорьева

(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
Заведующий кафедрой
_____ Остапенко Г.И.
« ____ » _____ 20__ г.

ЗАДАНИЕ
на выполнение Бакалаврской работы

Студенту Федорась Кристине Сергеевне.

1. Тема «Идентификация продуктов реакции 2-меркаптобензозолов с ениновыми кетонами»
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 « ____ » _____ 2016 г.

Руководитель _____
выпускной
квалификационной работы

(подпись)

Григорьева О.Б..
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

Федорась К.С..
(И.О. Фамилия)

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

Заведующий кафедрой

Остапенко Г.И.

«__» _____ 20__ г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

Бакалаврской работы

Студента: Федорась Кристины Сергеевны

по теме: Идентификация продуктов реакции 2-меркаптобензозолов с ениновыми кетонами

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	15.04.2016	15.04.2016	выполнено	
Выполнение экспериментальной части работы	14.05.2016	14.05.2016	выполнено	
Написание раздела «Экспериментальная часть»	25.05.2016	25.05.2016	выполнено	

Написание разделов «Результаты и обсуждения», «Введение» «Заключение», «Литература»	30.05.2016	30.05.2016	выполнено	
Верстка работы, проверка ВКР научным руководителем	1.06.2016	1.06.2016	выполнено	
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	17.06.2016	17.06.2016 27.06.2016	выполнено	
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	21.06.2016	21.06.2016	выполнено	

Руководитель выпускной
квалификационной работы

(подпись)

О.Б.Григорьева

(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

К.С.Федорась

(И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

Бакалаврская работа изложена на 54 страницах, содержит 16 рисунков, 1 таблицу, приложения, использовано 54 литературных источника.

Объект исследования – реакция 2-меркаптобензтиазола с 1,5-динезамещенным (Е)-пент-2-ен-4-ин-1-онам.

Цель работы – проведение реакции 2-меркаптабензазолов с ениновыми кетонами под хроматографическим контролем в присутствии и отсутствии катализатора, обнаружение продуктов реакции и их последующей идентификации.

В литературном обзоре изложены особенности строения и реакционная способность винилацетиленовых кетонов, конденсированных азот- и серосодержащих гетероциклических систем, анализируются возможности ВЭЖХ в контроле за реакциями органического синтеза.

В разделе «Экспериментальная часть» приведены методики проводимого синтеза, хроматографического эксперимента, условия снятия ИК- и масс-спектров.

В разделе «Результаты и их обсуждение» изложены и проанализированы результаты проведенного исследования. Хроматографическим методом установлено, что помимо основного продукта – фуранового производного – в реакционной смеси образуются еще 3 соединения, один из которых обратимо связан с продуктом. Показано, что катализатор влияет на скорость образование продукта, но не влияет на качественный состав промежуточных или побочных соединений.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	8
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
1.1. Винацетилеиовые кетоы	9
1.1.1. Особенности строения винацетилеиовых кетоов.....	10
1.1.2. Реакциоиная способность и химические свойства винацетилеиовых кетоов	11
1.2. Азот- и серосодержащие коидеисированные системы.....	14
1.2.1. Особенности строения	15
1.2.2. Реакциоиная способность и химические свойства	16
1.3. Реакция 2-меркаптобетиотиазола и винацетилеиовых кетоов	19
1.4. Хроматография и контроль химических реакций	20
1.4.1. Идетификация продуктов и промежуточных соединений	21
1.4.2. Исследования кинетики реакций методом ВЭЖХ	24
1.5. Другие методы анализа	28
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	32
2.1. Реагенты и оборудование.....	32
2.2. Методика ВЭЖХ-эксперимента.....	32
2.3. Съемка ИК-спектра	32
2.4. Условия хромато-масс-спектрометрического исследования.....	32
2.5. Общая методика получение замещенных фуранов из меркаптобетиазолов.....	33
2.6. Методика приготовления реакциоиной смеси для хроматографического исследования	33
2.6.1. Реакциоиная смесь без катализатора	33
2.6.2. Реакциоиная смесь с катализатором	33
2.7. Препаративное хроматографическое выделение промежуточных соединений	33

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	34
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	46
ЛИТЕРАТУРА.....	47
ПРИЛОЖЕНИЯ А.....	53
ПРИЛОЖЕНИЯ В	54

ВВЕДЕНИЕ

В ходе химического синтеза органических соединений, кроме целевого продукта возможно образование и других веществ. Это могут быть как промежуточные (переходные) продукты, так и побочные соединения с различной долей выхода. Такие соединения иногда могут представлять и самостоятельный интерес, но чаще информация о них позволяет предположить механизм протекания химической реакции.

Одним из эффективных методов контроля над ходом химической реакции, позволяющим провести как качественный, так и количественный анализ, является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Целью нашей работы было проведение синтеза 2-меркаптабензазолов с ениновыми кетонами под хроматографическим контролем в присутствии и отсутствии катализатора, обнаружение продуктов реакции и их последующей идентификации.

В задачи работы входило:

1. Осуществить синтез с участием и без участия катализатора
2. Снять хроматограммы проб реакционной смеси через определенные промежутки времени
3. Зафиксировать образующиеся продукты и отследить изменение их концентрации во времени
4. Препаративным путем собрать образцы, образующихся продуктов. Провести их идентификацию с использованием ИК- и хромато-масс-спектрометрии и метода ЯМР.
5. Проанализировать полученные результаты.

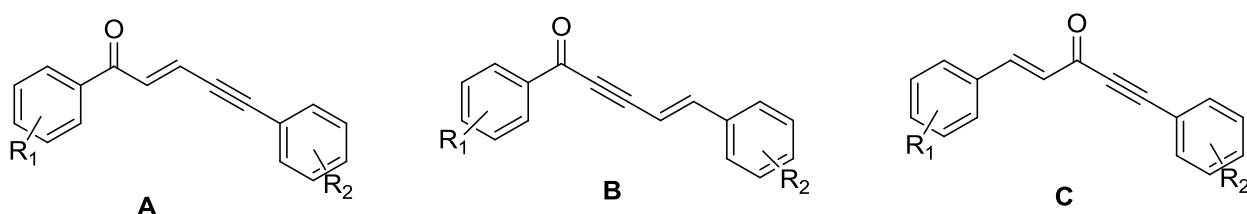
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Винацетиленовые кетоны

В органической химии большой интерес исследователей вызывают вещества, обладающие биологической активностью. Однако соединений, принадлежащих лишь к одному классу веществ и имеющих искомые свойства не так много. Поэтому в большинстве своем, биологически активные соединения одновременно относятся к нескольким классам (аминокислоты, фосфолипиды, гликопротеины и многие другие).

Среди прочих соединений, обладающих синергизмом свойств, можно выделить такой класс соединений, как винацетиленовые кетоны (ВАК). Данные соединения в своей структуре содержат винильный ($C=C$) и ацетиленовый ($C\equiv C$) фрагменты, а также карбонильную группу ($C=O$). При этом возможны три принципиально различных способа расположения функциональных групп (Схема 1).

Схема 1.



Соединения типа **A** носят общее название 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов, **B** - 1,5-диарилпент-4-ен-2-ин-1-онов, **C** - 1,5-диарилпент-1-ен-4-ин-3-онов. Наибольший интерес представляют именно соединения типа **A**, как наименее изученные, но в то же время обладающие самыми интересными свойствами.

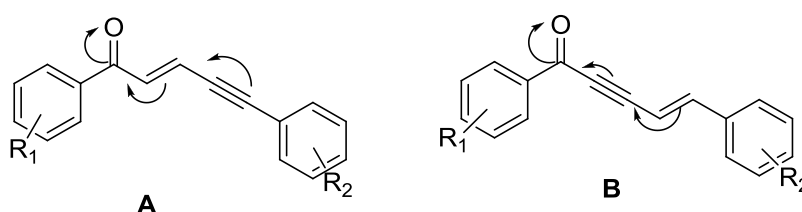
Известно, что структурными элементами многих биологически активных веществ являются активированные виниленовые и ацетиленовые связи [1]. Естественно, что при изучении таких высоконенасыщенных

карбонильных соединений, как ВАКи, наблюдалась биологическая активность [2].

1.1.1. Особенности строения винилацетиленовых кетонов

Винилацетиленовые кетоны типов **A** и **B** представляют собой соединения с сопряженной системой связей, со смещением электронной плотности, характерной для непредельных кетонов, то есть к карбонильной группе (Схема 2).

Схема 2.



Таким образом, в представленных системах возникает несколько как электрофильных, так и нуклеофильных центров, что объясняет высокую реакционную способность представленных соединений. Естественно, реакционные центры для соединений типа **A** и соединений типа **B** будут различны [3].

Симметричные кетоны типа **C** значительно отличаются от **A** и **B**, так как с карбонильной группировкой может происходить сопряжение либо двойной связи, либо тройной, но не одновременно обеих (Схема 3).

Схема 3.



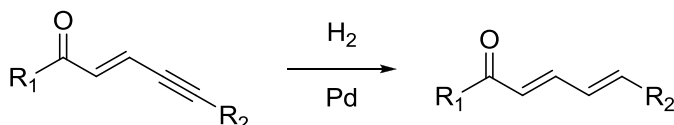
При этом возникновение реакционных центров в винильном или ацетиленовом фрагменте будет определяться в основном природой заместителей R_1 и R_2 и их воздействием на пентеновый каркас.

Таким образом, винулацетиленовые кетоны имеют склонность к возникновению нескольких реакционных центров, что связано с их строением, эффектом сопряжения, а также высоконенасыщенным характером связей [4].

1.1.2. Реакционная способность и химические свойства винулацетиленовых кетонов

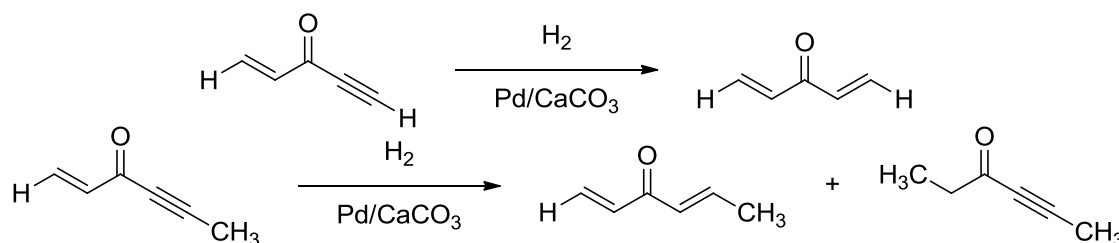
Прежде всего, винулацетиленовым кетонам свойственны реакции по двойным и тройным связям, такие как гидрирование, бромирование и другие. При этом в случае гидрирования порядок восстановления связей во многом определяется типом исследуемого ВАКа, а также заместителями в 1 и 5 положениях [5-7]. Так, в случае 1,5-диалкилпент-2-ен-4-ин-1-онов восстановление идет по ацетиленовой связи (Схема 4).

Схема 4.



В случае пент-1-ен-4-ин-3-она, каталитическое восстановление также идет по тройной связи [8], а уже для гекс-1-ен-4-ин-3-она восстановление идет как по двойной, так и тройной связям (Схема 5).

Схема 5.

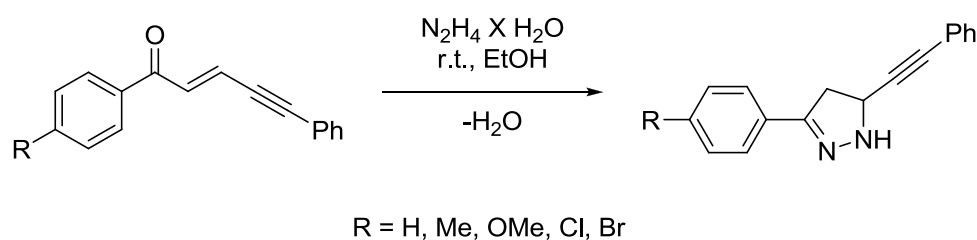


В литературе имеются сведения [9] о наличии антимикотической, противораковой и других активностей гетероциклических продуктов на основе винулацетиленовых кетонов. Если соотнести этот факт и наличие

нескольких реакционных центров, особую важность будут иметь процессы нуклеофильного присоединения, то есть взаимодействия с такими группами, как $-NH$, $-SH$, $-OH$ и другими. Реакция при этом может протекать как бифункциональными нуклеофилами, так и с монофункциональными нуклеофилами.

Пример получения гетероциклов на основе ВАКов описан в статье [10]. Так, Голованов и соавторы отмечают особенности протекания реакции винилацетиленовых кетонов с гидразинами. В частности, в случае взаимодействия с гидразин гидратом реакция идет по двойной связи и карбонильной группировке (Схема 6).

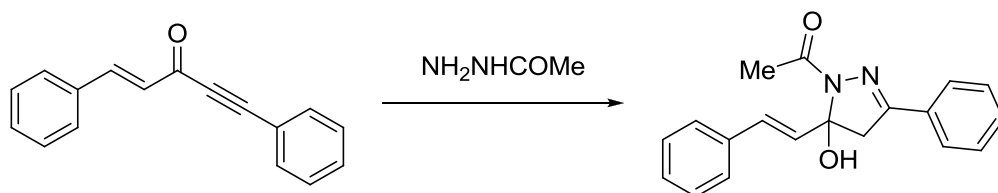
Схема 6.



Дальнейшая функционализация 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов путем ацилирования приводит к соединениям с противомикробной активностью с хорошими выходами.

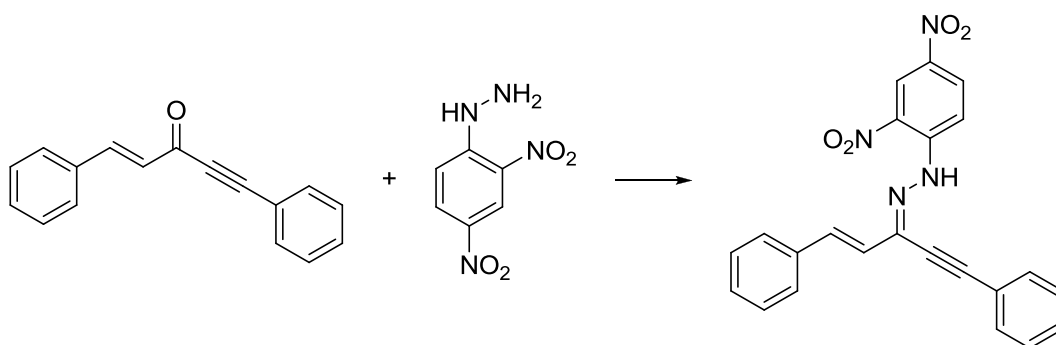
В статье [11] Валдо и соавторы среди прочего описывают взаимодействие винилацетиленового кетона с ацетилгидразином, при этом реакция идёт по тройной связи с хорошими выходами (Схема 7).

Схема 7.



Помимо реакции по двойной или тройной связи, вполне естественно наличие реакции по карбонильной группировке. В литературе [12] имеется описание такого взаимодействия. Так, в ходе реакции 2,4-динитрофенилгидразина с 1,5-дифенилпентен-1-ин-4-оном-3 получается гидразон (Схема 8).

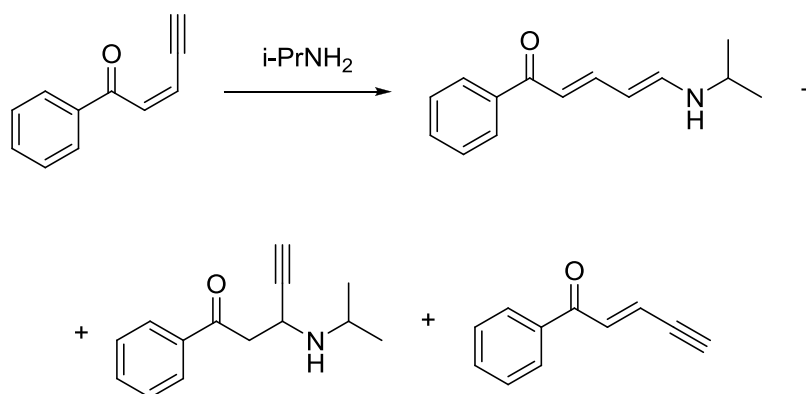
Схема 8.



Отсутствие взаимодействия по двойным или тройным связям, по-видимому, связано со стерическим, а также электронными факторами.

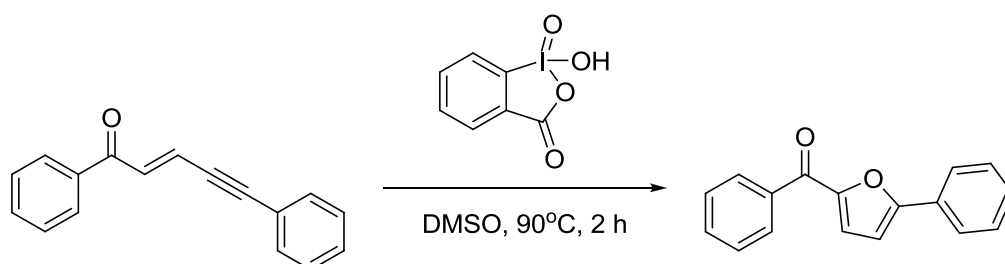
Пример взаимодействия винилацетиленовых кетонов с монофункциональными нуклеофилами представлен в работе [13]. Так, Кейси и соавторы описывают присоединения 2-аминопропана к *Z*-1-фенилпентен-2-ин-4-ону-1, при этом происходит образование смеси продуктов реакции как по двойной, так и по тройной связи, а также происходит изомеризация по двойной связи исходного соединения (Схема 9).

Схема 9.



Также в литературе имеются примеры внутримолекулярной циклизации винилацетиленовых кетонов. Так Дю [14] и соавторы сообщают о получении фуранового производного путем окислительной циклизации кетона с применением 2-йодоксибензойной кислотой (Схема 10).

Схема 10.

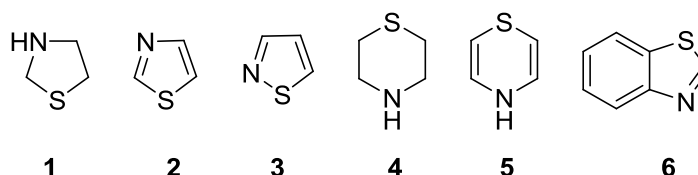


Получаемое фурановое соединение является хорошим исходным соединением для дальнейшей функционализации с целью получения биологически активного соединения.

1.2. Азот- и серосодержащие конденсированные системы

Как уже было отмечено ранее – большинство биологически активных соединений в своем строении содержат гетероциклический фрагмент. При этом в качестве гетероатома может выступать S, Se, N, O и др. Среди прочих гетероциклов отдельно выделяют содержащие два гетероатома в своем строении, например азот- и серосодержащие гетероциклы (Схема 11).

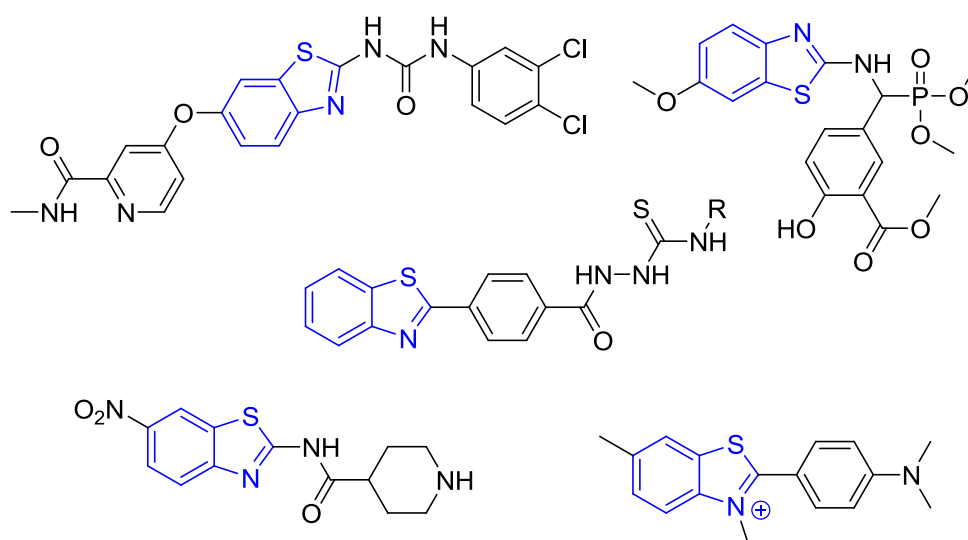
Схема 11.



Представленные соединения (1 – тиазолидин, 2 – тиазол, 3 – изотиазол, 4 – тиоморфолин, 5 – тиазин, 6 - бензотиазол) а также их производные обладают ярко выраженной биологической активностью [15,16]. Среди представленных соединений отдельно выделяется бензотиазол.

Конденсированная система тиазола и бензольного кольца приводит к улучшенным биологическим свойствам [17,18] в количественном и качественном отношении. Многие препараты, содержащие в своем строении бензотиазольный фрагмент (Схема 12), или используются при лечении разнообразных заболеваний (рак, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и др.) или проходят клинические испытания.

Схема 12.

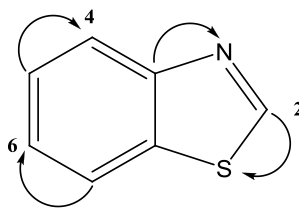


Таким образом, производные бензотиазола представляют огромный интерес в плане проявляемой биологической активности.

1.2.1. Особенности строения

Главной особенностью в молекуле бензотиазола является наличие двух разных по своей природе центров – серы и азота. При этом атом серы обуславливает наличие характеристик, свойственных π -избыточным системам, стягивая электронную плотность на себя. В свою очередь атом азота пиридинового типа имеет свойства π -недостаточных систем, придавая некоторые основные свойства (Схема 13).

Схема 13.

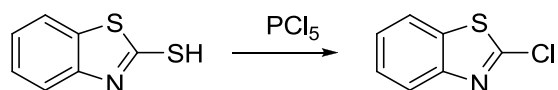


В результате действия гетероатомов происходит обеднение электронной плотности бензольного кольца, а также снижение электронной плотности атома C₂ [19].

1.2.2. Реакционная способность и химические свойства

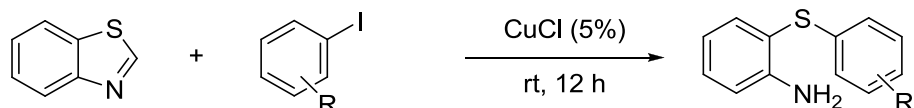
Исходя из электронного строения незамещенного бензотиазола, реакции электрофильного замещения идут по положению 6, в случае если оно не доступно – по положению 4. Атом C₂ ввиду его расположения и недостатка электронной плотности является центром нуклеофильных реакций. При этом 2-меркаптобензотиазолы, 2-галогенбензотиазолы и другие подобные соединения легко обмениваются с нуклеофилами (Схема 14).

Схема 14.



Для бензотиазола также свойственны реакции с раскрытием цикла – к такому выводу пришел китайский ученый Фенг и соавторы [20]. Реакция между производными йодбензола и бензотиазолом происходит в присутствии основания и солей меди приводит к соответствующим аминам с отличными выходами (Схема 15).

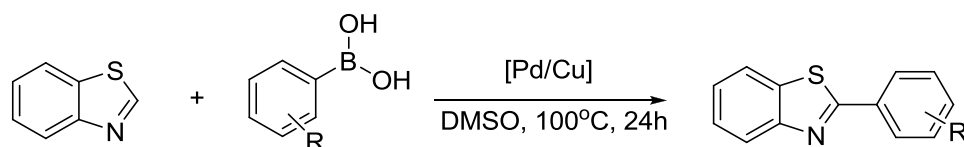
Схема 15.



При этом в качестве радикала могут выступать как электроноакцепторные, так и электронодонорные группы.

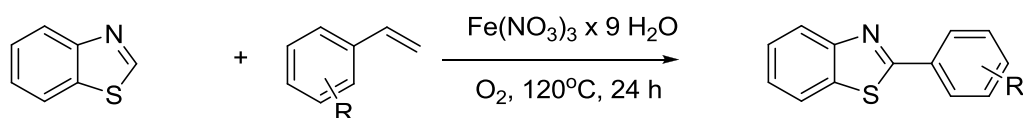
В статье сингапурского ученого Раньжита [21] описывается метод функционализации бензотиазолов с использованием арилбороновой кислоты (Схема 16). Получаемые производные имеют высокие выходы как в случае электронодонорных, так и электроноакцепторных заместителей в исходной кислоте.

Схема 16.



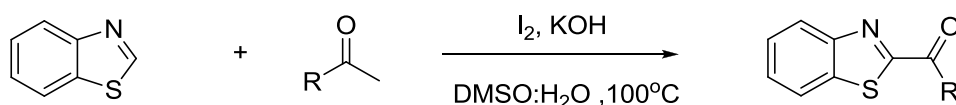
В работе [22] также описывается арилирование бензотиазолов, но с применением олефиновых соединений и железом в качестве катализатора (Схема 17)

Схема 17.



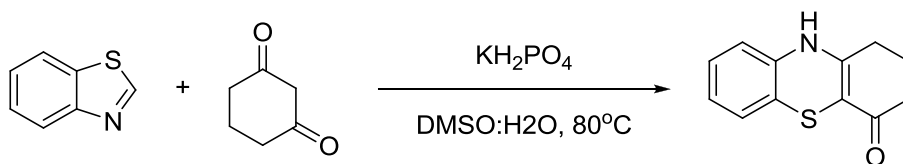
Китайский ученый Гао в статье [23] описывает реакцию получения серии 2-ацилбензотиазолов с неплохими выходами (Схема 18).

Схема 18.



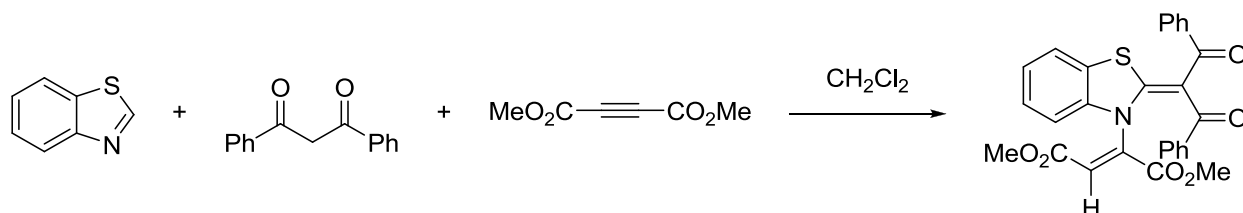
В работе [24] описывается реакция взаимодействия бензотиазола с различными циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями, например с циклогексан-1,3-дионом (Схема 19).

Схема 19.



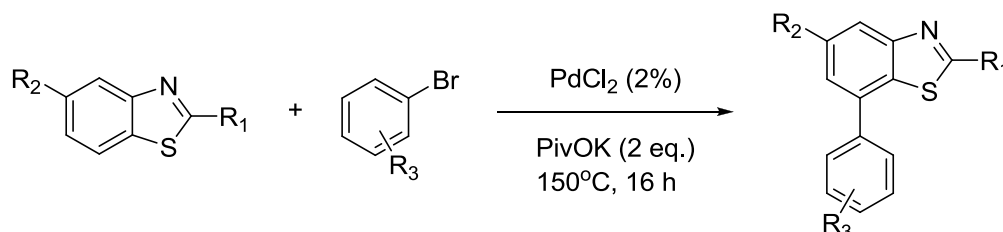
Иранский ученый Нассири и его коллеги описывают [25] довольно любопытный способ функционализации бензотиазола – через трехкомпонентный one-pot синтез, проходящий с хорошими выходами. При этом одним из компонентов выступает соединение с подвижным атомом водорода, а другим – диалкил ацетилендикарбоксилат. Пример такого синтеза представлен на схеме 20.

Схема 20.



Также большой интерес представляют замещенные производные бензотиазола. В одной из недавних статей [26] описывается катализируемое палладием арилирование замещенных бензотиазолов по 7 положению кольца с хорошими выходами продуктов (Схема 21).

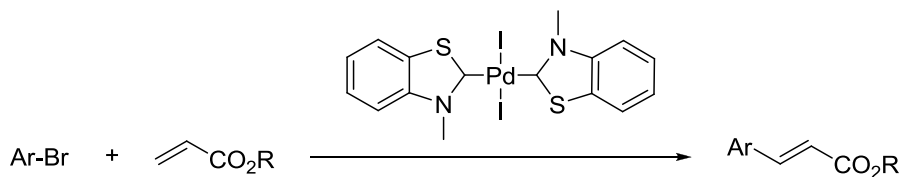
Схема 21.



Есть в литературе и примеры обратного перехода от производного к бензотиазолу. Так, китайские ученые [27] предлагают производить очистку от следов 2-меркаптобензотиазола в воде путем использования γ -излучения.

Не всегда бензотиазол должен быть исходным соединением. Итальянский ученый Кальо и соавторы [28] в своей статье описывают чрезвычайно интересное применение производного бензотиазола – в качестве катализатора в реакции Хэка (Схема 22).

Схема 22.

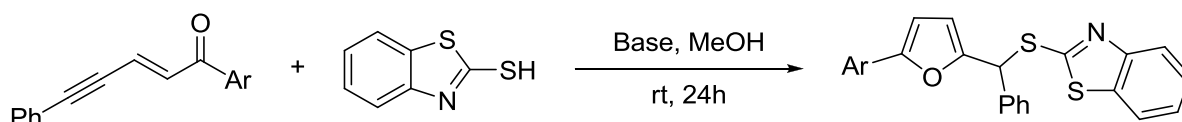


Таким образом, наибольший интерес исследователей привлекает именно получение именно 2-замещенных бензотиазолов. Получаемые соединения характеризуются широким разнообразием свойств и областей применения.

1.3. Реакция 2-меркаптобензотиазола и винилацетиленовых кетонов

Взаимодействие винилацетиленовых кетонов типа А с меркаптосоединениями является очень слабо разработанной областью исследований. Одна из работ по этой тематике была выполнена Головановым и соавторами [29]. В данной статье приводится схема синтеза любопытного класса соединений - бензотиазолилфурфурилсульфидов. В ходе реакции происходит не только присоединение 2-меркаптобензотиазола к молекуле винилацетиленового кетона, но и внутримолекулярная циклизация с образованием фуранового цикла (Схема 23).

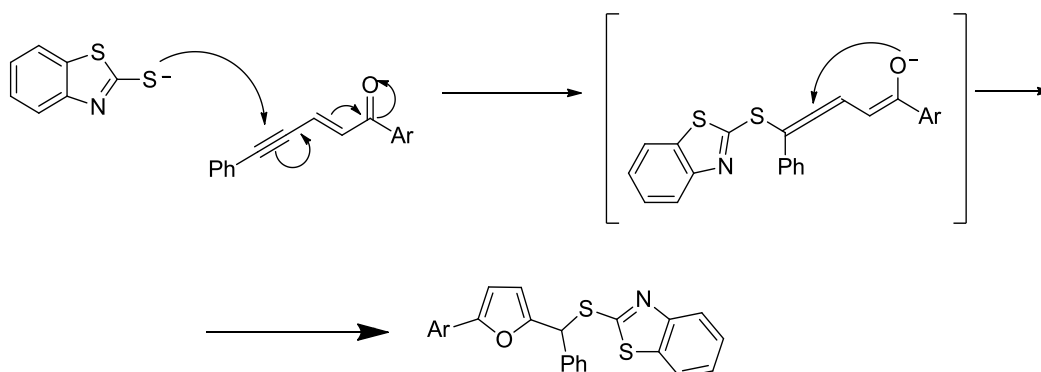
Схема 23.



Отмечается, что реакция идет как с электронодонорными заместителями, так и электроноакцепторными, однако кетоны с электроноакцепторными заместителями в арильном цикле, дают более высокие выходы. Варьируя основания также можно подобрать условия для максимальных выходов.

Также авторами предлагается наиболее вероятный механизм реакции, который объясняет внутримолекулярные взаимодействия в молекуле винилацетиленового кетона (Схема 24).

Схема 24.



Получаемые соединения в ряде случаев обладают потенциальной фунгицидной активностью.

1.4. Хроматография и контроль химических реакций

Как в органической химии, в общем, так и в частных случаях (например, реакции винилацетиленовых кетонов) перед исследователями встает достаточно важная, а иногда и трудная, задача – контроль химической реакции [30]. При этом можно выделить две формы контроля: кинетический контроль хода реакции и идентификация продуктов с промежуточными соединениями. Если первый метод позволяет понимать механизм реакции, количественно определяя константы и равновесия, то второй является скорее качественным методом, предоставляющим возможность ученым к идентификации продуктов или состава реакционной смеси.

При этом, среди прочих методов выделяют отдельную группу методов, основанных на общем сорбционном методе разделения – хроматографические методы [31]. При этом данный метод приемлем как для контроля кинетики реакции [32], так и для идентификации продуктов и промежуточных соединений, в том числе в биологических системах [33, 34].

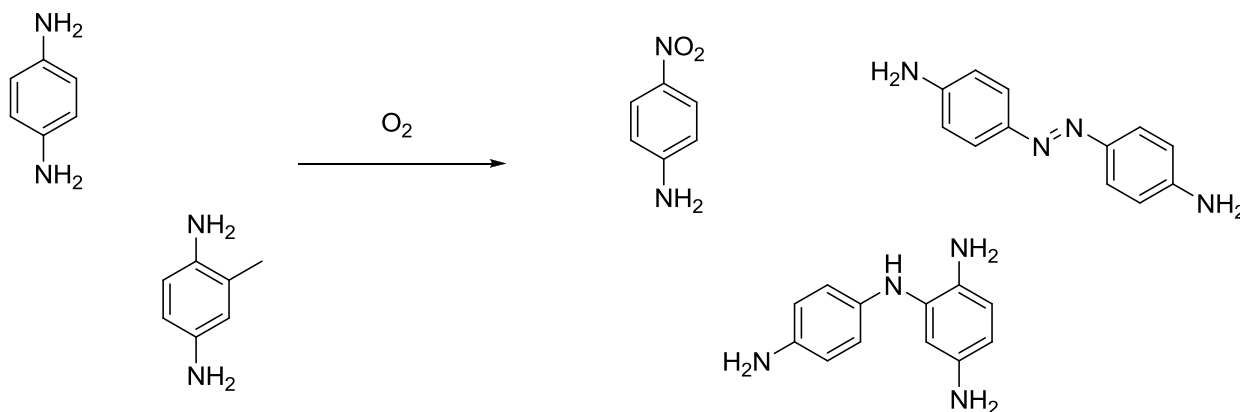
Среди прочих хроматографических методов в последние годы выделилась тенденция в развитии довольно сильного, в плане идентифицирующей способности, метода - высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [35]. Данный метод позволяет достаточно быстро и

эффективно разделять смеси сложных веществ не только для их последующей идентификации, но и для контроля прохождения реакции.

1.4.1. Идентификация продуктов и промежуточных соединений

В литературе встречается много примеров применения ВЭЖХ для разделения продуктов реакций или идентификации промежуточных соединений. Кроме научного интереса, эти исследования часто несут практическую пользу. Так, Фишер и соавторы в своей работе [36] описали способ разделения продуктов окисления таких важных арилдиаминов, как пара-фенилдиамин и пара-толуолдиамин (Схема 25).

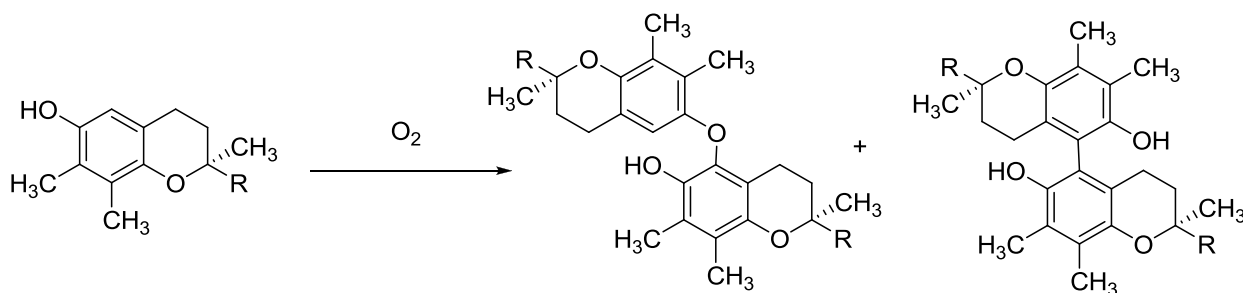
Схема 25.



При этом авторами был использован хроматограф фирмы Shimadzu, колонка с обращенной фазой C18. В качестве элюента была выбрана система ацетонитрил : ацетат аммония, длина волны детектора 255 нм, скорость тока элюента 1 мл/мин. Из особенностей эксперимента можно выделить изменение соотношения ацетонитрила и ацетата аммония в ходе эксперимента.

Японские исследователи также нашли достаточно интересное применение ВЭЖХ [37]. Они использовали данный вид хроматографии для определения содержания окисленных форм группы витаминов Е. На схеме 26 представлены продукты окисления γ -токоотриенола. Авторы отмечают, что смеси с большим числом продуктов окисления в ряде случаев проявляют противораковые свойства.

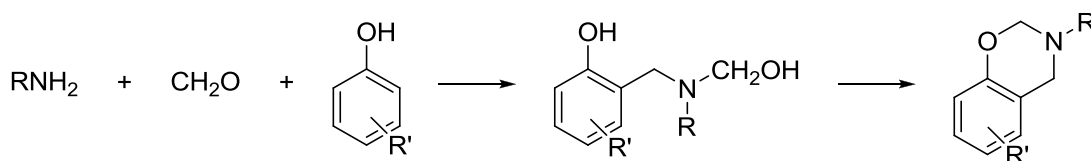
Схема 26.



Для разделения смеси использовался хроматограф фирмы ACQUITY, колонка VEN Shield RP18, в качестве подвижной фазы выступал метанол, скорость тока элюента 0.2 мл/мин, длина волны детектора составляла 450 нм.

Китайские ученые применили ВЭЖХ [38] для определения интермедиатов в реакции между фенолами, первичными аминами и альдегидом. При этом образовалась бензоксазин – структура, содержащая оксазиновый фрагмент (Схема 27).

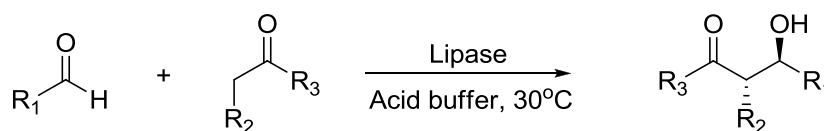
Схема 27.



При разделении смеси и для определения промежуточного продукта использовалась колонка SunFire C18, в качестве элюента выступала система ацетонитрил : вода с переменным соотношением компонентов, скорость тока элюента составляла 0.5 мл/мин, длина волны детектора составляла 340 нм.

Ксье и соавторы [39] описали в своей работе применение ВЭЖХ для определения оптической чистоты продуктов взаимодействия кетонов и альдегидов (Схема 28).

Схема 28.

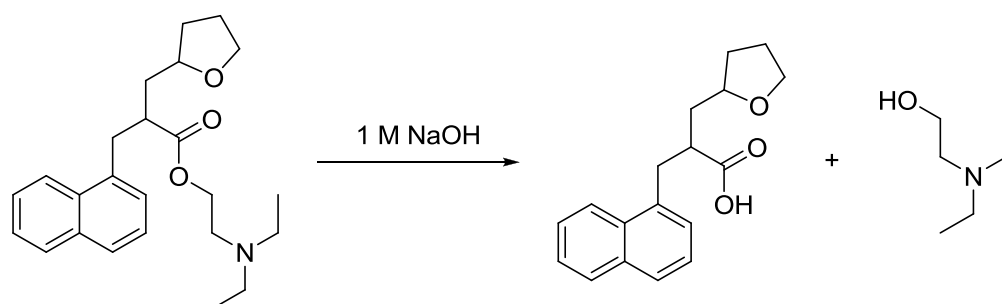


При этом можно выделить особенность катализа реакции – используется липаза быка для альдольной конденсации, поэтому данную работу можно отнести к области, так называемой зеленой химии. Для анализа оптической чистоты использовалась хиральная колонка для хроматографа.

Данный вид колонок характеризуется крайне высокой чувствительностью и требует тщательного ухода.

Ученые из Египта опубликовали свою работу [40], в которой описывается применение ВЭЖХ метода для определения метаболитов лекарственного препарата нафтидрофурила, применяемого в качестве сосудорасширяющего средства. Основным метаболитом при гидролизе является 3-(1-нафтил)-2-тетрагидрофурурилпропионовая кислота (Схема 29).

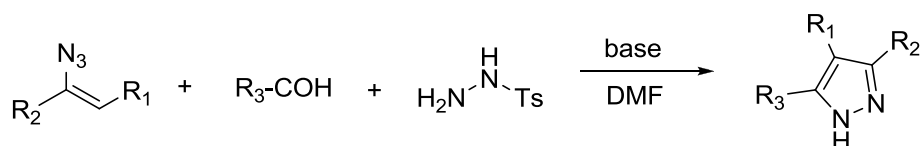
Схема 29.



Авторами для наилучшего хроматографического разделения была применена колонка Spheri-5 RP-C8, подвижная фаза ацетонитрил : 0.05 М раствора ацетата натрия : триэтиламин (40 : 60 : 0.1) при pH в районе 5.5 (достигалась с применением ацетатного буфера), скорость тока элюента составляла 1.5 мл/мин, длина волны детектора составляла 225 нм. При заданных условиях достигалось отличное разделение исходного лекарства и его метаболитов, в том числе в плазме крови человека.

Чжанг и соавторы описывают one-pot синтез пиразолов [41] с применением винил азидов, альдегидов а также тозилгидразинов (Схема 30). В качестве способа контроля завершения реакция авторами был выбран метод ВЭЖХ, а именно исчезновение сигналов, соответствующих азидам в реакционной смеси.

Схема 30.



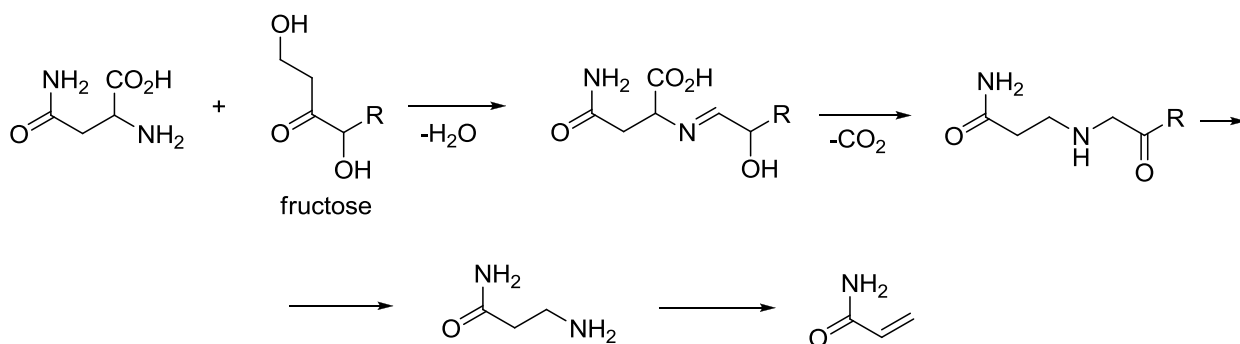
Таким образом, высокоэффективная жидкостная хроматография находит широчайшей применения для идентификации продуктов реакций, промежуточных соединений, контроля протекания реакций.

1.4.2. Исследования кинетики реакций методом ВЭЖХ

Можно выделить два подхода к использованию хроматографии в кинетических исследованиях. Первый из них предполагает проведение реакции вне хроматографа, отбор проб и их хроматографический анализ. В методе отбора проб хроматография используется как обычный способ количественного и качественного анализа. В так называемом импульсном методе хроматографическая колонка является реактором, реакция идет в процессе хроматографического разделения [42].

Например, ученые из Кипра в своей работе [43] описали применения ВЭЖХ для контроля протекания реакции Майяра в режиме реального времени. При этом исследователям удалось добиться фиксации каждого из промежуточных соединений, что позволило им в больших деталях изучить кинетические аспекты этой сложной, многоступенчатой реакции (Схема 31).

Схема 31.

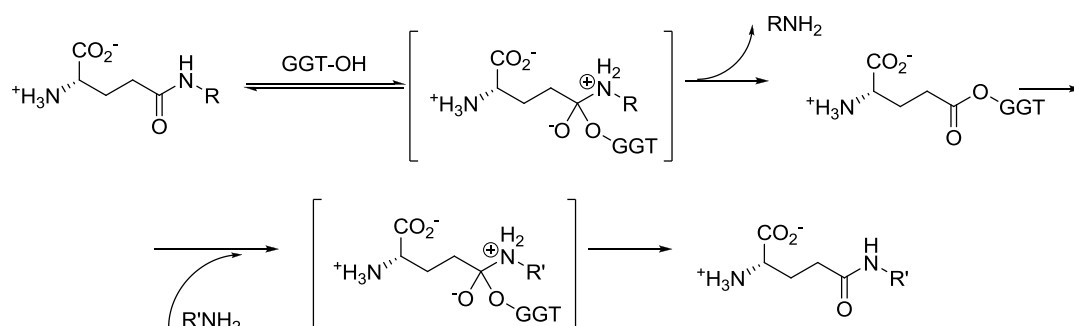


При всем разнообразии промежуточных соединений, ученые описывают применение всего одного режима хроматографа. Колонка Zorbax SB-Aq, хроматограф фирмы Agilent Technologies, в качестве подвижной фазы была использована вода при токе 0.5 мл/мин, длина волны детектора составляла 200 нм. Для исследования кинетики реакции температурный

режим реакции варьировался в диапазоне 25-140°C, pH удерживался в районе 8.0.

Морин и соавторы в своей статье [44] сообщают о применении метода ВЭЖХ для изучения кинетики работы важного фермента, участвующего в обмене аминокислот – γ -глутамилтрансферазы (GGT). Упрощенный вариант записи механизма транспептизации изображен на схеме 32.

Схема 32.



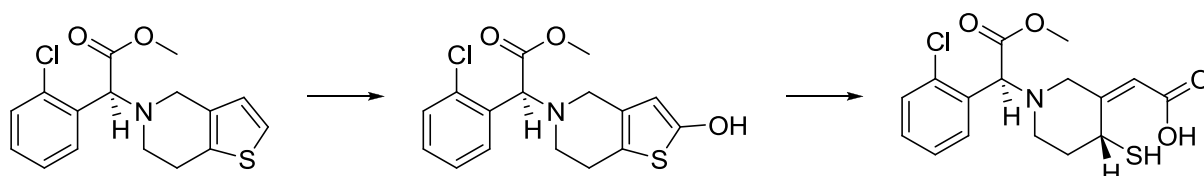
Для изучения кинетики реакции, исследователи использовали ряд различных заместителей, варьировали pH. Путем преобразования уравнения Михаэлис-Ментен им удалось прийти к выводу, что константы скорости реакции транспептизации зависит не только от основности уходящих аминогрупп, как считалось ранее, но и от природы приходящего заместителя R'.

Эффективное разделение с последующей идентификацией были достигнуты с использованием хроматографа Hitachi D-7000, колонкой Higgins Targa C18 5 IM. В качестве элюента выступала система, состоящая из раствора фосфата калия с pH 6.8 и смеси ацетонитрил : пропан-2-ол (80 : 20). Скорость тока элюента составляла 1 мл/мин, длина волны детектора 200 нм.

Ученые из Индии также описали применение метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения кинетики реакции [45]. В качестве объекта исследования выступало антитромбоцитарное средство – клопидрогел. Данный препарат согласно

исследованиям в организме сначала подвергается окислительным процессам, после чего происходит его гидролиз (Схема 33). При этом проводилось исследование кинетики гидролиза соединения в разнообразных условиях с различными гидролизующими агентами.

Схема 33.

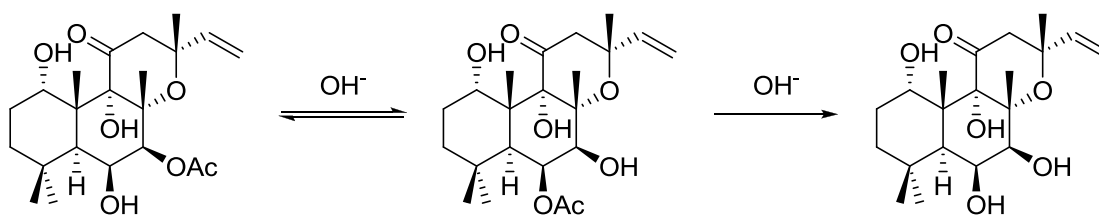


По результатам проведенных экспериментов с варьированием температуры и условий гидролиза было установлено, что в случаях щелочного и кислотного гидролизом наиболее вероятным является первый порядок реакции. Также были определены константы скоростей гидролиза.

Разделение смеси и дальнейший контроль хода реакции был достигнут при использовании хроматографа фирмы Shimadzu, колонки Waters C18, в качестве элюента ацетонитрил : вода (80 : 20) при скорости тока элюента 1 мл/мин, длина волны детектора 240 нм.

Вонг и соавторы в своей работе [46] описывают исследование стабильности и кинетики гидролиза природного дитерпена – форсколина. Данное вещество увеличивает внутриклеточный уровень аденозинмонофосфата, приводя к разнообразным фармакологическим эффектам. На схеме 34 представлен процесс изомеризации и гидролиза форсколина в щелочных средах.

Схема 34.



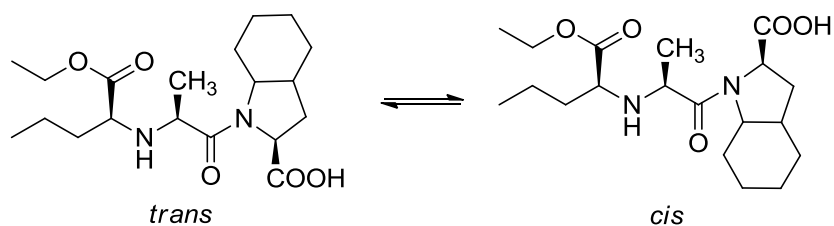
Авторами было установлено, что зависимость константы гидролиза от температуры при различных pH подчиняется уравнению Аррениуса. В

слабокислых буферных растворах (pH 3.5 – 5.0) форсколин относительно стабилен. Однако при pH выше заданного интервала стабильность падает. При pH 6.5 – 8.5 щелочной гидролиз подчиняется законам уравнения псевдо-первого порядка. Также были определены константы скоростей гидролиза.

Для определения продуктов и кинетики реакции был использован хроматограф Agilent 1100 с колонкой Promosil C18, в качестве элюента была использована смесь ацетонитрил : вода (68 : 32) при скорости тока элюента 3 мл/мин, длина волны детектора 210 нм.

Также ВЭЖХ может быть применено для таких тонких процессов, как разделение цис- и транс-изомеров, а также для изучения кинетических и термодинамических особенностей перехода изомеров. Так, ученые из Туниса описывают [47] использование метода ВЭЖХ для определения константы перехода для периндоприла (Схема 35). Данное вещество используется при лечении гипертонии и сердечной недостаточности.

Схема 35.



С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии исследователям удалось определить константу скорости изомеризации, варьируя температуру. Исходя из зависимости константы скорости от температуры, были найдены свободная энергия, энтропия и энтальпия изомеризации. Изменяя скорость тока элюента, удалось в первый раз продемонстрировать независимость барьера изомеризации от скорости тока элюента.

Для анализа был использован хроматограф Hewlett Packard 1100 с колонкой Supelco LC 18, длина волны детектора 215 нм. В качестве элюента выступала смесь фосфатного буфера (pH 7.0) и ацетонитрила в соотношении

7:3, скорость тока при выполнении эксперимента варьировалась от 0.5 до 2.0 мл/мин.

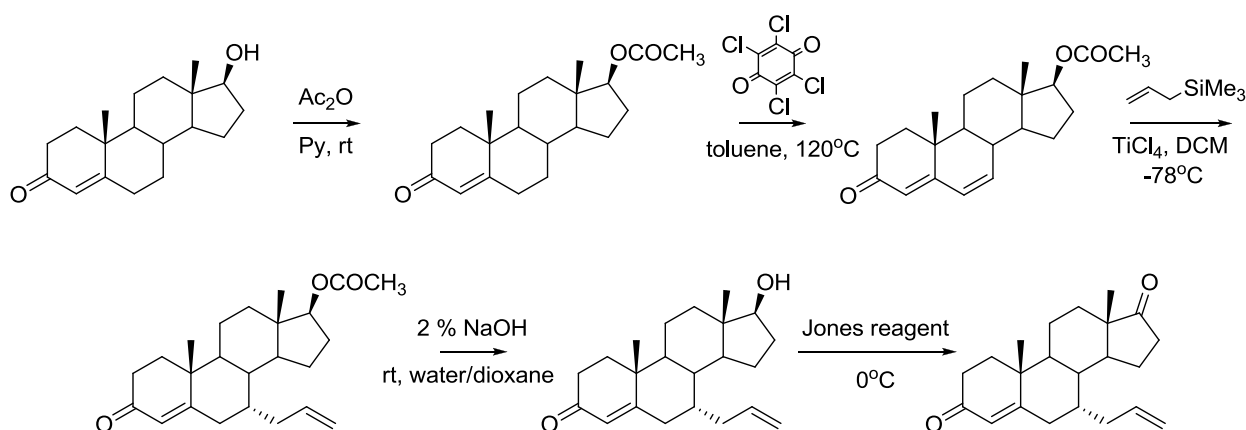
Таким образом, ВЭЖХ является одним из самых современных методов для количественного и качественного анализа, как индивидуальных соединений, так и смесей веществ. Данный метод позволяет также решать задачи, связанные с определением кинетических и даже термодинамических характеристик протекания реакций.

1.5. Другие методы анализа

Помимо ВЭЖХ исследователям на помощь могут прийти другие методы, иногда более точные, иногда менее требовательные в плане оборудования. При этом эти методы позволяют как количественно, так и качественно производить оценку продуктов и хода реакции.

Одним из легких и сравнительно дешевых методов контроля превращений в реакционной смеси, а также идентификации продуктов – тонкослойная хроматография (ТСХ) [48] Данный вид хроматографии основан на использовании тонкого слоя адсорбента в качестве неподвижной фазы. Ввиду простоты использования метод применяется для качественного контроля превращения исходных реагентов в продукты. Например, ученые из Португалии описали [49] применения ТСХ для контроля стадий реакций превращения тестостерона в новые соединения, имеющие противораковую активность. Пример одного синтеза из статьи представлен на схеме 36.

Схема 36.

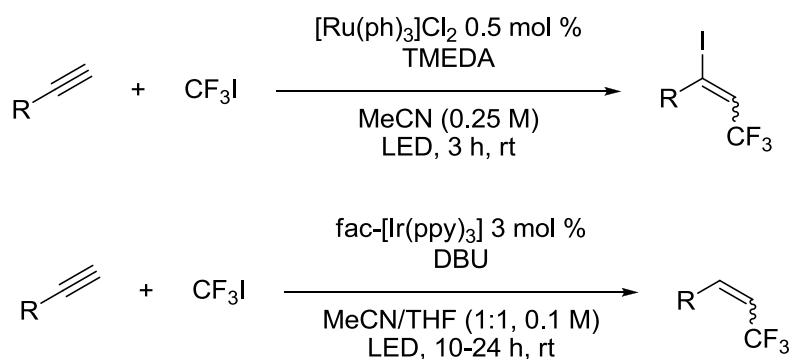


В качестве пластинок для ТСХ были использованы силикагелевые пластинки 60 F254, в роли элюента выступала смесь петролейного эфира с этилацетатом в разных пропорциях.

Другой популярный метод идентификации продуктов – газовая хроматография. В этом методе происходит разделение летучих компонентов, при этом в качестве подвижной фазы выступает инертный газ-носитель, который протекает через неподвижную фазу с большой поверхностью (колонку) [42]. При этом данный метод часто применяется вкупе с другими, например с ИК-фурье спектрометрами, масс-спектрометрами и другими.

Ученые из Кореи [50] провели серию синтезов трифторметил-содержащих соединений из алкинов с использованием в качестве катализатора видимого света. Продукты получались с выходами от хороших до отличных. На схеме 37 представлены две типовые схемы синтеза.

Схема 37.

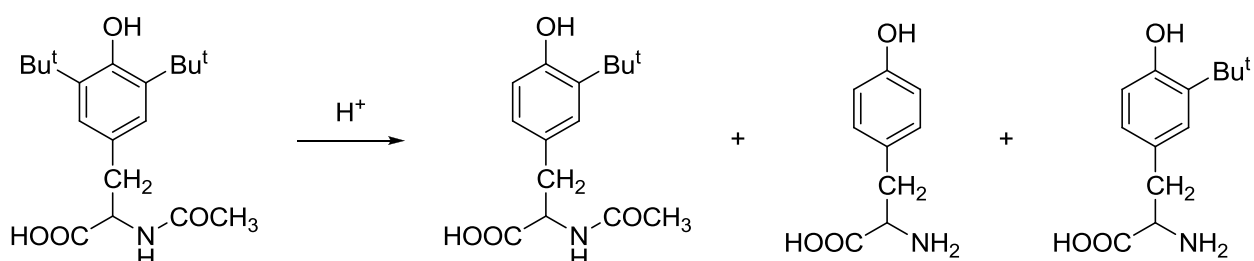


При этом для определения соотношения E/Z изомерии и выходов продуктов среди других методов была использована газовая хроматография.

Для качественного анализа индивидуальных веществ особую нишу занимает инфракрасная спектроскопия [51]. В данном методе при прохождении инфракрасного излучения через исследуемый образец, происходит возбуждение колебательных движений молекул или их отдельных фрагментов. В результате обработки получаемых данных можно получить спектры, по которым возможно судить о наличии тех или иных функциональных групп, что можно использовать для установления структуры соединения.

В статье [52] Володькин и соавторы описывают процесс кислотного гидролиза 2-(N-метиламид)-3-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты с целью получения соединений, обладающих потенциальной антиоксидантной активностью. При этом исследователи отмечают получения целого ряда продуктов (Схема 38) ввиду протекания в том числе процесса дезалкилирования трет-бутильной группировки. Так, они получили водорастворимый гомолог тироксина, обладающий антиокислительными свойствами.

Схема 38.

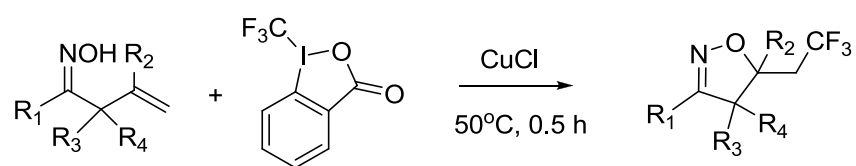


Ученые выделили все соединения в индивидуальном виде и охарактеризовали их строение, в том числе с использованием ИК-спектроскопии. ИК-спектры записывали на спектрометре PERKINELMER 1725-X в твердой фазе (кристаллы) методом диффузного отражения.

Одним из самых совершенных методов для исследования структуры химических веществ, определения констант скоростей реакций, величин энергетических барьеров внутримолекулярных вращений является спектроскопия ядерного магнитного резонанса [53]. Данный метод основывается на излучении или поглощении электромагнитной энергии веществами, содержащими ядра с ненулевым спином во внешнем магнитном поле.

Ученые из Китая описали метод получения трифтор-замещенных изоксазолинов с использованием соединений меди в качестве катализатора [54]. При этом был получен ряд производных с хорошими выходами, которые могут обладать потенциальной биологической активностью. Общая методика синтеза представлена на схеме 39.

Схема 39.



Структура всего многообразия продуктов была подтверждена с использованием метода ЯМР. Спектры были записаны при 283°K, с использованием прибора фирмы Bruker с частотой 600 МГц.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Реагенты и оборудование

1. Жидкостный хроматограф «Agilent 1220» со спектрофотометрическим детектором

2. Хроматографический шприц «Agilent 1220»

3. Аналитические весы

4. Хроматографическая колонка ZORBAX-C₁₈(100* 4,6 мм, 5 мкм)

5. Ультразвуковая ванна «Сапфир»

6. Ацетонитрил, для ВЭЖХ

7. Дистиллированная вода

8. 2-меркаптобензотиазол (МБТ)

9. 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он (ВАК-1)

10. Триэтиламин, х.ч.

11. Метанол, х.ч.

2.2. Методика ВЭЖХ-эксперимента

Хроматографический анализ проводили с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа «Agilent 1220» со спектрофотометрическим детектором. Для анализа использовалась колонка ZORBAX C-18; 4,6* 100 мм, 5 мкм; элюент: ацетонитрил : вода (7 : 3), (8:2) и метанол:вода в различных соотношениях; длина волны детектора 220 нм; скорость тока элюента – 1,0 мл/мин. Данные на выходе обрабатывались с помощью встроенного ПО OpenLab фирмы Agilent.

2.3. Съёмка ИК-спектра

ИК спектры записывали на Фурье-спектрометре ФСМ-1201 в таблетках KBr. Спектры записывали в диапазоне 4000–400 см⁻¹. Для расшифровки спектров использовали литературу [35,37].

2.4. Условия хромато-масс-спектрометрического исследования

Масс-спектрометры были получены на приборе GCMS-QP2010Ultra (ЭИ, 70 эВ) с капиллярной колонкой Rtx-5MS 30м. Режим анализа: температура испарителя 300°C, термостат колонок 50°C 2 минуты нагрев

10°/мин до 300°C, температура переходной линии 250°C, температура источника ионов 200°C. Газ-носитель: гелий скорость 1,5 мл/мин. Диапазон измеряемых масс 50-400 Да.

2.5. Общая методика получение замещенных фуранов из меркаптобензазолов

К раствору 1 ммоль кетона и 1 ммоль меркаптобензазола в 7 мл абсолютного метилового спирта добавляли 0.1 ммоль катализатора (основной природы). После окончания реакции (контроль методом ТСХ) полученный осадок отфильтровывали, промывали 70% метиловым спиртом и сушили на воздухе.

2.6. Методика приготовления реакционной смеси для хроматографического исследования

2.6.1. Реакционная смесь без катализатора

Для приготовления реакционной смеси брали 0,0175 г (0.001 моль) 2-меркаптобензотиазола, и 0,0233 г (0.001 моль) (*E*)-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она, несколько капель абсолютного метанола, разбавляли эту смесь в ацетонитриле. После этого отбирали по 1 мкл пробы и проводили анализ методом ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил:вода, 7:3, длина волны 220нм, скорость тока 1,0 мл/мин), через определенные промежутки времени.

2.6.2. Реакционная смесь с катализатором

К смеси, приготовленной согласно пункту 2.6.1. добавили 5-7 капель триэтиламина. После этого хроматографировали в аналогичных условиях.

2.7. Препаративное хроматографическое выделение промежуточных соединений

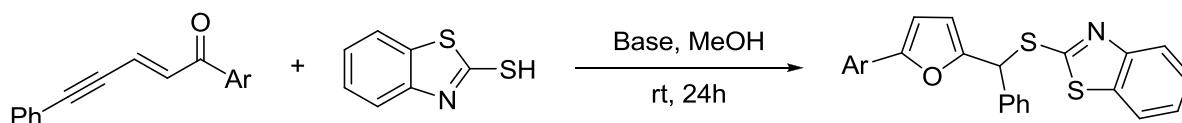
В условиях ВЭЖХ, аналогичных условиям анализа реакционной смеси, проводили препаративное выделение трех промежуточных продуктов. Для этого в определенные из хроматограмм интервалы времени многократно собирали элюат на выходе из детектора.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранее в работе [29] по реакции сопряженных ениновых кетонов с бензозол-2-тионами был получен 2-{[Фенил(5-фенилфуран-2-ил)фенилметил]-сульфанил}-1,3-бензотиазол. Его структура была доказана методами ИК, ЯМР, а также методом рентгеноструктурного анализа.

При проведении синтеза было отмечено образование промежуточных соединений. В данной работе стояла задача обнаружения и возможности последующей идентификации промежуточных соединений, в том числе и с целью установления механизма протекающей реакции. Предполагается, что образование фурана происходит через промежуточную алленовую структуру. По результатам литературного обзора для контроля за ходом реакции (схема 3.1) в качестве элюентов исследованы системы ацетонитрил/вода и метанол/вода в различных объемных соотношениях.

Схема 3. 1.



Предварительно была определена рабочая длина волны детектора (таблица №1).

Таблица №1- Исследованные составы элюентов.

№	Элюент	Соотношение	Длина волны, нм	Скорость тока мл/мин
1.	Ацетонитрил-вода	7:3	220	1
2.	Ацетонитрил-вода	8:2	220	1
3	Метанол-вода	7:3	220	1

В качестве первой системы была выбрана ПФ ацетонитрил/вода. В рамках этого эксперимента нами были выделены два соотношения

Далее была исследована ПФ метанол : вода в соотношении 7:3 (скорость тока 1 мл/мин, длина волны детектора 220 нм). Анализ полученной хроматограммы (рисунок 3) показывает, что данные условия является менее пригодными для анализа реакции: из-за наблюдаемого размытия хроматографических зон, а большое время удерживания не соответствуют требованию экспрессности анализа.

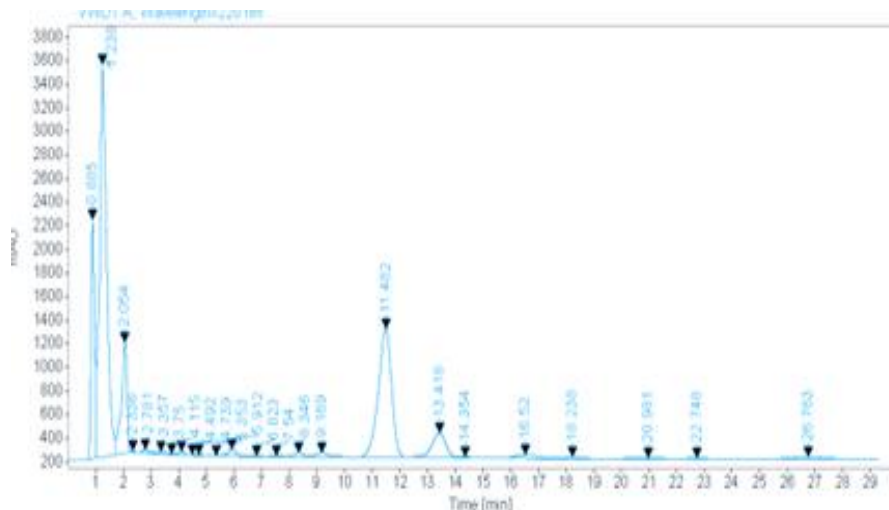


Рисунок 3- реакционная смесь (МБТ+Н-ВАК-1), НФ: ZORBAX C₁₈ (100*4,8мм, 5 мкм), элюент:метанол:вода, соотношения 7:3,длина волны детектора 220 нм

Таким образом, для проведения эксперимента в соответствии с требованиями ВЭЖХ нами были выбраны условия ацетонитрил:вода 7:3, при длине волны детектора 220 нм, скорость тока 1 мл/мин.

С целью выявления влияния катализатора на скорость реакции нами были исследованы реакционные реагирующие системы - с катализатором (триэтиламино) и без катализатора. При этом происходил отбор проб через определенные промежутки времени для ВЭЖХ анализа. Первая система, не содержащая катализатора, контролировалась каждые 15 минут в течение 45 минут (рисунки 4,5,6,7).

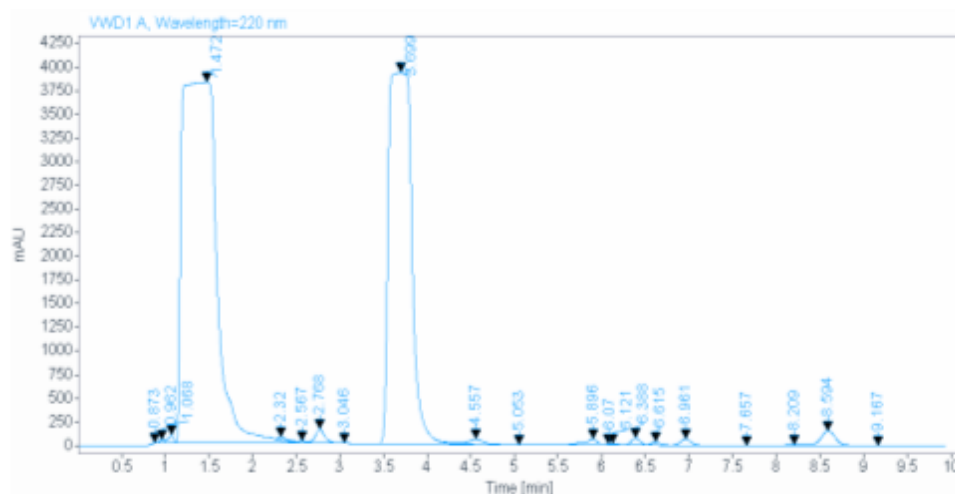


Рисунок 4 – реакционная смесь без катализатора (МБТ+Н-ВАК-1), НФ: ZORBAX C₁₈ (100*4,8мм, 5 мкм), элюент: ацетонитрил:вода, соотношения 7:3, скорость потока 1-2мл, длина волны детектора 220 нм

При этом происходит возникновение промежуточного соединения (пик время удерживания 4,328)

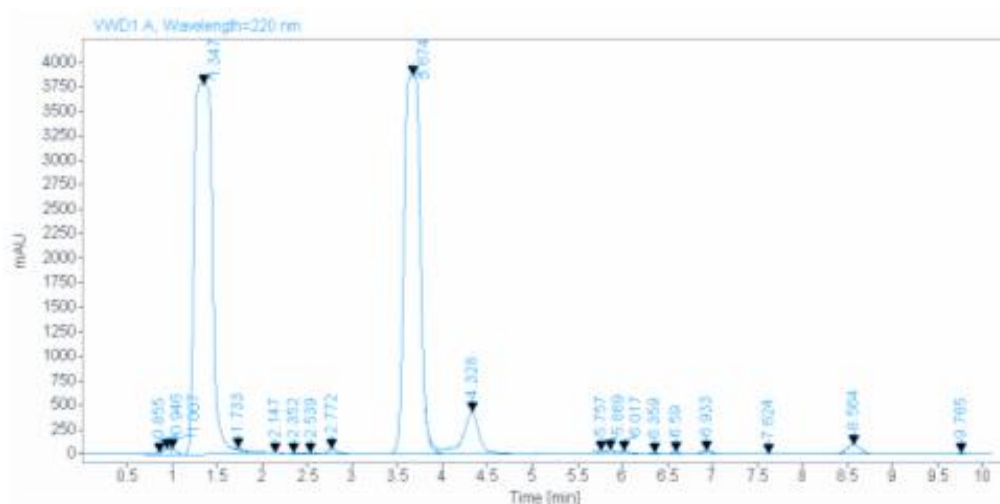


Рисунок 5 – реакционная смесь без катализатора (МБТ+Н-ВАК-1), НФ: ZORBAX C₁₈ (100*4,8мм, 5 мкм), элюент:ацетонитрил:вода, соотношения 7:3, скорость потока 1-2мл, длина волны детектора 220 нм

Благодаря использованию метода ВЭЖХ, нам удалось зафиксировать момент образования данных промежуточных соединений и отобрать их для дальнейшего анализа и идентификации.

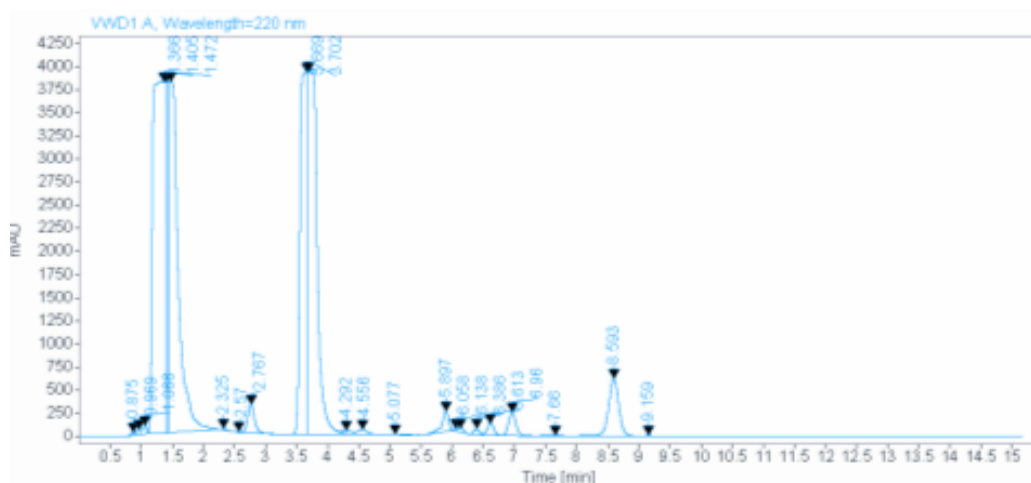


Рисунок 6 – реакционная смесь без катализатора (МБТ+Н-ВАК-1), НФ: ZORBAX C₁₈ (100*4,8мм, 5 мкм), элюент: ацетонитрил:вода, соотношения 7:3, скорость потока 1-2мл, длина волны детектора 220 нм

Вторая система, с катализатором, контролировалась в течение нескольких часов, при этом сразу наблюдалось образование соответствующих пиков, и шло лишь количественное увеличение их содержания (рисунки 8-10).

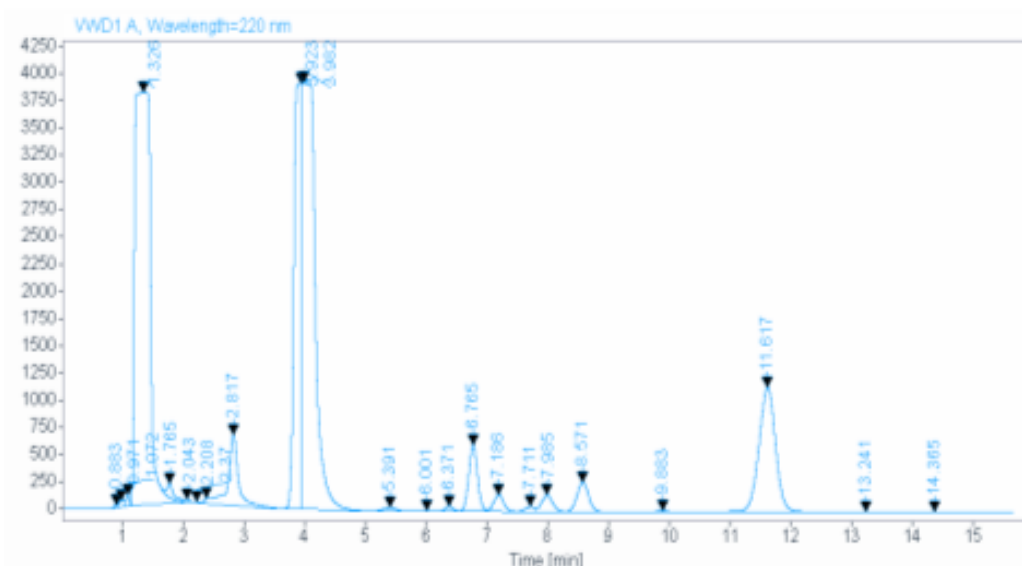


Рисунок 7 – реакционная смесь с катализатором (МБТ+Н-ВАК-1), НФ: ZORBAX C₁₈ (100*4,8мм, 5 мкм), элюент: ацетонитрил:вода, соотношения 7:3, скорость потока 1-2мл, длина волны детектора 220 нм

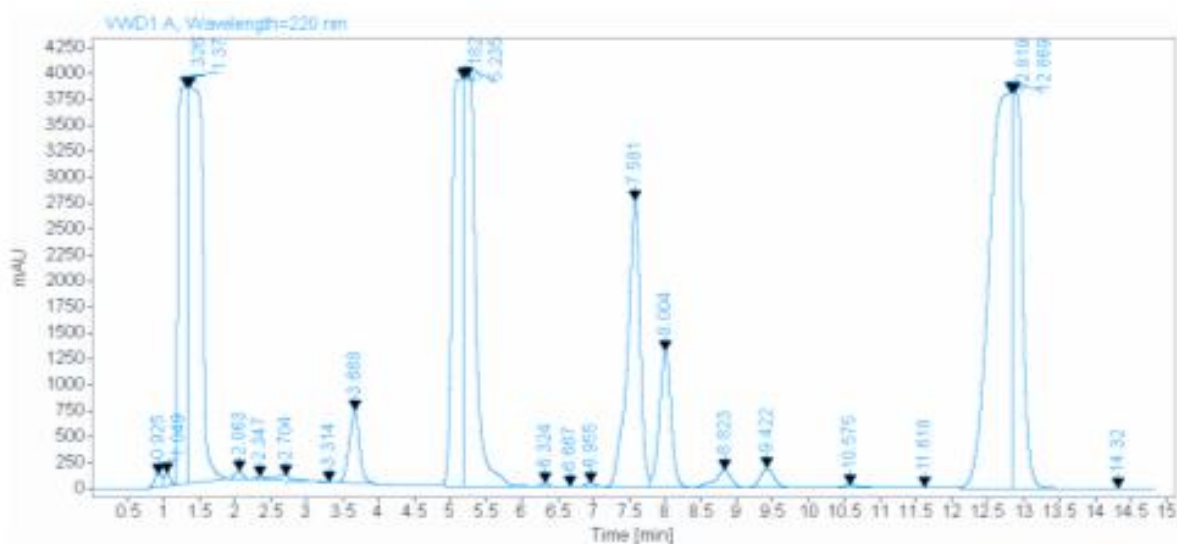


Рисунок 8 – реакция смесь с катализатором (МБТ+Н-ВАК-1), НФ:
 ZORBAX C₁₈ (100*4,8мм, 5 мкм), элюент: ацетонитрил:вода, соотношения
 7:3, скорость потока 1-2мл, длина волны детектора 220 нм

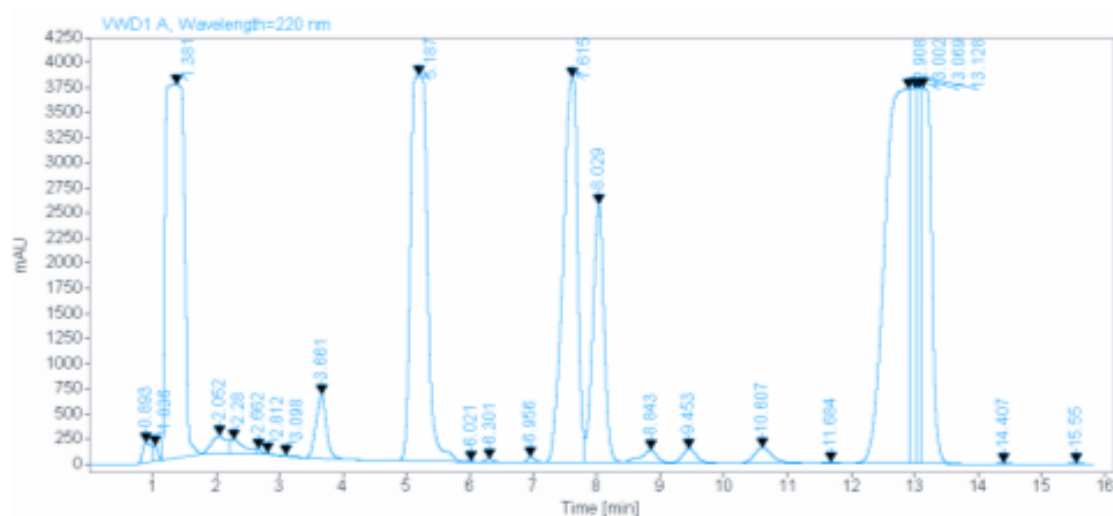


Рисунок 9 – реакция смесь с катализатором (МБТ+Н-ВАК-1), НФ:
 ZORBAX C₁₈ (100*4,8мм, 5 мкм), элюент: ацетонитрил:вода, соотношения
 7:3, скорость потока 1-2мл, длина волны детектора 220 нм

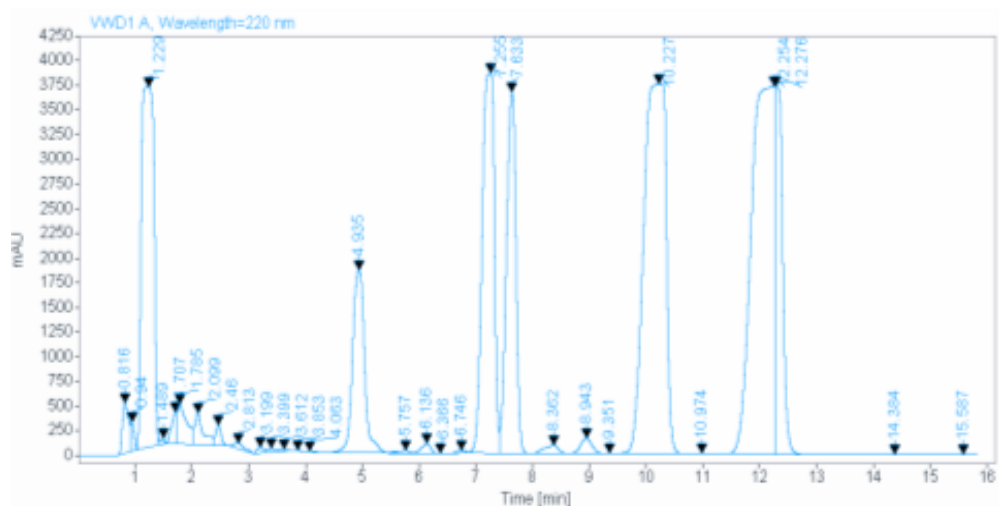


Рисунок 10 – реакция смесь с катализатором МБТ+Н-ВАК-1), НФ: ZORBAX C₁₈ (100*4,8мм, 5 мкм), элюент: ацетонитрил:вода, соотношения 7:3, скорость потока 1-2мл, длина волны детектора 220 нм

Но через длительное время (через неделю), хроматограмма, снятая в данной системе без катализатора, (рисунок 11) идентична хроматограмме в системе с катализатором (рисунок 12).

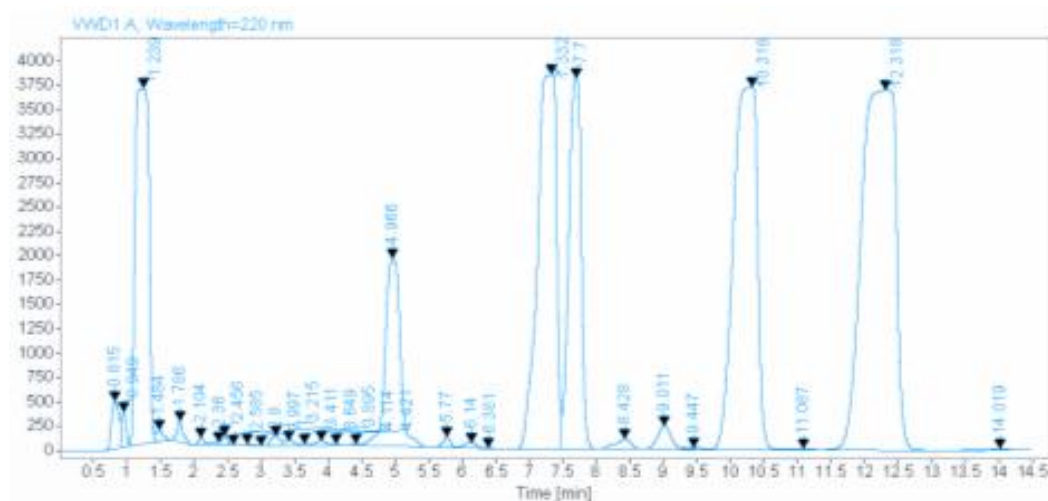


Рисунок 11 – реакция смесь без катализатора (МБТ+Н-ВАК-1), НФ: ZORBAX C₁₈ (100*4,8мм, 5 мкм), элюент: ацетонитрил:вода, соотношения 7:3, скорость потока 1-2 мл, длина волны детектора 220, (Через неделю)

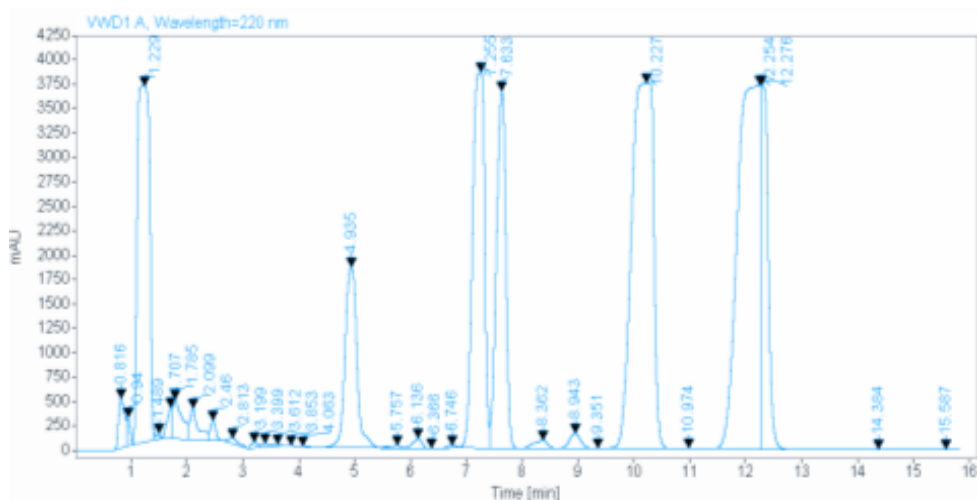


Рисунок 12 – реакционная смесь с катализатором (МБТ+Н-ВАК-1), НФ: ZORBAX C₁₈ (100*4,8мм, 5 мкм), элюент: ацетонитрил:вода, соотношения 7:3, скорость потока 1-2 мл, длина волны детектора 220 нм

Таким образом, по результатам ВЭЖХ анализа можно утверждать, что с катализатором реакции идет, безусловно, быстрее, но без добавления катализатора реакция также идет, но гораздо медленнее.

Так же в ходе хроматографического контроля был зафиксирован факт взаимного перехода продукта 3 и конечного фуранового производного. По всей видимости, продукт 3 является именно промежуточным продуктом, предшествующим синтезу основного. А продукты 1 и 2, скорее всего, побочные.

Препаративным путем, методом ВЭЖХ нами была предпринята попытка выделения проб реакционной смеси, содержащей продукты 1, 2 и 3. Образцы выделенных компонентов были переданы на ЯМР-спектроскопию, с них также были сняты ИК и масс-спектры. На рисунке 13 приведен ИК-спектр пробы 1, остальные ИК-спектры проб 2 и 3 приведены в Приложении (рисунки 1 и 2 Приложения).

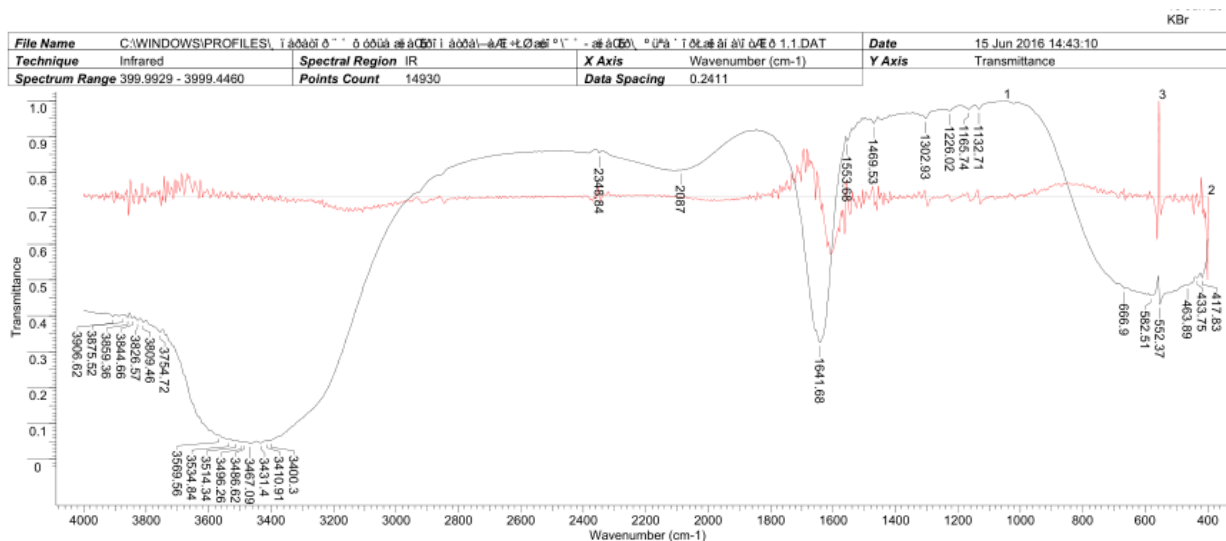


Рисунок 13 – ИК-спектр 1 пробы

Небольшое количество вещества не позволяло выделить его из раствора, поэтому ИК-спектр снимали с раствора на таблетке KBr. Следы воды (характерная широкая полоса в области $3500\text{--}3400\text{ см}^{-1}$) мешает визуализации спектра, но характерная полоса в области 1641 см^{-1} соответствует кето-группе, сопряженной с системой кратных связей, которая отсутствует в итоговом фурановом продукте. Аналогичную полосу кето-группы мы видим и на ИК-спектрах продуктов 2 и 3 (рисунки 1 и 2 Приложения), что также говорит нам о том, что в этих продуктах сохраняется еще группировка $\text{C}=\text{O}$, а вот полос, характерных для фуранового цикла ($1100\text{--}1200\text{ см}^{-1}$) еще не наблюдается.

На рисунке 14 приведены данные масс-спектрометрии для соединения 1. Как видно из масс-спектра, природа 1 соединения отлична от конечного продукта с молярной массой 398.

На рисунках 16 и 17 приведены масс-спектры продуктов 2 и 3, соответственно.

Все масс-спектрометрические данные подтверждают различную природу образующихся продуктов.

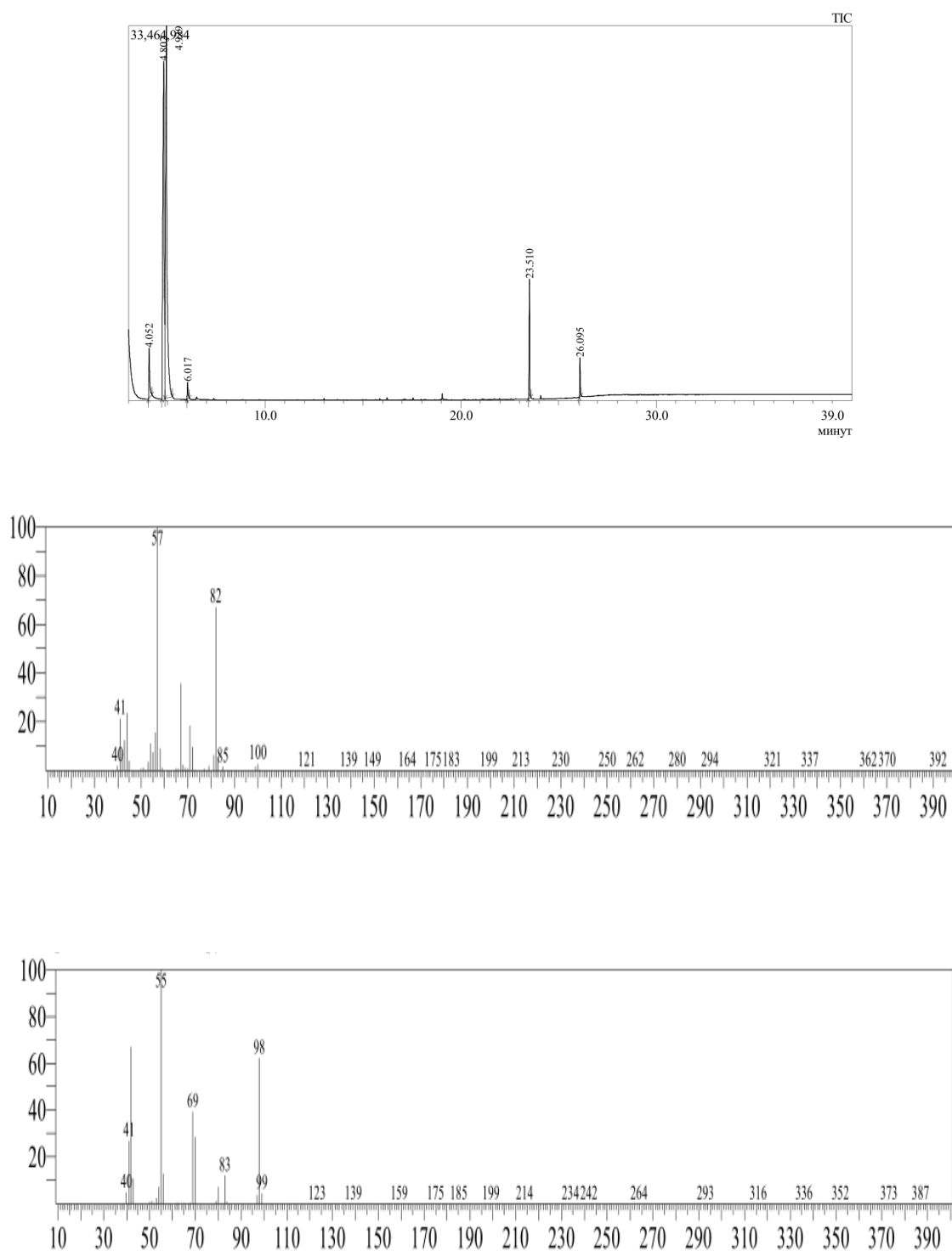


Рисунок 14 – Результаты масс-спектрометрического исследования 1
продукта

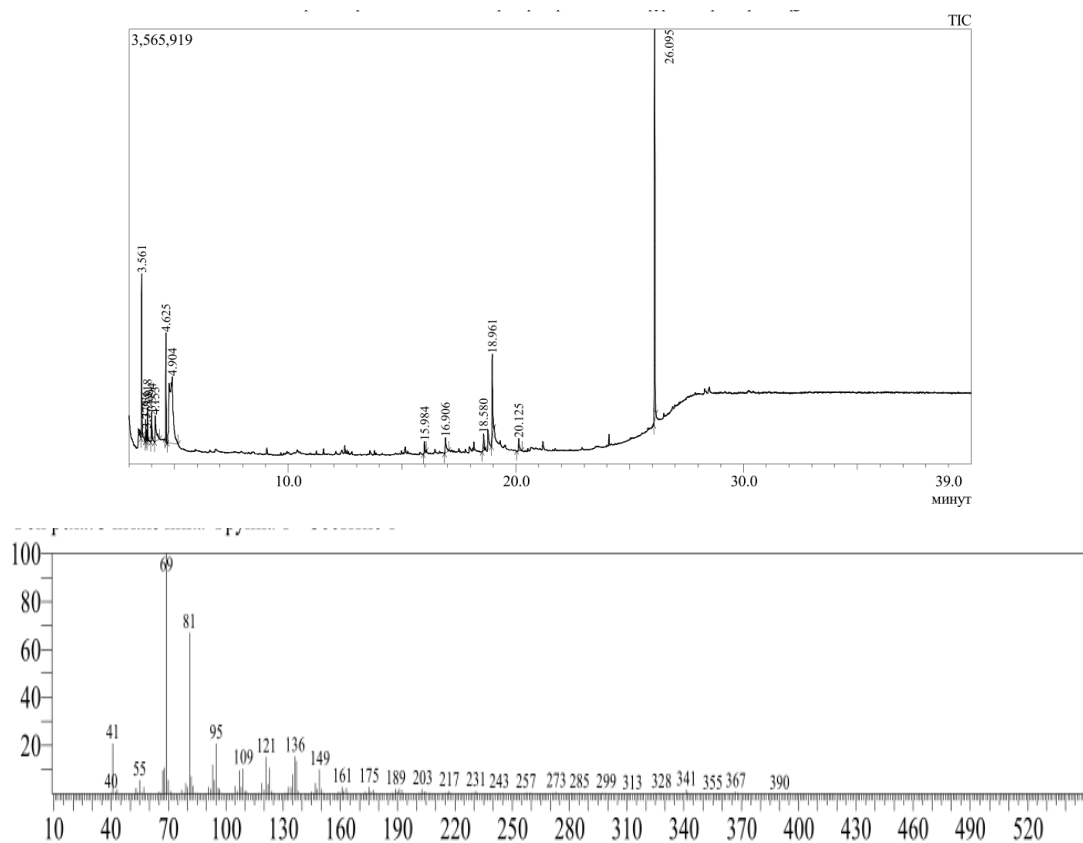


Рисунок 15 – Масс-спектр 2 продукта

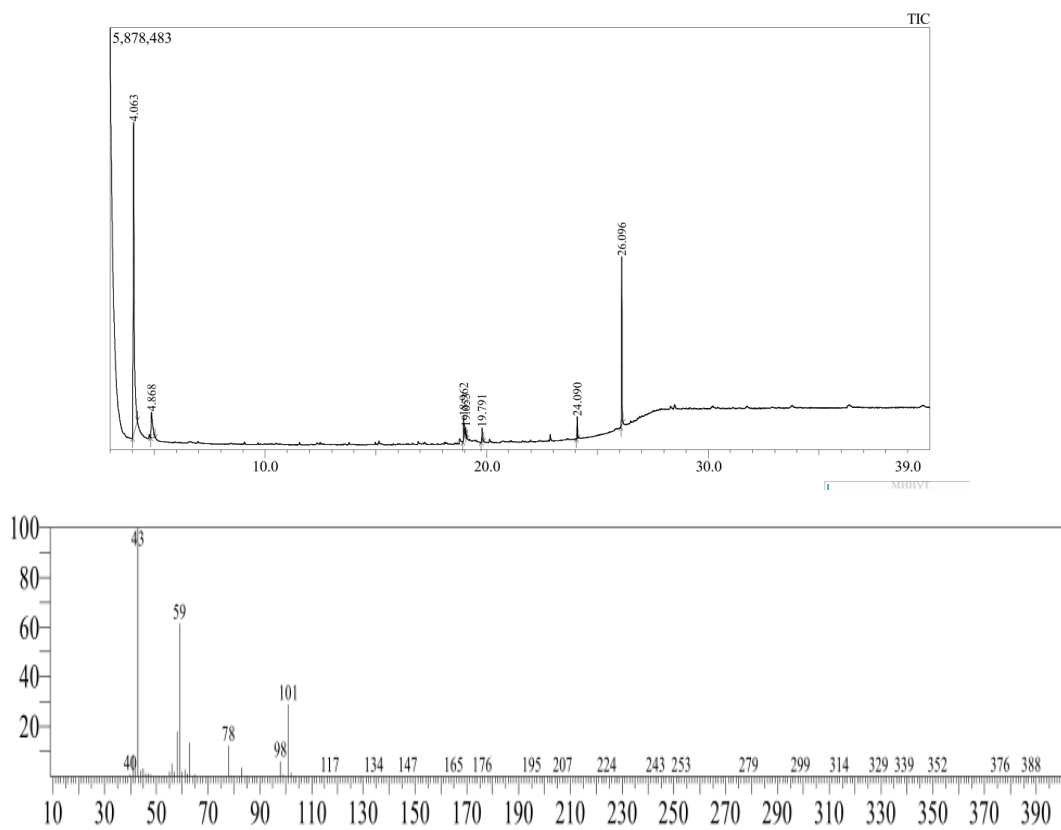


Рисунок 16 – Масс-спектр 3 продукта

Большую информацию о структуре этих соединений должны дать данные ЯМР спектроскопии. Установление структуры промежуточного продукта позволит, в том числе и предположить механизм реакции 2-меркаптобензотиазола с (*E*)-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-оном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Были подобраны хроматографические условия для контроля реакции 2-меркаптобензотиазола и (*E*)-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она. Обнаружено, что наряду с основным фурановым производным, в системе образуется еще, по крайней мере, три продукта в сопоставимых концентрациях.

2. Анализ хроматографических данных позволил предположить, что, по всей видимости, продукт 3 является промежуточным в синтезе конечного продукта и обратимо с ним связанным, а 1 и 2 – побочными.

3. Из ИК-спектров следует, что во всех трех продуктах еще сохраняется карбонильная группа и не наблюдается замыкания в фурановый цикл.

4. Масс-спектры также подтверждают образование трех разных продуктов, отличных от конечного производного фурана.

5. Выделенные препаративным путем методом ВЭЖХ пробы трех соединений переданы на ЯМР-спектроскопию.

6. Хроматографическим методом доказано, что реакция 2-меркаптобензотиазола с (*E*)-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-оном протекает с образованием продукта и без катализатора, только это занимает большее время.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучеров, В.Ф. Природные полиацетиленовые соединения / В. Ф. Кучеров, М.В. Мавров, А.Р. Держинский. – М. : Наука, 1972. – С. 197-213, 303-332.
2. Activity of the botanical aphicides 1,5-diphenyl-1-pentanone and 1,5-diphenyl-2-penten-1-one on two species of Aphididnae / P. Gao [и др.] // Pest Management Science. – 57 (2001). - С. 307-310.
3. Голованов, А. А. Оценка электрофильности 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов квантово-химическим методом / А. А. Голованов, В.В. Бекин, В.С. Писарева // Баш. хим. ж.. – 1 (2012). - С. 130-134.
4. 1,5-Диарил-1-пентен-4-ин-3-оны / Н. В. Утехина [и др.] // ЖОХ. – 58 (1988). - С. 692-698.
5. Total synthesis of (-)-salicylihalamide / A. Furstner [и др.] // Chem. Eur. J. – 24 (2001). – С. 5286-5298.
6. Bayer A. Synthesis of enamides from aldehydes and amides / A. Bayer, M.E. Maier // Tetrahedron. – 60 (2004). - С. 6665-6677.
7. Tang S. Synthesis and cytotoxicity of a salicylihalamide analogue / S. Tang, K. L. Erickson // Journal of Natural Products. – 71 (2008). – С. 898-901.
8. Большедворская Р. Л., Верещагин Л. И. Успехи химии α -ацетиленовых кетонов // Успехи химии. 1973. Т. 42. №. 3. С. 511-546.
9. Synthesis and pharmacological evaluation of new (E)- and (Z)-3-aryl-4-styryl-1H-pyrazoles as potential cannabinoid ligands / Silva V. L. [и др.] // Arkivoc. – 10 (2010). – С. 226-247.
10. Синтез и ацилирование 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразолов / А.А. Голованов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 11 (2013). – С. 1818—1820.
11. Waldo J. P. Room Temperature ICl-Induced Dehydration/Iodination of 1-Acyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrazoles. A Selective Route to Substituted 1-

Acyl-4-iodo-1H-pyrazoles / Jesse P. Waldo, Saurabh Mehta, Richard C. Larock // J. Org. Chem. – 73 (2008). – С. 6666–6670.

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

13. Casey C. P. Furan Forming Reactions of cis-2-Alken-4-yn-1-ones / Charles P. Casey, Neil A. Strotman // J. Org. Chem. – (70) 2005. – С. 2576-2581.

14. Du X. New Synthetic Approach for the Construction of Multisubstituted 2-Acyl Furans by the IBX-Mediated Cascade Oxidation/Cyclization of cis-2-En-4-yn-1-ols (IBX=2-Iodoxybenzoic Acid) / Xiangwei Du, Haoyi Chen, and Yuanhong Liu // Chem. Eur. J. – 14(2008). – С. 9495 – 9498.

15. Synthesis and Pharmaceutical Properties of Antitumor 2-(4-Aminophenyl)benzothiazole Amino Acid Prodrugs / Ian Hutchinson [и др.] // J. Med. Chem. – 45 (2002). – С. 744–747.

16. Ionic liquid-promoted one-pot synthesis of thiazole–imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole hybrids and their antitubercular activity / Jurupula Ramprasad [и др.] // Med. Chem. Commun. – 7 (2016). – С. 338-344.

17. Design, synthesis and in vitro evaluation of benzothiazole-based ureas as potential ABAD/17 β -HSD10 modulators for Alzheimer's disease treatment / Lukas Hroch [и др.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2016.

18. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Rapamycin Benzothiazole Hybrids as mTOR Targeted Anti-cancer Agents / Lijun Xie [и др.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 64 (2016). – С. 346-355.

19. Джоуль Дж., Милле К. Химия гетероциклических соединений. М. : Мир, 2004. 728с.

20. Unexpectedly ligand-free copper-catalyzed C–S cross-coupling of benzothiazole with aryl iodides in aqueous solution / Yi-Si Feng [и др.] // Tetrahedron Letters. – 53 (2012). – С. 2914–2917.

21. Ranjit S. Direct Arylation of Benzothiazoles and Benzoxazoles with Aryl Boronic Acids / S. Ranjit, Liu X. // Chem. Eur. J. - 17 (2011). – C. 1105–1108.
22. Khemnar A. Iron catalyzed efficient synthesis of 2-arylbenzothiazoles from benzothiazole and olefins using environmentally benign molecular oxygen as oxidant / A. Khemnar, B. Bhanage // RSC Adv. – 4 (2014). – C. 8939–8942.
23. Design and Synthesis of 2-Acylbenzothiazoles via In Situ CrossTrapping Strategy from Benzothiazoles with Aryl Ketones / Q. Gao [и др.] // J. Org. Chem. – 78 (2013). – C. 2792–2797.
24. A cleavage reaction of benzothiazole with cyclic 1,3-dicarbonyls in the presence of potassium dihydrogen phosphate / Ayman Mohammed Yousif Suliman [и др.] // Journal of chemical research. – 39 (2015). – C. 657-660.
25. Nassiri M. A novel three-component reaction involving benzothiazole, dialkyl acethylenedicarboxylate and 1,3-dicarbonyl compounds or anthrone // Journal of chemical research. – 3 (2012). – C. 166–168.
26. Palladium–Catalyzed Regioselective C–H Bond Arylations of Benzoxazoles and Benzothiazoles at the C7 Position / F. Abdellaoui [и др.] // ACS Catal. – 2016.
27. Degradation of 2-mercaptobenzothiazole in aqueous solution by gamma irradiation / Q. Bao [и др.] // Radiation Physics and Chemistry. – 103 (2014). – C. 198-202.
28. Heck reaction in ionic liquids catalyzed by a Pd–benzothiazole carbene complex / V. Calo [и др.] // Tetrahedron Letters. – 41 (2000). – C. 8973–8976.
29. Новый пример циклизации (Е)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов в функциональные производные фурана / А.А. Голованов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 51 (2015). – С. 929–932.
30. Bequette W. Nonlinear control of chemical processes: a review // Ind. Eng. Chem. Res. – 30 (1991). – C. 1391–1413.
31. Pure & Appl.Chem., Vol.65,No.4,pp. 819-872, 1993

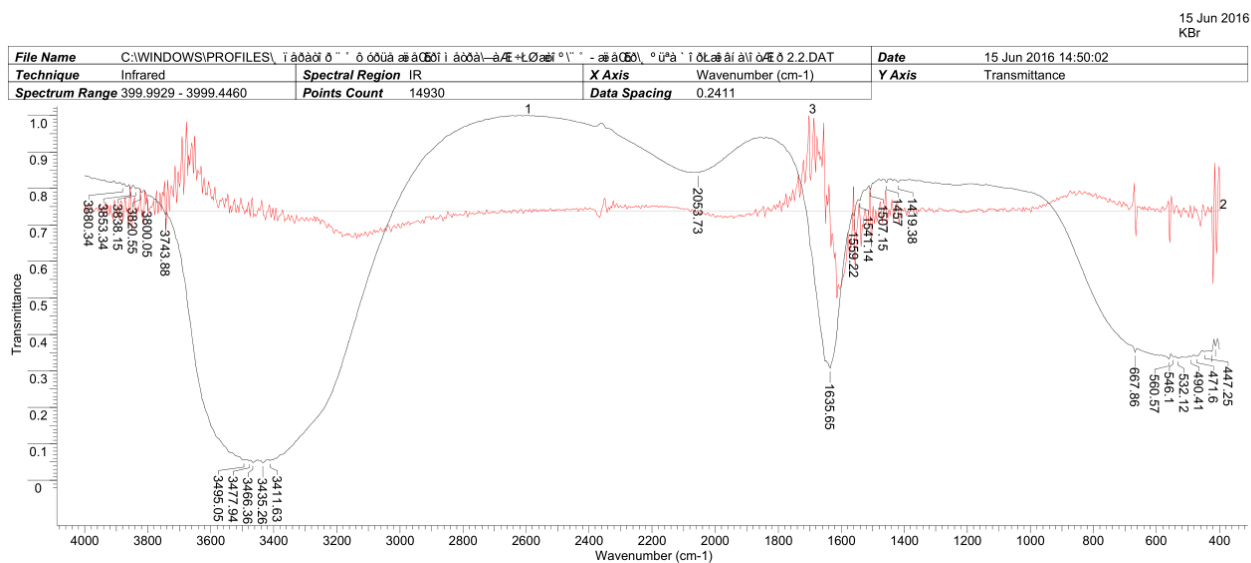
32. Mohammadi-Jam S. Inverse gas chromatography applications: A review / S. Mohammadi-Jam, K.E. Waters // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 212 (2014). – С. 21-44.
33. Affinity monolith chromatography: a review of principles and recent analytical applications / L. Pfaunmiller [и др.] // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 405 (2013). – С. 2133-2145.
34. Dolowy M. Application of TLC, HPLC and GC methods to the study of amino acid and peptide enantiomers: a review / M. Dolowy, A. Pyka // *Biomedical Chromatography*. – 28 (2014). – С. 84-101.
35. Dong M. New HPLC Systems and Related Products Introduced at Pittcon 2016: A Brief Review // *LCGC North America*. – 34 (2016). – С. 262-273.
36. HPLC Separation of Aryldiamine Transformation Products using a PolarModified RP-C18 Column / K. Fischer [и др.] // *Analytical Letters*. – 46 (2013). – С. 2673-2689.
37. Nishino A. Analysis of reaction products of astaxanthin and its acetate with reactive oxygen species using LC/PDA ESI-MS and ESR spectrometry / A. Nishino, T. Maoka, H. Yasui // *Tetrahedron Letters*. – 57 (2016). – С. 1967–1970.
38. Study on products and reaction paths for synthesis of 3,4-dihydro-2H-3-phenyl-1,3-benzoxazine from phenol, aniline and formaldehyde / C. Zhang [и др.] // *Chinese Chemical Letters*. – 26 (2015). – С. 348-352.
39. Biocatalytic asymmetric aldol reaction in buffer solution / Z. Xie [и др.] // *Tetrahedron Letters*. – 54 (2013). – С. 945-948.
40. A validated HPLC method for the simultaneous determination of naftidrofuryl oxalate and its degradation product (metabolite), naftidrofuryl acid: applications to pharmaceutical tablets and biological samples / S. Sabry [и др.] // *Drug Testing and Analysis*. – 5 (2013). – С. 500-508.
41. One-Pot Three-Component Approach to the Synthesis of Polyfunctional Pyrazoles / G. Zhang [и др.] // *Org. Lett.* – 15 (2013). – С. 5967–5969.
42. Эмануэль Н.М., Кузьмин М.Г. Экспериментальные методы химической кинетики. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1985.— 384 с.

43. Ioannou A. Real Time Monitoring the Maillard Reaction Intermediates by HPLC- FTIR / A. Ioannou, C. Varotsis // J. Phys. Chem. Biophys. – 2016.
44. Morin M. γ -Glutamyl transpeptidase acylation with peptidic substrates: free energy relationships measured by an HPLC kinetic assay / M. Morin, C. Rivard, J. W. Keillor // Org. Biomol. Chem. – 4 (2006). – С. 3790–3801.
45. Comparative degradation kinetic study of ester linkage of antiplatelet agent clopidogrel under alkaline stress condition by conventional method through acid hydrolysis by microwave and by RP-HPLC / K. Prajapati [и др.] // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. – 3 (2014). – С. 1128-1145
46. Kinetic Study of the Degradation of Forskolin in Aqueous Systems by Stability-Indicating HPLC Method and Identification of Its Degradation Products / Y. Wang [и др.] // Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. – 39 (2016).
47. Kinetic Study on the Isomerization of Perindopril by HPLC / S. Bouabdallah [и др.] // Chromatographia. – 75 (2012). – С. 1247-1255.
48. Гейсс Ф. Основы тонкослойной хроматографии (планарная хроматография) / Пер. с англ. М. А. Кошевник и Б. Н. Лапина, под ред. В. Г. Берёзкина. — 1988. — Т. 1.
49. Design, synthesis and biochemical studies of new 7 α -allylandrostanes as aromatase inhibitors / C. Varela [и др.] // Steroids. – 78 (2013). – С. 662–669.
50. Controlled Trifluoromethylation Reactions of Alkynes through VisibleLight Photoredox Catalysis / N. Iqbal [и др.] // Angew. Chem. – 126 (2014). – С. 549 –552.
51. Бёккер Ю. Спектроскопия / Пер. с нем. Л. Н. Казанцевой, под ред. А. А. Пупышева, М. В. Поляковой. — М.: Техносфера, 2009. — 528 с.
52. Синтез новых антиоксидантов в реакции 2-(*n*-метиламид)-3-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты в водном растворе хлористого водорода / А.А. Володькин // Вестник Казанского технологического университета. – 7 (2013). – С. 18-20.

53. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. — Пер. с англ. — М., 1984.

54. Copper-catalyzed synthesis of trifluoromethyl-substituted isoxazoles / Y. He [и др.] // Chem. Commun. – 49 (2013). – С. 5687-5689.

ПРИЛОЖЕНИЕ А



ПРИЛОЖЕНИЕ В

