

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

Институт химии и энергетики

(наименование института полностью)

Кафедра «Химическая технология и ресурсосбережение»

(наименование)

18.03.01 Химическая технология

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Химическая технология органических и неорганических веществ

(направленность (профиль) / специализация)

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА **(БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)**

на тему Разработка технологических схем получения продуктов 2,3- и 4,5-присоединения морфолина к 2,4,1-енинонам по результатам кинетических исследований

Студент

М.Д. Акимова

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

к.х.н., доцент, О.Б. Григорьева

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

Тольятти 2021

Аннотация

Цель выпускной квалификационной работы заключается в разработке технологических схем получения продуктов 2,3- и 4,5-присоединения морфолина к 2,4,1-енинонам по результатам кинетических исследований.

Задачи работы: исследовать особенности протекания реакций 2,3- и 4,5-присоединения морфолина к 2,4,1-енинонам, а также получить кинетические данные для ряда соединений, не изученных ранее, отличающихся заместителями со стороны тройной связи

Объект исследования – реакция присоединения циклического амина – морфолина к винилацетиленовым кетонам.

В выпускной квалификационной работе подробно описываются строение, свойства и получение ениновых кетонов, получение морфолина и его свойства, механизм 2,3-присоединения и 4,5-присоединения морфолина, методы исследования кинетики реакции.

Экспериментальная часть работы включает проведение кинетических исследований присоединения морфолина к 2,4,1-енинонам при разной температуре под контролем спектрофотометрии, разработку технологических схем 2,3- и 4,5- присоединения. В ходе работы рассчитаны материальный и тепловой балансы процесса, произведен конструкционный расчет реактора с мешалкой. В ходе работы рассчитаны материальный и тепловой балансы процесса, произведен конструкционный расчет реактора с мешалкой.

Выпускная квалификационная работа расположена на 83 страницах, состоит из введения литературного обзора, экспериментальной, расчётной частей, включает 67 рисунков, 17 таблиц, литературный список из 38 ссылок, включая 26 иностранных источников, 10 приложений и графическую часть на 1 листе формата А1.

Abstract

The topic of the graduation work is: « The development of technological schemes for having products of 2,3-and 4,5-addition of morpholine to 2,4,1-eninones based on the results of kinetic studies».

This senior thesis is devoted to the development of technological schemes of products of 2,3-and 4,5-addition of morpholine to 2,4,1-eninones on the basis of experimental data on the study of kinetics reaction conducted at different temperatures.

The graduation work consists of an explanatory note on 81 pages, introduction, including 67 figures, 17 tables, the list of 38 references, including 26 foreign sources and 10 appendix, and the graphic part on 1 A1 sheets.

The object of the graduation work is the reaction of cyclic amine-morpholine adjoining to vinyl acetylene ketones (VAC).

We give full coverage to the structure, properties and synthesis of enin ketones, synthesis of morpholine and its bonding properties, mechanism of 2,3-adjoining and 4,5-addition of morpholine, methods of examination of kinetics reaction.

The experimental part presents the kinetic studies of the morpholine adjoining to 2,4,1-eninones at different temperatures under the control of spectrophotometry the development of technological schemes for 2,3 - and 4,5-addition. The material and heat balances of the proposed process are calculated, and the calculations of the reactor with a stirrer is made.

Overall, according to the results of the kinetic studies, technological schemes of 2,3 - and 4,5 – adjoining reactions are developed.

Содержание

Перечень сокращений и обозначений.....	7
Введение.....	8
1 Литературный обзор	9
1.1 Нуклеофильное присоединение	9
1.1.1 2,3-присоединение.....	9
1.1.2 4,5-присоединение.....	15
1.2 Ениноновые кетоны	18
1.2.1 Строение и свойства ениноновых кетонов.....	18
1.2.2 Получение винилацетиленовых кетонов	19
1.2.3 Химические свойства винилацетиленовых кетонов	20
1.3 Морфолин.....	24
1.3.1 Синтез морфолинов при взаимодействии вициальных аминоспиртов и их N- и O- замещенных аналогов	26
1.3.2 Однореакторный синтез морфолинов из эпоксидов и азиридинов ..	29
1.3.3 Другие методы синтеза морфолинов	30
1.4 Методы исследования кинетики реакций	33
1.4.1 Спектрофотометрический метод.....	33
1.4.2 Жидкостная хроматография.....	36
2 Практическая часть	40
2.1 Объекты исследования	40
2.2 Реагенты и оборудование	42
2.3 Методика выполнения синтеза	42
3 Результаты исследования и их обсуждения	44
3.1 Результаты исследования реакции синтеза 3-морфолинил-1,5- дифенилпент-4-ин-1-он	44
3.2 Результаты исследования реакции синтеза 3-морфолинил-5-(4- хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он.....	45

3.3 Результаты исследования синтеза реакции 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она.....	47
3.4 Результаты исследования реакции синтеза 3-морфолинил-5-(4-фторфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она.....	48
3.5 Результаты исследования реакции синтеза 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она.....	50
3.6 Результаты исследования реакции синтеза 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она.....	51
3.7 Результаты исследования реакции синтеза 3-морфолинил-5-фени-1-(4,3-диметоксифенил)пент-4-ин-1-она.....	53
3.8 Обобщенные результаты кинетического исследования.....	54
3.9 Технологическая схема производства.....	56
3.9.1 Технологическая схема производства морфолина.....	56
3.9.2 Технологическая схема производства реакции 2,3 4,5-присоединения.....	59
3.10 Материальный баланс получения винилацетиленового кетона.....	62
3.11 Расчет теплового баланса.....	66
3.12 Расчет реактора.....	70
Заключение.....	79
Список используемой литературы.....	80
Приложение А_Результаты синтеза 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она.....	84
Приложение Б_Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она.....	88
Приложение В_Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она.....	92
Приложение Г_Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она.....	96
Приложение Д_Результаты синтеза 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она.....	100

Приложение Е104_Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она.....	104
Приложение Ж_Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она.....	109
Приложение И_Технологическая схема реакции 2,3- присоединения.....	113
Приложение К_Технологическая схема реакции 4,5- присоединения.....	114
Приложение Л_Реактор синтеза присоединения морфолина к винилацетиленовому кетону.....	115

Перечень сокращений и обозначений

В настоящей работе используют следующие сокращения и термины:

ВАК	Винилацетиленовый кетон
МЭА	Моноэтаноламин
ДЭА	Диэтаноламин
ТЭА	Триэтаноламин

Введение

Соединения класса енинонов активно изучаются в настоящее время, как с теоретической точки зрения в плане особенностей электронного и пространственного строения, так и с практической, в связи с широким спектром их возможного применения.

В первую очередь, исследователей привлекает их доступность и высокая реакционная способность, позволяющая получать набор разнообразных производных с различными функциональными группами и структурными фрагментами.

Производные винилацетиленовых кетонов являются строительными блоками при синтезе ряда соединений, в том числе природных аналогов, соединений с противоопухолевыми свойствами и материалов для нелинейной оптики.

В связи с этим актуальным является вопрос возможного промышленного синтеза ряда производных енинонов в килограммовых количествах, а значит раз работка технологических схем производств данных соединений.

Цель работы – разработка технологических схем получения продуктов 2,3- и 4,5- присоединения морфолина к 2,4,1-енинонам.

В связи с поставленной целью решались следующие задачи:

–Исследовать особенности протекания реакций 2,3- и 4,5-присоединения морфолина к 2,4,1-енинонам.

–Получить и обработать кинетические данные для ряда соединений, не изученных ранее, отличающихся заместителями со стороны тройной связи.

–Рассчитать материальный и тепловой баланс реакции получения морфолина.

–Разработать технологические схемы 2,3- и 4,5-присоединения морфолина к винилацетиленовым кетонам.

–Рассчитать реактор синтеза морфолина с винилацетиленовым кетоном.

1 Литературный обзор

1.1 Нуклеофильное присоединение

2,4,1-енины участвуют в реакциях нуклеофильного присоединения, процесс может пойти двумя путями: по двойной связи (2,3- присоединение) или по тройной (4,5-присоединение) связи. 1,3-диены являются продуктами реакции при проведении 4,5-присоединения [6]. Особенностью данного процесса можно назвать способность в фурановом или пирановом цикле замыкать ениновую пентаду.

1.1.1 2,3-присоединение

На рисунке 1 показан пример 2,3-присоединения: 1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он с 2-аминопропаном при комнатной температуре в присутствии CDCl_3 в результате образуется адукт по обеим кратным С-С связям, но в смеси возможно найти продукт изомеризации исходного компонента, что доказывает об обратимости 2,3-присоединения.

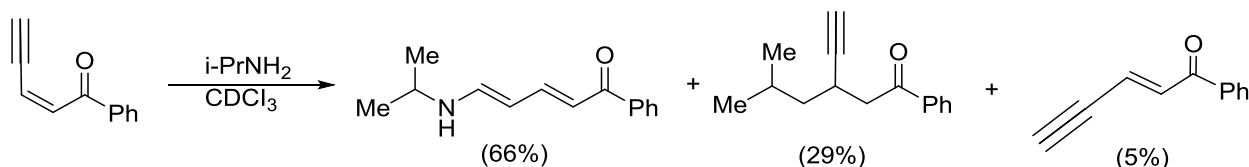


Рисунок 1 – 2,3-присоединение 1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он с 2-аминопропаном

Примером 2,3-присоединения может служить взаимодействие гидроксикумарина с 6-замещенными гекс-3-ен-5ин-2-онами при действии хиральных катализаторов (цинхонидин, трифторуксусная и миндальная кислота), реакция идет по двойной связи с образованием 2,3-дигидро-4Н-фуоро[3,2-с]хромен-4-оны. В дальнейшем реакцию возможно провести с алкильным ке-

тоном в результате выделяется 4Н,5Н-пирано[3,2-с]хромен-5-он [22]. Данный синтез представлен на рисунке 2.

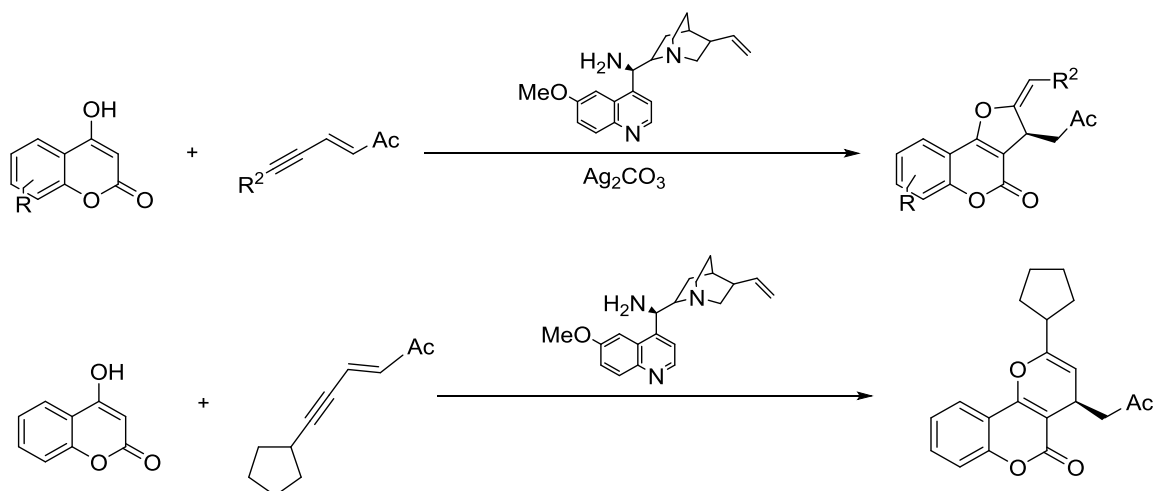


Рисунок 2 – Взаимодействие гидроксикумарина с 6-замещенными гекс-3-ен-5-ин-2-онами с образованием 2,3-дигидро-4Н-фуоро[3,2-с]хромен-4-оны, реакция с алкильным кетоном

Способ, который проходит с гетероциклизацией, является удобным, для синтеза фурановых производных. Примером может служить реакция ди-замещенных енинонов с СН-кислотами (реакция Михаэля) в качестве оснований используют K_2CO_3 , DBU, DMAP. В ходе реакции, представленной на рисунке 3, происходит внутримолекулярная атака кислорода тройной связи кето-группы в промежуточных аддуктов в результате происходит замыкание фуранового цикла, выход составил 70-98 %.

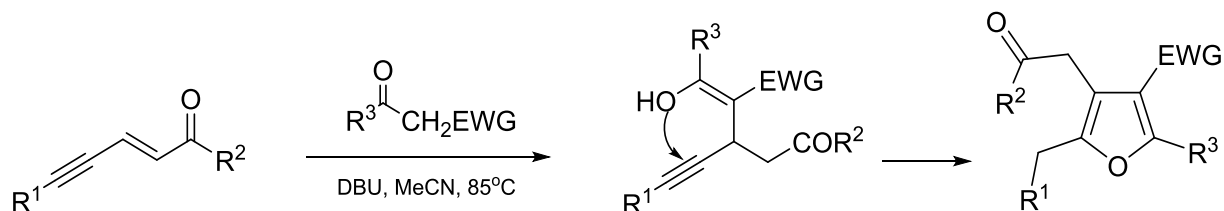


Рисунок 3 – Гетероциклизация для синтеза фурановых производных

Авторы статьи [26] проводили синтез енинонов с нуклеофилами для получения алленов, например, на рисунке 4 7,7-диметилокт-3-ен-5-ин-2-он реагирует с ди-трет-бутилцианокупратом лития, полученный аллен обрабатывают раствором щелочи для циклизации в 2,2-ди-трет-бутил-6-метил-2Н-пиран.

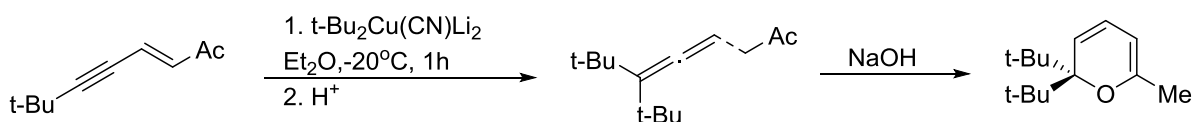


Рисунок 4 – Реакция 7,7-диметилокт-3-ен-5-ин-2-он с ди-трет-бутилцианокупратом лития с последующей циклизацией

На рисунке 5 циклизация может проходить одновременно с гидрокселированием, синтез осуществляется линейно-сопряженных енинонов с О-нуклеофилами под действием NaOH в EtOH и добавлением H₂O₂ полученный продукт зависит от температуры: при комнатной температуре образуется хроманом, при нагревании 90°C- хроменом [13].

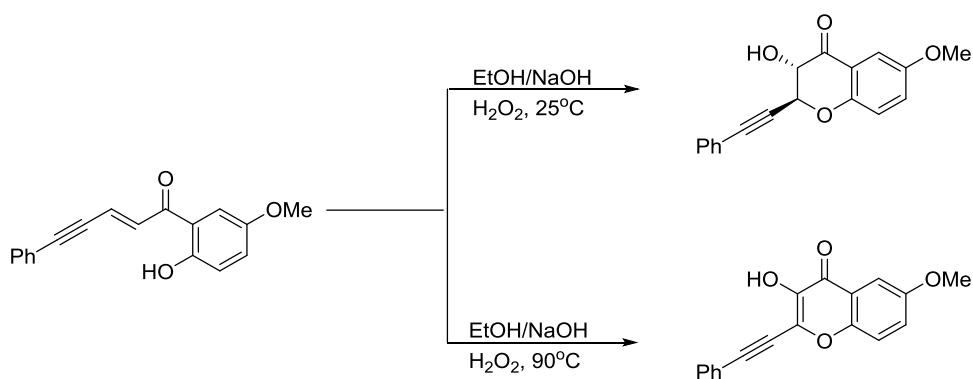


Рисунок 5 – Реакция циклизации с одновременным гидрокселированием

В качестве нуклеофила может выступать бензилтиозол, реакция идет по двойной связи, следовательно, процесс протекает региоселективно, синтез представлен на рисунке 6.

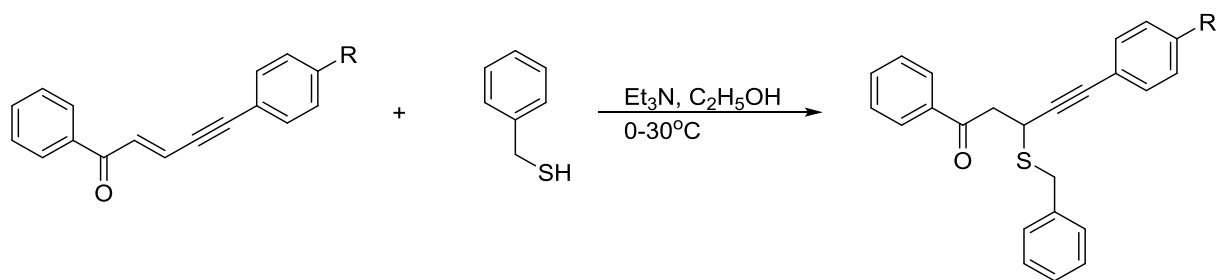


Рисунок 6 – Нуклеофильное присоединение бензилтиозола

Исследовано получение пиразона при помощи гидразингидрата и ви-нилацетиленового кетона в присутствии этилового спирта (рисунок 7) [22].

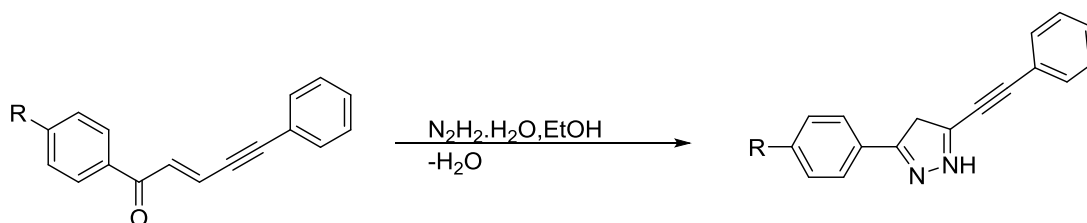


Рисунок 7 – Получение пиразона по 2-ой связи

В статье [21] был рассмотрен синтез, где процесс проведения не зави-сел от заместителей ви-нилацетиленового кетона, но зависел от температуры (рисунок 8).

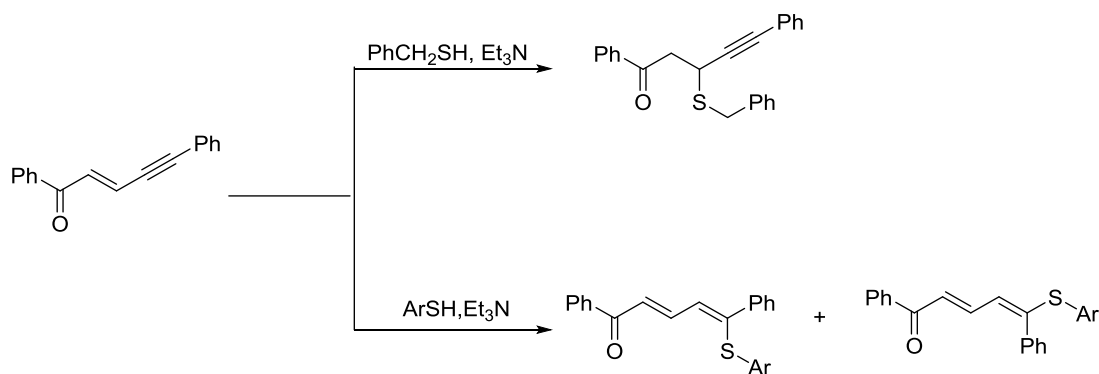


Рисунок 8 – Присоединение 1,5-диарил-3-бензилсульфанилпент-4-ин-1-онов и 1,5-диарил-5- (4-арилсульфанил) пента-2,4-диен-1-онов

Реакция винилацетиленового кетона с ацетилгидразином (рисунок 9) была изучена в статье [10], где ацетилгидразин реагирует по тройной, а фенилгидразин по двойной связи.

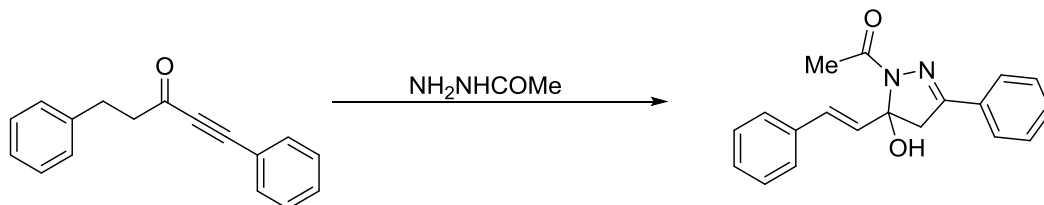


Рисунок 9 – Реакция винилацетиленового кетона с ацетилгидразином

При проведении реакции с морфолином возможно получение кинетически контролируемого продукта. Например, взаимодействие морфолина с винилацетиленовым кетоном (рисунок 10) является обратимой реакцией, но продукт переходит в термодинамическое состояние, следовательно, процесс становится необратимым.

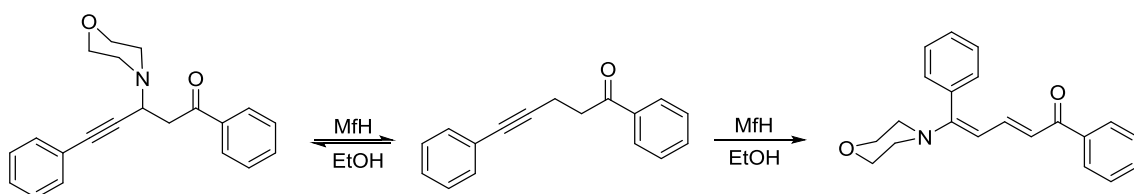


Рисунок 10 – Реакция морфолина с винилацетиленовым кетоном

Учеными был изучен ступенчатый механизм 2,3-присоединения, который проходит в две стадии с образованием интермедиата. При расчете структуры первого переходного состояния было выявлено что она восьмечетровая, а именно, олицетворяет согласованный процесс енолизации при соединении морфолина к винилацетиленовому кетону по третьему углероду. Механизм представлен на рисунке 11.

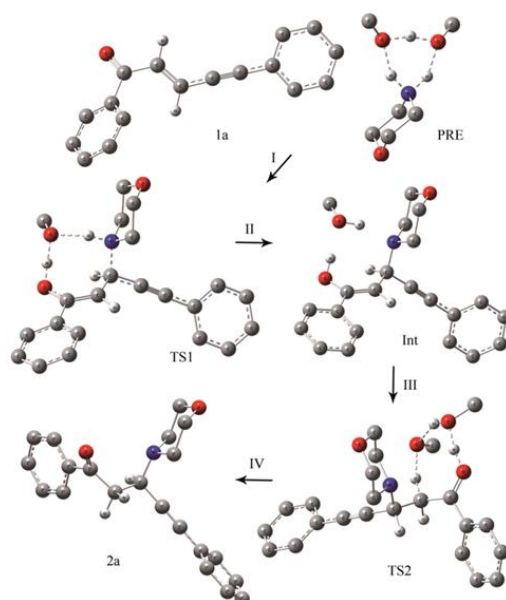


Рисунок 11 – Механизм реакции присоединения морфолина к винилацетиленовому кетону

Реакция является необратимой, так как для проведения обратного процесса нужно одолеть достаточно большой энергетический потенциал. Ученые объясняют это тем, чтобы получился продукт необходимо энергетический потенциал, именно он создает выигрыш в энергии.

Проведение экспериментов направленные на изучение региоселективности получение аддуктов гетероциклических аминов, доказали, что региоселективность основывается на множестве факторов: условия реакции, строение компонентов, электронные эффекты. Если синтез осуществляется при комнатной температуре, то реакция пойдет по 2,3- присоединению (рисунок 12). Для того чтобы выделить полученные аддукты были разработаны способы. Одним из которых является насыщенный раствор реагентов в 1,4-диоксан-EtOH, по истечению 2 часов наблюдалось выпадение кристаллов. Второй способ — это выделение аддукта без растворителя в избытке амина, плюс данного метода, что амин без затруднений удаляется раствором гексана. Полученные кристаллы были не устойчивы к нагреванию.

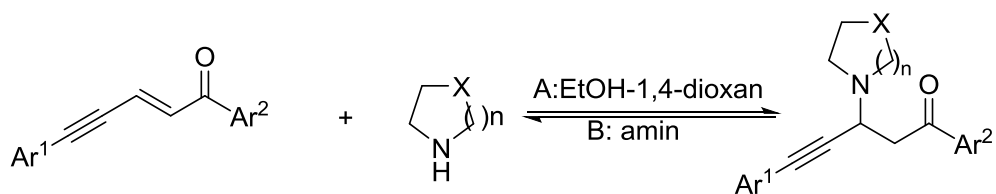


Рисунок 12 – Реакция в 1,4-диоксан-EtOH и в избытке амина

При выполнении ГХ-МС было выявлено что продукты термодинамически неустойчивы и разлагаются при температуре больше 150°C, в итоге получается исходные компоненты: енинон и амин, именно это доказывает обратимость процесса.

1.1.2 4,5-присоединение

Нуклеофилы способны присоединяться по тройной связи, примером может служить реакция винилацетиленовых кетонов с арилтиолами, которая показана на рисунке 13 [4].

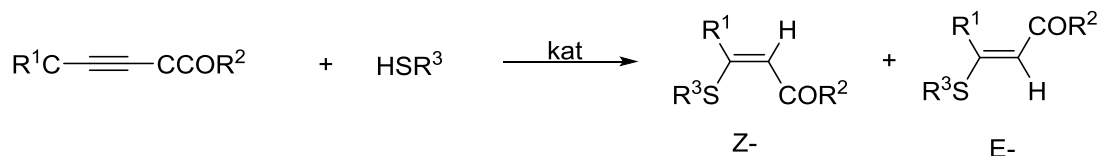


Рисунок 13 – 4,5-присоединение арилтиола к винилацетиленовому кетону

При проведении реакции возможно получить Z- и E- конфигурацию. Было изучено, что E- конфигурация присутствует только в жидких и кристаллических состояниях. Синтез происходит достаточно быстро в полярных растворителях и в присутствии оснований (амины, щелочи и т.д.).

Было выявлено возможность винилацетиленовых кетонов присоединять циклические амины при кипячении под действием полярных протонных растворителей (метанол, трет-бутанол), например, можно получить 5-амино-

1,5-диарил-2,4-пентадиен-1-он, данным методом представлен на рисунке 14 [2].

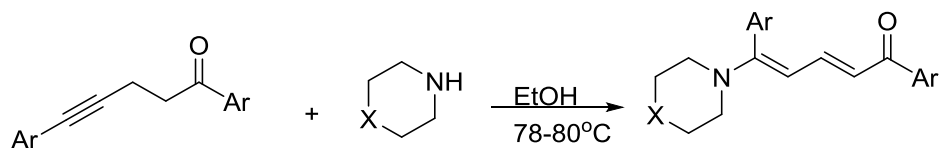


Рисунок 14 – Реакция присоединения циклических аминов к винилацетиленовым кетонам

В результате реакции образуются аддукты состава 1:1, в независимости от соотношения компонентов, времени проведения реакции и используемого растворителя. При проведении опытов дальнейшего присоединения аминов при достаточно долгом кипячении с избытком амина продолжение реакции не наблюдалось. Время проведения реакции увеличивают электронодонорные заместители, а электроакцепторные наоборот уменьшают. Полученный продукт представляют собой ярко-оранжевые кристаллы. При проведении ЯМР были получены сигналы: винильных протонов, протона при C_3 , следовательно это транс-ориентация протонов, атомы углерода при двойной связи и группа $C=O$. Можно сделать вывод, что присоединение по тройной связи термодинамически контролируемый, необратимый процесс.

Если провести реакцию с N-бензилпиперидином, который реагирует как морфолини пиперидин образуется аминодиенон (рисунок 15). Данный опыт подтвердил вывод, сделанный ранее, что присоединение по тройной связи необратимый и термодинамический контролируемый процесс т.к. при достаточно длительном кипячении наблюдалось изомеризация в аминодиеноны.

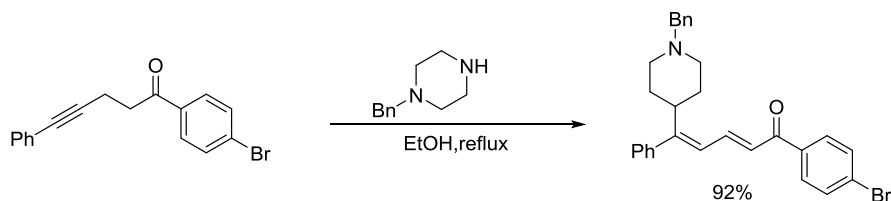


Рисунок 15 – Реакция N-бензилпиперидина с винилацетиленовым кетоном

Из этого следует, что присоединение гетероциклических аминов идет по общему механизму, который представлен на рисунке 16. В начале нуклеофильного присоединения идет обратимо по двойной связи, где образуются кинетически контролируемые аддукты, который превращается в термодинамически контролируемый диенон.

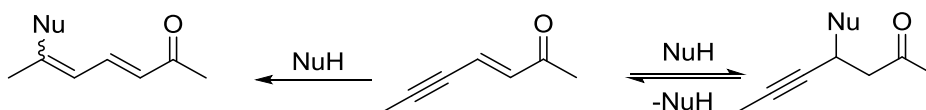


Рисунок 16 – Механизм нуклеофильного присоединения гетероциклических аминов по тройной связи

Примером 4,5- присоединения могут служить реакции присоединения этилоаминокетона с получением E-конфигурации [17], полученное промежуточное соединение циклизуется в 1,4,5,6-тетрагидропиридин (рисунок 17).

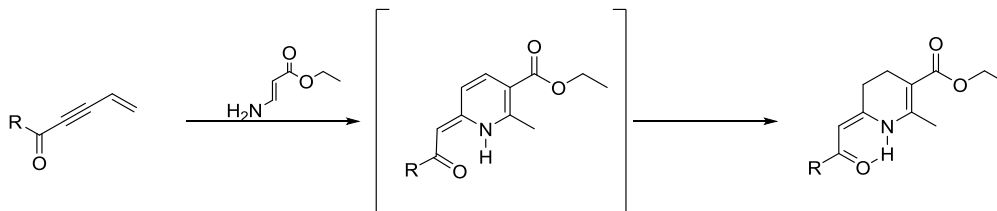


Рисунок 17 – 4,5-присоединение этилоаминокетона

Рассмотрен, синтез 6-диэтиламиногексадиен-3,5-он-2, 1-диэтиламиногексадиен-1,4-он-3 путем присоединения по тройной связи диметиламина к гексен-1-ин-4-ону (рисунок 18), к гексен-2-ин-5-ону-4 (рисунок 19) соответственно [1].

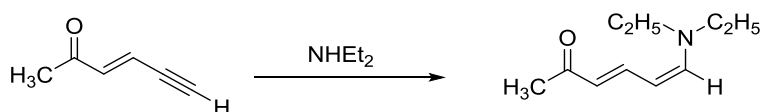


Рисунок 18 – 4,5-присоединения диметиламина к гексен-1-ин-4-ону

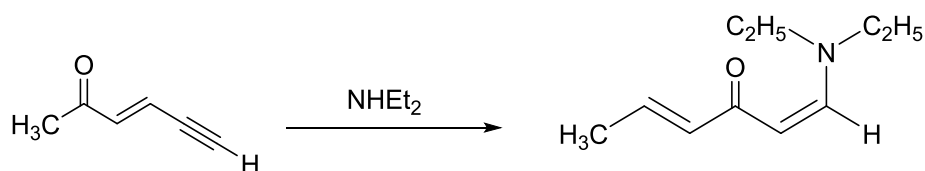


Рисунок 19 – 4,5-присоединение диметиамина к гексен-2-ин-5-ону-4

1.2 Ениноновые кетоны

1.2.1 Строение и свойства ениноновых кетонов

Для получения биологически активных соединений используют ениноновые кетоны, которые в свою очередь делятся на две группы: винилацетиленовые кетоны и ениноны. Полиненасыщенные карбонильные соединения, в составе которых возможны три типа взаимного расположения функциональных групп называют винилацетиленовыми кетонами [28]. Виды расположения функциональных групп показано на рисунке 20 [29].

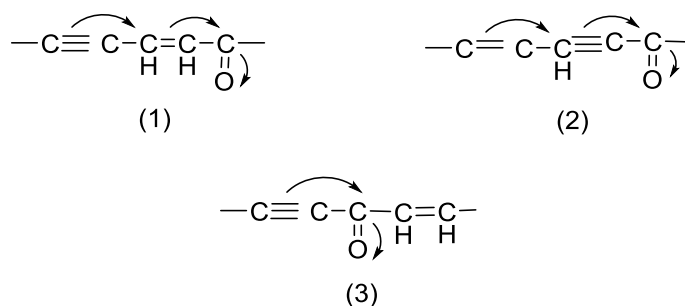


Рисунок 20 – Три вида различных расположений функциональных групп:
 1- ВАК-1(пентен-2-ин-4-он-1), 2- ВАК-5 (пентен-1-ин-3-он-5),
 3-ВАК-3 (пентен-1-ин-4-он-3)

Соединения 3 вида заметно отличаются строением от первых двух, из-за кетогруппы, появляется конкуренция сопряжения, т.к. она находится между ацетиленовой и этиленовой связью, следовательно, свойства соединения различаются [5].

При рассмотрении химических свойств: основность уменьшается в ряду ВАК-1 < ВАК-5 < ВАК-3. Если при проведении реакции вводить электроакцепторный заместитель, то основность будет понижаться [39].

1.2.2 Получение вилацетиленовых кетонов

Одним из способов получения 4,2,1-енинов является кросс-сочетание винилборанов с (бромэтинил)триметилсиланом, где происходит формирование C^1-C^2 и C^3-C^4 , на полученный енинон действует палладий, хлорангидрид и карбоновые кислоты (рисунок 21) [36].

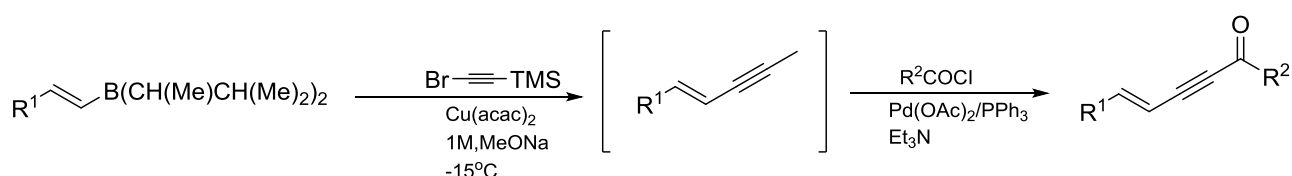


Рисунок 21 – Кросс-сочетание винилборанов с (бромэтинил)триметилсиланом

Для формирования C^3-C^4 возможно провести синтез [5-(бензилокси)пент-1-ен-1-ил]триэтоксисилана с 3-бром-1-фенилпроп-1-оном, выход продукта составляет 49 % (рисунок 22) [30].

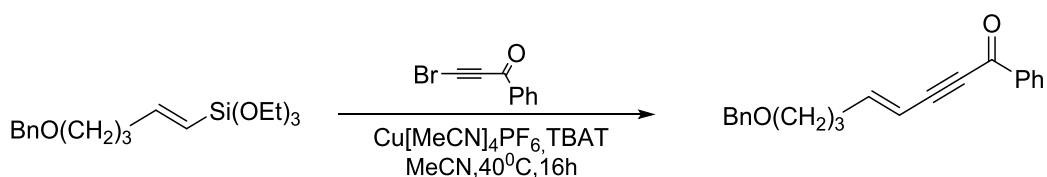


Рисунок 22 – Реакция [5-(бензилокси)пент-1-ен-1-ил]триэтоксисилана с 3-бром-1-фенилпроп-1-оном

Получение 2,4,1-енинов возможно при окислении спиртов при помощи MnO_2 и амидом Вайнреба [30], хлорхромат перидиния [24].

Для достижения более высокого выхода был разработан синтез терминальных ацетиленов с ароматическими альдегидами под действием $\text{TiCl}_4\text{-Et}_3\text{N}$ (рисунок 23). Одним из условия проведения синтеза является использовать ацетилен при тройной связи с метиленовой группой [33].

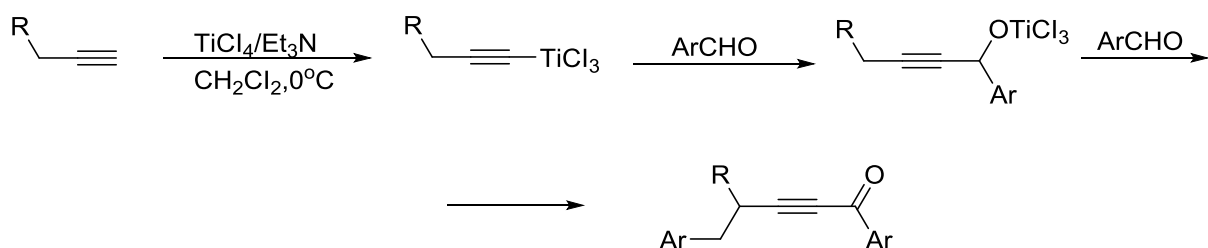


Рисунок 23 – Синтез терминальных ацетиленов с ароматическими альдегидами

1.2.3 Химические свойства винилацетиленовых кетонов

Винилацетиленовые кетоны обладают высокой реакционной способностью и разнообразием химических и физических свойств. Активность пентен-1-ин-4-он-3 в большей мере зависит от природы заместителя, так было выведено свойство, что при введении электронодонорного заместителя скорость химической реакции увеличивается, это характерно для ВАК-3. Передача электронных эффектов осуществляется быстрее у двойной связи, чем у тройной. Фрагмент вещества очень часто можно увидеть в природе: грибы, растения.

Существует достаточно много способов получения 2,4,1-енинонов. Одним из часто используемых синтеза является реакция прямого кросс-сочетания енонов с элементоорганическими ацетиленовыми соединениями [12]. Данный метод представлен на рисунке 24.

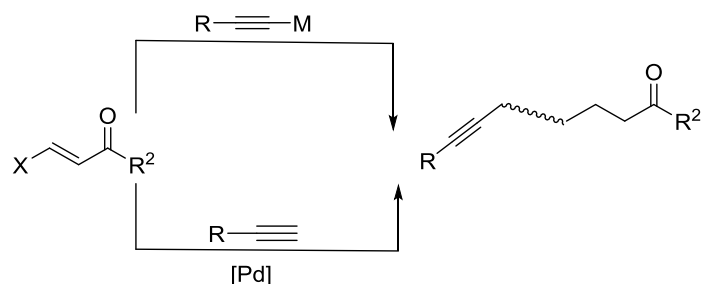


Рисунок 24 – Реакция кросс сочетания енонов

Пример представлена на рисунке 25, происходит взаимодействие 4,6,7,8-тетрагидро-5Н-1,3бензодиоксин-5-онов в присутствии ацетиленидами лития, ТГФ или можно использовать эфир [16].

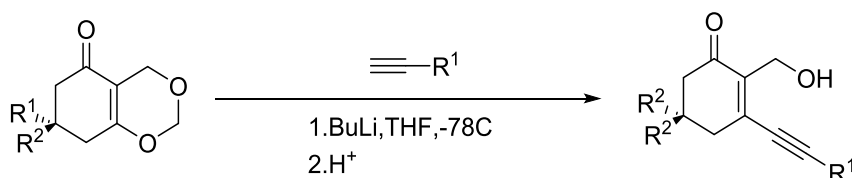


Рисунок 25 – Взаимодействие 4,6,7,8-тетрагидро-5Н-1,3бензодиоксин-5-онов

Выход продукта составляет 60-80 %, в результате образуется линейно-сопряженные ениноны, если применять транс-3-замещенные ениноны, то конфигурация не изменяется, в то время как цис-ениноны реагируют неселективно и выход продукта может составить 16-58 %.

Для получения енонов с эндоциклической двойной связью проводят реакцию с ацетиленом и тозилатом 2-гидроксициклогекс-2-нонами [31]. Реакция показана на рисунке 26.

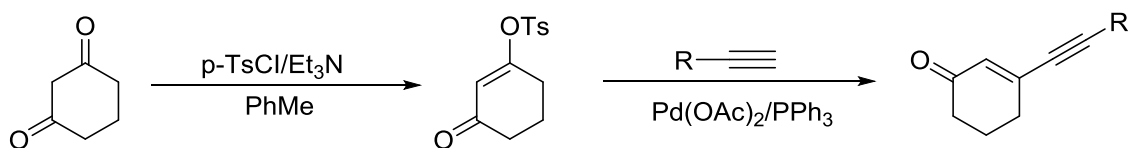


Рисунок 26 – Реакция с ацетиленом и тозилатом 2-гидроксициклогекс-2-нонами

Благодаря реакции Кадио-Ходкевича, которая показана на рисунке 27, возможно получение пентен-2-ин-4-он-1, взаимодействие спиртов с алкинами, в присутствии CuCl, пиперидина. Процесс проходит через образование промежуточного соединений- спиртов. Итогом данной реакции служит смесь E и Z- изомеров [5].

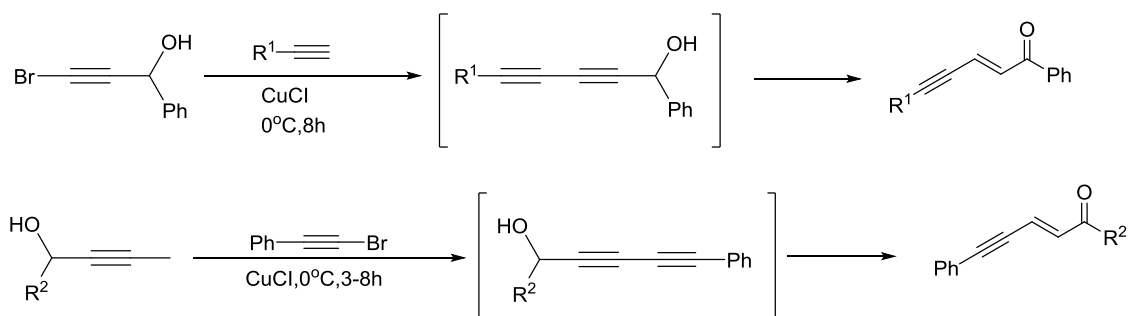


Рисунок 27 – Реакция Кадио-Ходкевича

Одним из способа получения енинонов является окисление при помощи метилпропаргильовых эфиров под действием DDQ и FeCl₃, в результате образуется 2-метоксиметил-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-он, смесь E, Z- изомеров, в которой преобладает первый тип [26]. Реакция представлена на рисунке 28.

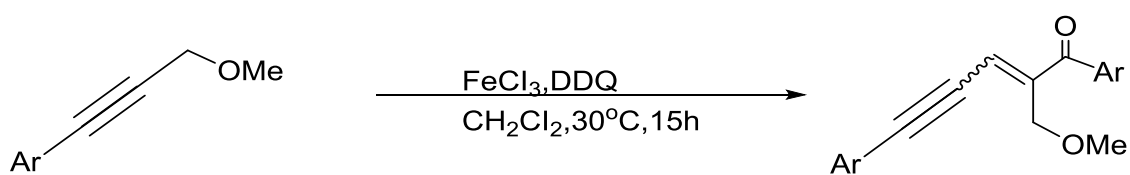


Рисунок 28 – Окисление енинонов

Получение ВАК-3 возможно осуществить при помощи 2,3-диметилбутана-1,3-диен в качестве катализатора используют диметилалюминийхлорид, образовавшийся енинон имеет двойную связь в циклогексадиеновом фрагменте [35]. Реакцию можно увидеть на рисунке 29.

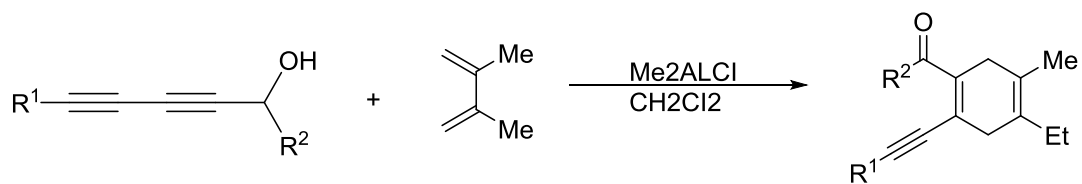


Рисунок 29 – Реакция получения енинонов с двойной связью в циклогексадиеновом фрагменте

Химические свойства разнообразны одним из основных является восстановление до спиртов, реакция применяется для установления природы соединения. Чаще всего в качестве катализатора используют: BINAL-H, BH_3 .ТГФ (рисунок 30) [14].

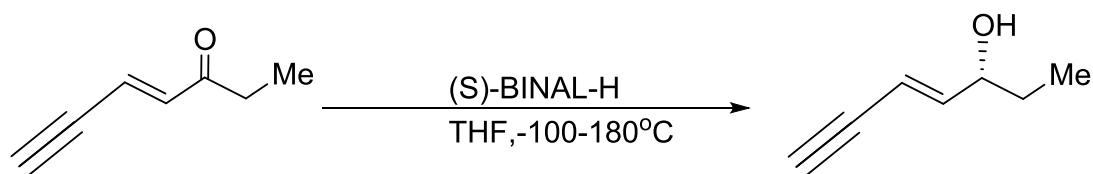


Рисунок 30 – Восстановление енинонов до спиртов

ВАК-3 способны вступать в реакцию под действием электрофилов, даже вопреки наличию акцепторных групп, которые снижают электронную плотность [27]. Одна из таких реакций (рисунок 31), осуществляется взаимодействием алкена с ениноном под действием реагента Шварца в диэтиловом эфире [32].

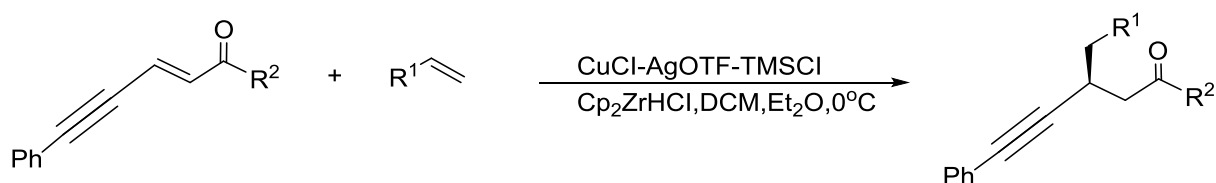


Рисунок 31 – Реакция енинонов под действием электрофилов

1.3 Морфолин

Наиболее рассматриваемыми из моноциклических 1,4-оксазинов являются тетрагидропроизводные, к ним относится морфолин (1-окса-4-азациклогексан) $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$. Молекула, указанная на рисунке 32 имеет конформацию «кресла».

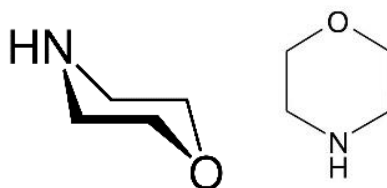


Рисунок 32 – Морфолин

Немецкий химик Людвиг Кнорр в 1889 году впервые синтезировал морфолин и он же дал ему название. В 1935 году в США 1-окса-4-азациклогексан появился в продаже и стал одним из широко применяемых гетероциклических вторичных аминов [11].

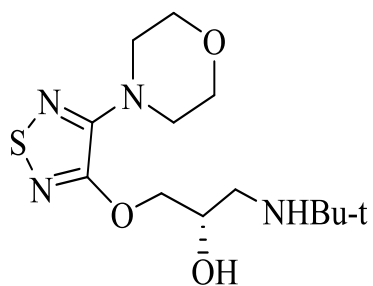
Основное преимущество морфолина в том, что он является сильным растворителем (так как обладает полярностью) и сильным основанием, поэтому его часто используют в промышленности и в органическом синтезе, в качестве катализатора для производства геминальных дитиолов. Также морфолин участвует в синтезе енаминов.

Соединение принимает участие в реакциях, характерных для вторичных аминов. Атом кислорода оттягивает электронную плотность на себя от атома азота, он менее нуклеофильный и менее основный, чем вторичный амин.

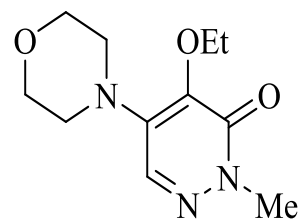
Активно используют в медицине вещества, содержащие морфолиновый гетероцикл. На рисунке 33 показаны: антиглаукомное средство тимолон [37],

противовоспалительный эморфазон,
антидепрессанты ребоксетин [37].

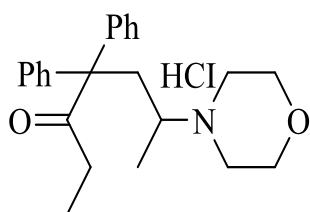
анальгетик фенадоксон,



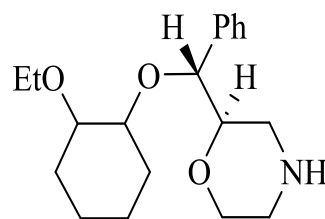
Тимолон



Эморфазон



Фенадоксон

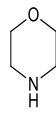


Ребоксетин

Рисунок 33 – Вещества, содержащие морфолинвый гетероцикл

Основные характеристики морфолина указаны в таблице 1.

Таблица 1 – Основные характеристики морфолина

Химическая формула	C_4H_9NO 
1	2
Физическое состояние, внешний вид	Бесцветная жидкость
Молярная масса	87,1 г/моль
Плотность	1,007 г/см ³
Температура плавления	-5 °С
Температура кипения	129 °С
Растворимость	Смешивается с водой, ацетоном, диэтиловым эфиром
Показатель преломления	1,4545
Класс опасности	2

По физико-химическим показателям морфолин должен соответствовать ГОСТ 19433-88 «Морфолин», которые представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Физико-химические показатели морфолина [3]

Наименование показателя	Норма для марки		
	ФМ		ФБМ
	Высший сорт	Первый сорт	
1 Внешний вид	Бесцветная прозрачная жидкость. Допускается наличие небольшой мути или белого осадка, исчезающего при нагревании не выше 40°C		
2 Массовая доля формальдегида, %	36,9-37,5	36,5-37,5	36,5-37,5
3 Массовая доля метанола, %	4,0-8,0	4,0-8,0	Не более 1,0
Наименование показателя	Норма для марки		
	ФМ		ФБМ
	Высший сорт	Первый сорт	
4 Массовая доля кислот в пересчете на муравьиную кислоту, %, не более	0,02	0,04	0,02
5 Массовая доля железа, %, не более	0,0001	0,0005	0,0001

1-окса-4-азациклогексан применяют как добавку для регулирования рН в топливе, в реакторах. Морфолин защищает от коррозии, очищает газы от CS₂.

1.3.1 Синтез морфолинов при взаимодействии вициальных аминокислот и их N- и O- замещенных аналогов

Для синтеза морфолина чаще всего используют вициальные аминокислоты, N- и O-(оксиран-2-ил)- метильные, O-пропаргильные β-азидоспирты, 2,2'-дигалогендиэтиловые эфиры, эпоксиды и азиридины. Получение морфолинового гетероцикла (PG = Boc, Cbz, Ts или Alk, Ar).

Возможно проведение внутримолекулярных реакций производства новых антибиотиков с аннулированным β-лактановым циклом применяется метод гетероциклизация 4-гидроксиметил-1-(2-хлорэтил) азетидин-2-онов, реакция представлена на рисунке 34 [15].

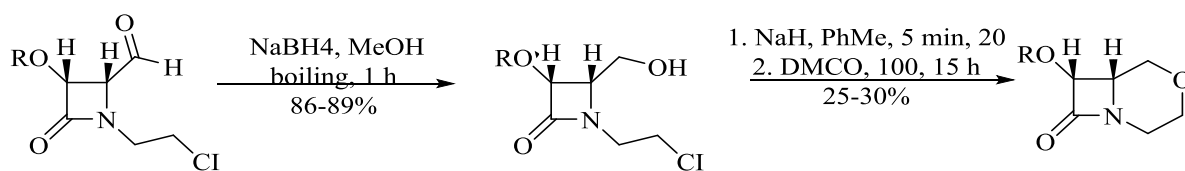


Рисунок 34 – Внутримолекулярная реакция с аннулированным β -лактановым циклом

На рисунке 35 представлены чаще всего используемые синтезы морфолинового гетероцикла.

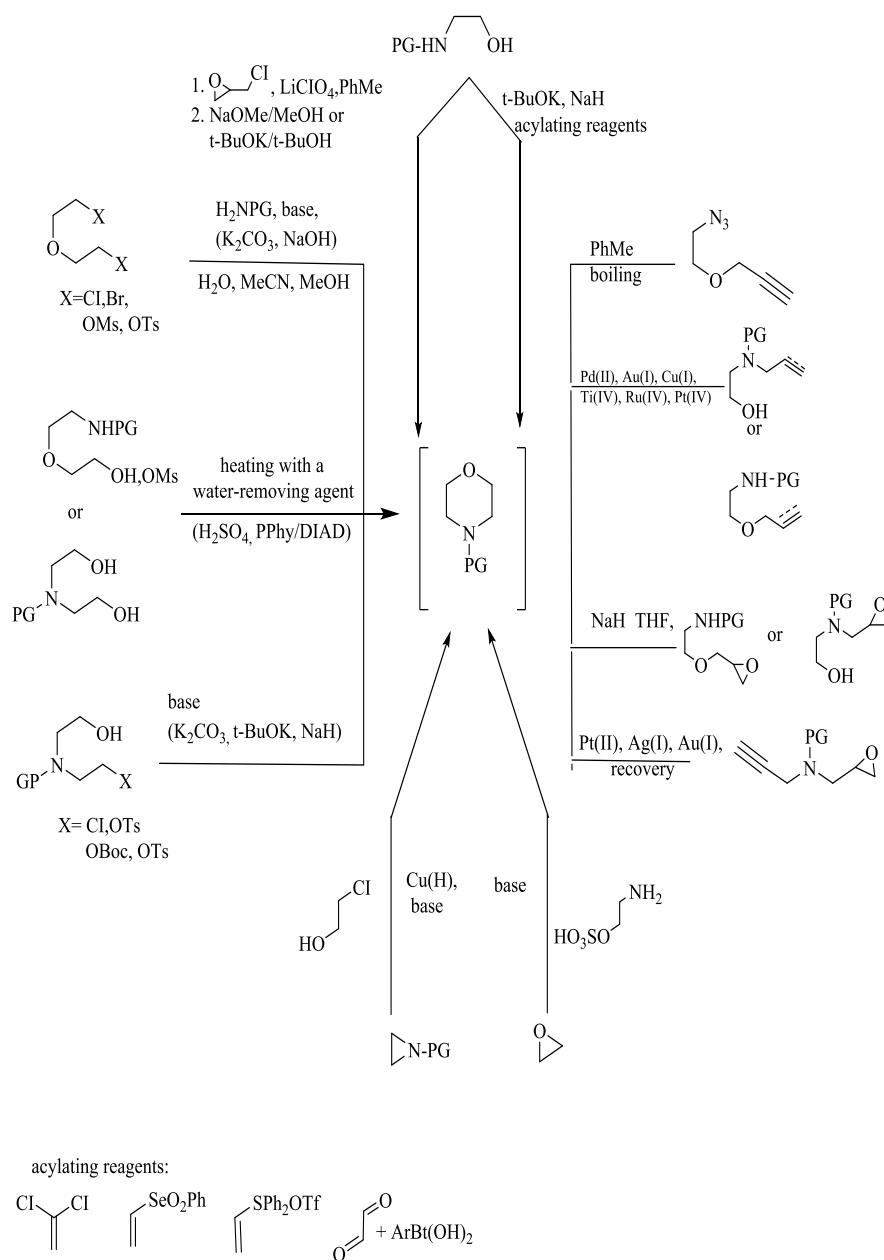


Рисунок 35 – Получение морфолинового гетероцикла

Синтез возможно осуществить из экономически доступных реагентов: 1,2- аминспиртов, глиосаля, бороновых кислот и ароматических аминов. Процесс необходимо проводить при микроволновом облучении именно тогда на выходе образуется ряд 2-аминоморфолинов, синтез предоставлен на рисунке 36.

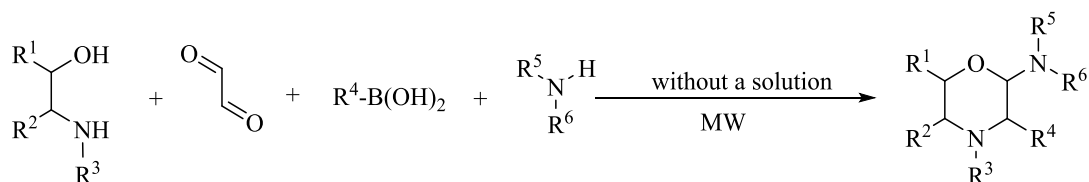


Рисунок 36 – Образование ряда 2-аминоморфолинов

Аэробная окислительная циклизация алкенов по Уокеру проводится для получения шестичленных азгетерициклов через каталитическую схему $\text{Pd}(\text{DMSO})_2(\text{TFA})_2$, результатом является получение замещенного морфолина, реакция представлена на рисунке 37 [19].

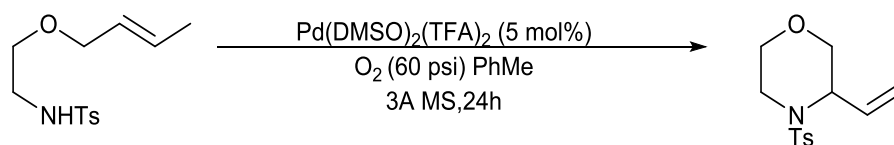


Рисунок 37 – Аэробная окислительная циклизация алкенов по Уокеру

Возможно получить морфолин через восстановительное аминирование α -хлордодеканаля N-бензиламиноэтанолом с дальнейшей циклизацией, реакция представлена на рисунке 38.

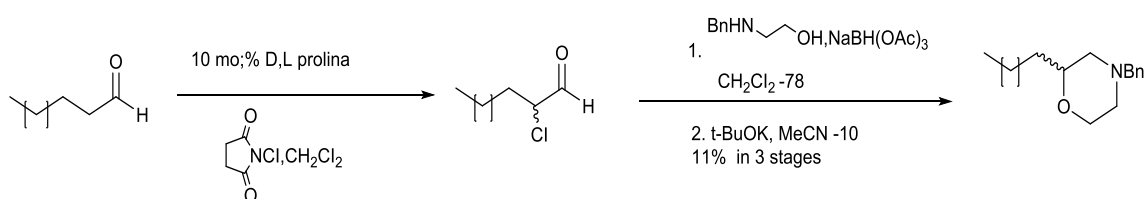


Рисунок 38 – Восстановительное аминирование α -хлордодеканаля N-бензиламиноэтанолом

1.3.2 Однореакторный синтез морфолинов из эпоксидов и азиридинов

На рисунке 39 данный синтез предложен на основе (S)-эпихлоргидрина и аминоспиртов ($R_1 = \text{Me, Bn}$, $R_2 = \text{H, Me, Ph}$).

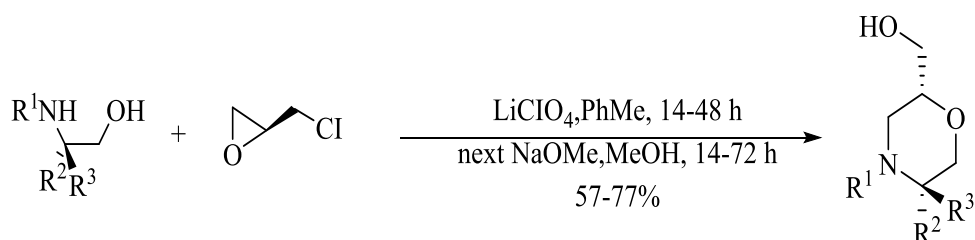


Рисунок 39 – Синтез на основе (S)-эпихлоргидрина и аминоспиртов

Для проведения аминоалкоксилирования с последующей основнокатализируемой гетероциклизацией необходимо наличие (R)-эпихлоргидрина в получении 2-хлорметилморфолина, реакция показана на рисунке 40.

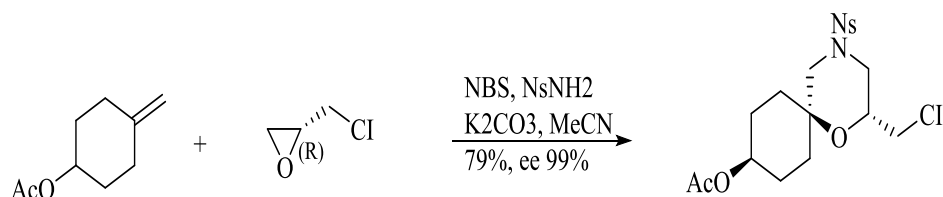


Рисунок 40 – Реакция аминоалкоксилирования

2-аминоэтилсульфат используется в трансформации эпоксидного цикла, в котором хлорфенилглицидиловый эфир превращается в 2-замещенный морфолин (рисунок 41) [23].

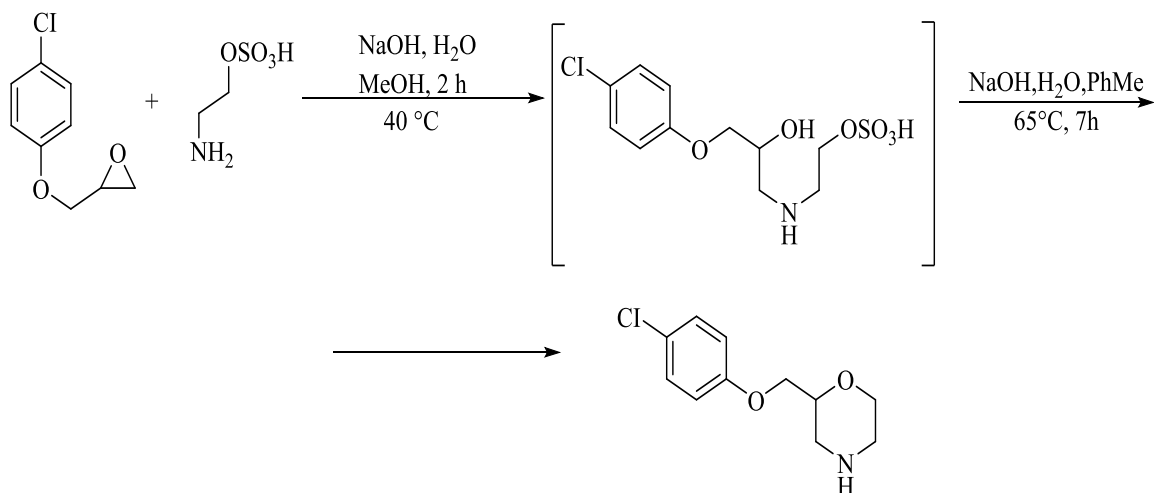


Рисунок 41 – Трансформация эпоксидного цикла

Получение морфолинового цикла возможно осуществить при совместном участии азиридинов и эпоксидов. Достоинство синтез в том, что образуются шести- и семичленные циклы (1,4-оксазагетероциклы), но реакция на рисунке 42 проходит нерегиоселективно [21].

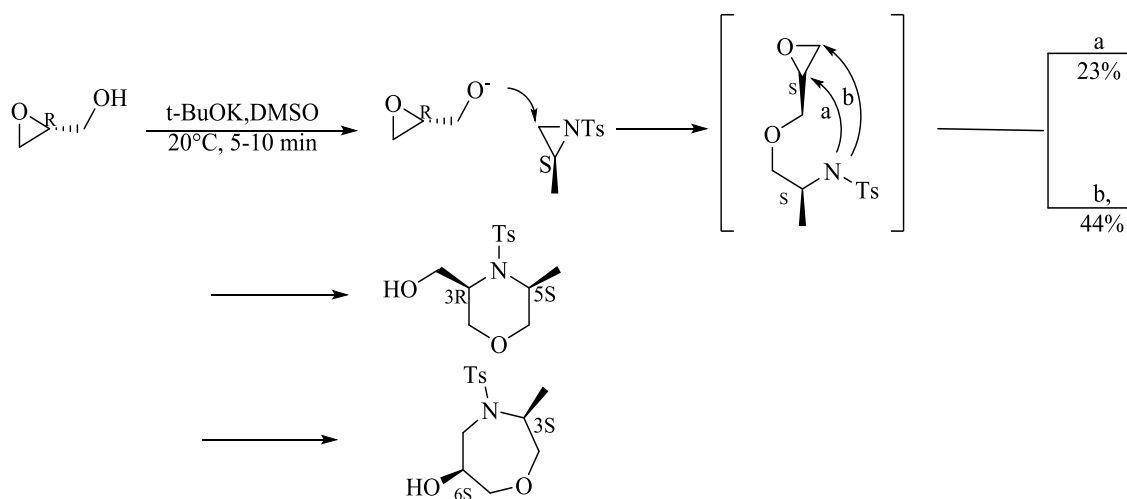


Рисунок 42 – Реакция совместного участия азиридинов и эпоксидов

1.3.3 Другие методы синтеза морфолинов

Элементарным синтезом морфолина является взаимодействие бис(2-хлорэтилового) эфира с избытком аммиака. Этот метод до сих пор применяют на практике (рисунок 43).

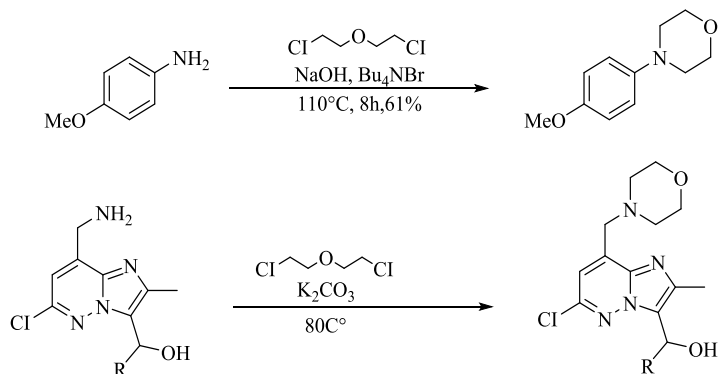


Рисунок 43 – Взаимодействие бис(2-хлорэтилового) эфира с избытком аммиака

Восстановление карбонильной группы может привести к образованию морфолиной, только если проводить реакцию в присутствии LiAlH_4 в ТГФ, DIBAL-H, гидрид бора.

Для получения морфолина из окиси этилена, нам необходимо провести двух стадийный синтез:

1) Получение смеси этаноламинов с большим содержанием диэтанолamina (ДЭА) из аммиака и окиси этилена реакция показана на рисунке 44.

2) Дегидратация ДЭА представлена на рисунке 45.

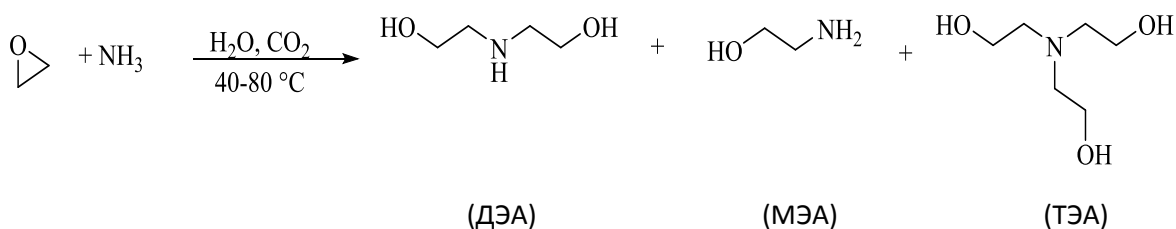


Рисунок 44 – Реакция получения смеси этаноламинов

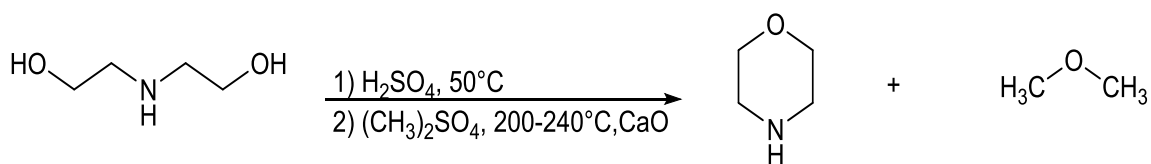


Рисунок 45 – Реакция дегидратации ДЭА

Таблица 3 – Примеры реализации синтеза [33]

Подача 20% р-ра NH ₃ г/л	CO ₂ в вод. р-ре NH ₃ г/л	NH ₃ / ОЭ	Рецикл МЭА		Состав образовавшихся аминов, %			Производительность, кг/ч	
			кг/ч	% от общ. Кол-во МЭА	МЭА	ДЭА	ТЭА	По сумме Аминов	По ДЭА
7050	55	3,5	Без рецикла		40	24	36	1236,7	297,0
6860	57	3,2	300	46	28	37	35	1277,0	472,5
7450	62	3,3	300	44	16	55	29	1319,5	725,8
7450	40	3,3	300	42	15	55	30	1318,8	725,3
6970	50	3,0	450	65	5	69	26	1356,7	936,1
7000	80	2,9	460	65	6	68	26	1352,1	919,4
7070	59	2,9	550	81	4	71	25	1418,3	1016,0
7650	64	3,0	650	100	-	65	35	1490,0	968,7
7150	56	2,8	680	90	9	50	41	1502,7	751,3
7700	61	2,9	500	76	8	39	53	1518,4	592,3

Вода в синтезе играет роль как растворителя, так и катализатора, благодаря этому процесс идет быстро и увеличивается его тепловая устойчивость.

Для того чтобы поменялось соотношение получаемых аминов в смеси, необходимо изменить мольное отношение аммиака/ оксид этилена. Была выведена закономерность: при увеличении мольного избытка аммиака увеличивается выход МЭА, если уменьшить мольный избыток аммиака увеличится выход ТЭА, но выход ДЭА не изменится т.к. не зависит от мольного избытка аммиака.

Увеличение выхода ДЭА зависит от: рецикла МЭА, высокий избыток NH_3 , безводная технология, но рассмотренный процесс имеет свои минусы: сложность аппаратного оформления-двухреакторная система, этилен оксид вводится дробно, наличие высоких мольных избытков для образования МЭА, низкая концентрация ДЭА.

Дегидратацию ДЭА проводят при 200-240 °С под действием серной кислоты, с последующим метилированием диметилсульфатом, происходит разложение смеси, при обработке активной окисью кальция, наблюдается нейтрализация сульфата иона. В результате образуется гетероциклическое соединение- морфолин (1-окса-4-азациклогексан) и диметиловый эфир, выходы продуктов составили 90 % [9].

1.4 Методы исследования кинетики реакций

1.4.1 Спектрофотометрический метод

Спектрофотометрия- метод исследования веществ, который основан на измерении спектров поглощения электромагнитного излучения в оптической области т.е. данный метод помогает определить на сколько сильно вещество способно поглощать свет, следовательно, есть возможность измерить интенсивность света, по мере того как луч света проходит через вещество. Смысл метода заключается в том, что определённое вещество пропускает

свет на определенной длине волны (диапазон частот) [8]. Спектрофотометрию делят на группу по типу систем: атомную и молекулярную [7].

– Атомная спектрофотометрия- свободные атомы определенного элемента способны поглощать свет, где свет проходит через атомный пар элемента. Атом переходит из невозбужденного состояния в возбужденное, за счет селективного поглощения излучения на определённой длине волны.

– Молекулярная спектрофотометрия- измерение интенсивности поглощения света веществом, которое находится в молекулярной форме.

Спектрофотометрия способна проходить в трех областях спектра:

– ИК-излучение- применяется инфракрасный диапазон (700-1300 нм) спектра электромагнитного излучения. Данное поглощение связано с переходом между колебательными и вращательными уровнями.

– УФ-излучение- применяется ультрафиолетовый диапазон (185-400 нм) спектра электромагнитного излучения. Данное поглощение связано с возбуждением электронов.

– Видимая спектрофотометрия- применяется видимый диапазон (400-700 нм) спектра электромагнитного излучения.

На рисунке 46 представлены диапазоны частот ИК, УФ и видимой области.



Рисунок 46 – Диапазоны частот ИК, УФ и видимой области

Основным преимуществом спектрофотометра от фотоколориметра в том, что он используется в более сложных задачах, где нужен более точный результат, но недостаток он дороже и сложнее устроен. Благодаря спектрофотометру можно проводить как количественные, так и качественные анализы [30].

Данный метод используют при определении состава вещества, наличия примесей, в отличие фотоколориметра, который определяет только известные растворы.

Спектрофотометр состоит из компонентов, которые представлены на рисунке 47:

- Источник света
- Коллиматор
- Монохроматор
- Оптические элементы
- Кювета
- Фотоприемник

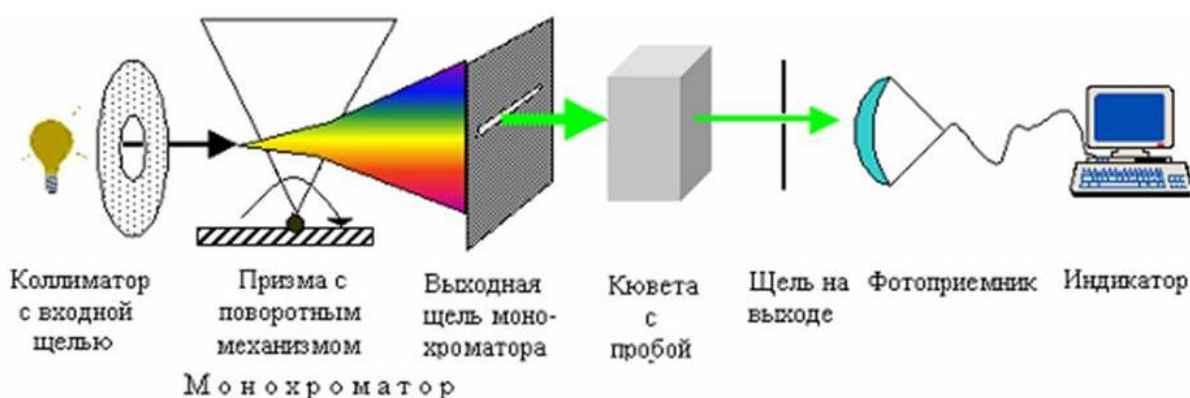


Рисунок 47 – Устройство спектрофотометра

Для работы в инфракрасном и видимом спектре используют вольфрамовую лампу, если использовать ультрафиолетый спектр, то подойдет дейтериевые лампы.

Коллиматор необходим для получения параллельных пучков света, это часть прибора, на которую попадет поток световой энергии.

Монохроматор предназначен для разделения полихроматического света на монохроматический спектр излучения, для этого применяют призмы, которые выделяют излучения определенной длины волны.

Кювета- это контейнер, где находится исследуемый жидкий образец, если вещество твердое, то используют зажимы. Кюветы применяют в большинстве случаев стандартные из кварцевого стекла.

Фотоприемник необходим для фиксации уровня светового потока, прошедшего через образец. В большинстве случаев, в спектрофотометре присутствует несколько фотоприёмников для фиксации излучения в разных областях спектра.

С каждым годом возможности в кинетической сфере спектрофотометра обновляются и приобретают новые способности и функции. К примеру кинетические методы определения тиолов в лекарственных препаратах. Чаще всего спектрофотометры применяют в фармацевтической промышленности. Разработанные кинетические методы помогают определить NAC (N-ацетил-L-цистеин), TPTZ (2,4,6-трипиридил-s-триазин), MPG (N-(2-меркацтопропионил) -глицин).

Спектрофотометрический метод находит применение в нефтехимической, пищевой промышленности, в химических и заводских лабораториях.

1.4.2 Жидкостная хроматография

Жидкостная хроматография (ЖК) - аналитический метод разделения смеси на компоненты. В качестве подвижной фазы выступает жидкость, процесс проводят при комнатной температуре. Преимуществом данного метода можно назвать способность разделять органические и неорганические компоненты в виде ионов. В отличие от газовой хроматографии жидкостная применяется чаще, т.к. большинство веществ не обладают летучестью и разлагаются при высоких температурах.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) – хроматография высокого давления, где сорбент применяется с размером зерен (4-10 мкм), это необходимо для более тщательного разделения и быстрого массопереноса. В настоящее время современные методы применяют в аналитических целях, скорость и точность результатов достигли высокого уровня в жидкостной хроматографии.

ВЭЖХ обладает рядом преимуществ: одновременное разделение сложных проб на компоненты, измерение концентрации, анализ любых веществ в независимости от физико-химических свойств, точность результатов.

Высокоэффективная жидкостная хроматография обладает особенностями:

- В колонке должен находиться носитель с мелкими частицами, образуется высокое давление, которое необходимо для быстрого разделения на компоненты.
- Детекторы должны быть чувствительны к флуктуации потока.
- Используемые растворители в качестве подвижной фазы вызывают коррозию аппарата.

В жидкостном хроматографе подвижная фаза (элюент) состоит из 2-3 компонентов подается при помощи насосного блока при давлении равным 50-200 атмосфер со скоростью 100-1000 мкл/мин и поступает в колонку. Хроматографическая колонка – трубка, заполненная сорбентом, длина которой составляет 50-200 мм с диаметром 2-5 мм.

Анализируемая смесь объемом 10-100 мкл вводится в хроматографическую колонку при помощи дозирующего устройства. При движении в слое сорбента компоненты несколько раз сорбируются неподвижной фазой, а затем опять десорбируются. Каждое соединение передвигается в колонке со своей скоростью и достигают детектора. Благодаря компьютерной техники возможно обработать данные анализа, провести идентификацию компонентов и узнать время удерживания,

концентрацию, площадь и высоту пиков. Схема работы жидкостного хроматографа представлена на рисунке 48.

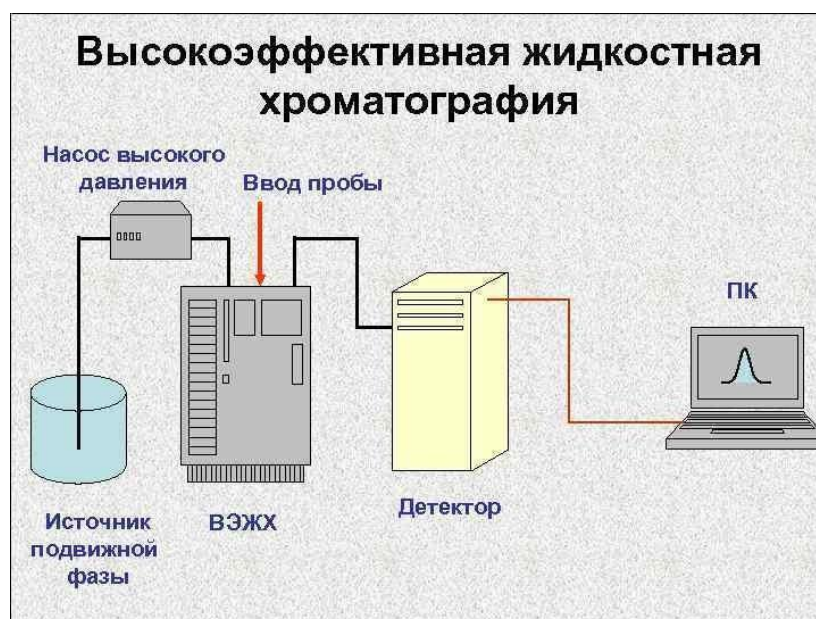


Рисунок 48 – Устройство жидкостного хроматографа

ВЭЖХ применяется для разделения в биохимии, в генной инженерии, в фармацевтической, органической промышленности. Возможно отбор проб из реактора (автономный режим), где сразу проходит анализ смеси.

В настоящее время все чаще используют онлайн систему, благодаря которой возможно избежать ошибки операторов в пробоподготовке и установлении режима.

Выводы по разделу 1

В работе проанализированы литературные источники, содержащие информацию по строению и химическим свойствам енинонов, методам исследования кинетики реакции и расчету технологических схем и реакторов синтеза.

2,4,1-ениноны участвуют в 2,3-присоединении и процесс кинетически контролируемый, а 4,5-присоединение реакция термодинамически контролируемая.

Ениноны имеют достаточно значимую роль в химии, ученые активно изучают их свойства. Выше были рассмотрены основные способы получения, строение и реакционная способность. Именно, ениноны являются основными реагентами для получения гетероциклов.

В литературном обзоре был рассмотрен гетероцикл: морфолин, который активно используют в медицине, для регулировки рН в топливе, защита от коррозии. Морфолин участвует в большом количестве реакций, характерных для вторичных аминов.

Изучение было направлено на региоселективность получения аддуктов гетероциклических аминов, а именно 2,4,1-енинонов с морфолином. В результате ГХ-МС доказано, что процесс обратим, так как продукты термодинамически неустойчивы.

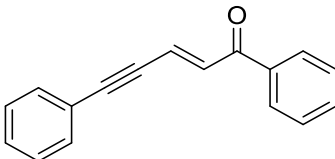
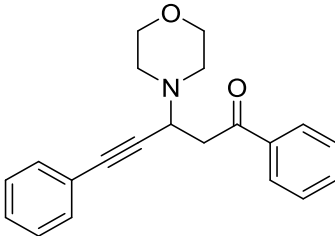
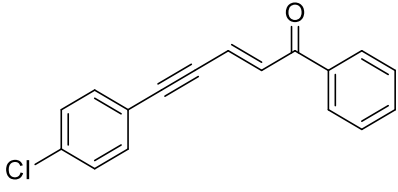
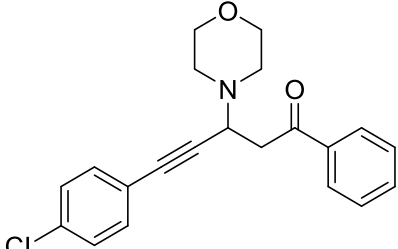
В экспериментальной части для изучения кинетики процессов наиболее эффективно использовать спектрофотометрический метод и высокоэффективную жидкостную хроматографию.

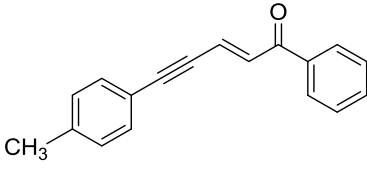
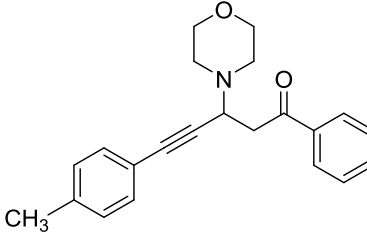
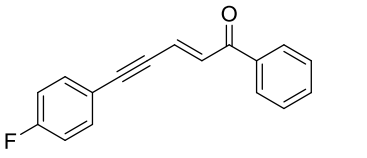
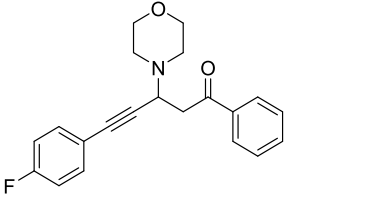
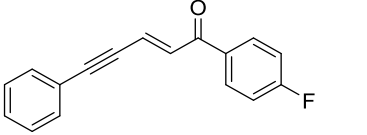
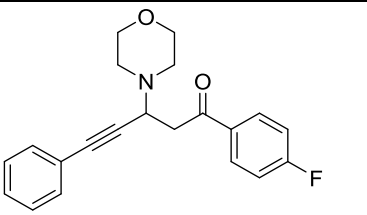
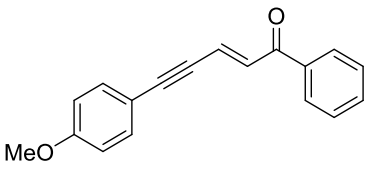
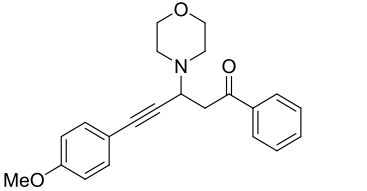
2 Практическая часть

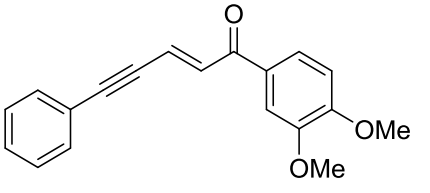
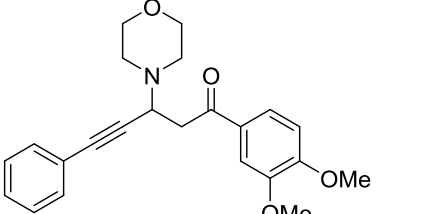
2.1 Объекты исследования

В роли объектов исследований выступают винилацетиленовые кетоны (ВАК) и их производные, которые имеют разные заместители. Данные соединения синтезированы в лаборатории Тольяттинского государственного университета. Все исследуемые вещества представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Объекты исследования

Структурная формула	Название
	1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он
	3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-он
	5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он
	3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он

Структурная формула	Название
	5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он
	3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он
	5-(4-фторфенил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он
	3-морфолинил-5-(4-фторфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он
	5-фенил-1-(4-фторфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он
	3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-он
	5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он
	3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он

Структурная формула	Название
	5-фенил-1-(4,3-диметоксифенил)пент-2-ен-4-ин-1-он
	3-морфолинил-5-фени-1-(4,3-диметоксифенил)пент-4-ин-1-он

2.2 Реагенты и оборудование

Оборудование:

- Термостат
- Хроматографический шприц (50 мкл)
- Кварцевая кювета
- Спектрофотометр

Реагенты:

- Морфолин
- 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он
- 1-фенил-5-(4-хлорфенил)пент-4-ин-1-он
- 1-фенил-5-(4-метилфенил)пент-4-ин-1-он

2.3 Методика выполнения синтеза

УФ-спектрофотометрия применяется для аналитического контроля

Приготовление исходного раствора морфолина. На технический весы взвешивают 2,61 г морфолина. Раствор готовят в мерной колбе на 50 мл, объ-

ем доводят до метки метанолом и тщательно перемешивают, до полного растворения морфолина. Приготовление раствора сравнения морфолина для синтеза. Добавляют 2 мл исходного раствора морфолина и 2 мл метанола. Хроматографическим шприцом на 50 мкл отбирают полученный раствор и помещают в 5 мл метанола и тщательно перемешивают.

Приготовление исходного раствора винилацетиленового кетона. На аналитических весах взвешивают 0,035 г ВАКа. Раствор готовят в мерной колбе на 25 мл, объем доводят до метки метанолом и тщательно перемешивают для полного растворения ВАКа.

Приготовления раствора винилацетиленового кетона. 2 мл исходного раствора винилацетиленового кетона добавляют в 2 мл метанола. Хроматографическим шприцом отбирают 50 мкл полученного раствора и помещают в 5 мл метанола и тщательно перемешивают. Данный раствор необходим для нахождения A_0 при максимуме поглощения.

Проведение синтеза. Проводят термостатированные исходного раствора морфолина и ВАКа при заданной температуре (0 °С, 10 °С, 20 °С, 30 °С, 40 °С). Термостатированные осуществляют с помощью термостата и снега. Емкость погружают в водяную баню, добавляют 2 мл исходного раствора морфолина и 2 мл исходного раствора винилацетиленового кетона. Синтез длится от 30 секунд – 30 минут, точки отбора произвольные. Хроматографическим шприцом отбирают 50 мкл пробы и добавляют в 5 мл метанола. Измеряют оптическую плотность при максимуме поглощения.

Выводы по разделу 2

Была создана и отработана методика для исследования 2,3-присоединения морфолина к 2,4,1-енинонам. В результате исследования были получены константы реакций. Эксперимент проводился с привлечением современных методов исследования, что гарантирует получение достоверных и надежных результатов.

3 Результаты исследования и их обсуждения

3.1 Результаты исследования реакции синтеза 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-он

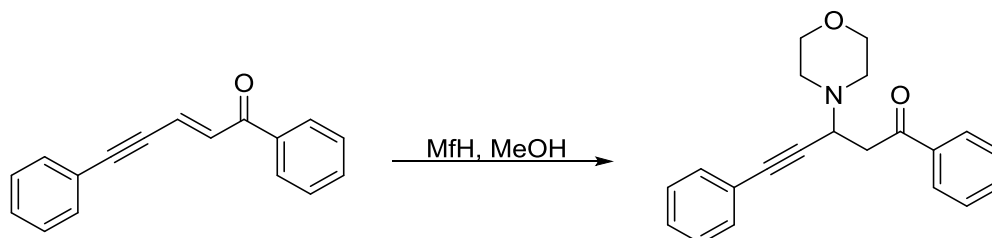


Рисунок 49 – Синтез 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она

Результаты синтеза 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она при 0°C отображены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты анализа при 0 °C по схеме 42

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	315	0,718	22	0,689	0,04123	(2,6±0,05)
2			63	0,601	0,17787	
3			100	0,546	0,27385	
4			122	0,493	0,37596	
5			243	0,367	0,67111	
6			363	0,279	0,94526	

По результатам синтеза необходимо построить график зависимости логарифма относительно оптической плотности от времени (рисунок 50).

$$\ln(A_0/A) = kt + b \quad (1)$$

где A_0 – оптическая плотность исходного раствора ВАКа;

A – оптическая плотность раствора в момент времени синтеза;

k – угловой коэффициент;

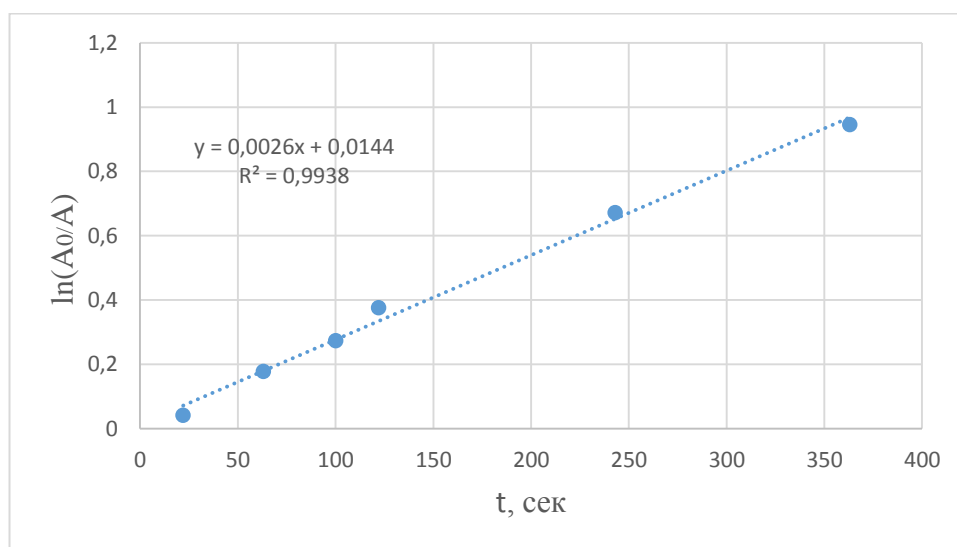


Рисунок 50 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 0 °C

Результаты исследования реакции присоединения при 10, 20, 30, 40 °C представлены в таблицах А.1-А.4 и рисунках А.1-А.4 (Приложение А).

3.2 Результаты исследования реакции синтеза 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он

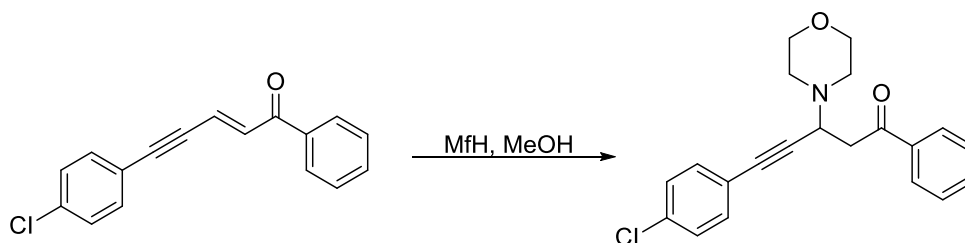


Рисунок 51 – Синтез 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 0 °C отображены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты анализа при 0 °С по рисунку 51

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	295	0,585	23	0,381	0,42767	$(2,7 \pm 0,05)$
2			41	0,360	0,48551	
3			60	0,312	0,62788	
4			93	0,281	0,73326	
5			201	0,232	0,92487	

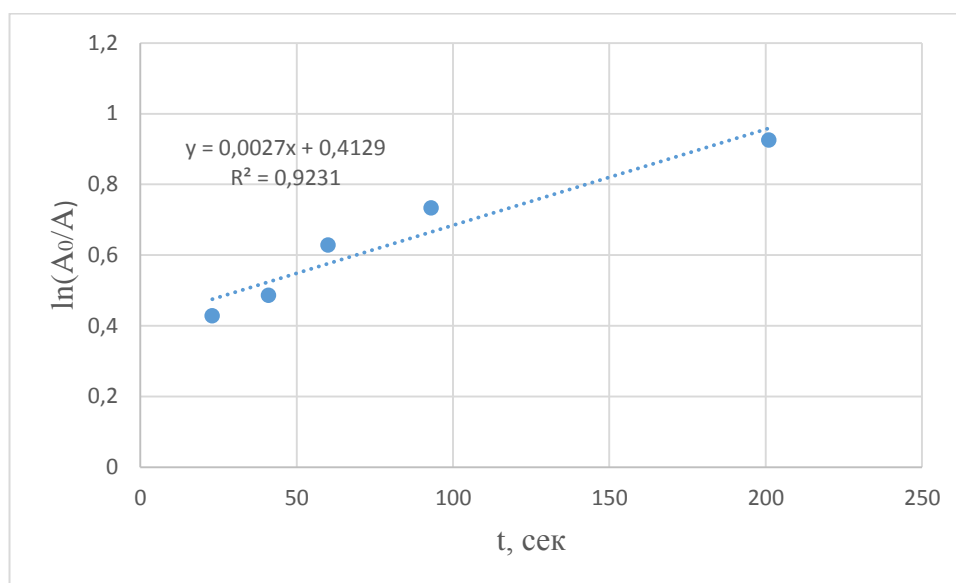


Рисунок 52 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 0 °С

Результаты исследования реакции присоединения при 10, 20, 30, 40 °С представлены в таблицах Б.1-Б.4 и рисунках Б.1-Б.4 (Приложение Б).

Можно сделать вывод, что наличие хлора при тройной связи фенильного кольца в п-положение увеличивает скорость реакции 2,3-присоединения, что согласуется с его электроноакцепторным эффектом.

3.3 Результаты исследования синтеза реакции 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она

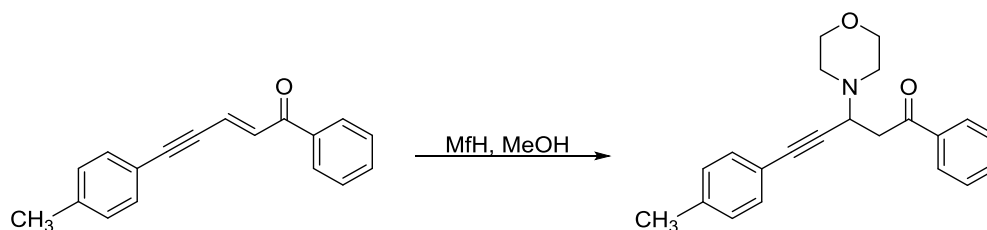


Рисунок 53 – Синтез 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 0°C отображены в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты анализа при 0 °С по рисунку 53

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	310	0,548	28	0,516	0,06017	(1,7±0,03)
2			52	0,480	0,13249	
3			105	0,430	0,24249	
4			213	0,356	0,43134	
5			334	,284	0,65730	
6			490	0,230	0,86821	

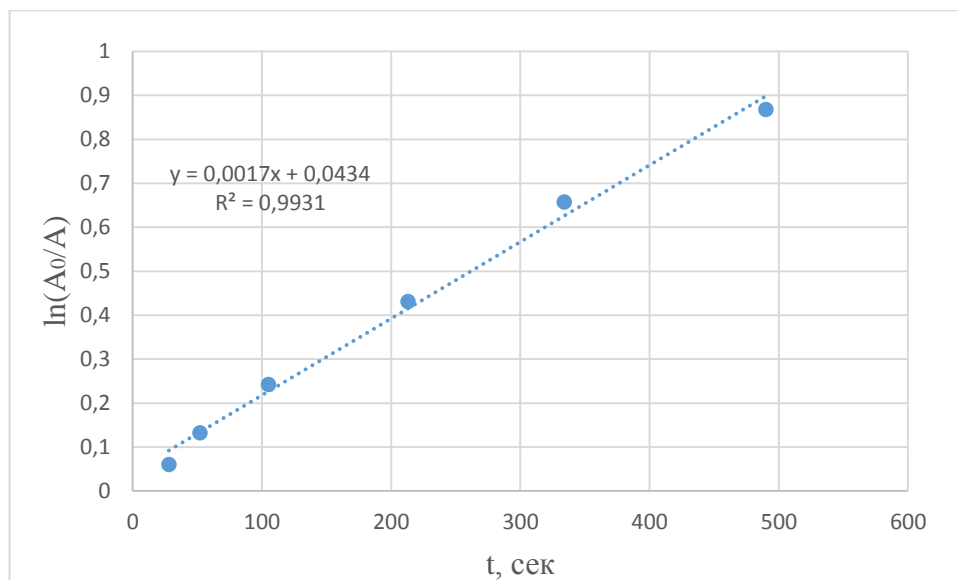


Рисунок 54 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 0°C

Результаты исследования реакции присоединения при 10, 20, 30, 40 $^\circ\text{C}$ представлены в таблицах В.1-В.4 и рисунках В.1-В.4 (Приложение В).

Можно сделать вывод, что при введении метильной группы при тройной связи фенильного кольца в п-положение равновесие наступает на 18 минуте.

3.4 Результаты исследования реакции синтеза 3-морфолинил-5-(4-фторфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она

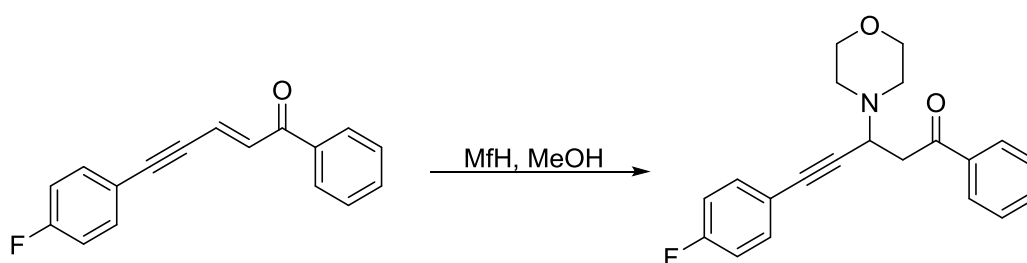


Рисунок 55 – Синтез 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она

Результаты 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 0 °С отображены в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты анализа при 0 °С по рисунку 55

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	355	0,277	20	0,266	0,04052	(2,1±0,04)
2			60	0,239	0,14755	
3			77	0,223	0,21685	
4			248	0,157	0,56777	
5			386	0,123	0,81183	
6			498	0,093	1,09142	

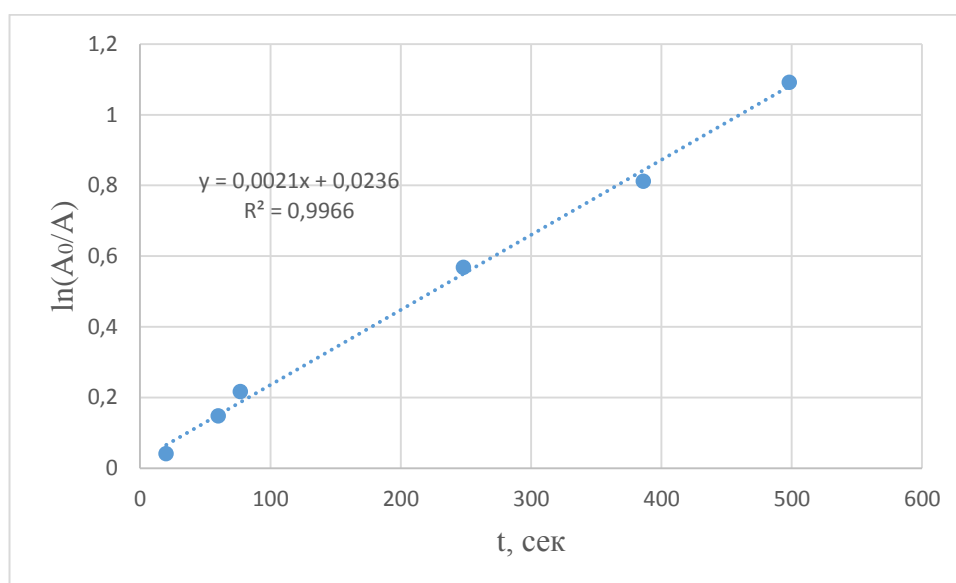


Рисунок 56 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 0 °С

Результаты исследования реакции присоединения при 10, 20, 30, 40 °С представлены в таблицах Г.1-Г.4 и рисунках Г.3-Г.4 (Приложение Г).

Таким образом можно сделать вывод, что при введении фтора при тройной связи фенильного кольца присоединение к 2,4,1-енинону проходит достаточно быстро.

3.5 Результаты исследования реакции синтеза 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она

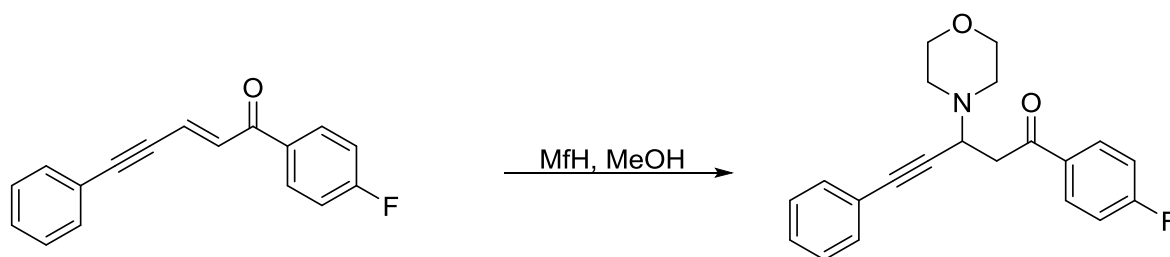


Рисунок 57 – Синтез 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она при 0 °С отображены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты анализа при 0 °С по рисунку 57

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	265	0,386	28	0,362	0,06419	(1,2±0,02)
2			56	0,348	0,10363	
3			82	0,327	0,16588	
4			220	0,281	0,31611	
5			390	0,230	0,51776	

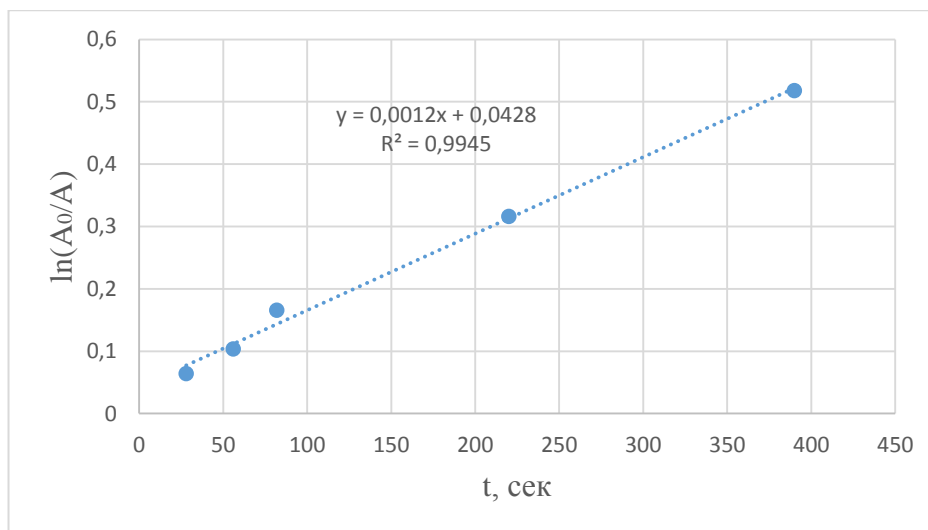


Рисунок 58 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 0 °C

Результаты исследования реакции присоединения при 10, 20, 30, 40 °C представлены в таблицах Д.1-Д.4 и рисунках Д.1-Д.4 (Приложение Д).

Можно сделать вывод, что реакция присоединения к 2,4,1-енинонам идет медленнее при наличии фтора со стороны кето-группы, чем со стороны тройной связи фенильного кольца.

3.6 Результаты исследования реакции синтеза 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она

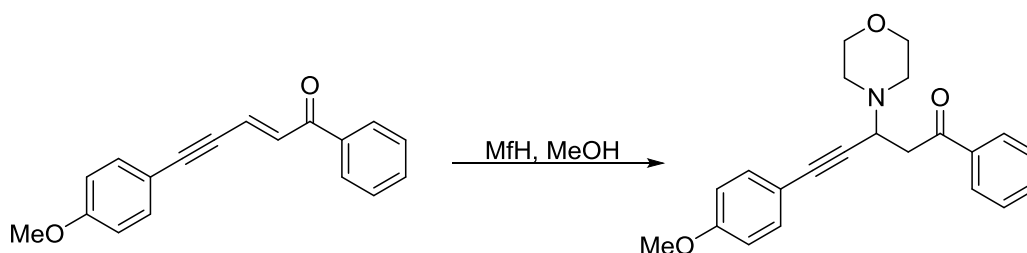


Рисунок 59 – Синтез 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 0 °С отображены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты анализа при 0 °С по рисунку 59

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	330	0,286	34	0,279	0,02478	(1,1±0,02)
2			51	0,270	0,05757	
3			71	0,267	0,06874	
4			110	0,255	0,11473	
5			241	0,216	0,28071	
6			332	0,197	0,37279	
7			510	0,163	0,56224	

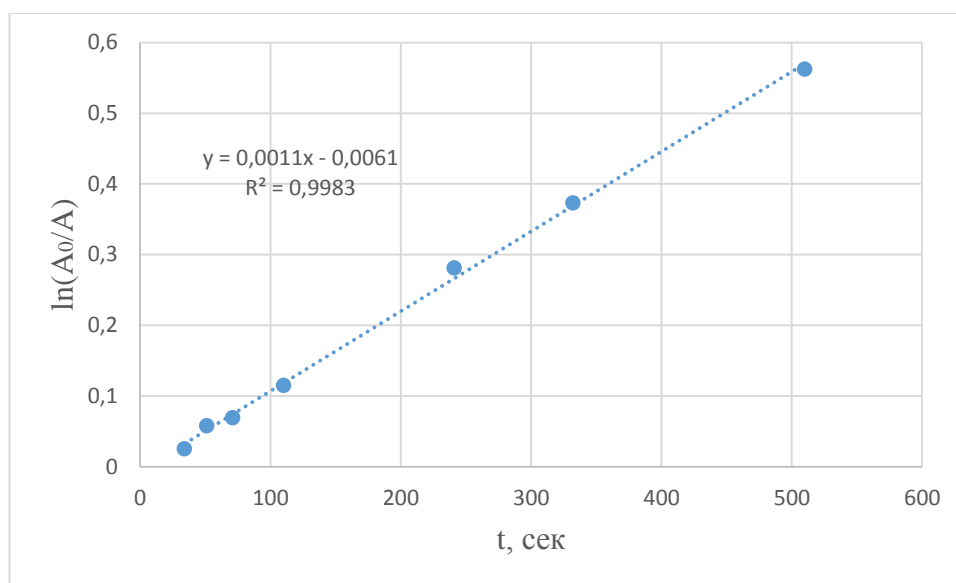


Рисунок 60 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 0 °С

Результаты исследования реакции присоединения при 10, 20, 30, 40 °С представлены в таблицах E.1-E.4 и рисунках E.1-E.4 (Приложение E).

Можно сделать вывод, что реакция 2,3-присоединения при наличии метокси группы фенильного кольца при тройной длится в течении 30 минут.

3.7 Результаты исследования реакции синтеза 3-морфолинил-5-фенил-1- (4,3-диметоксифенил)пент-4-ин-1-она

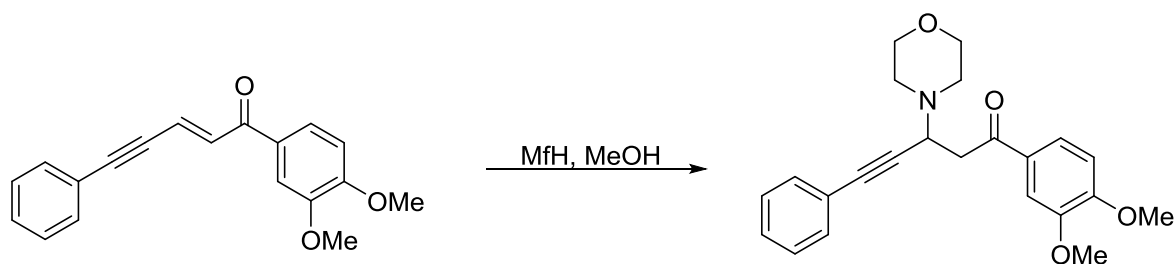


Рисунок 61 – Синтез 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 0 °С отображены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты анализа при 0 °С по рисунку 61

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	360	0,257	180	0,254	0,01174	(0,4±0,01)
2			246	0,252	0,01965	
3			406	0,248	0,03565	
4			537	0,230	0,11099	
5			835	0,193	0,28638	
6			1120	0,172	0,40158	
7			1687	0,143	0,58623	

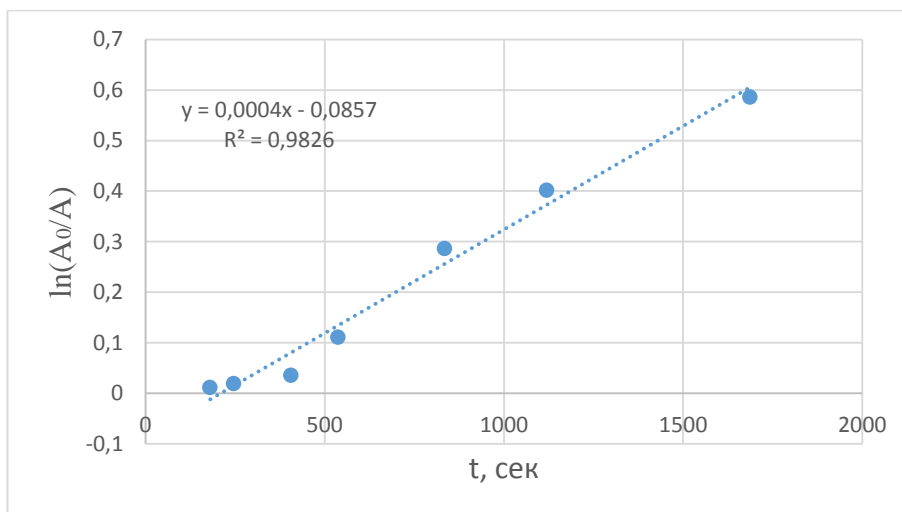


Рисунок 62 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 0 °C

Результаты исследования реакции присоединения при 10, 20, 30, 40 °C представлены в таблицах Ж.1-Ж.4 и рисунках Ж.1-Ж.4 (Приложение Ж).

Таким образом при анализе полученных данных, можно сделать вывод что присоединение к 2,4,1-енинонам при наличии двух групп метокси фенольного кольца со стороны кето-группы начинается на 3 минуте.

3.8 Обобщенные результаты кинетического исследования

В задачи данной работы входило завершение исследования по кинетике присоединения морфолина к ВАК, обладающим различными по природе заместителями со стороны тройной связи.

В целом, эксперимент показал, что реакция получения кинетически контролируемых продуктов идет достаточно быстро, и равновесие достигается уже к 20 минуте.

В таблице 12 представлены все полученные константы скоростей соединений с различными заместителями в результате проведения реакций при различных температурах.

Анализируя результаты, можно сказать, что рост температуры пропорционален росту скорости, температурный коэффициент примерно одинаков для всех исследованных веществ.

Таблица 12 – Константы скоростей для исследуемых соединений

°C	Соединения						
	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$						
	3.1	3.2.	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7
0	(2,6±0,05)	(2,2±0,05)	(1,7±0,03)	(2,1±0,03)	(1,0±0,02)	(1,1±0,02)	(0,4±0,01)
10	(2,6±0,05)	(2,3±0,05)	(2,1±0,04)	(2,6±0,05)	(1,2±0,02)	(1,3±0,03)	(0,5±0,01)
20	(3,2±0,06)	(2,7±0,05)	(2,5±0,05)	(2,7±0,05)	(1,5±0,03)	(1,3±0,03)	(0,5±0,01)
30	(3,7±0,07)	(3,2±0,06)	(2,6±0,05)	(2,7±0,05)	(1,6±0,03)	(1,4±0,03)	(0,5±0,01)
40	(3,9±0,08)	(3,2±0,06)	(2,7±0,05)	(2,8±0,06)	(1,6±0,03)	(1,5±0,03)	(0,6±0,01)
Примечание: все соединения представлены в таблице выше							

Смена заместителей со стороны тройной связи, оказывает не столь существенное влияние на скорость протекания реакции по сравнению с природой заместителя со стороны кето-группы.

Проведенное хроматографическое исследование позволяет утверждать, что в течение первых суток не происходит образование термодинамического продукта.

Полученные результаты легли в основу разработки технологических схем получения продуктов 2,3- и 4,5-присоединения морфолина к винилацетиленовым кетонам.

3.9 Технологическая схема производства

3.9.1 Технологическая схема производства морфолина

Одним из главных составляющих синтеза является морфолин, на рисунке 63 показано образование морфолина.

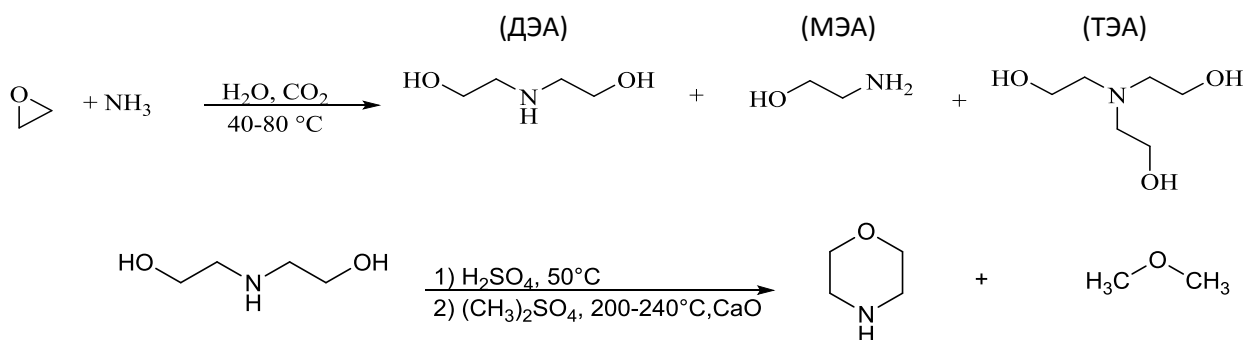


Рисунок 63 – Образование морфолина

Материальный баланс процесса получения ДЭА и морфолина представлен в таблицах 13. 14

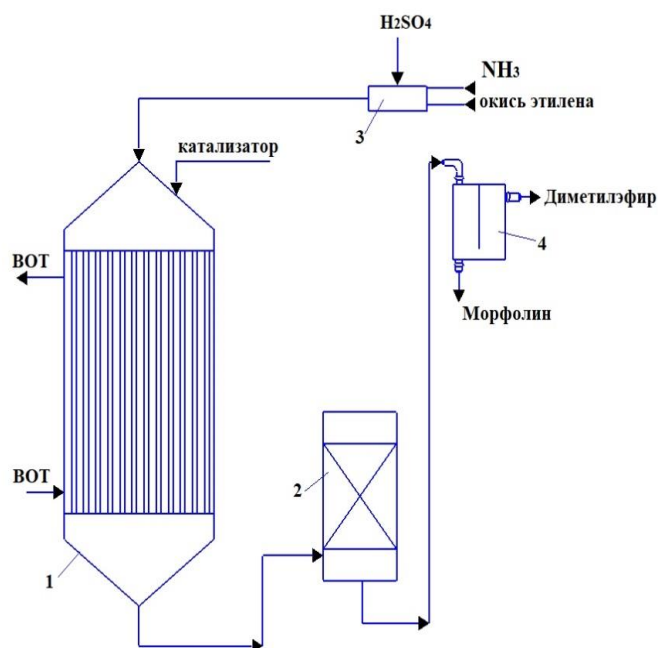
Таблица 13 – Материальный баланс стадии получения ДЭА

Компоненты	Приход		Компоненты	Расход	
	Масса, т	%, масс		Масса, т	%, масс
ОЭ	16,41	86,61	ДЭА	13,27	70,03
NH ₃	2,54	13,39	ТЭА	5,68	29,97
Σ	18,95	100%	Σ	18,95	100%

Таблица 14 – Материальный баланс стадии образования морфолина.

Компоненты	Приход		Компоненты	Расход	
	Масса, т	%,масс		Масса, т	%,масс
ДЭА	13,27	70,03	C ₄ H ₉ NO	10	52,77
ТЭА	5,68	29,97	потери	3,72	19,64
			C ₂ H ₆ O	5,23	27,59
Σ	18,95	100%	Σ	18,95	100%

На основании рассчитанного материального баланса, представленного в таблице 13,14 была предложена технологическая схема (рисунок 64).



1- трубчатый вертикальный аппарат, 2- колонна парциальной конденсации, 3- смеситель, 4- флорентийский сосуд

Рисунок 64 – Технологическая схема производства морфолина

Получения ДЭА осуществляется взаимодействием окиси этилена с водным аммиаком с добавлением H_2SO_4 , который подают в смеситель 3, при 60 °С. Образовавшийся МЭА возвращают в смеситель, проводят рецикл где конверсии ОЭ 60-80 %. На выход реакционная смесь содержит ДЭА, ТЭА. Удельная производительность увеличивается благодаря рециклу МЭА т.к. реакция ОЭ с МЭА достаточно быстрая, по сравнению с другими. Нельзя проводить рециклизацию МЭА в начало т.к. синтез будет неселективный: при взаимодействии окиси этилена с этаноламином получается диэтаноламин, который превращается в ТЭА при высокой концентрации ОЭ.

При введении рециклизуемого МЭА к максимальному значению МЭА в зоне реактора происходит повышение концентрации этаноламина, который вступает в реакцию с ОЭ в результате селективность ДЭА увеличивается. Подготовленная смесь ДЭА, ТЭА поступает в трубчатый вертикальный аппарат 1 с температурой 220-270 °С, осуществляется ввод катализатор CaO и $(CH_3)_2SO_4$. Кожухотрубчатый реактор состоит из корпуса с цилиндрическими трубами, которые снабжены вертикальной прорезью, в реакторе присутствуют патрубки для входа и выхода реакционной массы, внутреннее пространство труб заполнено катализатором.

В технологическом процессе используют поперечные перегородки, в данном случае сегментные. Они используются в межтрубном пространстве для направления движения потока среды поперек теплообменных труб. Для обеспечения поддержания температуры, используют ВОТ-дифениловый эфир (высокотемпературный органический теплоноситель), который циркулирует в межтрубном пространстве.

В кожухотрубчатом реакторе осуществляется синтез морфина при 200-240 °С. Полученный катализат поступает в колонну парциальной конденсации 2, где проходит процесс конденсации, фазовый переход из парообразного состояния в жидкое. Перегретые пары охлаждаются в конденсате.

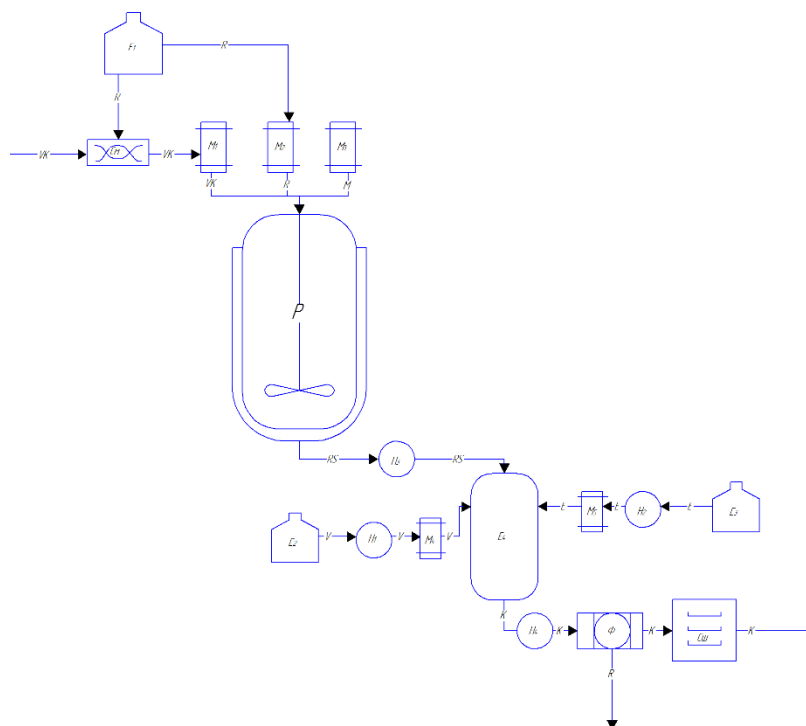
Полученный диметиловый эфир и морфолин поступают в флорентийский сосуд 4, который предназначен для разделения несмешивающихся фаз. Сосуд снабжен вертикальной перегородкой, смесь жидкостей поступает сверху. Жидкость, у которой плотность больше, в данном случае морфолин, спускается вниз, а жидкость с меньшей плотностью – диметиловый эфир огибает перегородку снизу и вытекает через верхнюю трубку.

3.9.2 Технологическая схема производства реакции 2,3 4,5-присоединения

Разработанная технологическая схема 2,3-присоединения для производства большого количества вещества представлена на рисунке 65 и в приложении И. Так как продукты реакции термически нестойкие и даже при низких температурах процесс протекает очень быстро. Метод выпаривания растворителя не подойдет для выделения продукта, поэтому кристаллы необходимо сначала отфильтровать, только затем высушить.

В смесителе (См) смешивают винилацетиленовый кетон и растворитель, который состоит в соотношении 1:2 из этанола и 1,4-диоксана. Растворитель отправляют в мерник (М₁) из емкости (Е₁). Все компоненты: из мерника (М₁) винилацетиленовый кетон, из мерника (М₂) растворитель, из мерника (М₃) раствор морфолина в эквимольном соотношении с кетоном, отправляют в реактор (Р), который состоит из коррозионностойкой стали. Реактор снабжен мешалкой из нержавеющей стали для более равномерного распределения веществ. Рубашка в реакторе применяется для поддержания температуры в пределах 20-25 °С. Синтез осуществляется в течении 4 часов по истечению этого времени насосом (Н₃) реакционная смесь подается в емкость (Е₄), где вода поступает по каплям из мерника (М₄) из емкости (Е₂) при помощи насоса (Н₁), аналитическим сигналом является помутнение раствора. Определённый объём этанола из сборника (Е₃) насосом (Н₂) подается при содействии мерника (М₅). Через 10 часов образуются кристаллы с частотой 98 %, полученный продукт не требует очистки. Насосом (Н₄) кристаллы и

оставшуюся смесь отправляют в фильтр (Ф) для отделения растворителя. Необходимо удалить влагу, поэтому реакцию массу отправляют в сушилку (СШ). Полученный кристаллический продукт поступает на склад. Так как растворитель можно использовать не один раз, его отправляют на регенерацию.



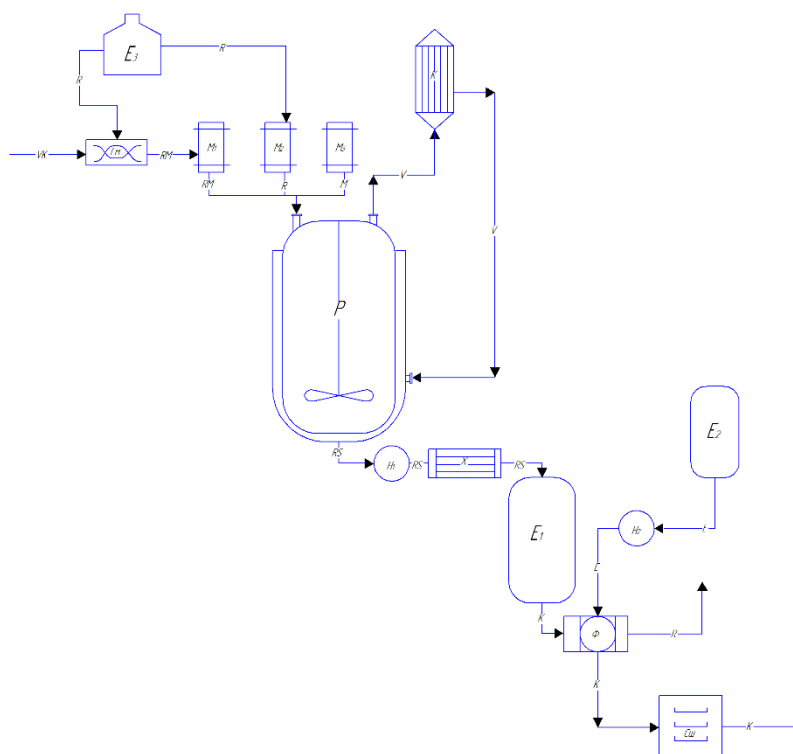
М₁, М₂, М₃, М₄, М₅ – мерники, Р – реактор, Н₁, Н₂, Н₃, Н₄ – насосы, Е₁, Е₂, Е₃, Е₄ – емкости, Сш – сушилка, Ф – фильтр, См - смеситель

Рисунок 65 – Технологическая схема реакции 2,3-присоединения

В приложении К, на рисунке 66 показана технологическая схема для реакции 4,5- присоединения. Полученные продукты в отличии от реакции 2,3-присоединения термически и термодинамически устойчивы. Синтез необходимо проводить при высоких температурах (80°С), реакция протекает достаточно долго.

В смесители (См) смешивают винилацетиленовый кетон и растворитель, который состоит из 95-% этилового спирта из емкости (Е₃), реакцион-

ную массу отправляют в мерник (M_1). Поступление компонентов в реактор (P) происходит идентично как в 2,3-присоединии, но морфолин находится в 20%-ном избытке к кетону. Стенки реактора состоят из нержавеющей стали, так же, как и мешалка, предназначенная для равномерного распределения компонентов. При помощи наличия у реактора рубашки реакцию смесь нужно кипятить 10 часов. Конденсатор (K) предназначен для конденсации паров, которые образуются при кипячении. Смесь подается насосом (H_1) и проходит через холодильник (X). Перед тем как поступить в емкость (E_1) смесь необходимо охладить до комнатной температуры, результате образуются кристаллы, которые затем проходят через фильтр (Φ), куда подается этиловый спирт из емкости (E_2) при помощи насоса (H_2). Удаление влаги из кристаллов осуществляется в сушилке ($СШ$), полученный продукт отправляют на склад, а растворитель отправляют на регенерацию.



M_1, M_2, M_3 , – мерники, P – реактор, H_1, H_2 , – насосы, E_1, E_2, E_3 ,– емкости, X – холодильник, K – конденсатор, $СШ$ – сушилка, Φ – фильтр, $См$ - смеситель

Рисунок 66 – Технологическая схема реакции 4,5-присоединения

3.10 Материальный баланс получения винилацетиленового кетона

Материальный баланс представлен для получения 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он. Данный расчет ведем на 1 т получаемого продукта.

В реакцию (рисунок 62) вступает 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он, морфолин и растворитель (этанол, 1,4-диоксан).

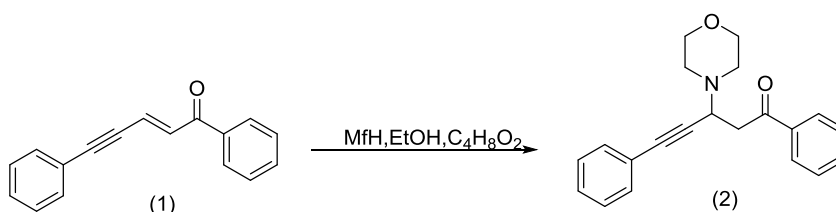


Рисунок 67 – Реакция 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он с морфолином

Растворитель не участвует в процессе получения продукта, соответственно не расходуется в ходе реакции. Степень превращения винилацетиленового кетона в 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он 89 %.

Количество винилацетиленового кетона необходимого на получение 1 т продукта

$$m_{(1)} = m_{(2)} \cdot \frac{M_{(1)}}{M_{(2)}} \quad (2)$$

где $m_{(2)}$ – масса морфолина, которую необходимо получить, кг;

$M_{(1)}$ – молекулярная масса 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она, $\frac{\text{кг}}{\text{кмоль}}$;

$M_{(2)}$ – молекулярная масса 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она, $\frac{\text{кг}}{\text{кмоль}}$.

$$m_{(1)} = 1000 \text{ кг} \cdot \frac{232,19 \frac{\text{кг}}{\text{кмоль}}}{319,24 \frac{\text{кг}}{\text{кмоль}}} = 727,32 \text{ кг}.$$

Количество винилацетиленового кетона с учетом степени превращения 89 %:

$$m_{(1.1)} = \frac{m_{(1)}}{0,89}, \quad (3)$$

$$m_{(1.1)} = \frac{727,32 \text{ кг}}{0,89} = 817,21 \text{ кг}.$$

Количество непрореагировавшего винилацетиленового кетона:

$$m_{\text{непрореаг.1}} = m_{(1.1)} - m_{(1)}, \quad (4)$$

$$m_{\text{непрореаг.1}} = 817,21 \text{ кг} - 727,32 \text{ кг} = 89,99 \text{ кг}.$$

Количество морфолина необходимого на получение 1 т продукта:

$$m_{(\text{MfH})} = m_{(2)} \cdot \frac{M_{(\text{MfH})}}{M_{(2)}}. \quad (5)$$

где $M_{(\text{MfH})}$ – молекулярная масса морфолина, $\frac{\text{кг}}{\text{кмоль}}$.

$$m_{(MfH)} = 1000 \text{ кг} \cdot \frac{87,1 \frac{\text{КГ}}{\text{КМОЛЬ}}}{319,24 \frac{\text{КГ}}{\text{КМОЛЬ}}} = 272,84 \text{ кг.}$$

Количество морфолина с учетом степени превращения 89 %:

$$m_{(2.1)} = \frac{m_{(MfH)}}{0,89}, \quad (6)$$

$$m_{(2.1)} = \frac{272,84 \text{ кг}}{0,89} = 306,62 \text{ кг.}$$

Количество непрореагировавшего винилацетилового кетона:

$$m_{\text{непрореаг.2}} = m_{(2.1)} - m_{(2)}, \quad (7)$$

$$m_{\text{непрореаг.2}} = 306,62 \text{ кг} - 272,84 \text{ кг} = 33,78 \text{ кг.}$$

Количество растворителя на получение 1 т продукта:

– этанол

$$m_{(\text{EtOH})} = m_{(2)} \cdot \frac{M_{(\text{EtOH})}}{M_{(2)}}. \quad (8)$$

где $M_{(\text{EtOH})}$ – молекулярная масса этилового спирта, $\frac{\text{КГ}}{\text{КМОЛЬ}}$.

$$m_{(\text{EtOH})} = 1000 \text{ кг} \cdot \frac{46,07 \frac{\text{КГ}}{\text{КМОЛЬ}}}{319,24 \frac{\text{КГ}}{\text{КМОЛЬ}}} = 144,31 \text{ кг.}$$

С учетом 89 % выходом:

$$m_{(EtOH)} = \frac{m_{(EtOH)}}{0,89}, \quad (9)$$

$$m_{(EtOH)} = \frac{144,31 \text{ кг}}{0,89} = 162,15 \text{ кг.}$$

– 1,4-диоксан

$$m_{(C_4H_8O_2)} = m_{(1)} \cdot \frac{M_{(C_4H_8O_2)}}{M_{(2)}}. \quad (10)$$

где $M_{(C_4H_8O_2)}$ – молекулярная масса 1,4-диоксана, $\frac{\text{кг}}{\text{кмоль}}$;

$$m_{(C_4H_8O_2)} = 1000 \text{ кг} \cdot \frac{88,11 \frac{\text{кг}}{\text{кмоль}}}{319,24 \frac{\text{кг}}{\text{кмоль}}} = 276,0 \text{ кг.}$$

С учетом 89 % выходом:

$$m_{(C_4H_8O_2)} = \frac{m_{(C_4H_8O_2)}}{0,89}, \quad (11)$$

$$m_{(C_4H_8O_2)} = \frac{276,0 \text{ кг}}{0,89} = 310,11 \text{ кг.}$$

Результаты материального баланса занесли в таблицу 15.

Таблица 15 – Материальный баланс получения 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она

Приход			Расход		
Компонент	м,кг	ω,%	Компонент	м,кг	ω,%
1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он	817,21	51	3-морфолинил-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он	1000	61
Морфолин	306,56	19	1,5-дифенилпент-2-ен-	89,99	6

			4-ин-1-он		
Растворитель (этанол, 1,4-диоксан)	472,26	30	Морфолин	33,78	2
			Растворитель (этанол, 1,4-диоксан)	472,26	30
Итого:	1596,03	100	Итого:	1596,03	100

Для получения 3- морфолинил-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она необходимо 472, 26 кграстворителя и 306,56 кг морфолина.

3.11 Расчет теплового баланса

Результаты материального баланса и термодинамические свойства занесли в таблицу 16.

Таблица 16 – Данные материального баланса и термодинамические свойства

Компонент	G,кмоль/ч	ΔH_{298} кДж/моль	$C_p = f(T)$		
			a	$b * 10^3$	$c * 10^6$
Приход					
$C_{17}H_{12}O_3$	3,5	-612,4	10,39	111,2	-35,0
C_4H_9NO	3,5	-524,9	5,56	243,5	-151,9
Расход					
$C_{21}H_{21}NO_2$	3,1	-680,3	47,6	260,8	-120,56

$$Q_{вх} + Q_{реак} + Q_{нагр} = Q_{вых} + Q'_{C_{17}H_{12}O_3} + Q'_{MfH} + Q_{пот}. \quad (12)$$

где $Q_{вх}$ – количество тепла, которое должно поступить в реактор;

$Q_{реак}$ – количество тепла, которое выделилось в ходе реакции;

$Q_{нагр}$ – которое необходимо на нагрев;

$Q_{вых}$ – количество тепла, которое выходит из реактора;

$Q'_{C_{17}H_{12}O_3}$ – количество тепла, непрореагировавшего 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он;

Q'_{MfH} – количество тепла, непрореагировавшего морфолина;

$Q_{пот}$ – количество потери тепла.

1. Количество тепла на входе в реактор:

$$Q_{вх} = \sum Q_i = Q_{C_{17H_{12}O_3}} + Q_{MfH}. \quad (13)$$

где $Q_{C_{17H_{12}O_3}}$ – количество тепла на входе 5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она;

Q_{MfH} – количество тепланы входе морфолина.

$$Q_i = G_i \cdot C_{p_i} \cdot T_i. \quad (14)$$

где G_i – производительность вещества, $\frac{\text{кмоль}}{\text{ч}}$;

C_{p_i} – теплоемкость вещества, $\frac{\text{Дж} \cdot \text{кг}}{\text{К}}$;

T_i – температура на входе, К.

$$C_p = a + bT_i + c \cdot T_i^2. \quad (15)$$

где a, b, c – термодинамические коэффициенты.

$$C_{C_{17H_{12}O_3}} = 10,39 + 111,2 \cdot 10^{-3} \cdot 298 - 35 \cdot 10^{-6} \cdot 298^2 = 40,43 \frac{\text{кДж}}{\text{моль} \cdot \text{К}}$$

$$Q_{C_{17H_{12}O_3}} = 3,5 \cdot 40,43 \cdot 298 = 42168,49 \text{ кДж},$$

$$C_{MfH} = 5,56 + 243,5 \cdot 10^{-3} \cdot 298 - 151,9 \cdot 10^{-6} \cdot 298^2 = 64,63 \frac{\text{кДж}}{\text{моль} \cdot \text{К}}$$

$$Q_{MfH} = 3,5 \cdot 64,63 \cdot 298 = 67409,09 \text{ кДж},$$

$$Q_{\text{вх}} = 42168,49 + 67409,09 = 109577,58 \text{ кДж.}$$

2. Количество тепла, которое выделяется или поглощается в результате реакции:

$$Q_{\text{реак}} = -\Delta H_{T_i} \cdot G_{\text{смеси}}, \quad (16)$$

где H_{T_i} – энтальпия вещества при данной температуре, $\frac{\text{кДж}}{\text{моль}}$;

$$\Delta H_{298} = H_{C_{21}H_{21}NO_2} - (H_{C_{17}H_{12}O_3} + H_{C_4H_9NO}), \quad (17)$$

$$\Delta H_{298} = -4576 \frac{\text{кДж}}{\text{моль}}, \text{ реакция экзотерическая,}$$

$$Q_{\text{реак}} = 457 \cdot 3,1 = 1416,7 \text{ кДж}$$

3. Количество тепла, непрореагировавшего 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он:

$$C_{C_{17}H_{12}O_3} = 10,39 + 111,2 \cdot 10^{-3} \cdot 303 - 35,0 \cdot 10^{-6} \cdot 303^2 = 40,87,$$

$$Q_{C_{17}H_{12}O_3} = 3,5 \cdot 40,87 \cdot 303 = 43342,64 \text{ кДж,}$$

$$Q'_{C_{17}H_{12}O_3} = 43342,64 - 42168,49 = 1174,15 \text{ кДж.}$$

4. Количество тепла, непрореагировавшего морфолина:

$$C_{MfH} = 5,56 + 243,5 \cdot 10^{-3} \cdot 303 - 151,9 \cdot 10^{-6} \cdot 303^2 = 65,4 \text{ кДж,}$$

$$Q_{MfH} = 3,5 \cdot 65,4 \cdot 303 = 69356,7 \text{ кДж,}$$

$$Q'_{MfH} = 69356,7 - 67409,09 = 1947,91 \text{ Дж.}$$

5. Количество тепла необходимое на нагрев реактора:

При 298 К

$$Q_{(C_{17}H_{12}O_3 + MfH)} = (C_{C_{17}H_{12}O_3} + C_{MfH}) \cdot (G_{C_{17}H_{12}O_3} + G_{MfH}) \cdot 298, \quad (18)$$

$$Q_{(C_{17}H_{12}O_3 + MfH)} = (40,43 + 64,63) \cdot (3,5 + 3,5) \cdot 298 = 219155,16 \text{ кДж.}$$

При 303 К

$$Q_{(C_{17}H_{12}O_3 + MfH)} = (C_{C_{17}H_{12}O_3} + C_{MfH}) \cdot (G_{C_{17}H_{12}O_3} + G_{MfH}) \cdot 303, \quad (19)$$

$$Q_{(C_{17}H_{12}O_3 + MfH)} = (40,87 + 65,4) \cdot (3,5 + 3,5) \cdot 303 = 225398,6 \text{ кДж,}$$

$$Q_{\text{нагрев}} = Q_{(C_{17}H_{12}O_3 + MfH)} - Q_{C_{17}H_{12}O_3} - Q_{MfH}, \quad (20)$$

$$Q_{\text{нагрев}} = 225398,67 - 219155,16 = = 2587,62 \text{ кДж.}$$

6. Количество тепла, которое выходит из реактора вместе с продуктами процесса:

$$Q_{\text{вых}} = Q_{C_{21}H_{21}NO_2}. \quad (21)$$

Для 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он

$$\begin{aligned} C_{P_{C_{21}H_{21}NO_2}} &= 47,6 + 260,8 \cdot 10^{-3} \cdot 303 - 120,0 \cdot 10^{-6} \cdot 303^2 = \\ &= 118,63 \frac{\text{кДж}}{\text{моль} \cdot \text{К}}, \end{aligned}$$

$$Q_{C_2H_2NO_2} = 3,1 \cdot 115,6 \cdot 303 = 108583,08 \text{ кДж},$$

$$Q_{\text{ВЫХ}} = Q_{C_2H_2NO_2}, \quad (22)$$

$$Q_{\text{ВЫХ}} = 108583,08 \text{ кДж}.$$

Результаты энергетического баланса занесли в таблицу 17.

Таблица 17 – Энергетический баланс. Тепловой баланс

Приход				Расход			
Тепловой поток	кДж	кВт	%	Тепловой поток	кДж	кВт	%
$Q_{\text{ВХ}}$	109577,58	30,44	96,5	$Q_{\text{ВЫХ}}$	108583,08	30,16	95,6
$Q_{\text{реак}}$	1416,7	0,39	1,2	$Q'_{C_{17}H_{12}O_3}$	1174,15	0,33	1,1
$Q_{\text{нагрев}}$	2587,62	0,72	2,3	Q'_{MfH}	1947,91	0,54	1,7
				$Q_{\text{пот}}$	1876,76	0,52	1,6
Итого:	113581,9	31,55	100		113581,9	31,55	100

3.12 Расчет реактора

Предварительный расчет:

1. Рабочий объем полимеризатора: исправить формулу

$$V_{\text{раб}} = \frac{M \cdot \tau}{\rho_p \cdot C_M \cdot k_{M,K}}. \quad (23)$$

где M - производительность продукта, кг/сек;

τ - время проведения технологического процесса, сек;

ρ_p - плотность реакционной среды, кг/м³;

C_m - концентрация в исходном реагенте, масс.дол;

$k_{м.к}$ - степень превращения на выходе.

$$V_{\text{раб}} = \frac{0,07 \cdot 14400}{1051 \cdot 0,91} = 1,07 \text{ м}^3.$$

2. Поток теплоты, который выделяется при реакции:

$$\Phi_p = Q_{\text{реакц}} \quad (24)$$

где $Q_{\text{реакц}}$ – количество тепла, которое выделяется при реакции.

$$\Phi_p = 37 \text{ кВт.}$$

где r_p - удельная теплоты реакции, Дж/кг;

$k_{м.н}$ - степень превращения на входе.

3. Тепловой поток, который расходуется на нагрев исходных реагентов:

$$\Phi_3 = Q_{\text{нагрев}} \quad (25)$$

где $Q_{\text{нагрев}}$ – количества тепла необходимое на нагрев.

$$\Phi_3 = 0,72 \text{ кВт.}$$

4. Мощность, необходимая на перемешивание:

$$N' = 0,2 \cdot \Phi_p \quad (26)$$

$$N' = 0,2 \cdot 37 = 7,4 \text{ кВт.}$$

5. Поток тепла, который отводится через теплопередающие поверхности:

$$\Phi'_0 = \Phi_P - \Phi_3 + N', \quad (27)$$

$$\Phi'_0 = 37 - 0,72 + 7,4 = 43,68 \text{ кВт.}$$

6. Условный коэффициент:

$$\psi = \frac{\Phi'_0}{[V_{\text{п}} \cdot (t_{\text{п}} - t_x)]} \quad (28)$$

где $V_{\text{п}}$ – рабочий объем, принимаем $1,5 \text{ м}^3$;

t_x – температура хладагента, °С

$t_{\text{п}}$ – температура при которой протекает реакция, °С.

$$\psi = \frac{43,68}{1,5 \cdot (30 - 28)} = 14,56 \frac{\text{Вт}}{\text{м}^3 \cdot \text{К}}$$

7. Выбор полимеризатора:

Условный коэффициент $\psi < 900$, следовательно нам подходит полимеризатор с перемешивающим устройством (мешалка).

Уточненный расчет:

8. Количество полимеризаторов:

$$z_{\text{п}} = 1.$$

9. Объем полимеризатора:

$$V_{\Pi} = \frac{V_{\text{раб}}}{z_{\Pi}}, \quad (29)$$

$$V_{\Pi} = 1,07 \text{ м}^3.$$

10. Внутренний диаметр аппарата:

$$D = \left(\frac{0,8}{1,1}\right) \cdot \sqrt[3]{V_{\Pi}}, \quad (30)$$

$$D = \left(\frac{0,8}{1,1}\right) \cdot \sqrt[3]{1,07} = 0,74 \text{ м.}$$

11. Диаметр пропеллерной мешалки находим в РТМ 37-68 (ГОСТ 20680-75):

$$d_{\Pi} = 0,63 \text{ м.}$$

12. Радиус аппарата:

$$R_{\Pi} = \frac{d}{2}, \quad (31)$$

$$R_{\Pi} = \frac{0,63}{2} = 0,315 \text{ м.}$$

13. Высота аппарата:

$$H_{\Pi} = \frac{V_{\Pi}}{\pi \cdot R_{\Pi}^2}, \quad (32)$$

$$H_{\Pi} = \frac{1,07}{3,14 \cdot 0,315^2} = 3,5 \text{ м.}$$

14. Наружняя поверхность:

$$S_{\Pi} = F = 2 \cdot \pi \cdot R_{\Pi} \cdot H_{\Pi}, \quad (33)$$

$$S_{\Pi} = 2 \cdot 3,14 \cdot 0,37 \cdot 2,5 = 5,8 \text{ м}^2.$$

15. Скорость гомогенизации: $\tau_T = 8400 \text{ с}$.

16. Частота вращения: $n = 0,5 \text{ с}^{-1}$.

17. Теплота, отводимая через теплопередающие поверхности:

$$\Phi_0 = \frac{\Phi'_0}{z_{\Pi}}, \quad (34)$$

$$\Phi_0 = \frac{43,68}{1} = 43,68 \text{ кВт.}$$

18. Критерий Рейнольдса:

$$Re_{\Pi} = \frac{\rho_p \cdot n \cdot d^2}{\mu_p}. \quad (35)$$

где μ_p - кинематическая вязкость среды, Па·с.

$$Re_{\Pi} = \frac{1051 \cdot 0,5 \cdot 0,74^2}{0,00087} = 330762.$$

19. Критерий Прандтля:

$$Pr = \frac{c_p \cdot \mu_p}{\lambda_p}. \quad (36)$$

где λ_p – коэффициент теплопроводности реакционной среды, Вт/м* сек;
 c_p – теплоемкость реакционной среды, $\frac{\text{Дж}\cdot\text{кг}}{\text{К}}$.

$$Pr = \frac{106,27 \cdot 0,00087}{0,145} = 0,64.$$

20. Критерий Грасгофа:

$$Gr = \frac{g \cdot d^2 \cdot \beta \cdot \Delta t}{\nu_p^2}. \quad (37)$$

где β – коэффициент объемного расширения;
 ν_p^2 – кинематическая вязкость реакционной среды, м²/с.

$$Gr = \frac{9,8 \cdot 0,63^2 \cdot 0,001206 \cdot (30 - 25)}{0,00000105^2} = 2,1 \cdot 10^{10}.$$

21. Коэффициент теплоотдачи от хладагента к эксплуатационной поверхности:

Критерий Нульсетта:

$$Nu = 0,021 \cdot Re_{\Pi}^{0,8} \cdot Pr^{0,43}, \quad (38)$$

$$Nu = 0,021 \cdot 330762^{0,8} \cdot 0,64^{0,43} = 453,85,$$

$$\alpha_1 = \frac{Nu \cdot \lambda_x}{d}. \quad (39)$$

где λ_x – коэффициент теплопроводности хладагента.

$$\alpha_1 = \frac{453,85 \cdot 0,087}{0,74} = 53,36.$$

22. Коэффициент теплоотдачи от реакционной среды к поверхности:
Коэффициент динамической вязкости:

$$\mu=0,0008 \text{ Па}\cdot\text{с}.$$

Расстояние между мешалкой и стенкой полимеризатора:

$$\delta=0,11.$$

Критерий Нуссельта:

$$Nu = 0,19 \cdot Pr^{0,4} \cdot Re_{\Pi}^{0,65} \cdot Z_{\Pi}^{0,3} \cdot \left(\frac{\mu_p}{\mu}\right) \cdot \left(\frac{\delta}{d}\right), \quad (40)$$

$$Nu = 0,19 \cdot 0,64^{0,4} \cdot 330762^{0,65} \cdot 1^{0,3} \cdot \left(\frac{0,00087}{0,0008}\right)^{0,14} \cdot \left(\frac{0,11}{0,74}\right)^{-0,3} = 1104,11,$$

$$\alpha_2 = \frac{Nu \cdot \lambda_p}{d}, \quad (41)$$

$$\alpha_2 = \frac{1104,11 \cdot 0,145}{0,74} = 216,34.$$

23. Температура внутренней стенки полимеризатора:

$$t_{ст} = t_x + \frac{\Phi_0}{F} \cdot \left[\frac{1}{\alpha_1} + \frac{1}{\alpha_2} + \frac{1}{R_3} \right]. \quad (42)$$

где R_3 - тепловая проводимость загрязненного слоя.

$$t_{\text{ст}} = 27 + \frac{43,68}{5,8} \cdot \left[\left(\frac{1}{53,36} + \frac{1}{216,34} + \frac{1}{2900} \right) \right] = 27,17 \text{ } ^\circ\text{C}.$$

24. Коэффициент теплопередачи:

$$K_{\tau} = \frac{1}{\left[\frac{1}{\alpha_1} + \frac{1}{\alpha_2} + \frac{1}{R_3} \right]}, \quad (43)$$

$$K_{\tau} = \frac{1}{\left[\frac{1}{53,36} + \frac{1}{216,34} + \frac{1}{2900} \right]} = 44,76 \frac{\text{кВт}}{\text{м}} \cdot \text{К}.$$

25. Мощность (Критерий Эйлера):

$$Eu = \frac{N}{9,8 \cdot \mu_p \cdot d^2}, \quad (44)$$

$$Eu = \frac{0,2}{9,8 \cdot 0,00084 \cdot 0,63^2} = 66,7.$$

26. Мощность необходимая для перемешивания:

$$N_{\Pi} = Eu \cdot \rho_p \cdot n^3 \cdot d^5, \quad (45)$$

$$N_{\Pi} = 66,7 \cdot 1051 \cdot 0,5^3 \cdot 0,63^5 = 869,65 \text{ Вт}.$$

Реактор синтеза присоединения морфрина к ВАК представлен в приложении Л.

Выводы по разделу 3

2,3- присоединение морфолина к 2,4,1- енинонам протекает достаточно быстро, с низкой энергией активацией. При анализе зависимости изменения концентрации реагента от времени равновесие устанавливается через малое количество времени. Продукты реакции 2,3-присоединения неустойчивы, кинетически контролируемые.

В результате проведения эксперимента были получены константы скоростей соединений. Значения возрастают с увеличением температуры проведения синтеза. Были предложены технологические схемы для 2,3-,4,5-присоединения и произведен расчет реактора необходимого для данного производства. При разработке технологических схем, было учтено что при реакции 2,3-присоединения синтез идет при низких температурах, при реакции 4,5-присоединении наоборот при высоких температурах и длительное время проведение.

Параметры реактора для синтеза морфолинпроизводных ВАК были рассчитаны на 1 т продукта. В результате аппарате диаметр составляет 0,74 метра, диаметр мешалки 0,63 м, высота реактора 2,5 метра. Мощность необходимая для перемешивания составила 869,65 Вт;

Заключение

1. В работе проанализированы литературные источники, содержащие информацию по строению и химическим свойствам енинонов, методам исследования кинетики реакции и расчету технологических схем и реакторов синтеза.

2. Получены кинетические данные для ряда соединений, не изученных ранее, отличающихся заместителями со стороны тройной связи. Можно сделать вывод, что смена заместителей со стороны тройной связи, оказывает не столь существенное влияние на скорость протекания реакции по сравнению с природой заместителя со стороны кето-группы. Проведенное хроматографическое исследование позволяет утверждать, что в течение первых суток не происходит образование термодинамического продукта.

3. Произведен расчет материального и теплового баланса реакции получения морфолина. В результате выход морфолина составляет 91%, для получения 10 т в год необходимо 13,27 т ДЭА. Для получения ДЭА необходимо: 9,87 т окиси этилена и 1.27 т аммиака.

4. Представлены схемы 2,3- и 4,5-присоединения морфолина к винилацетиленовым кетонам. Различие технологических схем заключается в том, что 2,3-присоединение морфолина к 2,4,1-енинонам протекает быстро даже при низких температурах, является кинетически контролируемым. Целевой продукт разрушается при высоких температурах. 4,5-Присоединение морфолина к 2,4,1-енинонам термодинамически контролируемо, но протекает медленно. Такой процесс требует высоких температур и длительного времени.

5. Рассчитан реактор синтеза морфолинпроизводных ВАК. Параметры реакторы были рассчитаны на 1 т продукта, результате в получившемся аппарате диаметр составляет 0,74 метра, диаметр мешалки 0,63 м, высота реактора 2,5 метра. Мощность необходимая для перемешивания составила 869,65 Вт;

Список используемой литературы

1. Бондарев Г. Н., Петров А. А. Закономерности в реакциях присоединения // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 4. – №. 1-6. – С. 32.
2. Голованов А. А. и др. Синтез 5-амино-1, 5-диарилпента-2, 4-диен-1-онов // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50. – №. 7. – С. 963-967.
3. ГОСТ 19433-88 «Морфолин»
4. Коршунов С.П. AdN - реакции ненасыщенных кетонов: Дисс. канд. хим. наук.: 1997 / Коршунов Сергей Павлович; - Нижний новгород, 1997. – С. 14.
5. Коршунов С.П. AdN-реакции ненасыщенных кетонов: Дис. в виде научного доклада докт. хим. наук. – Тольятти. – 1997. – С.72
6. Красная Ж. А. Расщепление ацетиленовых β -алкоксикетонов вторичными аминами / Ж. А. Красная, С. С. Юфит, В. Ф. Кучеров // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 2010. – Т. 18. – № 2. – С. 411–416.
7. Михайлова Т.А. Никущенко Н.Т. Нагрдских, М.И. Потехин В.В. Луговской С.А. Лаврентьев, И.А. Способы получения этаноламинов, 2011. -606 с.
8. Никитин В. А. Спектрофотометр // Физическая энциклопедия / Гл. ред. А. М. Прохоров. — М.: Большая Российская энциклопедия, 2009. — Т. 4. — С. 626. — 704 с
35. Николаенко Ю.А. Попов, А.В. Царенко, С.В. Новикова, С.Л., Сивкова Р.И. Способ совместного получения морфолина и диметилового эфира, 2013. -78 с. 825486
9. Один И. С. и др. Синтез и ацилирование 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4, 5-дигидро-1Н-пиразолов // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – №. 11. – С. 1818-1820.
10. Сильверсмит Ф., Органическая химия: современные термины и их происхождение. Elsevier Science. п. 313. ISBN 978-1483145235, 2013

11. Утехина Н.В. Коржова В. М. Казанцева, Ю.Н. Суров В.Д. Орлов, С.П. Коршунов. 1,5-Диарил-1-пентен-4-ин-3-оны// Журн. Орган. Химии. – 2007. – № 3. – С. 692 – 698
12. Утехина Н.В. Свойства, реакционная способность и биологическая активность ацетиленовых и винилацетиленовых кетонов: Дис кан. хим. наук. Тольятти, –2014. – С.135
13. Assaf G. Cansell, G. Critcher, D. Field, S. Hayes, S. Mathew, S. Pettman A. Tetrahedron Lett, 2010. -51.
14. Babudri. B, V. Fiandanese, G. Marchese, A. Punzi Novel synthetic approach to (S)-coriolic acid / // Tetrahedron Lett. – 2000. – V. 56. – No. 2. – P. 327–331
15. Brabandt W. Vanwalleghem, M. D'hooghe, M. De Kimpe, N. J. Org. Chem, 2006. -71 с
16. Casey C. P. Furan forming reactions of cis-2-alken-4-yn-1-ones // J. Org. Chem. – 2005. – V. 70. – No. 7. – P. 2576–2581
17. Chinta B. S. Stereoselective, cascade synthesis of trans-enynes through coupling-isomerization reaction / B. S. Chinta, B. Baire // J. Org. Chem. – 2015. – V. 80. – No. 20. – P. 10208–10217
18. Cornelissen L. A new stereocontrolled synthetic route to (–)-echinosporin from d-glucose via Padwa allenylsulfone [3+2]-anionic cycloadditive elimination / L. Cornelissen, M. Lefrancq, O. Riant // Org. Lett. – 2014. – V. 14. – No. 12. – P. 3024–3027.
19. Eriksson T. Iliefski, M. Nilsson, T. J. Olsson Iodotrimethylsilane-promoted 1,4-addition of copper acetylides to α,β -unsaturated ketones and aldehydes // J. Org. Chem. – 2012. – V. 62. – No. 1. – P. 182–187.
20. Gao Z. Construction of β to carbonyl stereogenic centres by asymmetric 1,4-addition of alkylzirconocenes to dienones and ynenones / Z. Gao, S. P. Fletcher // Chem. Commun. – 2018. – V. 54. – No. 29. – P. 3601–3604.

21. Golovanov A. A. et al. Nucleophilic sulfanylation of 1, 5-disubstituted pent-2-en-4-yn-1-ones // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2014. – T. 50. – №. 1. – C. 13-20.
22. Hack, P. Chauhan, K. Deckers et al. Combining silver catalysis and organocatalysis: a sequential Michael addition/hydroalkoxylation one-pot approach to annulated coumarins // Org. Lett. – 2014. – V. 16. – No. 19. – P. 5188–5191.
23. Hamal K. B. Synthesis of 2-alkynyl-1,4-cyclohexadienes via a Diels–Alder reaction of conjugated 2,4-diyones / K. B. Hamal, R. Bam, W. A. Chali-foux // Synlett – 2016. – V. 27. – No.14. – P. 2161– 2166.
24. Hoshi M. One-pot synthesis of conjugated (E)-enynones via two types of cross-coupling reaction / M. Hoshi, H. Yamazaki, M. Okimoto // Synlett – 2010. – V. 2013. – No. 16. – P. 2461–2464.
25. Karton. Y., J. Jiang, X. Ji, N. Melman et al. Synthesis and biological activities of flavonoid derivatives as A3 adenosine receptor antagonists // J. Med. Chem. – 2015. – V. 39. – No. 12. – P. 2293–2301.
26. Krause N. Synthesis of allenes by 1,6-addition of organocuprates to polarized enynes / N. Krause // Chem. Ber. – 2013. – V. 123. – No. 11. – P. 2173–2180.
27. Luo. Q.-L., W.-H. Nan, Y. Li, X. Chen Oxidation of alcohols to carbonyl compounds with molecular iodine in the presence of potassium tert-butoxide // ARKIVOC – 2014.– No. 4. – P. 350–361.
28. Manikanta G. Stereoselective total synthesis of ent-Hyptenolide / G. Manikanta, G. Raju, P. R. Krishna // RSC Advances. – 2015. – V. 5. – No. 11. – P. 7964–7969.
29. Melikyan G. G. et al. Synthesis of 1, 4, 5, 6-tetrahydropyridine derivatives starting from trans-3-chloro-1, 3-alkadien-5-ones // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. – V. 23. – №. 4. – C. 414-417.
30. Newton. C. G., S. L. Drew A. L. Lawrence et al. Pseudopterosin synthesis from a chiral cross-conjugated hydrocarbon through a series of cycloadditions / // Nature Chem. – 2015. – V. 7. – No. 1. – P. 82–86

31. Nonnenmacher J. Grellepois F. Portell C. Eur. J. Org. Chem. 2009. Taylor A.M. Schreiber, S.L /Tetrahedron Lett, 2009. -50 c.
32. Periasamy M. Synthesis of enynones from alkynes, alkynyl ketones and aromatic aldehydes using the TiCl₄/Et₃N reagent system / M. Periasamy, G. V. Karunakar, P. Bharathi // J. Chem. Res. – 2006. – No. 9 – P. 566–568.
33. Samanta K. Panda, G /Org. Biomol. Chem, 2011. -9, 7365
34. Saulnier S et al. Transformations of Conjugated Enynones in the Superacid CF₃SO₃H. Synthesis of Butadienyl Triflates, Indanones, and Indenes //The Journal of organic chemistry. – 2016. – V. 81. – №. 5. – C. 1967-1980
35. Showel, G.A. Emms F. Marwood R /O'Connor, D. Patel, S. Leeson, P.D. Bioorg/ Med. Chem, 2011.-6
36. Takeuchi. T., Y. Mizushina S. Takaichi et al. Total synthesis of (+)-Sch 725680: inhibitor of mammalian A-, B-, and Y-family DNA polymerases / // Org. Lett. – 2012. – V. 14. – No. 17. – P. 4303– 4305.
37. Tosi G. Zironi F. Caselli. E. Forni A. Prati, F. Synthesis, 2014. -1625 c
38. Xie Y. Iron(II) chloride catalyzed alkylation of propargyl ethers: Direct functionalization of a sp³ C– H bond adjacent to oxygen / Y. Xie, M. Yu, Y. Zhang // Synthesis – 2011. – No. 17 – P. 2803–2809

Приложение А

Результаты синтеза 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она

Результаты синтеза 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она при 0 °С отображены в таблице А.1.

Таблица А.1 – Результаты анализа при 10 °С по рисунку 49

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	315	0,718	19	0,614	0,1567	(2,6±0,06)
2			51	0,593	0,19128	
3			90	0,546	0,27385	
4			110	0,506	0,34993	
5			199	0,376	0,64688	

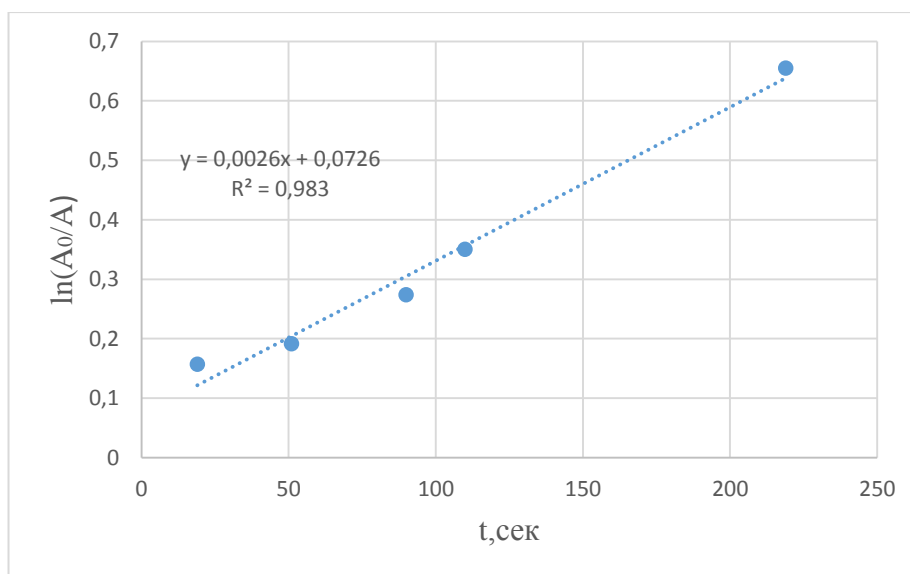


Рисунок А.1 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 10 °С

Результаты синтеза 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она при 20°С отображены в таблице А.2.

Продолжение Приложения А

Таблица А.2 – Результаты анализа при 20 °С по рисунку 49

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	315	0,718	23	0,586	0,20315	(3,7±0,07)
2			95	0,443	0,48289	
3			120	0,385	0,62323	
4			21	0,249	1,05902	
5			363	0,169	1,44657	

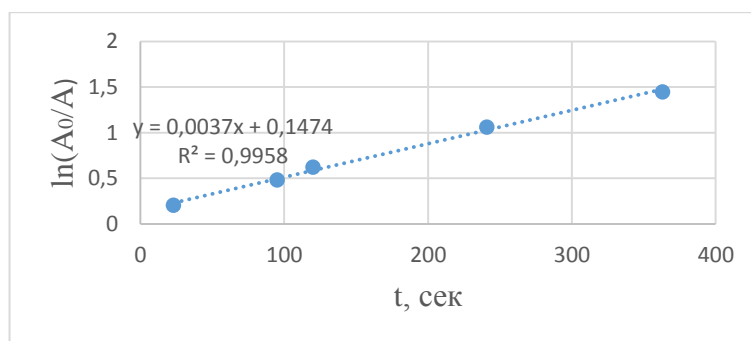


Рисунок А.2 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 20 °С

Результаты синтеза 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она при 30°С отображены в таблице А.3.

Таблица А.3 - Результаты анализа при 30 °С по рисунку 49

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	315	0,718	32	0,563	0,24319	(3,9±0,08)
2			50	0,538	0,28861	
3			76	0,455	0,45654	
4			101	0,425	0,52438	
5			200	0,296	0,88611	

Продолжение Приложения А

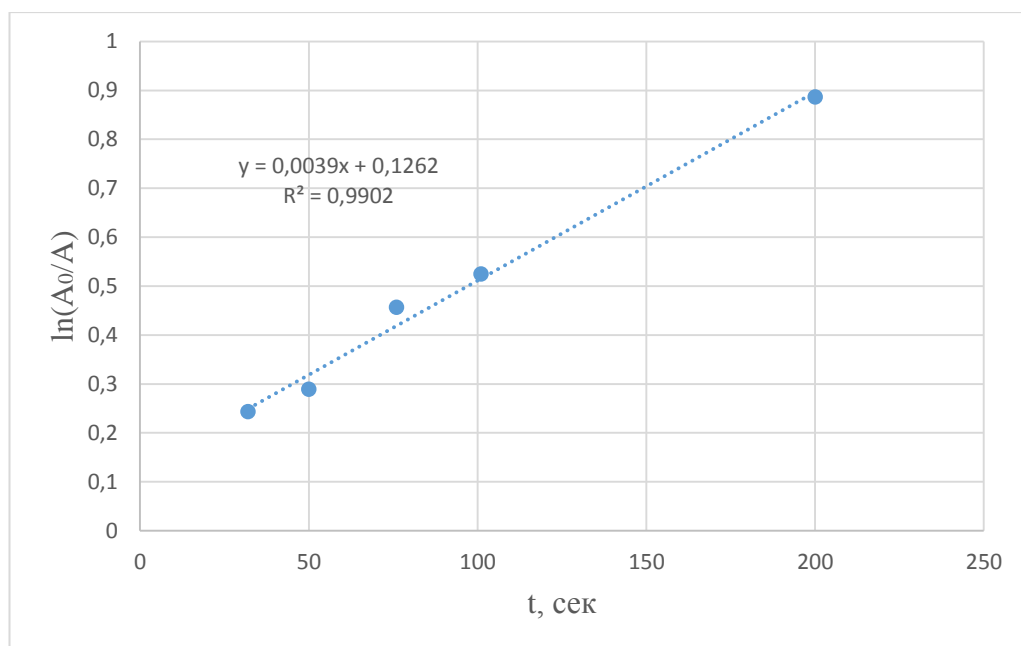


Рисунок А.3 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 30 °C

Результаты синтеза 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она при 40°C отображены в таблице А.4.

Таблица А.4 – Результаты анализа при 40 °C по рисунку 49

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	315	0,718	35	0,457	0,45179	(3,2±0,06)
2			60	0,405	0,57258	
3			84	0,355	0,70435	
4			118	0,315	0,82288	
5			240	0,229	1,14001	

Продолжение Приложения А

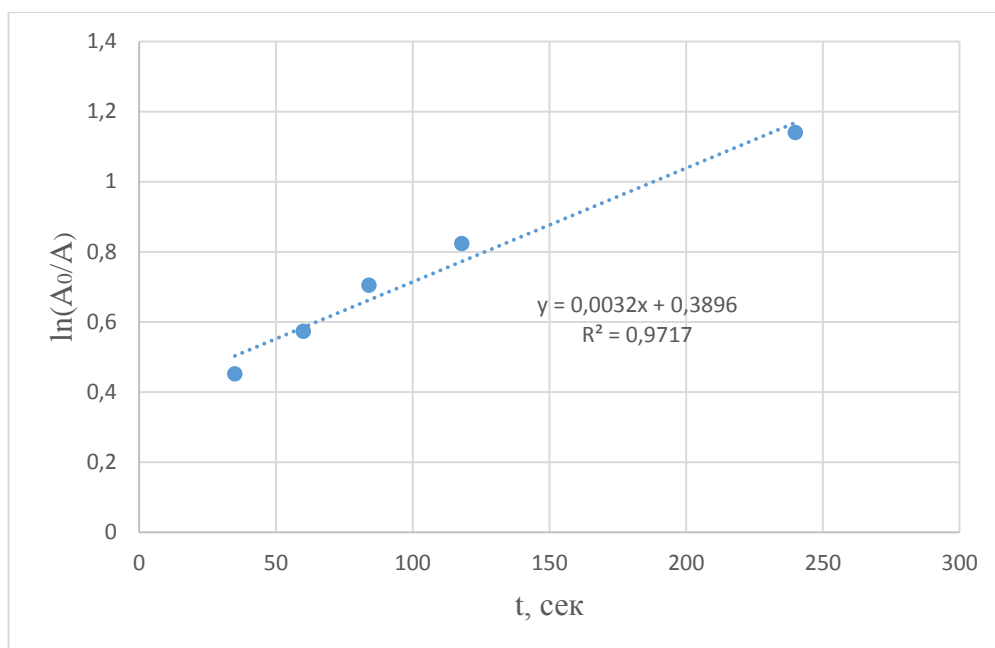


Рисунок А.4 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 40 °С

Приложение Б

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 10 °С отображены в таблице Б.1.

Таблица Б.1 – Результаты анализа при 10 °С по рисунку 51

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	295	0,585	23	0,330	0,57252	(2,3±0,05)
2			42	0,296	0,68125	
3			96	0,256	0,82643	
4			120	0,248	0,85818	
5			243	0,177	1,19546	
6			368	0,150	1,36097	

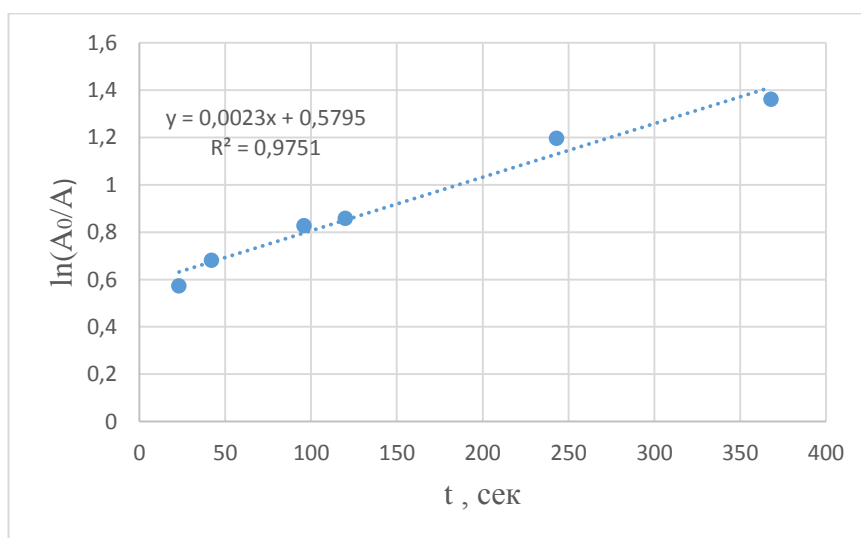


Рисунок Б.1 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 10 °С

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 20 °С отображены в таблице Б.2.

Продолжение Приложения Б

Таблица Б.2 – Результаты анализа при 20 °С по рисунку 51

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	295	0,585	30	0,264	0,79566	(2,3±0,04)
2			45	0,249	0,85416	
3			95	0,239	0,89515	
4			115	0,229	0,93629	
5			245	0,163	1,27786	

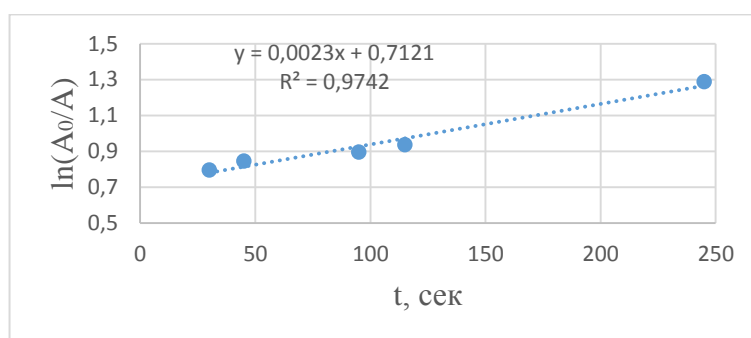


Рисунок Б.2 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 20 °С

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он а при 30 °С отображены в таблице Б.3.

Таблица Б.3 – Результаты анализа при 30 °С по рисунку 51

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	295	0,585	21	0,224	0,95997	(3,2±0,06)
2			54	0,209	1,02927	
3			82	0,192	1,11412	
4			109	0,184	1,15668	
5			240	0,113	1,64422	

Продолжение Приложения Б

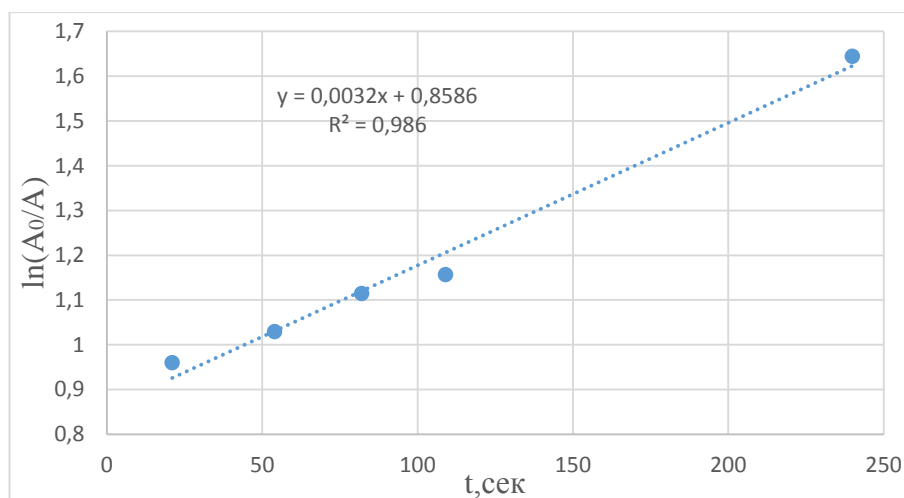


Рисунок Б.3 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 30 °C

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он а при 40 °C отображены в таблице Б.4.

Таблица Б.4 – Результаты анализа при 40 °C по рисунку 51

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	295	0,585	25	0,211	1,01975	(3,2±0,06)
2			45	0,200	1,07329	
3			68	0,187	1,14051	
4			106	0,175	1,20682	
5			222	0,112	1,64593	

Продолжение Приложения Б

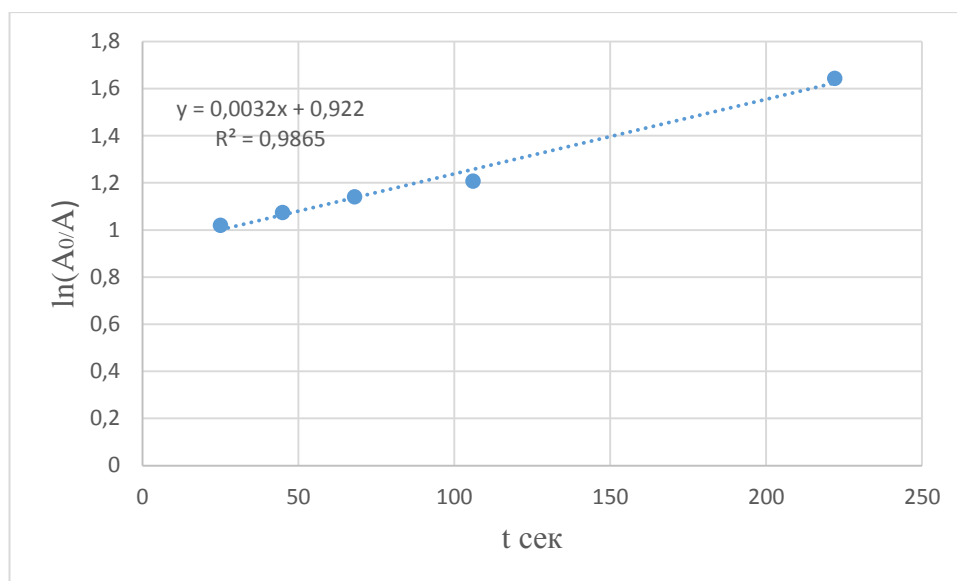


Рисунок Б.4 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 40 °C

Приложение В

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 10 °С отображены в таблице В.1.

Таблица В.1 – Результаты анализа при 10 °С по рисунку 53

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	310	0,548	25	0,509	0,07383	(2,1±0,04)
2			54	0,453	0,19038	
3			102	0,400	0,31481	
4			240	0,281	0,66792	
5			388	0,220	0,91265	
6			513	0,179	1,11889	

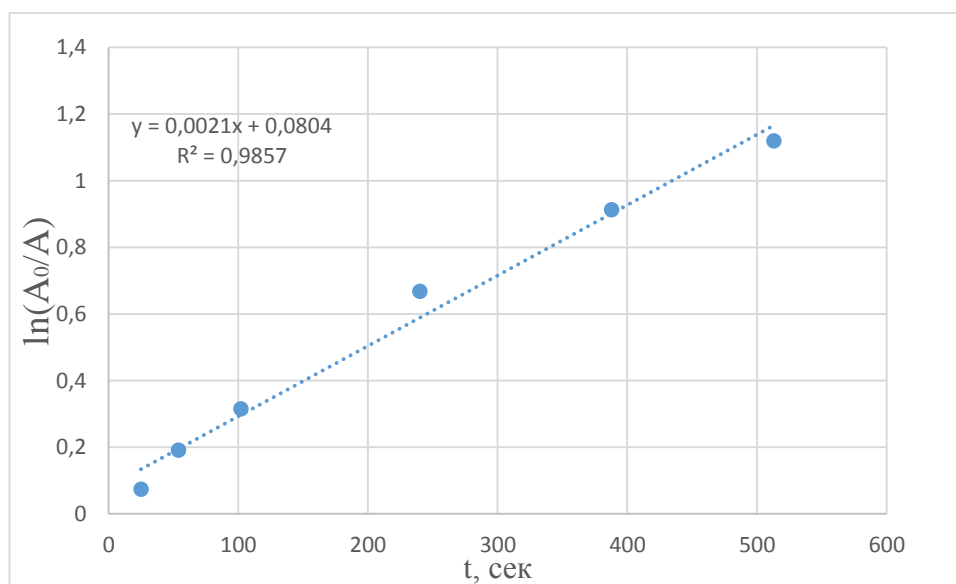


Рисунок В.1 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 10 °С

Продолжение Приложения В

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 20 °С отображены в таблице В.2.

Таблица В.2 – Результаты анализа при 20 °С по рисунку 53

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	310	0,548	28	0,505	0,08171	(2,7±0,05)
2			51	0,449	0,19925	
3			103	0,396	0,32486	
4			202	0,297	0,61254	
5			328	0,222	0,90359	

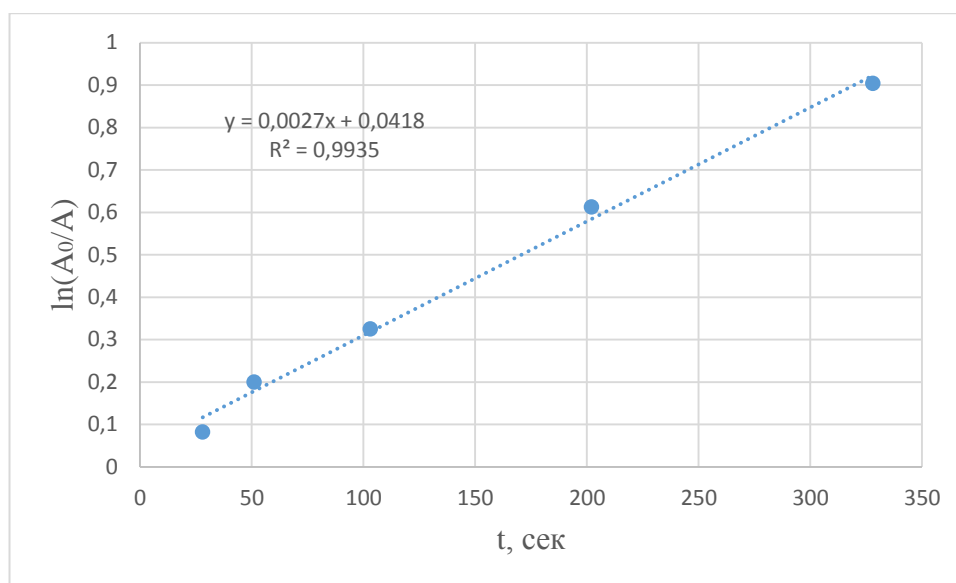


Рисунок В.2 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 20 °С

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 30 °С отображены в таблице В.3.

Продолжение Приложения В

Таблица В.3 – Результаты анализа при 30 °С по рисунку 53

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	310	0,548	28	0,492	0,10779	(2,6±0,05)
2			50	0,445	0,2082	
3			86	0,401	0,31231	
4			217	0,283	0,66083	
5			333	0,220	0,91017	

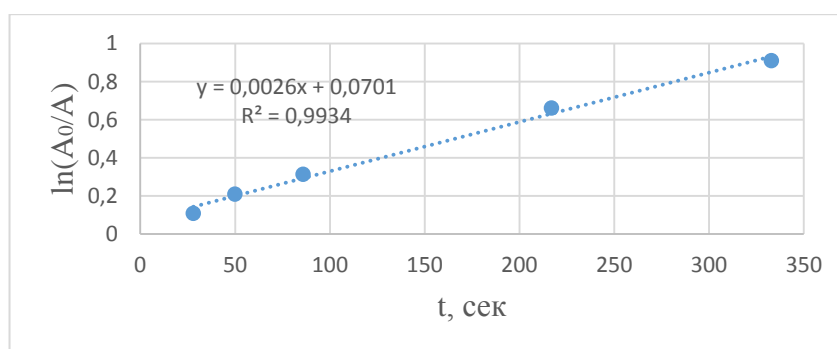


Рисунок В.3 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 30 °С

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 40 °С отображены в таблице В.4.

Таблица В.4 – Результаты анализа при 40 °С по рисунку 53

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	310	0,548	26	0,455	0,18598	(2,5±0,05)
2			60	0,436	0,2863	
3			115	0,344	0,46563	
4			203	0,279	0,64506	
5			328	0,208	0,96147	

Продолжение Приложения В

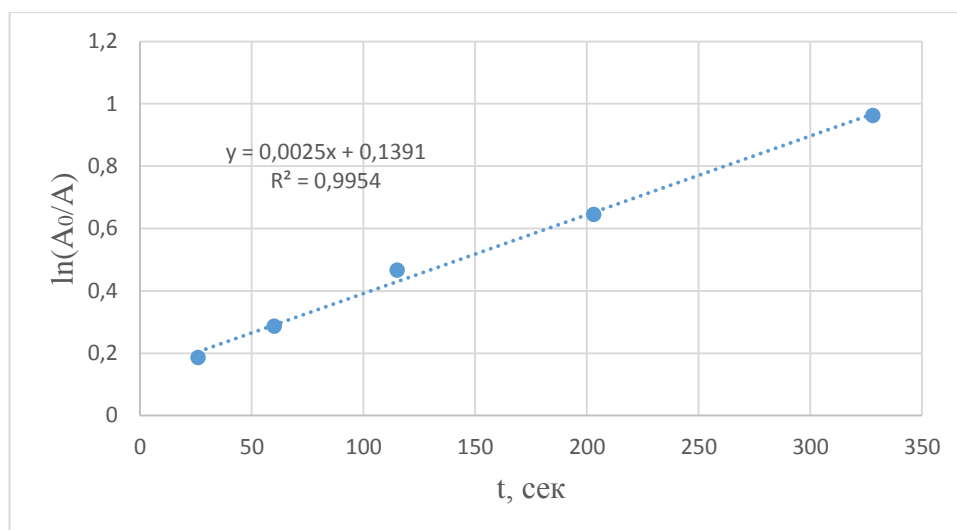


Рисунок В.4 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 40 °C

Приложение Г

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 10 °С отображены в таблице Г.1.

Таблица Г.1 – Результаты анализа при 10 °С по рисунку 55

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	355	0,277	23	0,263	0,05186	(2,6±0,05)
2			51	0,223	0,21685	
3			84	0,208	0,28648	
4			110	0,186	0,39827	
5			240	0,130	0,75648	
6			363	0,106	0,96058	

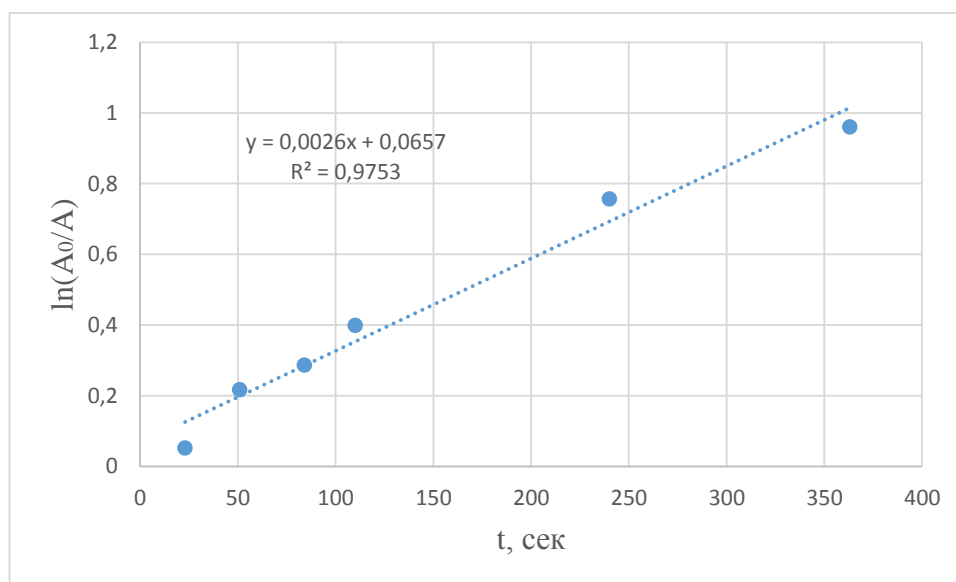


Рисунок Г.1 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 10 °С

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 20 °С отображены в таблице Г.2.

Продолжение Приложения Г

Таблица Г.2 – Результаты анализа при 20 °С по рисунку 55

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	355	0,277	26	0,260	0,06333	(2,7±0,05)
2			53	0,235	0,16443	
3			88	0,205	0,301	
4			105	0,182	0,42001	
5			235	0,129	0,76421	
6			366	0,103	0,98929	

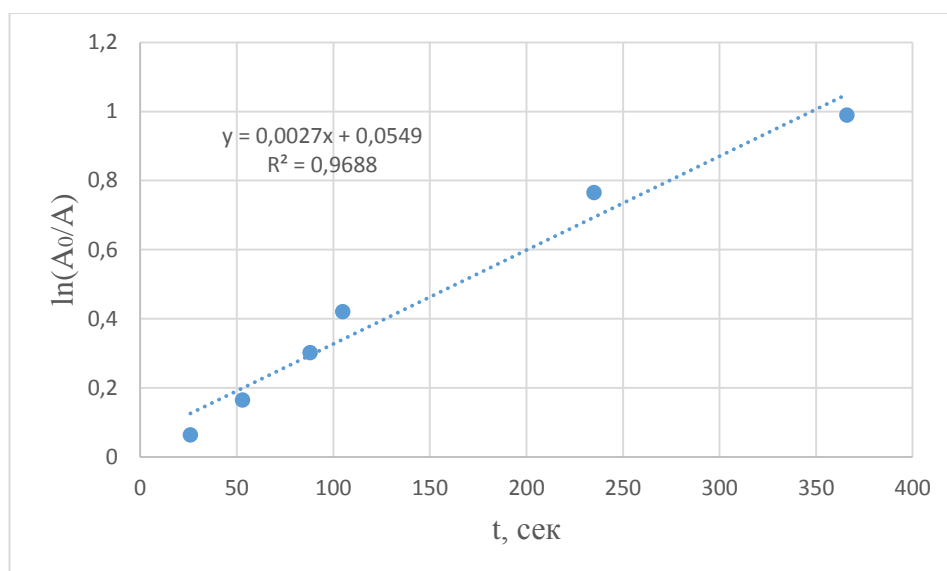


Рисунок Г.2 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 20 °С

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 30 °С отображены в таблице Г.3.

Продолжение Приложения Г

Таблица Г.3 – Результаты анализа при 30 °С по рисунку 55

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	355	0,277	33	0,229	0,19029	(2,7±0,05)
2			51	0,210	0,27691	
3			66	0,200	0,32571	
4			101	0,171	0,48235	
5			232	0,124	0,80374	
6			366	0,092	1,10223	

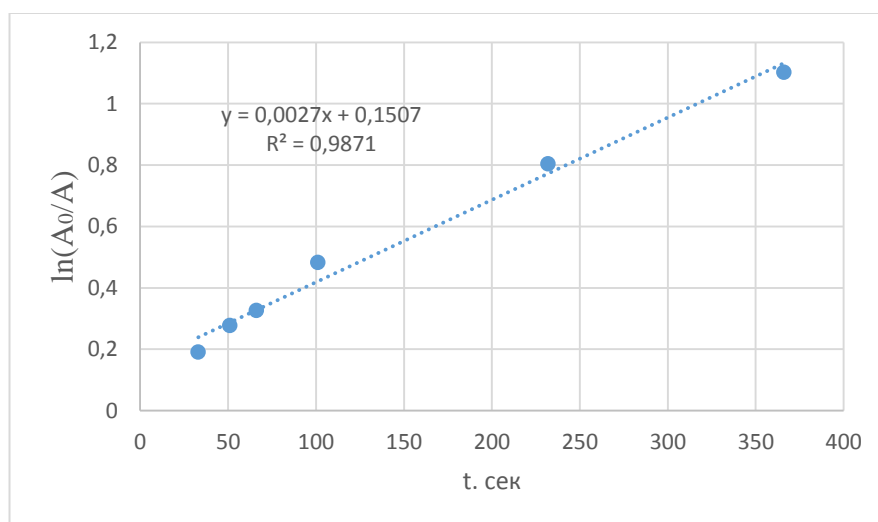


Рисунок Г.3 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 30 °С

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 40 °С отображены в таблице Г.4.

Продолжение Приложения Г

Таблица Г.4 – Результаты анализа при 40 °С по рисунку 55

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	355	0,277	30	0,226	0,20216	(2,8±0,06)
2			57	0,204	0,30589	
3			93	0,175	0,45923	
4			121	0,153	0,59358	
5			247	0,120	0,83653	
6			371	0,084	1,18921	

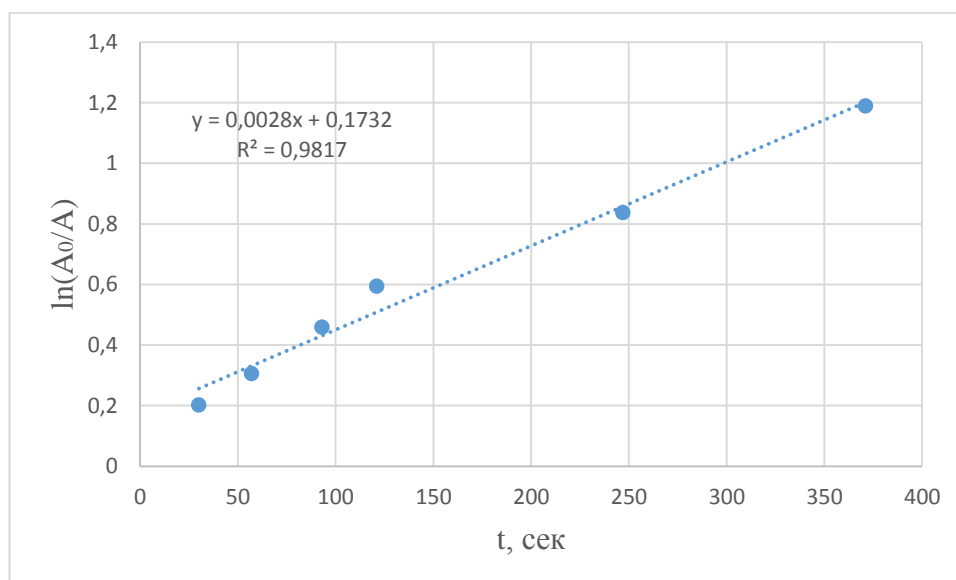


Рисунок Г.4 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 40 °С

Приложение Д

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она при 10 °С отображены в таблице Д.1.

Таблица Д.1 – Результаты анализа при 10 °С по рисунку 57

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	265	0,386	20	0,354	0,08654	(1,0±0,02)
3			98	0,313	0,20963	
4			204	0,275	0,33749	
5			321	0,220	0,41484	
6			655	0,185	0,73548	

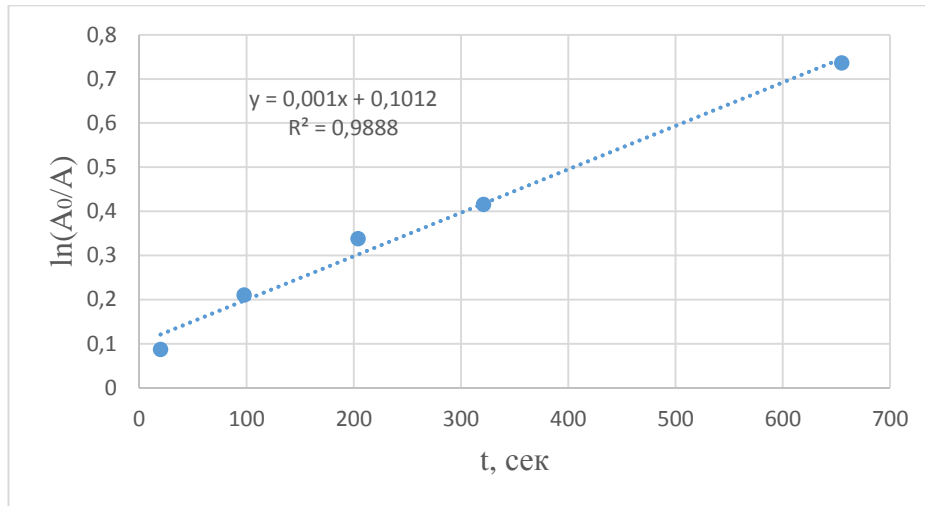


Рисунок Д.1 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 10 °С

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она при 20 °С отображены в таблице Д.2.

Продолжение Приложения Д

Таблица Д.2 – Результаты анализа при 20 °С по рисунку 57

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	265	0,386	21	0,357	0,0781	(1,5±0,03)
2			55	0,316	0,20009	
3			108	0,285	0,30335	
4			254	0,234	0,50052	
5			378	0,206	0,62796	

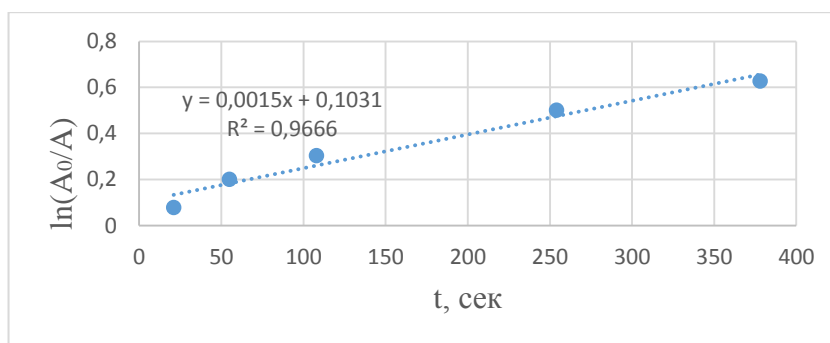


Рисунок Д.2 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 20 °С

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она при 30 °С отображены в таблице Д.3.

Таблица Д.3 – Результаты анализа при 30 °С по рисунку 57

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	265	0,386	24	0,351	0,09505	(1,6±0,03)
2			62	0,314	0,20644	
3			114	0,280	0,32105	
4			258	0,214	0,58986	
5			385	0,195	0,68283	

Продолжение Приложения Д

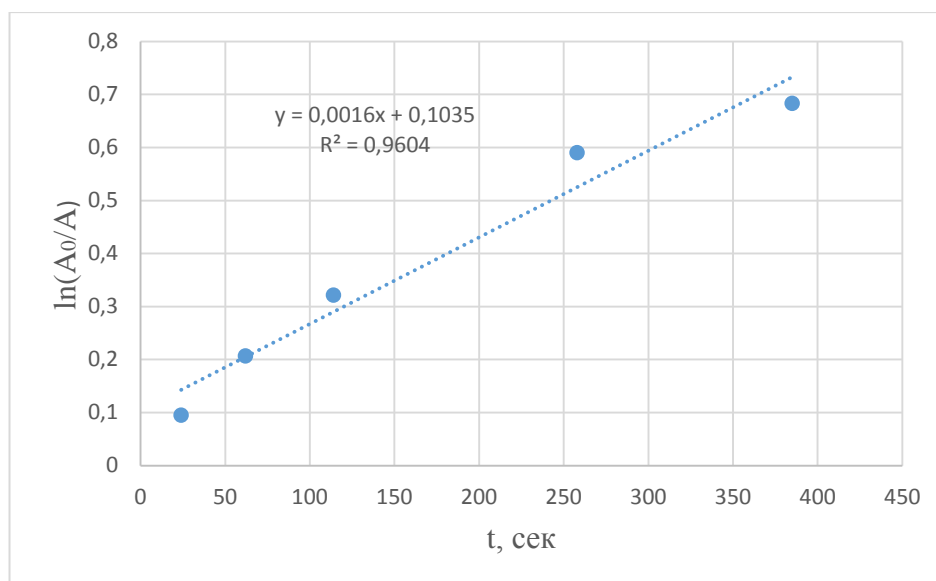


Рисунок Д.3 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 30 °C

Результаты 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она при 40 °C отображены в таблице Д.4.

Таблица Д.4– Результаты анализа при 40 °C по рисунку 57

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	265	0,386	22	0,347	0,10651	$(1,7 \pm 0,03)$
2			42	0,305	0,23553	
3			87	0,274	0,34271	
4			256	0,212	0,59930	
5			387	0,181	0,75734	

Продолжение Приложения Д

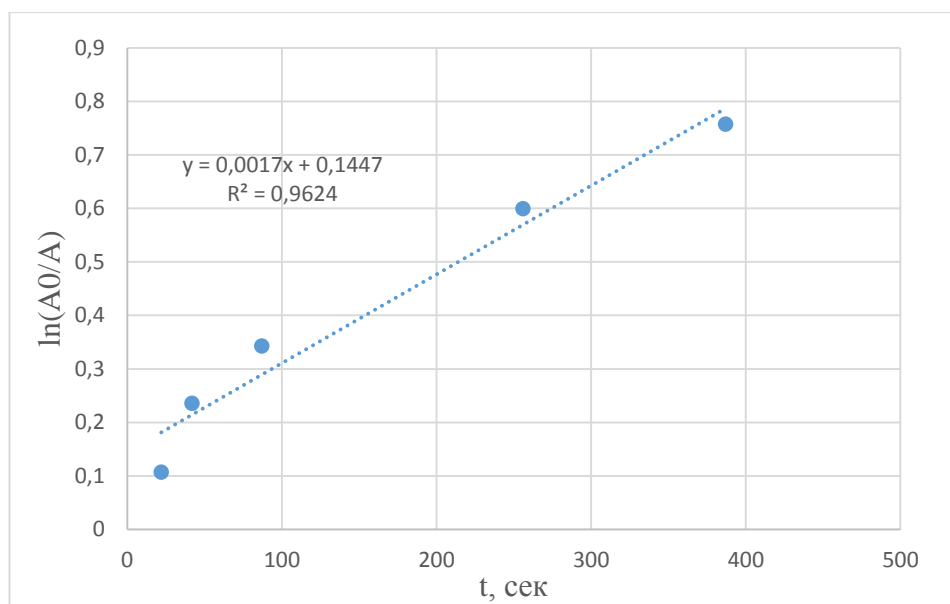


Рисунок Д.4 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 40 °C

Приложение Е

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 10 °С отображены в таблице Е.1.

Таблица Е.1 – Результаты анализа при 10 °С по рисунку 59

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	330	0,286	23	0,275	0,03922	(1,3±0,03)
2			48	0,264	0,08004	
3			80	0,249	0,13854	
4			110	0,233	0,20495	
5			252	0,207	0,32327	
6			360	0,166	0,54400	
7			510	0,148	0,65878	
8			787	0,133	0,76564	
9			1190	0,118	0,88531	
10			1743	0,096	1,09164	

Продолжение Приложения Е

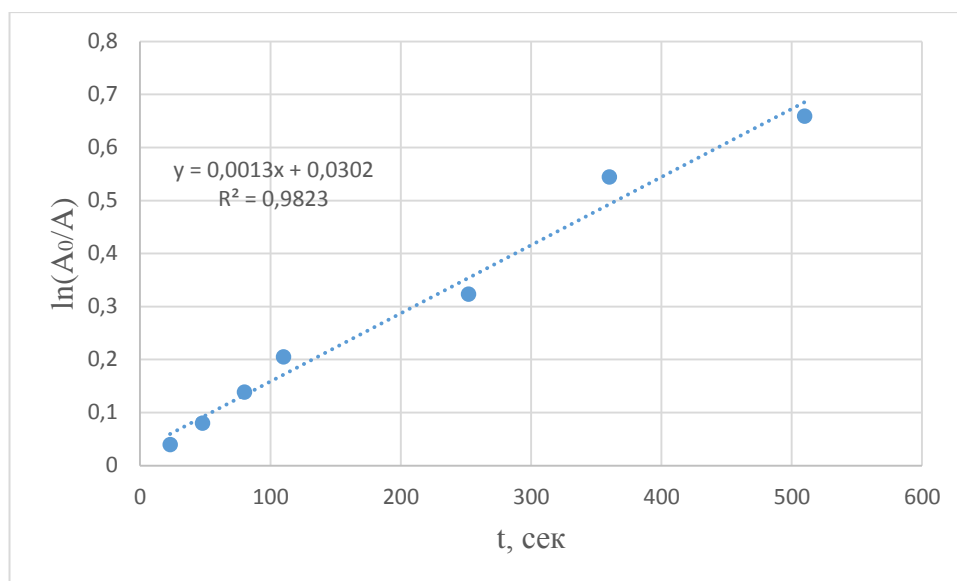


Рисунок Е.1 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 10 °C

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 20 °C отображены в таблице Е.2.

Таблица Е.2 – Результаты анализа при 20 °C по рисунку 59

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	330	0,286	23	0,273	0,04652	(1,4±0,03)
2			53	0,258	0,10303	
3			79	0,235	0,19641	
4			113	0,225	0,23989	
5			215	0,192	0,39849	
6			350	0,155	0,61257	
7			516	0,142	0,70016	
8			780	0,121	0,8602	
9			1090	0,114	0,91979	
10			1551	0,111	0,74646	

Продолжение Приложения Е

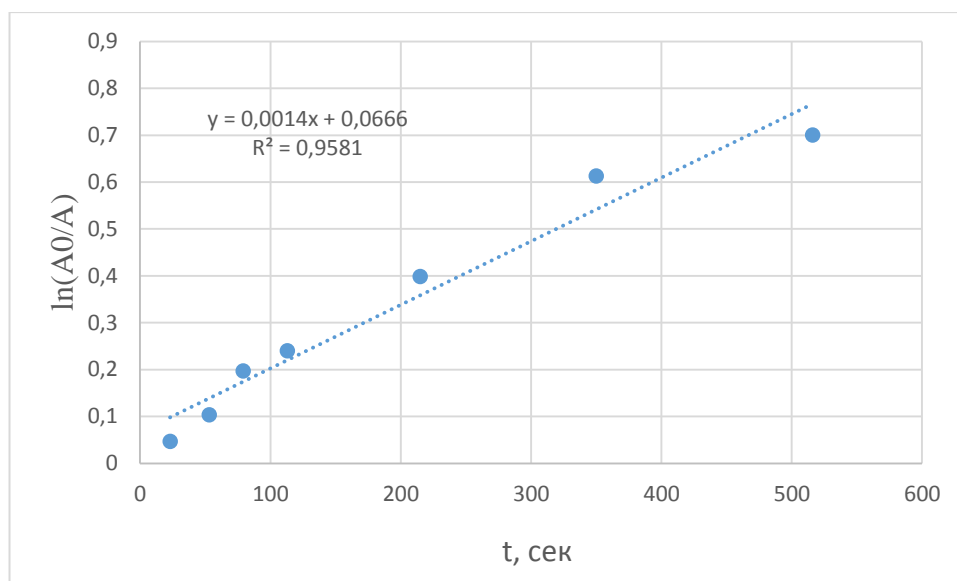


Рисунок Е.2 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 20 °С

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 30 °С отображены в таблице Е.3

Таблица Е.3 – Результаты анализа при 30 °С по рисунку 59

№	λ	A_0	t, сек	A	ln(A ₀ /A)	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	330	0,286	26	0,263	0,08384	(1,3±0,03)
2			56	0,251	0,13054	
3			65	0,233	0,20495	
4			116	0,221	0,25783	
5			253	0,178	0,47421	
6			410	0,151	0,63871	
7			538	0,134	0,75601	
8			878	0,115	0,90241	
9			1233	0,110	0,95551	
10			1779	0,108	0,97386	

Продолжение Приложения Е

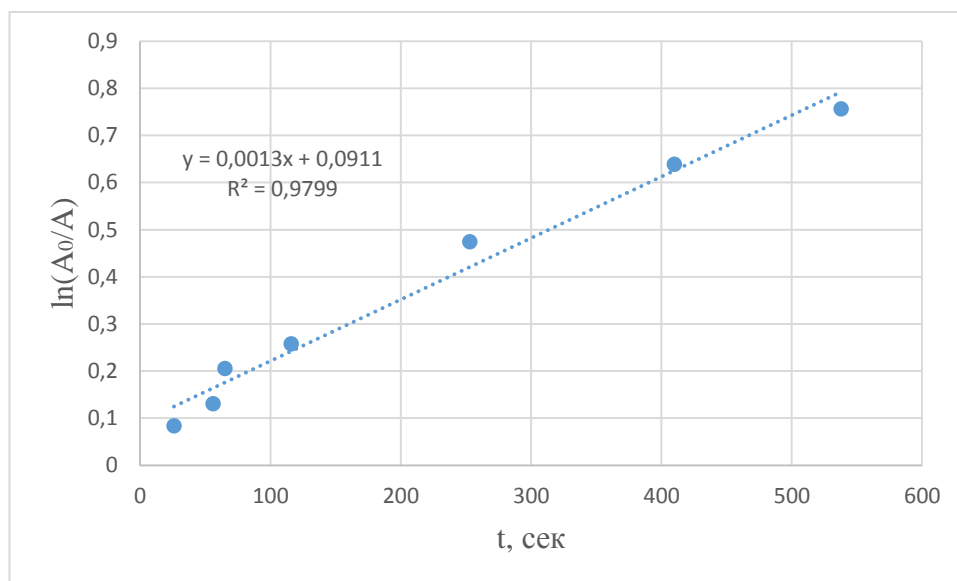


Рисунок Е.3 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 30 °C

Результаты 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 40 °C отображены в таблице Е.4.

Таблица Е.4 – Результаты анализа при 40 °C по рисунку 59

№	λ	A_0	t, сек	A	ln(A ₀ /A)	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	330	0,286	27	0,260	0,09531	(1,5±0,03)
2			47	0,247	0,14661	
3			77	0,225	0,23989	
4			120	0,213	0,29469	
5			226	0,173	0,50270	
6			396	0,147	0,66556	
7			522	0,123	0,84319	
8			860	0,115	0,91106	
9			1195	0,111	0,94646	
10			1743	0,107	0,98316	

Продолжение Приложения Е

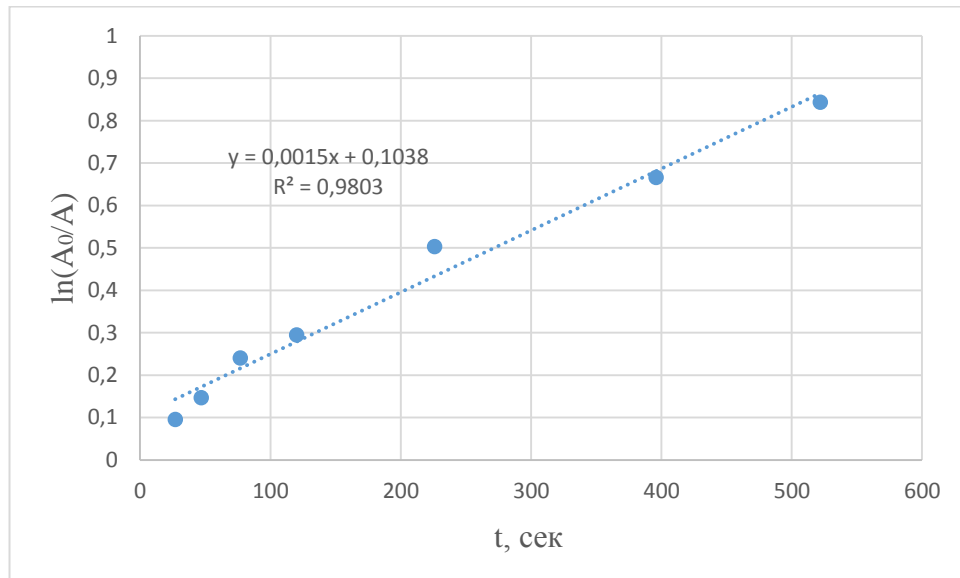


Рисунок Е.4 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 40 °С

Приложение Ж

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 10 °С отображены в таблице Ж.1.

Таблица Ж.1 – Результаты анализа при 10 °С по рисунку 61

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	360	0,257	190	0,250	0,02762	(0,5±0,01)
2			240	0,246	0,04374	
3			381	0,228	0,11973	
4			536	0,212	0,19249	
5			856	0,179	0,36169	
6			1127	0,145	0,57234	
7			1718	0,120	0,76158	

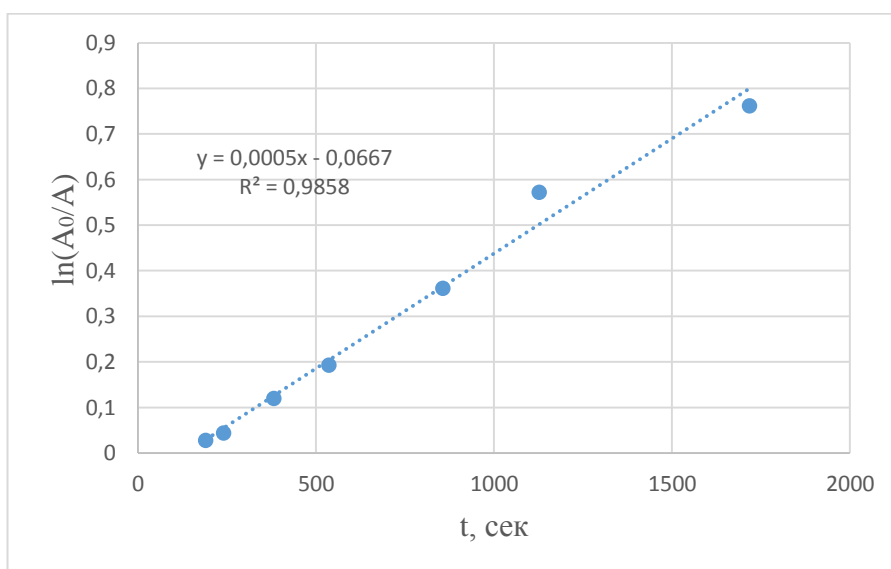


Рисунок Ж.1 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 10 °С

Продолжение Приложения Ж

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 20 °С отображены в таблице Ж.2.

Таблица Ж.2 – Результаты анализа при 20 °С по рисунку 61

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	360	0,257	188	0,246	0,04374	(0,5±0,01)
2			250	0,241	0,06428	
3			396	0,222	0,14639	
4			530	0,207	0,21636	
5			850	0,172	0,40158	
6			1118	0,138	0,62182	
7			1695	0,114	0,81288	

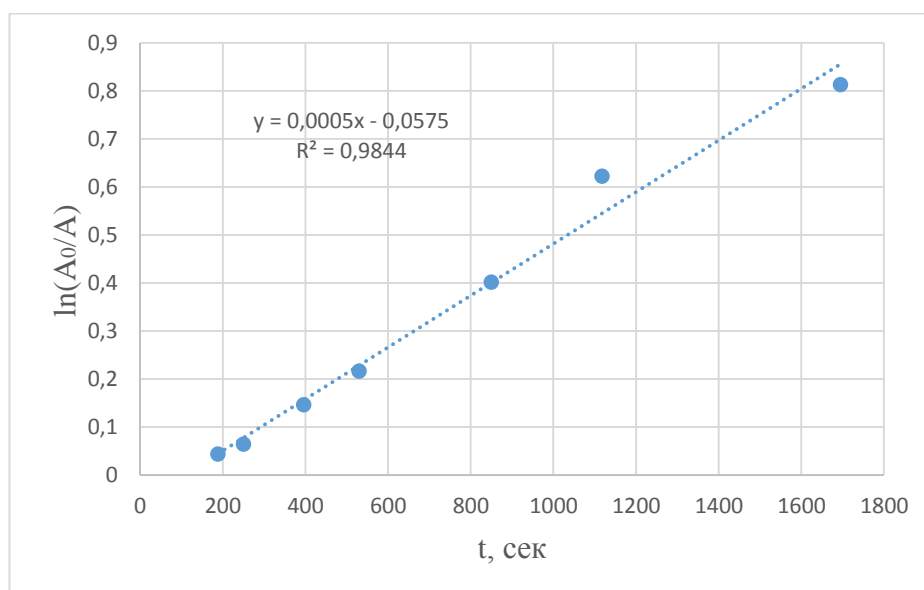


Рисунок Ж.2 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 20 °С

Результаты синтеза 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 30 °С отображены в таблице Ж.27.

Продолжение Приложения Ж

Таблица Ж.3 – Результаты анализа при 30 °С по рисунку 61

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	360	0,257	195	0,240	0,06843	(0,5±0,01)
2			252	0,233	0,09804	
3			400	0,213	0,18779	
4			528	0,200	0,25076	
5			847	0,170	0,41328	
6			1130	0,136	0,63642	
7			1700	0,108	0,86694	

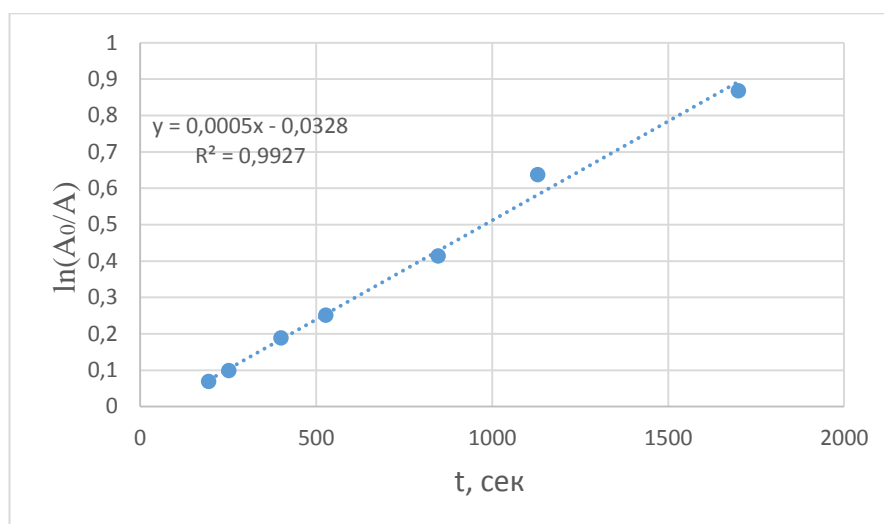


Рисунок Ж.3 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 30 °С

Результаты 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 40°С отображены в таблице Ж.4.

Продолжение Приложения Ж

Таблица Ж.4 – Результаты анализа при 40 °С по рисунку 61

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	360	0,257	190	0,235	0,08949	(0,6±0,01)
2			240	0,229	0,11535	
3			398	0,210	0,20197	
4			534	0,197	0,26587	
5			840	0,168	0,42511	
6			1132	0,130	0,68154	
7			1698	0,102	0,92410	

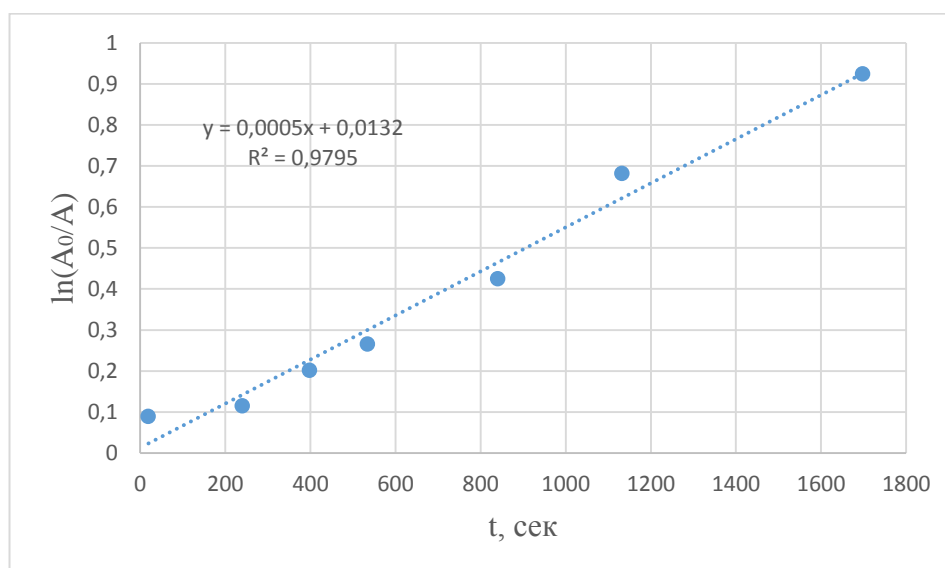
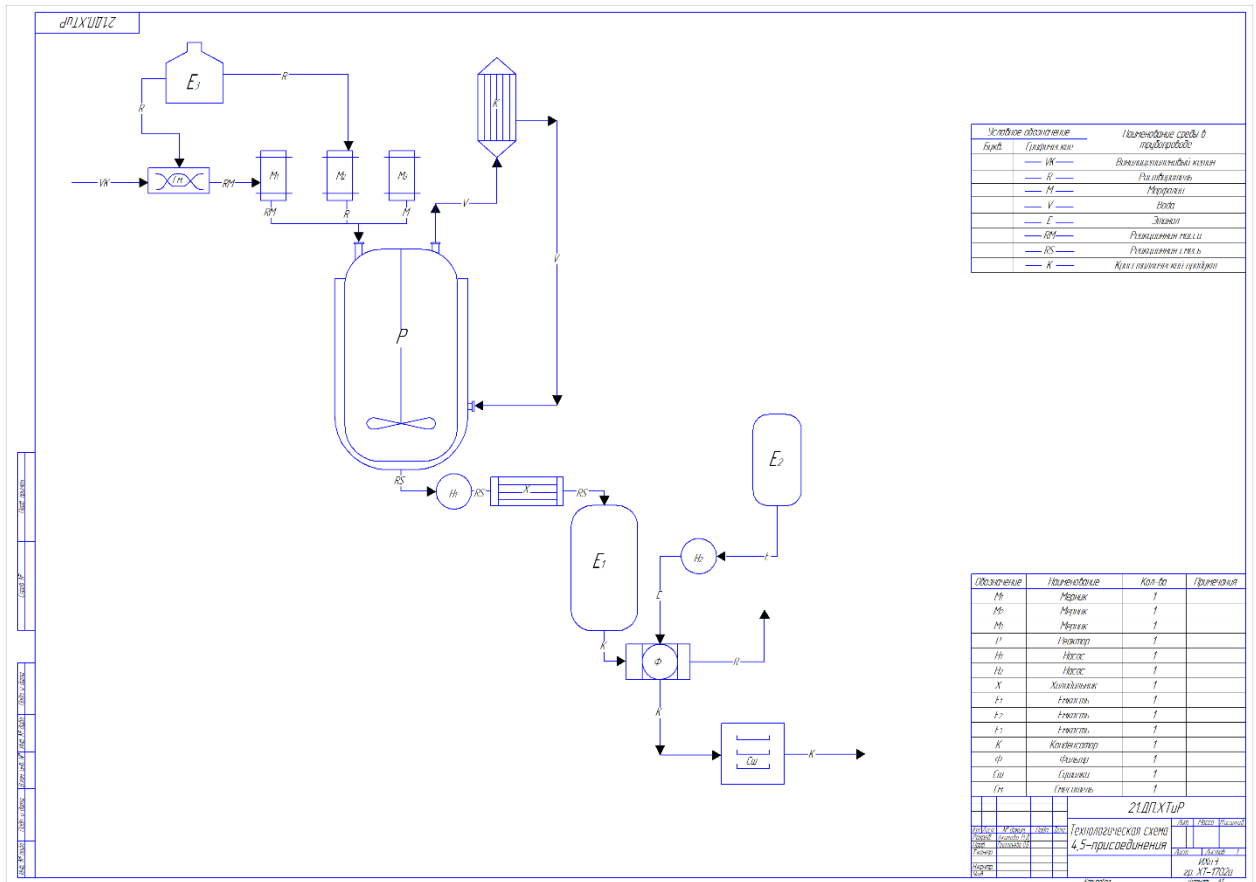


Рисунок Ж.4 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 40 °С

Приложение К

Технологическая схема реакции 4,5- присоединения



Приложение Л

Реактор синтеза присоединения морфолина к винилацетиленовому кетону

