

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и инженерной экологии
(наименование института полностью)

Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»
(наименование кафедры)

04.03.01 «Химия»
(код и наименование направления подготовки, специальности)

«Медицинская и фармацевтическая химия»
(наименование(профиль)/специализации)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему: Кинетически контролируемые продукты реакции присоединения
вторичных аминов к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам. Синтез и изучение
свойств

Студент	К.С.Долгова	
	_____	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)
Руководитель	А.А. Голованов	
	_____	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)
Консультанты	Н.В. Яценко	
	_____	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)
	_____	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)

Допустить к защите

Заведующий кафедрой д.х.н., профессор Г.И. Остапенко _____
(ученая степень, звание, И.О. Фамилия) (личная подпись)

« _____ » _____ 2017 г.

Тольятти 2017

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

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

Утверждаю: _____
(подпись)

Зав. кафедрой Г.И. Остапенко

«__» _____ 20__ г.

ЗАДАНИЕ

на выполнение бакалаврской работы

Студенту Долговой Ксении Сергеевне

1. Тема квалификационной работы

Кинетически контролируемые продукты присоединения вторичных аминов к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам. Синтез и изучение его свойств.

2. Срок сдачи студентом готовой работы: 29 июня 2017 года

3. Исходные данные к работе (литературные источники, программное обеспечение): литература по теме исследования, пакет программ ChemBioDrawUltra 12.0.

4. Содержание текстового документа (перечень подлежащих разработке вопросов)

4.1. Подготовить литературный обзор по вопросам синтеза и исследования свойств и структуры изучаемых соединений

4.2. Экспериментально подобрать условия получения кинетически контролируемых продуктов присоединения енинонов к вторичным аминам

4.3. Изучить спектральные данные, подтверждающие структуру соединений

- 4.4. Проанализировать полученные результаты, сделать выводы об обратимости реакции присоединения вторичных аминов к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам.
- 4.5. Подготовить аннотацию на английском языке (консультант по разделу к.ф.н. Н.В. Яценко)
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): структурные формулы исследованных соединений, . Спектры ЯМР ^1H , спектры ЯМР ^{13}C , ИК спектры , таблицы с экспериментальными и расчетными данными, презентация.

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы 12 октября, 2016 года

Руководитель _____
(подпись, дата)

Задание принял к исполнению _____
(подпись, дата)

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

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

УТВЕРЖДАЮ: _____
(подпись)

Зав. кафедрой Остапенко Г.И.
« _____ » _____ 2017 г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН
бакалаврской работы

Студента: Долговой Ксении Сергеевны

по теме: Кинетически контролируемые продукты присоединения вторичных аминов к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам. Синтез и изучение его свойств.

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	01.04.2017 г.	01.04.2017 г.		
Выполнение экспериментальной части работы	12.10.2017 г.	12.10.2017 г.		
Написание раздела «Экспериментальная часть»	04.05.2017 г.	04.05.2017 г.		
Написание остальных разделов	14.05.2017 г.	14.05.2017 г.		
Верстка работы, проверка научным руководителем	20.05.2017 г.	20.05.2017 г.		
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	7.06.2017 г. 16.06.2017 г.	7.06.2017 г. 16.06.2017 г.		
Верстка и переплетение пояснительной записки	Первая неделя июня 2017 г.	Первая неделя июня 2017 г.		
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	За пять дней до защиты ВКР	За пять дней до защиты ВКР		

Руководитель выпускной
квалификационной работы

_____ А.А. Голованов
(подпись) (И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

_____ К.С. Долгова
(подпись) (И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

Выпускная квалификационная работа изложена на 51 странице, содержит 14 рисунков, 4 таблицы. Список литературы включает в себя 47 источников.

Объектом исследования настоящей работы являются продукты нуклеофильного присоединения вторичных аминов к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам.

Цель работы - выявление кинетических закономерностей взаимодействия вторичных аминов с винилацетиленовыми кетонами.

Задачи:

- экспериментально подобрать условия получения кинетически контролируемых продуктов присоединения 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов к морфолину и пиперидину;
- синтезировать кинетически контролируемые продукты, используя серию енинонов и серию аминов;
- Подтвердить структуру аминокетонов с помощью комплекса физико-химических методов: ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C ;
- Подтвердить обратимость реакции присоединения с пиперазином.

В литературном обзоре рассмотрены сведения о нуклеофильном присоединении к ацетиленовым кетонам. Изложена информация о взаимодействии α,β -ненасыщенных кетонов с первичными и вторичными *N*-нуклеофилами, а так же нуклеофильное присоединение сероорганических соединений к винилацетиленовым кетонам.

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

В третьей главе приведены результаты экспериментов и их обсуждение.

ABSTRACT

This diploma paper deals with the obtaining kinetically controlled products of the reactions of secondary amines joining to α , β -unsaturated carbonyl compounds and studying the properties of products.

The aim of the work is to obtain the products of joining of secondary heterocyclic amines (morpholine and piperidine) via a double bond.

The object of the diploma paper is derivatives of vinyl acetylene ketones.

The subject of the diploma paper is identifying the kinetic regularities of this process.

Vinyl acetyl ketones in the reaction of nucleophilic addition of secondary amines are of scientific interest from the point of view of studying the reactivity. Piperidine and morpholine cycles are the elements of the structure of many drugs. It causes interest to the synthesis and study of the properties of new derivatives of heterocyclic amines.

In the framework of this paper we examined the features of the interaction of α , β -unsaturated ketones with primary and secondary N-nucleophiles. Particular attention is paid to the influence of the substituent in the aryl ring on the directivity of nucleophilic addition. The reaction mechanism and kinetic regularities of nucleophilic joining is described.

The experimental part describes the methods and conditions under which experimental results were obtained.

In conclusion we would like to stress, that the interaction of secondary amines and vinyl acetylene ketones proceeds reversibly.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	8
ВВЕДЕНИЕ.....	9
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1 Нуклеофильное присоединение к винилацетиленовым кетонам.....	10
1.2 Взаимодействие винилацетиленовых кетонов с первичными и вторичными N-нуклеофилами.	11
1.3 Нуклеофильное присоединение сероорганических соединений к α,β - ненасыщенным соединениям.	19
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	22
2.1 Синтез 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов	22
2.2 Взаимодействие 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов с вторичными аминами.	23
2.3 О взаимодействии аминокетонов с пиперазином.	39
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	44
3.1 Объекты исследования	44
3.2 Синтез 1,5-дизамещенных (<i>E</i>)-пент-2-ен-4-ин-1-онов	45
3.3 Методика синтеза исследуемых соединений (общая методика).....	45
3.4 Методика синтеза полученных аминокетонов с пиперазином.	46
ВЫВОДЫ.....	47
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	48

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

EtOH	этиловый спирт
Ar	арил
Alk	алкил
Ph	фенил
ДМФА	диметилформамид
ТГФ	тетрагидрофуран
Pd2(dba)3	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
ИК	инфракрасный
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день органическая химия может гордиться своей способностью синтезировать неизвестные природе соединения огромной сложности. Современный органический синтез интенсивно развивается и характеризуется исключительными успехами.

Винилацетиленовые кетоны в реакции нуклеофильного присоединения вторичных аминов вызывают научный интерес. Продукты, полученные в результате таких реакций обладают широким спектром биологической активности.

В литературных источниках встречаются работы, которые посвящены изучению винилацетиленовых кетонов. Тем не менее, данный класс соединений мало изучен и вызывает особый интерес.

Целью работы является получение данных о реакционной способности 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов в реакции со вторичными аминами.

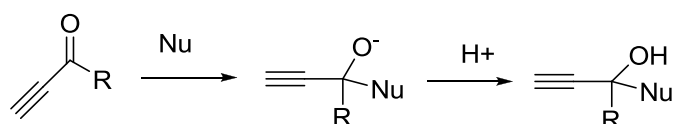
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Нуклеофильное присоединение к винилацетиленовым кетонам.

Реакция нуклеофильного присоединения ацетиленовых кетонов является очень распространенным методом конструирования органических молекул. Этот метод позволяет получать соединения, обладающие высокой биологической активностью [1].

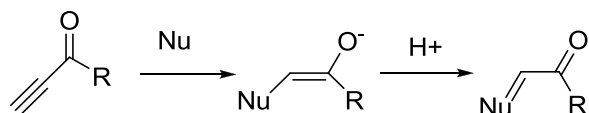
Молекула ацетиленового кетона содержит два реакционных центра: карбонильную группу и тройную связь. Присоединение нуклеофила к ацетиленовым кетонам может протекать по двум направлениям: в положение 1,2 с образованием спиртов (схема 1).

Схема 1



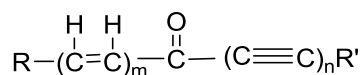
и в положение 1,4 с образованием аддуктов Михаэля (схема 2).

Схема 2



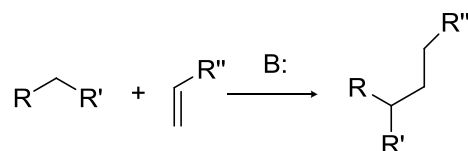
Сопряженный ацетиленовый кетон, имеет формулу, в которой R представляет собой группу, состоящую из алкильного, ароматического и гетероциклического ядра, R' представляет собой алкильную группу, а n и m представляют собой целые числа, в которых m находится в пределах от 1 до 4 и n в диапазоне от 2 до 4 [2].

Схема 3



Примером нуклеофильного присоединения нуклеофильного агента к α,β -ненасыщенному карбонильному соединению является Реакция Михаэля [3]. Эта реакция относится к реакциям сопряженного присоединения.

Схема 4

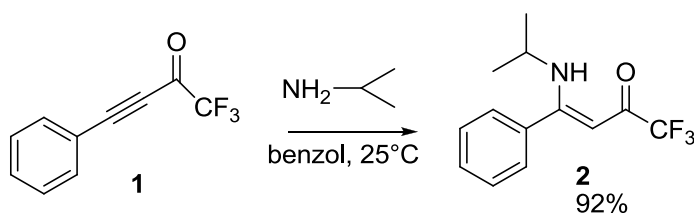


1.2 Взаимодействие винилацетиленовых кетонов с первичными и вторичными N-нуклеофилами.

α -Ацетиленовые кетоны в основном реагируют с первичными и вторичными аминами в отсутствие каких-либо катализаторов с высокими выходами.

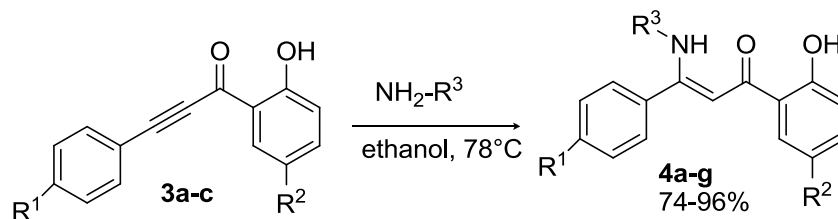
Авторы работы [4] изучали взаимодействие ацетиленового кетона **1** и изопропиламина. Реакцию проводили при комнатной температуре в бензоле. В результате образовался аминокетон **2**.

Схема 5



Конденсирование диарилпропинонов **3a-c**, содержащих гидроксильную группу в о-положении к карбонильной с первичными аминами (изопропиламин, аллиламин, бензиламин, анилин) в этаноле при кипении в течение 2-х часов происходит только с образованием продуктов присоединения по тройной связи – β -аминовинилкетоны **4a-g** с выходами до 96%.

Схема 6



3a-c $R^1 = R^2 = H$ (**a**); $R^1 = \text{изо-C}_3\text{H}_7$, $R^2 = H$ (**b**); $R^1 = H$, $R^2 = Br$ (**c**);

4a-g $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = \text{изо-C}_3\text{H}_7$ (**a**); $R^1 = \text{изо-C}_3\text{H}_7$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$

(**b**);

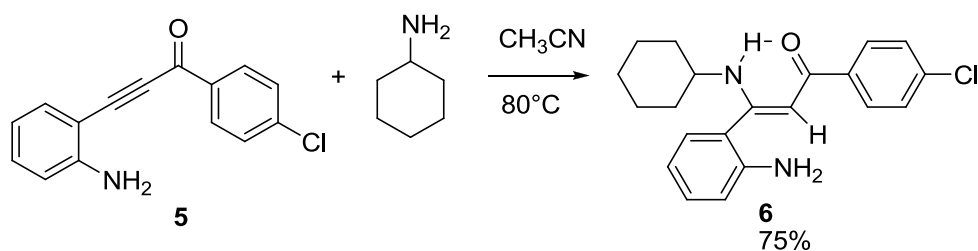
$R^1 = H$, $R^2 = Br$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**c**); $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**d**);

$R^1 = R^2 = H$, $R^3 = \text{C}_3\text{H}_5$ (**e**); $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**f**);

$R^1 = H$, $R^2 = Br$, $R^3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**g**);

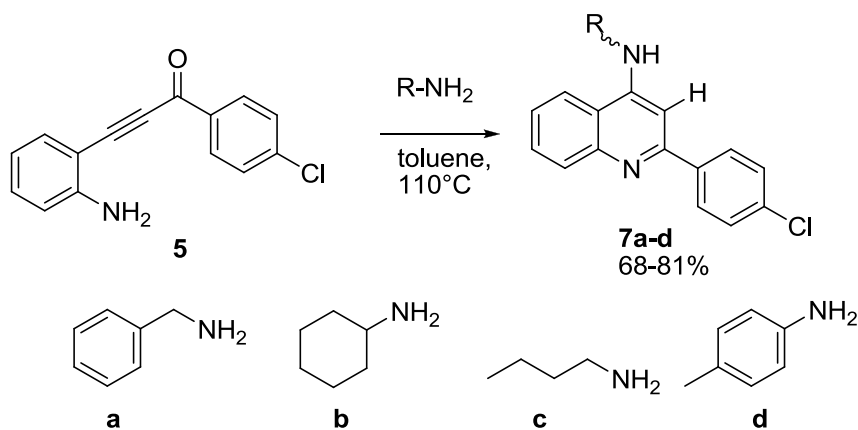
В работе [5] авторы проводят конденсацию алкинилкетона **5** с циклогексиламином в ацетонитриле при 80 °С. В результате образуется β-виниламинокетон **6** с хорошим выходом.

Схема 7



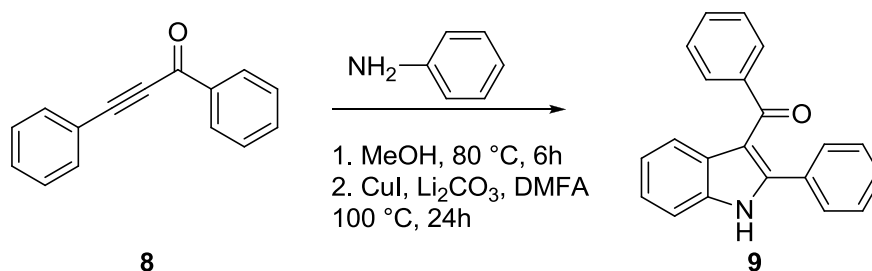
При повышении температуры в реакции алкинилкетона **5** с ароматическими, алифатическими и циклоалифатическими первичными аминами образуются продукты циклизации - 2-арил-4-(R-амино)хинолинов **7a-d** с выходами 68-81%.

Схема 8



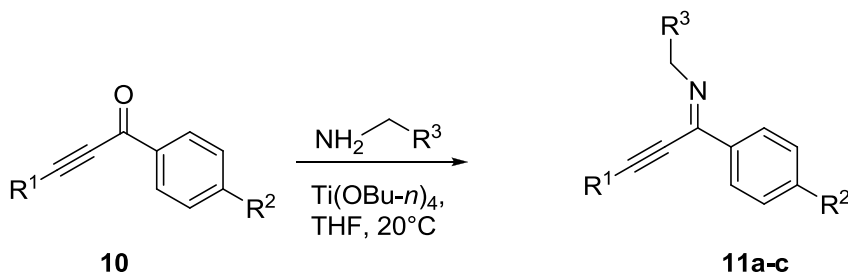
В работе [6] рассмотрен синтез индолов из анилина и α -кетоацетиленов. Циклизация в индол происходит без выделения интермедиатов – β -аминокетонов. Образовался 2-фенил-3-бензоилиндол **9** с выходом 66%.

Схема 9



Наиболее интересно, что в присутствии $\text{Ti}(\text{O}i\text{Bu})_4$ в реакции ацетиленовых кетонов с первичными аминами образуются основания Шифа. Условия реакции: комнатная температура, атмосфера азота. Реакция идет по двойной связи.[7].

Схема 10



$\text{R}^1 = n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**a**);

$\text{R}^1 = n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**b**);

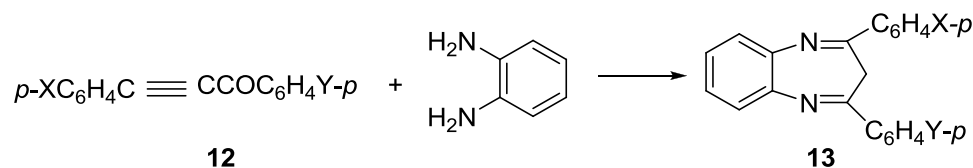
$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{Br}$, $\text{R}^3 = n\text{-C}_4\text{H}_9$ (**c**)

α,β -Ненасыщенные кетоны взаимодействуют с ароматическими диаминами с образованием β -аминокетонов и циклических соединений.

Авторы работы [8] провели реакцию между ацетилкетонами и о-фенилендиамином путем кипячения спиртовых растворов.

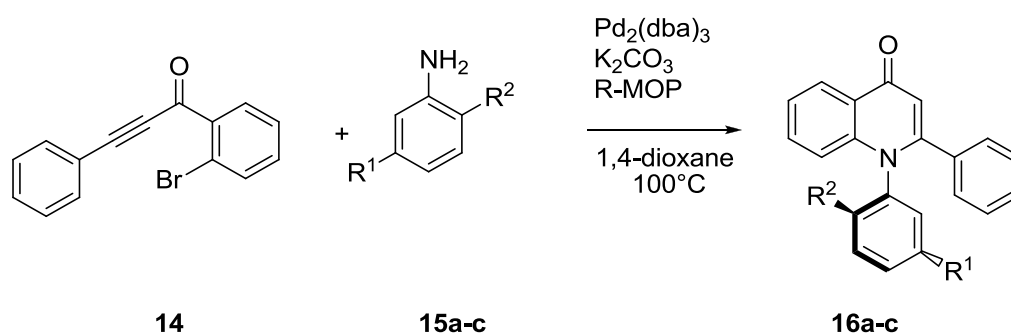
Продолжительность реакции 5-6 часов.

Схема 11



Авторы работы [9] изучили способы синтеза хинолинов **16a-c**, содержащих хиральный фрагмент (схема 12). Оптимальные условия каталитического асимметричного тандемного аминирования **14** с **15a-c** в присутствии (R-MOP), Pd₂(dba)₃ и K₂CO₃.

Схема 12



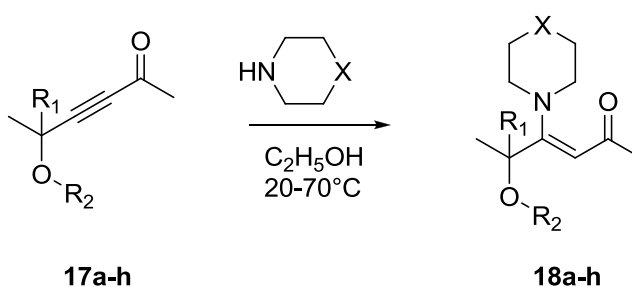
R¹=H, R²=*mpem* -C₄H₉ (**a**);

R¹=H, R²= *изо*- C₃H₇ (**b**);

R¹= R²=*mpem*-C₄H₉ (**c**)

Известно, что кетозэфиры взаимодействуют с морфолином и пиперидином в этаноле с образованием продуктов присоединения по тройной связи. Реакция протекала легко. В результате образовались β-аминовинилкетоны **18a-h** с высоким выходом [10].

Схема 13



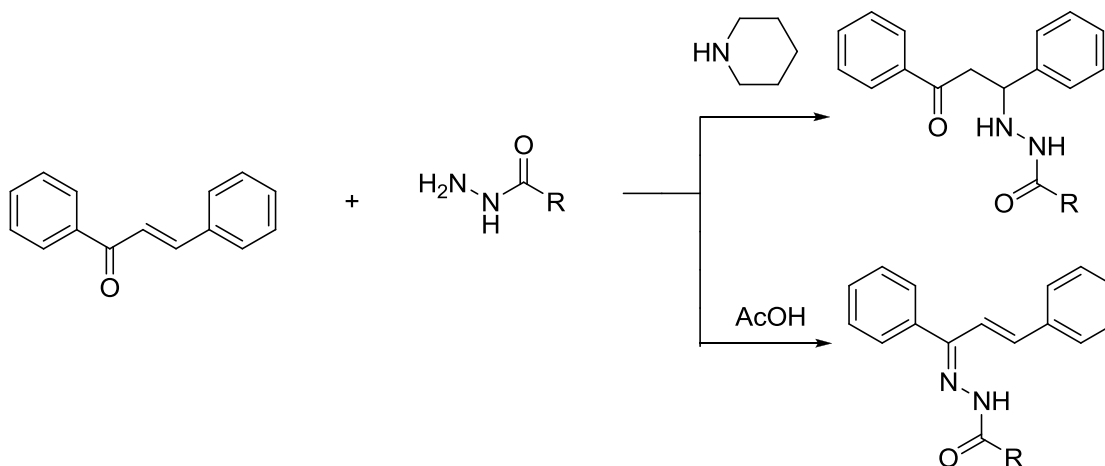
17, 18: **a:** $R_1=R_2=CH_3$, $X=CH_2$, **b:** $R_1=C_4H_9$, $R_2=CH_3$, $X=CH_2$, **c:** $R_1=C_6H_{13}$, $R_2=CH_3$, $X=CH_2$, **d:** $R_1=CH_3$, $R_2=C_4H_9$, $X=CH_2$, **e:** $R_1=R_2=CH_3$, $X=O$, **f:** $R_1=C_4H_9$, $R_2=CH_3$, $X=O$, **g:** $R_1=C_6H_{13}$, $R_2=CH_3$, $X=O$, **h:** $R_1=CH_3$, $R_2=C_4H_9$, $X=O$.

В реакциях с морфолином аналогично ведут себя диарилпропиноны ароматического ряда [11].

Присоединение гидразин и гидроксилamina к α -ацетиленовым кетонам возможно как по тройной связи (1,2-присоединение), так и по карбонильной группе (3,4-присоединение) в зависимости от условий проведения реакции [12].

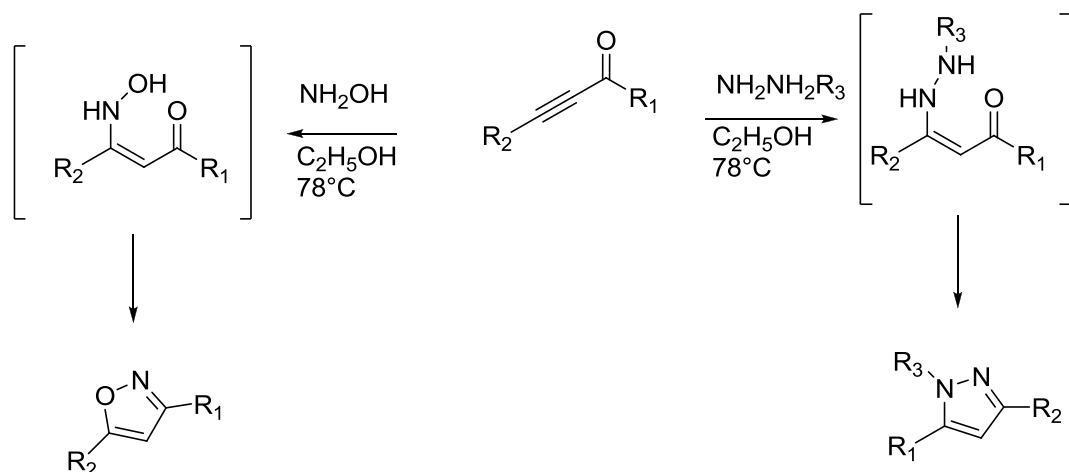
При проведении реакции в кислой среде будет протекать 3,4-присоединение, если реакцию взаимодействия гидразина с халконами проводить в по карбонильной группе, а в пиперидине произойдет 1,2-присоединение. Это объясняется тем, что гидразин и гидроксилamin более сильные нуклеофилы по сравнению с первичными и вторичными аминами.

Схема 14



Авторы работы [13] изучили механизм присоединения гидроксилмина и гидразинов и к дизамещенным пропинонам.

Схема 15



Образование гетероциклических продуктов идет через образование промежуточных аддуктов.

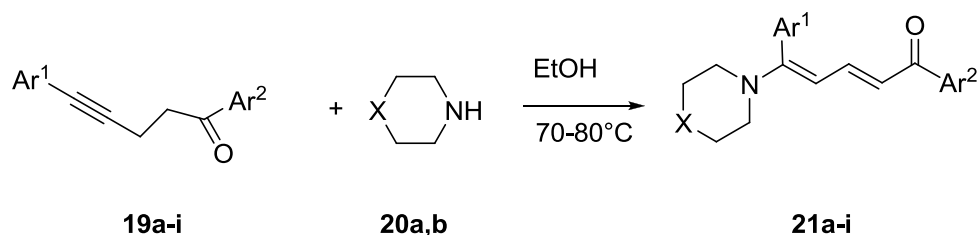
Известно, что соединения, имеющие включающие в себя пиразольный гетероцикл проявляют противовоспалительные и жаропонижающие свойства и входят в состав лекарственных веществ [14,15], а так же являются термостабилизаторами полиэтилена [16].

Вещества, содержащие в своем составе изоксазольный фрагмент обладают широким спектром биологической активности, применяются для лечения гипертонии, депрессии, артритов [17-19], опухолей [20, 21], обладают обезболивающими, противовоспалительными и анти-бактериальными свойствами [22].

Присоединение аминов к винилацетиленовым кетонам возможно и по двойной, и по тройной связи, в зависимости от природы второго реагента. Гекс-3-ен-5-ин-2-он, например, присоединяет диэтиламин по тройной связи [23], а присоединение морфолина и пиперидина не зависимо от условий реакции происходит по двойной связи [24].

Авторы работы [25] изучили взаимодействие 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов (**19**) с морфолином (**20a**) и пиперидином (**20b**).

Схема 16



19: Ar₁ = Ar₂ = Ph (**a**); Ar₁ = Ph, Ar₂ = 4-CH₃C₆H₄ (**b**), 4-CH₃OC₆H₄ (**c**), 4-C₂H₅OC₆H₄ (**d**), 4-ClC₆H₄ (**e**), 4-BrC₆H₄ (**f**), 4-O₂NC₆H₄ (**g**); Ar₂ = Ph, Ar₁ = 4-CH₃C₆H₄ (**h**); Ar₁ = Ar₂ = 4-BrC₆H₄ (**i**);

20: X = O (**a**), CH₂ (**b**);

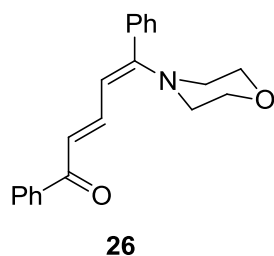
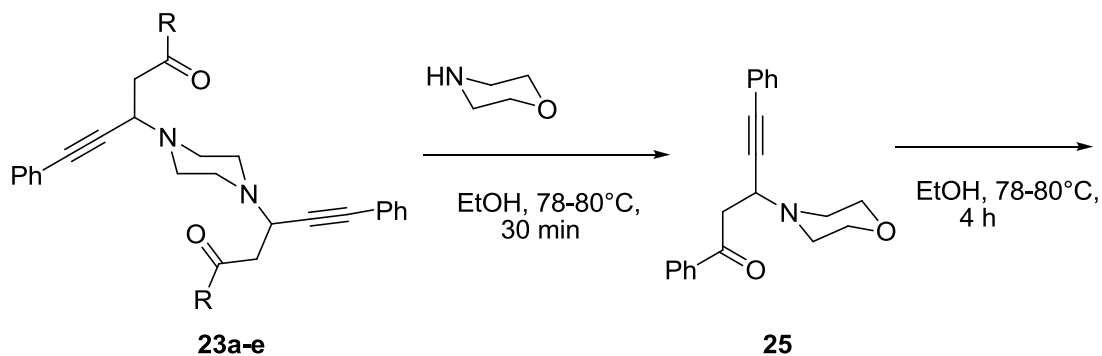
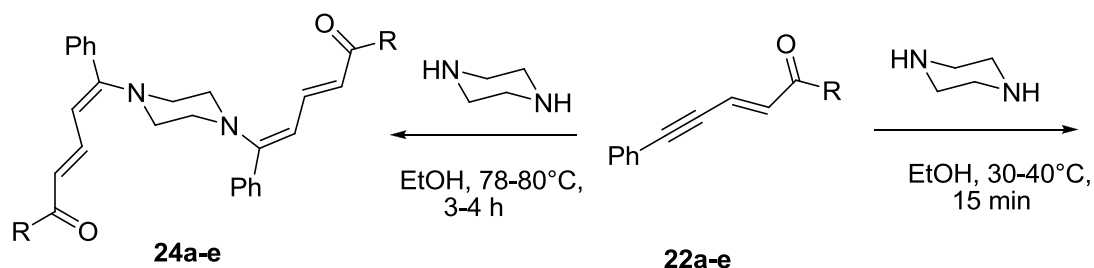
21: X = O: Ar₁ = Ar₂ = Ph (**a**); Ar₁ = Ph, Ar₂ = 4-CH₃C₆H₄ (**b**), 4-CH₃OC₆H₄ (**c**), 4-C₂H₅OC₆H₄ (**d**), 4-ClC₆H₄ (**e**), 4-BrC₆H₄ (**f**), 4-O₂NC₆H₄ (**g**); Ar₂ = Ph, Ar₁ = 4-CH₃C₆H₄ (**h**); Ar₁ = Ar₂ = 4-BrC₆H₄ (**i**); X = CH₂: Ar₁ = Ph.

Амины (**20**) присоединяли к кетонам (**19**) при кипячении в полярных протонных и апротонных растворителях (MeOH, EtOH, t-BuOH, MeCN). В результате чего образовались 5-амино-1,5-диарил-2,4-пентадиен-1-оны (**21**) с хорошим выходом. Присоединение происходило по тройной связи во всех случаях. Авторы отмечают, что электронодонорные заместители в арильных кольцах кетонов (**19**) увеличивают время реакции, а электроноакцепторные-снижают.

Работа [26] является продолжением исследования в области химии винилацетиленовых карбонильных соединений. Авторы изучили взаимодействие 1,5-дизамещенных (*E*)-пент-2-ен-4-иний-онов **22a–e** с пиперазином при кипячении в EtOH.

Интересно, что направленность присоединения пиперазина зависит от заместителя в арильном кольце R исходного кетона (схема 17), в отличие от присоединения с морфолином и пиперидином.

Схема 17



22: R = Ph (**a**), 4-MeC₆H₄ (**b**), 4-MeOC₆H₄ (**c**), 4-ClC₆H₄ (**d**), 4-O₂NC₆H₄ (**e**);

23: R = Ph (**a**), 4-MeC₆H₄ (**b**), 4-MeOC₆H₄ (**c**); **24:** 4-ClC₆H₄ (**a**), 4-O₂NC₆H₄ (**b**).

Присоединение пиперазина к 1,5-дифенилзамещенному кетону **22a**, а также к кетонам **22b**, имеющим донорные заместители, присоединение пиперазина идет по двойной связи. Продолжительность реакции 10–15 мин, выход составляет 64–75%.

Полученные данные ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии подтверждают строение продуктов реакции и свидетельствуют о том, что кетоны **22a–e**, содержащие донорные заместители, образуют с пиперазином аддукты по двойной связи, а кетоны **22d**, с акцепторными заместителями – по тройной. Влияние заместителя на скорость реакции авторы объясняют

предположением, что присоединение вторичных аминов по двойной связи идет как обратимый кинетически контролируемый процесс, а по тройной связи протекает в условиях термодинамического контроля.

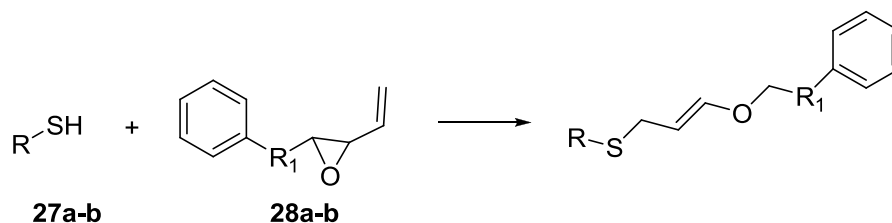
1.3 Нуклеофильное присоединение сероорганических соединений к α,β -ненасыщенным соединениям.

Тиолы ряда $R-SH$ являются простейшими по структуре представителями серы. [27]. Продуктами реакции тиолирования ненасыщенных кетонов являются биологически активные соединения [28-32]. Для тиолов характерны реакции нуклеофильного присоединения, замещения, раскрытие цикла в оксиранах и ацилирование. Высокая нуклеофильность этих соединений дает возможность широко использовать их в органическом синтезе.

Взаимодействие тиолов с алкенами возможно по радикальному [33] и электрофильному механизму по правилу Морковникова [34].

Примером протекания реакции по радикальному механизму может выступать реакция между тиолом и винилоксиранами [27].

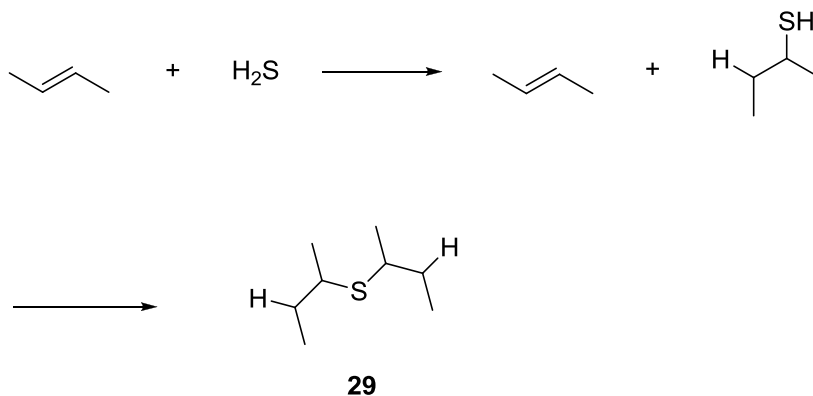
Схема 18



27,28 a: $R=H$, $R_1=Ph$, **b:** $R=H$, $R_1=CH_2=CH_2$

Для определения механизма реакции необходимо определить направление присоединения тиофильного фрагмента. Образование тиола протекает по этеновой связи, вне зависимости от типа механизма. Впоследствии тиол взаимодействует со второй молекулой алкена с образованием сульфидов **29**.

Схема 19



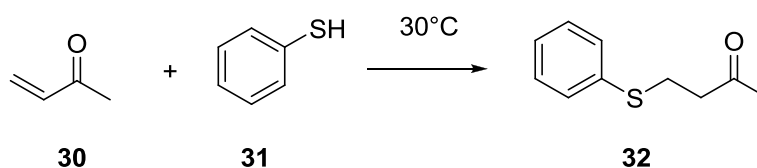
При тиолировании сопряженных ениновых кетонов важную роль играет выбор нуклеофила и природа катализатора и растворителя. Для тиолирования в основном используют катализаторы, которые проявляют основной характер. Ими могут являться: щелочи, амины, ацетат меди и другие соединения [35].

Тиолирование α,β -ненасыщенных кетонов идет по различным реакционным центрам в зависимости от структуры субстрата и тиола [36,37].

Присоединение тиолов к α,β -ненасыщенным карбонильным по Михаэлю протекает в условиях без катализаторов и растворителей. Этот способ прост и эффективен.

В данной реакции по Михаэлю, метилвинилкетон **30** обработали эквимольным количеством тиофенола **31**.

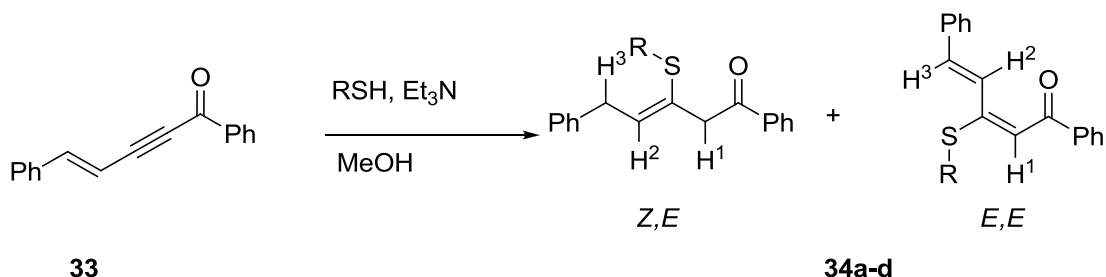
Схема 20



Реакция проводилась в условиях отсутствия катализатора, в мягких при температуре 30 °С . В результате образовался продукт 4-(фенилтио)бутан-2-он **32** с выходом 76%.

Авторы работы [38] изучили реакции тиофенолов и бензилтиола с (*E*)-1,5-дифенилпент-4-ен-2-ин-1-оном **33**.

Схема 21

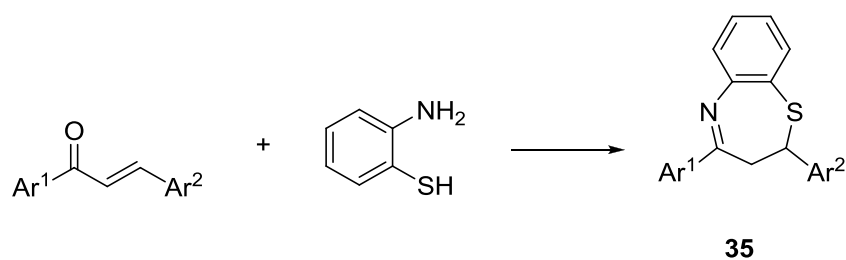


$\text{R} = \text{Ph}$ (**a**), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**b**), $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**c**), PhCH_2 (**d**).

Авторы сообщают, что нуклеофильное тиолирование кетона **33** идет региоспецифично по тройной связи; двойная углерод-углеродная связь кетона **33** в рассматриваемых условиях неактивна по отношению к ароматическим и жирноароматическим тиолам.

Интересна реакция взаимодействия халконов и о-аминотиофенола. Продуктами взаимодействия халконов с серосодержащими соединениями является класс соединений бензотиазепинов **35** (схема 22) [39-41]. Эти вещества обладают высокой биологической активностью и проявляют антибактериальные [42,43] и жаропонижающие [44] свойства.

Схема 22



$\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}_2 = \text{Ph}$, $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $4\text{-OHC}_6\text{H}_4$, $3\text{-OMe-4-OHC}_6\text{H}_3$, $3\text{-OMe-4-OH-5-Br-C}_6\text{H}_2$, $2\text{-OH-5-NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $2\text{-OH-5-BrC}_6\text{H}_3$.

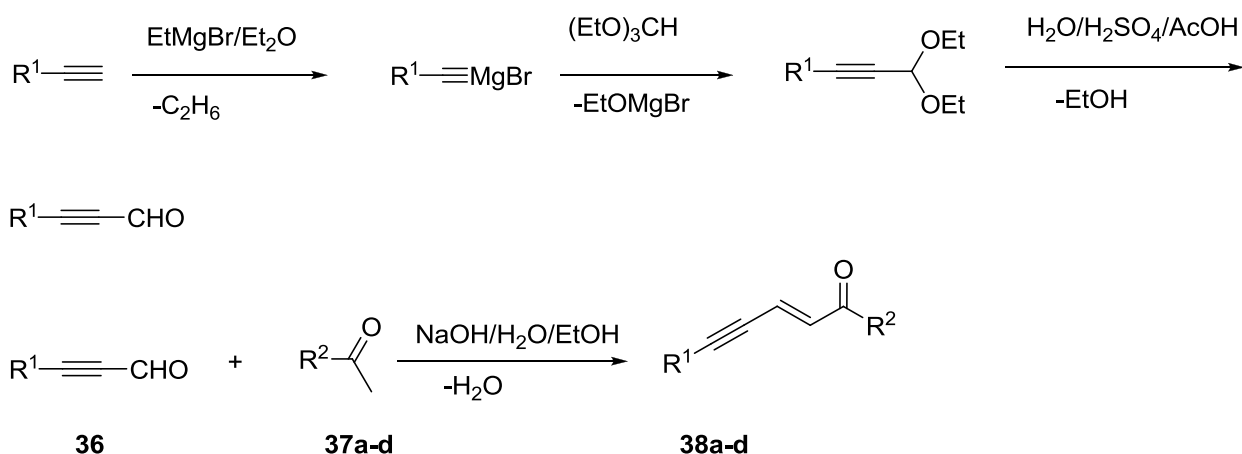
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

2.1 Синтез 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов

Объектами исследования в настоящей работе были продукты присоединения вторичных аминов к замещенным 1,5-диарилпентен-2-ин-4-онам-1 **38a-d**.

Соединения **38** этого класса активно синтезируются, наиболее удобным способом получения является конденсация в условиях реакции Кляйзена–Шмидта. Кетоны **38a-d** были получены конденсацией замещенных ацетофенонов **36** и арилпропиоловых альдегидов **37a-d** в присутствии NaOH при пониженных температурах (0–4°C).

Схема 23



36 $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$; **37 a**: $\text{R}_2=\text{C}_6\text{H}_5$; **b**: $\text{R}_2=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; **c**: $\text{R}_2=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **d**: $\text{R}_2=4\text{-BrC}_6\text{H}_4$; **38** $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_5$ **a**: $\text{R}_2=\text{C}_6\text{H}_5$; **b**: $\text{R}_2=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; **c**: $\text{R}_2=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **d**: $\text{R}_2=4\text{-BrC}_6\text{H}_4$;

Полученные кетоны **38** являются бесцветными или слабо окрашенными мелкокристаллическими веществами, устойчивыми при хранении. Синтезированные соединения являются индивидуальными *E*-изомерами.

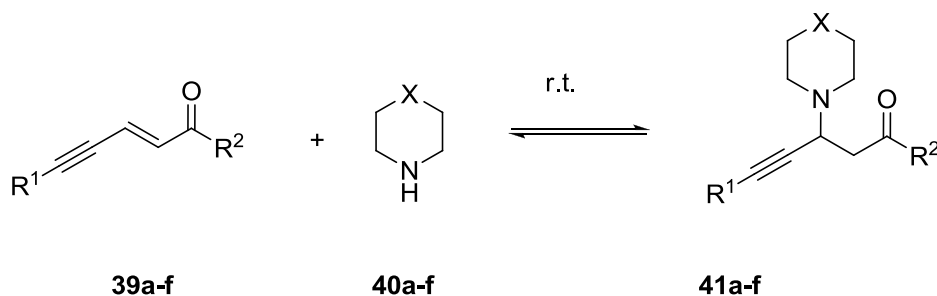
2.2 Взаимодействие 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов с вторичными аминами.

Присоединение вторичных аминов (пиперидина, морфолина) к α,β -непредельным карбонильным соединениям **39 a-f** протекает при комнатной температуре в присутствии 1,4-диоксана в этиловом спирте. 1,4-диоксан используется в качестве сорастворителя, так как винилацетиленовые кетоны плохо растворяются в этиловом спирте. Вторичные амины **40** присоединяются по двойной связи, в результате образуются продукты присоединения **41a-f**. Строение полученных продуктов подтверждено методами ИК-спектроскопии (рисунки 1-5).

Интенсивная полоса расположена в области $1687\text{--}1653\text{ см}^{-1}$, что соответствует валентным колебаниям карбонильной группы, сопряженной с арильным кольцом. Это является подтверждением того, что присоединение вторичных аминов протекает по двойной связи. Тройная связь расположена в диапазоне ($\sim 2225\text{--}2193\text{ см}^{-1}$) и имеет малую интенсивность.

Пиперидин и морфолин присоединяются к винилацетиленовым кетонам **39** обратимо (схема 24). Обнаружено, что направление реакции зависит от условий проведения синтеза. В мягких условиях реакция протекает легко, и образуются продукты присоединения по двойной связи. При длительном кипячении, реакция идет по тройной связи.

Схема 24



39 a: $R^1=C_6H_5$; $R^2=C_6H_5$ **b:** $R^1=C_6H_5$; $R^2=4-BrC_6H_4$; **c:** $R^1=C_6H_5$; $R^2=4-CH_3C_6H_4$; **d:** $R^1=C_6H_5$; $R^2=4-ClC_6H_4$; **e:** $R^1=C_6H_5$; $R^2=4-BrC_6H_4$; **f:** $R^1=C_6H_5$; $R^2=C_6H_5$; **40 a:** $X=CH_2$; **b:** $X=CH_2$; **c:** $X=O$; **d:** $X=O$; **e:** $X=O$; **f:** $X=O$; **41 a:** $R^1=C_6H_5$; $R^2=C_6H_5$ **b:** $R^1=C_6H_5$; $R^2=4-BrC_6H_4$; **c:** $R^1=C_6H_5$; $R^2=4-CH_3C_6H_4$; **d:** $R^1=C_6H_5$; $R^2=4-ClC_6H_4$; **e:** $R^1=C_6H_5$; $R^2=4-BrC_6H_4$; **f:** $R^1=C_6H_5$; $R^2=C_6H_5$;

Полученные аминокетоны **41** - мелкокристаллические вещества светло-желтого цвета, устойчивые при хранении.

Таблица 1. Характеристики соединений **41a–f**

Соединение	Брутто-формула	Молекулярная масса, г/моль	Выход, %
41a	$C_{22}H_{23}NO$	317.42412	47
41b	$C_{22}H_{22}BrNO$	396.32018	34
41c	$C_{22}H_{23}NO_2$	333.42352	52
41d	$C_{21}H_{20}ClNO_2$	353.842	29
41e	$C_{21}H_{20}BrNO_2$	398.293	52
41f	$C_{21}H_{21}NO_2$	319.39694	14

Данными ЯМР-спектроскопии подтверждены состав и строение синтезированных кетонов(**41a,d,e**) (рисунки 6-11).

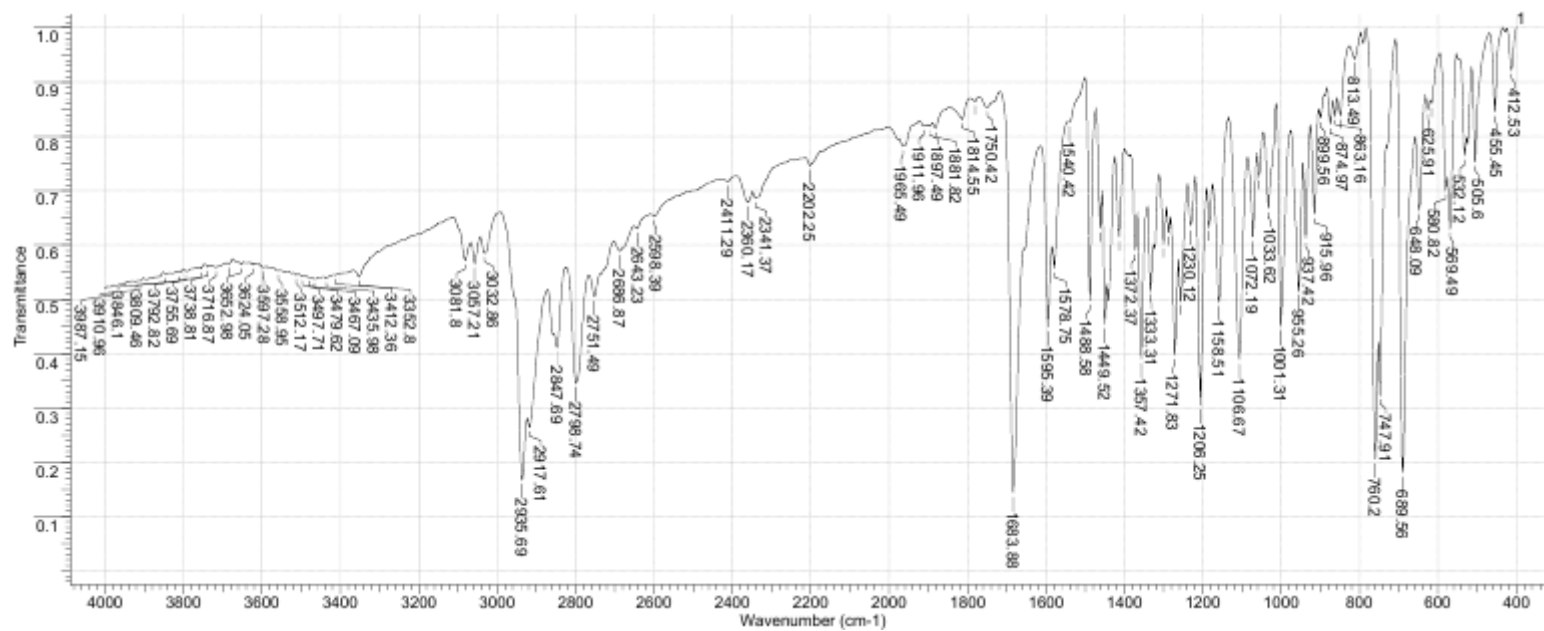


Рисунок 1– ИК спектр 1,5-дифенил-3-(пиперидин-1-ил)-пент-4-ин-1-она **41a**

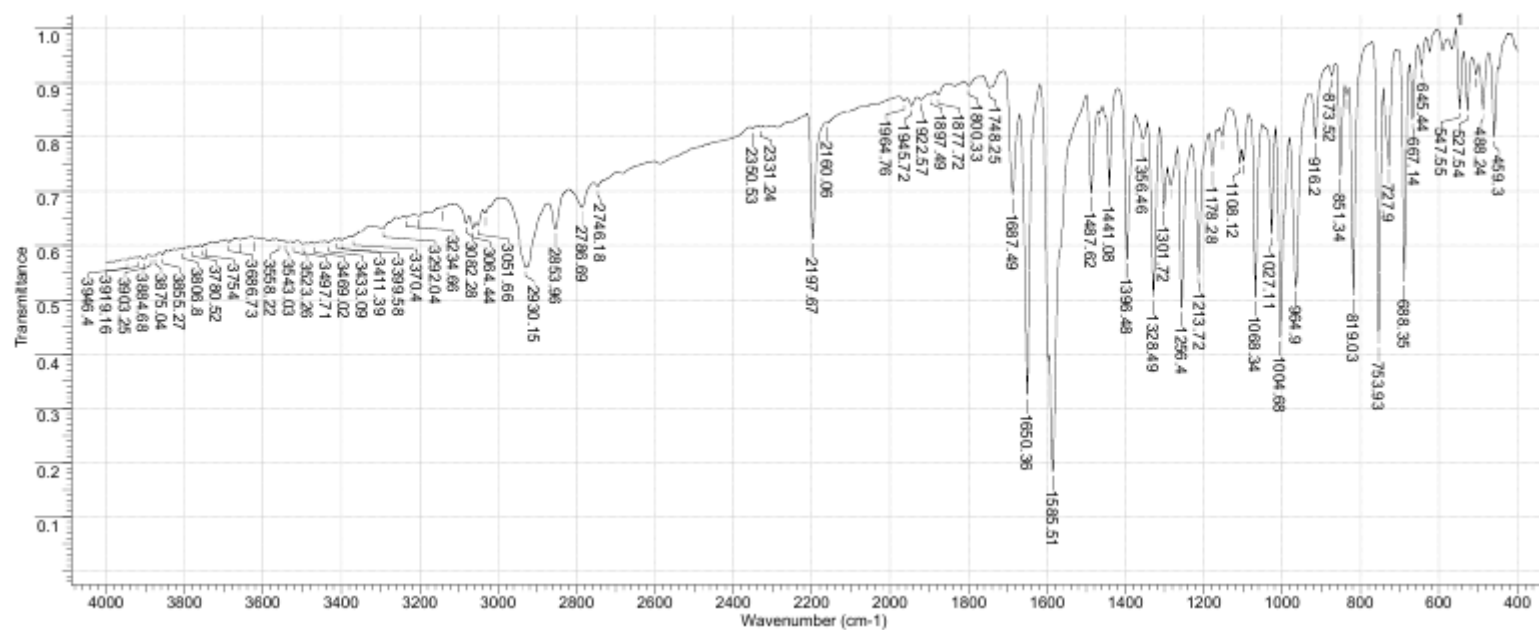


Рисунок 2– ИК спектр 1-(4-бромфенил)-5-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-пент-ин-1-она **41b**

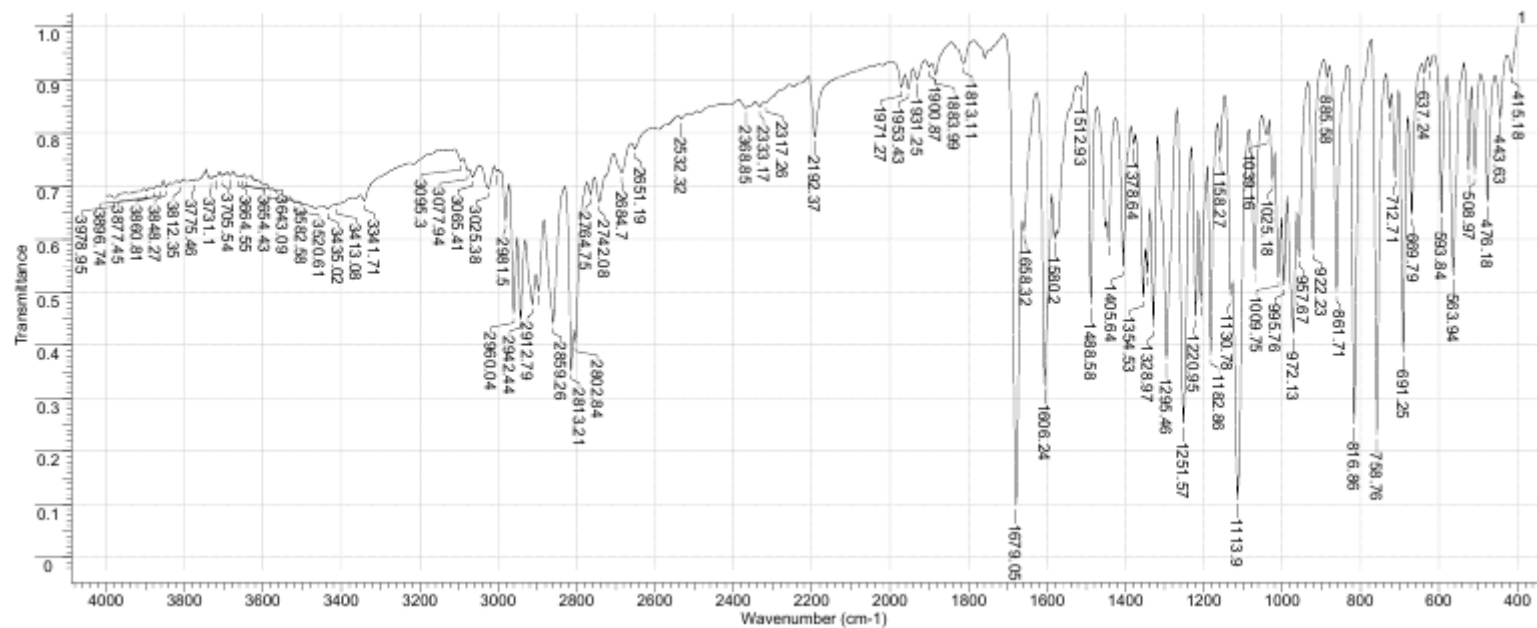


Рисунок 3– ИК спектр 3-морфолино-5-фенил-1-п-толилпент-4-ин-1-она **41c**

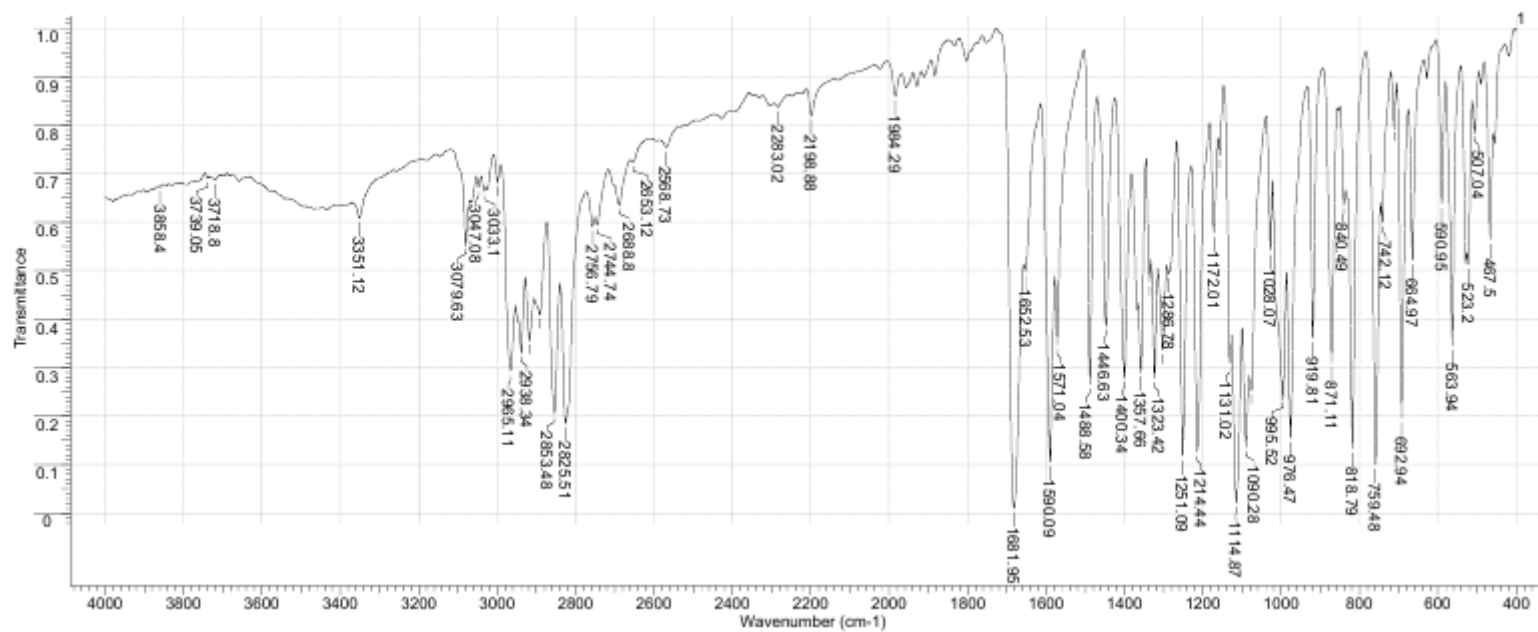


Рисунок 4– ИК спектр 1-(4-хлорфенил)-3-морфолино-5-фенилпент-4-ин-1-она **41d**

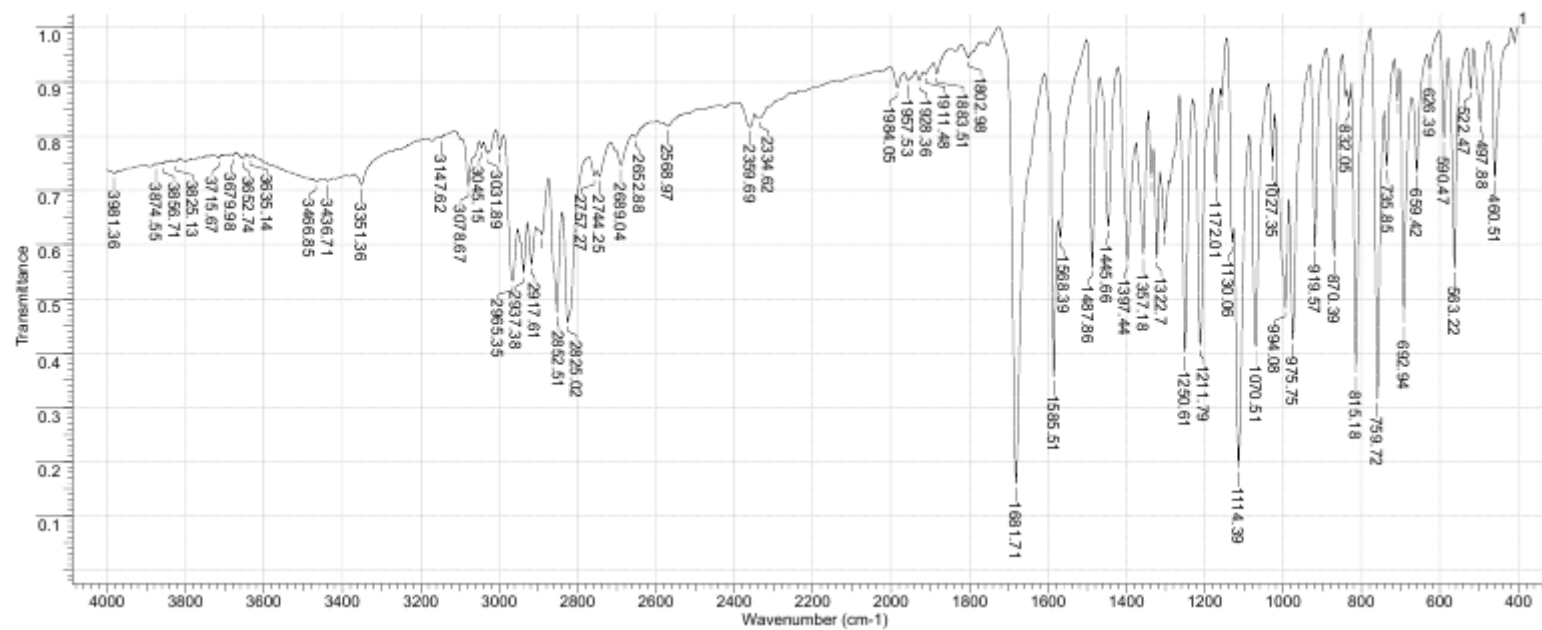


Рисунок 5– ИК спектр 1-(4-бромфенил)-3-морфолино-5-фенилпент-4-ин-1-она **41e**

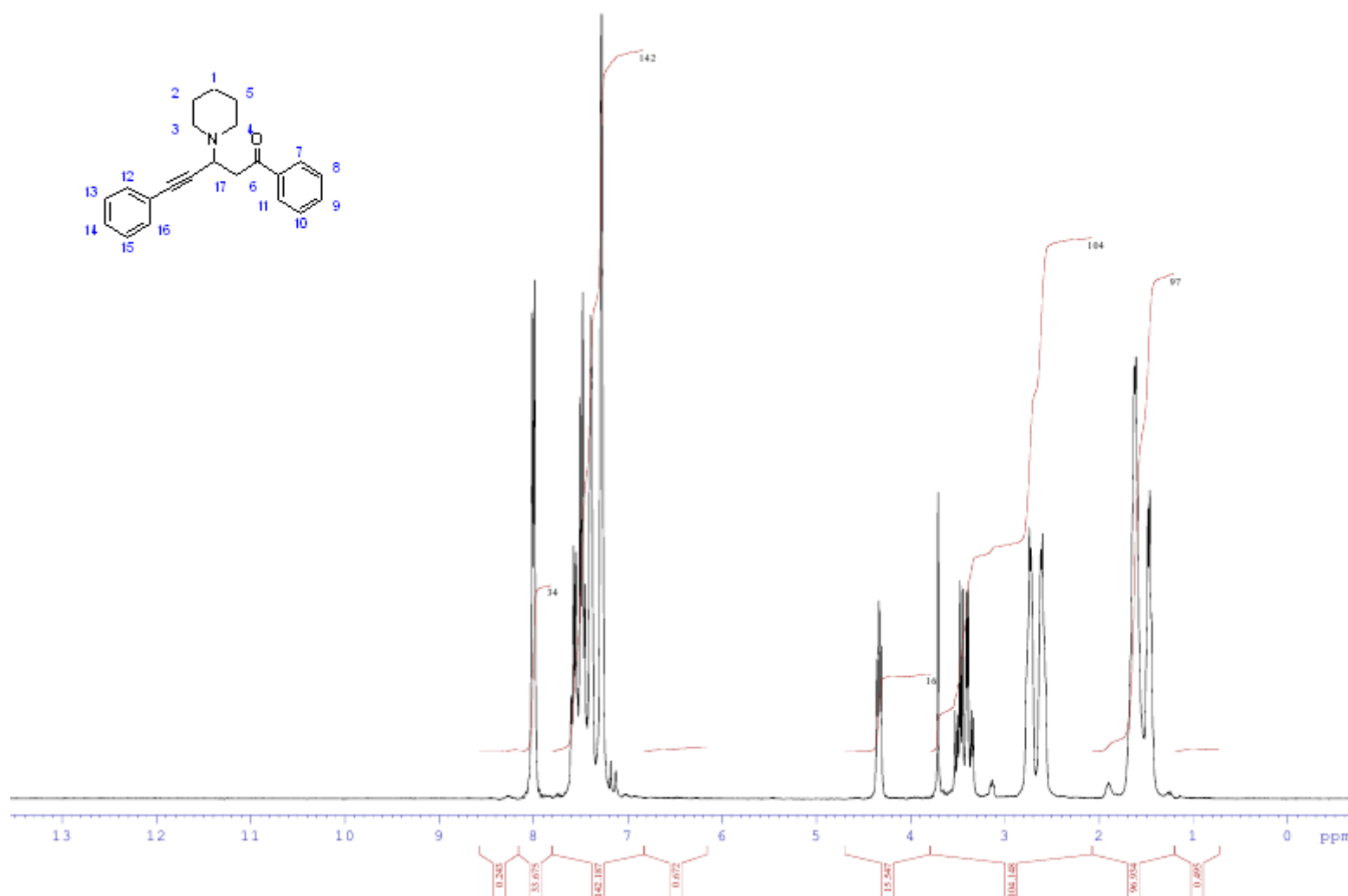


Рисунок 6. Спектр ЯМР ^1H 1,5-дифенил-3-(пиперидин-1-ил)-пент-4-ин-1-она (**41a**), 300 МГц, растворитель – CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС.

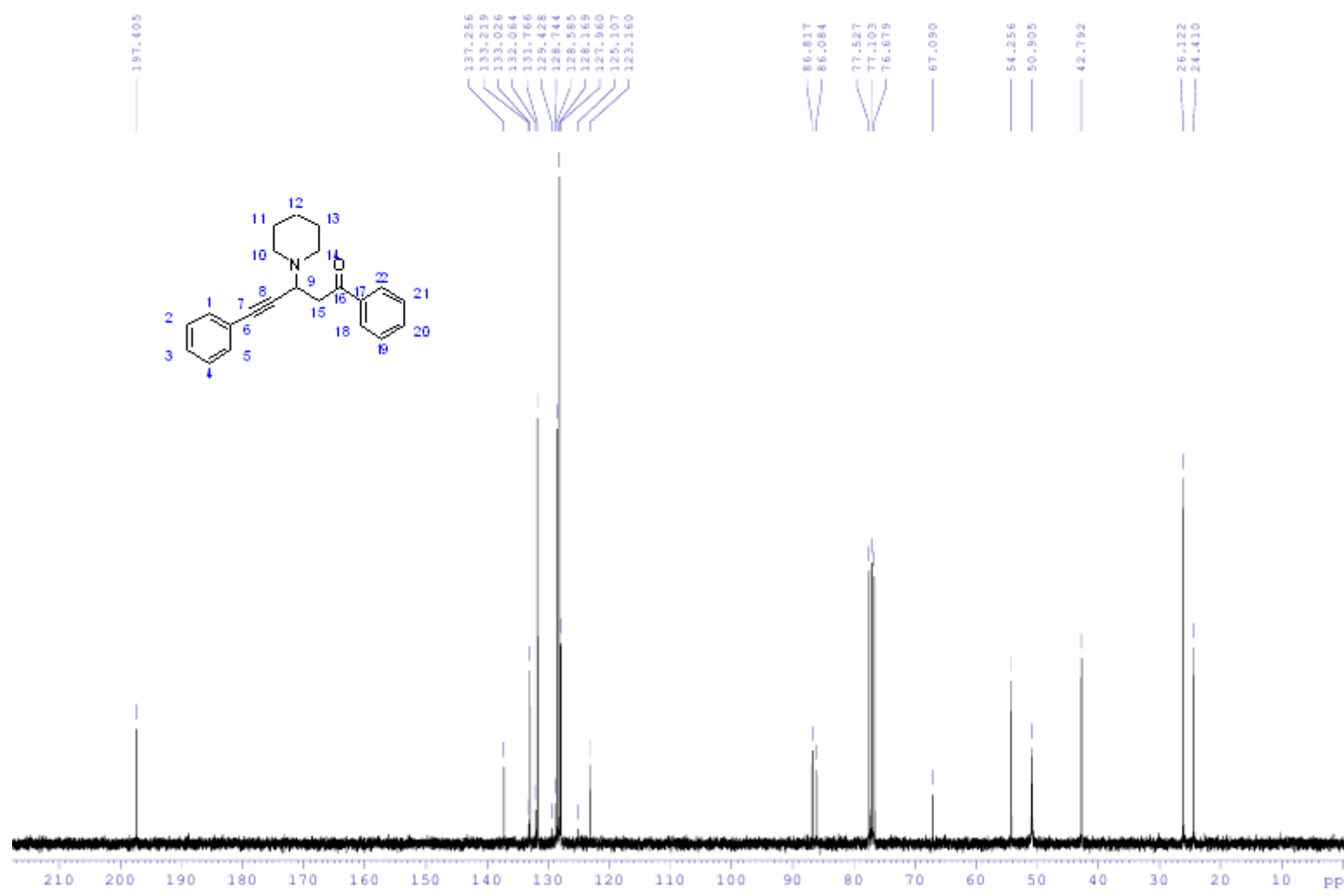


Рисунок 7. Спектр ЯМР ^{13}C 1,5-дифенил-3-(пиперидин-1-ил)-пент-4-ин-1-она (**41a**), 75 МГц, растворитель – CDCl_3 .

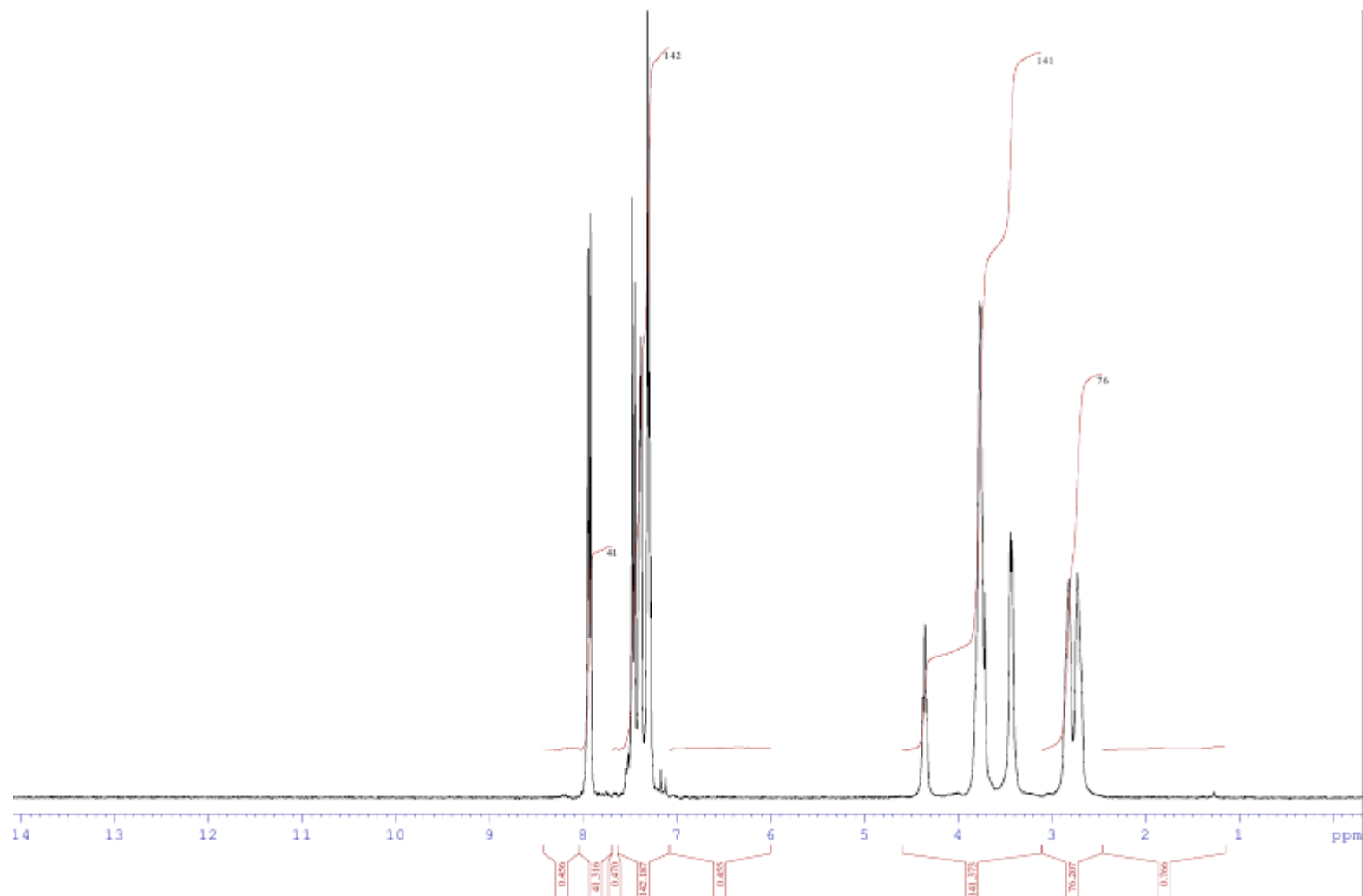


Рисунок 8. Спектр ЯМР ^1H 1-(4-хлорфенил)-3-морфолино-5-фенилпент-4-ин-1-она (**41d**), 300 МГц, растворитель – CDCl_3 , внутренний стандарт – TMS.

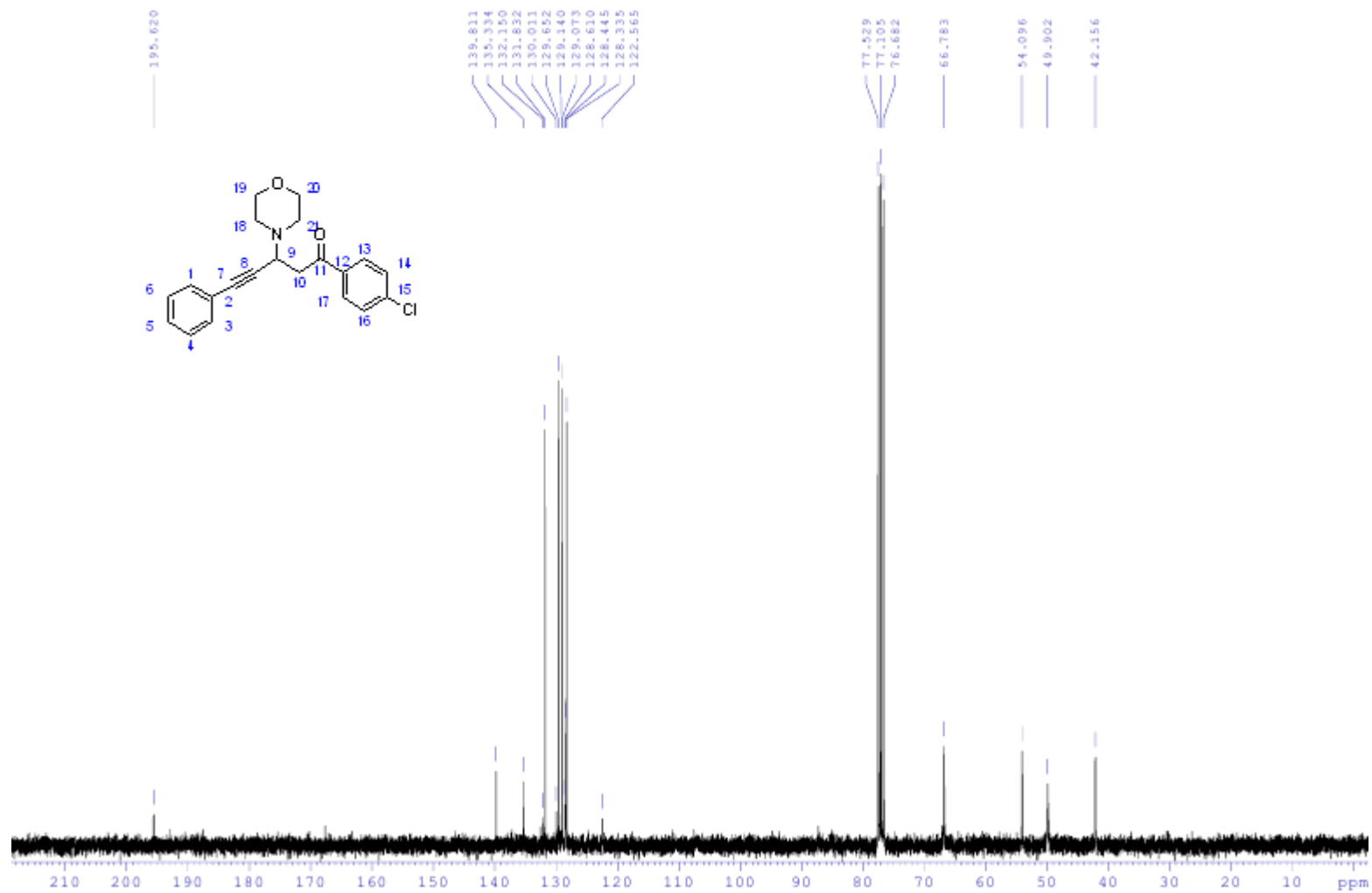


Рисунок 9. Спектр ЯМР ^{13}C 1-(4-хлорфенил)-3-морфолино-5-фенилпент-4-ин-1-она (**41d**), 75 МГц, растворитель – CDCl_3 .

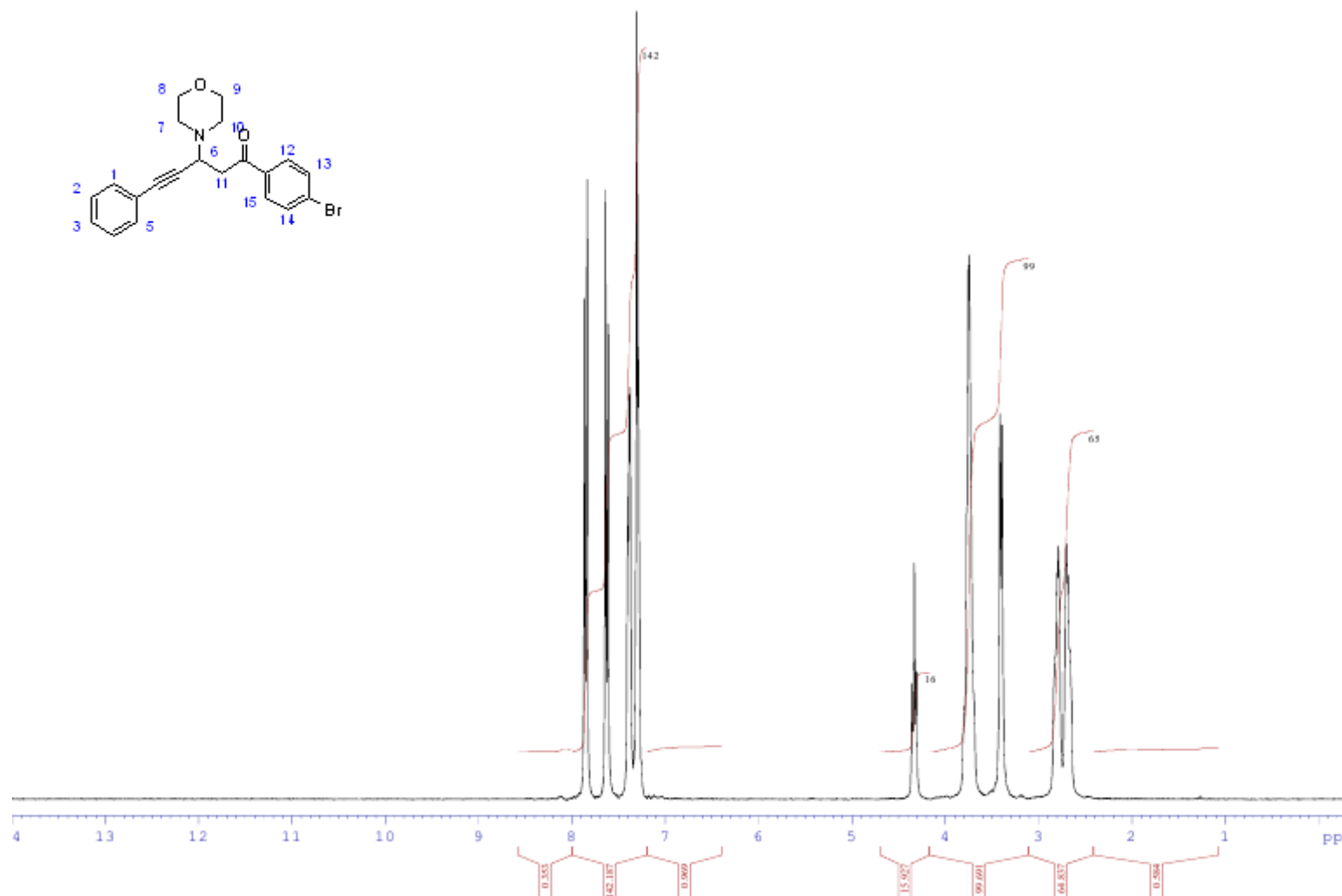


Рисунок 10. Спектр ЯМР ^1H 1-(4-бромфенил)-3-морфолино-5-фенилпент-4-ин-1-она (**41e**), 300 МГц, растворитель – CDCl_3 , внутренний стандарт – TMS.

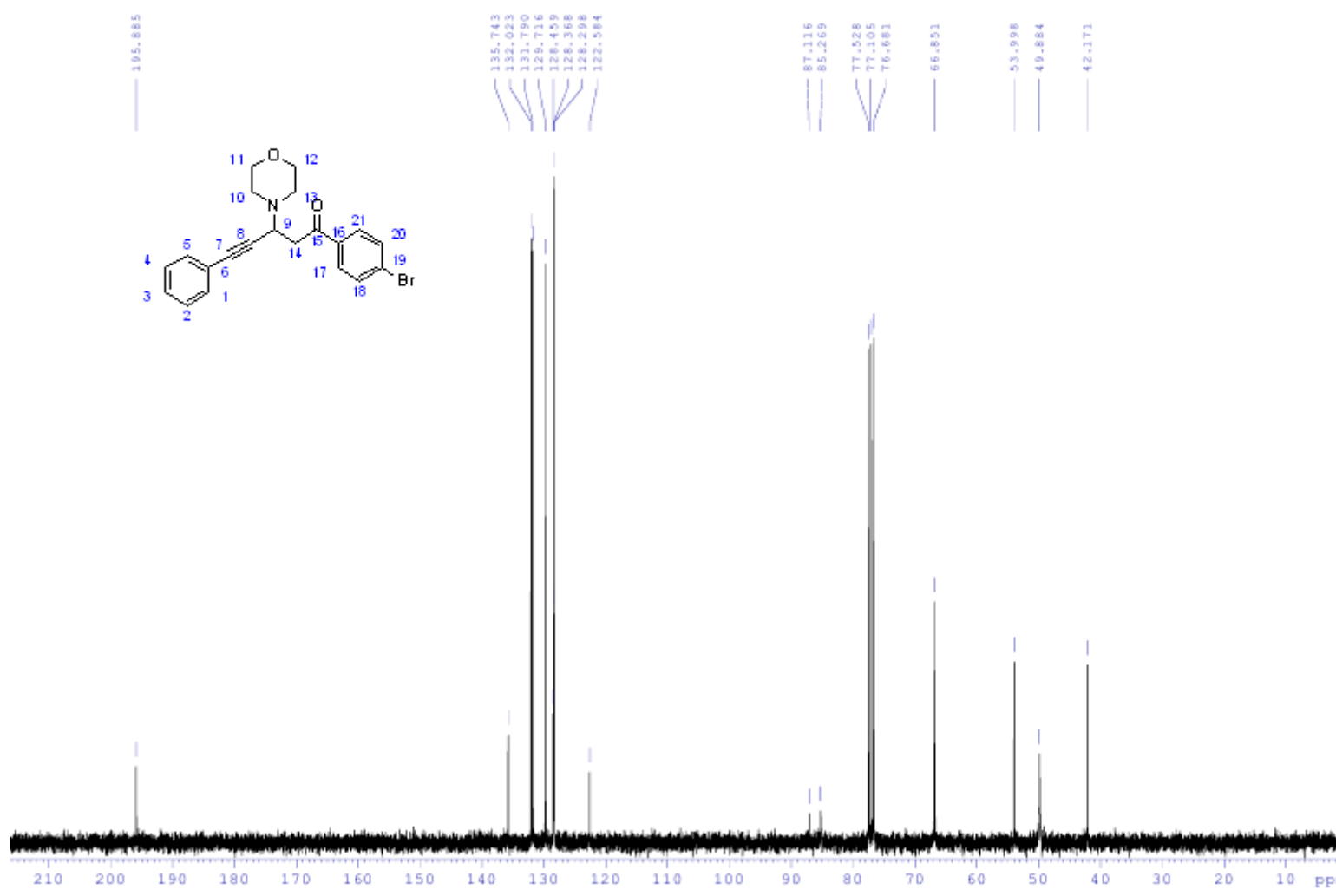


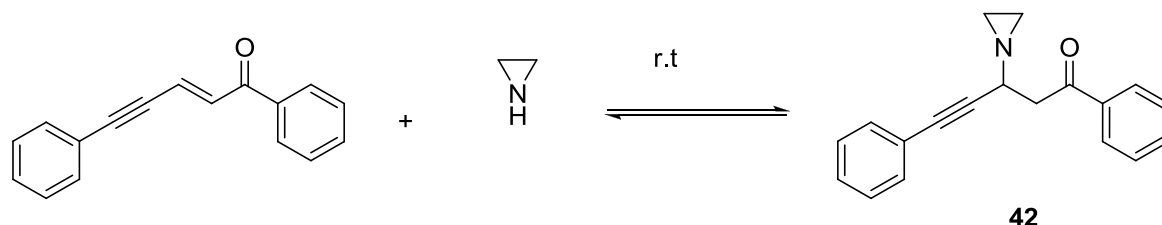
Рисунок 11. Спектр ЯМР ^{13}C 1-(4-бромфенил)-3-морфолино-5-фенилпент-4-ин-1-она (**41e**), 75 МГц, растворитель – CDCl_3 .

Таблица 2. Спектральные характеристики ЯМР(**56a,d,e**)

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.
41a	1.42-1.51 (2H, м, CH ₂); 1.54-1.71 (4H _м , CH ₂); 2.56-2.78 (4H _м , CH ₂); 3.34-3.53 (2H _м , CH ₂); 4.34 (1H, д.д, CH); 7.28 (1H _т , CH); 7.36-7.41 (2H _м , CH); 7.45-7.52 (4H _м , CH); 7.58 (1H _т , CH); 8.01 (2H, д, CH)	24.41(-CH ₂ -); 26.12 (-CH ₂ -); 42.79 (-CH ₂ -); 50.90 (-CH ₂ -); 54.26 (-CH ₂ -); 86.07 (-C $\equiv$); 86.81 (-C $\equiv$); 123.15, 127.95, 128.16, 128.57, 128.95, 128.73, 131.75, 133.01, 137,24 (ArH); 197.38 (C=O)
41d	2.68-2.88 (4H, м, CH ₂); 3.44 (2H, д, CH ₂); 3.72-3.84 (4H _м , CH ₂); 4.36 (1H, т, CH); 7.28-7.33 (3H, м, CH); 7.37-7.42 (2H, м, CH); 7.44-7.52 (2H, м, CH); 7.91-7.97(2H, м, CH)	42.16 (-CH ₂ -); 49.93 (CH-N); 54.10 (CH ₂ -N); 66.18 (CH ₂ -O); 122.55, 128.32, 129.06, 129.64, 131.82, 135.32, 139.30 (ArH); 195.63 (C-11)
41e	2.65-2.85 (4H, м, CH ₂); 3.40 (2H, д, CH ₂); 3.68-3.82 (4H, м, CH ₂); 4.33 (1H, т, CH); 7.27-7.34(3H _м , CH); 7.38-7.41 (2H, м, CH); 7.60-7.66 (2H, м, CH); 7.83-7.88 (2H _м , CH)	42.17 (-CH ₂ -); 53.99 (-CH-); 66.13 (-CH ₂ -O); 76.67 (-CH ₂ -N); 77.10 (-CH $\equiv$); 77.52 (-CH=); 123.57, 128.28, 128.36, 128.45, 129.70, 131.78, 132.01, 135.73 (ArH); 195.86 (C-15)

По аналогичной методике протекает присоединение азиридина к (*E*)-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-ону. Азиридин присоединяется по двойной связи, в результате образуется продукт присоединения 3-(азиридин-1-ил)-1,5-дифенилпент-4-ин-1-он **42**.

Схема 25



Строение полученного аддукта подтверждено методами ИК (рисунок 12).

Таблица3. Характеристики ИК-спектров аминокетонов

Соединение	ИК-спектр, ν , см^{-1}
41a	1684 (C=O); 2202 (C $\equiv$ C);
41b	1687 (C=O); 2197(C $\equiv$ C);
41c	1680 (C=O); 2193(C $\equiv$ C);
41d	1684 (C=O); 2198(C $\equiv$ C);
41e	1681 (C=O);
41f	1684 (C=O);
42	1660 (C=O); 2191(C $\equiv$ C);

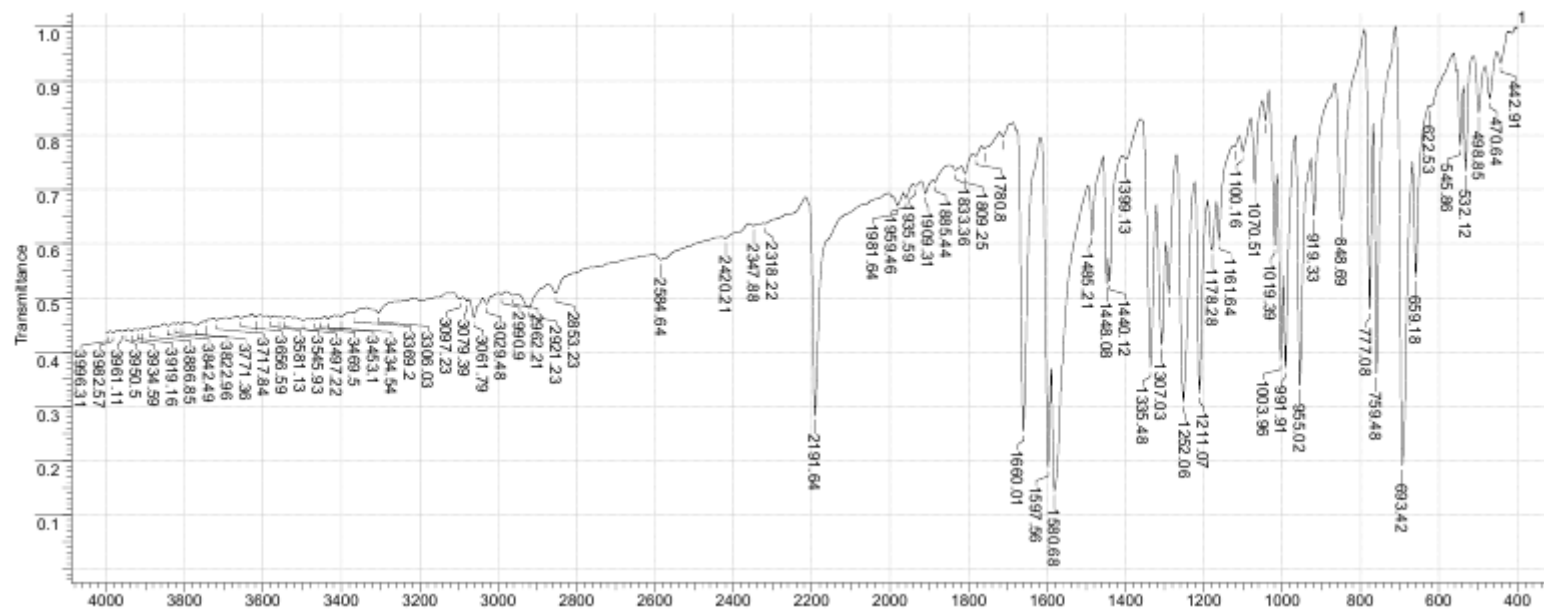


Рисунок 12– ИК спектр 3-(азиридин-1-ил)-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она 42

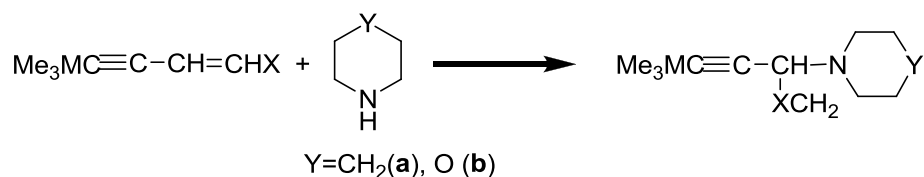
2.3 О взаимодействии аминокетонов с пиперазином.

При изучении теоретических данных обнаружено, что ениновые кетоны содержат три реакционных центра: карбонильную группу, двойную и тройную связь. Из этого следует, что нуклеофильное присоединение к винилацетиленовым кетонам может идти по-разному. Это зависит от их строения и условий проведения реакции.

Авторы работы [46] изучали взаимодействие функциональных производных винилацетиленовых углеводородов и их кремний содержащих аналогов со вторичными аминами (схема 26). Взаимодействие с пиперидином и морфолином протекало по двойной связи, только в жестких условиях.

Вероятно, направление реакции так же зависит от стерического эффекта.

Схема 26



$\text{M}=\text{C}, \text{Si}; \text{R}=\text{H}; \text{X}=\text{COMe}, \text{COOMe}, \text{CN}$

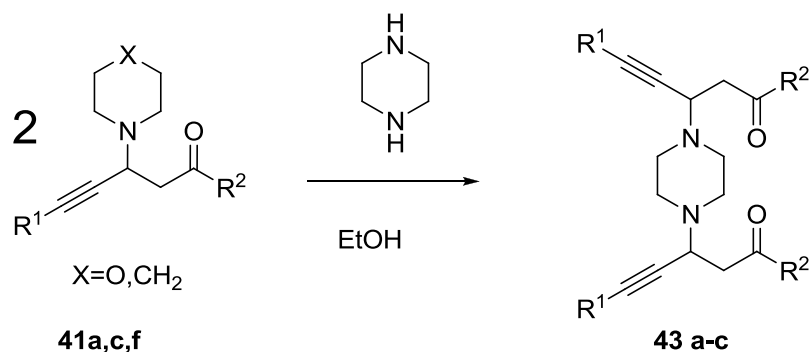
В работе [47], рассматривается реакция 1,5-диарил-2-пентен-4-ин-1-онов с морфолином и пиперидином. Место атаки нуклеофила- этиленовая связь.

В ИК-спектрах аддукта отсутствуют полосы поглощения, характерные для сопряженных двойных связей. Авторы делают вывод, что основной фактор, который определяет направление атаки нуклеофильного реагента в реакции винилацетиленовых кетонов с аминами - поляризация двойной и тройной связи под действием электроноакцепторных групп.

В рамках данной работы нами были изучены реакции полученных аминокетонов **41a**, **41c** и **41f** с пиперазином. Обнаружено, что аминокетоны **41a**, **41c** и **41f** взаимодействуют с пиперазином, взятые в избытке в этиловом спирте при комнатной температуре (Схема 27). Примерно через час

выпадает слабоокрашенный мелкокристаллический осадок, плохо растворимый в спирте. Это становится возможным только если есть равновесие. Тем самым подтверждается обратимость реакции ениновых кетонов со вторичными аминами.

Схема 27



41 a: $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{X}=\text{CH}_2$; **c:** $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; $\text{X}=\text{O}$;

f: $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{X}=\text{O}$; **43 a:** $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$; **43b:** $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; **43c:** $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$;

Таблица 3. Характеристики соединений **43a–c**

Соединение	Брутто-формула	Молекулярная масса, г/моль	Выход, %
43a	$\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$	550.68876	48
43b	$\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$	578.74192	8
43c	$\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$	550.68876	15

Строение полученных продуктов подтверждено методами ИК-спектроскопии (рисунки 13,14).

Интенсивная полоса расположена в области $1693\text{-}1681\text{ см}^{-1}$, что соответствует валентным колебаниям карбонильной группы, сопряженной с арильным кольцом.

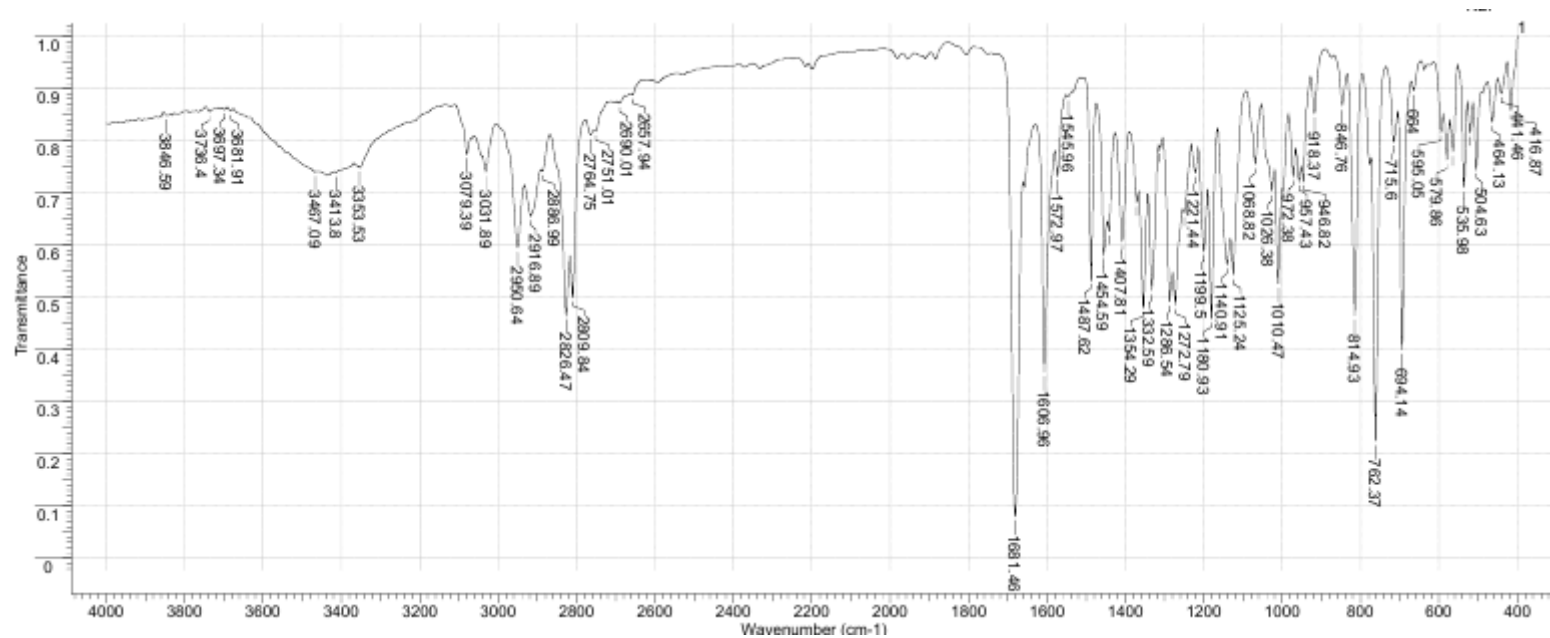


Рисунок 13– ИК спектр 3,3'-(пиперазин-1,4-диил)бис(1,5-дифенилпент-4-ин-1-она) **43a**.

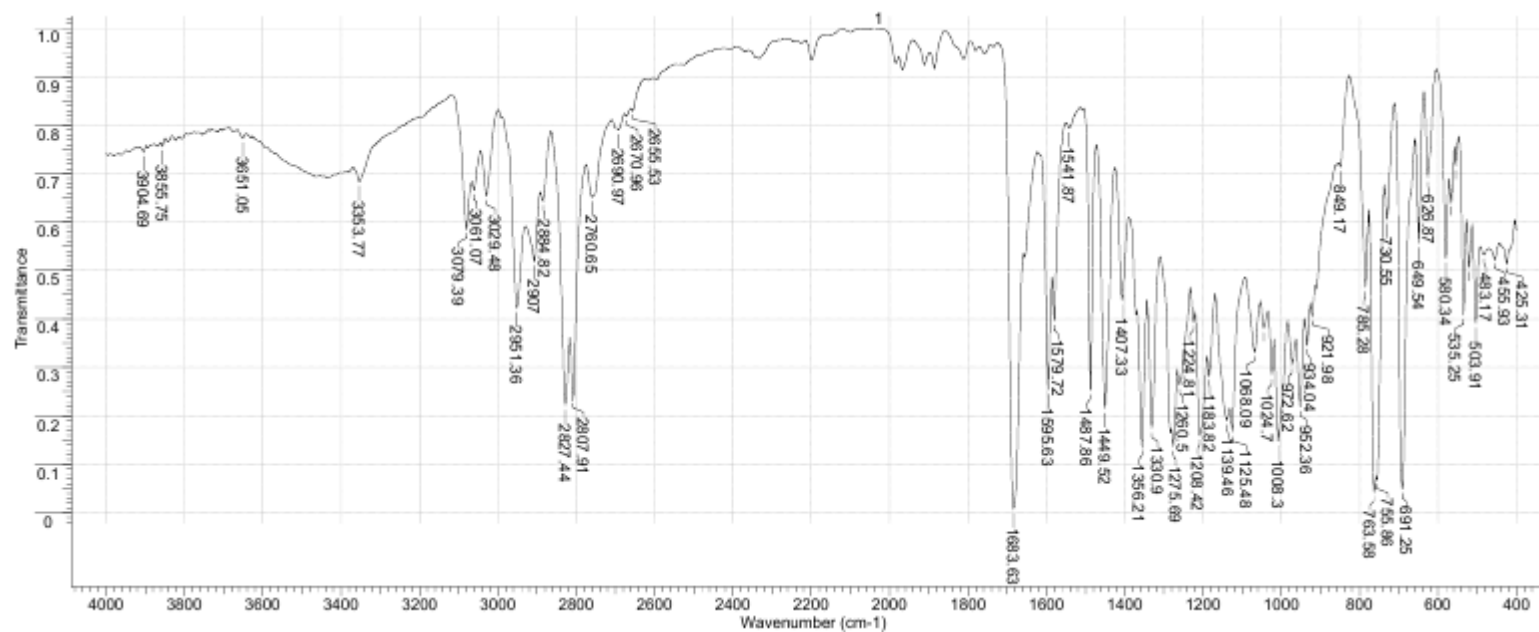
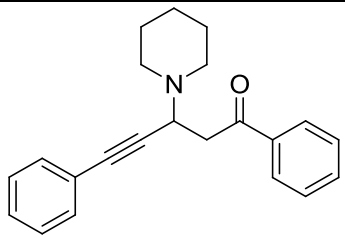
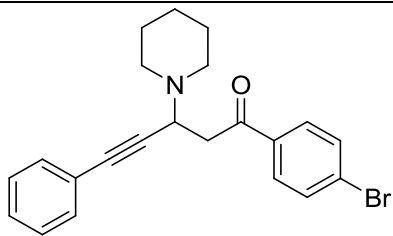
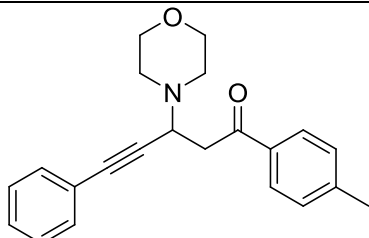
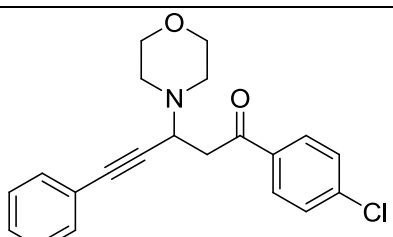
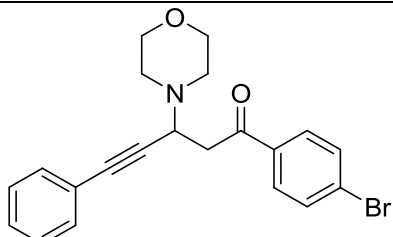


Рисунок 14 – ИК спектр 3,3'-(пиперазин-1,4-диил)бис(5-фенил-1-*n*-толилпент-4-ин-1-она) **43b**.

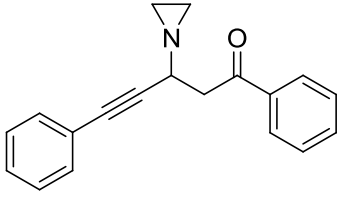
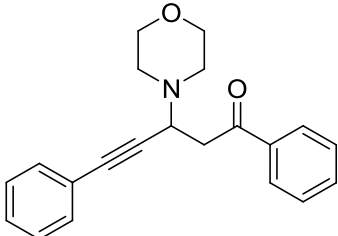
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Объекты исследования

Таблица 4 – Производные винилацетиленовых кетонов

№	Химическая формула	Название
1		1,5-дифенил-3-(пиперидин-1-ил)-пент-4-ин-1-он
2		1-(4-бромфенил)-5-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-пент-ин-1-он
3		3-морфолино-5-фенил-1- <i>n</i> -толилпент-4-ин-1-он
4		1-(4-хлорфенил)-3-(морфолин-4-ил)-5-фенилпент-4-ин-1-он
5		1-(4-бромфенил)-3-(морфолин-4-ил)-5-фенилпент-4-ин-1-он

Продолжение таблицы 1.

6		3-(азиридин-1-ил)-1,5-дифенилпент-4-ин-1-он
7		3-морфолино-1,5-дифенилпент-4-ин-1-он

ИК спектры снимали на приборе ФМС-1201, соединения запрессовывались в таблетки с KBr. Спектры записывали в диапазоне 4000–400 см⁻¹.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C сняты на спектрометрах Bruker AM-300 (рабочая частота для спектров ЯМР ¹H 300.13 МГц, для спектров ¹³C 75.00 МГц) в CDCl₃

3.2 Синтез 1,5-дизамещенных (*E*)-пент-2-ен-4-ин-1-онов

Соединения синтезировали по известной методике [45].

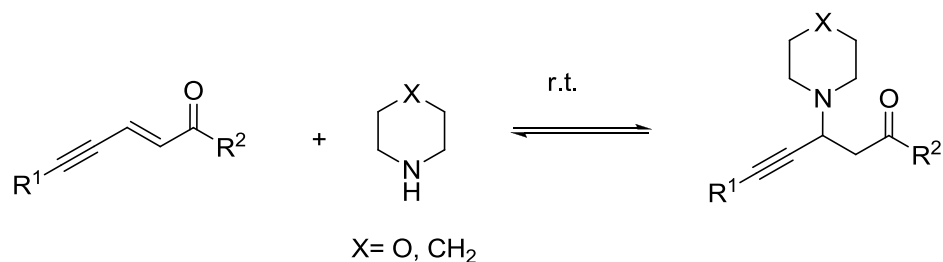
3.3 Методика синтеза исследуемых соединений (общая методика)

Исследуемые производные винилацетиленовых кетонов были получены по методике представленной на схеме 23.

К раствору 1 ммоль кетона в 2 мл 1,4-диоксана добавляли 1 мл 95% EtOH и эквимолярное количество вторичного амина (перидина,морфолина), циклического амина (азиридина) и оставляли в покое при комнатной температуре на 4 часа, затем добавляли по каплям 1 мл воды и оставляли на ночь.

Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре холодным EtOH и сушили.

Схема 28

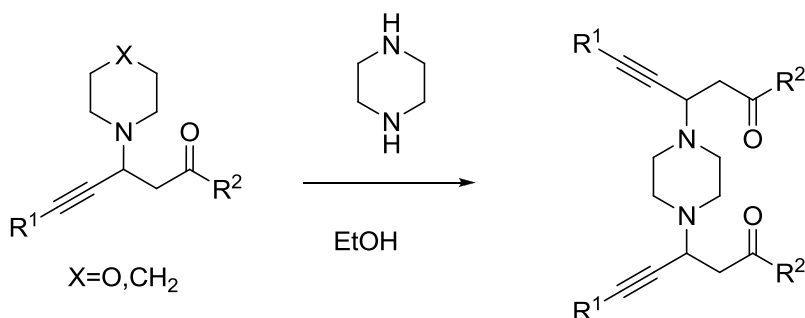


1. Подобраны условия получения кинетически контролируемых продуктов присоединения 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов к морфолину и пиперидину путем эксперимента;
2. Получены кинетически контролируемые продукты присоединения вторичных аминов к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам.
3. Методами ИК, ЯМР 1H и ^{13}C спектроскопии, была установлена структура полученных нами соединений.
4. Предложен механизм реакции присоединения аминокетонов с пиперазином .
5. Установлено, что присоединение вторичных аминов к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам по двойной связи идет обратимо. Это подтверждает эксперимент взаимодействия аминокетонов с пиперазином.

3.4 Методика синтеза полученных аминокетонов с пиперазином.

К раствору аминокетона добавляли раствор пиперазина при комнатной температуре и оставили на 1 час. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодным спиртом.

Схема 29



ВЫВОДЫ

1. Подобраны условия получения кинетически контролируемых продуктов присоединения 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов к морфолину и пиперидину путем эксперимента;
2. Получены кинетически контролируемые продукты присоединения вторичных аминов к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам.
3. Методами ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, была установлена структура полученных нами соединений.
4. Предложен механизм реакции присоединения аминокетонов с пиперазином .
5. Установлено, что присоединение вторичных аминов к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам по двойной связи идет обратимо. Это подтверждает эксперимент взаимодействия аминокетонов с пиперазином.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смит, В.А. Органический синтез. Наука и искусство / В.А. Смит, В.А. А.Ф. Бочков, Р. Кейпл .- М., 2001.- 112 с.
2. Chretien, R. Conjugated acetylenic ketones/ R. Chretien, G. Wettruff.// United States Patent.-1969.-P.3,475,462
3. The Intramolecular Michael Reaction / R. D. Little, M. R. Masjedizadeh, O. Wallquist, J. I. McLoughlin// Org. React. — 1995. — № 47. — С. 315–552.
4. С.П. Коршунов, Н.В. Коржова, В.М. Казанцева и др. // ЖОрХ. – 1986. – V. 22. – № 9. – С. 1847-1853.
5. A. Arcardi // Tetrahedron. – 2004. – V. 60. – № 50. – P. 11391–11398.
6. Catalyzed C-C Bond Formation through C-H Functionalization / R. Bernini, G. Fabrizi, A. Sferrazza, S. Cacchi// Angew. Chem. Intern. Ed. – 2009. – V. 48. – № 43. – С. 8078–8081.
7. Sha, F. Palladium(0)-catalyzed cyclization of 1,6-diyn-3-yl carbonates with a nucleophilic functionality. / F.Sha, L.Wu, X. Huang // J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 77. – P. 3754
8. Взаимодействие винилацетиленовых кетонов с *орто*-фенилдиамином/ С.П. Коршунов, В.М. Казанцева, Л.А. Вопилина и др. // Химия гетероциклических соединений. – 1973. – №10. –С.1421-1422.
9. Synthesis N–C chiral axis with 2-aryl-4-quinolinone derivatives /I. Takahashi, F. Morita, S. Kusagaya et al. //Tetrahedron: Asymmetry .– 2012. – V. 23, № 24. – P. 1657–1662.
10. Аминовинилкетоны. / А.С. Занина, А.А. Кирчанов, С.И. Шергина и др.// ЖОрХ. – 1982. – V. 18. – № 4. – С. 772-776.
11. Химия ацетиленовых карбонильных соединений / Н.В. Коржова, С.П. Коршунов, В.С. Писарева и др. // ЖОрХ. -1974.-№ 10.- С. 2542-2545
12. С.М. Десенко, В.Д. Орлов.- Харьков: Фолио., 1998.- 148 с.
13. Присоединение гидразинов к α -этинилкетонам / Л.И. Верещагин, Л.Д. Гаврилов, Е.И. Титова и др. // ЖОрХ. -1975.- №11.-С. 1.

- 14 М.Б. Исабаева, А.М. Газалиев, М.К. Ибраев и др. //Серия №3: Химия. -2010.- С. 3, 210.
15. В.Г. Беликов.- М: Медицина.-1985.- Р.316-320
16. И.С. Баулин, В.В. Яценко, С.Г. Михалёнок. //Серия 4: Химия.-2012.- С. 4.
17. J.J. Talley, D.L. Brown, J.S.Carter et al. // J. Med. Chem. -2000.-№3.- P.775.
18. N. Murugesan, Z. Gu, S.Spergel et al. // J. Med. Chem. -2003.-№ 46.- P.125.
19. Acta reumatologica portugues/ T.S.Gardner, E. Wenis, J. Lee // J. Med. Chem.- 1960.-№ 2.-P.133.
20. A. Kamal, E.V. Bharathi, J.S. Reddy et al. // Med. Chem. -2011.-№ 46.- P.691.
21. M. Shailja, A. Monjula, B.Vittol Rao et al. // J. Chem.- 2011.- №50.- P.214.
22. M. Pinho, M.V.D.Teresa// Organic Chemistry.-2005.- Vol. 9.-№ 10.-P. 925-958.
23. T. Guvingny, H. Normant // Bull. soc. chim.- 1960.-P. 515.
24. Т.А. Шустрова, Н.Н. Беляев, М.Д. Стадничук // ЖОрХ. -1988.- №58.- P. 374.
25. А.А.Голованов, И.С. Один, А.В. Вологжанина, В.В. Бекин, А.Е. Небритова. // ЖОрХ.- 2014.- Т. 50.- Вып. 7.
26. Нуклеофильное присоединение гетероциклических аминов к сопряженным ениновым кетонам./А.А.Голованов, В.В. Бекин, И.С.Один, А.Ю.Чертов, О.Б.Григорьева, В.С.Писарева. // ЖОрХ.- 2015.- Т. 51.
27. Бартон, Д. Общая органическая химия. Т.5. Соединения фосфора и серы. / Д. Бартон, У.Д. Оллис.- М.: Химия., 1983.- 185с.
28. S.J. J.Bhatt, B. R.Shah, H. P. Shah et al. // Indian J. Chem. - 1994. - №33. - P. 189

29. N. Cesur, Z. Cesur, N. Ergenc et al. // Arch. Pharm. - 1994. - №327. - P. 271.
30. R. Bhat, D. J. Singh. // Indian J Pharm. Sci. - 1988.-№ 50.- P. 169.
31. D. Pandeya, K.B. Nair.// Pharmazie.-1993.-№48.- P. 414.
32. Synthesis and Antimicrobial Evaluation Of Some Novel Optically Active 4- Thiazolidinones Derivatives / G.Capan, N.Ulusoy, N. Ergenc et al. // Monatsh. Chem. -1999. -№13.- P.1399.
33. Brandsma L. // Rec. Trav. chim.- 1970.-№ 89.-P. 593.
34. Прилежаева, Е. Н., Шостаковский, М. Ф. // Успехи химии. -1963.- №32.-С. 8.
35. Ojma J. Michael-type additions to α,β -dicarbonyl complexes and its application to β -lactam synthesis / J.Ojma, H. B. Kwon // Org. Chem.-1985. -№ 9. -P. 1327.
36. Г.Н .Бондарев, А.А. Петров// ЖОрХ.- 1968.-№ 4.-С. 27.
37. Т.А. Шустрова , Н.Н. Беляев, М.Д. Стадничук //ЖОрХ.- 1985.- №55.-С. 1777.
38. Голованов, А.А.Тиилирование (Е)-1,5-дифенилпент-4-ен-2-ин-1-она/ А.А.Голованов, Д.М. Гусев, С.С. Злотский//ЖОрХ.- 2016.- Т. 52.- Вып. 8
39. W. D. Stephens, L. Field // J. Org. Chem. – 1959. – Vol. 24. - № 10. – P. 1576.
40. Jadhav, K. P., Synthesis of 2,4-diaryl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines and their 1,1-dioxides as antibacterial agents / K. P. Jadhav, D. B. Ingle // Indian J. Chem. Sect. B. – 1983. – Vol. 22B. – N 2. – P. 180-182.
41. A. Levai, R. Bogdar // Acta Chim. Acad. Hung. –1976. – Vol. 88. - № 3. – P. 293-300.
42. R. A. Mano, D. B. Ingle // Indian J. Chem. Sect. B. – 1982. – Vol. 21B. - N 10. – P. 973-974.
43. A. K. Gupta, V. K. Singh, U. C. Pant // Indian J. Chem. – 1983. – Vol. 22. – P. 1057- 1059.

44. K. Satyanarayana, M. N. A. Rao // Indian J. Pharm. Sci. – 1993. – Vol. 55. - N 6. - P. 230-233.

45. Голованов, А.А. Синтез 1,5-дизамещенных (Е)-пент-2-ен-4-ин-1-онов. / А.А.Голованов, Д.Р. Латыпова, В.В. Бекин и др. // ЖОрХ-. 2013.- Т. 49.

46. Шустрова, Т.А. Взаимодействие функциональных производных винилацетиленовых углеводов и их кремнийсодержащих аналогов со вторичными аминами. /Т.А. Шустрова, Н.Н. Беляев, М.Д. Стадничук// ЖОХ.- 1988.-Т.58.

47. Утехина Н.В. Свойства, реакционная способность и биологическая активность ацетиленовых и винилацетиленовых кетонов.: дис... канд.хим.наук: 03.00.03-1967.-62-63с.