

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: Хроматографический контроль реакции морфолина с
1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онами

Студент

Д.М. Назарова

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

О.Б. Григорьева

(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 УЧРЕ-
ЖДЕНИЕ 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 Назаровой Дарье Михайловне

1. Тема квалификационной работы

Хроматографический контроль реакции морфолина с 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онами

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

3. Исходные данные к работе (литературные источники, программное обеспечение): Литература по теме исследования, экспериментальные данные по реакциям присоединения морфолина к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам, ЖХ Agilent 1220, спектрофотометр Unico 2800, пакет программ ChemBio-DrawUltra 12.0.

4. Содержание текстового документа (перечень подлежащих разработке вопросов)

4.1. Литературный обзор по особенностям строения, исследования свойств и синтеза изучаемых соединений.

4.2. Провести экспериментальный контроль хода реакции.

4.3. Рассчитать процентное соотношение двух продуктов реакции морфолина с 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-оном.

4.4. Сделать выводы

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, графики зависимости площади от концентрации исследуемых соединений, 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 УЧРЕ-
ЖДЕНИЕ 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: Назаровой Дарьи Михайловны

по теме: Хроматографический контроль реакции морфолина с 1,5-
диарилпент-2-ен-4-ин-1-онами

Наименование раздела рабо- ты	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выпол- нения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руково- дителя
Подбор литературных ис- точников и написание раз- дела «Литературный обзор»	18.04.2017 г.	28.03.2017 г.	выполнено	
Выполнение эксперимен- тальной части работы	20.04.2017 г.	18.03.2017 г.	выполнено	
Написание раздела «Экспе- риментальная часть»	05.05.2017 г.	28.04.2017 г.	выполнено	
Написание остальных раз- делов	10.05.2017 г.	02.05.2017 г.	выполнено	
Верстка работы, проверка научным руководителем	20.05.2017 г.	20.05.2017 г.	выполнено	
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	7.06.2017 г. 16.06.2017 г.	7.06.2017 г. 16.06.2017 г.	выполнено	
Верстка и переплетение по- яснительной записки	Первая неделя июня 2017 г.	Первая неделя июня 2017 г.	выполнено	
Оформление demonstraци- онного материала и устного доклада	За пять дней до защиты ВКР	За пять дней до защиты ВКР	выполнено	

Руководитель выпускной ква-
лификационной работы

(подпись)

О.Б. Григорьева
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

Д.М. Назарова
(И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

Работа изложена на 57 страницах, содержит 21 таблицу, приложение, 11 рисунков, 19 схем, список литературы включает в себя 42 источника.

Объектом дипломной работы был винилацетиленовый кетон и продукты его замещения.

Цель работы - проведение реакции морфолина с 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онами под хроматографическим контролем, определение количественного содержания кинетически и термодинамически контролируемых продуктов.

В литературном обзоре подробно рассказывается об особенностях строения винилацетиленовых кетонов, известных методах получения и химических свойствах. Так же рассматривается аналитический контроль реакций синтеза, идентификация и количественное определение в условиях обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В экспериментальной части описана методика синтеза исходных веществ и продуктов реакции и методика количественного определения исследуемых веществ в условиях обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В результатах и обсуждениях приведены количественные соотношения продуктов и винилацетиленового кетона для различных температур и растворителей. Показано различное влияние природы растворителей и увеличение скорости всех протекающих процессов с увеличением температуры.

ABSTRACT

The graduation work is about the reaction of morpholine with 1,5-diaryl-pent-2-en-4-yn-1-ones.

The aim of the work is to give some information about determination of the quantitative content of thermodynamic and kinetic controlled products of this reaction, including the determination of the degree of conversion of the ketone by the method of reversed-phase high-performance liquid chromatography.

The objects of the diploma paper are vinylacetylene ketone and products of its substitution.

The issues of a procedure for the synthesis of unitial materials and reaction products, a methodology for the quantitative determination of the substances under study in conditions of reversed-phase high-performance liquid chromatography, the conditions for performing the analyzes, and the study by high-performance liquid chromatography in the control of the synthesis reaction are highlighted in the projects general part.

The special part of the project gives details about the structure of vinyl acetylene ketones, known production methods and chemical properties are described in detail. The synthesis of morpholine with 1,5-diphenylene-2-en-4-in-1-one was carried out and conducted analytical control of the reaction under conditions of reversed-phase high-performance liquid chromatography.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	8
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
1.1. Обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, как метод анализа.....	9
1.2. Аналитический контроль синтеза в условиях ОФ ВЭЖХ.....	14
1.3. Идентификация и количественное определение методом ВЭЖХ.....	16
1.4. Винацетиленовые кетоны	22
1.4.1. Особенности строения и свойства	22
1.4.2. Получение винацетиленовых кетонов.....	27
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	31
2.1. Объекты исследования	31
2.2. Реагенты и оборудование.....	32
2.3. Методика синтеза 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он с морфолином	32
2.4. Хроматографический метод.....	32
2.4.1. Методика количественного определения исследуемых веществ в условиях ОФ-ВЭЖХ.....	32
2.4.2. Исследование методом ВЭЖХ в контроле реакции синтеза 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она с морфолином.....	33
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	35
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	51
ЛИТЕРАТУРА.....	52

ВВЕДЕНИЕ

Объектами исследования в данной работе были 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он, и продукты его замещения 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-он, 5-морфолинил-1,5-дифенилпента-2,4-диен-1-он. Диарилпентенионы представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ, а продукты их нуклеофильного присоединения имеют довольно широкий диапазон практического применения в качестве инсектицидных и противогрибковых препаратов.

В настоящее время одним из наиболее эффективных методов контроля за ходом химической реакции, позволяющим провести идентификацию продуктов, а также определить количественно их состав, является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

Целью исследования в настоящей работе является определение количественного содержания термодинамического и кинетического контролируемых продуктов данной реакции, в том числе определение степени превращения кетона методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией, а также изучение влияния на протекание реакции температуры и природы растворителя.

Для достижения поставленной цели необходимо выполнить ряд задач:

1. Осуществить синтез в растворителях разной природы и при различных температурах
2. Провести экспериментальный контроль реакции хроматографическим методом
3. Определить соотношения кинетически и термодинамически контролируемых продуктов реакции морфолина с 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-оном
4. Сделать выводы о проделанной работе

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, как метод анализа

Термин обращенно-фазовая жидкостная хроматография был впервые введен Мартином и Говардом в 1905 году [1]. Они использовали в качестве неподвижных фаз парафин в жидком виде и н-октан для того, чтобы разделить жирные кислоты, при условии, что неподвижная фаза была менее, чем подвижная фаза.

Главную роль в механизме удерживания обращенно-фазовой хроматографии представили работы Хорвата и его ученики [2]. Сущность этой теории заключается в следующем: главным фактором на поверхности ассоциации служат сольвофобные взаимодействия в подвижной фазе, а также образование ассоциатов между неподвижной фазой и молекулой сорбата осуществляется за счет водородных связей и кулоновских взаимодействий. А некоторые закономерности удерживания, касаемо самого строения сорбата, состава подвижной фазы, как качественные, так и количественные были рассмотрены Шатцем [3,4].

Халаш И. и Себастьян И. в 1969 году [5] впервые предложили сорбенты со связями Si-O-C, однако такая связь явилась неустойчивой. В 1970 году Киркланд [5] предложил сорбенты с наиболее устойчивыми связями Si-O-Si.

В наше время обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография является одним из самых перспективных аналитических методов анализа сложных смесей различного рода соединений, а также имеет широкий спектр применения для изучения физико-химических исследований механизмов разных типов сорбции соединений на неполярных жидкостях из полярных растворов, и стоит отметить, что подвижная фаза более полярна, чем неподвижная. В роли неподвижных фаз в ОФ ВЭЖХ, как правило, обычно применяют силикагели Si-C₁₈, с привитыми октадецильными группами [6]. Часто используемыми сорбентами являются те, у которых привиты непо-

движные фазы C_8 и C_{18} . У сорбентов одной и той же марки в обращенно-фазовой хроматографии удерживания соединений возрастает в ряду: $C_2 < C_4 < C_8 < C_{16}$.

Существует несколько видов растворителей, используемые в обращенно-фазовой хроматографии, такие как: вода, ацетонитрил, метанол, а также тетрагидрофуран, которые с легкостью растворяют наиболее важные группы веществ, входящие в состав пестицидов, лекарственных средств, живых организмов.

Главным недостатком в ОФ ВЭЖХ является узкий допустимый диапазон рН, и соответственно сорбционная активность силанольных групп. В табл. 1 приведены классические обращенно-фазовые сорбенты.

Преимуществом данного метода является селективность, которая всегда выше, чем в других разновидностях хроматографии для всех соединений, кроме сильнополярных. Стоит отметить, что это гибкий метод для изменения состава водноорганических смесей, которые используются в качестве подвижной фазы на одной колонке для обеспечения разделения различных соединений разной природы.

Существует теория Гильдебранта, основанная на представлениях о параметрах растворимости, которая гласит: удерживание определяется молекулярными взаимодействиями разделенных веществ с неподвижной и подвижной фазами [3]. Зависимость фактора емкости вещества от состава подвижной фазы можно описать следующим уравнением [3]:

$$\ln k = A\varphi^2 + B\varphi + C \quad (1.1)$$

где A , B и C – константы, φ – объемная доля модификатора в подвижной фазе.

Для того что бы описать фактор удерживания конкретного вещества от состава подвижной фазы используется следующее уравнение [3]:

$$\lg k = b + pC \quad (1.2)$$

Где b , p - константы, C -концентрация вещества

Таблица 1. Сорбенты используемые в обращенно-фазовой ВЭЖХ

Сорбент	Sp, м2/г	Диаметр пор, нм	Диаметр частиц, мкм	Форма частиц
Адсорбсил C ₈	450	6	5, 10	Нерегулярная
Адсорбсил C ₁₈	450	6	5, 10	Нерегулярная
Адсорбсфер C ₈	200	8	3, 5, 10	Сферическая
Адсорбсфер C ₁₈	200	8	3, 5, 10	Сферическая
Алтима C ₈		10	5, 10	Сферическая
Алтима C ₁₈		10	5, 10	Сферическая
АльфаБонд C ₈	300	12,5	5, 10	Нерегулярная
АльфаБонд C ₁₈	300	12,5	10	Нерегулярная
М-БондопакC ₁₈	300	10	10	Нерегулярная
М-БондопакФенил	300	10	10	Нерегулярная
Гиперсил C ₈	170	10	3, 5, 10	Сферическая
Гиперсил ОДС	170	10	3, 5, 10	Сферическая
Зорбакс C ₈	350	7	8	Сферическая
Зорбакс ОДС	350	7	8	Сферическая
Диасорб-130-C ₁	300-350	11	5, 7, 10	Нерегулярная
Диасфер 130-C ₈	300-350	11	5, 7, 10	Сферическая
Диасфер-130-C _{18T}	300-350	11	5, 7, 10	Сферическая
Лихросорб RP-2	300	6	10	Нерегулярная
Лихросорб RP 18	300	10	5, 10	Сферическая
Луна C ₁₈			3,5	Сферическая
Луна C ₈			5	Сферическая
Нуклеосил C ₁₈		10	3, 5, 7, 10	Сферическая
Партисил ОДС-3		5	10	Нерегулярная
Сепарон C ₁₈		10	5,10	Сферическая
Силасорб C ₂		10	5, 7, 10, 15,	Нерегулярная

Силасорб С ₈		10	20	Нерегулярная
Силасорб С ₁₈		10	5, 7, 10, 15, 20	Нерегулярная
Сферисорб С ₁₈		10	5, 7, 10, 15, 20	Сферическая

Одним из вариантов обращенно-фазовой хроматографии, является ион парная хроматография, которая позволяет определять ионизированные соединения. Ее отличием от других видов хроматографии является то, что в состав подвижной фазы добавляют гидрофобные соединения с ионогенными группами, так называемые ион парные реагенты. Для того что бы разделить кислоты обычно используют соли тетраалкиламмония, а для разделения оснований применяют алкилсульфаты натрия. В данном режиме, а именно в ион-парном, селективность разделения будет осуществляться обращенно-фазовым механизмом удерживания, при этом удерживание кислот и оснований значительно возрастет, а следствие, улучшится сама форма хроматографического пика.

Главной причиной, способствующей стремительному росту применения обращенно-фазовых сорбентов, является то, что они способны разделять гомологи в порядке увеличения их молекулярной массы. Этот сорбент может абсолютно четко разделить гептан и гексан, толуол и бензол, а также многие другие. Это вовлекает в широкую область применения анализа методом ВЭЖХ таких как нефть, состоящую из сложной смеси углеводородов, а также продукты ее переработки.

Данный метод имеет широкий спектр применения. Одним из наиболее популярных является метод анализа фармацевтических препаратов перед их выпуском. Основопологающим данного метода является определение содержания лекарственных препаратов. Лекарственные свойства растений обеспечивают достаточную возможность разработки и получения широкого спектра лекарственных средств. Поэтому они должны быть исследованы более по-

дробно, чтобы лучше понимать их безопасность и эффективность. Идентификация, выделение, очистка и характеристика активных ингредиентов в неочищенных экстрактах растений из трав теперь стали, возможно, относительно легкими способами из-за разработки и внедрения аналитических методов разделения высокого разрешения, таких как обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография [7].

Для определения содержания гинзенозидов, также был использован метод анализа обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. Гинзенозиды содержат в своем составе женьшень и его экстракты, которые в свою очередь используются в качестве добавок для изготовления пищевых продуктов [8].

Арбутин, являющийся индикаторным составляющим толокнянки *Uva Ursi*, который в последующем подвергался кислотному гидролизу дальнейшим определением гидрохинона, так же использовался в методе ОФ ВЭЖХ.

Стоит отметить, что обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (RP-HPLC) является широко используемым методом для анализа пептидов и белков. В обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, в качестве сорбента обычно используется пористый диоксид кремния, для того, чтобы разделить его биомолекулы с помощью подвижной фазы, такого как ацетонитрил, метанол или изопропанол, они же используются в качестве органических растворителей. Таким образом, хроматографическую селективность можно изменять путем изменения состава подвижной фазы или использованием различных сорбентов обладающих гидрофобными свойствами [9]. Водные органические подвижные фазы, используемые в обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, часто совместимы с электрораспылительной ионизационной масс-спектрометрией (ESI-MS), что позволяет использовать эти методы в комбинации для линейного анализа пептидов и усвоения белков. Найдено также методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией, пептиды, отделенные подвижными фазами с низким pH, селек-

тивность разделения и разрешение которых, достигнуты в условиях нейтральности рН элюирования, и зависящие от типа используемого органического растворителя.

В условиях метода обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии можно определять органические кислоты, такие как яблочная, винная, янтарная, лимонная, аскорбиновая и другие. Наиболее приемлемой подвижной фазой является ацетонитрил : вода, в соотношении 70:30 об.% [10].

1.2. Аналитический контроль синтеза в условиях ОФ ВЭЖХ

В настоящее время для того чтобы провести идентификацию продуктов, а также определить количественно состав, исследователи обычно ведут контроль химической реакции. Поэтому стоит выделить две формы контроля - идентификация продуктов и кинетический контроль.

Благодаря массовому изучению процессов кинетики, а также термодинамики разделения веществ, внедрение нового оборудования, дающего осуществить автоматизированный контроль, появилась разновидность такой жидкостной хроматографии как высокоэффективная жидкостная хроматография [11].

Контроль всех стадий синтеза позволяет оценить чистоту продуктов, найти метод очистки, и, как правило, правильно составить материальный баланс всего синтеза. В одной из статей, проводилась обработка аналитического контроля синтеза лактида методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии [12]. Для этого проводили качественную идентификацию двух веществ путем соотнесения времен удерживания анализируемых соединений и УФ-спектров. Этот способ позволил количественно узнать содержание данных веществ, пользуясь методом внешнего стандарта.

Для получения препаратов, и для их разработки новых лекарственных средств, контроль сырья методом ВЭЖХ помогает не только оценить его качество, но и идентифицировать присутствие имеющихся веществ в самом

сырье. Так, в одной из статей использовался этот метод при разработке лекарственных препаратов, в основе которых присутствовало растительное и биотехнологическое сырье [13].

Метод ВЭЖХ позволяет охарактеризовать физико-химические свойства разных классов соединений. Так авторами [14] было анализировано методом ВЭЖХ облученных растворов, в котором предположили протекание реакции фотоциклизации и образование поликонденсированных продуктов.

Авторы [15] в своей работе проводили систематическое исследование влияния состава элюента, а также влияние строения пептидных фрагментов на удерживание для разработки методов контроля постадийного синтеза короткопептида.

Метод ВЭЖХ позволяет проводить контроль синтеза различных получаемых веществ. В одной из статей [16] удалось применить метод ОФ-ВЭЖХ, для того, чтобы разделить фрагменты АСТН, которые получают на конечной стадии синтеза. Для этого проводилась оптимизация данных анализа защищенных пептидов, а именно подбор подвижной фазы, сорбента и концентрации. Таким образом, смесь последовательности, а также фрагментов, удалось разделить, в качестве элюента использовалась смесь метанола и водного раствора бромид тетрабутиламмония.

Аналитический контроль всех стадий синтеза лактида, а именно поликонденсация молочной кислоты, деполимеризация олигомера до сырца, сама очистка лактида-сырца, позволил изучить чистоту продуктов, подобрать метод очистки, а также правильно составить материальный баланс [17].

Еще одним преимуществом ВЭЖХ является то, что с помощью этого метода можно вести контроль обнаружения примесей в разных фармацевтических препаратах. В статье [18] проводился контроль чистоты продуктов получения для фармацевтического применения. Для этого была разработана валидация методики обнаружения примесей. Среди всех фармакопейных методов анализа, был применен метод ВЭЖХ, который позволил контролировать примеси в конкретной субстанции.

В анализе ВЭЖХ достоверность пиков часто подвергается сомнению из-за загрязнений в образцах. В исследовании [19] пики в образцах плазмы были подтверждены с помощью совместно вводимых ЯМР-подтвержденных амидных стандартов и мониторинга пиковых структур при разных напряжениях в электрохимическом детекторе. В частности, были разработаны условия подвижной фазы и градиента для анализа в образцах плазмы. Амиды были проанализированы за относительно короткое время. В этом исследовании, бензоилтиамин был химически синтезирован и подтвержден спектроскопическими методами ЯМР, а также был разработан метод ВЭЖХ для определения биодоступности бензоилтиамина у мышей. При проведении синтеза бензоилтиамина использовался метод ВЭЖХ, с помощью которого удалось количественно определить содержание бензоилтиамина в образцах плазмы с превосходным пределом обнаружения и последовательной воспроизводимостью. Этот метод может быть использован как для исследования клеточных и молекулярных функций, так и для абсорбции и метаболизма бензоилтиамина, его аналогов.

1.3. Идентификация и количественное определение методом ВЭЖХ

Хроматографический пик – это такой участок хроматограммы, который показывает зависимость концентрации соединений в момент выхода определяемого вещества из колонки с потоком подвижной, от времени с момента начала разделения (рис. 1).

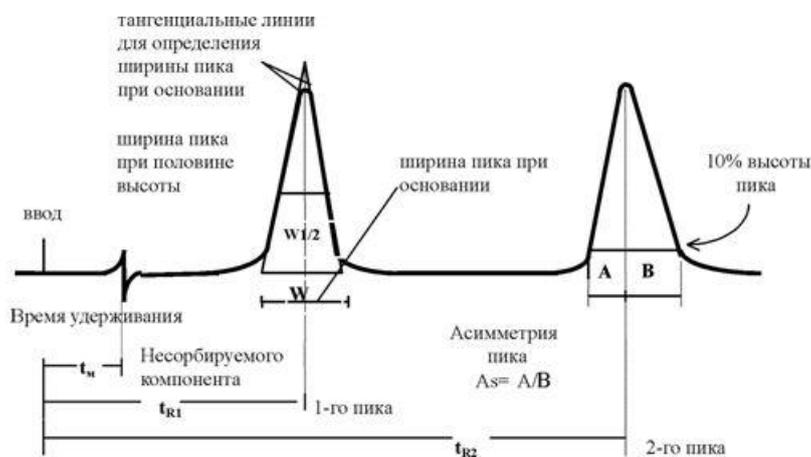


Рис. 1. Хроматограмма вещества и ее характеристики

Обычно идентификацию вещества определяют по значению времени его удерживания в колонке обращенно-фазового сорбента. Для анализа количественного содержания необходимо использовать уравнения градуировочных графиков, соответственно исходя из их площади пика.

Важной характеристикой системы является фазовое соотношение, которая позволяет связать хроматографический процесс со статистическим процессом распределения, а затем с термодинамическими характеристиками [3]:

$$\varphi = V_s / V_n \quad (1.3)$$

где V_n - свободный объем колонки, V_s – объем неподвижной фазы в колонке. Свободный объем есть часть такого объема системы, которая находится в пределах колонки. Величина противоположная свободному объему системы называется объемом неподвижной фазы [3].

Время, на котором наблюдается максимум пика называется временем удерживания t_{Ri} , а время, пик которого регистрируется в начальной части хроматограммы, называется временем удерживания несорбирующегося вещества t_0 . Применяя эти значения можно рассчитать такой важный хроматографический показатель как коэффициент емкости вещества i :

$$k = \frac{t_{Ri} - t_0}{t_0} \quad (1.4)$$

Этот показатель характеризуется тем, что рассчитав его можно подобрать оптимальные условия удерживания вещества в колонке.

Для того, что бы оценить качество разделения системы применяют показатель относительной селективности α :

$$\alpha = \frac{t_{R2} - t_0}{t_{R1} - t_0} \quad (1.5)$$

Где t_{R1} – время удерживания первого вещества, а t_{R2} – время удерживания второго вещества.

Селективность - способность хроматографической системы разделять два вещества. Если у двух веществ значения t_R одинаковы, то при изменении

параметров в хроматографической системе, таких как, расход элюента или изменение геометрии колонки, не приведет к хорошему разделению данной пары веществ.

Все действия количественного анализа описываются тем, что сигнал детектора непосредственно связан некоторой функциональной зависимостью с массой m , пройденной через ячейку детектора:

$$S = f^*(m) \quad (1.6)$$

Однако параметры данной функции неизвестны ни для какого-либо детектора и самого анализируемого вещества, следовательно, первым этапом количественного анализа является калибровка, значит установление параметров уравнения (1) и установление вида, которые отвечают условиям анализа, сорбату, детектору. Как правило, условия анализа подбираются так, чтобы в максимально заданном диапазоне сохранялась линейная зависимость. Во многих случаях измеряют высоты пиков, а не площади этих пиков, что приводит к более точным результатам, это непосредственно связано с работой современных хроматографов и наличием высокого качества колонок.

Достоинством метода высокоэффективной жидкостной хроматографии является то, что он простой, удобный и не дорогостоящий метод для определения количественного содержания того или иного компонента в смеси.

Существует 3 основных метода количественной обработки хроматограмм. К таким относятся: метод абсолютной калибровки, метод внутреннего стандарта и метод внутренней нормализации. Самым распространённым методом количественных измерений в хроматографии является метод градуировки. Он заключается в том, что по результатам всех измерений с точными концентрациями строят градуировочный график, по которому определяют концентрации исходных веществ. Если график имеет линейную зависимость, то провести все результаты анализа можно с использованием поправочного коэффициента. Для того чтобы рассчитать этот коэффициент, необходимо определить площади пиков с различным содержанием данного вещества i .

$$k_i = \frac{\omega_i \cdot q}{S \cdot 100} \quad (1.7)$$

где k_i – поправочный коэффициент, ω_i – содержание i -го компонента, S – площадь пика, q - величина пробы (масса, объём).

Затем полученные коэффициенты усредняются, проводится анализ всей исследуемой смеси и конечном итоге рассчитывают результат по следующей формуле:

$$\omega_i = \frac{k_i \cdot S \cdot 100}{q} \quad (1.8)$$

Мерой количества хроматографической колонки также служит высота H , которая эквивалентна теоретической тарелке ВЭТТ. Из хроматограммы можно рассчитать число теоретических тарелок N , которое рассчитывается следующим образом [20]:

$$N = 16 \cdot \left(\frac{t_R}{W}\right)^2 \quad (1.9)$$

Количественный метод является широко применимым при работе с микропримесями, при определении одного или нескольких веществ в смеси [21].

В одной из статей проводился данный метод, в котором рассматривалось количественное содержание сквалена, являющийся одним из компонентов липидов на поверхности кожи, который в свою очередь играет большую роль в организме человека [22]. С помощью данного метода удалось определить содержание сквалена в углекислом газе экстрактах муки амаранта. Настоящий метод позволил не только определить концентрацию сквалена в различных реакционных смесях, но и удачно идентифицировать.

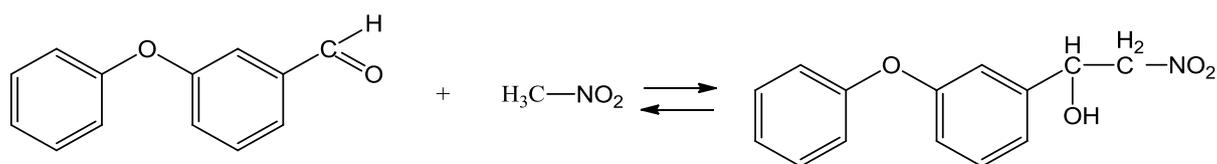
В наше время, большой интерес представляет биологическая активность веществ. ВЭЖХ метод применяется в основном для разделения большего круга веществ, чем газовая хроматография, это определяется тем, что сравнительно большая часть биологически активных веществ неустойчивы при высоких температурах и тем, что довольно большее количество соединений не обладает летучестью. Одним из таких биологически активного веще-

ства является флутамид, который имеет высокую степень токсического воздействия на живой организм. Так, в одной из статей, были изучены важные особенности количественного определения флутамида методом обращенно-фазовой хроматографии [23]. В данной статье была обоснована возможность применения метода обращенно-фазовой хроматографии для очистки соединений, последующей идентификации, а также оценки количественного содержания. В работе [24] было проведено исследование с помощью метода обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией, в котором были разделены и количественно определены генетические разновидности аз 1- казеина в козьем молоке. Существуют также ВЭЖХ-метод определения неоптерина. Он был реализован с помощью хроматографического оборудования, в котором определяли концентрации в биологических жидкостях. Неоптерин является промежуточным продуктом в синтезе биоптерина, участвующего в активации лимфоцитов [25].

Авторами [26] , была проведена работа, в которой проводилась методика для качественного анализа и последующей разработки количественного анализа таурина, глутатиона и карнозина при их совместном присутствии. Идентификацию соединений проводили методом сравнения времени удерживания пиков, т.е это время удерживания пиков ДНФ-производных данных соединений должно определенным образом совпадать с временем удерживания ДНФ-производных их стандартных образцов.

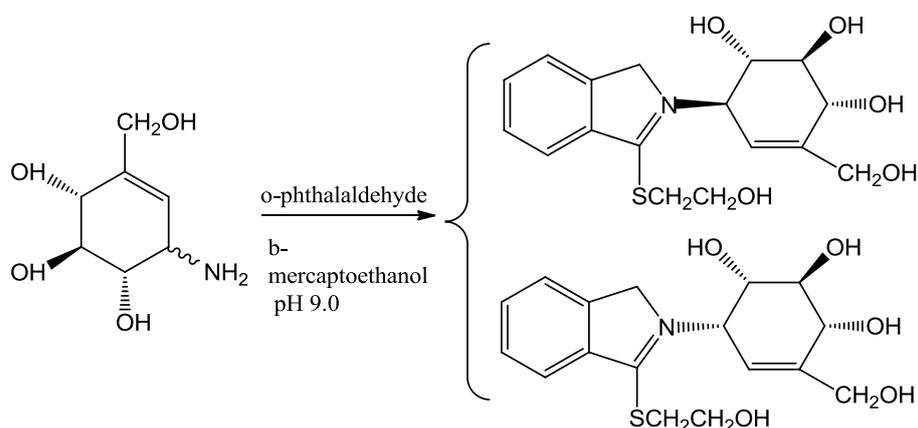
В статье [27] была разработана методика хроматографирования компонентов реакции конденсации м-феноксibenзальдегида с нитроалканом, чтобы получить соответствующий нитроспирт (Схема 1). Проблема установления состава продуктов с реагентами, которые имеют активную метиленовую группу значительна. Это может наблюдаться в реакциях конденсации. Так как в реакционной массе помимо уже имеющих веществ могут быть нитроалкен, растворитель и вода, то необходимо было применить прямое хроматографирование всей реакционной массы методом ОФ-ВЭЖХ.

Схема 1.



Китайскими исследователями [28] был разработан эффективный и чувствительный метод разделения и количественного анализа хирального валиенамина с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой, а также с использованием дебаллоизации аналитатов при помощи *o*-фталальдегида (Схема 2).

Схема 2.



Количественный анализ этих хиральных соединений имеет решающее значение для асимметричных биосинтетических процессов *in vitro* превращения валиона в эпимеры валиенамина с использованием аминотрансферазы. Таким образом, чувствительная и простая процедура анализа ВЭЖХ позволяет не только оценить асимметричный биосинтез хиральных аминов, таких как валинам и валенамин, но и использоваться с масс-спектрометрией (MS) для идентификации неизвестных химических веществ и натуральных продуктов с первичными аминогруппами.

В работе [29] проводили исследования стевии медовой, в которой методом ВЭЖХ идентифицировали стевиозид, а также определили его количественное содержание.

Итогом количественного определения является такое количество соединения, которое находится в данном количестве образца, т.е. какова концентрация вещества в образце. Концентрация соединения тем больше, чем больше площадь пика. Это значит, что концентрация соединения в образце пропорциональна площади пика этого же соединения.

Одним из главных параметров пика является сама площадь пика, а также время удерживания. По времени удерживания в конкретных условиях ведут идентификацию вещества, а следствие качественный анализ. После того как вещество идентифицировано, то имея рассчитанную площадь пика, можно применять количественный анализ [30].

1.4. Винацетиленовые кетоны

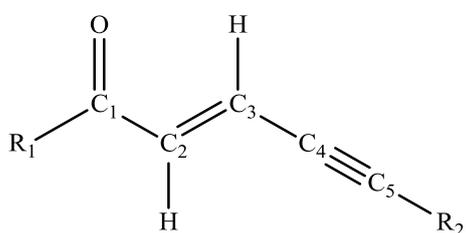
1.4.1. Особенности строения и свойства

Винацетиленовые кетоны являются довольно реакционноспособными соединениями, в своей молекуле они имеют двойную и тройную связи между двумя атомами углерода, а также характеризуются наличием карбонильной группы. Все это открывает широкий использования винацетиленовых кетонов для синтеза многих соединений.

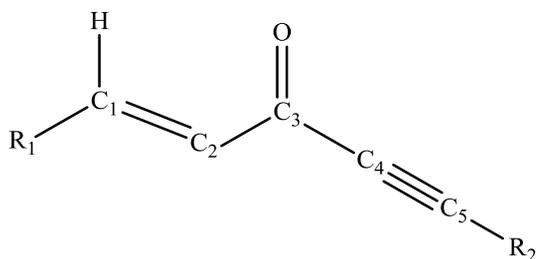
В настоящее время изучение винацетиленовых кетонов весьма актуально. Большой интерес представляют диарилпентенионы, которые, в свою очередь, являются биологически активными соединениями. Продукты нуклеофильного присоединения, такие как пиримидины, пиразолы, флавоны, и другие, имеют довольно большой диапазон практического применения, поэтому можно сказать, об их обладании биологической активностью, а также использование в качестве инсектицидных и противогрибковых препаратов. Инсектициды применяются весьма обширно, это указывает на то, что существует множество видов препаратов для обработки растений, например, уничтожение тли. Стоит также отметить их роль в лечении опухолей, ВИЧ-инфекция и многих сердечнососудистых заболеваний. Существуют такие диарилпентенионы, которые с ионами металлов образуют комплексы, а также находят применение как катализаторы.

Винилацетиленовые кетоны могут состоять из трех структур: ВАК-1, ВАК-3 и ВАК-5, соответственно с различным взаимным расположением двойной, тройной связей и карбонильной группой.

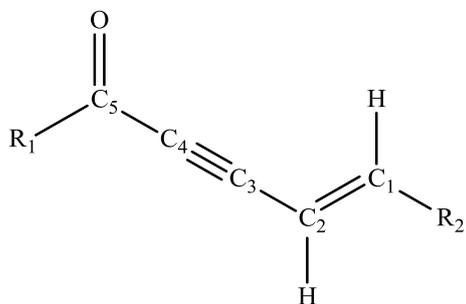
Известно, что винилацетиленовые кетоны очень близки по основности к халконам, они же еще более основны, чем ацетиленовые кетоны. Так в ряду ВАК-3 > ВАК-5 > ВАК-1 основность уменьшается. Наиболее изученными являются ВАК-3, однако ВАК-1 и ВАК-5 представляют большой интерес в изучении их строения. Строения ВАК-1, ВАК-3 и ВАК-5 представлены в следующем виде:



пентен-2-ин-4-он-1, соответственно ВАК-1



пентен-1-ин-4-он-3, соответственно ВАК-3

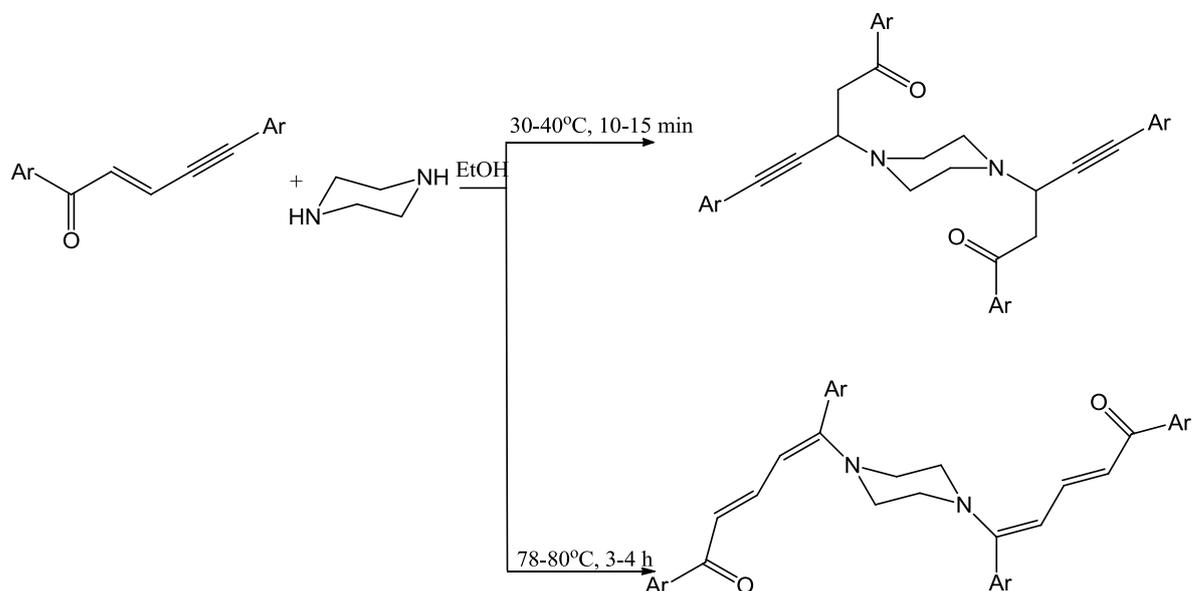


пентен-1-ин-3-он-5, соответственно ВАК-5

Было установлено [31], что основность снижается еще больше, если вводить электроакцепторные заместители в ароматические ядра. Так была

проведена реакция винилацетиленовых кетонов с пиперазином в этиловом спирте (Схема 3).

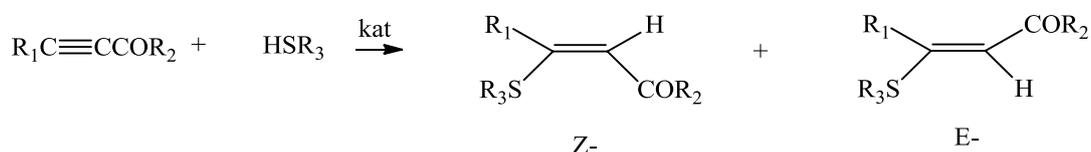
Схема 3.



В ходе данных реакций было установлено, что в начальный момент времени выделялись продукты, которые в течение всей реакции переходили в ацетиленовые продукты, присоединяясь по двойной связи.

Известно, что винилацетиленовые кетоны способны по тройной связи присоединять нуклеофильные реагенты. Такой способ присоединения был изучен на примере реакций тиолирования, взаимодействия винилацетиленовых кетонов с арилтиолами [32] (Схема 4).

Схема 4.

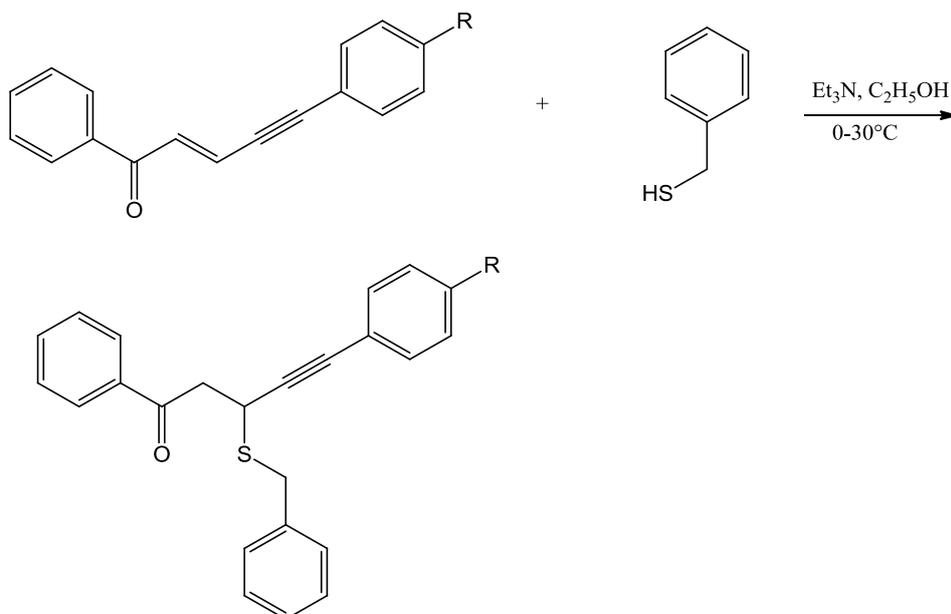


Видно, что при взаимодействии винилацетиленовых кетонов с арилтиолами образуются аддукты Z- и E- конфигурации. Можно отметить, что в жидком и кристаллическом состоянии винилацетиленовые кетоны имеют E- конфигурацию. Присоединение тиолов идет довольно легко к α-, β- непредельным карбонильным соединениям. β-углеродный атом кратной связи является цен-

тром атаки реагента. В основном данная реакция очень хорошо идет в полярных растворителях в присутствии таких оснований как: щелочи, алкоголяты и амины.

Так, например, бензилтиол присоединяется к винилацетиленовым кетонам, он же выступает в качестве нуклеофила (Схема 5).

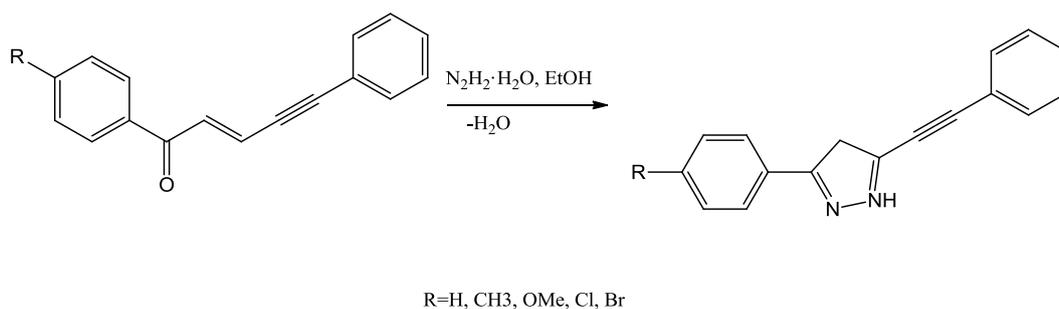
Схема 5.



В представленной схеме бензилтиол присоединяется по двойной связи, а значит, ведет к региоселективному протеканию реакции.

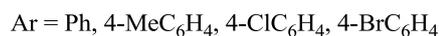
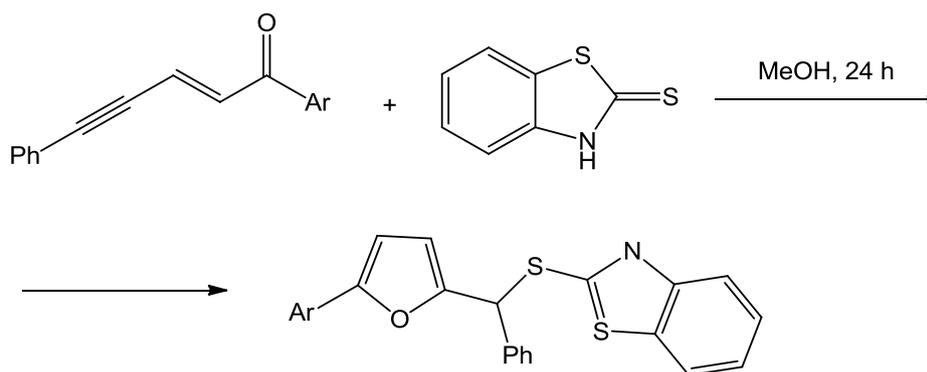
Стоит отметить, что винилацетиленовые кетоны могут образовывать пиразолины. Авторы [33] получали пиразолины взаимодействием винилацетиленовых кетонов с гидразингидратом в этиловом спирте при комнатной температуре (Схема 6).

Схема 6.



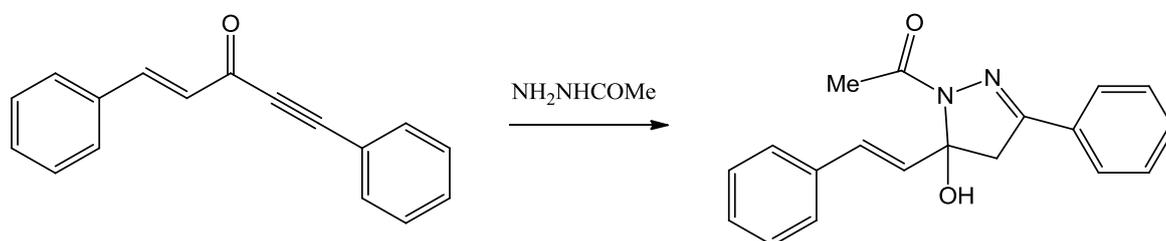
Еще одним свойством виниацетиленовых кетонов является то, что они вступают в реакцию с бензотиазол-2-тионом, которая идет в условиях основного катализа и приводит к образованию 2-{[(5-арилфуран-2-ил)фенилметил]сульфанил}-1,3-бензазолов с довольно неплохими выходами [34] (Схема 7).

Схема 7.



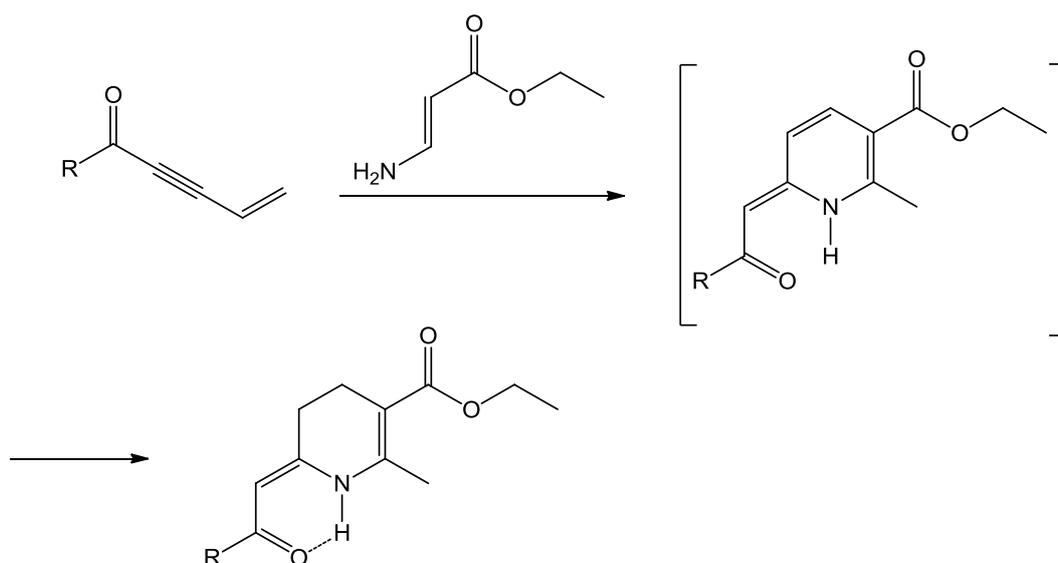
Известно, что винилацетиленовые кетоны могут реагировать с ацетилгидразинами по тройной связи, а также с фенилгидразином по двойной [2]. Так авторами [35] было описано взаимодействие винилацетиленового кетона с ацетилгидразином (Схема 8).

Схема 8.



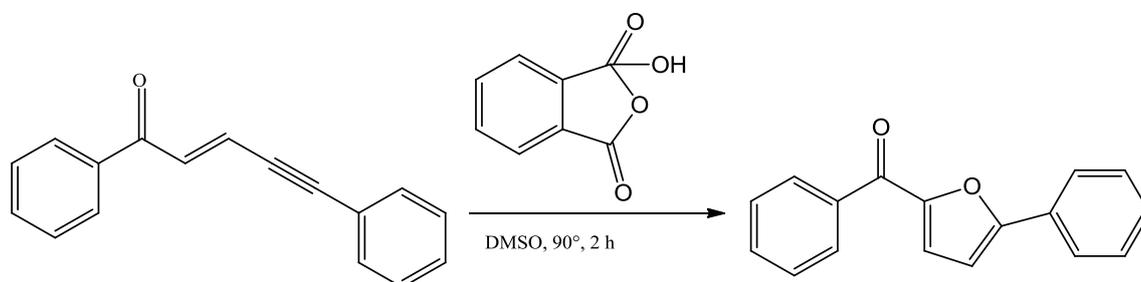
По тройной связи может также происходить транс-присоединение этиламинокротоната к винилацетиленовому кетону с образованием промежуточного соединения, которое далее превращается в 1,4,5,6-тетрагидропиридин за счет внутримолекулярной циклизации [36] (Схема 9).

Схема 9.



Также за счет внутримолекулярной циклизации авторами [37] удалось получить фурановое производное с помощью окислительной циклизации винилацетиленового кетона с 2-йодоксибензойной кислотой (Схема 10).

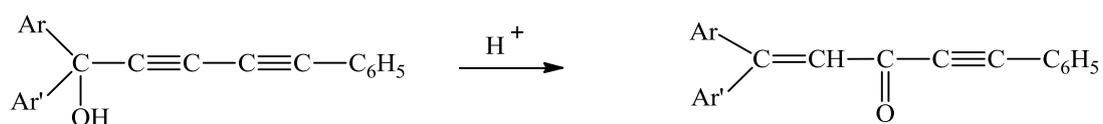
Схема 10.



1.4.2. Получение винилацетиленовых кетонов

Винилацетиленовые кетоны являются довольно новым классом органических соединений, поэтому над их изучением ведётся много исследовательских работ, а также синтезов получения. К таким из синтезов можно отнести реакцию Мейера-Шустера, в которой третичные диацетиленовые спирты претерпевают аниотропную перегруппировку, тем самым превращаясь в винилацетиленовые кетоны (Схема 11).

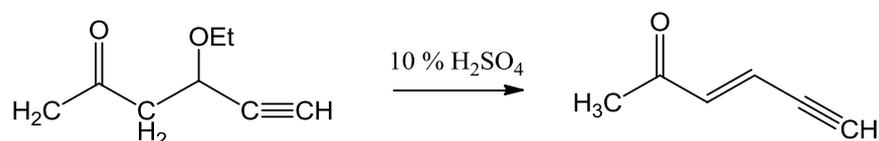
Схема 11.



Данная реакция применяется в синтезе таких кетонов, которые выделяются в большинстве случаев с хорошими выходами [38].

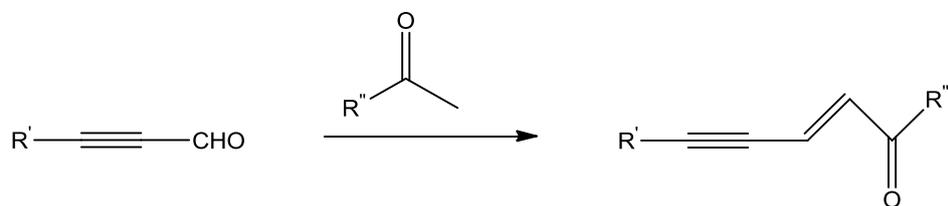
Одним из способов получения винилацетиленовых кетонов является нагревание 3-этоксипропан-2-ола с 10 % раствором серной кислоты [40] (Схема 12).

Схема 12.



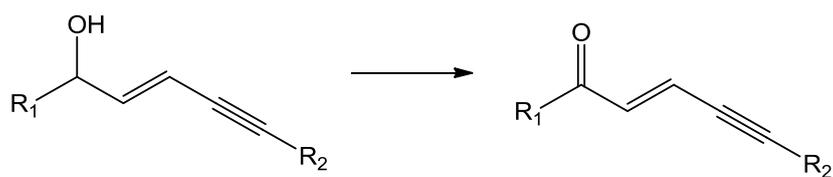
Авторами [41] по реакции Кляйзена-Шмидта в результате конденсации 3-арилпропиналей с ароматическими кетонами был проведен синтез винилацетиленовых кетонов с довольно неплохими выходами. Известно, что полученные синтезированные соединения получились в кристаллическом виде, имеющие E-конфигурацию. Данные полученные соединения являются биологически активными (Схема 13).

Схема 13.



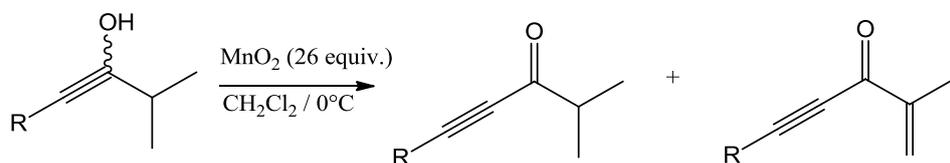
Самым распространенным методом получения винилацетиленовых кетонов является окисление спиртов (Схема 14).

Схема 14.



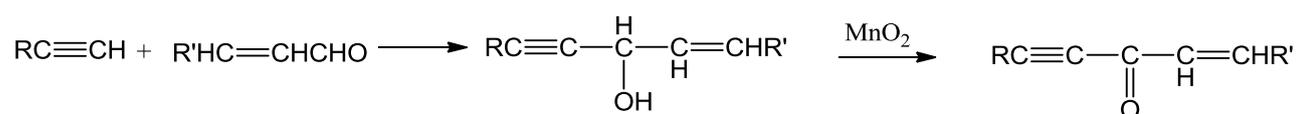
Так, в статье [42] был получен, помимо ацетиленового кетона, винилацетиленовый кетон с выходом 68%, в качестве окислителя использовался оксид марганца (Схема 15).

Схема 15.



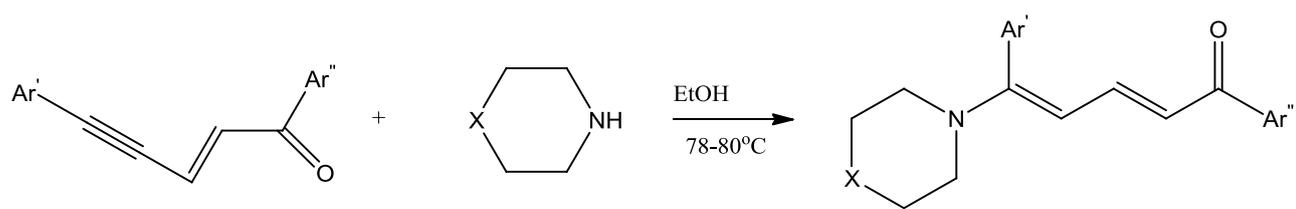
Также с оксидом марганца возможен и другой синтез получения ви-нилацетиленовых кетонов, он идет в две стадии. На первой стадии образуются вторичные спирты, карбинолы, которые в дальнейшем окисляются оксидом марганца. Реакция может идти как при нагревании, так и на холоду (Схема 16).

Схема 16.



Известно [39], что кетоны могут присоединять амины. Для этого в качестве полярных протонных и апротонных растворителей могут использоваться метанол, этанол, трет-бутанол, ацетонитрил, реакцию ведут при кипячении, в результате чего образуются 5-амино-1,5-диарил-2,4-пентадиен-1-оны (Схема 17).

Схема 17.

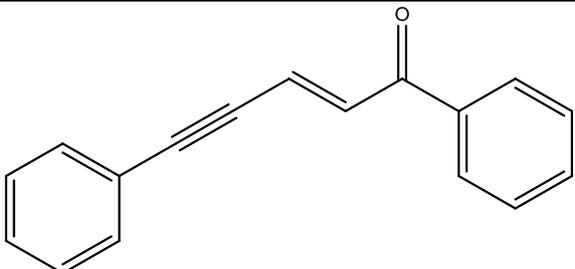
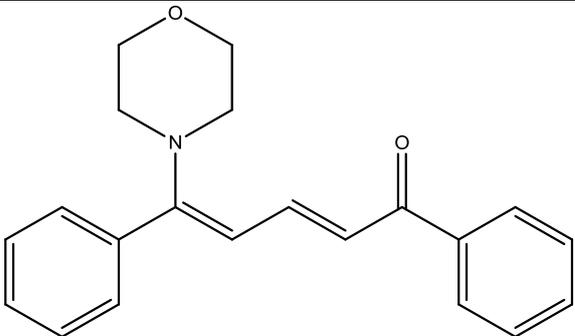
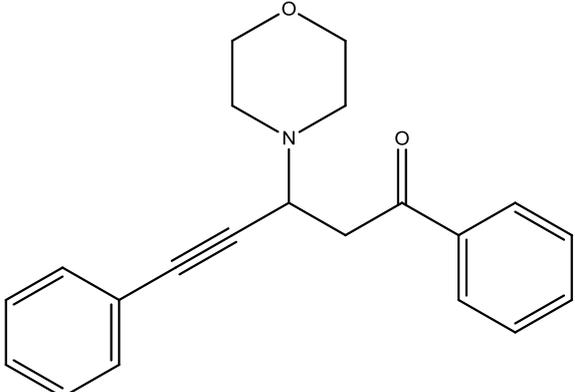


2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Объекты исследования

В настоящей работе объектом исследования явился винилацетиленовый кетон и его производные, синтезированные на кафедре «Химия, химические процессы и технологии» Тольяттинского государственного университета. Структура и чистота соединений подтверждены данными элементного анализа и ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, а также рентгеноструктурным анализом. Структуры и названия исследуемых соединений представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – объекты исследования

№	Структурная формула	Название
1		1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он
2		5-морфолинил-1,5-дифенилпента-2,4-диен-1-он
3		3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-он

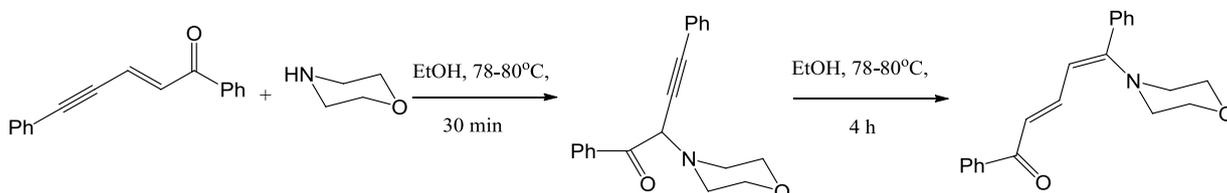
2.2. Реагенты и оборудование

1. Жидкостный хроматограф «Aglient 1220»
2. Колонка ZORBAX EclipsePlus C₁₈
3. Хроматографический шприц «Aglient 1220»
4. Аналитические весы
5. Ультразвуковая ванна «Сапфир»
6. Дистиллированная вода
7. 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он (ВАК-1)
8. Морфолин (MfH)
9. Метанол

2.3. Методика синтеза 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он с морфолином

Соединения 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-он и 5-морфолинил-1,5-дифенилпента-2,4-диен-1-он были получены по методике, которая была разработана ранее в работе [31]. Методика синтеза данных соединений представлена на схеме 2.1.

Схема 2.1



2.4. Хроматографический метод

2.4.1. Методика количественного определения исследуемых веществ в условиях ОФ-ВЭЖХ

В рамках данного исследования хроматографический эксперимент проводили в обращенно-фазовом режиме ВЭЖХ (элюент: метанол : вода (75:25, об. %)). Элюент был подобран после серии экспериментов, которые показали, что при использовании в качестве элюентов водно-ацетонитрильных смесей

не удается достичь разделения кинетически и термодинамически контролируемых продуктов.

В пенициллиновый флакон брались на аналитических весах навески 0,005-0,0125 г 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она (1), 5-морфолинил-1,5-дифенилпента-2,4-диен-1-она (2), 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она (3), для этого брали каждого исследуемого вещества в соотношениях (1) : (2) : (3) соответственно, мг:

- 0,0125 : 0,00938 : 0,05

- 0,05 : 0,0125 : 0,00938

- 0,00938 : 0,05 : 0,0125

Растворяли в 1 мл или в 5 мл метанола, быстро вводили в хроматограф. По данным измерения исследуемых образцов в программе Excel строили градуировочный график зависимости площади хроматографического пика от концентрации.

2.4.2. Исследование методом ВЭЖХ в контроле реакции синтеза 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она с морфолином

Настоящее исследование проводили на хроматографе Agilent 1220 методом ВЭЖХ. В роли подвижной фазы использовали смесь метанол-вода (7,5:2,5 об. %). В качестве не сорбируемого вещества использовался NaNO_2 . Расход элюента 1 мл/мин, длина волны 238 нм. Колонка ZORBAX EclipsePlus C18.

Приготавливали серию трёх растворов, для этого в качестве растворителей использовали этанол, ДМФА и бензол.

Раствор 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она с массой 0,0991 г ($4,25 \cdot 10^{-4}$ моль) и морфолина 0,0371 г ($4,25 \cdot 10^{-4}$ моль) разбавляли в 2 мл этанола с добавлением 0,0632 г дифенила (внутреннего стандарта) выдерживали при комнатной температуре.

Раствор 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она с массой 0,0903 г ($4,25 \cdot 10^{-4}$ моль) и морфолина 0,0352 г ($4,25 \cdot 10^{-4}$ моль) разбавляли в 2 мл ДМФА с добавлением 0,0628 г дифенила (внутреннего стандарта) выдерживали при комнатной температуре.

Раствор 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она с массой 0,0988 г ($4,25 \cdot 10^{-4}$ моль) и морфолина 0,0327 г ($4,25 \cdot 10^{-4}$ моль) разбавляли в 2 мл бензола с добавлением 0,0642 г дифенила (внутреннего стандарта) выдерживали при комнатной температуре.

Аналогично готовили серию четырех растворов 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она с морфолином и дифенилом, термостатировали при 0°C, 40°C, 50°C, 60 °C.

Из каждой реакционной смеси брали по 50 мкл пробы через каждые 60 мин. Текущие концентрации компонентов смеси были рассчитаны из формулы (2.1):

$$K \frac{Q_{ст}}{Q_i} = \frac{C_{ст}}{C_i} \quad (2.1)$$

Где $Q_{ст}$ – площадь пика стандарта, Q_i – площадь пика исследуемого вещества, C_i – концентрация исследуемого вещества, $C_{ст}$ – концентрация стандарта, K – поправочный коэффициент исследуемого вещества к стандарту ($K = 1$).

Степень превращения была рассчитана по формуле (2.2):

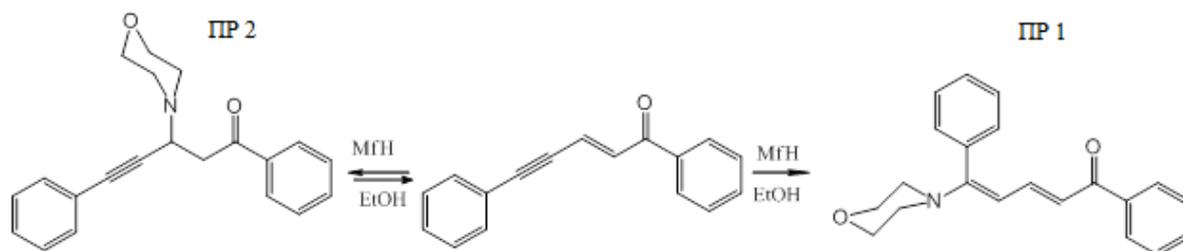
$$\chi = \frac{C_{исх} - C_{т}}{C_{исх}} * 100 \% \quad (2.2)$$

Где $C_{исх}$ – исходная концентрация, $C_{т}$ – текущая концентрация.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как было уже сказано ранее, присоединение морфолина к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам идёт по двум направлениям: 4,5-присоединения и 2,3-присоединения [31]. В нашем случае морфолин (МfН) реагирует с 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-оном (ВАК-1), при этом образуется кинетически контролируемый продукт 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-он (ПР 2), процесс обратимый. Со временем 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-он переходит в термодинамический продукт 5-морфолинил-1,5-дифенилпента-2,4-диен-1-он (ПР 1), в этом случае процесс необратимый (Схема 3.1).

Схема 3.1



Хроматографическое исследование проводили при комнатной температуре. Длительность анализа одной пробы составила 10 минут, тем самым это позволило фиксировать изменения, происходящие в течение всей реакции. Готовили серию трех растворов, соответственно в трех соотношениях, результаты занесены в таблицы 3.1-3.6; На рисунках 3.1-3.3 приведены градуировочные графики зависимости площади от концентрации приготовленных растворов.

Хроматографический контроль осуществляли по методу внутреннего стандарта, в роли внутреннего стандарта применялся дифенил. Первым шагом был синтез 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она с морфолином, для этого в качестве растворителей брали этанол, ДМФА и бензол. Данные исследования

были занесены в таблицы 3.7-3.9, при этом была рассчитана степень превращения винилацетиленового кетона и процентное содержание двух продуктов.

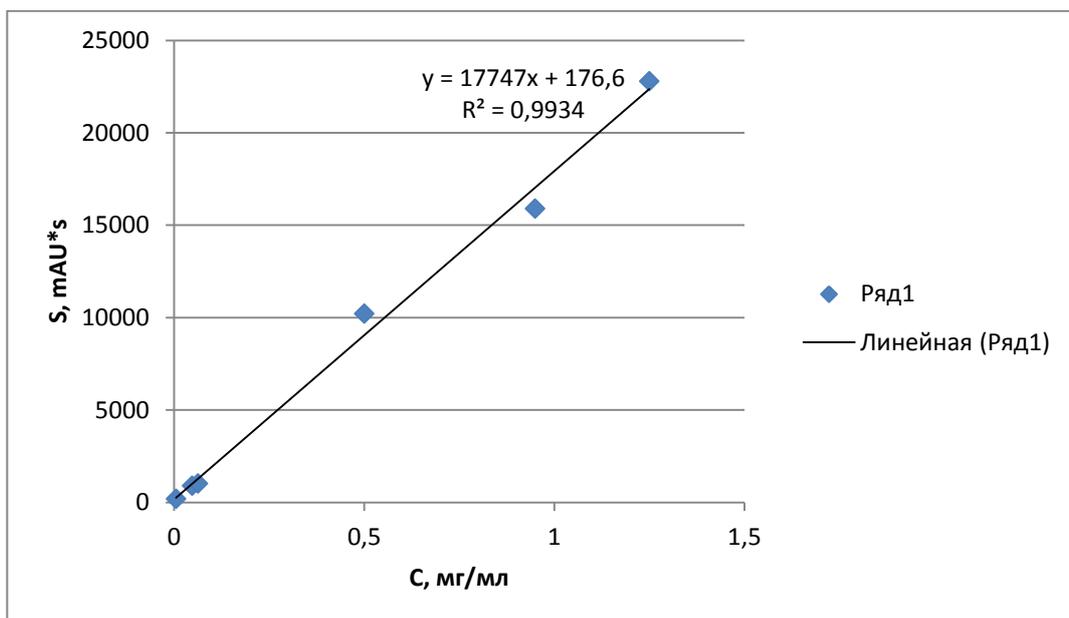


Рисунок 3.1- Зависимость площади от концентрации для ПР 1

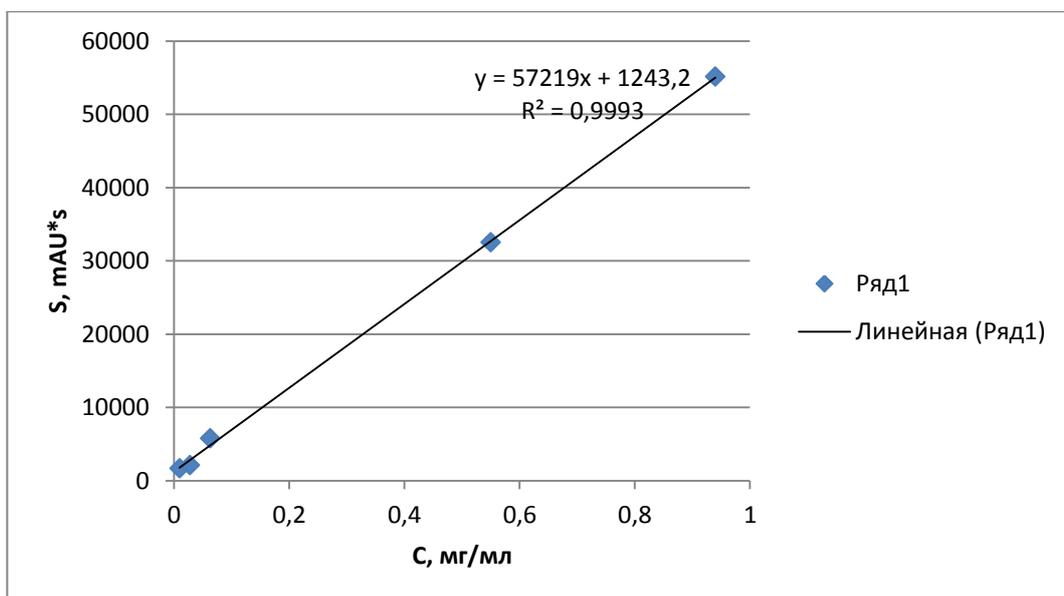


Рисунок 3.2 – Зависимость площади от концентрации для ПР 2

ДМФА - это апротонный полярный растворитель (донорное число - 26,6 ккал/моль). Этанол - представитель амфипротных растворителей с высокой диэлектрической проницаемостью (донорное число - 19,2 ккал/моль).

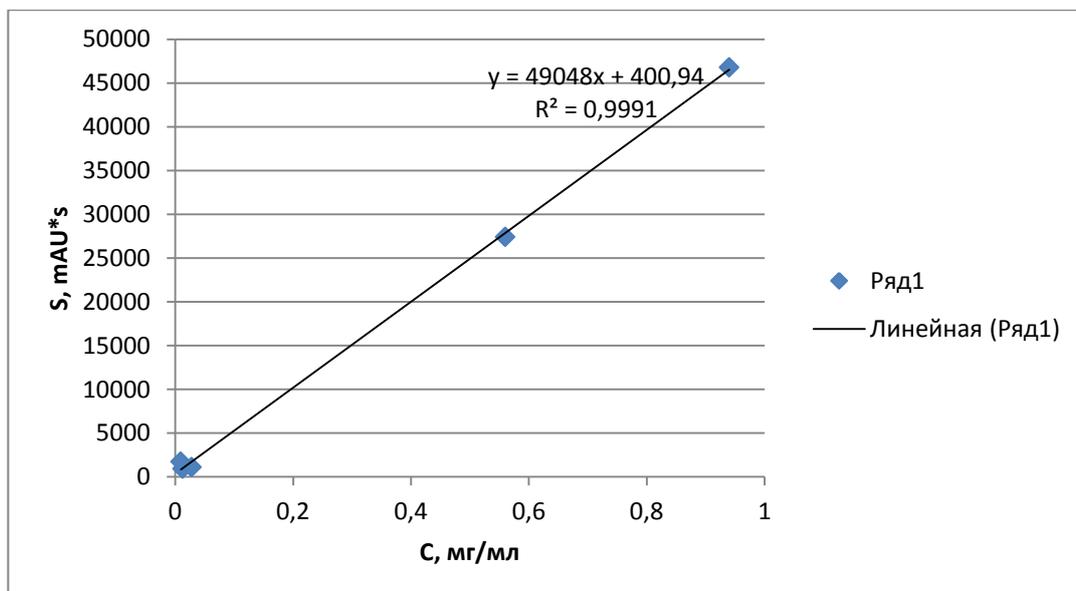


Рисунок 3.3 – Зависимость площади от концентрации для ВАК-1

Для протекания исследуемой реакции требуется присутствие в реакционной среде доноров и акцепторов протонов. Протонные растворители, такие как этиловый спирт, играют роль переносчика протонов (реакция взаимодействия амина с ацетиленовой связью включает в себя отрыв протона от амина). Порядок реакции по амину в спирте равен единице. В апротонных растворителях (бензол, ДМФА) переносчиком протона является вторая молекула морфолина, поэтому частный порядок по нему равен двум, а суммарный порядок реакции – трем. В апротонных растворителях реакцию можно ускорить небольшими количествами абсолютного метилового спирта.

В полярном апротонном ДМФА при увеличении концентрации амина константа скорости заметно увеличивается. В неполярных растворителях амин реагирует в виде ассоциата уже при низких концентрациях амина.

При переходе от этанола к апротонным растворителям происходит заметное снижение энтальпии и энтропии активации реакции.

Первая система с этанолом (рисунок 3.4) контролировалась в течение 1 недели, при этом шло количественное увеличение пика термодинамического продукта и уменьшение пика кинетического продукта, это связано с тем, что со временем первый переходит во второй.

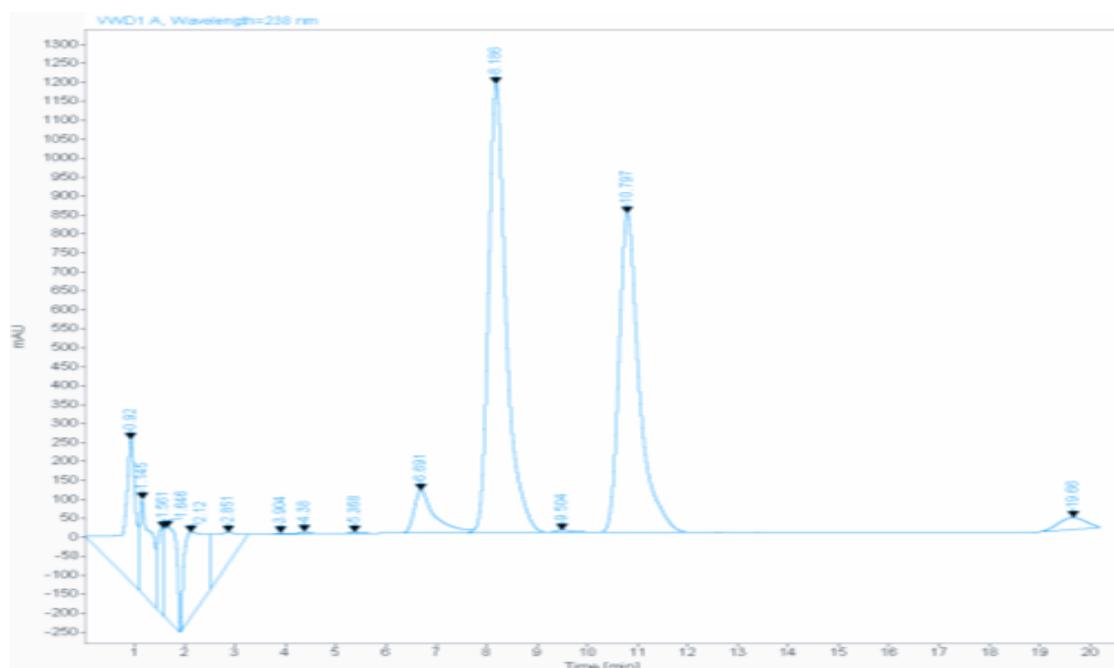


Рисунок 3.4 – реакция смесь (MfH+BAK-1+дифенил), НФ: ZORBAX C₁₈ (4,8мм*100), элюент: метанол:вода, соотношение 7,5:2,5; длина волны детектора 238 нм, в этаноле

Таблица 3.7 – Процентное соотношение ПР 1 и ПР 2, степень превращения ВАК-1 в этаноле

τ, мин	% ПР 1	% ПР 2	Степень превращения ВАК-1, %
120	1,96	98,04	86,24
180	0,21	99,79	87,26
240	1,11	98,89	82,67
1560	2,0	98,0	91,11
10080	13,61	86,39	95,2

Таблица 3.1 – Результаты исследования реакции ВАК-1 с ПР1 и ПР2 для 1 соотношения (разбавление в 100 раз)

	S(1), mAU*s	% (1)	S(2), mAU*s	% (2)	S(3), mAU*s	% (3)	По пригото- влению	<S>, mAU*s	<%>
ПР 1	289,78	6,46	163,14	7,64	149,27	7,80	18,59	200,73	7,06
ПР 2	2562,47	57,14	1268,30	59,43	1230,87	64,31	34,94	1687,20	59,32
ВАК	1632,01	36,39	702,60	32,92	533,71	127,89	46,47	956,11	33,62
Σ	4484,26		2134,04		1913,85			2844,04	

Таблица 3.2 - Результаты исследования реакции ВАК-1 с ПР1 и ПР2 для 1 соотношение (разбавление в 10 мл MeOH)

	S(1), mAU*s	% (1)	S(2), mAU*s	% (2)	S(3), mAU*s	% (3)	По пригото- влению	<S>, mAU*s	<%>
ПР 1	10155,6	65,45	10224,3	7,29	10250,5	7,30	18,59	10210,1	7,29
ПР 2	55119,5	12,74	55113,0	39,36	55116,3	39,28	34,94	55116,3	39,36
ВАК	75553,6	21,81	73596,1	53,35	74958,4	53,42	46,47	74696,0	53,35
Σ	72828,7		138933,4		140325,2			140022,4	

Таблица 3.3 – Результаты исследования реакции ВАК-1 с ПР1 и ПР2 для 2 соотношения (разбавление в 20 раз)

	S(1), mAU*s	% (1)	S(2), mAU*s	% (2)	S(3), mAU*s	% (3)	По приготов- лению	<S>, mAU*s	<%>
ПР 1	1014,05	11,70	849,73	11,50	853,09	11,60	18,59	905,62	11,61
ПР 2	6446,53	74,38	5448,47	73,75	5406,62	73,51	34,94	5767,21	73,91
ВАК	1206,06	13,92	1089,34	14,75	1095,65	14,90	46,47	1130,35	14,49
Σ	8666,64		7387,54		7355,36			7803,18	

Таблица 3.4 – Результаты исследования реакции ВАК-1 с ПР1 и ПР2 для 2 соотношения (разбавление в 10 мл MeOH)

	S(1), mAU*s	% (1)	S(2), mAU*s	% (2)	S(3), mAU*s	% (3)	По приготов- лению	<S>, mAU*s	<%>
ПР 1	15886,6	19,21	15882,7	17,45	15911,2	19,44	18,59	15893,5	18,66
ПР 2	41734,6	50,47	41944,8	46,08	41972,4	51,29	34,94	41883,9	49,17
ВАК	25071,7	30,92	33197,9	36,47	23947,1	29,26	46,47	27405,6	32,17
Σ	82692,9		91025,4		81830,7			85183	

Таблица 3.5 – Результаты исследования реакции ВАК-1 с ПР1 и ПР2 для 3 соотношения (разбавление в 20 раз)

	S(1), mAU*s	% (1)	S(2), mAU*s	% (2)	S(3), mAU*s	% (3)	По приготов- лению	<S>, mAU*s	<%>
ПР 1	1062,11	20,25	1007,62	21,76	1004,29	21,36	18,59	1024,67	21,09
ПР 2	2011,41	38,35	2065,82	44,62	2206,18	46,92	34,94	2094,47	43,11
ВАК	2170,69	41,39	1556,22	33,61	1491,79	31,73	46,47	1739,57	35,80
Σ	5244,22		4629,66		4702,25			4858,71	

Таблица 3.6 – Результаты исследования реакции ВАК с ПР1 и ПР2 для 3 соотношения (разбавление в 10 мл MeOH)

	S(1), mAU*s	% (1)	S(2), mAU*s	% (2)	S(3), mAU*s	% (3)	По приготов- лению	<S>, mAU*s	<%>
ПР 1	22010,9	23,85	23121,4	22,64	23202,1	20,76	18,59	22781,5	22,32
ПР 2	31808,7	34,46	32570,2	31,88	33104,8	29,62	34,94	32494,6	31,84
ВАК	38487,2	41,69	46459,7	45,48	55431,3	49,61	46,47	46792,7	45,84
Σ	92306,8		102161,3		111738,2			102068,8	

Таблица 3.9 – Процентное соотношение ПР 1 и ПР 2, степень превращения ВАК-1 в бензоле

τ, мин	% ПР 1	% ПР 2	Степень превращения ВАК-1, %
120	-	100	98,58
180	-	100	97,28
240	-	100	97,29
1560	-	100	98,02
10080	1,76	98,24	-

Вторая система с ДМФА (рисунок 3.5) так же контролировалась в течение 1 недели. ДМФА относится к апротонным растворителям, соответственно имеет большое значение дипольного момента. Между молекулами апротонных растворителей есть сильное диполь-дипольное взаимодействие,

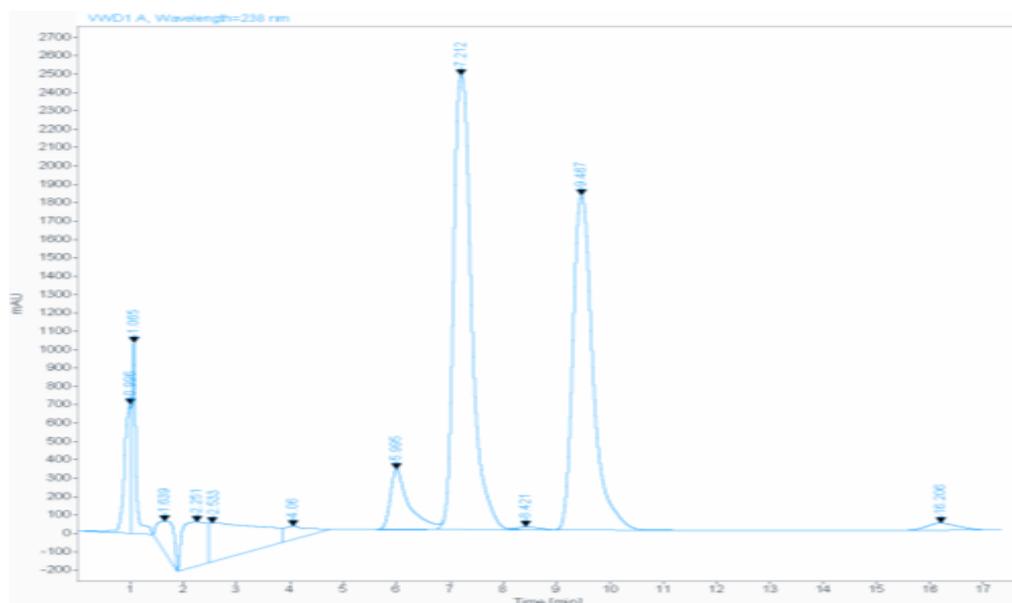


Рисунок 3.5 - реакционная смесь (МfH+ВАК-1+дифенил), НФ: ZORBAX C₁₈ (4,8мм*100), элюент: метанол:вода, соотношение 7,5:2,5; длина волны детектора 238 нм, в ДМФА

а значит, полярные молекулы исходных веществ намного легче включаются в структуру этих растворителей, нежели в структуру неполярных растворителей, что облегчает протекание реакции в ДМФА по сравнению с бензолом.

Таблица 3.8 – Процентное соотношение ПР 1 и ПР 2, степень превращения ВАК-1 в ДМФА

τ, мин	% ПР 1	% ПР 2	Степень превращения ВАК-1, %
120	0,28	99,77	95,08
180	0,25	99,75	95,4
240	0,32	99,68	97,56
1560	2,57	97,43	95,61
10080	16,27	83,73	96,47

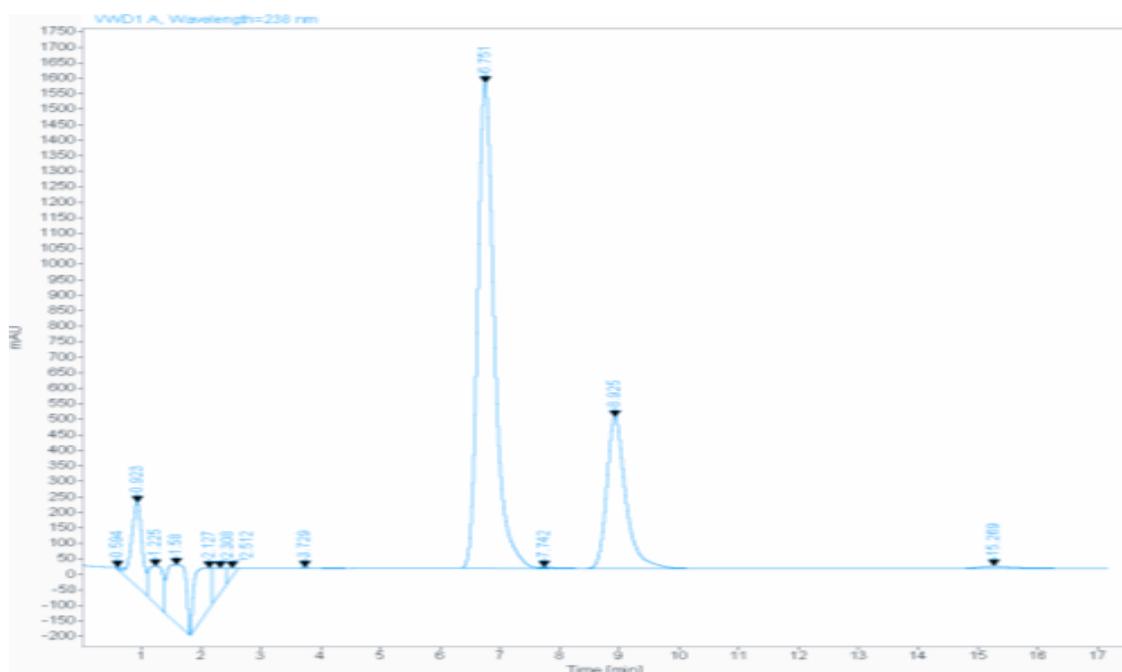


Рисунок 3.6 - реакционная смесь (MfH+ВАК-1+дифенил), НФ: ZORBAX C₁₈ (4,8мм*100), элюент: метанол:вода, соотношение 7,5:2,5; длина волны детектора 238 нм, в бензоле

Система с бензолом (рисунок 3.6) так же контролировалась в течение 1 недели, однако, не происходило образование 5-морфолинил-1,5-дифенилпента-2,4-диен-1-она, как продукта 1,5-присоединения. Бензол, как неполярный растворитель, не способствует быстрому протеканию подобных реакций.

По методу внутренней нормализации посчитали процентные соотношения двух продуктов и винилацетиленового кетона, которые были приведены в таблицах 3.10- 3.12.

Таблица 3.10 - Процентное соотношение ПР 1, ПР 2 и ВАК-1 в этаноле

τ, мин	% ПР 1	% ПР 2	% ВАК-1
120	1,85	92,68	5,47
180	0,20	95,08	4,72
240	1,02	90,61	8,37
1560	1,92	94,49	3,58
10080	13,28	84,31	2,41

Таблица 3.11 - Процентное соотношение ПР 1, ПР 2 и ВАК-1 в ДМФА

τ, мин	% ПР 1	% ПР 2	% ВАК-1
120	0,23	97,65	2,12
180	0,24	98,17	1,58
240	0,32	98,82	0,85
1560	2,52	95,73	1,75
10080	16,01	82,41	1,58

Таблица 3.12 - Процентное соотношение ПР 1, ПР 2 и ВАК-1 в бензоле

τ, мин	% ПР 1	% ПР 2	% ВАК-1
120	-	96,29	3,71
180	-	99,04	0,96
240	-	99,06	0,94
1560	-	99,26	0,74
10080	1,66	92,73	5,61

Вторым шагом был синтез 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она с морфолином при определенных температурах: 0°C, 40°C, 50°C, 60°C. Процентное соотношение ПР 1 и ПР 2, а также степень превращения ВАК-1 после 2 и 3 часов были занесены в таблицы 3.13, 3.15. Пользуясь методом нормализации рассчитали процентные соотношения двух продуктов и ванилацетиленового кетона (таблицы 3.14, 3.16).

Таблица 3.13 – Процентное соотношение ПР 1 и ПР 2, степень превращения ВАК-1 после 2 часов (этанол)

t, °C	% ПР 1	% ПР 2	Степень превращения ВАК-1, %
0	-	100	90,12
40	1,13	98,87	69,12
50	2,2	97,80	91,74
60	5,96	94,04	85,73

При этом использовали подвижную фазу метанол : вода в соотношении 7,5:2,5 (скорость тока 1 мл/мин, длина волны 238 нм). На хроматограмме (рисунок 3.7) видно, что при нулевой температуре не происходит образова-

Таблица 3.14 - Процентное соотношение ПР 1, ПР 2 и ВАК-1 после 2 часов (этанол)

t, °C	% ПР 1	% ПР 2	% ВАК-1
0	-	92,27	7,73
40	1,66	90,82	7,52
50	3,19	92,17	4,64
60	12,15	80,9	6,99

Таблица 3.15 - Процентное соотношение ПР 1 и ПР 2, степень превращения ВАК-1 после 3 часов (этанол)

t, °C	% ПР 1	% ПР 2	Степень превращения ВАК-1, %
0	-	100	87,16
40	1,79	98,21	82,9
50	3,34	96,66	96,66
60	13,06	86,94	84,65

Таблица 3.16 - Процентное соотношение ПР 1, ПР 2 и ВАК-1 после 3 часов (этанол)

t, °C	% ПР 1	% ПР 2	% ВАК-1
0	-	93,05	6,95
40	0,97	85,42	13,61
50	2,13	94,66	3,21
60	5,60	88,47	5,93

-ние термодинамического продукта, однако стоит отметить, что при 40°C, 50°C, 60°C образуется продукт 4,5-присоединения (рисунки 3.8, 3.9, 3.10). Отчетливо его образование можно увидеть (рисунок 3.10) при 60°C после 3 часов синтеза.

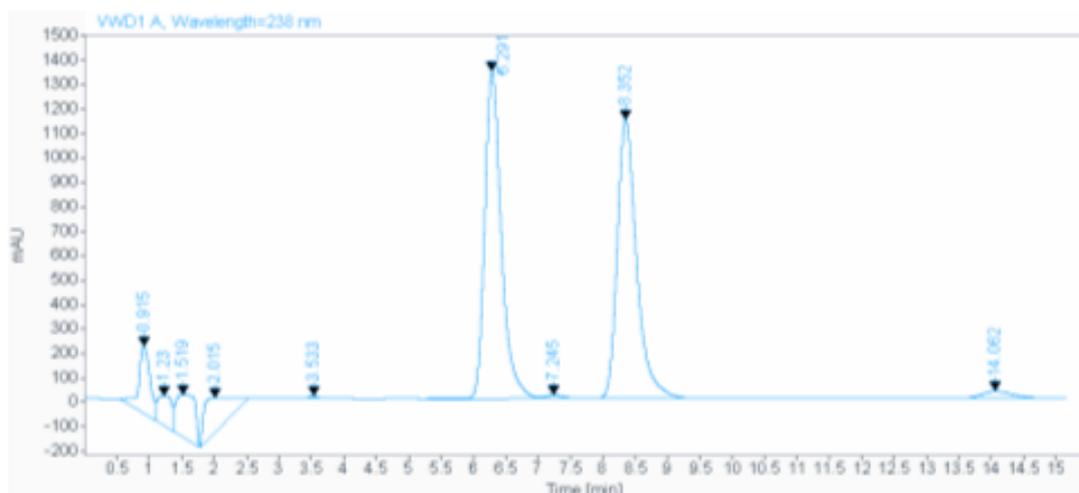


Рисунок 3.7 – реакция смесь (MfH+BAK-1+дифенил), НФ: ZORBAX C₁₈ (4,8мм*100), элюент: метанол:вода, соотношение 7,5:2,5; длина волны детектора 238 нм, при 0°C

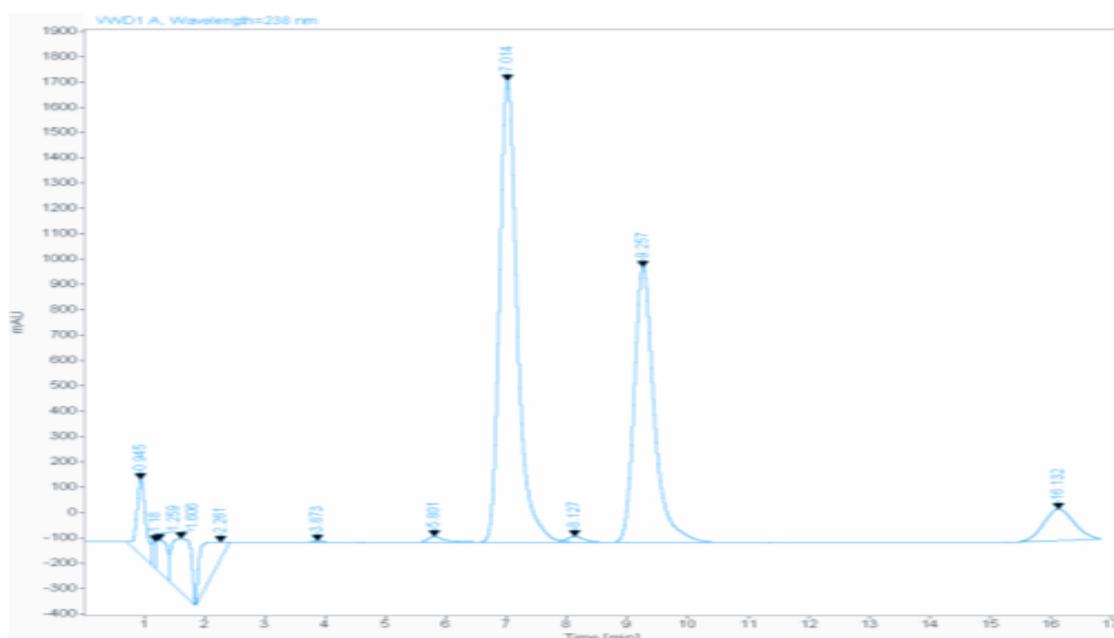


Рисунок 3.8 – реакция смесь (MfH+BAK-1+дифенил), НФ: ZORBAX C₁₈ (4,8мм*100), элюент: метанол:вода, соотношение 7,5:2,5; длина волны детектора 238 нм, при 40°C

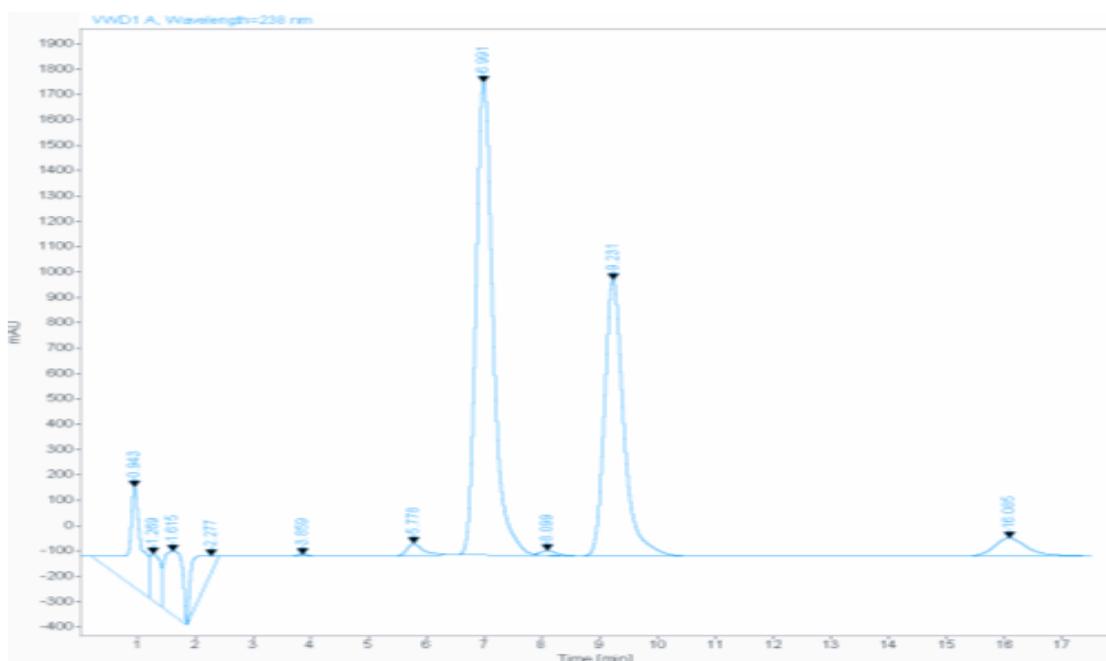


Рисунок 3.9 - реакционная смесь (MfH+BAK-1+дифенил), НФ: ZORBAX C₁₈ (4,8мм*100), элюент: метанол:вода, соотношение 7,5:2,5; длина волны детектора 238 нм, при 50°C

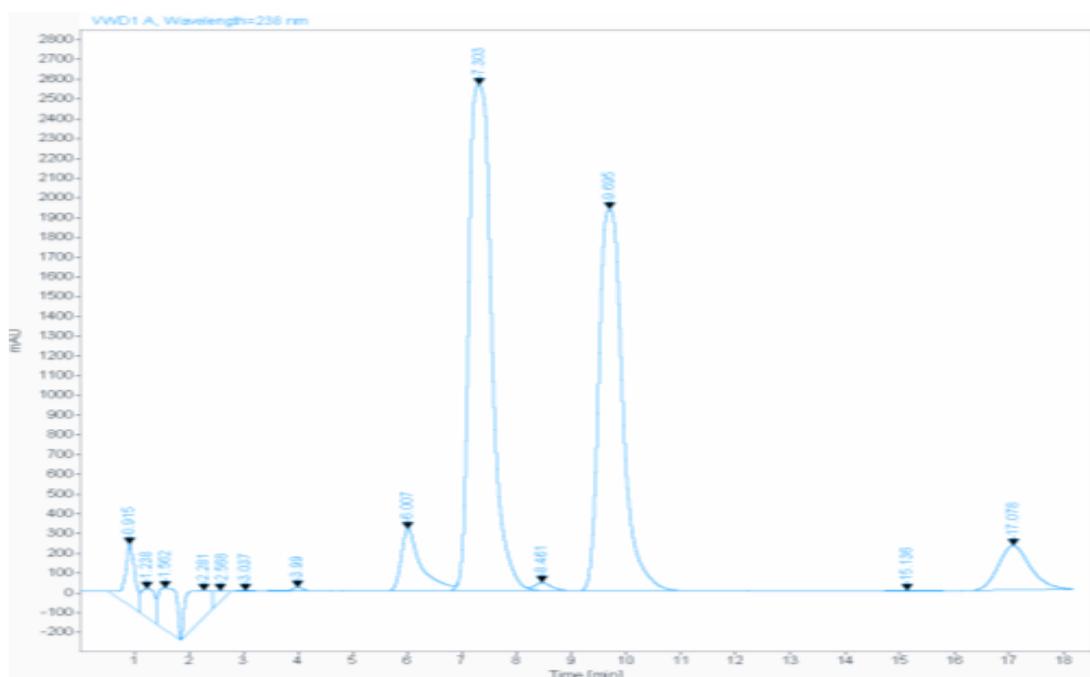


Рисунок 3.10 – реакционная смесь (MfH+BAK-1+дифенил), НФ: ZORBAX C₁₈ (4,8мм*100), элюент: метанол:вода, соотношение 7,5:2,5; длина волны детектора 238 нм, при 60°C

Таким образом, можно сделать вывод о том, что при увеличении температуры растет содержание продукта 1, как термодинамически контролируемого продукта.

Сравнение концентраций винилацетиленового кетона по методу внутреннего стандарта и по методу абсолютной градуировки (таблицы 3.17, 3.18).

Таблица 3.17 - Сравнение концентраций между методом внутреннего стандарта и методом абсолютной градуировки при определенных растворителях

τ, мин	Этанол		ДМФА		Бензол	
	Вн. ст-т	Абс. гр.	Вн. ст-т	Абс. гр.	Вн. ст-т	Абс. гр.
120	0,02936	0,02872	0,00956	0,01295	0,00280	0,02775
180	0,02717	0,02790	0,00895	0,00420	0,00536	0,00413
240	0,03696	0,11523	0,00474	0,00184	0,00534	0,00112
1560	0,01896	0,01257	0,00854	0,01089	0,00390	0,00199
10080	0,01025	0,01257	0,00686	0,01047	0,02415	0,13060

Таблица 3.18 – Сравнение концентраций между методом внутреннего стандарта и методом абсолютной градуировки при определенных температурах

τ, мин	0°		40°		50°		60°	
	Вн. ст-т	Абс. гр.						
120	0,0214	0,06657	0,06322	0,07530	0,01727	0,01461	0,0301	0,034
180	0,0278	0,01729	0,03581	0,03514	0,02305	0,02084	0,0324	0,077

По методу внутренней нормализации было рассчитано процентное соотношение двух продуктов. Пользуясь методом абсолютной градуировки

можно рассчитать концентрации двух продуктов, а так же массовое и мольное соотношение этих продуктов (таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Массовые и мольные соотношения двух продуктов

τ , мин	$C_{\text{пр1}}$, мг/мл	$C_{\text{пр2}}$, мг/мл	Массовое соотношение ПР 1	Массовое соотношение ПР 2	Мольное соотношение ПР 1	Мольное соотношение ПР 2
120	0,0244	0,7371	3,2	96,8	3,2	96,8
180	0,0058	0,8581	0,67	99,33	0,67	99,33
240	0,0354	1,7647	1,97	98,03	1,97	98,03
1560	0,0173	0,5683	2,95	97,05	2,95	97,05
10080	0,1691	0,4801	26,05	73,95	26,05	73,95

Массовые и мольные соотношения термодинамически и кинетически контролируемых продуктов совпадают, что вполне закономерно для изомеров, но стоит отметить, что массовое и мольное соотношения получены разными методами количественного анализа, что еще раз указывает на правильность и сходимость результатов проведенных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В работе методом ВЭЖХ осуществлен контроль за протеканием реакции морфолина с 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-оном. Исследовалось влияние времени, температуры и природы растворителя.

2. Были подобраны условия хроматографического эксперимента, которые позволяют разделить исходные реагенты и продукты реакции. Показано, что в качестве элюента следует использовать водно-метанольные, а не водно-ацетонитрильные смеси.

3. Для количественного анализа были использованы методы абсолютной градуировки, нормализации (с учетом коэффициентов чувствительности) и метод внутреннего стандарта (дифенил). Показано, что результаты этих методов в большинстве случаев сопоставимы, и они могут использоваться с равным предпочтением.

4. Показано, что степень превращения кетона выше в ДМФА и бензоле, по сравнению с этанолом, но превращение кинетически контролируемого продукта в термодинамически контролируемый быстрее всего происходит в этаноле, медленнее - в бензоле.

5. С ростом температуры закономерно растут скорости всех процессов, как превращения исходного кетона, так и перехода в термодинамический продукт.

6. Разработанная методика контроля может использоваться для дальнейшего изучения влияния природы заместителей в исходном кетоне на протекание реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Энгельгардт Х. Жидкостная хроматография при высоких давлениях: Пер. с англ. / Х. Энгельгардт. - М.: Мир, 1980. – С.126 .
2. Рудаков О.Б. Физико-химические системы сорбат-сорбент-элюент в жидкостной хроматографии / О.Б. Рудаков, В.Ф. Селеменев. – Воронеж, 2003. – С.31.
3. Шатц В.Д. Высокоэффективная жидкостная хроматография / В.Д. Шатц, В.Д., О.В. Сахартова. - Рига: Зинатне, 1988. – С.390.
4. Сакодынский К.И. Аналитическая хроматография / К.И. Сакодынский, В.В. Бражников, С.А. Волков, В.Ю. Зельвенский, Э.С. Ганкина, В.Д. Шатц. - М.: Химия, 1993. – С.464 .
5. Яшин Я.И. Высокоэффективная жидкостная хроматография. Состояние и перспективы / Я.И. Яшин, А. Я. Яшин // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), - 2003, Т.27, № 1. – С. 64-65.
6. Власова Ю.В. Сорбция производных изатина сверхсшитыми полистиролами из водно-органических растворов / Ю.В. Власова, Р.В. Шафигулин, А.В. Буланова, П.П. Пурьгин, А.Н. Туманин // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2011. – Т. 11. - № 5. – С. 726.
7. Saran S. Validated RP-HPLC method to estimate eugenol from commercial formulations like Caturjata Churna, Lavangadi Vati, Jatiphaladi Churna, Sitolpaladi Churna and clove oil / S. Saran, S. Menon, S. Shailajan, P. Pokharna // SciVerse ScienceDirect. – Elsevier, 2012. – PP. 53-54.
8. Карпова Р.В. Возможности использования высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией для количественного и качественного определения биологически активных веществ женьшеня в фитоэкстрактах / Р.В. Карпова, В.Е. Шевченко, Е.В. Бочаров, О.П. Шейченко, О.А. Бочарова, В.Г. Кучеряну, В.А. Быков // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. - № 15. – С. 37-45.

9. Стыскин Е.Л., Ициксон Л.Б., Брауде Е.В. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография / Е.Л. Стыскин., Л.Б. Ициксон, Е.В. Брауде. - М.: Химия, 1986. – С.24 .

10. Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище / К.И. Эллер, Ю.П. Алешко-Ожевский, Т.В. Аристархова и др. // - М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. - 2004. – С. 40.

11. Краснов Е.А. Современные хроматографические методы (ГЖХ, ВЭЖХ) в фармацевтическом анализе / Е.А. Краснов, А.А. Блинникова // учеб. пособие – Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2006. – С. 57.

12. Крутась Д.С. Аналитический контроль синтеза и очистки лактида методом ОФ ВЭЖХ / Д.С. Крутась, А.Л. Зиновьев, М.К. Заманова // Химия и химическая технология в XXI веке. - 2016. - С. 236-237.

13. Балакина М.В. Использование ВЭЖХ при разработке лекарственных препаратов на основе растительного и биотехнологического сырья / М.В. Балакина // Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине. - 2016. – С. 451.

14. Алиев Т.М. Синтез и фотохимические трансформации стироловых производных диазинов / Т.М. Алиев, Е.Н. Гулакова, Д.В. Бердников, Н.Э. Шепель, Ю.В. Федоров, О.А. Федорова // Успехи в химии и химической технологии. – 2012. – Т.26, № 5 (134). – С. 105.

15. Высокоэффективная жидкостная хроматография пептидных биорегуляторов, их фрагментов и производных / В.Д. Григорьев, В.Д. Шатц, Л.А. Бривкалие, Г.И. Чипене // Биоорганическая химия. – 1983. – Т.9, № 7. – С. 869.

16. Титова Е.В. Анализ защищенных пептидов – фрагментов АСТН-(1 – 24) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Е.В. Титова, М.А. Членов, Л.И. Кудряшов // Биоорганическая химия. – 1984. – Т.10, № 11. – С. 1448.

17. Крутась. Д.С. Анализ олигомера молочной кислоты и лактида-сырца методом ОФ ВЭЖХ / Д.С. Крутась, А.Л. Зиновьев, М.К. Заманова // Сборник научных трудов XIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. 2016. – Т. 2. – С. 235.

18. Разработка методики контроля сопутствующих примесей в субстанции 7-(4-фтор-бензил)-3-тиоксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-8(7H)-она / К.Ю. Нетёсова, С.Н. Губарь, И.А. Журавель // SCIENCE. – 2016. - Т.2, №4 (19). – С. 38.

19. Park Jae B. Synthesis, HPLC Measurement and Bioavailability of the Phenolic Amide / Jae B. Park // Journal of chromatographic science. – 2013. – P. 436.

20. Амелин В.Г. Хроматографические методы анализа: практикум / В.Г. Амелин. Владимир: Изд-во Владим. гос. ун-та, 2008. – С. 14.

21. Басова Е.М. Современное состояние высокоэффективной жидкостной хроматографии полициклических ароматических углеводов / Е.М. Басова, В.М. Иванова // Вестник Московского университета. – 2011. – Серия 2, Т.52, № 3. – С. 163.

22. Терехова Т.С. Качественное и количественное определение сквалена в маслах и реакционных смесях методом ВЭЖХ / Т.С. Терехова, А.В. Фурсова, Е.Н. Офицеров // Успехи в химии и химической технологии. – 2013. - Т. 27, № 4 (144). – С. 84.

23. Шорманов В.К. Применение методов обращено-фазовой хроматографии для идентификации и количественного определения флутамида и близких по структуре веществ в биологических жидкостях / В.К. Шорманов, Ю.В. Андреева, Д.А. Герасимов, М.Ю. Маркелов, В. А. Омельченко // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2016. Т.16, № 6. – С. 868.

24. Montalbano M. Development and validation of RP-HPLC method for the quantitative estimation of as1-genetic variants in goat milk / M. Montalbano, L. Tortorici, S. Mastrangelo, M. T. Sardina, B. Portolano // Food Chemistry. – Elsevier, 2013. – PP. 165,169.

25. Тавлуева Е.В. Гендерные различия в содержании неоптерина у пациентов с инфарктом миокарда и подъема сегмента ST / Е.В. Тавлуева // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. - № 1 (73). – С.18.

26. Каликова М.А. Применение метода обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии для разделения смеси и идентификации таурина, карнозина и глутатиона / М.А. Каликова, Д.А. Фадеева, А.А. Зинченко, Е.Т. Жилякова, О.О. Новиков // Научные ведомости белгородского государственного университета. Серия: медицина. Фармация. – 2010. – Т.12, № 22. – С.157.

27. Попов Ю.В. Исследование реакции м-феноксibenзальдегида с нитрометаном, катализируемой аминами / Ю.В. Попов, Т.К. Корчагина, А.Н. Шпак // Известия Волгоградского государственного технического университета. – 2004. - № 2. – С. 79.

28. Li Cui. A new pre-column derivatization for valienamine and beta-valienamine using o-phthalaldehyde to determine the epimeric purity by HPLC and application of this method to monitor enzymatic catalyzed synthesis of beta-valienamine / Cui Li, Guan Xiao-Qing, Liu Zhang-Min, Fan Liu-Yin, Li Qian, Feng Yan // Journal of Asian Natural Products Research. – 2017. - VOL.19, № 4. – P. 347.

29. Антипова Е.А. Определение стевиозида в стевии медовой, полученной в культуре *in vitro* / Е.А. Антипова, Л.Е. Кудрикова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – 2011. – С.10.

30. Сычев К.С. Практическое руководство по жидкостной хроматографии / К.С. Сычев. – М.: Техносфера. - 2010. – С. 102.

31. Бекин В.В. Нуклеофильное присоединение гетероциклических аминов к сопряженным ениновым кетонам / В. В. Бекин, А. А. Голованов, О.Б. Григорьева, И.С. Один, В.С. Писарева, А.Ю. Чертов // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51, № 12. – С. 1723.

32. Коршунов С.П. AdN - реакции ненасыщенных кетонов: Дисс. ... канд. хим. наук.: 1997 / Коршунов Сергей Павлович; - Нижний новгород, 1997. – С. 14.
33. Кукушкин В.Ю. Менделеев-2014. Химическое материаловедение. Новые аналитические методы в химии / В.Ю. Кукушкин [и др.] // VIII Всероссийская конференция с международным участием молодых учёных по химии. Тезисы докладов. – Спб. - 2014. – С. 157.
34. Golovanov A.A. A new example of cyclization of (E)-1,5-diarylpent-2-en-4-yn-1-ones to functionalized furan derivatives / Golovanov A.A., Bekin V.V., Zlatskii S.S., Kunavin Yu. A., Vologzhanina A.V., Gusev D.M., Bunev A.S. // Chem. Het. Comp. - 2015, № 51/10. - P. 929-932.
35. Один И.С. Синтез и ацилирование 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразолов / И. С. Один, А. А. Голованов, В. В. Бекин, В. С. Писарева // Химия гетероциклических соединений. – 2013. - № 11 – С.1818.
36. Melikyan G. G. Synthesis of 1,4,5,6 – tetrahydropyridine derivatives starting from trans- 3- chloro – 1,3- alkadien – 5- ones / G.G.Melikyan, K.A. Atanesyan, G.Kh. Aslanyan, M.R. Tirakyan, L.A. Khachatryan, Sh. O. Badanyan // Plenum Publishing Corporation. – 1987. P. 414.
37. Du X. New Synthetic Approach for the Construction of Multisubstituted 2-Acyl Furans by the IBX-Mediated Cascade Oxidation, Cyclization of cis-2-En-4-yn-1-ols (IBX=2-Iodoxybenzoic Acid) / Xiangwei Du, Haoyi Chen, Yuanhong Liu // Chem. Eur. J. –2008. № 14 – P. 9495 – 9498.
38. Шостаковский М.Ф., Богданова А.В. Химия диацетиленов / М. Ф. Шостаковский, А. В. Богданова. – Москва.: Наука, 1971. – С. 211.
39. Голованов А.А. Синтез 5-амино-1,5-диприллипта-2,4-диен-1-онов / А.А. Голованов, И.С. Один, А.В. Вологжанина, В.В. Бекин, А.Е. Небритова // Журнал органической химии. – 2014. – Т.50, № 7. – С. 963.
40. Krasnaya Zh. A. Condensation of acetylenic acetals with ketones / Zh. A. Krasnaya, V. F. Kucherov // Academy of Sciences. – 1965. - PP. 1070-1072.

41. Голованов А.А. Синтез 1,5 – дизамещенных (E)-пент – 2- ен- 4-ин-1- онов / А.А. Голованов, Д.Р. Латыпова, В.В. Бекин, В.С. Писарева, А.В. Вологжанина, В.А. Докичев // Журнал органической химии. – 2013. – Т.49, № 9. – С. 1282.

42. Serrat X. A highly efficient and straightforward stereoselective synthesis of novel chiral-acetylenic ketones / Xavier Serrat, Gemma Cabarrocas, Sara Rafel, Montserrat Ventura, Anthony Linden b and José M. Villalgorido // Tetrahedron Asymmetry. – 1999. - № 10. - PP. 3417–3430.

Таблица 1 - Результаты хроматографического исследования реакции МfН с ВАК-1 (2ч) в этаноле

t, °С	Площадь хроматографического пика, mAU*s			
	ПР 1	ПР 2	ВАК-1	Дифенил
0	-	74563,0	7985,1	76958,74
40	9098,26	39325,4	8979,69	28876,5
50	670,39	42478,8	2065,14	490,2
60	1965,43	44163,6	4240,05	57962,7

Таблица 2 - Результаты хроматографического исследования реакции МfН с ВАК-1 (3ч) в этаноле

t, °С	Площадь хроматографического пика, mAU*s			
	ПР 1	ПР 2	ВАК-1	Дифенил
0	-	105155,0	12625,2	93663,7
40	476,72	37138,5	4404,36	25002,7
50	934,26	38459,5	2775,43	25182,9
60	7790,16	73814,4	9142,27	57962,7

Таблица 3 - Результаты хроматографического исследования реакции МfН с ВАК-1 в этаноле

τ, мин	Площадь хроматографического пика, mAU*s			
	ПР 1	ПР 2	ВАК	Дифенил
120	609,17	43418,0	3673,31	25636,2
180	74,30	50344,2	3578,58	26988,2
240	805,58	102220,0	13529,6	75012,4

1560	483,18	33762,4	1835,07	19827,6
10080	3178,03	28712,3	1177,37	23546,3

Таблица 4 - Результаты хроматографического исследования реакции МfН с ВАК-1 в ДМФА

τ, мин	Площадь хроматографического пика			
	ПР 1	ПР 2	ВАК-1	Дифенил
120	97,62	60262,4	1876,99	39965,2
180	65,94	38029,6	879,58	20006,7
240	112,78	49432,8	610,90	26230,4
1560	1158,88	62613,4	1641,28	39142,1
10080	7912,61	57958,3	1593,62	47324,6

Таблица 5 - Результаты хроматографического исследования реакции МfН с ВАК-1 в бензоле

τ, мин	Площадь хроматографического пика, mAU*s			
	ПР 1	ПР 2	ВАК-1	Дифенил
120	-	64445,9	3562,97	41908,3
180	-	62820,7	871,08	33836,6
240	-	39028,9	529,06	20636,8
1560	-	58524,1	627,48	33472,5
10080	2214,36	176287	15280,5	131703,7