

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: Синтез и изучение химических свойств ацетилзамещенных енинов

Студент

Н.А. Инкина

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

А.А. Голованов

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Консультанты

Е.Ю. Аношина

(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)

« _____ » _____ 2018 г.

Тольятти 2018

АННОТАЦИЯ

Выпускная квалификационная работа изложена на 57 страницах, содержит 11 рисунков, 54 схем, приложение на 2 страницах. Список литературы включает в себя 59 источников, в том числе 44 иностранных.

Целью выпускной квалификационной работы является синтез ацильных производных винилацетилена и получение сведений о региоселективности их взаимодействия с нуклеофилами.

Объектами исследования в данной работе являются ацетилзамещенные енины.

В литературном обзоре представлена информация о строении, синтезах и реакционной способности винилацетиленовых кетонов, а так же особенности конденсации Кляйзена-Шмидта.

Подобраны условия проведения синтеза ацетилзамещенных енинов, получены соединения с выходами до 59%. Были проведены реакции ацетилвинилацетиленов с морфолином, гидразином. Конденсацией Кляйзена-Шмидта ацетилзамещенных енинов с ароматическими альдегидами были синтезированы полиненасыщенные соединения. Строение синтезированных веществ было подтверждено физико-химическими методами (ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия).

ABSTRACT

The title of the graduation work is “Synthesis and study of the chemical properties of acetyl-substituted enynes”. This work is directed to the preparation of acyl derivatives of vinylacetylene by the interaction of various acetylene aldehydes with methylketones.

The aim of the work is to give some information about the synthesis of acyl derivatives of vinylacetylene to obtain information on the regioselectivity of their interaction with nucleophilic.

The graduation work consists of an introduction, 3 chapters, a conclusion, list of 59 references, including 44 foreign sources. The text of the work contains 11 figures and 54 schemes.

The first chapter is devoted to the study of the structural and chemical properties of enynes. The preparation of target ketones by Claisen-Schmidt condensation with the use of various combinations of catalysts and components is described in detail. The literature, devoted to the reactions of addition of nucleophilic agents to vinylacetylene ketones, is studied.

The second part describes the results of the conducted experiments. The obtained compounds were identified by IR spectroscopy and NMR spectroscopy.

The third chapter describes the preparation of acyl derivatives of vinylacetylene by Claisen-Schmidt condensation in an alkaline medium. Vinylacetylene ketones, when reacted with morpholine, hydrazine and aromatic aldehydes, yielded interesting compounds.

The results of the study show that obtained acetyl-substituted enynes were synthesized by the Claisen-Schmidt alkaline condensation at a lower temperature with moderate yields in the water-alcohol medium. The resulting enynes react with morpholine to produce triple bond products, and with hydrazine to give the derivatives of 1,5-dihydro-1H-pyrazole.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
1.1. Винацетилеиовые кетоны	7
1.2. Синтез винацетилеиовых кетонов.....	9
1.3. Альдолия кондеиация	14
1.4. Химические свойства винацетилеиовых кетонов	26
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	34
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	44
ВЫВОДЫ.....	50
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	51
ПРИЛОЖЕНИЕ А	58
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	59

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

FAc –фурфурилиденацетон

KF-MFR – меламинформальдегидная смола фторида калия

GO – оксид графена

DTAB –лаурилтриметиламмоний бромид

Fe(BTC) – железо–1,3,5–бензотрикарбоксилат

ВВЕДЕНИЕ

Современная органическая химия ориентирована на нахождение и проведения синтеза биологически активных соединений, обладающих практической значимостью в жизни человека. Такие вещества находят применение в медицине, биологии, сельском хозяйстве. Отдельный интерес вызывают активированные ненасыщенные соединения различной природы, которые служат основой для синтеза многих веществ. Их свойства и способы синтеза мало изучены и поэтому представляют особый интерес, как для фундаментальных, так и для прикладных исследований. К активированным ненасыщенным соединениям можно отнести такой класс как винилацетиленовые кетоны. Такие соединения включают в себя свойства кетонов и полиненасыщенных соединений, а также имеют большой спектр физико-химических свойств. Огромный интерес представляет изучение данных структур, в качестве биологически активных веществ или прекурсоров, то есть структурных предшественников для получения лекарственных средств, направленных на лечение сердечно-сосудистых, аутоиммунных заболеваний, воспалений, раковых заболеваний и ВИЧ-инфекций [1].

Объектами исследования в данной работе являются ацетилзамещенные енины.

Целью выпускной квалификационной работы является синтез ацильных производных винилацетилена и получение сведений о региоселективности их взаимодействия с нуклеофилами.

В данной работе решаются следующие задачи:

- изучение взаимодействия ацетиленовых альдегидов с метилкетонами;
- изучение взаимодействия ацетилвинилацетиленов с морфолином;
- изучение взаимодействия ацетилвинилацетиленов с гидразином;
- изучение конденсации Кляйзена-Шмидта ацетилвинилацетиленов с ароматическими альдегидами;

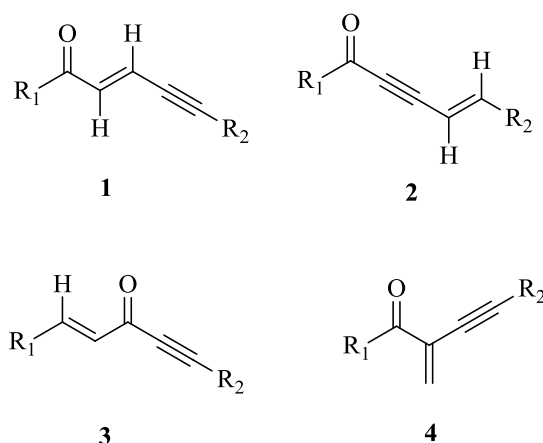
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Винацетиленовые кетоны

Полиненасыщенные карбонильные соединения обладают высокой реакционной способностью и широким спектром биологической активности. Алкенины имеют несколько активных реакционноспособных центров, отличающихся по своей природе, что обуславливает их широкий спектр применения в области синтеза различных соединений.

В соединениях данного типа возможно четыре варианта расположения функциональных групп: линейно-сопряженные соединения со структурными скелетами пент-2-ен-4-ин-1-онов **1** и пент-1-ен-3-ин-5-онов **2** и кросс-сопряженные с фрагментом пент-1-ен-4-ин-3-она **3** и 2-метиленбут-3-ин-1-она **4** (схема 1). Различная последовательность кратных связей влияет на свойства и активность. Все это дает разнообразные подходы для синтеза различных соединений. Причем одна из кратных связей, как правило, остается незатронутой [2].

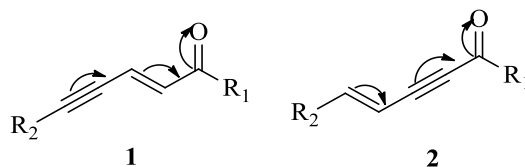
Схема 1



Соединения типа **1** и **2** имеют сопряженную систему связей, по которой идет смещение электронной плотности к кетогруппе (схема 2). Эта особенность свойственна для ненасыщенных кетонов. Из-за различной проводимости электронных эффектов этиленовой и ацетиленовой связи, реакционная способность для соединений **1** и **2** будет разной [3]. Было

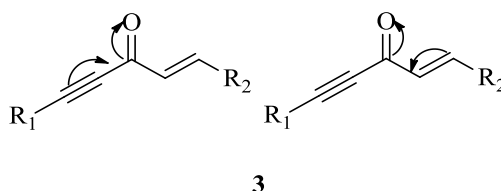
доказано, что линейно-сопряженные кетоны характеризуются тем, что неподеленная электронная пара атома кислорода кетонной группы сопряжена с π -связями атомов углерода ацетиленового и винильного фрагмента, а также заместителями в бензольных кольцах [4].

Схема 2



Соединения типа **3** отличаются от соединений **1** и **2** в связи с тем, что карбонильная группа располагается непосредственно между ацетиленовой и этиленовой связями (схема 3). Возникает конкуренция сопряжения данных связей с кетогруппой, что в значительной степени влияет на физико-химические свойства соединений. В таких кроссконъюгированных кетонах, касательно типов заместителей при кратной связи, допустимо участие в реакциях различных структурных фрагментов молекулы [5].

Схема 3



Свойства и реакционная способность 1,5-дизамещенных пентенионов определяются различными комбинациями структурных фрагментов. Винацетиленовые кетоны по основности близки к халконам. В свою же очередь халконы более основны, чем ацетиленовые кетоны. Основность енинонов уменьшается в следующем ряду: пент-1-ен-4-ин-3-он > пент-1-ен-3-ин-5-он > пент-2-ен-4-ин-1-он [6].

Введением в ароматическую систему молекул ненасыщенных кетонов электроакцепторных заместителей можно добиться снижения основности енинонов [7].

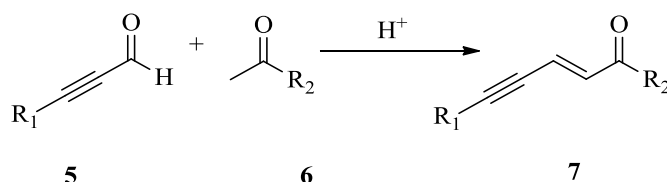
Конфигурация, которая описывает расположение атомов в молекулах винилацетиленовых кетонов, зависит от способа получения. Этиленовые кетоны, полученные кротоновой конденсацией, имеют *E*-конфигурацию. Структура соединений пентен-2-ин-4-она-1 и пентен-1-ин-3-она-5, исследовано в меньшей степени. Предоставить информацию о строении ряда пент-2-ен-4-ин-1-онов невозможно в связи с отсутствием сведений по спектральным данным в литературных источниках [8].

1.2. Синтез винилацетиленовых кетонов

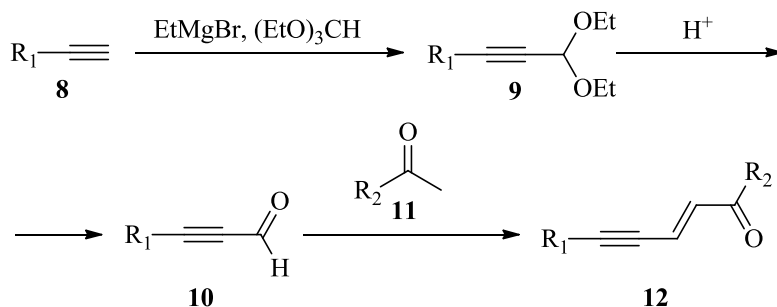
Винилацетиленовые кетоны являются очень интересным классом соединений в органической химии, поэтому синтез таких структур является важной целью для химиков.

Винилацетиленовые кетоны **7** получают путем проведения реакции альдольно-кротоновой конденсации ацетиленовых альдегидов **5** с метилкетонами **6** в кислой или щелочной среде, так называемой конденсацией Кляйзена-Шмидта (схема 4) [7].

Схема 4

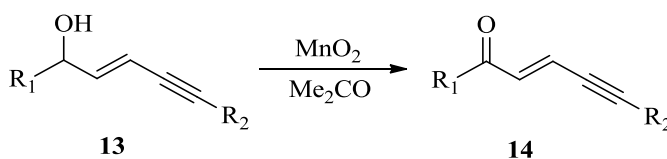


В ходе реакции конденсации арилпропиналей **10** с кетонами **11** в присутствии гидроксида натрия в 50%-ном водном этаноле при 0°C были выделены ениноны **12** с хорошими выходами до 89%. Ацетали ацетиленовых альдегидов **9** были получены с хорошими выходами при действии реактива Гриньяра на терминальные ацетилены **8** по реакции Чичибабина-Бодру [9] (схема 5). Было доказано, что полученные непредельные кетоны в кристаллическом состоянии и в среде CDCl₃ обладают *E*-конфигураций двойной связи и *s*-цис-конформацией енинового фрагмента [10].



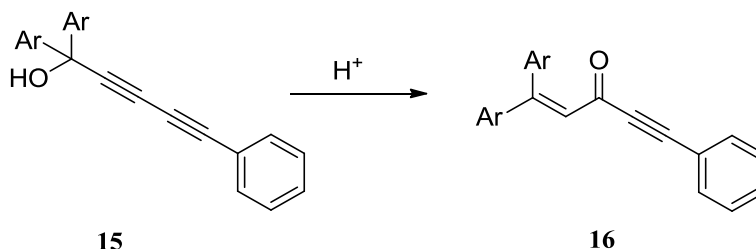
Была описана реакция окисления вирилацетиленовых спиртов **13**, которая является часто встречающимся методом синтеза ненасыщенных кетонов **14** (схема 6). Исходные карбинолы получали синтезом из арилбут-1-ен-3-ина. Наиболее применимым и подходящим в синтезе является активный диоксид марганца в ацетоне, выход при этом составляет не более 80% [11].

Схема 6



Кросс-сопряженные кетоны можно синтезировать путем проведения реакции Майера-Шустера. Способ получения заключается в аниотропной перегруппировке третичных диацетиленовых спиртов ароматического ряда **15** в вирилацетиленовые кетоны **16** (схема 7). В конце превращения получают кетоны подобного строения с хорошими выходами.

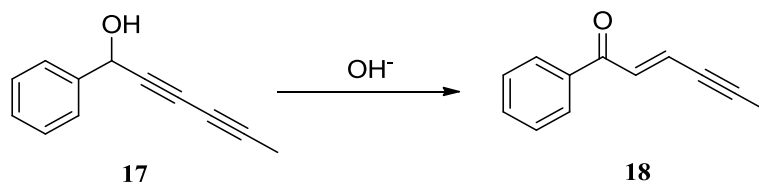
Схема 7



Вторичные диацетиленовые спирты в щелочной среде претерпевают превращения по схеме ацетилен-алленовой изомеризации. Так, при

щелочном омылении ацетата 1-фенилгексадин-2,4-ола-1 **17** происходит изомеризация последнего в 1-фенилгексен-2-ин-он-1 **18** (схема 8).

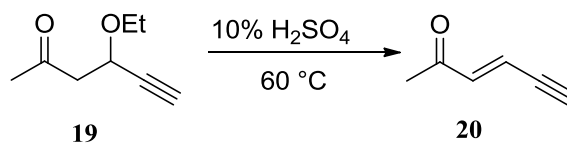
Схема 8



Аналогично изомеризуются вторичные спирты с незамещенной ацетиленовой группой, однако продукты изомеризации не устойчивы, так как вступают в дальнейшее превращения [12].

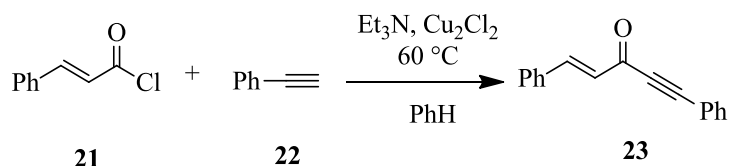
Авторы работы статьи [13] описали способ получения линейно-сопряженных енинонов **20** нагреванием при 60°C 3-этокси-4-метил-1-гексин-5-она **19** с 10% раствором H_2SO_4 (схема 9).

Схема 9



Винилацетиленовые кетоны с фрагментом пент-2-ен-4-ин-1-она можно получить по методике, описанной в статье [14]. В ходе синтеза, проходящего между хлорангидридом коричной кислоты **21** и фенилацетиленом **22** с участием суспензии CuCl в бензоле при 60°C , был получен 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-он **23** (схема 10).

Схема 10

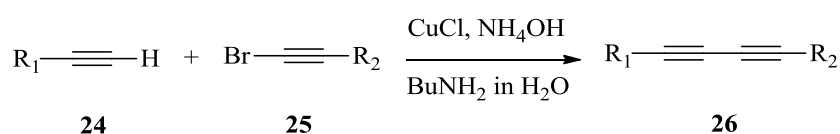


Для стереоселективного синтеза транс-енинонов была разработана мягкая каскадная методика, которая основана на модифицированной реакции Кадио-Ходкевича [15]. По этой методике были синтезированы структурно

различающиеся транс-енины, встроенные в активные функциональные группы.

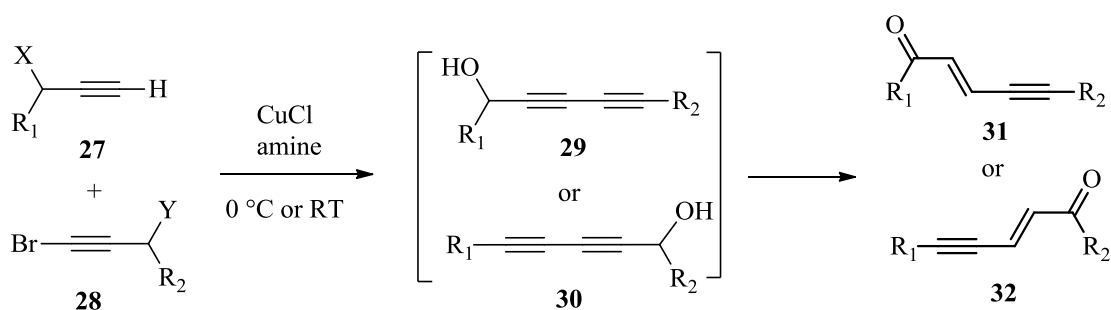
Классическая реакция Кадио-Ходкевича представляет собой кросс-сочетание между двумя терминальными алкинами, которое катализируется CuCl. В качестве исходных соединений используются терминальные алкины **24** и алкинилбромиды **25** (схема 11).

Схема 11



Для реакции в качестве оснований предпочтительны амины (первичные, вторичные, или третичные; циклические или ациклические). Был предложен метод с применением амина в качестве основания в сочетании с CuCl, где один из алкинов является первичным или вторичным пропаргиловым спиртом. Данные условия должны способствовать образованию связи и изомеризации для генерации термодинамически предпочтительных транс-енинов с высокой стереоселективностью (схема 12).

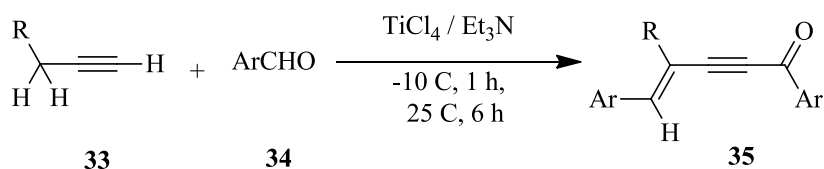
Схема 12



Контрольные эксперименты показали, что CuCl не играет роли на стадии изомеризации, тогда как комплекс CuCl-пиперидин (во время образования кросс-связи) повышает скорость реакции.

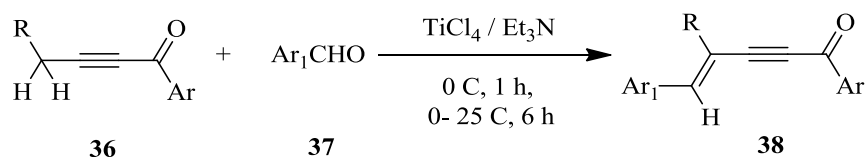
Винилацетиленовые кетоны можно получить по следующей предложенной схеме (схема 13). Полученные из терминальных алкинов с использованием системы реагентов TiCl₄ / Et₃N алкинилтитаны **33** реагируют *in situ* с ароматическими альдегидами **34**. Финальными продуктами синтеза являются енионы **35** с выходом 49-38%

Схема 13



Синтез, проходящий между замещенными арилкетонами **36** и ароматическими альдегидами **37** и в присутствии катализатора TiCl₄ / Et₃N, приводит к получению енионов **38** с выходами 78-92% (схема 14) [16].

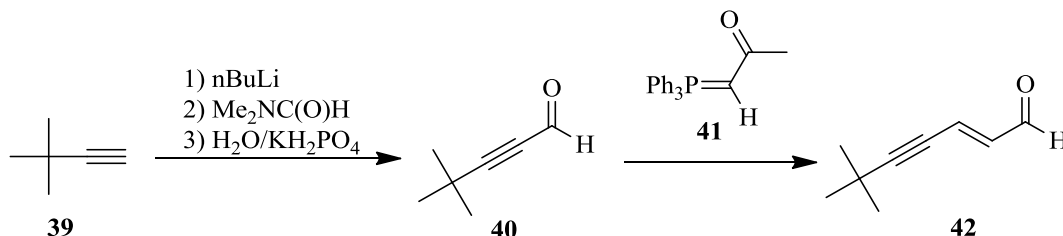
Схема 14



Авторы статьи [17] предложили метод синтеза ацетилзамещенных енинов. На первой стадии соединение **39** обрабатывали последовательно н-бутиллитием и N, N-диметилформамидом с последующим гидролизом водным раствором дигидрофосфата калия с получением 4,4-диметилпент-2-инала **40** с выходом 64%. Следующая стадия заключалась в реакции полученного соединения **40** с (ацетилметил)трифенилфосфораном **41** с

получением (*E*)-7,7-диметилокт-3-ен-5-ин-2-она **42** с выходом 79% (схема 15).

Схема 15



1.3. Альдольная конденсация

В органической химии способность образования С-С связи реакцией конденсации широко используется для синтеза линейных и разветвленных альдегидов или кетонов из карбонильных соединений с более короткими углеродными цепями. Альдегиды или кетоны могут быть конденсированы до димерных или полимерных продуктов [18].

На первой стадии реакции, в случае основного катализа, от карбонильного соединения **43** отщепляется протон. В результате образуется енолят-ион **44**, который в дальнейшем принимает участие в альдольной конденсации. Далее енолят-ион взаимодействует с карбонильной группой другой молекулы **45**. Скорость процесса альдольной конденсации определяется второй стадией. Отщепление молекулы воды от альдоля **47** с образованием α , β -ненасыщенного альдегида **49** проходит в рамках основного катализа и протекает с образованием промежуточного енолят-иона альдоля **48** (схема 16).

Альдольная конденсация может проходить не только в рамках щелочного катализа, но также может катализироваться кислотами. В случае кислотного катализа, происходит протонирование карбонильной группы **50**. Эта стадия является определяющей в процессе. За этой стадией следует присоединение молекулы альдегида к енолу, который образуется из

метиленового компонента (схема 17). Заключительной стадией является элиминирование альдоля **51** с отщеплением воды или молекулы спирта (схема 18). Изменяя условия реакций, получали продукты термодинамического или кинетического контроля.

Схема 16

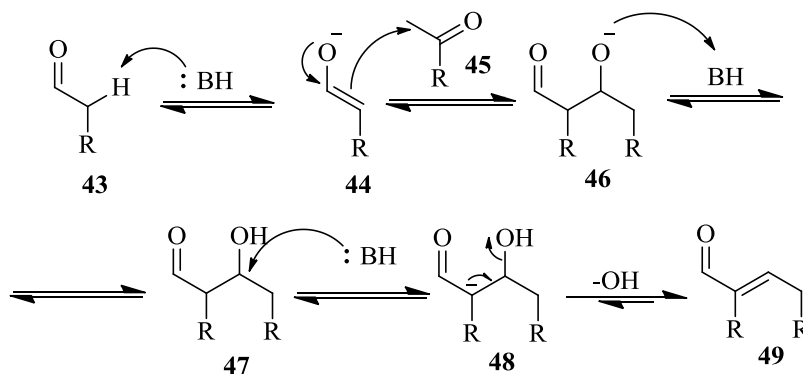


Схема 17

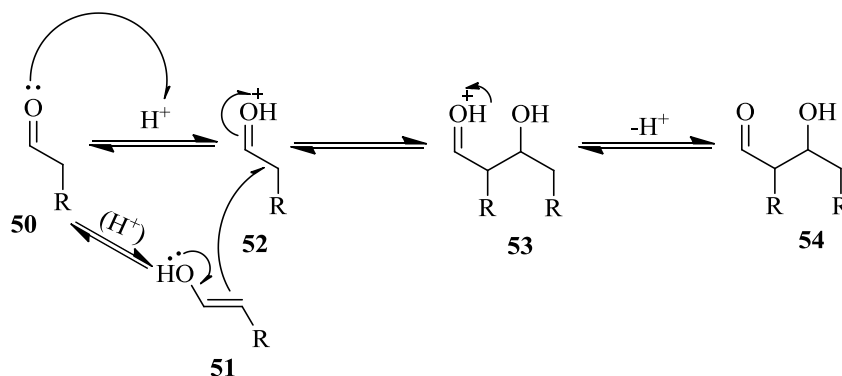
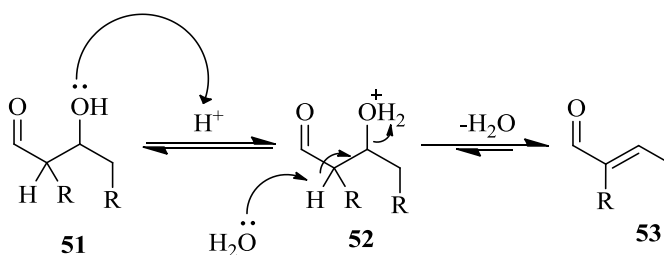


Схема 18



Невозможно приостановить образование альдоля **51** в кислой среде. Конечным продуктом реакции является α , β -ненасыщенный альдегид **53** [19-20].

Вещества, которые участвуют в реакциях, разделяют исходя от их роли в синтезах. Карбонильной компонентой называют альдегиды или кетоны,

вступающие в реакцию карбонильной группой. Данные соединения должны иметь высокую реакционную способность в A_N -реакциях.

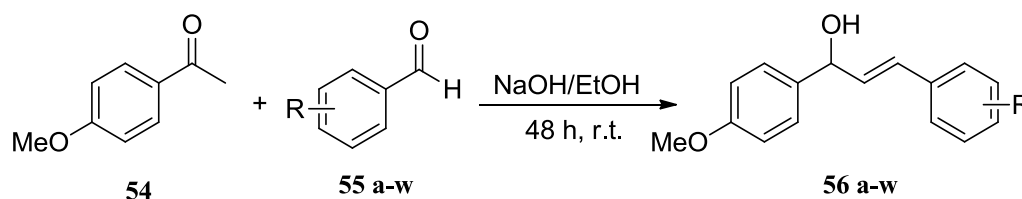
Соединения, которые связываются с карбонильной компонентой α -углеродным атомом и под действием катализатора превращаются в карбанион (енолят-ион или енол), относят к метиленовым компонентам. В качестве метиленовых компонентов в конденсации помимо карбонильных соединений используются, в том числе соединения, которые обладают СН-кислотностью, т.е. атомы водорода связаны с атомами углерода. Метиленовыми компонентами могут быть разнообразными альдегидами и кетонами, имеющие подвижный α -атом водорода [21]. В конденсации, где участвуют альдегиды или кетоны, называют альдольно-кетоновой конденсацией.

Важными и значимыми для синтетических целей реакциями конденсации являются те, которые дают селективное образование одного продукта. Подбирая правильно соединения, которые будут вступать в реакцию конденсации, возможно достижение высокой селективности, т.е. отсутствие реакции самоконденсации. Например, это реакция Кляйзена — Шмидта, протекающая между ароматическими альдегидами и алифатическими карбонильными соединениями [22].

Наиболее распространенной методикой проведения конденсации Кляйзена-Шмидта является воздействие на систему реагентов гидроксидом натрия в этаноле. В работе [23] был описан синтез халконов **56 a-w** конденсацией 4-метоксиацетофенона **54** и различных бензальдегидов **55 a-w** с NaOH в растворе этилового спирта с получением 23 халконов **56 a-w** с отличными выходами (40-98%) (схема 19). Разница в выходах в рамках этой реакции вероятно связано с разными заместителями в бензальдегидах, структурными особенностями и положениями этих групп. Для оценки эффективности различных функциональных групп в ароматическом кольце в реакции Кляйзена-Шмидта в качестве эталонного продукта был рассмотрен **56 a**. Группа гидроксibenзальдегидов была получена с низкими выходами

56c, **56g**, **56k**, **56r** (за исключением **56q** - выход 80%). Сильные электродонорные группы в мета-положении **56g** и **56h** уменьшают выход продукта, однако метильная группа увеличивает выход. При замещении атома водорода в пара-положениях бензальдегидов наблюдается наилучший результат для **56j-1**, кроме **56n**. Если альдегид содержит электроноакцепторную группу, то это обеспечивает легкость образования енолят-аниона на первой стадии [24].

Схема 19



56: R=H (**a**), 2-Me (**b**), 2-OH (**c**), 2-OMe (**d**), 2-OC₆H₁₃ (**e**), 3-Me (**f**), 3-OH (**g**), 3-OMe (**h**), 3-OC₆H₁₃ (**i**), 4-Me (**j**), 4-OH (**k**), 4-OMe (**l**), 4-NMe₂ (**m**), 4-OC₆H₁₃ (**n**), 2, 5-(OMe)₂ (**o**), 2, 5-(OC₆H₁₃)₂ (**p**), 2-OH,3-OMe (**q**), 3-OMe, 4-OH (**r**), 3, 4-(OMe)₂ (**s**), 3, 4-(OCH₂O) (**t**), 3-OMe, 4-OC₆H₁₃ (**u**), 2, 4, 5-(OMe)₃ (**v**), 2, 5-(OMe)₂, 4-Br (**w**)

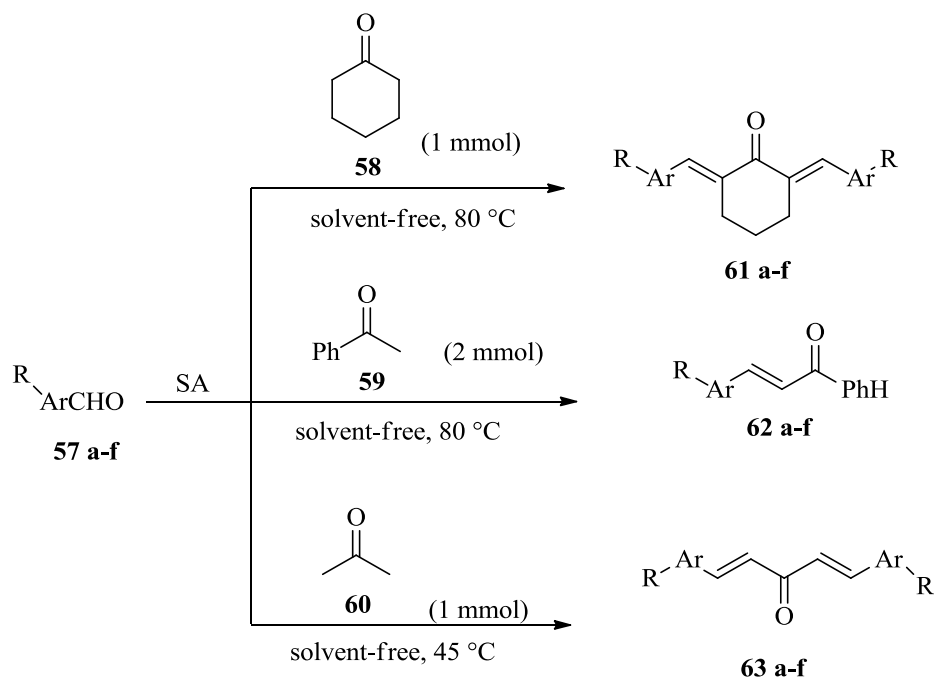
Подбор катализаторов большая проблема, так как существуют нежелательные процессы в синтезах. Например, обратная реакция, самоконденсация исходных реагентов, использование экологически неблагоприятных катализаторов, низкие выходы, остатки катализатора в продуктах. Низкоэффективная конденсация альдола может вызывать диспропорционирование альдегидов, что приводит к образованию множества нежелательных побочных продуктов [25]. Также еще одним недостатком является то, что катализаторы разрушаются в процессе обработки и не могут быть восстановлены или повторно использованы [26].

Для конденсации используют различные катализаторы. В большинстве случаев применяют основные катализаторы, так как кислотный катализ приводит к более низким выходам, а также усложняется их очистка от побочных продуктов. В качестве основных катализаторов применяют:

водные растворы едких щелочей, соли слабых кислот и алкоголяты щелочных металлов, первичные и вторичные амины. В рамках кислотного катализа применяют растворы минеральных кислот, а также фторид бора, ангидрид уксусной кислоты, хлористый водород и т.д. [27].

В настоящее время в синтезах в качестве катализаторов используются разнообразные комплексы металлов (II) кислот Льюиса ($M = Mn, Fe, Co, Ni$ и Zn и т. д.). В рамках таких реакций, как правило, обычно отсутствуют хорошие выходы продуктов [28].

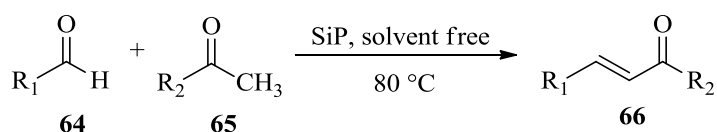
Ароматические альдегиды **57**, содержащие в ароматических кольцах донорные и акцепторные группы, принимают участие в альдольной конденсации с циклическими **58** и ациклическими кетонами **59**, **60** в присутствии каталитического количества сульфаминовой кислоты. Конечными продуктами реакции являются соответствующие α , β -ненасыщенные продукты, полученные в условиях отсутствия растворителей при 45-80°C с хорошими выходами (схема 20). Функциональные группы в ароматическом кольце бензальдегида не оказывают очевидного влияния на выходы и время реакции при вышеуказанных условиях. Самоконденсация исходных веществ не происходит. При проведении реакции в некоторых органических растворителях таких, как ацетонитрил, дихлорметан или толуол, продукты были получены с низкими выходами. В большинстве случаев альдольная конденсация альдегидов **57** с ацетоном **60** и ацетофеноном **59** не воспроизводится или требует жестких условий и длительных реакций. Катализатор при этом легко восстанавливается фильтрацией после завершения реакции [29].



57, 61, 62, 63: R = OMe (**a**), Me (**b**), Cl (**c**), NMe₂ (**d**), OH (**e**), NO₂ (**f**)

Был разработан высокоэффективный способ для получения халконов **66** конденсацией Кляйзена-Шмидта кетонов **65** и альдегидов **64** с использованием дешевой и гетерогенной системы диоксид кремния-пиперидин в качестве катализатора в условиях отсутствия растворителя (схема 21). Преимуществами этого метода являются мягкие условия, высокие выходы продукта (более 90%), универсальность, короткое время реакции и возможность повторного использования катализатора [30].

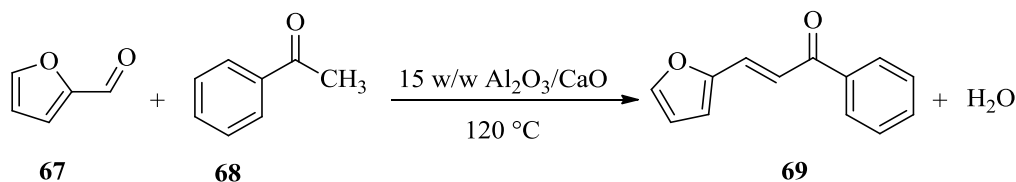
Схема 21



Примером конденсации Кляйзена-Шмидта является реакция фурфурола **67** с ацетофеноном **68**. Была проведена серия реакций с различными катализаторами, где сравнили активность и селективность катализаторов. Конденсация проводилась в реакторе периодического действия при 120 °C (схема 22). При анализе было обнаружено, что 15% Al₂O₃/CaO является лучшим катализатором. Он был на 100% селективным по

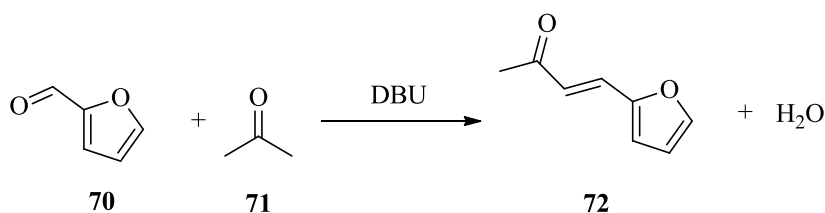
отношению к образованию 3-(фуран-2-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она **69**. Катализатор является устойчивым и может быть повторно использован без потери активности [23].

Схема 22



Цеолиты различного строения используются в качестве катализаторов для альдольной конденсации фурфурола с ацетоном. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие кислотных центров Бренстеда являются существенными в образовании продуктов. В присутствии твердого кислого катализатора реакция между фурфуролом **70** и ацетоном **71** приводит к образованию ФАс **72**, который также является первичным продуктом конденсации альдола в присутствии основных катализаторов (схема 23). Однако следующая стадия протекает по отличным от основного катализа механизмам реакции. В отличие от основных катализаторов, свойства цеолитов способствуют образованию (ФАс)₂, которое формируется путем димеризации олефинового ФАс на кислых сайтах [31].

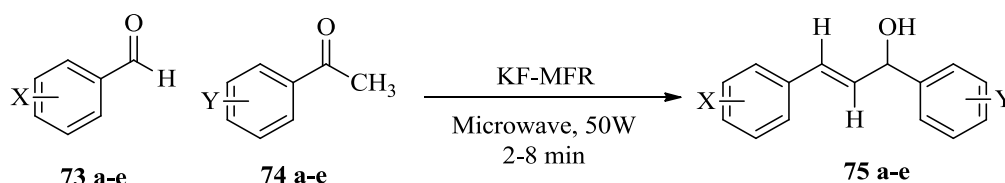
Схема 23



KF-MFR является высокоэффективным гетерогенным катализатором для кросс-альдольной конденсации при микроволновом облучении. В присутствии KF-MFR были конденсированы разнообразные альдегиды **73** и кетоны **74** с получением производных халконов **75 a-e** с отличными выходами 87-97 % (схема 24). KF-MFR обладает уникальной термической и химической стойкостью и может быть повторно использован для многих

последовательных синтезов без заметной потери каталитической активности [32].

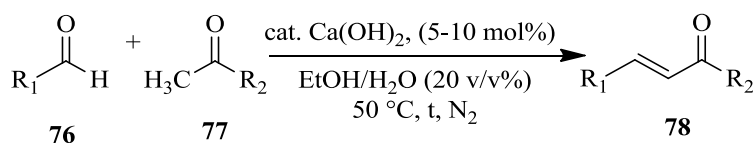
Схема 24



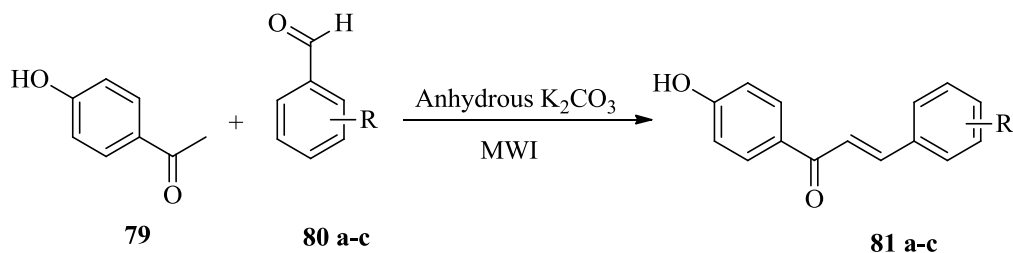
73, 74, 75: X, Y =H (a), CH₃(b), Cl (c), NO₂ (d), OCH₃ (e)

Ю и коллеги [33] описали синтез α , β -ненасыщенных кетонов **78** и симметричных или дисимметричных замещенных диметилиденацетонов (схема 25). В методике получения использовали катализатор Ca(OH)₂ (5-10 %), который удалялся из системы осаждением CO₂ и дальнейшим фильтрованием. Реакцию проводили в 20%-ном водном этаноле. Выпаривание растворителя обеспечивало продукт с отличным выходом 96% и высокой степенью чистоты.

Схема 25



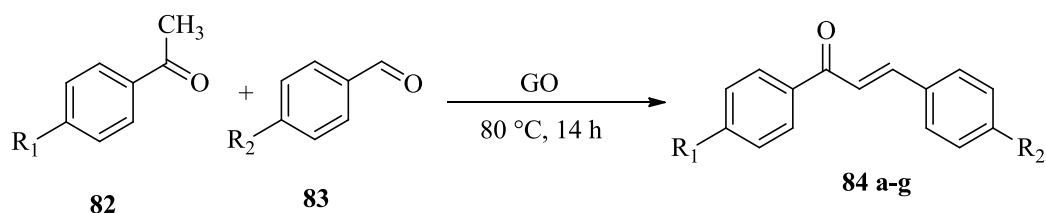
В присутствии безводного K₂CO₃ были конденсированы различные замещенные о-гидроксиацетофеноны **79** с ароматическими альдегидами **80** с образованием α , β -ненасыщенных соединений **81** (схема 26). Использование данного катализатора подразумевает экономически эффективную и экологически безопасную методику синтеза. Реакция проходила в отсутствие растворителей и при воздействии на смесь микроволновым излучением. Конечные продукты были получены в течение 3-5 минут с высокими выходами (85-90%) [34-35].



80, 81: R= 2-Cl(a), 4-Cl(b), 3-NO₂(c)

Конденсацией на подложке с фиксированным количеством GO разнообразных ацетофенонов **82** бензальдегидов **83** можно синтезировать α , β -ненасыщенные кетоны (схема 27). Через 14 часов проведения реакции при 80-85 °С были получены продукты **84 a-g**, а непрореагировавшие исходные вещества были растворены в дихлорметане. GO удаляли с помощью фильтрации под вакуумом. Соответствующие халконы были выделены хроматографией на силикагеле с хорошими выходами от 66% до 85% [36-37].

Схема 27

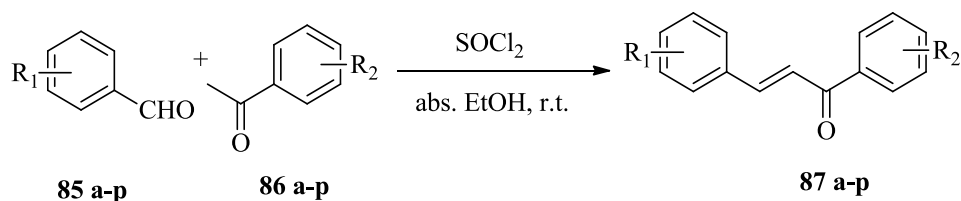


84: R₁= Ph (a-d), p-NO₂C₆H₄ (e), p-CH₃OC₆H₄ (f), p-CH₃C₆H₄ (g); R₂= Ph (a, e-g), p-NO₂C₆H₄ (b), p-CH₃OC₆H₄ (c), p-CH₃C₆H₄ (d)

В статье [38] представлен простой и эффективный кислотно-катализируемый метод синтеза халконов. SOCl₂ был использован, как альтернатива HCl в альдольной конденсации (схема 28). HCl образуется *in situ* при взаимодействии SOCl₂ с абсолютным этиловым спиртом. В ходе данной реакции продукты были синтезированы с количественными выходами. Обнаружено, что халконы **91** могут быть получены с хорошими выходами путем конденсации ароматических альдегидов **89** и кетонов **90**, включая *p*-гидроксипроизводные, с использованием катализатора

SOCl₂/EtOH. Таким образом, способ представляет собой синтез халконов в мягких условиях реакции с хорошими выходами [35].

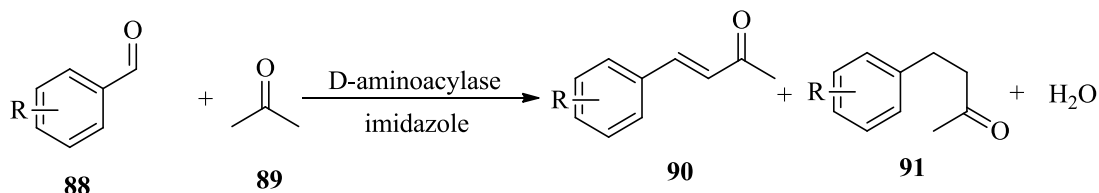
Схема 28



85: R¹ = H (**a, i, l, p**), 2-OCH₃ (**b**), 3-OCH₃ (**c**), 4-OCH₃ (**d, j, m**), 3-OH (**e**), 4-OH (**f, w**), 3-Cl (**g**), 4-Cl (**h, k, o**); **86:** R² = H (**a-h**), 4-OCH₃ (**i-k**), 4-Cl (**l-o**), 4-OH (**p**).

Была проведена тандемная реакция конденсации/дегидратации альдола между альдегидами и кетонами с использованием фермента d-аминоацилазы и N-гетероциклических соединений в октане в качестве сокатализаторов. Проводилась тандемная реакция между различными альдегидами **88** и кетонами **89** в октане при 50°C (схема 29). Обнаружено, что наличие электроноакцепторных групп в орто-положении ввиду стерического фактора оказывает отрицательное влияние на выход продуктов. Электронодонорные группы повышали реакционную способность субстратов. При использовании альдегидов, содержащих гидроксильную группу, реакция не была проведена за исключением гидроксильной группы в орто-положении. 2-Гидроксibenзальдегид взаимодействовал с ацетоном с выходом 20 % [39].

Схема 29

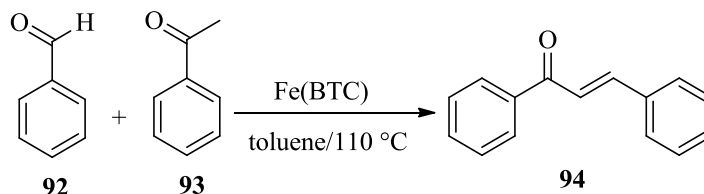


88, 90, 91: R = p-NO₂, m-NO₂, o-NO₂, H, p-Cl, m-Cl, o-Cl, p-OH, m-OH, o-OH, p-OCH₃, p-CH₃

Эффективной методикой синтеза разнообразных халконов из исходных алифатических и ароматических альдегидов и кетонов является использование твердого гетерогенного катализатора Fe(BTC) в толуоле при

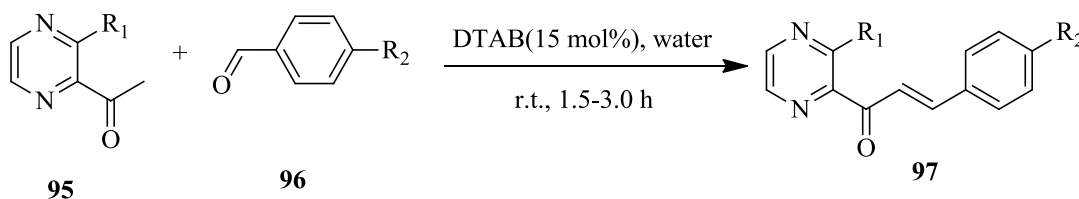
110°C. По сравнению с гетерогенным, непористым цитратом железа и гомогенным хлоридом железа Fe(BTC) обладает высокой активностью. Данный катализатор в конденсации Кляйзена-Шмидта альдегидов **92** и кетонов **93** приводит к образованию продукта **94** с выходом 98% (схема 30). Катализатор может быть легко извлечен после реакции и повторно использован без какой-либо потери выхода продукта [40-41].

Схема 30



Авторами работы [42] был разработан эффективный, удобный и экологически безопасный синтез (E)-3-арил-1-(3-алкил-2-пиразинил)-2-пропенона **101** в водной мицеллярной среде при комнатной температуре (схема 31). Максимальный выход 89% был отмечен при использовании ДТАВ. Другие используемые в этой реакции поверхностно-активные вещества приводит к получению продуктов с умеренными выходами (50-86%). Таким образом, 15 % ДТАВ, используемого для синтеза ряда (**101 a-l**) соединений при комнатной температуре, приводит к выходам 78-94%.

Схема 31



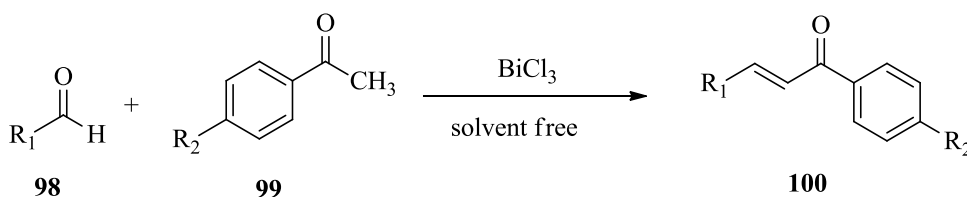
97: R₁= CH₃ (**a-f**), C₂H₅ (**g-l**); R₂= F (**a, g**), Cl (**b, h**), Br (**c, i**), NO₂ (**d, j**), N(CH₃)₂ (**e, k**), OCH₂Ph (**f, l**)

В работе [43] сообщалось об экологически чистом синтезе халконов **100** с помощью конденсации Кляйзена-Шмидта альдегидов **98** и кетонов **99** с использованием катализатора хлорида висмута (III) в отсутствие растворителя (схема 32). Преимуществами этой реакции являются короткое время, высокие выходы и отсутствие побочных продуктов. Было

установлено, что 10% BiCl_3 является оптимальной концентрацией. Данная реакция имеет широкую применимость, и время реакции составляет всего 10-20 минут.

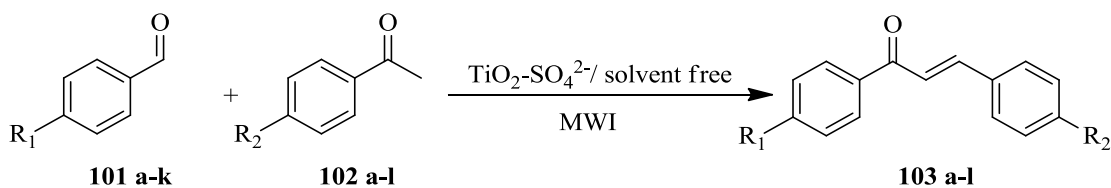
Механизм действия катализатора заключается в том, что он активирует метильную группу кетонов, используемых для присоединения к карбонильному кислороду. По сравнению с другими катализаторами BiCl_3 является недорогим и нетоксичным.

Схема 32



Сложный катализатор $\text{TiO}_2\text{-SO}_4^{2-}$ полученный золь-гель методом с использованием H_2SO_4 , был использован для синтеза халконов при микроволновом облучении. Все реакции с замещенными бензальдегидами **101** протекали без образования побочных продуктов, хотя выходы сильно зависели от заместителей (схема 33). Электронодонорные группы в фенильном кольце бензальдегида способствуют образованию продукта **103 b** и **103 c** с высокими выходами. Напротив, электроноакцепторные группы такие как $-\text{Br}$, $-\text{F}$ и $-\text{Cl}$ дают более низкие выходы **103 d-e**. Субстрат **103 g**, содержащий сильную электроноакцепторную группу NO_2 , дал более низкий выход 60% даже при 180 °C. Все реакции с замещенными ацетофенонами **102 h-k** протекали селективно при микроволновом излучении с получением **103 h-k**. 2-Ацетилнафталин **102 l** дает умеренный выход 70 % [44].

Схема 33

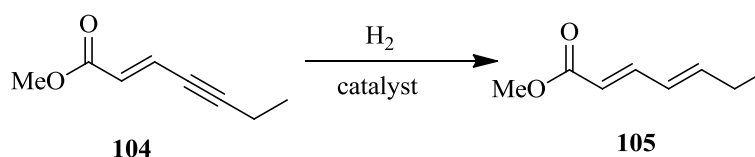


103: $\text{R}^1 = \text{H}$ (**a-g**), CH_3 (**h**), Br (**i**), F (**j**), Cl (**k**); $\text{R}^2 = \text{H}$ (**a, h-l**), CH_3 (**b**), OCH_3 (**c**), Br (**d**), F (**e**), Cl (**f**), NO_2 (**g**)

1.4. Химические свойства винилацетиленовых кетонов

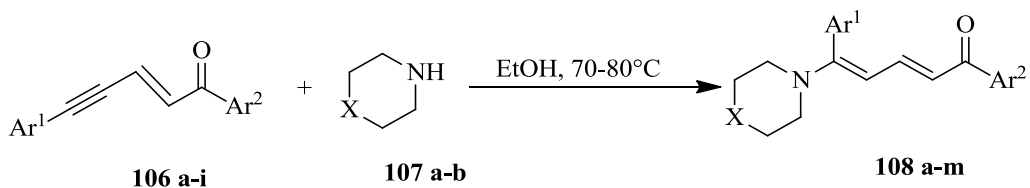
Для енинонов характерна реакция гидрирования. Восстановление связи при этом определяется типом винилацетиленового кетона и от наличия функциональных групп в молекуле. Было продемонстрировано каталитическое гидрирование енинона **104** с получением диенонов **105**, причем восстановление проходило по тройной связи (схема 34) [45-46].

Схема 34



Винилацетиленовые кетоны характеризуются реакциями нуклеофильного и электрофильного присоединения по двойной и тройной связям [8]. Наиболее предпочтительными для винилацетиленовых кетонов являются AdN-реакции. В данных реакциях в качестве нуклеофильных агентов применяют спирты, фенолы, тиолы, амины, гидразины и т.д. В основном они атакуют ацетиленовую связь, но бывают и синтезы с получением продуктов по этиленовой связи. Это происходит когда активность тройной связи уменьшается или становится равной двойной.

В статье [47] авторами было представлено нуклеофильное присоединение пиперидина и морфолина **111** к енинонам **110** (схема 35). В ходе реакции аминов с кетонами в полярных растворителях (EtOH, MeOH, t-BuOH, MeCN) были выделены диеноны **112** с выходами до 93%. Атака нуклеофила протекает по тройной связи енинона и не зависит от типа заместителей в молекуле субстрата.



106: Ar¹ = Ar² = Ph (**a**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeC₆H₄ (**b**), 4-MeOC₆H₄ (**c**), 4-EtOC₆H₄ (**d**), 4-ClC₆H₄ (**e**), 4-BrC₆H₄ (**f**), 4-O₂NC₆H₄ (**g**); Ar² = Ph, Ar¹ = 4-MeC₆H₄ (**h**); Ar¹ = Ar² = 4-BrC₆H₄ (**i**); **107:** X = O (**a**), CH₂ (**b**); **108:** X = O, Ar¹ = Ar² = Ph (**a**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeC₆H₄ (**b**), 4-MeOC₆H₄ (**c**), 4-EtOC₆H₄ (**d**), 4-ClC₆H₄ (**e**), 4-BrC₆H₄ (**f**), 4-O₂NC₆H₄ (**g**); Ar² = Ph, Ar¹ = 4-MeC₆H₄ (**h**); Ar¹ = Ar² = 4-BrC₆H₄ (**i**); X = CH₂, Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeC₆H₄ (**j**), 4-MeOC₆H₄ (**k**), 4-ClC₆H₄ (**l**), 4-BrC₆H₄ (**m**).

Нуклеофильное присоединение вторичных гетероциклических аминов **110** к енинонам **109**, таких, как морфолин, пиперидин и пиперазин, проходит по этиленовой или ацетиленовой связям с кинетическим и термодинамическим контролем (схема 36). Региоселективность присоединения пиперазина к енинонам определяется характером заместителей в бензольных кольцах. По двойной связи пиперазин присоединяется к кетонам с электронодонорными заместителями, а по тройной связи при наличии электроноакцепторных групп.

В ходе реакции енинонов с пиперазином в этиловом спирте было установлено, что в изначальном выделялись продукты, которые через некоторое время переходили в ацетиленовые продукты, присоединяясь по двойной связи [48].

В статье [49] была описана реакция винилацетиленовых кетонов **113 a-e** с гидразинами. Синтез, проводимый между гидразин-гидратом с карбонильными соединениями в этиловом спирте при комнатной температуре, приводит к получению 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразолов **114 a-e** с хорошими выходами до 84% (схема 37). Важно отметить, что в реакционной смеси отсутствуют продукты присоединения по тройной связи.

Схема 36

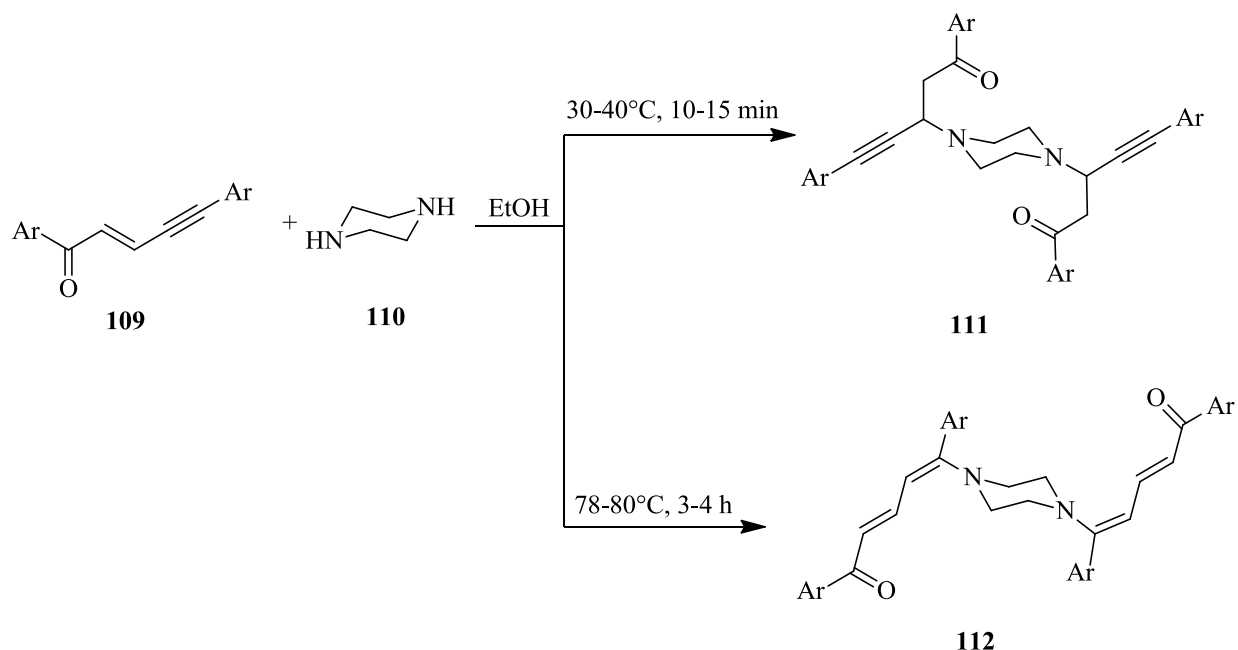
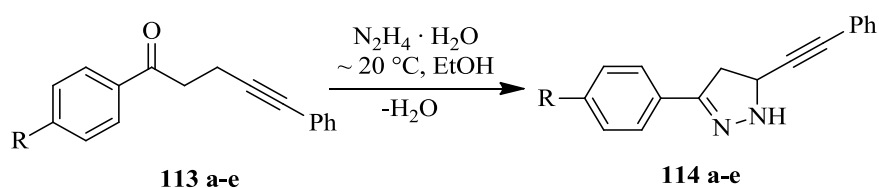


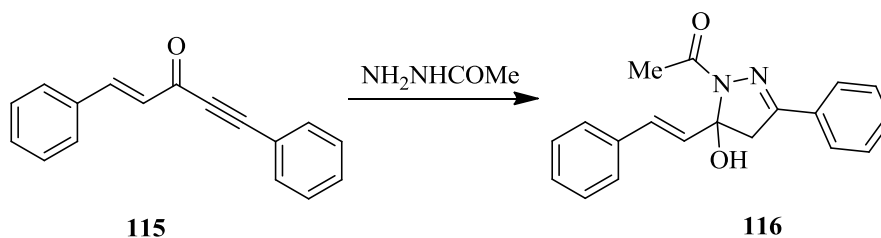
Схема 37



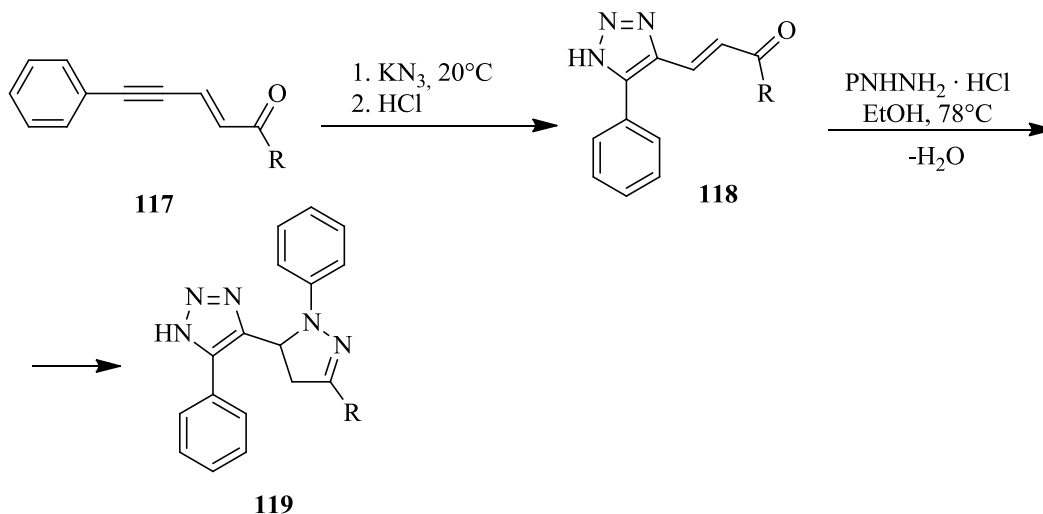
117, 118: R = H (a), Me (b), OMe (c), Cl (d), Br (e)

Дальнейшее ацилирование 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразолов дает доступ к соединениям с противомикробной активностью с хорошими выходами.

В статье [50] авторы описывали взаимодействие ацетилгидразина с винилацетиленовыми кетонами **115**. Присоединение протекает с образованием продукта по тройной связи **116** с хорошими выходами (схема 38).



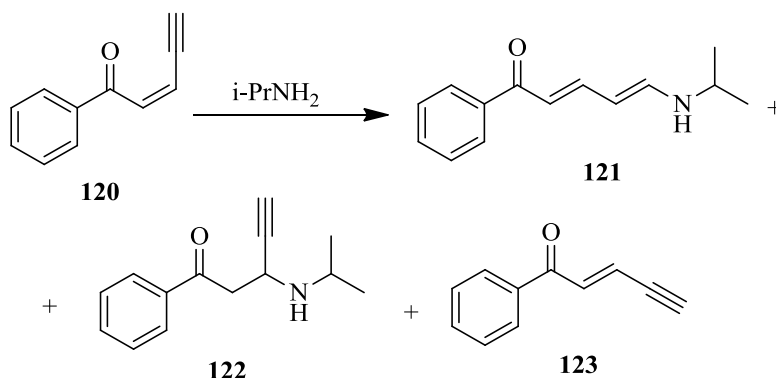
Реализацией реакции (*E*)-1-арил-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она **121 а-с** с азидом калия при комнатной температуре в среде ДМФА в течение за 40 минут осуществляют получение 4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил-замещенных 1,2,3-триазолов (схема 39). Полученные соединения с выходом 97% на первой стадии **122 а-с** вступают в реакцию с фенилгидразином и образуются 4-(4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,3-триазолы **123 а-с** с выходами 83-93%. На первой стадии реакция протекает по тройной связи, а на второй стадии идет по двойной связи и карбонильной группе [51].



Винилацетиленовые кетоны взаимодействуют с монофункциональными нуклеофилами, что было представлено в работе [52] Кейси и соавторов. Было описано присоединение 2-аминопропана к *Z*-1-фенилпентен-2-ин-4-ону-1 **120**. В результате образуется смесь продуктов реакции по двойной **122** и тройной связи **121**, а также исходное соединение

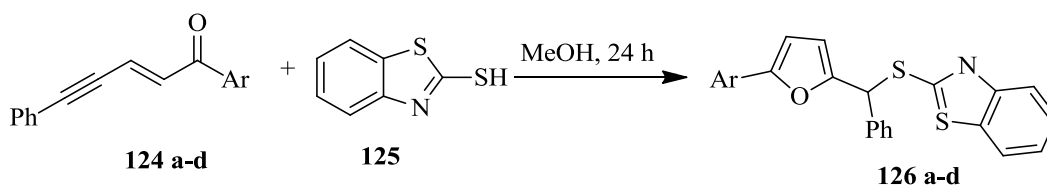
изомеризуется по двойной связи до *E*-1-фенилпентен-2-ин-4-он-1 **123** (схема 40).

Схема 40



В работе [53] было описано взаимодействие енинонов **124 a-d** с бензотиазол-2-тионом **125** в условиях основного катализа в течении 24 ч с образованием бензотиазолилфурфурилсульфидов **126 a-d** с выходами 50–90% (схема 41). Помимо присоединения 2-меркаптобензотиазола к винилацетиленовому кетону, происходит образование фуранового кольца внутримолекулярной циклизацией. Ениноны, которые в своем ароматическом кольце имеют электроноакцепторные заместители, приводят к образованию продуктов с более высокими выходами.

Схема 41



128, 130: Ar = Ph (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**)

Реакция протекает с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями, однако в первом случае образуются продукты с более высокими выходами.

Присоединение тиолов к винилацетиленовым кетонам протекает по двойной, так и по тройной связи. Направление реакции обуславливается

строением кетона, а также используемым реагентом, катализатором и условиями реакции. Тиолирование енинонов рассмотрено в работе [54]. В качестве реагентов были использованы тиофенолы и бензилтиолы. Присоединение бензилтиола проходило по двойной связи (схема 42), а тиофенол присоединился к тройной связи (схема 43). В качестве катализатора использовался триэтиламин. Введенные в арильные кольца заместители молекулы не оказывают влияние на протекание реакции. Конечными продуктами взаимодействия тиофенола с ениноном по тройной связи являются *E,Z*- и *E,E*- изомерами.

Схема 42

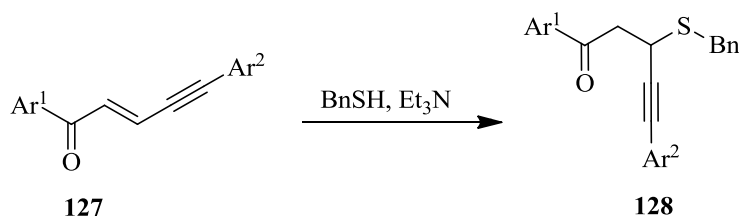
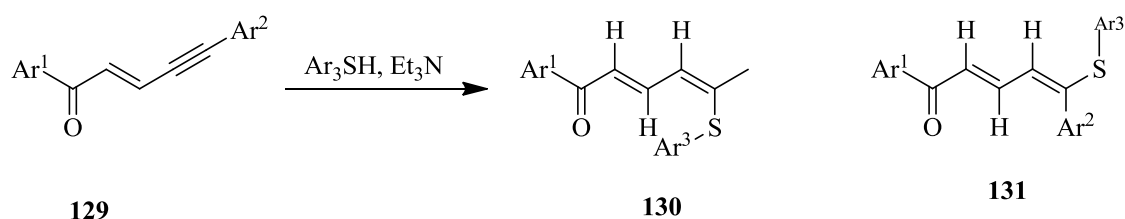
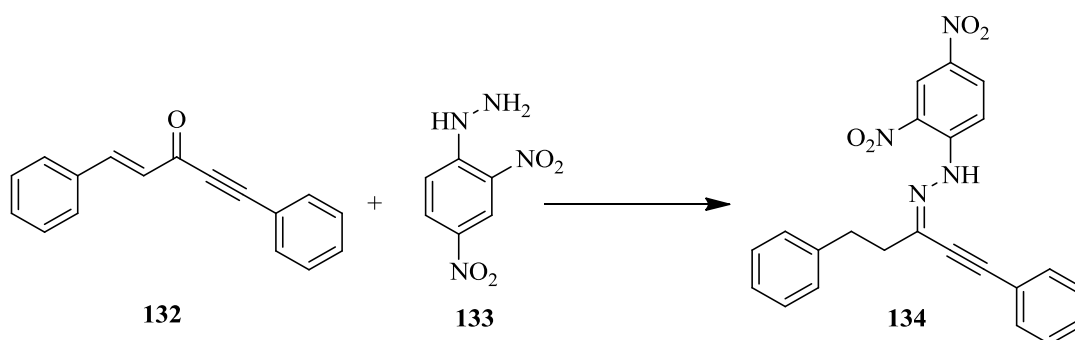


Схема 43



Ениноны способны вступать в реакции не только по двойной и тройной связи, но и по карбонильной группе. В статье [55] было сообщено о взаимодействии 2,4-динитроенилгидразина **133** и 1,5-дифенилпентен-1-ин-2-она-3 **132** с образованием гидразона **134** (схема 44).

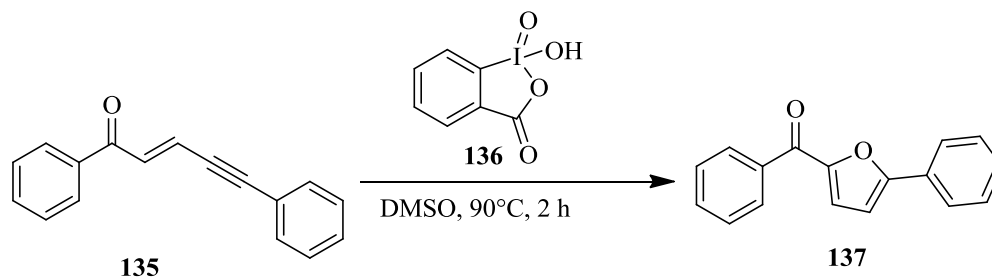
Схема 44



Отсутствие в данной реакции присоединения по двойной или тройной связи обусловлено стерическими и электронными факторами.

Были описаны примеры внутримолекулярной циклизации енинонов с образованием фурановых производных **137** выходом до 86% [56]. Реакция заключалась в окислительной циклизации винилацетиленового кетона **135** с участием 2-йодоксибензойной кислоты **136** (схема 45).

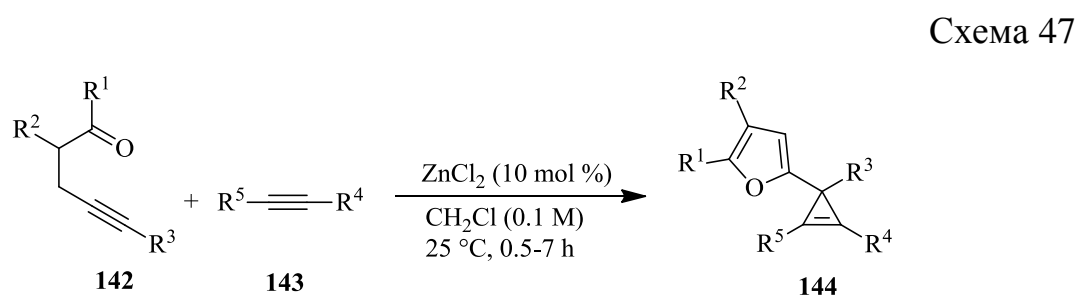
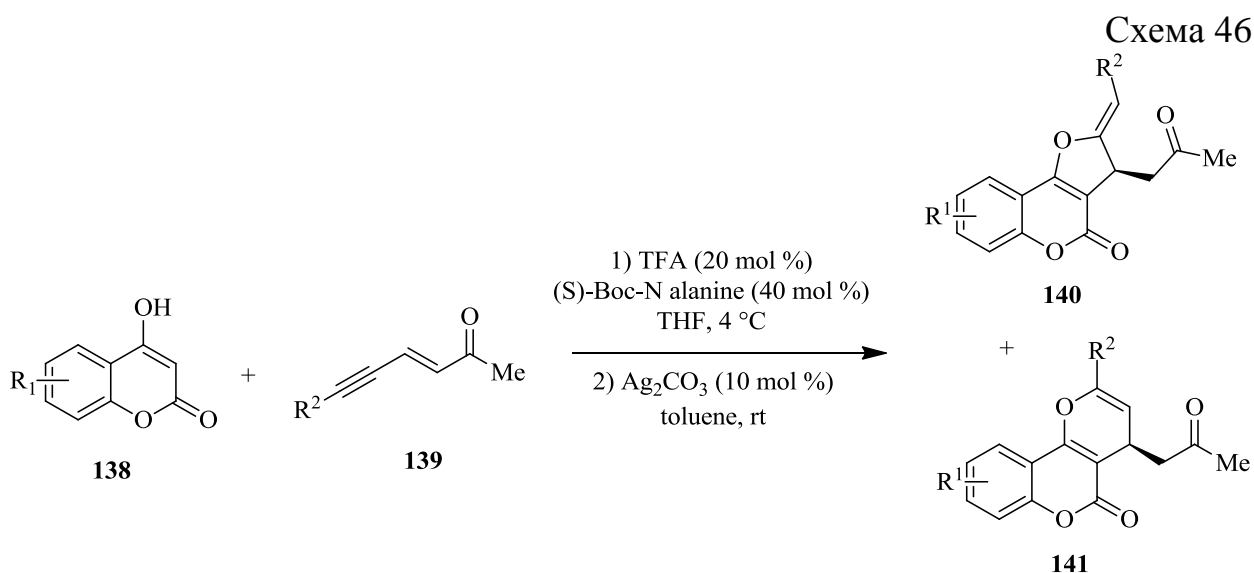
Схема 45



Полученное производное фурана **137** является отличным прекурсором для дальнейших синтезов с целью получения биологически активных соединений.

Авторы работы [57] описали высокостереоселективный одностадийный синтез пятичленных аннулированных гидроксикумаринов **140**. Путем взаимодействия системы первичного амина с катализатором серебра на ениноны **139** с гидроксикумаринами **138** был получен ряд функционализированных производных кумарина **140** с хорошими выходами (до 91%) и отличной энантиоселективностью (до 99% ee) посредством реакции Михаэля / гидроалкилирования (схема 47). В зависимости от заместителей енинона возможен синтез аннулированных шестичленных колец **141** (схема 46).

Было сообщено о применении енинонов **142** в качестве источников карбенов в результате циклопропенизации алкинов **143** с использованием $ZnCl_2$. В результате были получены различные производные 2-фурилциклопропенов **144** с высокими выходами (схема 47). Преимуществами использования данного катализатора являются дешевая стоимость, незначительная токсичность и проведение реакции в мягких условиях [58].



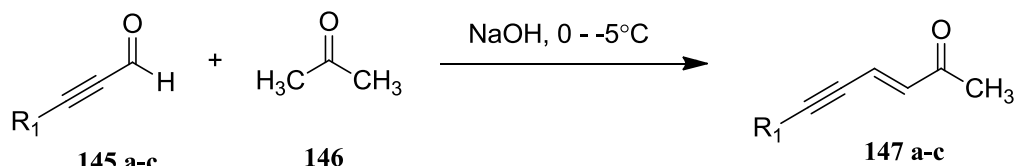
Таким образом, на последний момент времени в литературе в меньшей степени приведена информация об ацетилзамещенных енинах и не решена проблема их синтеза и изучения реакционной способности данных соединений.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данной выпускной квалификационной работы являлся синтез ацетиленов.

Ацетилзамещенные енины были получены реакцией конденсации Кляйзена-Шмидта в условиях щелочного катализа (схема 48).

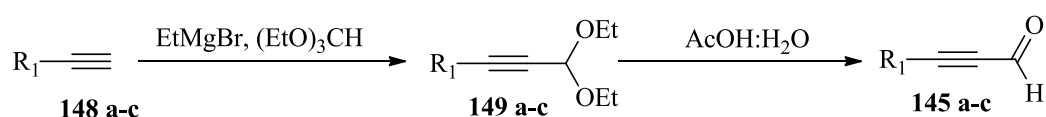
Схема 48



145, 146: $R_1 = \text{CH}_3$ (a), C_3H_7 (b), C_4H_9 (c)

Синтез исходных альдегидов **150 a-c** был проведен по методике [9], которая включает в себя получение диацеталей при кипячении реактивов Иоцича с триэтилортоформиатом в абсолютном диэтиловом эфире. Реактивы Иоцича были получены взаимодействием активированного магния и этилбромидом в диэтиловом эфире при кипячении. Диэтилацетали **149 a-c** легко гидролизуются системой $\text{AcOH} - \text{H}_2\text{O}$ (2.5:1) с получением соответствующих альдегидов (схема 49).

Схема 49



145, 148, 149: $R_1 = \text{CH}_3$ (a), C_4H_9 (b), C_3H_7 (c)

Синтезированные ацетиленовые альдегиды **145 a-c** представляют собой желтые жидкости с резким запахом.

Строение полученных альдегидов **145 b-c** было доказано физико-химическими методами. В ИК-спектрах наличие интенсивной полосы 2202 см^{-1} обусловлено наличием тройной связи в молекуле альдегида. Характерная

полоса валентных колебаний для карбонильной группы находится в пределе 1671-1669 cm^{-1} (рис. 1, рис. А.1).

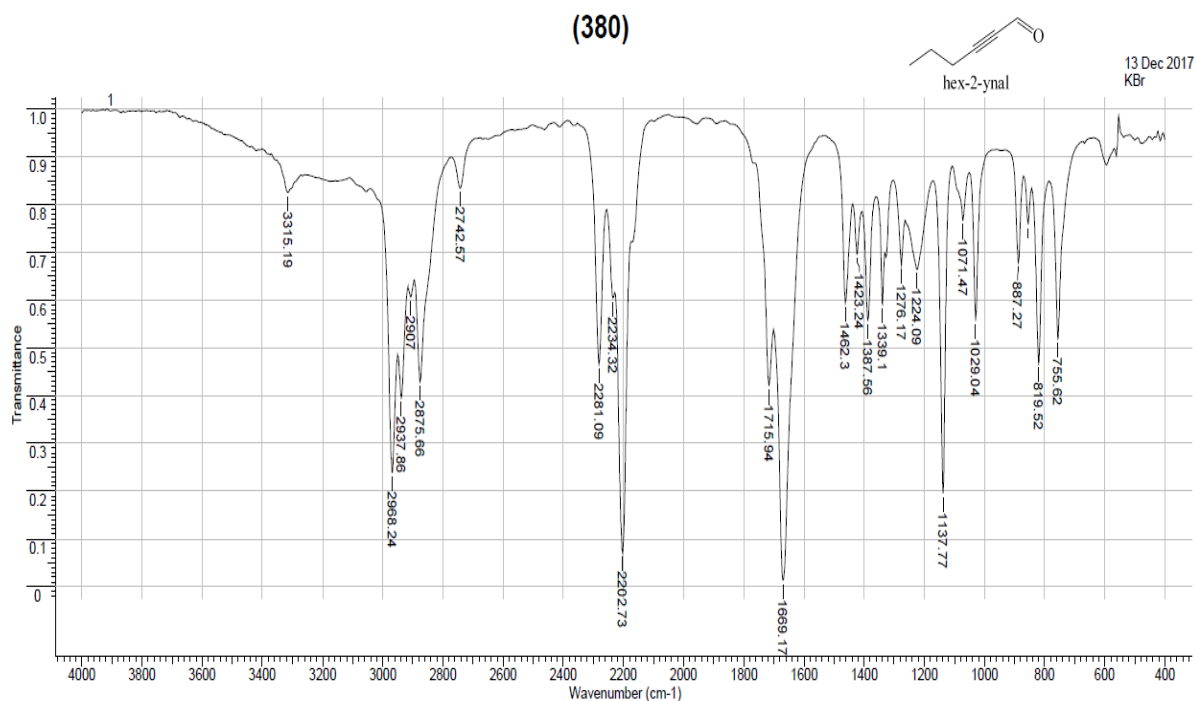


Рисунок 1 – ИК-спектр гекс-2-иналя **145 b** в таблетке KBr.

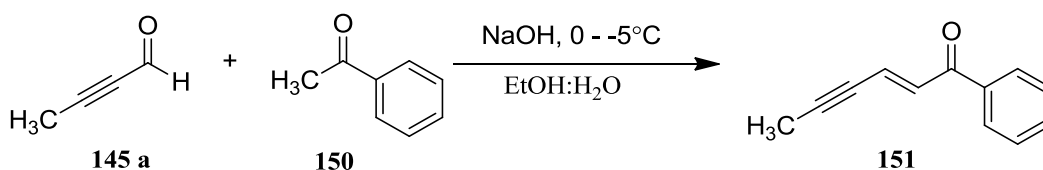
Конденсация ацетона с замещенными альдегидами **145 a-c** проводилась при пониженной температуре с добавлением 20%-ного NaOH. Ацетил-замещенные кетоны получали путем подбора оптимального соотношения растворителя EtOH : H₂O или в его отсутствии. При правильном подборе водно-спиртовой среды образовывалось целевое соединение, и удалялись образованные побочные продукты в лабильной щелочной среде. Таким образом, получали продукты **147 a-c** с умеренными выходами и высокой чистотой продуктов синтеза.

При реакции тетролового альдегида **145 a** с избытком ацетона **146** без применения системы EtOH : H₂O был получен продукт **147 a** с выходом 59%. Методом ГЖХ было доказана чистота полученного кетона, она составила 87%. Такой результат может быть связан с присутствием в смеси побочных продуктов. Тетроловый альдегид лабилен в щелочной среде и разлагается на

натриевую соль муравьиной кислоты и метилацетилен, а также смесь сильно осмоляется.

Также была проведена реакция конденсации тетролового альдегида **145 a** с фенилацетоном **150** (схема 50). Условия реакции включали применение водно-спиртовой среды. Был проведен ГЖХ анализ полученного соединения **151** и было доказано присутствие 74% целевого продукта 1-фенилгекс-2-ен-4-ин-1-она.

Схема 50



Конденсация гекс-2-анала **145 b** с избытком ацетона **146** проходила в рамках реакции Кляйзена-Шмидта с добавлением смеси EtOH : H₂O. Был получен енинон **147 b** с выходом 23%.

Проводили реакцию между гепт-2-аналем **145 c** и избытком ацетона **146** при охлаждении смеси до 10-15 °С и добавлении воды. По данным ГЖХ был получен целевой продукт **147 c** с чистотой 90%.

Синтезированные ацетилзамещенные енины **147 a-c** и **151** были выделены из реакционной смеси экстрагированием и дальнейшей перегонкой под вакуумом. Полученные соединения представляют собой слабо окрашенные жидкости с резким характерным запахом.

Наличие характерных функциональных групп для синтезированных соединений было показано ИК-спектроскопией. В ИК-спектрах соединений **147 b** и **151** (рис. 2, рис. А.2) была найдена характерная полоса валентных колебаний для карбонильной группы (1673-1661 см⁻¹). Наличие тройной связи в данных соединениях подтверждается полосой в области 2217-2213 см⁻¹.

(380)

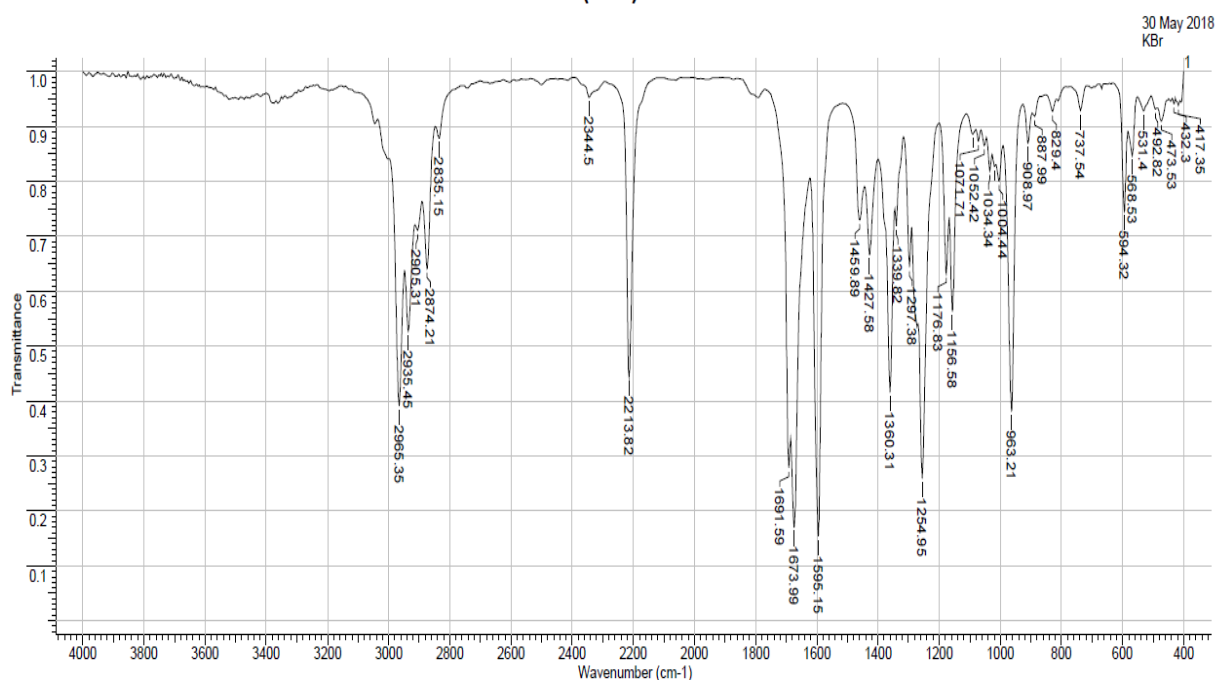


Рисунок 2 – ИК-спектр нон-3-ен-5-ин-2-она **147 b** в таблетке KBr.

В спектре ЯМР ¹H соединений **147 b-c** сигнал присутствуют в областях сдвиги в районе 2.40–2.45 м.д. и 6.36–6.56 м.д., которые соответствуют протонам двойной связи у ениона. Полученные продукты имеют E-конфигурацию. Атомы водорода первичной метильной группы проявляются в области 2.20 м.д. (рис.3, рис. Б.1).

В спектрах ЯМР ¹³C ацетилзамещенных енинов **147 b-c**, проявляются характеристические сдвиги, отвечающие атомам углерода при тройной связи 76.26-78.46 м.д. и 102.56-102.58 м.д.. Наличие двойной связи проявляется сигналами в районе 125.07-125.14 м.д. и 137.42-137.54 м.д.. Атом углерода группы C=O дает сигнал в районе 197.51-197.58 м.д. (рис.4, рис. Б.2)

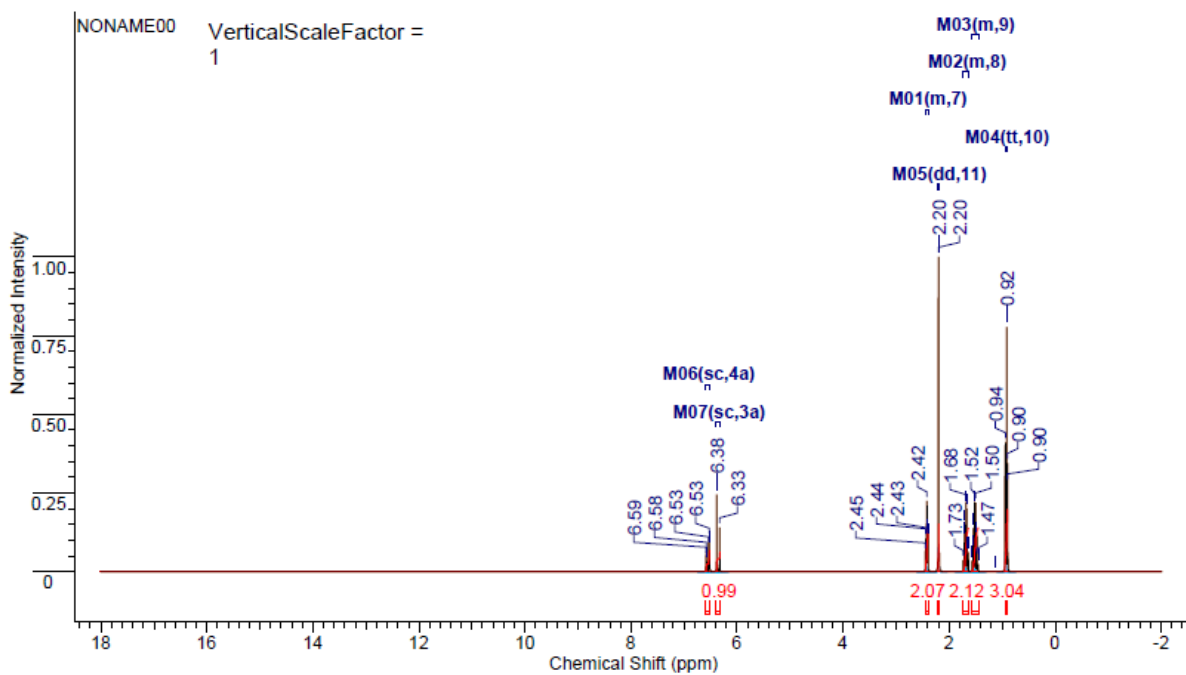


Рисунок 3 – Спектр ЯМР ^1H дек-2-ен-5-ин-2-она **147** с 300 МГц, растворитель – CDCl_3 .

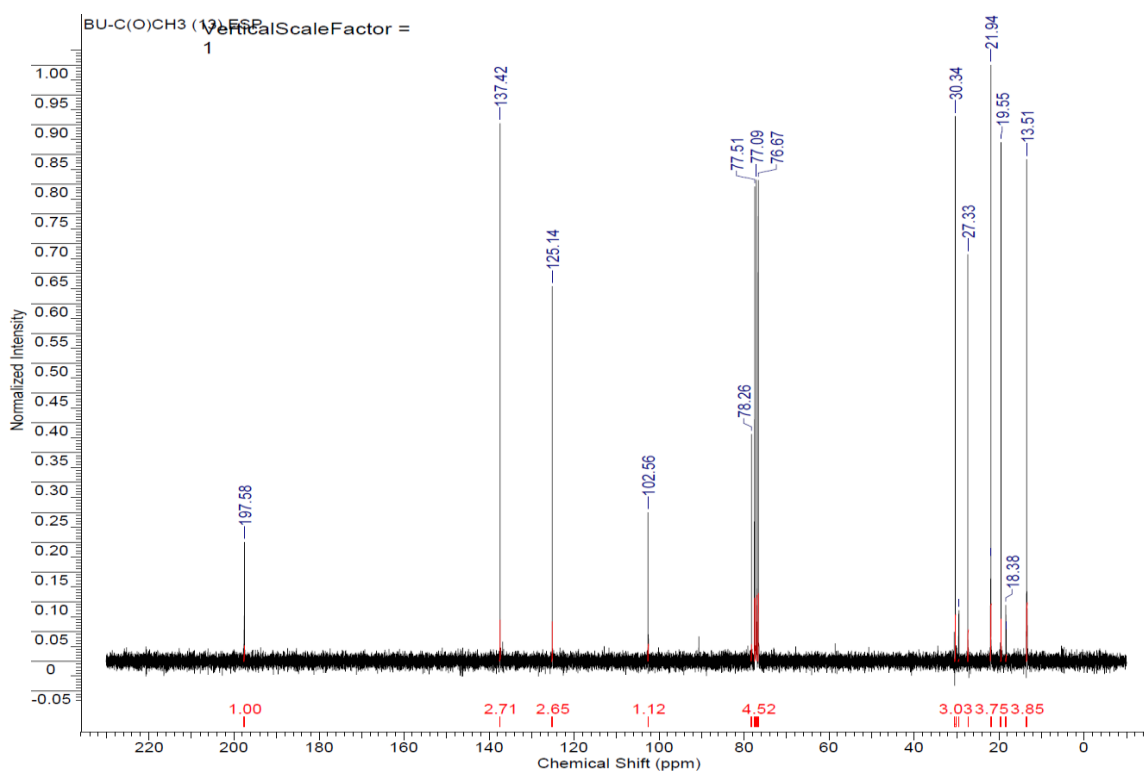
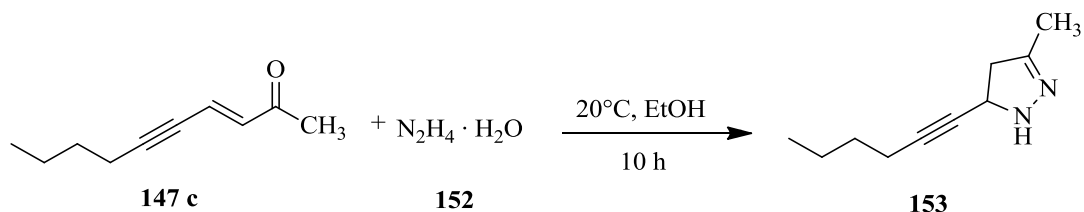


Рисунок 4 – Спектр ЯМР ^{13}C дек-2-ен-5-ин-2-она **147** с 75 МГц, растворитель – CDCl_3 .

Наличие в структуре полученных соединений **147 а-с** енинового скелета делает их перспективными прекурсорами для дальнейшей функционализации.

В рамках нашего исследования была проведена реакция циклизации ацетилзамещенных енинов с получением производного пиразола. Синтез проводился между дек-2-ен-5-ин-2-оном **147 с** с избытком гидразингидрата **152** в течение 10 часов. Соединение легко вступает в реакции с $N_2H_4 \cdot H_2O$ в этиловым спирте при комнатной температуре (схема 51). Образуется 4,5-дигидро-1*H*-пиразол **153** с выходом 36%.

Схема 51

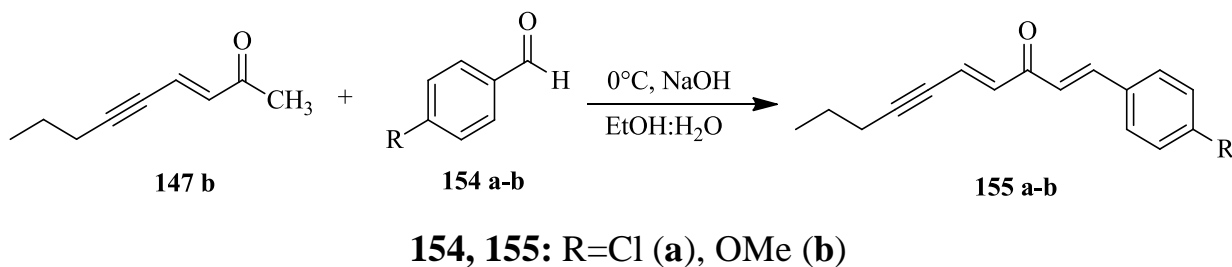


Полученное соединение **153** представляется собой коричневые кристаллы. Анализ продукта проводился ТСХ, в качестве элюента применялась смесь этилацетат : циклогексан 1:1. Было проявлены 2 пятна, одно из которых стало красным, что свидетельствовало о нахождении в смеси продуктов целевого продукта и непрореагировавшего гидразингидрата.

Очистка 5-(гекс-1-ин-1-ил)-3-метил-4,5-дигидро-1*H*-пиразола **153** проводилась с помощью метода флеш-хроматографии с колонкой, заполненной силикагелем, при пропускании через нее элюента – этилацетат : гексан 1 : 2.

Ацетилзамещенные енины открывают возможность синтеза полиненасыщенных производных енинов щелочной конденсацией Кляйзена-Шмидта.

Реакция проводилась между соединением **147 б** и *p*-хлорбензальдегидом **154 а** с добавлением 20%-ного NaOH в водно-спиртовой среде при пониженной температуре 0°C в течение часа (схема 52).



Был синтезирован 1-(4-хлорфенил)-дека-1,4-диен-6-ин-3-он **155 a**, представляющий собой кристаллы ярко желтого цвета с выходом 79 %.

По аналогии была проведена реакция нон-3-ен-5-ин-2-она **147 b** с анисовым альдегидом **154 b**. Перемешивали смесь при пониженной температуре 0 – 5 °С в течение 2,5 ч и выдерживали сутки при комнатной температуре. В результате не был образован продукт реакции **155 b**.

Наличие характерных функциональных групп в соединении 1-(4-хлорфенил)-дека-1,4-диен-6-ин-3-она **155 a** было показано ИК-спектроскопией. Была найдена характерная полоса валентных колебаний для карбонильной группы 1665 см^{-1} . Наличие тройной связи в данных соединениях подтверждается полосой в области 2209 см^{-1} (рис. 5).

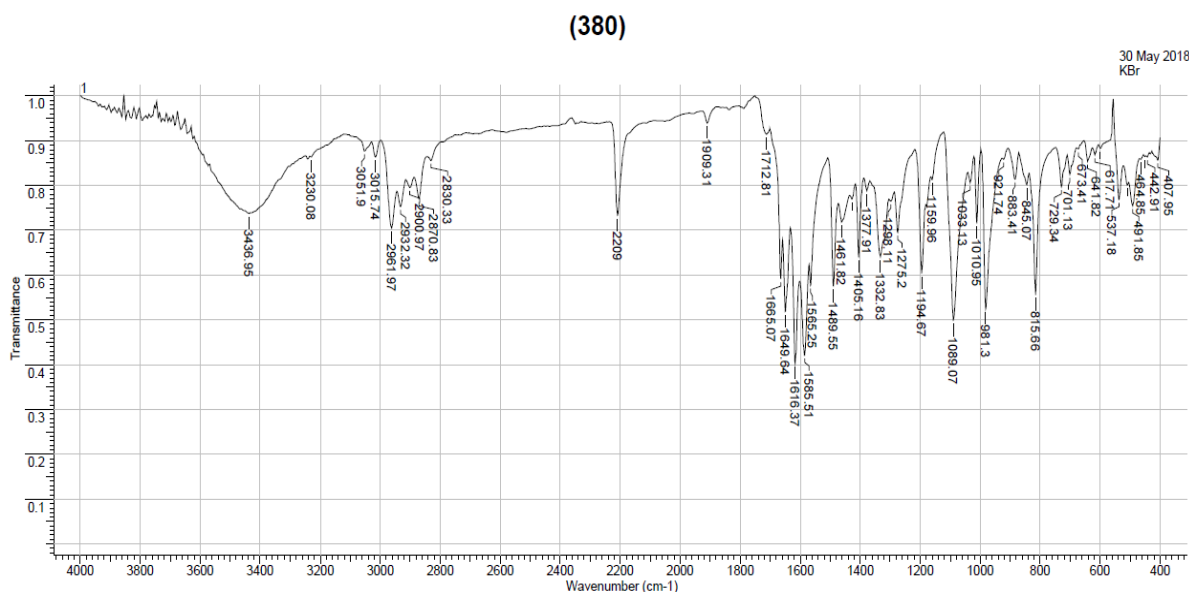


Рисунок 5 – ИК-спектр 1-(4-хлорфенил)-дека-1,4-диен-6-ин-3-она **155 a** в таблетке KBr.

В спектре ЯМР ^1H для соединения **155 а** – триплет в районе 0.91-0.94 м.д., отвечающего протонам метильной группы. Химические сдвиги в районе 6.54-6.85 м.д., которые соответствуют протонам двойной связи у енинаона. Полученные продукты имеют Е-конфигурацию (рис.6).

В спектрах ЯМР ^{13}C для соединения **155 а** проявляются характеристические сдвиги, отвечающие атомам углерода тройной связи 78.87 м.д. и 99.85 м.д.. Наличие сопряженных с кетогруппой двойных связей проявляется сигналами в районе 123.98-140.33 м.д. и 124.17-139.41 м.д.. Атом углерода группы $\text{C}=\text{O}$ дает сигнал в районе 188.19 м.д. (рис.7).

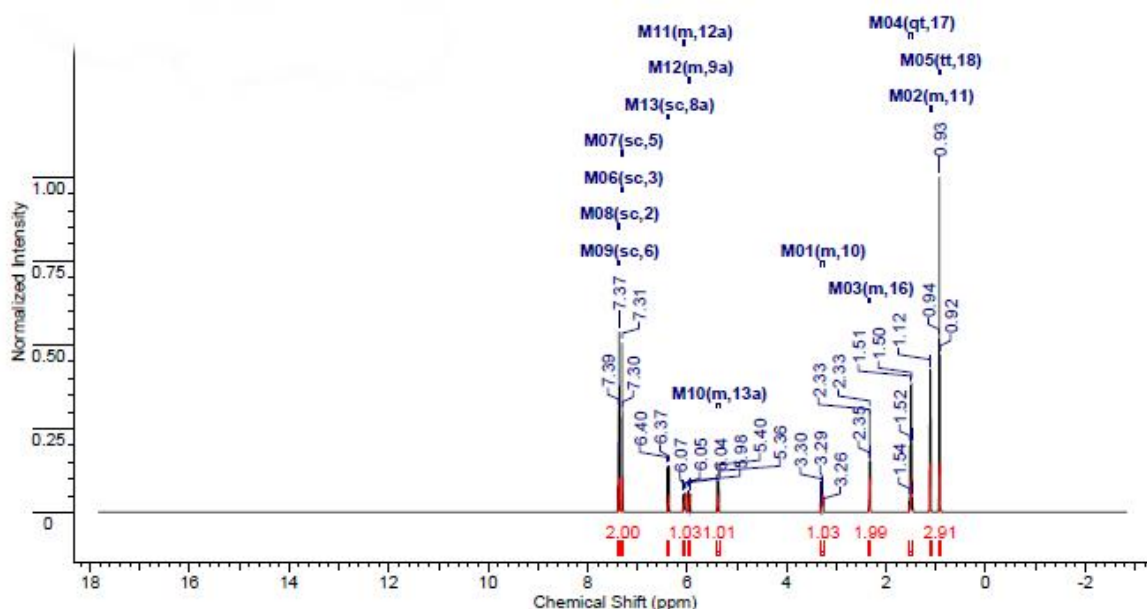


Рисунок 6 – Спектр ЯМР ^1H 1-(4-хлорфенил)-дека-1,4-диен-6-ин-3-она **155 а** 500 МГц, растворитель – CDCl_3 .

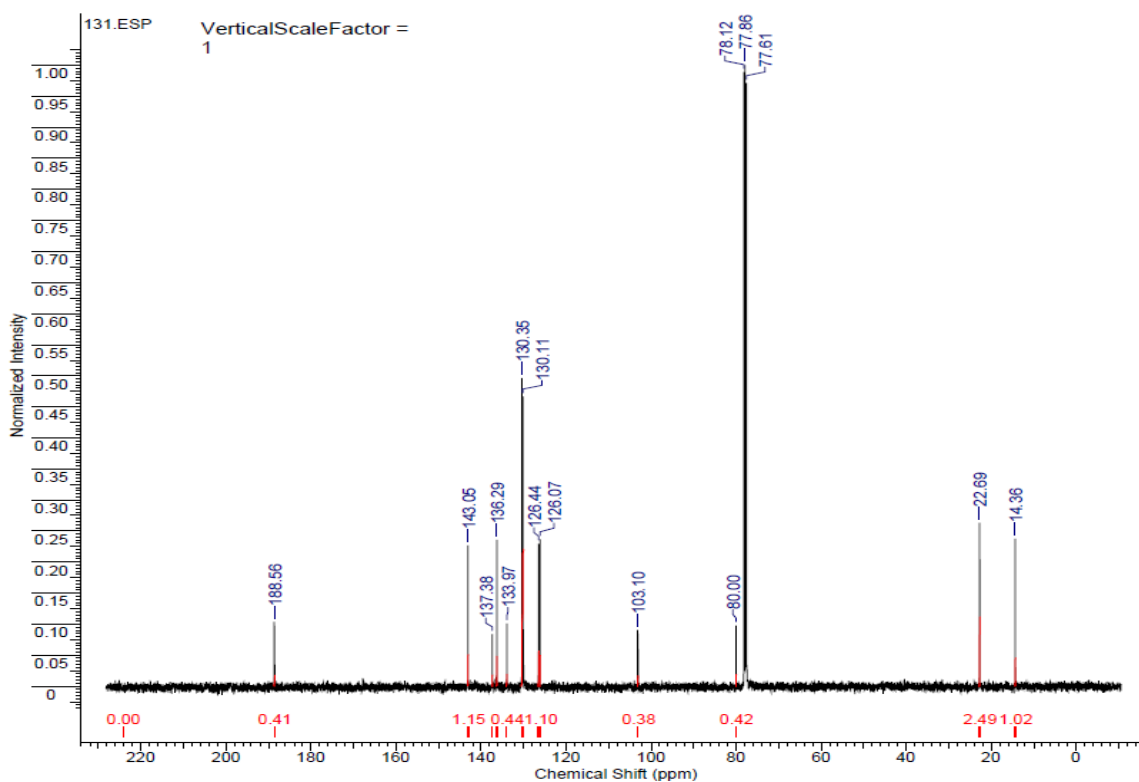
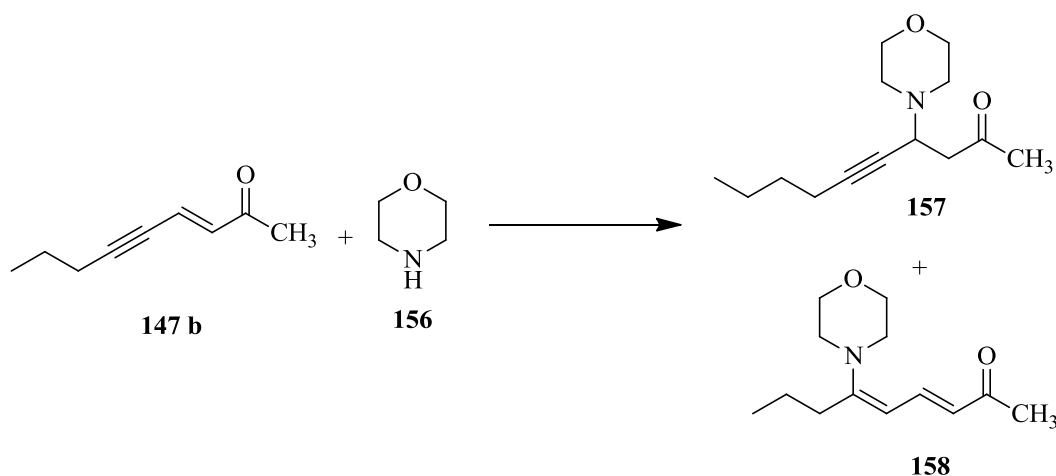


Рисунок 7 – Спектр ЯМР ^{13}C 1-(4-хлорфенил)-дека-1,4-диен-6-ин-3-она **155 а** 125 МГц, растворитель – CDCl_3 .

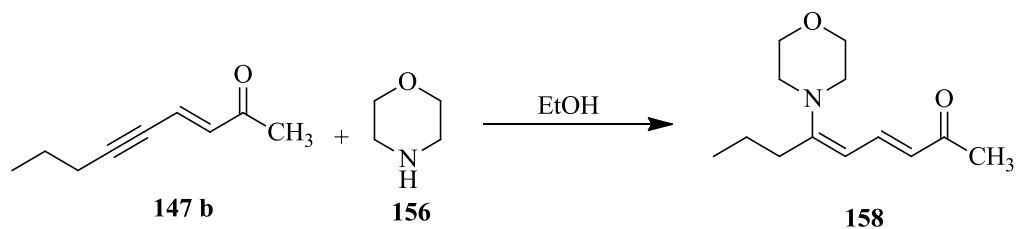
Было изучено взаимодействие полученных ацетилзамещенных енинов с морфолином. При проведении реакции морфолина **156** с нон-3-ен-5-ин-2-оном **147 b** в отсутствие растворителя было получена смесь продуктов **157** и **158** (схема 53). Предположительно, были синтезированы аддукты присоединения по двойной и тройной связи, что было показано проведением ТСХ.

Схема 53



Была изучена реакция нон-3-ен-5-ин-2-она **147 b** с морфолином **156** с добавлением этилового спирта. В результате синтеза был получен продукт региоселективного присоединения нуклеофила по тройной связи **158** (схема 54).

Схема 54



3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры снимали на Фурье-спектрометре ФСМ-1201. Образцы были использованы в виде капли нанесенной на пластину KBr, а кристаллические соединения в таблетках KBr. Были использованы кюветы из KBr с поглощающим слоем толщиной 0.2 мм. Спектры были записаны в диапазоне 4000-400 см⁻¹.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C снимались на спектрометрах Bruker AM-300 (рабочая частота для спектров ЯМР ¹H 300.13, для спектров ¹³C 75.00 МГц), Bruker Avance III 500 MHz (рабочая частота для спектров ЯМР ¹H 500.13, для спектров ¹³C 125.76 МГц) Растворителем являлся CDCl₃, в качестве внутреннего стандарта был использован Me₃Si.

Контроль за ходом реакции и чистотой получаемых соединений был осуществлен на газовом хроматографе Кристаллюкс 4000М с капиллярной колонкой ZB-1 (50 м × 0.25 мм) и пламенно-ионизационным детектором и подвижная фаза – гелий.

Протекание реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах с закрепленным слоем сорбента Sorbfil, элюент – этилацетат–гексан, 1:5; пластину проявляли в йодной камере.

Используемые в синтезах растворители были очищены по описанным методикам в литературе [59].

Синтез гекс-2-иналя **145 b**

Растворили диэтилацеталь гекс-2-иналя **149 b** (23.03 г, 0.135 моль) в 135 мл смеси AcOH-H₂O (2.5 : 1) нагревали на водяной бане в течение 15 мин. Затем выливали реакционную смесь на 135 г твердого NaHCO₃, добавляли воду и перемешивали до прекращения выделения газа и практически полного растворения соли. Экстрагировали смесь диэтиловым эфиром 4×50 мл, экстракт промывался раствором NaHCO₃ до нейтральной среды и сушился над Na₂SO₄. Эфир удаляли в вакууме, остаток перегоняли

атмосферной перегонкой. Получили 8.37 г (65%) бесцветной жидкости с резким запахом, т.кип. 145-150 °С.

Синтез гепт-3-ен-5-ин-2-она 147 а

Смесь тетролового альдегида **145 а** (3.418 г, 50 ммоль), ацетона **146** (36 мл, 0.485 моль) и воды (25 мл) охлаждали смесью снега с солью. Затем при перемешивании добавляли по каплям 20%-ный раствор гидроксида натрия (4.1 мл), так чтобы температура не превышала -5-4°С, Контролируя реакцию методом газовой хроматографии, реакционная смесь перемешивалась в течение 2,5 ч, почти до полной конверсии альдегида. Далее разбавляли 100 мл воды, нейтрализовали смесь с помощью HCl (1:2) до pH ~ 7. Экстрагировали диэтиловым эфиром (4 раза), экстракт промывался насыщенным раствором NaCl и сушился над Na₂SO₄. Диэтиловый эфир удаляли и перегоняли остаток вакуумной перегонкой. Получено 4.551 г желтой маслянистой жидкости с выходом 59%, т.кип. 72-73 °С (18 мм.рт.ст.).

Синтез 1-(4-хлорфенил)-дека-1,4-диен-6-ин-3-она 155 а

Смесь гепт-3-ен-5-ин-2-она **147 а** (0.42 г, 0.3 ммоль) и 4-хлорбензальдегида **154 б** (0.435 г, 0.31 ммоль) растворили 10 мл 96%-ного этилового спирта. Добавили 5 мл воды и перемешивали реакционную смесь при 0 °С. Постепенно прибавляли по каплям 1 мл гидроксида натрия и оставили перемешиваться смесь 1 ч. Получили 0.613 г (79,1 %) кристаллов желтого цвета.

Синтез 1-(4-метоксифенил)-дека-1,4-диен-6-ин-3-она 155 б

Смесь гепт-3-ен-5-ин-2-она **147 а** (0.43 г, 0.31 ммоль) и 4-метоксибензальдегида **154 б** (0.425 г, 0.31 ммоль) растворили 10 мл 96%-ного этилового спирта. Добавили 5 мл воды и перемешивали реакционную смесь при 1 °С в течение 3 ч. Постепенно прибавляли по каплям 1 мл гидроксида натрия и оставили перемешиваться на сутки при комнатной температуре. Продукт не был получен.

Синтез **1-фенилгекс-2-ен-4-ин-1-она 151**

Смесь тетролового альдегида **145 а** (1.895 г, 28 ммоль), фенилацетона **150** (2.403 г, 20 ммоль), воды (11 мл), 95%-ного этилового спирта (20 мл) охлаждали смесью снега с солью. Затем при перемешивании добавляли по каплям 20%-ный раствор гидроксида натрия (0.7 мл), так чтобы температура не превышала -10 – -5 °С. Далее разбавляли 100 мл воды, нейтрализовали смесь с помощью HCl (1:2) до pH ~ 7. Экстрагировали диэтиловым эфиром 3×30 мл, экстракт промывался насыщенным раствором NaHCO₃ и сушился над Na₂SO₄. Диэтиловый эфир удаляли и перегоняли остаток вакуумной перегонкой. Была получена светло-желтая маслянистая жидкость с сильным осмолением, т.кип. 165-165 °С (13 мм.рт.ст.).

Синтез **диэтилацетали гекс-2-иналя 149 в**

К реакционной смеси EtMgBr, которая была получена из 5.07 г (0.21 моль) магниевой стружки Mg и 22.64 г (0.21 моль) EtBr в 230 мл абсолютного диэтилового эфира при охлаждении водой прибавляли раствор 13.3 г (0.20 моль) пент-1-ина **148 в** в 50 мл эфира. Реакционную смесь кипятили, затем добавляли 31.4 г (0.21 моль) триэтилортоформиата и кипятили еще 7–8 ч. После этого к комплексу при охлаждении по каплям добавляли 100 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Органический слой отделили, а водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром 3×30 мл. Органический слой еще раз экстрагировали насыщенным раствором NaCl, а затем эфирные экстракты объединили и сушили над Na₂SO₄. Растворитель отгоняли, а остаток перегоняли вакуумной перегонкой. Было получено 24,11 г диэтилацетали гекс-2-иналя (74%), т.кип. 90.5-91.5 °С (10 мм.рт.ст.).

Синтез **нон-3-ен-5-ин-2-она 147 в**

Смешали гекс-2-иналя **148 в** (8.283 г, 86.2 ммоль) и ацетон **146** (23.7 г, 30 мл, 0.408 моль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при температуре 1-4 °С и постепенно добавляли 3 мл 20%-ного гидроксида натрия. Затем перемешивали еще 5 часов при комнатной температуре. Вылили в воду, добавили HCl для создания кислой среды. Экстрагировали

диэтиловым эфиром 3×25 мл. Экстракт промывали раствором NaHCO_3 и сушили над Na_2SO_4 . Эфир отгоняли на водяной бане, остаток перегоняли вакуумной перегонкой. Получили 2.649 г (23%) желтой маслянистой жидкости, т.кип. фракция 1 - 94-98 °С (8 мм.рт.ст.), фракция 2- 99-105 °С (8 мм.рт.ст.).

Синтез **6-морфолинонон-3,5-диен-2-она 158**

Раствор 195 мг (2.03 ммоль) нон-3-ен-5-ин-2-она **147 b** и 178 мг (2.05 ммоль) морфолина **156** растворили в 3 мл этилового спирта и кипятили два рабочих дня. Добавили еще 56 мг (0.64 ммоль) морфолина и продолжили кипятить. Растворитель был удален при пониженном давлении. Полученную смесь разделяли колоночной хроматографии на силикагеле, используя этилацетат-петролейный эфир (1: 5). Был выделен 6-морфолинонон-3,5-диен-2-он.

Синтез **1,1-диэтоксипент-2-она 149 c**

К реакционной смеси EtMgBr , которая была получена из 1.99 г (82 ммоль) магниевой стружки Mg и 8.93 г (82 ммоль) EtBr в 75 мл абсолютного диэтилового эфира при охлаждении водой прибавляли раствор 6.32 г (77 ммоль) гек-1-ина **148 c** в 20 мл эфира. Оставили реакционную смесь на ночь и кипятили 4 ч, затем охладили и добавили 15 г (0.1 моль) триэтилортоформиата и кипятили еще 8-11 ч. После этого к комплексу при охлаждении по каплям добавляли 100 мл насыщенного раствора NH_4Cl . Органический слой отделили, а водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром 3×30 мл. Органический слой еще раз экстрагировали насыщенным раствором NaCl , а затем эфирные экстракты объединили и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель отгоняли, а остаток перегоняли вакуумной перегонкой. Было получено 10 г диэтилацетата гепт-2-иналя (70%), т.кип. 128-130 °С (33 мм.рт.ст.).

Синтез **дек-3-ен-5-ин-2-она 147 c**

Смешали гепт-2-иналь **145 c** (5.5 г, 50 ммоль) и ацетон **146** (12 мл, 0.16 моль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при температуре

10-15 °С в ледяной бане. Добавили 4 мл воды и постепенно прикапывали 50 капель 20%-ного гидроксида натрия. Затем перемешивали еще 3,5 ч при комнатной температуре. Добавили HCl для создания кислой среды. Экстрагировали дважды диэтиловым эфиром. Экстракт промывали раствором NaHCO₃ и сушили над Na₂SO₄. Эфир отгоняли на водяной бане, остаток перегоняли вакуумной перегонкой. Получили 3.1 г (41 %) светло-желтой жидкости, т.кип. 116-117 °С (17 мм.рт.ст.).

Синтез 5-(гекс-1-ин-1-ил)-3-метил-4,5-дигидро-1H-пиразола 153

51 мг дек-2-ен-5-ин-2-она **147 с** (0.34 ммоль) растворили в 95%-ном этиловом спирте (1,1 мл). Затем в смесь добавили 62.3 мг гидразингидрата **152** (1.25 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 10 часов. Контроль проводили при помощи ТСХ, элюент – смесь этилацетат – гексан 1:5. Отогнали растворитель под вакуумом, слегка подогревая. Очищали продукт от остатка гидразин гидрата с помощью метода флеш-хроматографии на силикагеле (смесь этилацетат – гексан 1:2). Растворитель удаляли вакуумной перегонкой при нагревании. Продукт реакции – 20,1 мг коричневые кристаллы с выходом 36%.

Гекс-2-иналь 145 b

Бесцветная жидкость с резким запахом с выходом 65%, т.кип. 145-150 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2202 (C≡C), 1669 (C=O)

Гепт-2-иналь 145 с

Желтоватая жидкость с характерным запахом, темнеющая при хранении. т.кип. 71.5–73 °С (40 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2202 (C≡C), 1671 (C=O).

Нон-3-ен-5-ин-2-он 147 b

Желтая маслянистая жидкость с выходом 23%, т.кип 99-105 °С (8 мм.рт.ст.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2213 (C≡C), 1673 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 0.95-0.91 т ($J=7.24$ Гц 3H, H⁹), 1.57-1.45 м (2 H, H⁸), 2.20 д ($J=0.97$ Гц, 3H, H¹), 2.32 - 2.38 м (2 H, H⁴), 6.36 - 6.56 (1 H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (75

МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.53 (CH_3^9), 21.90 (CH_2^8), 27.45 (CH_3^1), 78.46 (C^5), 102.36 (C^6), 125.07 (CH^4), 137.54 (CH^3), 197.51 ($\text{C}=\text{O}$).

Дек-2-ен-5-ин-2-он 147 с

Светло-желтая жидкость с выходом 41%, т.кип. 116-117 °С (17 мм.рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 0.90-0.94 т ($J=7.09$ Гц 3H, H^{10}), 1.57-1.45 м (2 H, H^9) 1.64-1.74 м (2 H, H^8), 2.20 д ($J=0.97$ Гц, 3H, H^1), 2.39 - 2.45 м (2 H, H^4), 6.36 - 6.56 (1 H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.51 (CH_3^{10}), 18.31, 18.38 (CH_2^7), 19.55, 21.94 (CH_2^9), 27.33 (CH_3^1), 30.34(CH_2^8), 78.26 (C^5), 102.56 (C^6), 125.14 (CH^4), 137.42 (CH^3), 197.58 ($\text{C}=\text{O}$).

1-Фенилгекс-2-ен-4-ин-1-он 151

Светло-желтая маслянистая жидкость с сильным осмолением, т.кип. 165-165 °С (13 мм.рт.ст). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2217 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1661 ($\text{C}=\text{O}$).

1-(4-Хлорфенил)-дека-1,4-диен-6-ин-3-он 155 а

Светло-желтые кристаллы с выходом 79.1 %. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2209 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1665 ($\text{C}=\text{O}$).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 0.91-0.94 т ($J=7.24$ Гц 3H, H^{17}), 1.53-1.60 м (2 H, H^{15}), 2.39-2.42 м (2 H, H^{16}), 6.54 - 6.57 м (1 H, H^{11} , H^{12}), 6.81-6.85 дд ($J=15.64$ Гц 1H, H^9), 7.35 - 7.37 (1 H, H^2 , H^6). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.17 (CH_3^{17}), 21.69 (CH_2^{16}), 21.00 (CH_2^{15}), 78.87 (C^{13}), 99.85(C^{14}), 123.98 (CH^{12}), 124.17 (CH^9), 129.63 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 129.83 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 132.29 (CH^4), 134.63 (CH^1), 139.91 (CH^8), 140.33 (CH^{11}), 188.19 ($\text{C}=\text{O}$).

ВЫВОДЫ

1. Синтезирован ряд ацетилзамещенных енинов с выходами до 59%. Наиболее эффективными условиями получения является проведение конденсации Кляйзена-Шмидта при охлаждении 0-5°C в водно-спиртовой среде.
2. Были проведены реакции ацетилзамещенных енинов с морфолином и гидразином. Установлено, что взаимодействие ацетилвинилацетилена с морфолином протекает с образованием аддукта по тройной связи. В ходе реакции ацетилзамещенных енинов с гидразингидратом были получено производное 4,5-дигидро-1*H*-пиразола.
3. Была изучена конденсация Кляйзена-Шмидта ацетилзамещенных енинов с ароматическими альдегидами с получением полиненасыщенных соединений.
4. Современными методами физико-химических анализов установлено строение полученных в данной работе соединений. Синтезированные кетоны, полученные конденсацией Кляйзена-Шмидта, имеют *E*-конфигурацию у двойной связи.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Du X. et al. Highly efficient synthesis of multisubstituted 2-acyl furans via PIFA/I₂-mediated oxidative cycloisomerization of cis-2-En-4-yn-1-ols //Synlett. – 2011. – Vol. 2011. – № 7. – P. 1010-1014.
2. Голубев П.Р. 2-Арил-5-(триметилсилил)-1-этоксипент-1-ен-4-ин-3-оны в синтезе азотистых гетероциклов. Химия и химическая промышленность, Органическая химия, Авторефераты и диссертации: дис. ... канд. хим. наук. - Санкт-Петербург. СПбГУ. – 2015.
3. Гусев, Б. П., Эльперина, Е. А., Кучеров, В. Ф. // Реакции нуклеофильного присоединения в ряду замещенных диацетиленов. – В сб.: Химия ацетилена. – М.; Наука. – 1968. – С. 105-109.
4. Бекин, В. В. Оценка электрофильности 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов квантово-химическим методом //Башкирский химический журнал. – 2012. – Т. 19. - № 1. – 130-134.
5. Каткевич, Р. И. Фурилплкины. II. //Винилацетиленовые карбонилсодержащие соединения. – Ж ОрХ. – 1967. – Т. 5. – № 6. – С. 1076-1079.
6. Kuroda H. et al. A convenient method for the preparation of α -vinylfurans by phosphine-initiated reactions of various substituted enynes bearing a carbonyl group with aldehydes //Tetrahedron. – 2004. – Vol. 60. – № 8. – P. 1913-1920.
7. Коршунов С.П. Ad_N-реакции ненасыщенных кетонов: дис. ... докт. хим. наук. – Тольятти. – 1997. – С.72.
8. Утехина, Н. В. Свойства, реакционная способность и биологическая активность ацетиленовых и винилацетиленовых кетонов: дис. ... канд. хим. наук / ТолПИИ. – Тольятти. –1987. – С. 137.
9. Claisen L. Darstellung von α -Methyl-isoxazol aus den Acetalen des Tetrolaldehyds //Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. – 1911. – Т. 44. – №. 1. – С. 1161-1169.

10. Голованов А. А. и др. СИНТЕЗ 1, 5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ (Е)-ПЕНТ-2-ЕН-4-ИН-1-ОНОВ //Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49. – №. 9. – С. 1282-1286.
11. Nightingale D. The synthesis of acetylenic ketones from acid anhydrides and sodium phenylacetylene // J. Am. Chem. Soc. – 1945. – Vol. 67. – № 3. – P. 416 – 418.
12. Шостаковский М.Ф., Богданова А.В. Химия диацетиленов / М. Ф. Шостаковский, А. В. Богданова. – Москва.: Наука. – 1971. – С. 211.
13. Krasnaya Z. A., Kucherov V. F. Condensation of acetylenic acetals with ketones //Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science. – 1965. – Vol. 14. – № 6. – P. 1029-1031.
14. Botvinnik, E. V., Balandov, A. N. & Kuznetsov, M. A. // Russ. J. Org. Chem. – 2001. – Vol. 37. – P. 423.
15. Chinta B. S., Baire B. Stereoselective, Cascade Synthesis of trans-Enynones through Coupling-Isomerization Reaction //The Journal of organic chemistry. – 2015. – Vol. 80. – № 20. – P. 10208-10217.
16. Periasamy, Mariappan, Karunakar, Galla, Bharathi, Pandi. Synthesis of Enynones from Alkynes, Alkynyl Ketones and Aromatic Aldehydes Using the $TiCl_4/Et_3N$ Reagent System. // J. Chem. Res. – 2006. – P. 566–568.
17. Geyer M. et al. Synthesis and Olfactory Characterization of Novel Silicon-Containing Acyclic Dienone Musk Odorants //European Journal of Inorganic Chemistry. – 2011. – Т. 2011. – №. 17. – С. 2769-2776.
18. Cosimo I. D. Aldol Reaction-Heterogeneous //Encyclopedia of Catalysis. – 2010.
19. Nielsen A.T. The Aldol Condensation / A.T. Nielsen, W.J. Houlihan. – Hanover: Organic Reactions. — 1968. – P. 4 – 16.
20. Реутов О. А. и др. Органическая химия. Часть 3. Учебник. – БИНОМ. Лаборатория знаний. — 2012.

21. Jia H. P., Dreyer D. R., Bielawski C. W. Graphite Oxide as an Auto-Tandem Oxidation–Hydration–Aldol Coupling Catalyst //Advanced Synthesis & Catalysis. – 2011. – Vol. 353. – № 4. – P. 528-532.
22. Марч Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. В 4-х томах. — М.: Мир. — 1987. — Т. 3. — С. 380—386.
23. Yadav G. D., Yadav A. R. Novelty of Claisen–Schmidt condensation of biomass-derived furfural with acetophenone over solid super base catalyst //RSC Advances. – 2014. – Vol. 4. – № 109. – P. 63772-63778
24. Агрономов А.Е. Избранные главы органической химии. - Учеб. пособие для вузов. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Химия, 1990 - 560 с., ил.
25. Rahman A. F. M. et al. A Facile Solvent Free Claisen-Schmidt Reaction: Synthesis of α , α' -bis-(Substituted-benzylidene) cycloalkanones and α , α' -bis-(Substituted-alkylidene) cycloalkanones //Molecules. – 2012. – Vol. 17. – № 1. – P. 571-583.
26. Rostami A., Ahmad-Jangi F. Sulfamic acid: An efficient, cost-effective and green catalyst for crossed-aldol condensation of ketones with aromatic aldehydes under solvent-free //Chinese Chemical Letters. – 2011. – Vol. 22. – № 9. – P. 1029-1032.
27. Mukaiyama T. The Directed Aldol Reaction / T. Mukaiyama. – Tokyo: Organic Reactions. 1982. – P. 230 – 235
28. Mohammadi Ziarani G. et al. Cross-aldol Condensation of Cycloalkanones and Aromatic Aldehydes in the Presence of Nanoporous Silica-based Sulfonic Acid ($\text{SiO}_2\text{-Pr-SO}_3\text{H}$) under Solvent Free Conditions //Chinese Journal of Chemistry. – 2009. – Vol. 27. – № 8. – P. 1537-1542
29. Rostami A., Ahmad-Jangi F. Sulfamic acid: An efficient, cost-effective and green catalyst for crossed-aldol condensation of ketones with aromatic aldehydes under solvent-free //Chinese Chemical Letters. – 2011. – Vol. 22. – № 9. – P. 1029-1032.

30. Khan K., Siddiqui Z. N. Piperidine-functionalized silica: an efficient and environmentally benign catalyst for Claisen–Schmidt condensation //Applied Organometallic Chemistry. – 2014. – Vol. 28. – № 10. – P. 789-796.
31. Kikhtyanin O. et al. Aldol condensation of furfural and acetone on zeolites //Catalysis Today. – 2014. – Vol. 227. – P. 154-162.
32. Rezaie R. et al. KF-Melamine Formaldehyde Resin (KF-MFR) as a Versatile and Efficient Heterogeneous Reagent for Aldol Condensation of Aldehydes and Ketones under Microwave Irradiation //Chinese Journal of Chemistry. – 2011. – Vol. 29. – № 6. – P. 1221-1226
33. Yu L. et al. Ca (OH) 2-Catalyzed Condensation of Aldehydes with Methyl ketones in Dilute Aqueous Ethanol: A Comprehensive Access to α , β -Unsaturated Ketones //Scientific reports. – 2016. – Vol. 6. – P. 30432.
34. Chen L., Chen K., Zhu S. Transition-Metal-Catalyzed Intramolecular Nucleophilic Addition of Carbonyl Groups to Alkynes //Chem. – 2018.
35. Jayapal M. R., Prasad K. S., Sreedhar N. Y. Synthesis and characterization of 2, 5-dihydroxy substituted chalcones using $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$ //International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2010. – Vol. 1. – № 4. – P. 361-366.
36. Islam S. M. et al. Graphene based material as a base catalyst for solvent free Aldol condensation and Knoevenagel reaction at room temperature //Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. – 2014. – Vol. 394. – P. 66-73.
37. Jia H. P., Dreyer D. R., Bielawski C. W. Graphite Oxide as an Auto-Tandem Oxidation–Hydration–Aldol Coupling Catalyst //Advanced Synthesis & Catalysis. – 2011. – Vol. 353. – № 4. – P. 528-532.
38. Petrov O., Ivanova Y., Gerova M. $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$: Catalytic system for synthesis of chalcones //Catalysis Communications. – 2008. – Vol. 9. – № 2. – P. 315-316.

39. Chen X. et al. A tandem Aldol condensation/dehydration co-catalyzed by acylase and N-heterocyclic compounds in organic media //Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic. – 2011. – Vol. 68. – № 1. – P. 71-76.
40. Dhakshinamoorthy A., Alvaro M., Garcia H. Commercial metal-organic frameworks as heterogeneous catalysts //Chemical communications. – 2012. – Vol. 48. – №. 92. – P. 11275-11288.
41. Dhakshinamoorthy A., Alvaro M., Garcia H. Claisen-Schmidt Condensation Catalyzed by Metal-Organic Frameworks //Advanced Synthesis & Catalysis. – 2010. – Vol. 352. – № 4. – P. 711-717.
42. Kitawat B. S., Singh M., Kale R. K. Robust Cationic Quaternary Ammonium Surfactant-Catalyzed Condensation Reaction for (E)-3-Aryl-1-(3-alkyl-2-pyrazinyl)-2-propenone synthesis in water at room temperature //ACS Sustainable Chemistry & Engineering. – 2013. – Vol.1. – № 8. – P. 1040-1044.
43. Kumar D., Suresh, Sandhu J. S. An efficient green protocol for the synthesis of chalcones by a Claisen-Schmidt reaction using bismuth (III) chloride as a catalyst under solvent-free condition //Green Chemistry Letters and Reviews. – 2010. – Vol. 3. – № 4. – P. 283-286.
44. Krishnakumar B., Velmurugan R., Swaminathan M. $\text{TiO}_2\text{-SO}_4^{2-}$ as a novel solid acid catalyst for highly efficient, solvent free and easy synthesis of chalcones under microwave irradiation //Catalysis Communications. – 2011. – Vol. 12. – №. 5. – P. 375-379.
45. Fürstner A. et al. Total Synthesis of (-)-Salicylhalamide //Chemistry-A European Journal. – 2001. – Vol. 7. – № 24. – P. 5286-5298.
46. Tang S., Erickson K. L. Synthesis and Cytotoxicity of a Salicylhalamide A Analogue //Journal of natural products. – 2008. – Vol. 71. – № 5. – P. 898-901.
47. Golovanov A. A. et al. Synthesis of 5-amino-1, 5-diarylpenta-2, 4-dien-1-ones //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2014. – Vol. 50. – № 7. – P. 943-947.

48. Бекин В.В. Нуклеофильное присоединение гетероциклических аминов к сопряженным ениновым кетонам // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – № 12. – С. 1723.
49. Odin I. S. et al. Synthesis and Acylation of 3-Aryl-5-(2-phenylethynyl)-4, 5-dihydro-1H-pyrazoles // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2014. – Vol. 49. – №. 11. – P. 1687-1690.
50. Waldo J. P. Room Temperature ICl-Induced Dehydration/Iodination of 1-Acyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrazoles. A Selective Route to Substituted 1-48 Acyl-4-iodo-1H-pyrazoles // J. Org. Chem. – 2008. – Vol.73. – P. 6666–6670.
51. Golovanov, A. A. Synthesis of 4,5-Dihydro-1H-pyrazol-5-yl-Substituted 1,2,3-Triazoles // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2015. – Vol. 51 – №. 3 – P. 447–448.
52. Casey C. P., Strotman N. A. Furan Forming Reactions of cis-2-Alken-4-yn-1-ones // The Journal of organic chemistry. – 2005. – Vol. 70. – №. 7. – P. 2576-2581.
53. Golovanov A.A. A new example of cyclization of (E)-1,5-diarylpent-2-en-4-yn-1-ones to functionalized furan derivatives // Chem. Het. Comp. – 2015. – № 51/10. – P. 929-932
54. Голованов А.А. Нуклеофильное тилирование 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов // ЖорХ., –2014. – Т. 50. –№ 1. – С. 21
55. Ботвинник Е. В., Бландов А. Н., Кузнецов М. А. Взаимодействие дибензальацетона и 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она с монозамещенными гидразинами // ЖОрХ. – 2001.– Т. 37. – № 3. – С. 446-450
56. 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) // Chem. Eur. J. –2008. – № 14 – P. 9495 – 9498.

57. Hack D. et al. Combining silver catalysis and organocatalysis: a sequential Michael addition/hydroalkoxylation one-pot approach to annulated coumarins //Organic letters. – 2014. – Vol. 16. – №. 19. – P. 5188-5191.
58. González M. J., López L. A., Vicente R. Zinc-catalyzed cyclopropanation of alkynes via 2-furylcarbenoids //Organic letters. – 2014. – Vol. 16. – №. 21. – P. 5780-5783.
59. Вайсбергер А. и др. Органические растворители. Физические свойства и методы очистки //Иностранная литература, Москва. – 1958. – С. 345-347.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

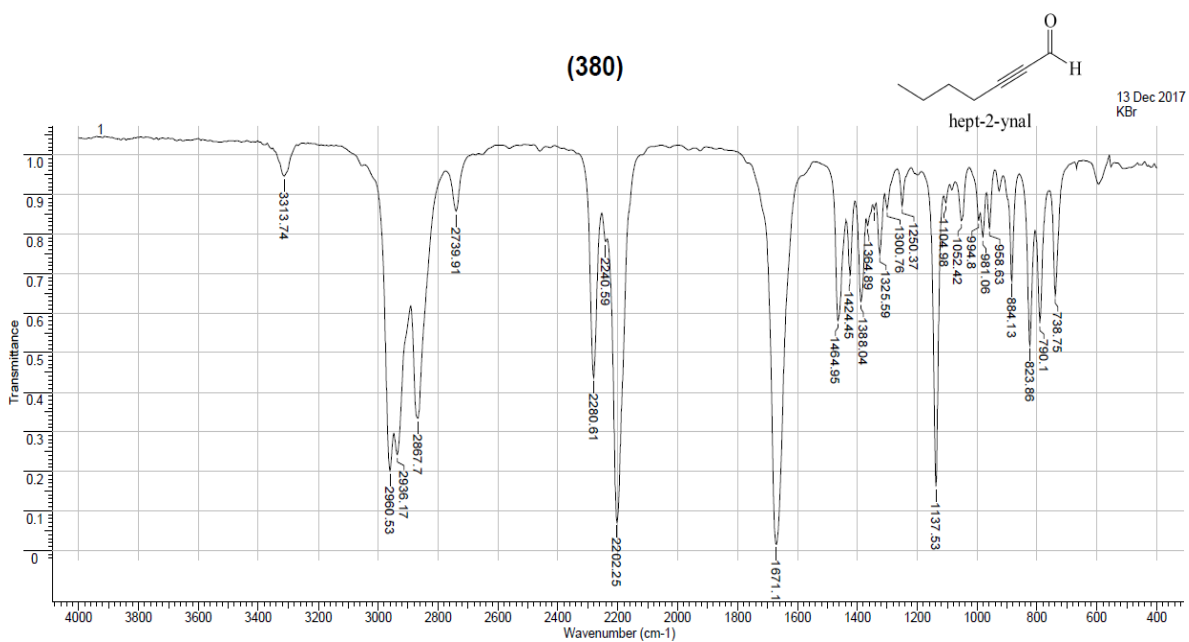


Рисунок А.1 – ИК-спектр гепт-2-иналя **145 с** в таблетке KBr.

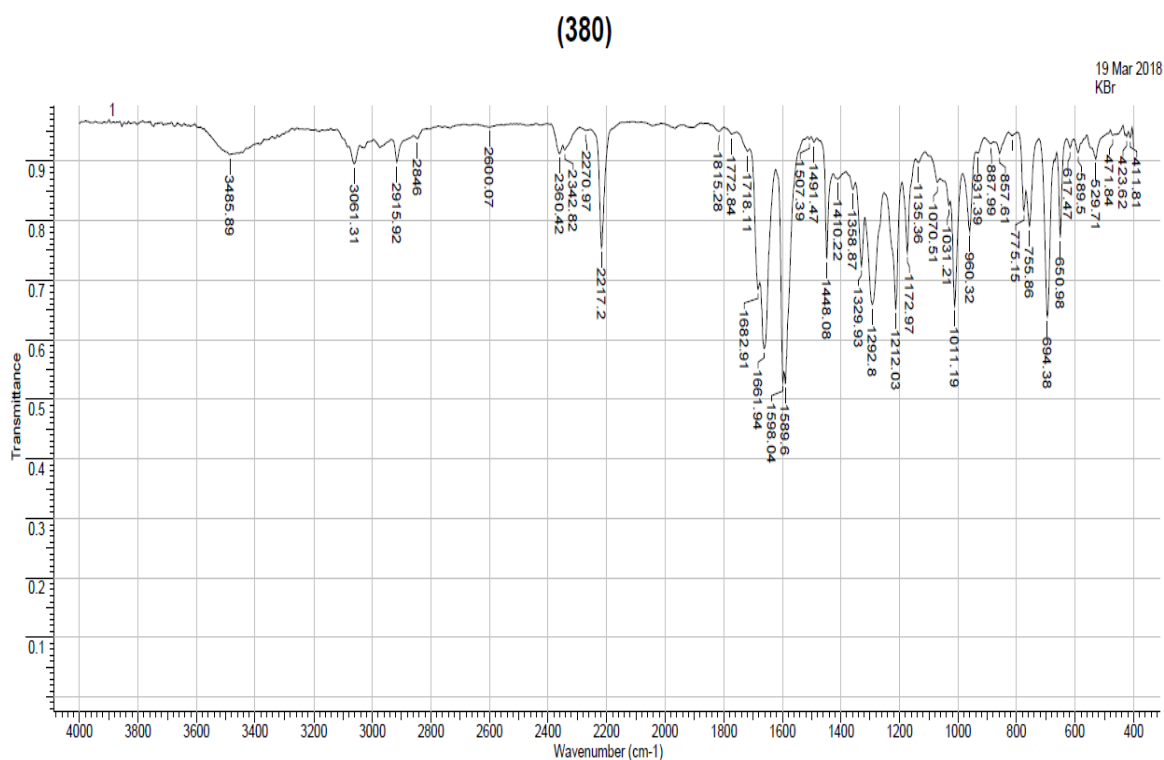


Рисунок А.2 – ИК-спектр 1-фенилгекс-2-ен-4-ин-1-она **151** в таблетке KBr.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

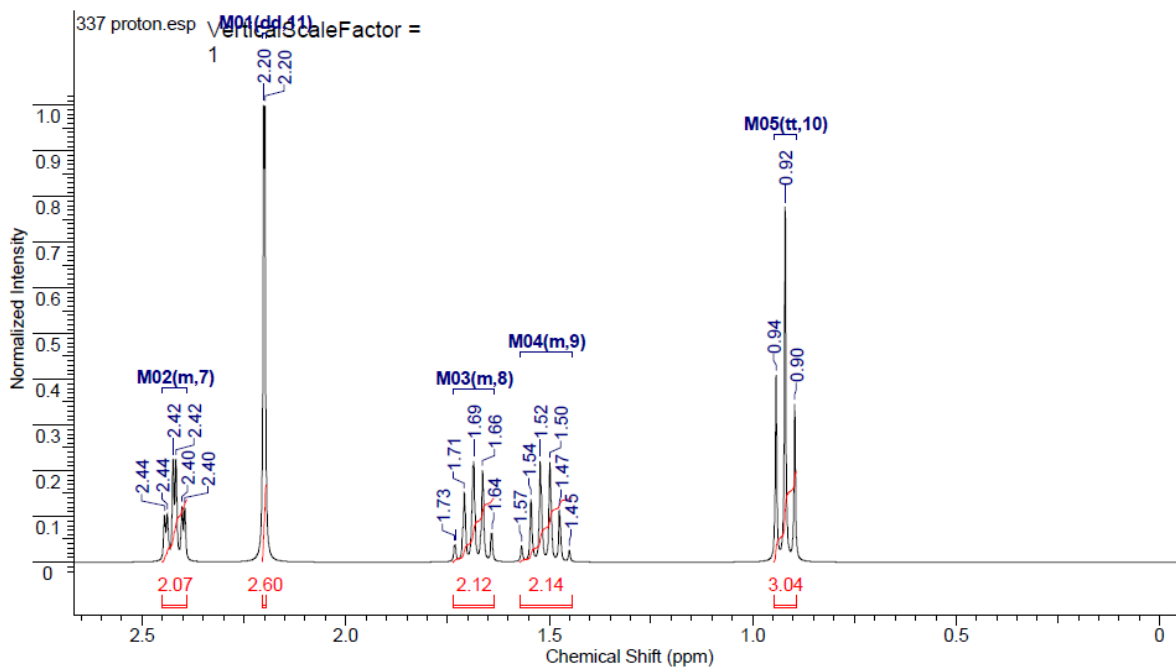


Рисунок Б.1 Спектр ЯМР ^1H нон-3-ен-5-ин-2-она **147 б** 300 МГц,
растворитель – CDCl_3 .

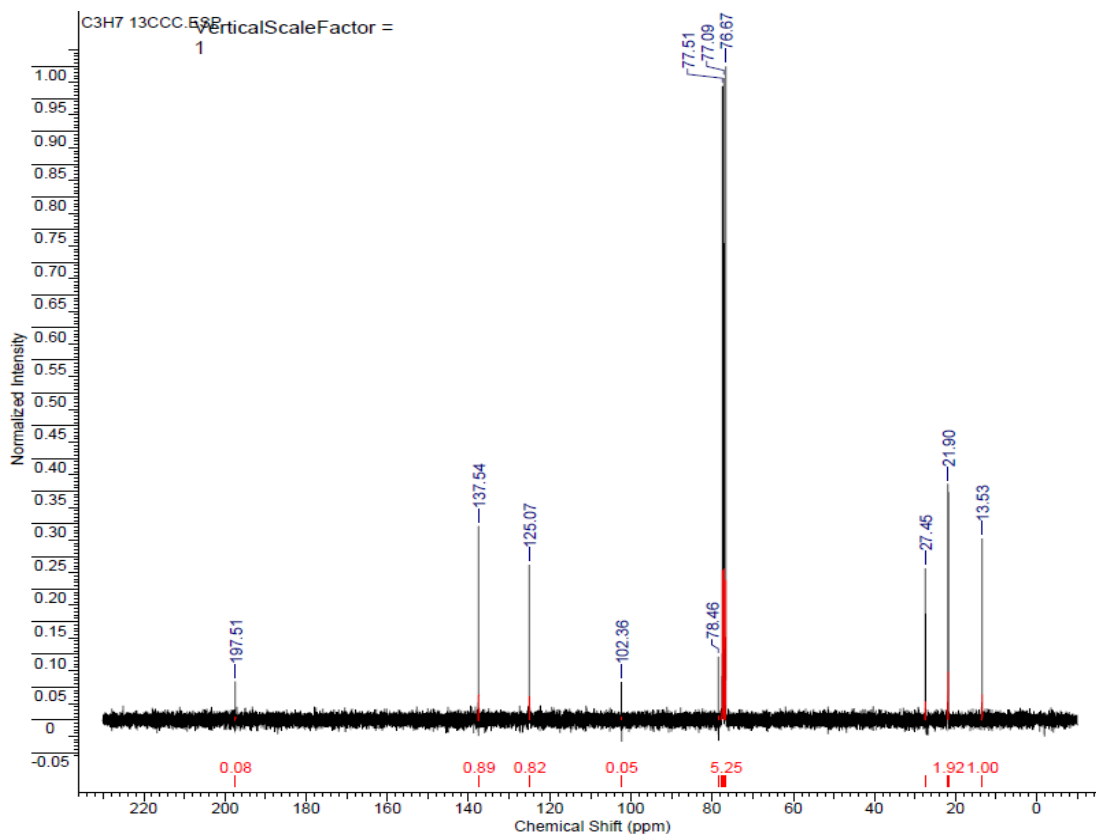


Рисунок Б.2 – Спектр ЯМР ^{13}C нон-3-ен-5-ин-2-она **147 б** 75 МГц,
растворитель – CDCl_3

