

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»
(направленность (профиль)/ специализация)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему Исследование влияния природы заместителя на скорость реакции присоединения морфолина к винилацетиленовым кетонам

Студент	Е.П. Калачанова	
	_____	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)
Руководитель	О.Б. Григорьева	
	_____	_____
	(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

Работа изложена на 65 страницах, содержит 23 таблицы, 29 схем, использованы 46 литературных источника.

Выпускная работа посвящена исследованию влияния природы заместителя на скорость реакции присоединения морфолина к винилацетиленовым кетонам, поскольку такие конкретные моменты мало исследованы.

Целью работы является изучение влияния заместителей винилацетиленовых кетонов на протекание реакции и определение количественного содержания кинетически и термодинамически контролируемых продуктов методом высокоэффективной жидкостной хроматографией.

В данном исследовании представлен обзор литературы по текущей теме. В первой главе описываются структуры и свойства винилацетиленкетон. Во второй главе описывается синтез винилацетиленкетон. В третьей главе описывается роль и значение высокоэффективной жидкостной хроматографии как способ контроля реакции.

В экспериментальной части проведены реакции присоединения морфолина к ряду замещенных винилацетиленовых кетонов и определены соотношения концентраций кинетически и термодинамически контролируемых продуктов, а также степень превращения кетона.

В заключение были сделаны выводы о проделанном исследовании.

ABSTRACT

The title of the graduation work is “Investigation of the influence of the nature of the substituent on the rate of addition of morpholine to vinyl acetylene ketones”.

This work is dedicated to the study of the influence of substituent nature on the rate of addition reaction of morpholine to vinylacetylene ketones, because such specific issues have been poorly known.

The aim of the work is to study the effect of vinylacetylene ketones substituents on the reaction and to determine the quantitative content of kinetically and thermodynamically controlled products by high-performance liquid chromatography.

The graduation work consists of an introduction, 3 chapters, a conclusion, list of 46 references, including 31 foreign sources. The text of the work contains 11 figures, 23 tables and 29 formulas.

The work represents a literature review on the current topic and determination of the reactions of kinetically and thermodynamically controlled products as a result of the interaction of morpholine with vinylacetylene ketones with various substituents.

The first chapter describes the structures and properties of vinyl acetylene ketones. The second chapter describes the synthesis of vinyl acetylene ketones. The third chapter describes the role and importance of high-performance liquid chromatography as a way to control the reaction.

As a result, it turned out that electron-withdrawing substituents accelerate the reaction of nucleophilic addition of morpholine to vinylacetylene ketones.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	6
1.1. Винацетиленовые кетоны.	6
1.1.1. Их свойства и особенности строения.	6
1.1.2. Синтез винацетиленовых кетонов.	14
1.2. Высокоэффективная жидкостная хроматография как один из методов анализа.	18
1.2.1. Значение и роль высокоэффективной жидкостной хроматографии.	18
1.2.2. Идентификация и количественное определение методом ВЭЖХ.....	27
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	35
2.1. Объекты исследования.	35
2.2. Реагенты и оборудование.....	37
2.3. Методика синтеза 5-фенил-1-(пара-толил)пент-2-ен-4-ин-1-он, 5-фенил-1-(пара-бромфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он, 5-фенил-1-(пара-хлор-фенил)пент-2-ен-4-ин-1-он и 5-(пара-толил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он с морфолином.....	37
2.4. Хроматографический метод.....	38
2.4.1. Методика количественного определения исследуемых веществ в условиях ОФ-ВЭЖХ	38
2.4.2. Исследование методом ВЭЖХ в контроле реакции синтеза 5-фенил-1-(пара-толил)пент-2-ен-4-ин-1-она, 5-фенил-1-(пара-бромфенил)-пент-2-ен-4-ин-1-она, 5-фенил-1-(пара-хлорфенил)пент-2-ен-4-ин-1-она и 5-(пара-толил)-1-фенилпент-2ен-4-ин-1-она с морфолином.....	42
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	45
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	59
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	60
ПРИЛОЖЕНИЕ	66

ВВЕДЕНИЕ

Объектами исследования в настоящей работе были винилацетиленовые кетонами с различными заместителями и их продукты реакции. Продукты енинонов образованные путем нуклеофильного присоединения имеют очень широкий диапазон практического применения в качестве красителей, ингибиторов коррозии, противогрибковых препаратов, а также вулканизаторов. Сами ениноны являются потенциальными биологически активными веществами.

В данной работе эффективным методом контроля за ходом химической реакции, который позволяет провести идентификацию продуктов и возможность определить количественный состав является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

Целью исследования в данной работе является изучение влияния заместителей на протекание реакции винилацетиленовых кетонов, а также определение количественного содержания термодинамических и кинетических контролируемых продуктов реакций, определение степени превращения енинонов методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией.

Для достижения поставленной цели необходимо выполнить ряд задач:

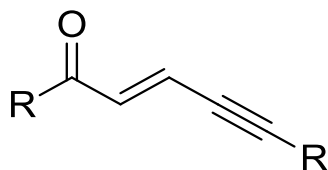
1. Осуществить реакцию винилацетиленовых кетонов с различными по природе заместителями с морфолином.
2. Провести экспериментальный контроль нескольких реакций методом ВЭЖХ.
3. Определить соотношения кинетически и термодинамически контролируемых продуктов реакций морфолина с 5-фенил-1-(пара-толил)пент-2-ен-4-ин-1-оном, 5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-2-ен-4-ин-1-оном, 5-фенил-1-(4-хлорфенил)пент-2-ен-4-ин-1-оном и 5-(4-толил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-оном.
4. Подвести итоги о выполненной работе.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

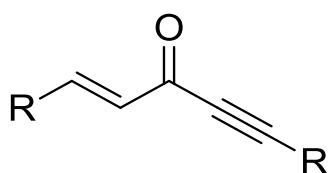
1.1. Винацетиленовые кетоны.

1.1.1. Их свойства и особенности строения.

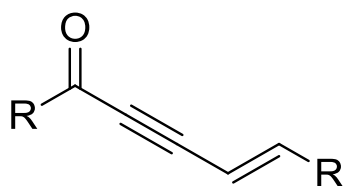
Винацетиленовые кетоны, а конкретно диарилпентенионы, вызывают наибольший интерес для химиков, поскольку они участвуют в реакциях синтеза большого числа биологически активных веществ различного характера. Всё это говорит о том, что эти соединения обладают достаточно высокой реакционной способностью. Также можно обратить внимание на то, что такие соединения применяются в лечении ВИЧ-инфекциях, опухолей, и многих сердечнососудистых заболеваний. Еще диарилпентенионы используются как катализаторы, также с ионами металлов образуют комплексы. Винацетиленовые кетоны имеют несколько функциональных групп взаимного расположения ениновой пентады, изложенные в следующем виде:



пентен-2-ин-4-он-1 или ВАК-1 (линейно-сопряженный енинон)



пентен-1-ин-4-он-3 или ВАК-3 (кросс-сопряженный енинон)

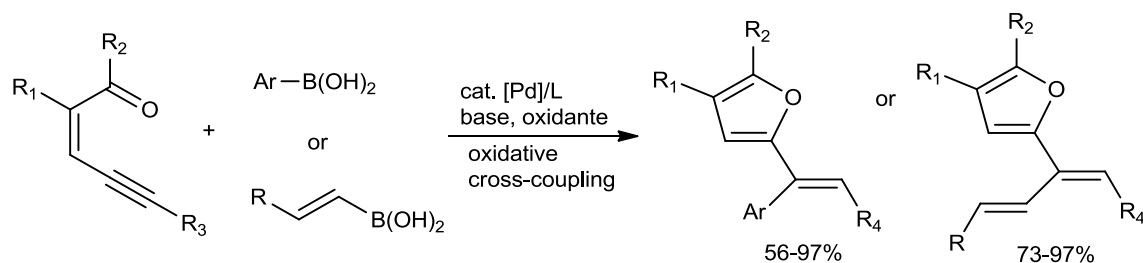


пентен-1-ин-3-он-5 или ВАК-5 (линейно-сопряженный енинон)

По факту, винилацетиленовые кетоны по основности очень близки к халконам, они же являются еще более основными, чем ацетиленовые кетоны. В ряду ВАК-1 < ВАК-5 < ВАК-3 основность уменьшается. ВАК-3 является наиболее изученными, но в то же время линейно-сопряженные ениноны (ВАК-1 и ВАК-5) являются соединениями, представляющие немалый интерес в изучении их строения.

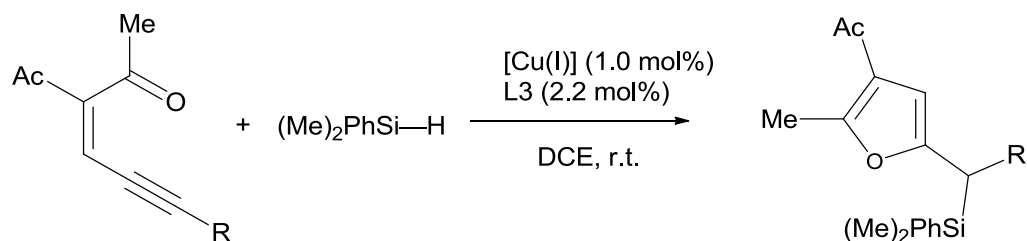
Авторами [1] проводилась окислительная реакция кросс-сочетания винилацетиленовых кетонов, которое катализировалось палладием, с органоборными кислотами. Эта реакция обеспечивала эффективную методологию для синтеза функционализированных производных фуранов, в том числе 2-алкенилфуранов и фуран замещенных 1,3-диаенами. Было предложено введение не устойчивого карбида палладия как ключевой шаг в этом превращении. Особенность в том, что процесс элиминации β -гидрида происходит стереоселективным образом, которое привело к образованию двойных связей с высокой (E)-селективностью. (Схема 1).

Схема 1.



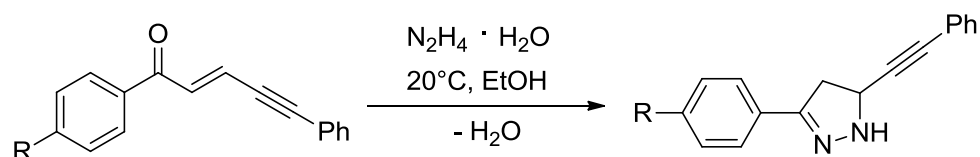
В последние годы винилацетиленовые кетоны применялись в качестве исходных соединений фурилкарбиновых интермедиатов с помощью катализаторов переходных металлов. Авторы [2] были озадачены вопросом, можно ли использовать каталитическую систему Cu(I)-PcL с этим типом карбенов для реакции введения Si-H. Оказалось, что когда винилацетиленовые кетоны обрабатывали силаном в стандартных условиях, то получали 2-фурилметилсиланы с хорошими выходами (Схема 2.)

Схема 2.



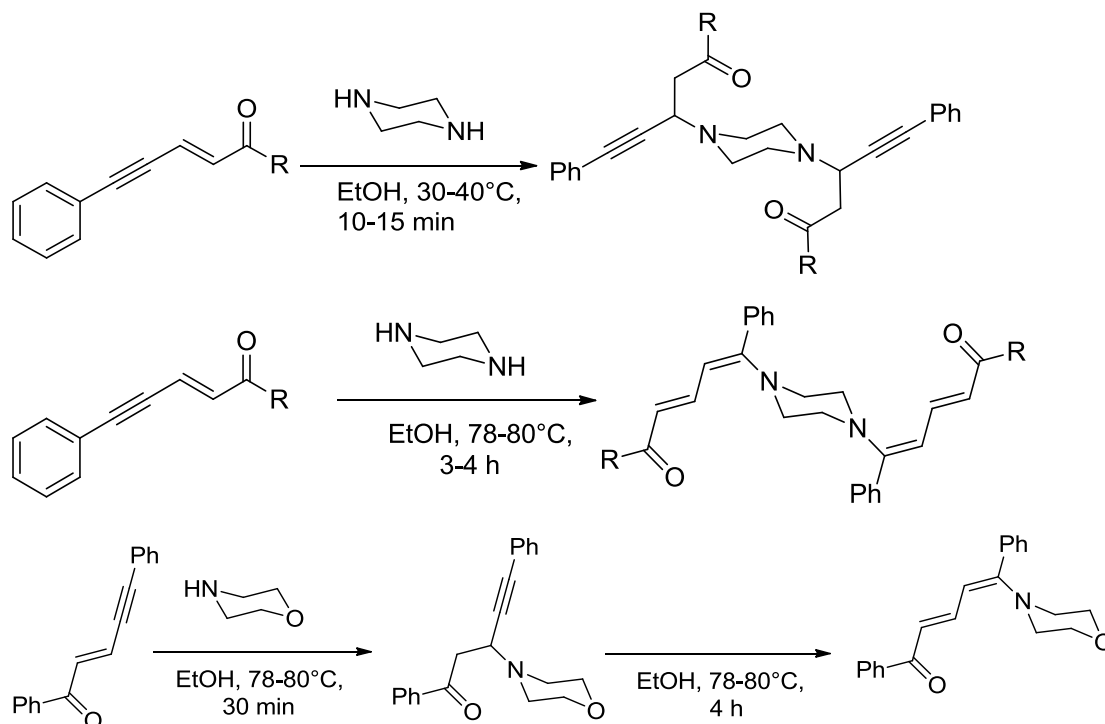
Авторами [3] было обнаружено, что винилацетиленовые кетоны вступают в реакцию с гидразингидратом в этиловом спирте при комнатной температуре с образованием 3-арил-5-(2-фенилэтинил)4,5-дигидро-1Н-пиразолов с выходами до 84% (Схема 3). Причина лёгкому протеканию такой реакции, очевидно, является характерная ориентация енонового фрагмента кетонов. Также было отмечено, что в реакционных смесях не были обнаружены продукты присоединения гидразингидрата по тройной связи.

Схема 3.



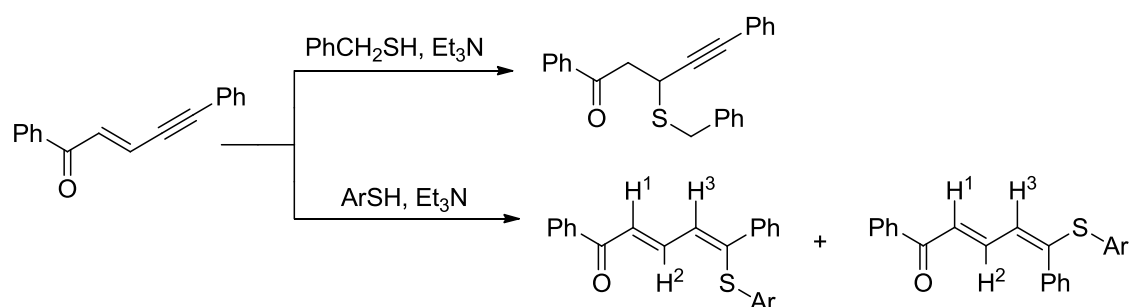
В данной статье [4] авторы проверили реакцию 1,5-дизамещенных (Е)-пент-2-ен-4-ин-1-онов с пиперазином в кипячении в EtOH . Казалось очевидным, что реакция присоединения пойдет по тройной связи винилацетиленовых кетонов. Однако, данная реакция протекала иначе: направленность присоединения пиперазина определялась влиянием заместителя в арильном кольце R исходного винилацетиленового кетона (Схема 4).

Схема 4.



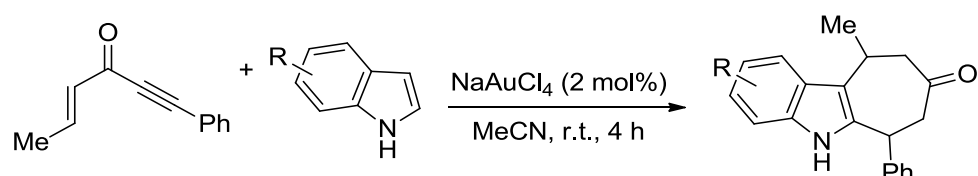
Стоит отметить, что нуклеофильной природой определяется региоселективность нуклеофильного присоединения бензолтиолов и фенилметантиола к винилацетиленовым кетонам в этаноле в присутствии триэтиламина при 0-30 °С. Фенилметантиол присоединяется к двойной связи сопряженных енинонов, в то время как бензолтиолы добавляются к тройной. Продукты присоединения, 1,5-диарил-3-бензилсульфанилпент-4-ин-1-онов и 1,5-диарил-5- (4-арилсульфанил) пента-2,4-диен-1-онов образуются с выходом 43-89% соответственно [5] (Схема 5). Заместители в арильных кольцах субстратов не влияли на направление реакции.

Схема 5.



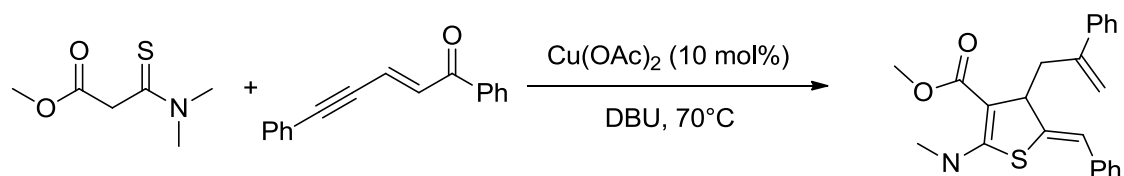
Винилацетиленовые кетоны обладают свойством образовывать трициклические индолы с хорошими выходами. Так в статье [6] описана реакция винилацетиленовых кетонов с индолом, катализируемая 2 молями тетрахлорауратом (III) натрия, в ацетонитриле при комнатной температуре до [6,5,7] -трициклических индолов (Схема 6).

Схема 6.



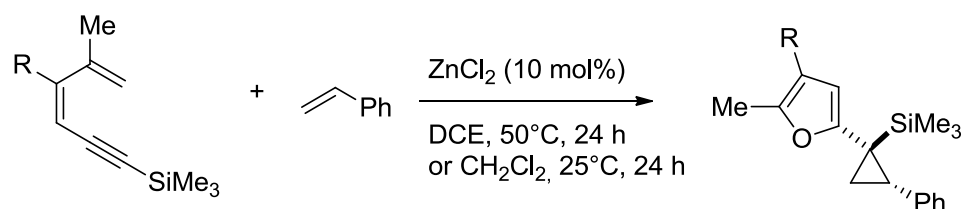
Также из винилацетиленовых кетонов можно получить полностью замещенные дигидротиофены, которые были получены авторами данной статьи [7]. Винилацетиленовый кетон вступал в реакцию, катализируемая медью, с тиамидами при температуре 80°C в DBU растворителе. Такой метод синтеза дает 2,3-дигидротиофены с выходом до 92% в одностадийном процессе. Кроме того, несколько полностью замещенных тиофенов могут быть также синтезированы путем замены заместителей тиамидов (Схема 7).

Схема 7.



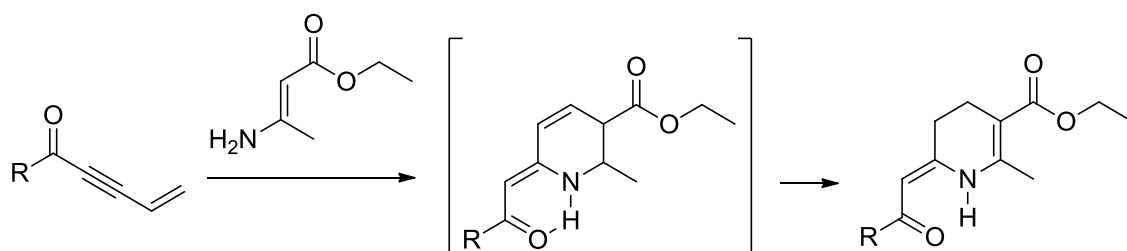
В статье [8] авторы описывают простую методику получения 1-фурил-1- (силил) циклопропанов из винилацетиленовых кетонов, вступающие в реакцию с алкенами. В этой реакции ZnCl_2 служит в качестве катализатора с низкой токсичностью. Такое циклопропанирование происходит с высокими выходами и селективностью (Схема 8).

Схема 8.



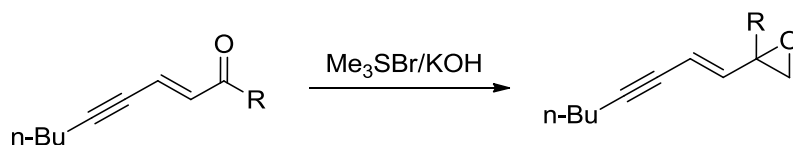
Транс-присоединение этиламинокротоната к винилацетиленовому кетону происходит по тройной связи с формированием интермедиата, которое в дальнейшем образуется в 1,4,5,6-тетрагидропиридин в результате внутримолекулярной циклизации [9] (Схема 9).

Схема 9.



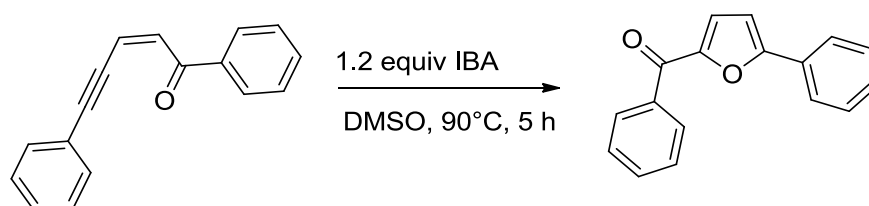
Авторы в своей работе [10] синтезировали ениноксираны путем реакции винилацетиленовых кетонов с бромидом триметилсульфония и основанием (Схема 10).

Схема 10.



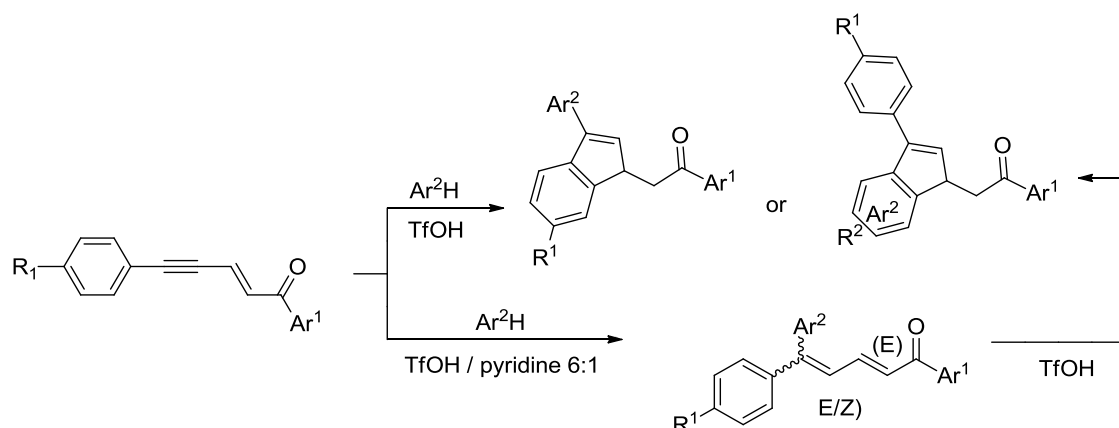
Известно, что винилацетиленовые кетоны образуют производные фурана путем реакции окислительной циклизации их Z-изомеров с выходом 80%. В качестве окислителя использовался ИВА [11] (Схема 11).

Схема 11.



Авторы в своей статье [12] опубликовали суперэлектрофильную активацию в трифтоновой кислоте (TfOH) и в присутствии аренов 1,5-диарил-2-ен-4-ин-1-онов, которые приводят к арилзамещенным инденам путем добавления арена к ацетиленовой связи, за которой следует внутримолекулярная циклизация в тандемном процессе с выходом до 97%. Региомичность образования продукта прогнозируется и контролируется путем изменения ароматических заместителей на исходных материалах, что позволяет получать различные замещенные индены. Использование пиридина в качестве соразтворителя суперкислотного TfOH позволяет контролировать степень тандема трансформации и изолировать арилсопряженные диеноновые промежуточные продукты перед циклизацией с высокой диастереоселективностью E/Z и дает до 95% (Схема 12).

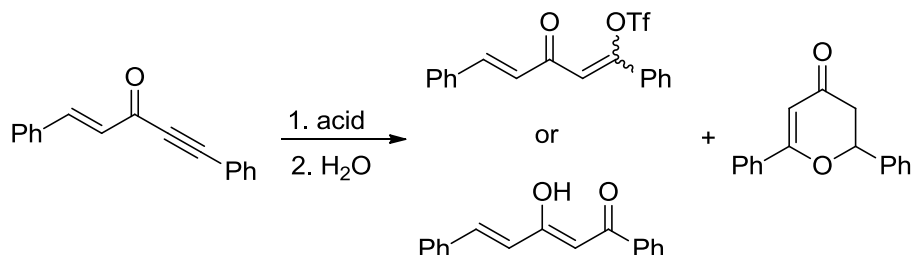
Схема 12.



В статье [13] авторы описывают реакцию трифликовой или серной кислоты с диарилзамещенными кросс-сопряженными енинами путем их присоединения к углерод-углеродной тройной связи с получением соответствующих винилтрифлатов или сульфатов. Виниловые трифлаты стабильны при водной обработке, тогда как винилсульфаты гидролизуются до α , β -ненасыщенных 1,3-дикетонов (существующих в виде сопряженных енольных форм). Большая продолжительность реакции приводят к

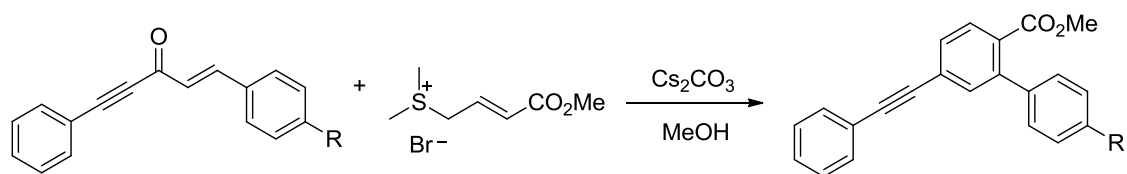
циклизации в дигидропиран-4-онах с выходом до 95% (Схема 13). Протонные формы винилтрифлатов или сульфатов в трифлюороборной и серной кислотах, соответственно, исследуются как реакционноспособные промежуточные продукты с помощью ЯМР-спектроскопии.

Схема 13.



Авторы описали в своей статье [14] реакцию винилацетиленовых кетонов с сульфониевыми солями в присутствии карбоната цезия, что привело к формированию к алкинированным производных эфиров бензойной кислоты с выходом до 40% (Схема 14). До сих пор механизм реакции еще неизвестен, но имеются предположения, что он начинается с депротонирования соли и присоединения образующегося ильида к двойной связи субстрата в β -положение к активирующей группе. Следом идет циклизация и ароматизация с утратой молекул воды и диметилсульфида. Здесь винилацетиленовый кетон играет роль электрофила а ильид в роли нуклеофила.

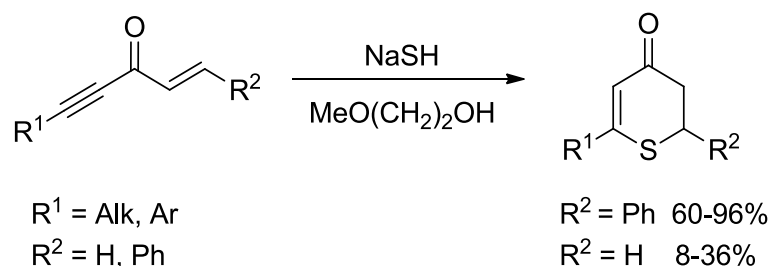
Схема 14.



По Михаэлю была проведена реакция [15] присоединения нуклеофила к винилацетиленовому кетону для получения дигидротиопиранонов с различными заместителями в положении 2 и 6 (Схема 15). Особенность реакции состоит в том, что имеется резкое различие в выходах, если обратить внимание на заместителей. Таким образом, для соединений с замещенными винильными группами дают

относительно высокие выходы 60-96%, в то время как незамещенные 8-36% из-за крайне низкой устойчивости.

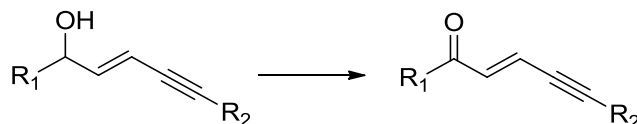
Схема 15.



1.1.2. Синтез винилацетиленовых кетонов.

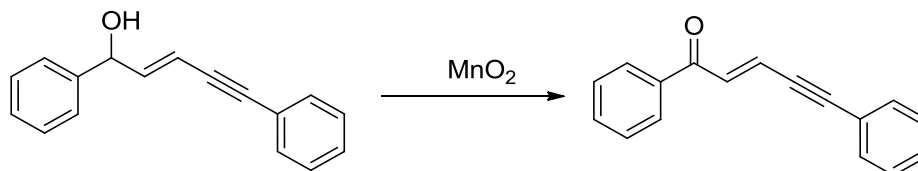
Окислительная реакция соответствующих спиртов является одной из самых популярных методов синтеза винилацетиленовых кетонов (Схема 16).

Схема 16.



Так, например, MnO_2 служит в качестве мягкого и селективного окислителя [16]. Такая реакция синтеза винилацетиленовых кетонов протекает с выходом до 80% (Схема 17).

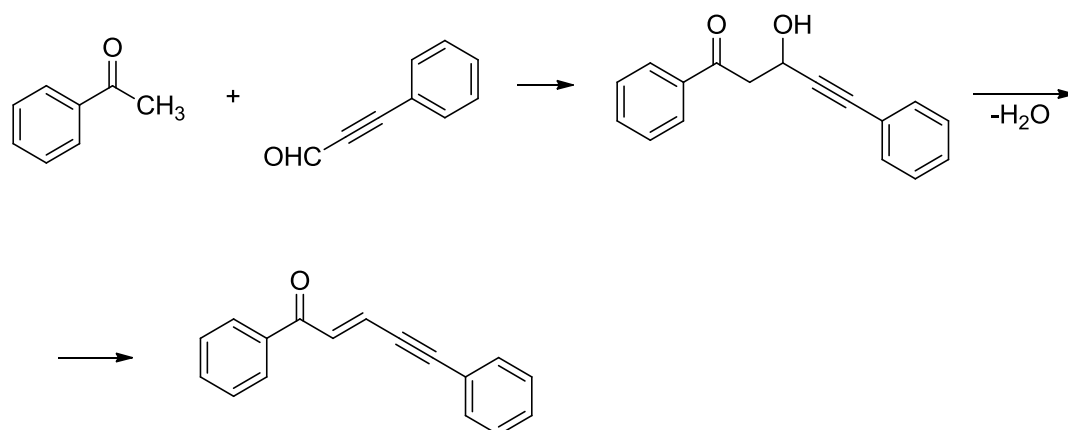
Схема 17.



Также в статье [17] автором было получено кристаллическое соединение с температурой плавления 73°C из щелочной конденсации ацетофенона с фенилпропаргиловым альдегидом. Позднее ИК-спектроскопией было показано, что в такой смеси содержатся такие

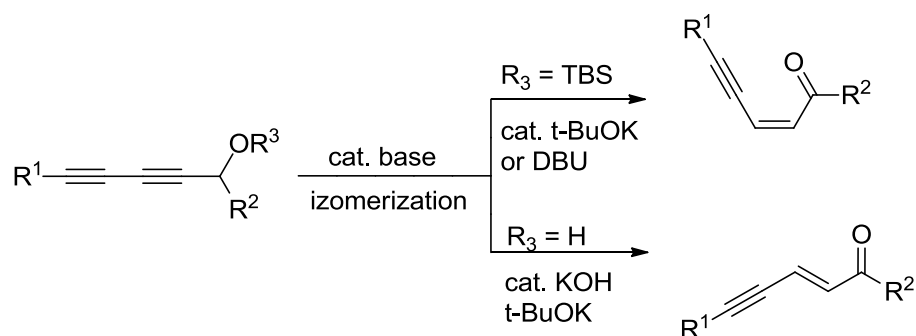
продукты, как является винилацетиленовый кетон и кетоспирт, а именно 1,5-дифенилпентен-2-ин-4-он-1 и 1,5-дифенилпентин-4-ол-3-он-1 соответственно. В качестве катализатора применялся NaHCO_3 в водной среде с образованием альдоля с выходом 73.5%, а в водно-спиртовой среде предпочтительно образуется кетон, имеющий выход 86.6%. В присутствии NaHCO_3 при нагревании в спирте альдоль практически полностью переходит в кетон (Схема 18).

Схема 18.



В статье [18] авторы опубликовали стереоселективный синтез Z- и E-изомеров винилацетиленовых кетонов путем изомеризации сопряженных диацетиленовых эфиров в присутствии катализатора $t\text{-BuOK}$ или DBU (Схема 17).

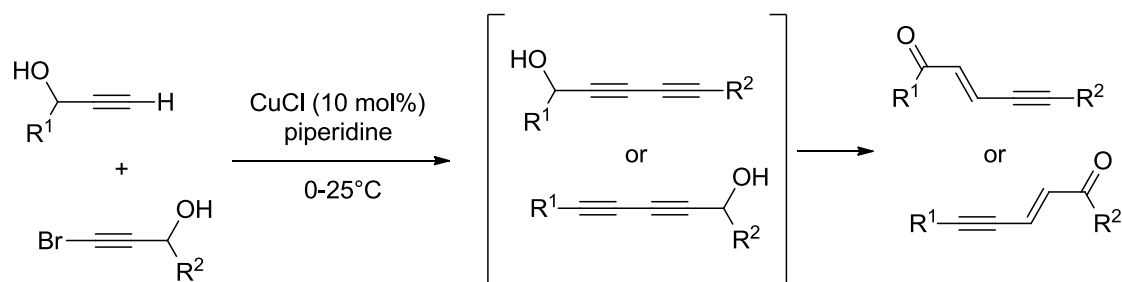
Схема 17.



Для стереоселективного синтеза транс-винилацетиленовых кетонов была разработана мягкая каскадная методология, основанная на модифицированной реакции Кадио-Ходкевича [19] (Схема 18).

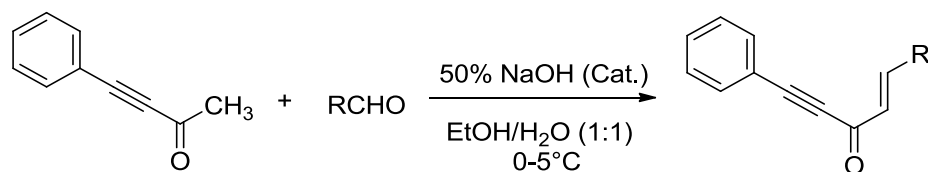
Контрольные эксперименты показали, что только CuCl не играет роли на стадии изомеризации, тогда как комплекс CuCl-пиперидин, образованный во время кросс-сочетания, может иметь эффект повышения скорости такого синтеза.

Схема 18.



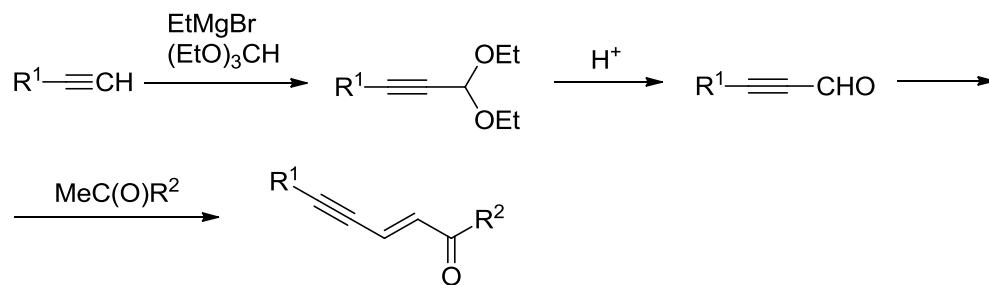
Также была опубликована статья [20] о получении винилацетиленового кетона из инона, а точнее 1-фенилбут-3-ин-2-она. К охлажденному (0-5 °C) раствору 1-фенилбут-3-ин-2-он (1,44 г, 0,01 моль) и альдегида (0,01 моль) в 10-15 мл 50%-ного этанола при энергичном перемешивании 0,5 мл 20% NaOH. После появления кристаллического осадка добавляли еще одну порцию (0,5 мл) щелочного раствора и перемешивается при охлаждении в течение 15-20 мин. Осадок кетона фильтровали и промывали холодным 20% этанолом (Схема 19).

Схема 19.



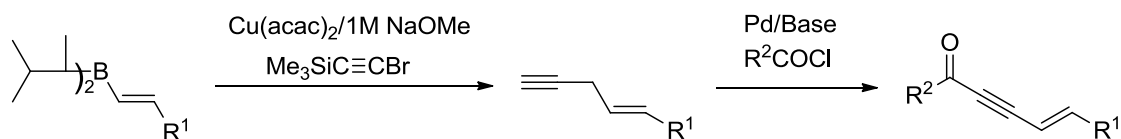
Другим методом получения винилацетиленовых кетонов является конденсация 3-арилпропиналя с арилметилкетонами в присутствии гидроксида натрия в 50% этаноле при 0 °C (реакция Клайзена-Шмидта), которая давала до 89% выхода с (E)-конфигурацией [21] (Схема 20). Конфигурация E двойной связи C=C и цис-конформации енонового фрагмента в продуктах в кристалле и растворе CDCl₃ определяли с помощью рентгеновского анализа и Н ЯМР-спектроскопией.

Схема 20.



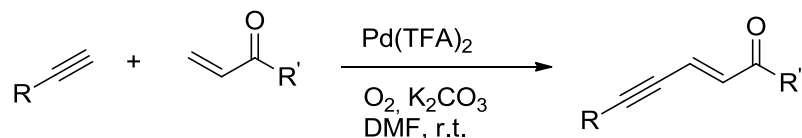
(Триметилсилил)этинилбромид может легко образовываться в винилацетиленовые кетоны с помощью однокомпонентной многокомпонентной реакционной реакции типа Сузуки/Соногашира (Схема 21). Таким образом, трехкомпонентная связь (триметилсилил)-этинилбромида, (Е)-алк-1-енилдисиламилборана и хлорангидридной кислоты достигается в двухстадийной одностадийной процедуре, в которой (Е)-алк-1-енил группа установлена как нуклеофил в атоме sp-sp, присоединенном к атому брома, и ацильная группа установлена в качестве электрофила в другом атоме sp-sp [22].

Схема 21.



Авторами в данной статье [23] был опубликован метод синтеза винилацетиленовых кетонов путем реакции терминальных алкинов с енонами с использованием окислительного палладия в мягких условиях при комнатной температуре (Схема 22). Таким методом синтеза выход винилацетиленовых кетонов может достигать 92%.

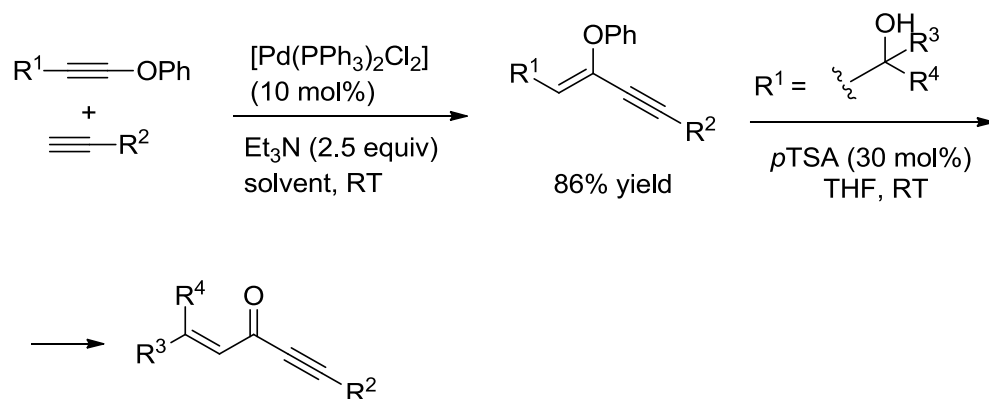
Схема 22.



В своей работе авторы [24] описывают гидрогидроксिलирование феноксиалкинов с высокой регио-, хемо- и стереоселективностью. Катализатор $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ с 2,5 экв. Et_3N может опосредовать реакцию без

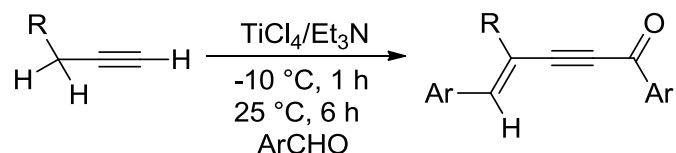
необходимости лиганда или Cu-катализатора для активации концевой алкина. Продукты с аллиловым гидроксильной группой являются удобными исходными веществами для получения енинонов (Схема 23).

Схема 23.



Также авторами в статье [25] описывается получение винилацетиленовых кетонов путем реакции терминальных алкинов с ароматическими альдегидами, которые катализируются $\text{TiCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ (Схема 24). В результате выход продукта составляет до 49%.

Схема 24.



1.2. Высокоэффективная жидкостная хроматография как один из методов анализа.

1.2.1. Значение и роль высокоэффективной жидкостной хроматографии.

С точки зрения развития среди инструментальных методов первое место занимает высокоэффективная жидкостная хроматография. Главным достоинством ВЭЖХ является исследование почти всех видов молекулярных соединений даже без всяких ограничений их физико-химических свойств, например, температура кипения, молекулярная масса и т.д.. На сегодняшний момент ВЭЖХ — это такой инструментальный способ исследования химических соединений, который часто используется в разнообразных областях техники и науки, а именно контрольное

отслеживание за экологией окружающей среды, молекулярная биология, химия, биологическая химия, нефтяная химическая, химическая, фармацевтическая и пищевая промышленности.

В наше время высокоэффективная жидкостная хроматография – это один из самых продуктивных методов разделения и исследования сложных химических соединений. Основоположником такого метода является русский учёный-ботаник М.С. Цвет, который открыл его в 1903 году [26]. М.С. Цвет использовал колонки, заполненные порошком, для разделения растительным пигментов. Пигменты перемещались вдоль колонки при их промывании, разделяясь при этом на кольца различного цвета. Такой способ разделения веществ стал практичным в применении и в дальнейшем М.С. Цветом был назван хроматографией (цветописью). 70-е годы XX века характеризуются огромным прогрессом ВЭЖХ. Скорому продвижению использования ВЭЖХ содействовали освоение и серийный выпуск как отдельных узлов (детекторов, насосов, инжекторов, демпферов), например, и комплектных жидкостных хроматографов. В свою очередь сыграли немаловажную роль разработка теоретических основ, организация выпуска очень чистых растворителей и химикатов для высокоэффективной жидкостной хроматографии. Необходимыми моментами высокоэффективной жидкостной хроматографии оказались организация производства мелкодисперсных сорбентов на базе силикагеля с зернением 3-10 микрон и способность прививать на него химические неподвижные фазы [27].

Для анализа веществ природного условия и экологического состояния наиболее обширно применяют ВЭЖХ в ионообменном адсорбционном и видах.

ВЭЖХ имеет следующие преимущества:

- метод применим для разделения субстратов, которые не обладают летучестью и неустойчивостью при высоких температурах в отличие от

жидкостной хроматографии, в которой при комнатной температуре происходит разделение компонентов;

- большой диапазон молекулярных масс соединений, с которыми возможно проводить исследования: от нескольких единиц вплоть до десятков миллионов;

- мягкие условия для проведения анализа;

- эффективность разделения (до 150 000 т. т. на один метр) по сравнению с достигнутой в газовой хроматографии;

- большая скорость анализа, обычно процесс разделения сложной химической смеси компонентов может проходить всего несколько минут;

- количественный метод имеет высокую точность;

- препаративно в мягких условиях можно выделить чистые вещества из сложной смеси и в дальнейшем изучить их иными физико-химическими способами;

- высокая чувствительность дает возможность измерить микроколичества субстратов в сложных смесях;

- значительно высокая селективность среди других вариантов хроматографии для всех веществ, кроме сильнополярных;

- разделение веществ возможно как в воде, так и в органических растворителях.

В высокоэффективной жидкостной хроматографии наиболее часто используются фотометрические детекторы. Принцип действия таких детекторов основан на использовании закона поглощения света Бугера-Ламберта-Бера. Большая часть органических соединений имеет интенсивные полосы поглощения в интервале длин волн от 200 до 800 нм. Это определяет обширное распространение фотометрических способов детектирования, а также и для анализа лекарственных веществ [28].

Безостановочная регистрация изменения показателя преломления на выходе из колонки элюата в сравнении с чистым элюентом лет в основе функции рефрактометрического детектора [29]. Как правило, показатель

преломления может изменяться пропорционально концентрации исследуемого соединения. Такой детектор считается универсальным и сопоставим почти с любым видом подвижной фазы. Обычно рефрактометрический метод незаменим в таких моментах, когда анализируемые соединения не имеют возможность поглощать электромагнитные излучения в ультрафиолетовой и видимой областях спектра и не могут обладать флуоресценцией и электрохимической активностью.

Основной недостаток рефрактометрического детектора — невысокая чувствительность, которая может стать выше и-за выбора максимально адекватной подвижной фазы, а именно применение элюента, который имеет очень низкий или очень высокий показатель преломления. Также такому детектору необходимо термостатирование с точностью до 0.0001°C . Для градиентного элюирования рефрактометрический детектор не подходит.

Благодаря высокой чувствительности и относительной простоте применяется метод ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием [30] для надежного определения в матрицах сложного состава содержания ряда соединений, которые в свою очередь обладают флуоресценцией или приобретают ее в условиях анализа. С помощью флуориметрического детектора возможно определить такие показатели, как бензапирен и определенные витамины. Данные вещества имеют собственную флуоресценцию и поэтому процесс пробоподготовки становится значительно проще, так как отпадает стадия получения флуоресцирующих производных.

Диодно-матричный детектор обладает видимым диапазоном обычно от 190 до 700 нм и предназначен для регистрации компонентов, которые имеют поглощение в этом интервале [31]. Одновременное получение данных во всем интервале благодаря диодной линейке — отличительная способность данного детектора. Свет, который проходит через образец,

разлагается на спектр, далее весь спектр попадает на линейку фотодиодов, где и фиксируется сигнал. Диодно-матричный детектор позволяет снимать спектр в УФ/Видимом диапазоне, который можно применять для идентификации компонентов.

Самое большое распространение из типа электрохимических детекторов в высокоэффективной жидкостной хроматографии получили амперометрический, а также кондуктометрический детекторы [32]. В ионной хроматографии обычно используется кондуктометрический детектор. Детектирование основано на измерении электропроводности элюата, которая пропорциональна концентрации ионов. Часто применяют подавляющую колонку для подавления фоновой электропроводности. Для детектирования всех веществ, которые имеют способность восстанавливаться или окисляться в диапазоне потенциала, который установлен на рабочем электроде, может подойти амперометрический детектор. К этому рабочему электроду устанавливают постоянный потенциал, а затем определяют предельный диффузионный ток при данном потенциале относительно электрода сравнения. Такой детектор очень чувствителен и селективен. Амперометрический детектор применяется для определения фенолов, гормонов стресса, пестицидов и нитрозоаминов.

В наши дни есть и такие виды детектирования в высокоэффективной жидкостной хроматографии как комбинация ВЭЖХ с масс-спектрометрией для определения органических соединений и с атомно-абсорбционной спектрометрией для исследования соединений [33]. Это дает возможность проводить исследования таких показателей как меламина, аспартам, витамины А, D, и Е, хинин, патулин, 5-оксиметилфурфурол, бензапирен, афлатоксин М1, афлатоксин В1.

Можно сделать следующие выводы по высокоэффективной жидкостной хроматографии:

- ВЭЖХ является одним из самых эффективным способом разделения и анализа сложных смесей.

- Этот метод используется для разделения веществ, которые не обладают летучестью и не устойчивы при высоких температурах.

- Достаточно большой выбор модулей дает возможность гибко решать различного типа аналитических задач, при необходимости быстро менять конфигурацию системы с минимальными расходами.

Неподвижные фазы на основе силикагеля являются модифицированными сорбентами с химически привитыми группами, на поверхности которых по связям $-\text{Si}-\text{C}-$, ковалентно привиты октадецильные группы C_{18} , алкильные группы C_2-C_8 , а также фенильные, алкиламино-, amino-, нитро- и диольные группы.

Октадецильные фазы считаются наиболее распространенными в практике обращенно-фазовой хроматографии [34]. Плотность прививки обычно составляет 1.1-2.3 нм². Также привитые сорбенты делятся по типам модификатора, по концентрации органического модификатора и концентрации остальных силанольных групп после прививки на поверхности силикагеля. 5-20% углерода содержится в сорбентах. Степень покрытия поверхности силикагеля органическим модификатором обычно составляет 10-60%, а в наилучшей возможности степень покрытия иногда достигает 95%. Адсорбционный механизм удерживания всегда сопровождает обращенно-фазовый за счёт присутствия оставшихся силанольных групп. Зачастую дополнительно обрабатывают хлорсиланами для уменьшения количества силанольных групп. Такой тип обработки называется эндкеппинг (end capping). Размер пор S_p модифицированных сорбентов может находиться в диапазоне 150-550 м²/г. Удерживание и селективность сорбентов различаются не очень сильно, не смотря на идентичность модифицирующих групп. Значительные различия в свойствах исходных силикагелей и условий модифицирования может привести к невоспроизводимости.

Сорбенты, основанные на силикагеле, имеют свои недостатки. Чаще всего ими являются ограниченно допускаемый диапазон pH и являются сорбционная активность остаточных силанольных групп.

На таблице 1.1 представлены сорбенты, производители которых выпускают привитые обращенные фазы C_8 и C_{18} имея несколько вариантов с разными плотностями прививки. В обращено-фазовой системе применяются NO_2 - и NH_2 -фазы и их особенность в том, что они связывают полярную группу с поверхностью силикагеля короткими алифатическими мостиками (C_3). В разделении по ОФ механизму полярная группа не принимает участие или может играть второстепенную роль, при этом несколько изменяет селективность для соединений с конкретной химической молекулярной структурой [35].

Таблица 1.1. Сорбенты для ОФ ВЭЖХ

Сорбент	Sp, м ² /г	Диаметр пор, нм	Диаметр частиц, мкм	Форма частиц
Адсорбсил C_8	450	6	5, 10	Нерегулярная
Адсорбсфер C_8	200	8	3, 5, 10	Сферическая
Алтима C_8	-	10	5, 10	Сферическая
АльфаБонд C_8	300	12,5	5, 10	Нерегулярная
Адсорбсфер C_{18}	200	8	3, 5, 10	Сферическая
Алтима C_{18}	-	10	5, 10	Сферическая
Адсорбсил C_{18}	450	6	5,10	Нерегулярная
АльфаБонд C_{18}	300	12,5	10	Нерегулярная
μ-БондопакФенил	300	10	10	Нерегулярная
μ-Бондопак C_{18}	300	10	10	Нерегулярная
Версапак C_8	200	60	10	Нерегулярная
Версапак C_{18}	200	60	10	Нерегулярная
Гиперсил C_8	170	10	3, 5, 10	Сферическая
Гиперсил ОДС	170	10	3, 5, 10	Сферическая

(C ₁₈)				
Зорбакс C ₈	350	7	8	Нерегулярная
Диасфер 130-C ₈	300-330	11	5, 7, 10	Сферическая
Диасфер-130-C _{18T}	300-330	11	5, 7, 10	Сферическая
Лихросорб РП-8	300	10	5, 10	Сферическая
Лихросорб РП-18	300	6	10	Нерегулярная
Луна C ₈	-		5	Сферическая
Луна C ₁₈	-		3,5	Сферическая
Нуклеосил C ₈	300	10	5, 7, 10	Сферическая
Нуклеосил C ₁₈	300	10	3, 5, 7, 10	Сферическая
РоСил C ₁₈	400	8	3, 5, 8	Сферическая
Сепарон C ₁₈	300	10	5, 10	Сферическая
РоСил C ₈	400	8	3, 5, 8	Сферическая
Сепарон C ₈	300	10	5, 10	Сферическая
Силасорб C ₈	300	10	5, 7, 10, 15, 20	Нерегулярная
Сферисорб C ₈	220	8	5, 10	Сферическая
Силасорб C ₁₈	300	10	5, 7, 10, 15, 20	Нерегулярная
ТечСил C ₈	500	6	5, 10	Сферическая
ТечСил C ₁₈	500	6	5, 10	Сферическая
Эконосфер C ₈	200	8	5, 10	Сферическая
Эконосил C ₈	450	6	5, 10	Не регулярная
Эконосфер C ₁₈	200	8	5, 10	Сферическая
Эконосил C ₁₈	450	6	5,10	Нерегулярная

Подвижная фаза, или растворитель, имеет весьма многообразную роль в высокоэффективной жидкостной хроматографии. Вместе с

транспортной функцией подвижная фаза проявляет активное участие в процессе разделения и оказывает значительное влияние на возможности детектирования. Зачастую небольшое изменение состава подвижной фазы может предоставлять такие функции как усовершенствование формы пиков, модификация процесса, способность изменять процесс разделения и индивидуальное разрешение компонентов. Когда одна подвижная фаза заменяется другой, то фактор удерживания изменяется в 103-105 раз. Получается, что при выборе растворителя требуется учесть всю совокупность их химических и физических свойств, их совместимость с определенным способом разделения, влияющие на работу хроматографических исследований.

Существенное снижение затрат времени, принадлежностей на оптимизацию методов разделения и исследований соединений при помощи ВЭЖХ можно достичь, применив новые теоретические разработки и экспертные выводы. Имеет необходимость знать свойства исходной подвижной фазы, закономерности их изменения в зависимости от химического состава неоднородного растворителя и влияние температуры и давления на физико-химические свойства растворителя.

Исходя из этого можно сделать вывод, что подвижные фазы, применяющиеся в высокоэффективной жидкостной хроматографии, для результативного исследования должны обладать определенными свойствами такими как: очень низкая вязкость, чистота растворителя, совместимость с детектором, химическая неактивность, безопасность, простота и хорошая растворимость по отношению к исследуемым соединениям [36]. В некоторых случаях смешиваемость с другими подвижными фазами и возможность извлечения вещества без каких-либо затруднений из элюата является значительным смыслом, а также температура кипения.

Ключевые физические параметры растворителей, часто применяющиеся в высокоэффективной жидкостной хроматографии,

изложены в таблице 1.2, а именно температура кипения, плотность, вязкость, показатель преломления, предел прозрачности в УФ-области спектра, растворимость растворителя в воде и воды в растворителе.

Таблица 1.2. Наиболее часто применяемые подвижные фазы.

Подвижная фаза	$T_{\text{кип}}, ^\circ\text{C}$	ρ при 25°C ,	n_D^{25}	$\eta \cdot 10^3$, (Па·с) при 25°C	Предел УФ, нм	Растворимость (%) при 20°C	
						В воде	Воды
Ацетон	56.24	0.7845	1.3560	0.304	330		∞
Ацетонитрил	81.6	0.7767	1.3416	0.341	195	∞	∞
Бензол	80.1	0.8737	1.4979	0.603	280	0.18	0.05
Вода	100	0.9971	1.3325	0.894	190	∞	∞
Гексан	68.7	0.6548	1.3723	0.299	195	0.014	0.01
Метанол	64.5	0.7868	1.3265	0.5445	205	∞	∞
Тетрахлорметан	76.8	1.5844	1.4574	0.905	265	0.08	0.01
Хлороформ	61.2	1.4799	1.4429	0.540	245	0.8	0.07
Циклогексан	80.7	0.7739	1.4235	0.898	210	0.01	0.01
Этанол	78.3	0.7850	1.3594	1.078	205	∞	∞

1.2.2. Идентификация и количественное определение методом ВЭЖХ

Хроматограмма представляет собой наглядное изображение информации о составе смеси или веществ на выходе из в планарной хроматографической системы.

Хроматографический пик – это участок хроматограммы, который соответствует выходу исследуемого компонента из колонки.

Время удерживания вещества, t_R – это время пребывания исследуемого соединения в хроматографе. В практике время удерживания определяется от момента ввода пробы компонента в хроматограф до момента регистрации максимума сигнала детектора.

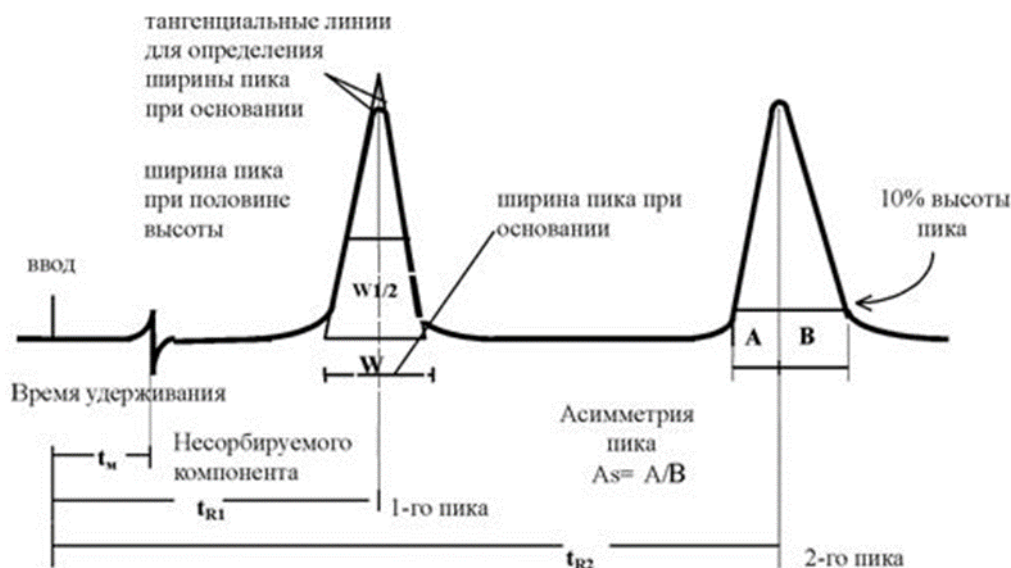


Рис. 1.1 Хроматограмма вещества и ее характеристики.

Идентификацию соединения определяется по значению времени его удерживания в колонке обращено-фазового сорбента. Для исследования количественного состава применяют уравнения градуировочных графиков, соответственно исходя из их площади пика.

Фазовое соотношение – важная характеристика системы, позволяющая иметь связь хроматографического процесса со статистическим процессом распределения, и далее с термодинамическими параметрами [37]:

$$\varphi = \frac{V_s}{V_n} \quad (1.1)$$

где V_n – свободный объем колонки, V_s – объем сорбента в колонке. Свободный объем – это часть объема системы, которая находится в пределах колонки. Величина которая противоположна свободному объему системы называется объемом сорбента [38].

Временем пребывания исследуемого компонента в хроматографе является время удерживания вещества t_R . В практике его определяют от момента ввода пробы компонента в хроматограф до момента регистрации максимального сигнала детектора.

Временем пребывания несорбируемого соединения в хроматографе

называют мертвым временем t_0 . Практически мертвое время определяется от момента ввода пробы несорбируемого вещества в хроматограф до момента регистрации максимума сигнала детектора.

Исходя из этих понятий и используя полученные значения рассчитывают важный хроматографический параметр как коэффициент емкости вещества i :

$$k = \frac{t_{Ri} - t_0}{t_0} \quad (1.2)$$

Рассчитывая такой хроматографический параметр можно подобрать оптимальные условия удерживания компонента в колонке.

Селективность колонки является важной оценкой в выполнении разделения хроматографическим методом. Селективность колонки α рассчитывается отношением приведенных времен удерживания двух пиков по представленному уравнению:

$$\alpha = \frac{t_{R2} - t_0}{t_{R1} - t_0} \quad (1.3)$$

Селективностью называется способность хроматографической системы к разделению двух компонентов. Если у двух компонентов одинаковые значения t_R , то изменение параметров в хроматографической системе, таких как расход элюента или изменение геометрии колонки, не создаст хорошее разделение определенной пары компонентов.

Характерные действия количественного анализа основано на непосредственной связи высоты пика или ее площади (т.е. сигнала детектора) с некоторой функциональной массой m , которая была пройдена через ячейку детектора:

$$S = f \cdot (m) \quad (1.4)$$

Но стоит отметить, что такие параметры функции не имеют сведений ни для какого-либо детектора и самого исследуемого вещества, следовательно, первым этапом количественного анализа является калибровка, значит установление параметров уравнения (1.1) и

установление вида, которые отвечают условиям анализа, сорбату, детектору. Условия анализа должны подбираться в максимально заданном диапазоне, при этом сохранялась линейная зависимость. Обычно определяют не площади пиков, а их высота, благодаря чему получают более точные результаты. Это непосредственно связано с работой современных хроматографов и наличием качественных колонок.

Имеются 3 основных способов количественной обработки хроматограмм. Такими являются: метод внутренней нормализации, метод внутреннего стандарта и метод абсолютной калибровки. В хроматографии самым распространённым методом количественных измерений является, так называемый, метод градуировки. Его смысл заключается в том, что по результатам имеющихся всех измерений с точными концентрациями строят градуировочный график, по которому определяют концентрации исходных компонентов. Если график имеет вид линейной зависимости, то все результаты анализа можно провести с применением поправочного коэффициента. Для того чтобы рассчитать такой коэффициент, нужно определить площади пиков с разным содержанием данного соединения i .

$$k_i = \frac{\omega_i \cdot q}{S \cdot 100} \quad (1.5)$$

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

Далее для полученных коэффициентов значения усредняются, проводится анализ всей исследуемой пробы и в конечном итоге рассчитывается результат по следующей формуле:

$$\omega_i = \frac{k_i \cdot S \cdot 100}{q} \quad (1.6)$$

Высота пика H служит мерой количества хроматографической колонки, эквивалентная теоретической тарелке ВЭТТ. Из хроматограммы рассчитывается количество теоретических тарелок N , рассчитываемая следующим образом [39]:

$$N = 16 \cdot \left(\frac{t_R}{W}\right)^2 \quad (1.7)$$

Площадь пика и время удерживания являются одним из главных параметров самого пика. По времени удерживания в определенных условиях ведут идентификацию соединения, или так называемый качественный анализ. После того, как соединение идентифицировано, применяется количественный анализ, имея уже рассчитанную площадь пика [39].

Высокоэффективная жидкостная хроматография обеспечивает быстрое, чувствительное и воспроизводимое средство разделения и количественного определения одновременно различных серосодержащих аминокислот и связанных с ними производных. Метод ВЭЖХ, описанный в этой статье [40], модифицирован и основан на исходном образовании S-карбоксиметилпроизводных свободных тиолов с последующим превращением свободных аминогрупп в производные 2,4-динитрофенила (ДНФ). После дериватизации уровни наномолей отдельных серосодержащих аминокислот измеряют с помощью УФ-детектирования при 365 нм после разделения с помощью обращенно-фазовой ионообменной ВЭЖХ. Из-за универсальности этого метода ВЭЖХ обсуждаются биологическая подготовка образца, а также процедуры дериватизации и ВЭЖХ. Производные кислых аминокислот ДНФ (включая тиолсодержащие соединения) разделяют на 3-аминопропильной колонке с помощью обращенно-фазовой ионообменной ВЭЖХ. В подвижной фазе метанол используют для быстрого элюирования избытка 2,4-динитрофенола и производных ДНФ основных и нейтральных аминокислот. Уксусная кислота присутствует в подвижной фазе для поддержания аминогрупп связанной фазы в протонированной форме. Путем увеличения концентрации ацетата натрия в подвижной фазе происходит селективное элюирование кислотных производных ДНФ. Элюированные производные ДНФ измеряют детектированием при длине

волны равное 365 нм.

В статье [41] высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой разделяли дансил и дабсильные аминокислоты на короткой колонке (4,6×50 мм), заполненной 3 мкм ODS-частицами, с использованием градиента, образованного из ацетона и 10 мМ натрий-фосфатного буфера, pH 6,5 или 7,0. Световая абсорбция производных использовалась для обнаружения, дающего чувствительность менее 50 пмоль для производного дансила или 10 пмоль для производного дабсила. Эта система была применима к аминокислотным анализам, аминоконцевым анализам и карбоксилоконцевым анализам с менее 1 нмоль пептидов.

Авторы в своей статье [42] описывают стереоселективное разделение и анализ элементов шести классов хиральных пестицидов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, чтобы устранить их энантиомеры, которые имеются в окружающей среде. Наши результаты для разрешения такой проблемы показали, что хиральная ВЭЖХ очень эффективна для приготовления и отделения пестицидов от энантиомеров, исследуя их энантиоселективное поведение в окружающей среде и различных токсичных испытаниях.

Для анализа фенольных соединений в статье [43] была описана разработка двух новых хроматографических методов, основанных на использовании колонок суб-2-микронных частиц. Система ВЭЖХ была оборудована аналитической колонкой на основе силикагеля C₁₈ (50 мм × 4,6 мм, 1,8 мкм) и системой ультрапроизводительной жидкостной хроматографией с аналитической колонкой с молекулярным анализом на основе этилена (100 мм × 2,1 мм, 1,7 мкм). Всего 34 фенольных вещества были разделены на группы фенольных кислот, флавоноидов, катехинов и кумаринов и были последовательно проанализированы с использованием разных градиентных методов. Для каждого метода градиента на 10 повторных инъекций были определены средние значения коэффициента асимметрии, разрешения, площади пика и эквивалента высоты

теоретической тарелки.

В этом исследовании [44] девять хиральных триазольных фунгицидов получили хорошее разделение на колонках Lux Cellulose-1 на обращенно-фазовой ВЭЖХ. Исследовано влияние температуры колонки на разделение, были получены хорошие линейные диаграммы Хоффа для всех фунгицидов, кроме пенконазола, в диапазоне 5-40 °С, а термодинамические параметры показали, что более низкая температура благоприятна для разрешения большинства триазольных фунгицидов. Обнаружение оптического вращения показало, что порядок элюции всех девяти фунгицидов не изменялся с различными подвижными фазами, температурой колонки и частицами колонны. Энантиосепарационная способность 3-лм колонны была относительно ниже, чем у 5-лм колонны, но они удовлетворяли для энантиоселективный анализ и, следовательно, могут сократить время разделения, улучшить эффективность анализа и уменьшить потребление подвижной фазы. В то же время 3-лм колонка с более низкой скоростью потока на ОФ-ВЭЖХ может легче сочетаться с масс-спектрометрией и поэтому может установить более чувствительный и эффективный аналитический метод для изучения энантиоселективного поведения триазольных фунгицидов в окружающей среде и экосистеме.

В работе статьи [45] представлен метод высокоэффективной жидкостной хроматографии для разделения структурных изомеров короткоцепочечных альдегидов с их гидразонами. Некоторые альдегиды недоступны в качестве эталонных соединений, поэтому приводятся пути синтеза этих гидроксиальдегидов и их производных динитрофенилгидразона. Указанный способ имеет ограничение обнаружения 2,4-16,1 г/л для гидразонов и показывает хорошую линейность и воспроизводимость для различных тестируемых альдегидов.

В статье [46] описано применение сорбента на основе металлоорганического соединения MIL-53 (Fe) для обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии позиционных изомеров. В

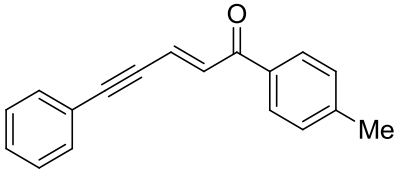
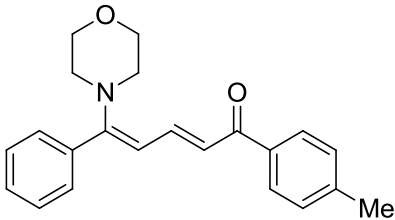
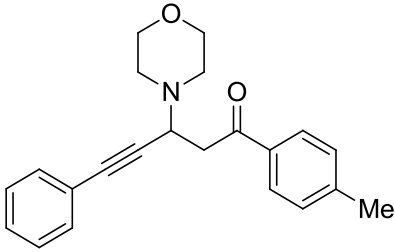
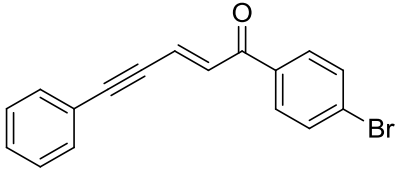
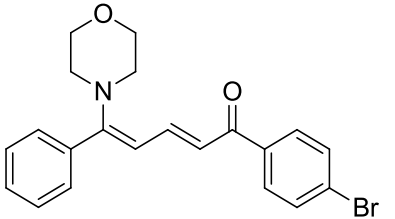
оптимизированных условиях исходный уровень разделения изомеров ксилола, дихлорбензола, хлортолуола и нитроанилина был достигнут на колонке MIL-53 (Fe) в течение малого промежутка времени. ВЭЖХ позиционных изомеров контролировали с помощью изменения свободной энергии Гиббса (ΔG). Результаты показали, что колонка MIL-53 (Fe) показал производительность лучше по сравнению с колонками MIL-53 (Al, Cr). Кроме того, насадочная колонна MIL-53 (Fe) также давала эффективную ВЭЖХ соединений алкилбензола и нафталина, анилина и полициклических ароматических углеводородов (ПАУ). Эти успешные применения предполагают потенциал MIL-53 (Fe) в качестве новой неподвижной фазы для эффективного разделения ОФ ВЭЖХ.

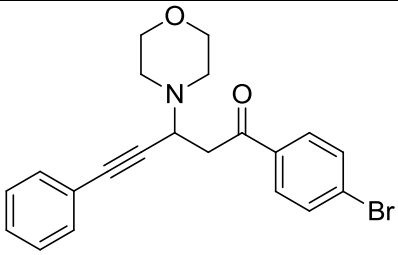
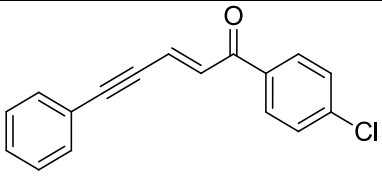
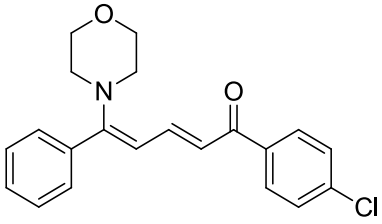
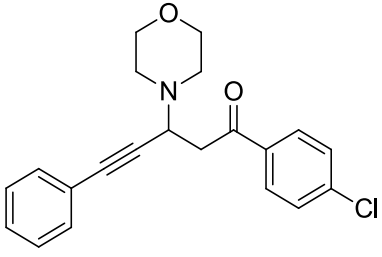
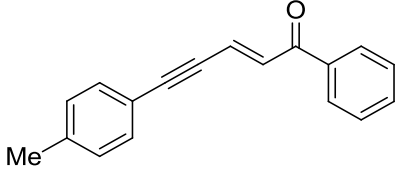
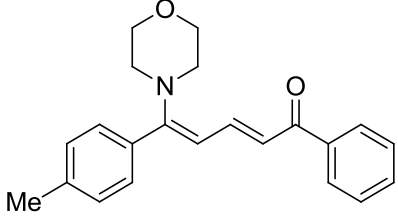
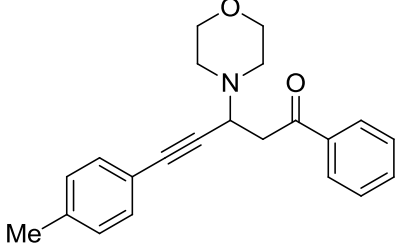
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Объекты исследования.

В настоящей работе объектами исследования послужили винилацетиленовые кетоны с различными заместителями и их производные, синтезированные на кафедре «Химия, химические процессы и технологии» Тольяттинского государственного университета. В таблице 2.1 изложены структурные формулы и названия исследуемых веществ.

Таблица 2.1. Объекты исследования

Структурная формула	Название
	5-фенил-1-(4-толил)-пент-2-ен-4-ин-1-он
	5-морфолинил-5-фенил-1-(4-толил)пента-2,4-диен-1-он
	3-морфолинил-5-фенил-1-(4-толил)пент-4-ин-1-он
	5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он
	5-морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)пента-2,4-диен-1-он

	3-морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-4-ин-1-он
	5-фенил-1-(4-хлорфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он
	5-морфолинил-5-фенил-1-(4-хлорфенил)пента-2,4-диен-1-он
	3-морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-4-ин-1-он
	5-(4-толил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он
	5-морфолинил-5-(4-толил)-1-фенилпента-2,4-диен-1-он
	3-морфолинил-5-(4-толил)-1-фенилпент-4-ин-1-он

2.2. Реагенты и оборудование

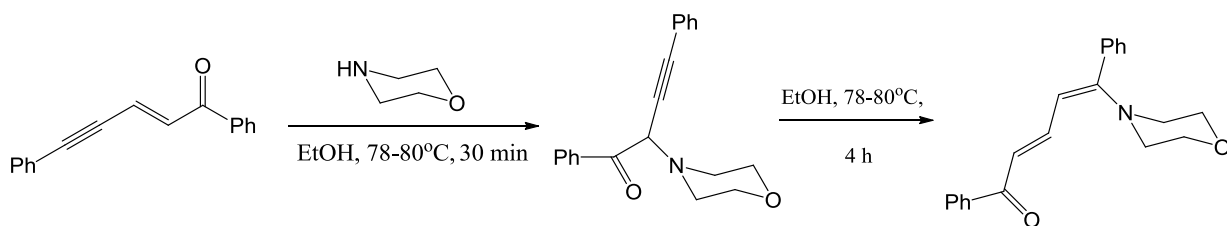
1. Жидкостный хроматограф «Aglient 1220»
2. Колонка ZORBAX EclipsePlus C18
3. Хроматографический шприц «Aglient 1220»
4. Аналитические весы
5. Ультразвуковая ванна «Сапфир»
6. Дистиллированная вода
7. 5-фенил-1-(пара-толил)пент-2-ен-4-ин-1-он
8. 5-морфолинил-5-фенил-1-(4-толил)пента-2,4-диен-1-он
9. 3-морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-4-ин-1-он
10. 5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он
11. 3-морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-4-ин-1-он
12. 5-морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)пента-2,4-диен-1-он
13. 5-фенил-1-(4-хлорфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он
14. 5-(4-толил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он
15. Морфолин (MfH)
16. Этиловый спирт ч.д.а.
17. Бензол ч.д.а.
18. Метанол для ВЭЖХ
19. Спектрофотометр Unico 2800

2.3. Методика синтеза 5-фенил-1-(4-толил)пент-2-ен-4-ин-1-он, 5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он, 5-фенил-1-(4-хлор-фенил)пент-2-ен-4-ин-1-он и 5-(4-толил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он с морфолином.

Соединения 5-морфолинил-5-фенил-1-(4-толил)пента-2,4-диен-1-он, 3-морфолинил-5-фенил-1-(4-толил)пент-4-ин-1-он, 5-морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)пента-2,4-диен-1-он, 3-морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-4-ин-1-он, 5-морфолинил-5-фенил-1-(4-хлор-фенил)пента-2,4-диен-1-он, 3-морфолинил-5-фенил-1-(4-хлорфенил)-пент-4-ин-1-он, 5-морфолинил-5-(4-толил)-1-фенилпента-2,4-диен-1-он и 3-морфолинил-5-(4-

толил)-1-фенилпент-4-ин-1-он были получены по методике, разработанная ранее рассуждаемой работы [4], которая представлена на схеме 25.

Схема 25.



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. Элюентом являлась система метиловый спирт : вода в соотношении 75:25, который был подобран после серии некоторых экспериментов, показавшие, что элюент ацетонитрил : вода не удовлетворяет результатами разделения кинетически и термодинамически контролируемых продуктов.

В пенициллиновых флаконах взвешивали 5-фенил-1-(4-толил)пент-2-ен-4-ин-1-он, 5-морфолинил-5-фенил-1-(4-толил)пента-2,4-диен-1-он, 3-морфолинил-5-фенил-1-(4-толил)пент-4-ин-1-он, 5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он, 5-морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)-пента-2,4-диен-1-он и 3-морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-4-ин-1-он в определенных соотношениях для построения градуировочных графиков, чтобы определить концентрации 5-фенил-1-(4-толил)пент-2-ен-4-ин-1-она, 5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-2-ен-4-ин-1-она и синтезируемых продуктов в реакционной смеси.

На таблицах 2.2-2.7 представлены соотношения исследуемых соединений.

Таблица 2.2. Соотношение №1 (1:2:2)

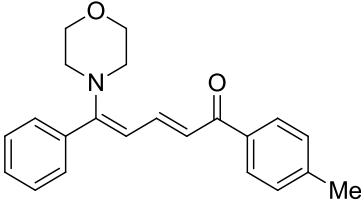
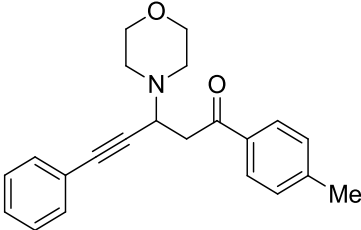
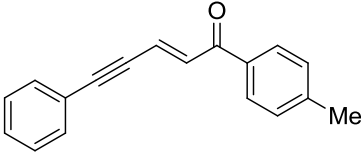
Соединение	Масса, г	Количество вещества, моль
	0,00666	$2 \cdot 10^{-5}$
	0,01332	$2 \cdot 10^{-5}$
	0,00992	$4 \cdot 10^{-5}$

Таблица 2.3 Соотношение №2 (2:1:2)

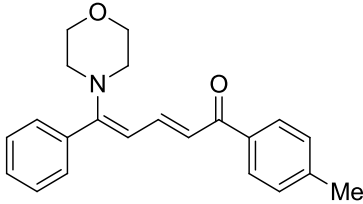
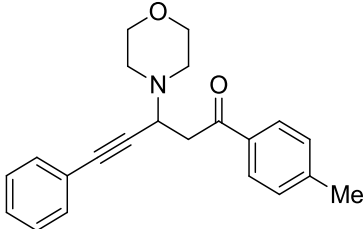
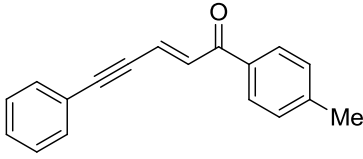
Соединение	Масса, г	Количество вещества, моль
	0,01332	$4 \cdot 10^{-5}$
	0,00666	$2 \cdot 10^{-5}$
	0,01984	$8 \cdot 10^{-5}$

Таблица 2.4 Соотношение №3 (2:2:1)

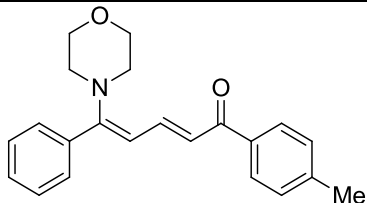
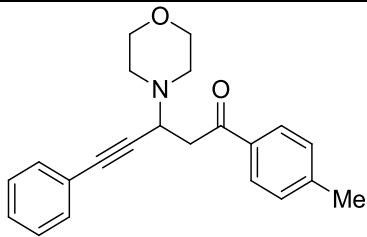
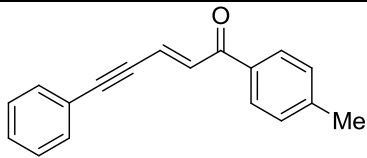
Соединение	Масса, г	Количество вещества, моль
	0,02664	$8 \cdot 10^{-5}$
	0,02664	$8 \cdot 10^{-5}$
	0,00496	$2 \cdot 10^{-5}$

Таблица 2.5 Соотношение №1 (1:2:2)

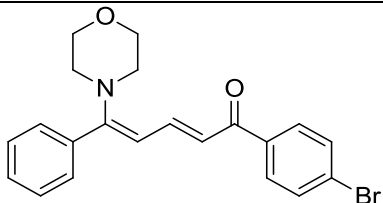
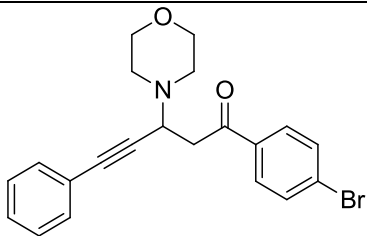
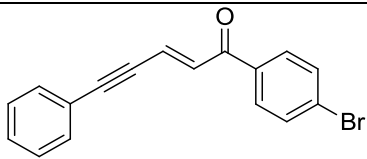
Соединение	Масса, г	Количество вещества, моль
	0,00796	$2 \cdot 10^{-5}$
	0,01592	$4 \cdot 10^{-5}$
	0,01244	$4 \cdot 10^{-5}$

Таблица 2.6 Соотношение №2 (2:1:2)

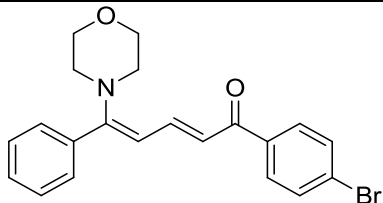
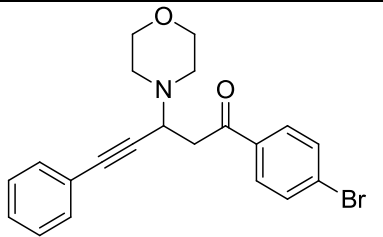
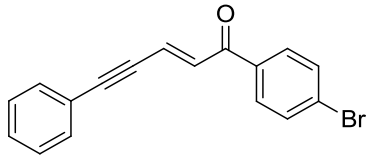
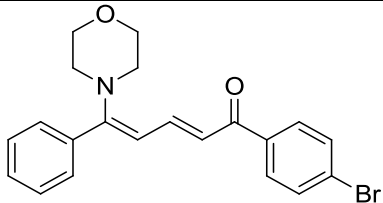
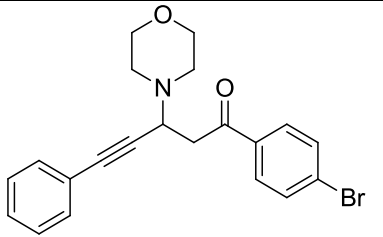
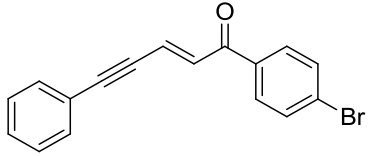
Соединение	Масса, г	Количество вещества, моль
	0,01592	$4 \cdot 10^{-5}$
	0,00796	$2 \cdot 10^{-5}$
	0,01244	$4 \cdot 10^{-5}$

Таблица 2.7 Соотношение №3 (2:2:1)

Соединение	Масса, г	Количество вещества, моль
	0,01592	$4 \cdot 10^{-5}$
	0,01592	$4 \cdot 10^{-5}$
	0,00622	$2 \cdot 10^{-5}$

Каждую навеску растворяли в 10 мл метанола, из 10 мл раствора брали 50 мкл и растворяли в 5 и 1 мл метанола. Все концентрации каждого соотношения вводили в хроматограф. По данным измерения исследуемых образцов в программе Excel строили градуировочный график зависимости площади хроматографических пиков от концентраций.

2.4.2. Исследование методом ВЭЖХ в контроле реакции синтеза 5-фенил-1-(4-толил)пент-2-ен-4-ин-1-она, 5-фенил-1-(4-бромфенил)-пент-2-ен-4-ин-1-она, 5-фенил-1-(4-хлорфенил)пент-2-ен-4-ин-1-она и 5-(4-толил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она с морфолином

Данное исследование проводили на хроматографе Agilent 1220 методом ВЭЖХ. В качестве элюента использовали раствор метанол-вода в соотношении 75:25. Расход элюента 1 мл/мин, длина волны 280 нм. Колонка ZORBAX EclipsePlus C₁₈.

Приготавливали смесь из морфолина, 5-фенил-1-(4-толил)пент-2-ен-4-ин-1-она и этилового спирта, который использовался в качестве растворителя. Для этого взвесили 1 каплю морфолина в круглодонной колбе масса которой составляла 0,0189 г ($2,1 \cdot 10^{-4}$ моль) и на часовом стекле 0,052 г 5-фенил-1-(4-толил)пент-2-ен-4-ин-1-она ($2,1 \cdot 10^{-4}$ моль). Поместили 5-фенил-1-(4-толил)пент-2-ен-4-ин-1-он и 2 мл этилового спирта в круглодонную колбу, в которой был взвешен морфолин и термостатировали в течении 3 часов при температуре 50 °С. Каждый час из реакционной смеси отбирали 50 мкл, разбавляли в пенициллиновом флаконе до 1 мл и быстро вводили в хроматограф по 3 раза.

Приготавливали смесь из морфолина, 5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-2-ен-4-ин-1-она и этилового спирта, который использовался в качестве растворителя. Для этого взвесили 1 каплю морфолина в круглодонной колбе масса которой составляла 0,0183 г ($2,1 \cdot 10^{-4}$ моль) и на часовом стекле 0,0653 г 5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-2-ен-4-ин-1-она ($2,1 \cdot 10^{-4}$

моль). 5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он и 2 мл этилового спирта в круглодонную колбу, в которой был взвешен морфолин и термостатировали в течении 3 часов при температуре 50 °С. Каждый час из реакционной смеси отбирали 50 мкл, разбавляли в пенициллиновом флаконе до 1 мл и быстро вводили в хроматограф по 3 раза.

Приготавливали смесь из морфолина, 5-фенил-1-(4-хлорфенил)пент-2-ен-4-ин-1-она, бензола (внутреннего стандарта) и этилового спирта, который использовался в качестве растворителя. Для этого взвесили 1 каплю морфолина в круглодонной колбе масса которой составляла 0,0175 г ($2 \cdot 10^{-4}$ моль), 1 каплю бензола с массой 0,0156 г и на часовом стекле 0,0533 г, 5-фенил-1-(4-хлорфенил)пент-2-ен-4-ин-1-она ($2 \cdot 10^{-4}$ моль). Поместили 5-фенил-1-(4-хлорфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он, бензол и 2 мл этилового спирта в круглодонную колбу, в которой был взвешен морфолин и термостатировали в течении 3 часов при температуре 50 °С. Каждый час из реакционной смеси отбирали 50 мкл, разбавляли в пенициллиновом флаконе до 5 мл и быстро вводили в хроматограф по 3 раза.

Приготавливали смесь из морфолина, 5-(4-толил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он, бензола (внутреннего стандарта) и этилового спирта, который использовался в качестве растворителя. Для этого взвесили 1 каплю морфолина в круглодонной колбе масса которой составляла 0,0196 г ($2,2 \cdot 10^{-4}$ моль), 4 капли бензола с массой 0,039 г и на часовом стекле 0,0545 г, 5-(4-толил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он ($2,2 \cdot 10^{-4}$ моль). Поместили 5-(4-толил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он, бензол и 2 мл этилового спирта в круглодонную колбу, в которой был взвешен морфолин и термостатировали в течении 3 часов при температуре 50 °С. Каждый час из реакционной смеси отбирали 50 мкл, разбавляли в пенициллиновом флаконе до 5 мл и быстро вводили в хроматограф по 3 раза.

Концентрации 5-фенил-1-(4-толил)пент-2-ен-4-ин-1-она, 5-морфолин-5-фенил-1-(4-толил)пента-2,4-диен-1-она, 3-морфолинил-5-фенил-1-(4-толил)пент-4-ин-1-она, 5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-2-ен-4-ин-1-она, 5-

морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)пента-2,4-диен-1-она и 3-морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-4-ин-1-она рассчитывали по уравнению градуировочных графиков.

Концентрации 5-фенил-1-(4-хлорфенил)пент-2-ен-4-ин-1-она, 5-морфолинил-5-фенил-1-(4-хлорфенил)пента-2,4-диен-1-она, 3-морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-4-ин-1-она, 5-(пара-толил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она и 5-морфолинил-5-(4-толил)-1-фенилпента-2,4-диен-1-он по формуле:

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

Где $Q_{ст}$ – площадь пика стандарта, Q_i – площадь пика исследуемого вещества, C_i – концентрация исследуемого вещества, $C_{ст}$ – концентрация стандарта.

Степень превращения была рассчитана по формуле (2.2):

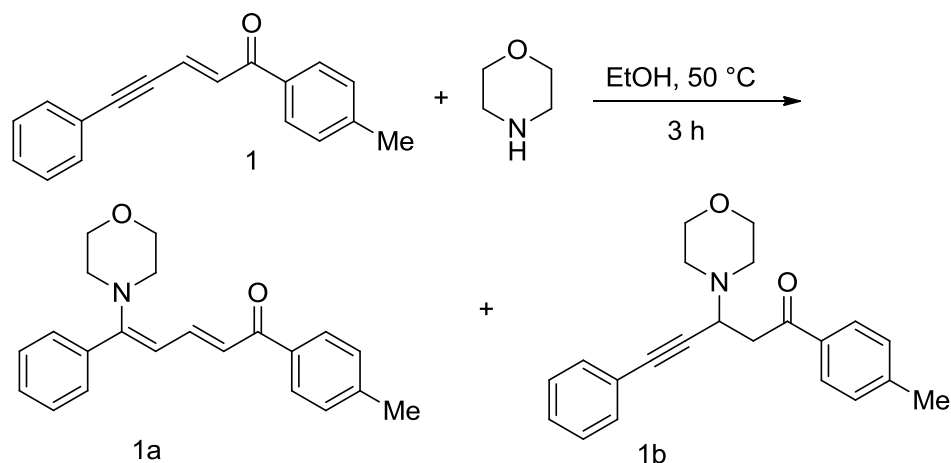
$$n_{превр} = \frac{C_{исх} - C_{\tau}}{C_{исх}} \cdot 100\% \quad (2.2)$$

Где $n_{превр}$ – степень превращения, $C_{исх}$ – исходная концентрация, C_{τ} – концентрация в текущий момент времени.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

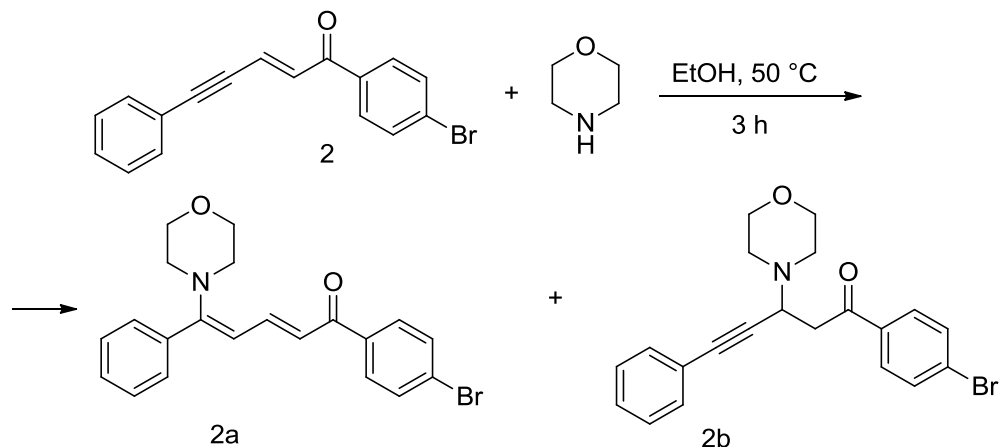
Ранее уже обсуждалось, что реакция присоединения морфолина к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам идет по 4,5- и 2,3-присоединениям. В нашем исследовании морфолин (MfH) вступает в реакцию с винилацетиленовыми кетонами имеющий различной природы заместители. В результате реакции винилацетиленовых кетонов с различными заместителями образуются их кинетически контролируемые продукты. Постепенно образовавшиеся кинетические продукты переходят в термодинамические. На схемах представлены реакции взаимодействия винилацетиленовых кетонов, имеющие различные заместители, с морфолином (Схема 26, Схема 27, Схема 28, Схема 29).

Схема 26. Реакция присоединения морфолина к 5-фенил-1-(пара-толил)пент-2-ен-4-ин-1-ону (1) с образованием 5-морфолинил-5-фенил-1-(пара-толил)пента-2,4-диен-1-она (1a) и 3-морфолинил-5-фенил-1-(пара-толил)пент-4-ин-1-он (1b)



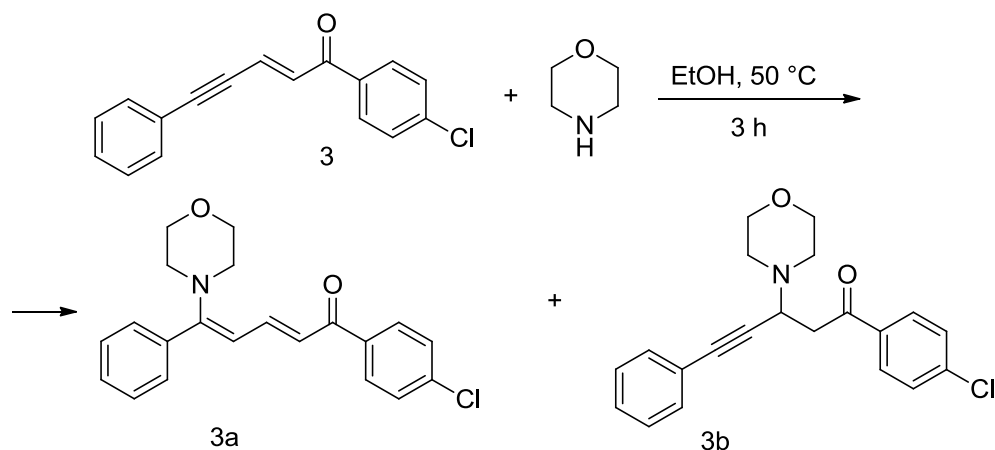
Количество времени анализа пробы заняло 10 минут при подаче элюента 1 мл/мин. На каждый час реакции фиксировались её изменения.

Схема 27. Реакция присоединения морфолина к 5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-2-ен-4-ин-1-ону (2) с образованием 5-морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)пента-2,4-диен-1-она (2a) и 3-морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-4-ин-1-она (2b).



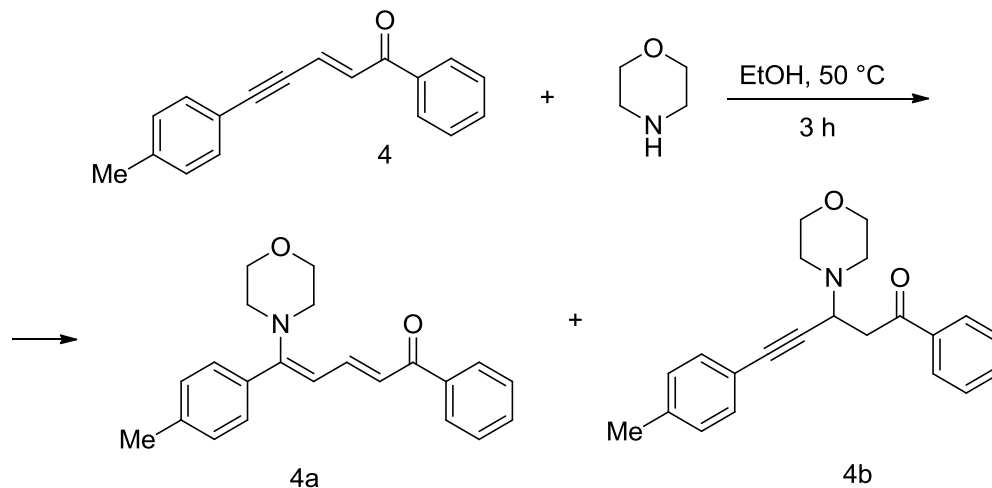
Количество времени анализа пробы заняло 10 минут при подаче элюента 1 мл/мин. На каждый час реакции фиксировались её изменения.

Схема 28. Реакция присоединения морфолина к 5-фенил-1-(пара-хлорфенил)-пент-2-ен-4-ин-1-ону (3) с образованием 5-морфолинил-5-фенил-1-(пара-хлорфенил)пента-2,4-диен-1-она (3a) и 3-морфолинил-5-фенил-1-(пара-хлорфенил)пент-4-ин-1-она (3b).



Количество времени анализа пробы заняло 9 минут при подаче элюента 1,5 мл/мин. На каждый час реакции фиксировались её изменения.

Схема 29. Реакция присоединения морфолина к 5-(пара-толил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-ону (4) с образованием 5-морфолинил-5-(пара-толил)-1-фенилпента-2,4-диен-1-она (4a) и 3-морфолинил-5-(пара-толил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-она (4b).



Количество времени анализа пробы заняло 14 минут при подаче элюента 1 мл/мин. На каждый час реакции фиксировались её изменения.

На рисунках 3.1-3.6 приведены градуировочные графики зависимости площади от концентрации приготовленных растворов.

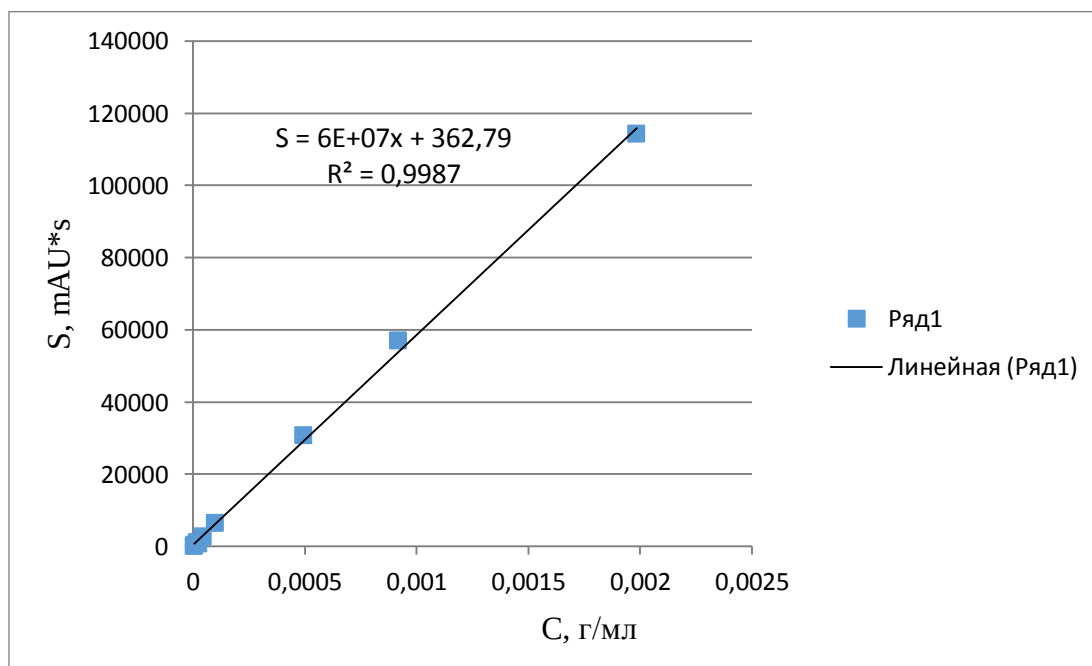


Рисунок 3.1. – Градуировочный график зависимости площади от концентрации для соединения 1.

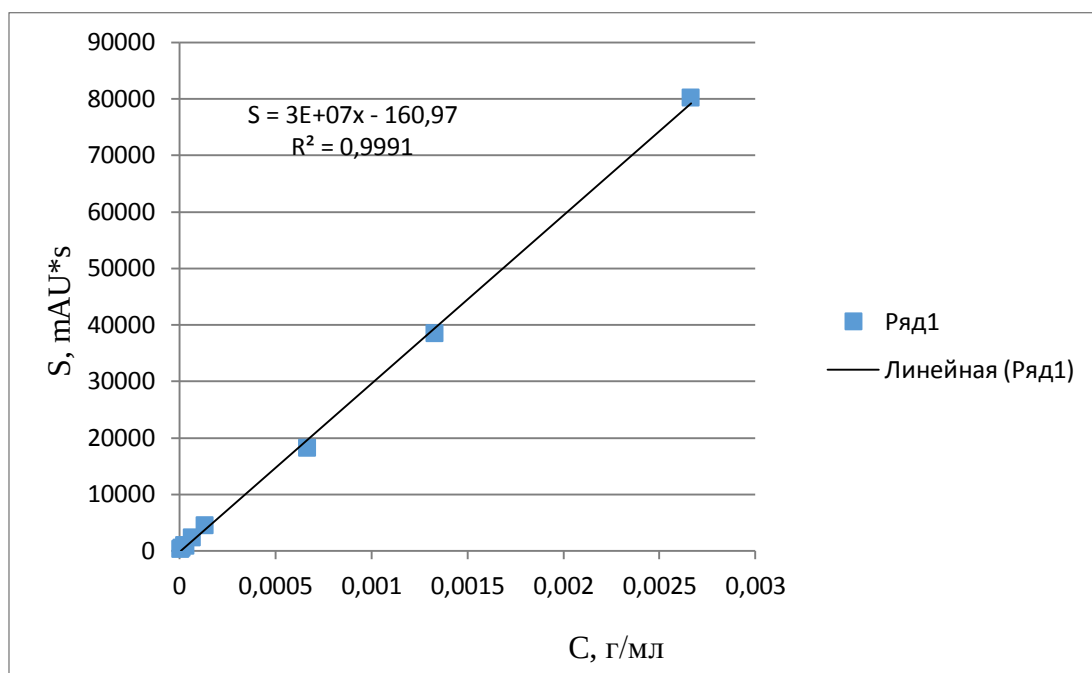


Рисунок 3.2. – Градуировочный график зависимости площади пиков от концентрации для соединения 1а.

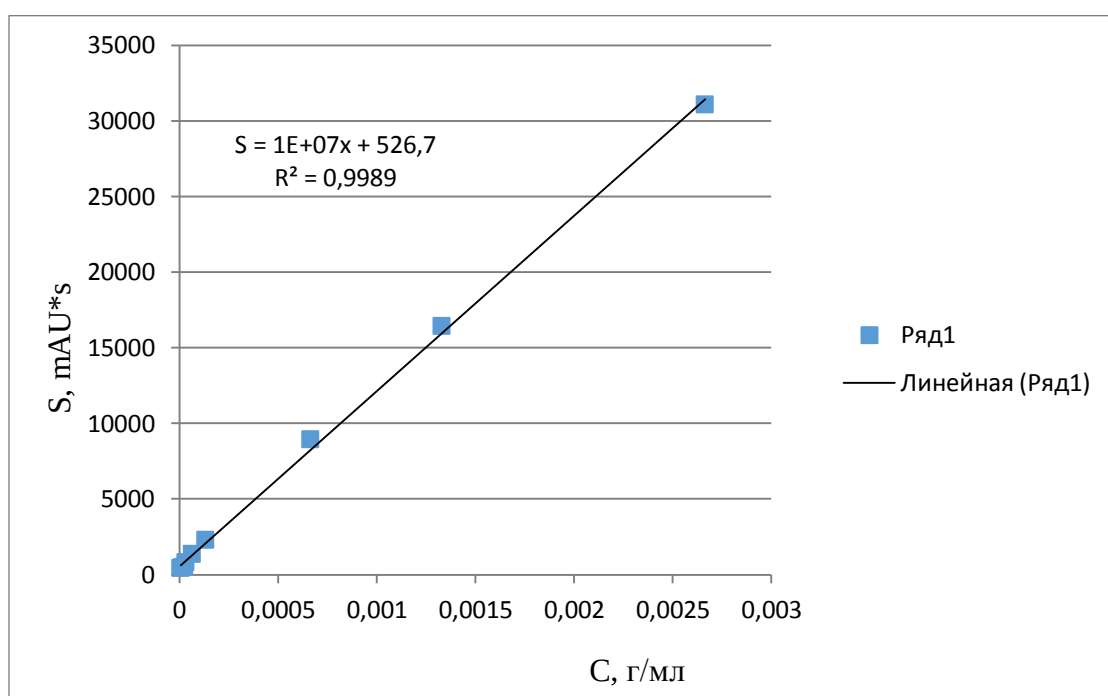


Рисунок 3.3. – Градуировочный график зависимости площади пиков от концентрации для соединения 1b.

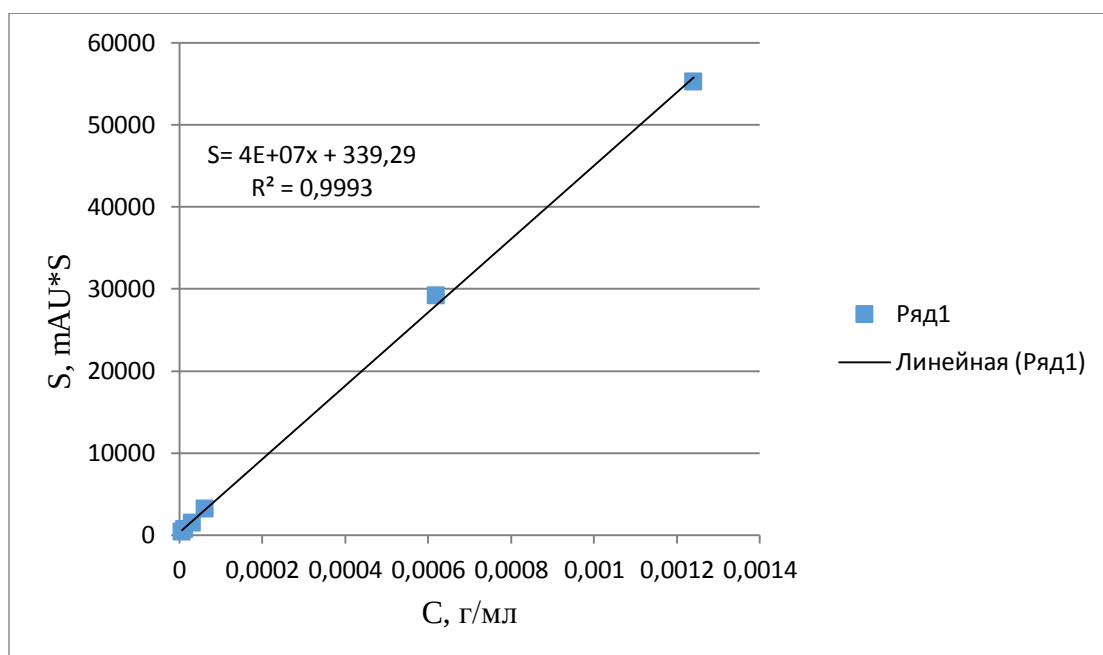


Рисунок 3.4. – Градуировочный график зависимости площади пиков от концентрации для соединения 2.

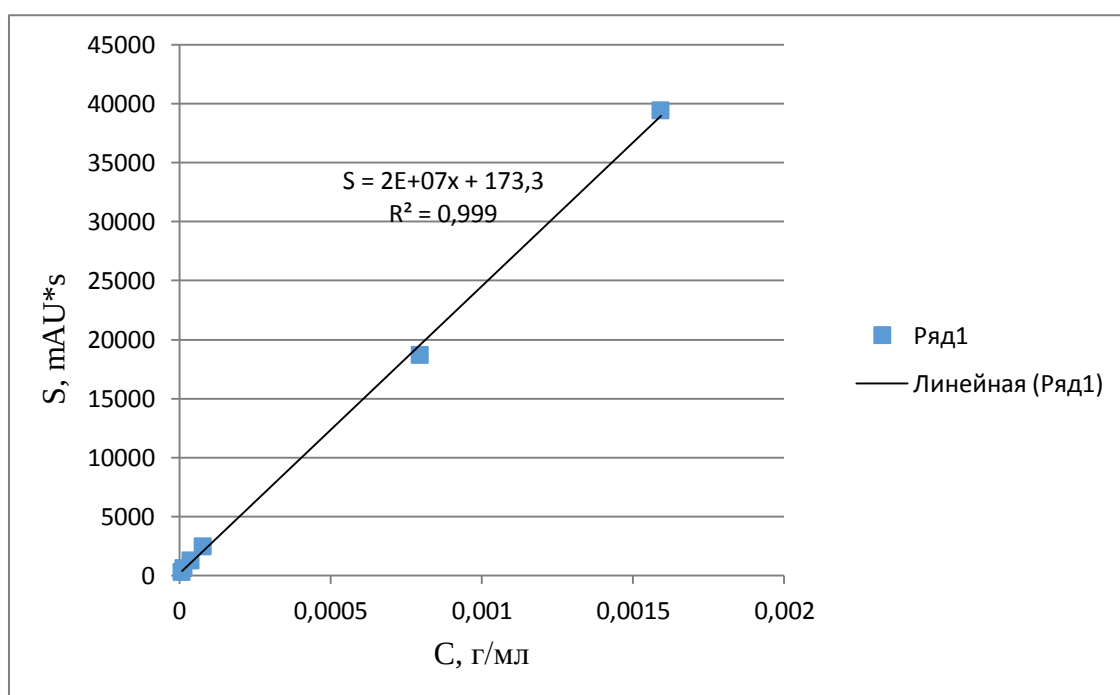
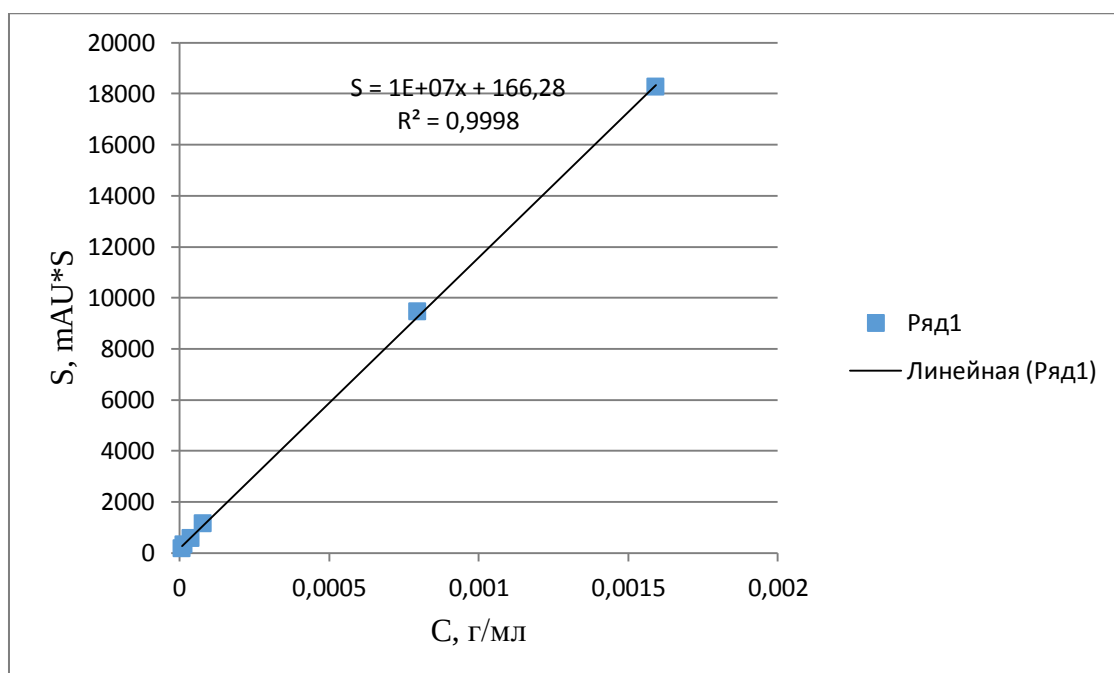


Рисунок 3.5. – Градуировочный график зависимости площади пиков от концентрации для соединения 2а.



3.6 – Градуировочный график зависимости площади пиков от концентрации для соединения 2b.

Рисунок 3.6 – реакционная смесь (морфолин+1), неподвижная фаза: ZORBAX C₁₈ (4,8мм*100), подвижная фаза: метиловый спирт:вода, соотношение 75:25; длина волны детектора 280 нм, в этиловом спирте после двух часов при температуре 50 °С.

Таблица 3.1 – Процентное соотношение 1a и 1b, степень превращения

1.

τ , мин	% 1a	% 1b	Степень превращения % 1
60	8,27	91,73	25,9
120	14,49	85,51	28,75
180	20,03	79,97	52,01

Таблица 3.2 – Процентное соотношение 1a, 1b и 1.

τ , мин	% 1a	% 1b	% 1,
60	1,39	15,44	83,17
120	2,64	15,62	81,74
180	3,65	14,61	81,74

В таблице 3.3 рассчитаны концентрации 1a, 1b и 1 по методу градуировки.

Таблица 3.3.

τ , мин	C_{1a} , г/мл	C_{1a} , г/мл	C_1 , г/мл
60	0,00075	0,02054	0,01926
120	0,00131	0,02032	0,01854
180	0,00183	0,01972	0,01246

Так же были рассчитаны массовые и мольные соотношения 1a и 1b (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Массовые и мольные соотношения двух продуктов.

τ , мин	C_{1a} , г/мл	C_{1b} , г/мл	Массовое соотноше- ние 1a	Массовое соотноше- ние 1b	Мольное соотноше- ние 1a	Мольное соотноше- ние 1b
60	0,00075	0,02054	3,51	96,71	3,51	96,7
120	0,00131	0,02032	6,05	93,95	6,05	6,05
180	0,00183	0,01972	8,49	91,51	8,49	8,49

Массовые соотношения термодинамически и кинетически контролируемых продуктов соответствуют мольным.

Рисунок 3.7. – реакционная смесь (морфолин+2), неподвижная фаза: ZORBAX C_{18} (4,8мм*100), подвижная фаза: метиловый спирт:вода, соотношение 75:25; длина волны детектора 280 нм, в этиловом спирте, при температуре 50 °С.

Таблица 3.5 – Процентное соотношение 2a и 2b, степень превращения 2.

τ , мин	% 2a	% 2b	Степень превращения 2, %
60	28,87	71,13	42,7
120	38,15	61,85	46,55
180	47,99	52,01	43,88

Таблица 3.6 - Процентное соотношение 2a, 2b и 2.

τ , мин	% 2a	% 2b	% 2
60	6,03	14,86	79,11
120	9,17	14,88	75,95
180	12,62	13,68	73,72

В таблице 3.7 рассчитаны концентрации ВАК-Br-ПР1, ВАК-Br-ПР2 и ВАК-Br по методу градуировки.

Таблица 3.7. – концентрации 2a, 2b и 2 по методу градуировки.

τ , мин	C_{2a} , г/мл	C_{2b} , г/мл	C_2 , г/мл
60	0,0027	0,01383	0,01868
120	0,00408	0,01347	0,01746
180	0,00616	0,01339	0,01832

Так же были рассчитаны массовые и мольные соотношения 2a и 2b (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Массовые и мольные соотношения двух продуктов

τ , мин	C_{2a} , г/мл	C_{2a} , г/мл	Массовое соотношение 2a	Массовое соотношение 2b	Мольное соотношение 2a	Мольное соотношение 2b
60	0,0027	0,01383	16,33	83,67	16,33	83,67
120	0,00408	0,01347	23,24	76,76	23,24	76,76
180	0,00616	0,01339	31,42	69,58	31,42	69,58

Массовые соотношения термодинамически и кинетически контролируемых продуктов соответствуют мольным.

Рисунок 3.8 – реакционная смесь (морфолин+3), неподвижная фаза: ZORBAX C₁₈ (4,8мм*100), подвижная фаза: метиловый спирт:вода, соотношение 75:25; длина волны детектора 254 нм для бензола, 280 для 3а, 3б и 3 в этиловом спирте, при температуре 50 °С.

Таблица 3.9 – Процентное соотношение 3а и 3б, степень превращения 3.

τ, мин	% 3а	% 3б	Степень превращения 3, %
60	12,57	87,43	67,99
120	26,73	73,27	72,93
180	35,69	64,31	74,48

Таблица 3.10 – Процентное соотношение 3а, 3б и 3.

τ, мин	% 3а	% 3б	% 3
60	1,81	12,91	85,31
120	6,63	18,18	75,19
180	9,15	16,49	74,36

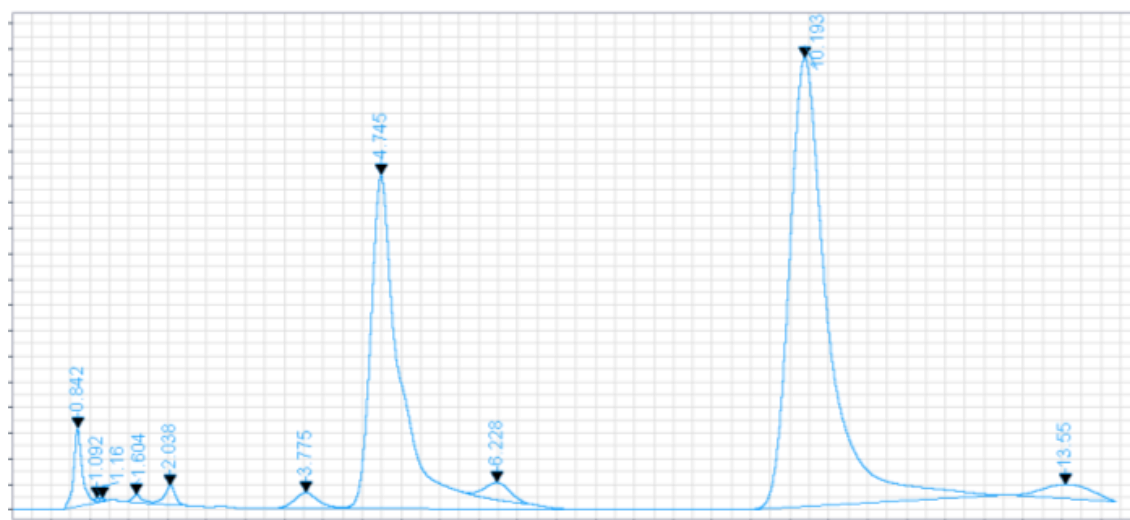


Рисунок 3.9. – реакционная смесь (морфолин+4), НФ: ZORBAX C₁₈ (4,8мм*100), элюент: метанол:вода, соотношение 7,5:2,5; длина волны детектора 254 нм для бензола, 4а и 4b, 346нм 4 в этиловом спирте, при 50 °С.

Таблица 3.11 – Процентное соотношение 4а и 4b, степень превращения 4.

τ, мин	% 4а	% 4b	Степень превращения 4, %
60	1,92	98,08	40,33
120	3,69	96,31	43,23
180	4,69	95,31	44,51

Таблица 3.12 - Процентное соотношение 4а, 4b и 4.

τ, мин	% 4а	% 4b	% 4
60	1,33	36,33	62,37
120	0,72	39,47	59,96
180	1,71	35,36	62,94

Таблица 3.13 – Влияние природы заместителей винилацетиленовых кетонов на скорость присоединения морфолина.

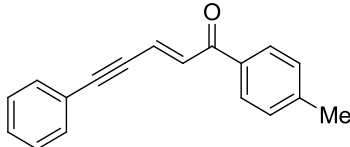
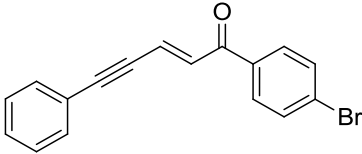
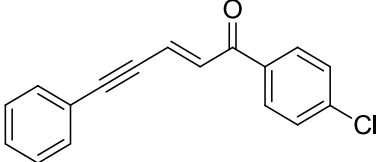
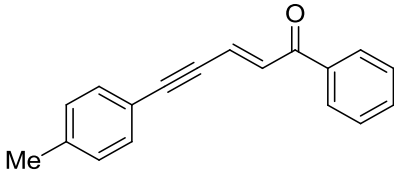
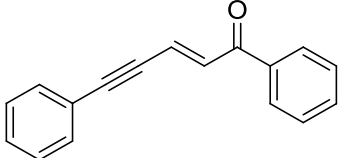
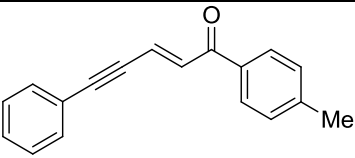
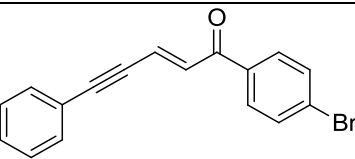
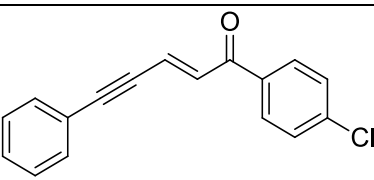
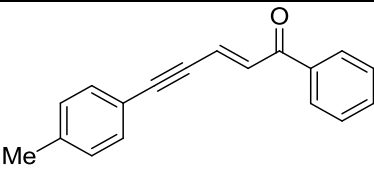
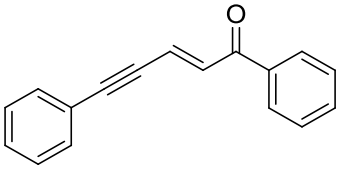
Енионы	Процентное содержание, %		
	Термодинамически контролируемые продукты	Кинетически контролируемый продукт	Енионы
	2,64	15,92	81,74
	9,17	14,88	75,95
	6,63	18,18	75,19
	0,75	39,41	59,9
	0,74	10,22	87,07

Таблица 3.14 – Влияние природы заместителей винилацетиленовых кетонов на скорость присоединения морфолина.

Ениноны	Процентное содержание, %		
	Термодинамически контролируемые продукты	Кинетически контролируемые продукты	Степень превращения енинонов
	14,49	85,51	28,75
	38,15	61,85	46,55
	26,73	73,27	72,95
	4,69	95,31	43,24
	20,83	79,07	12,06

По данным исследования можно увидеть, что электронодонорные заместители замедляют скорость реакции нуклеофильного замещения, а электроноакцепторные – наоборот, увеличивают. Это значит, что с электроакцепторными заместителями быстрее происходит образование термодинамически контролируемого продукта и переход в него кинетического продукта.

Результаты работы были апробированы на XXI Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием), Нижний Новгород [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В работе методом ВЭЖХ исследовано влияния природы заместителя на скорость реакции присоединения морфолина к винилацетиленовым кетонам.
2. Для количественного анализа были использованы методы абсолютной градуировки, нормализации и метод внутреннего стандарта (дифенил, бензол).
3. Показано, что переход кинетически контролируемого продукта в термодинамический зависит как от природы заместителя, так и от его положения в структуре енинона. Электроноакцепторные заместители ускоряют этот процесс, по сравнению с незамещенными енинонами, а электронодонорные - замедляют.
4. Переход кинетически контролируемого продукта в термодинамически контролируемый быстрее всего происходит в полярном растворителе (метанол, этанол), медленнее – в не полярном (бензоле). Также было зафиксировано, что степень превращения енинона значительно выше в диметилформамиде и бензоле, но меньше в этиловом спирте.
5. Степень превращения исходных енинонов и переход кинетически контролируемого продукта в термодинамический закономерно растет с ростом температуры.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ying X. Palladium-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of Conjugated Enynones with Organoboronic Acids / X. Ying, R. Ge, L. Chen, Z. Liu, Q. Xiao, Y. Zhang, J. Wang // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – №14. – P. 1-27.
2. Tseberlidis G. Carbene X–H Bond Insertions Catalyzed by Copper(I) Macrocyclic Pyridine-Containing Ligand (PcL) Complexes / G. Tseberlidis, A. Caselli, R. Vicente // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – №41. – P. 1-21.
3. Odin I.S. Synthesis and acylation of 3-aryl-5-(2-phenylethynyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazoles / I. S. Odin, A. A. Golovanov, V. V. Bekin, V. S. Pisareva // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2013. – №11. – P. 1687-1690.
4. Голованов А.А. Нуклеофильное присоединение гетероциклических аминов к сопряженным ениновым кетонам / А.А. Голованов, В.В. Бекин, И.С. Один, А.Ю. Чертов, О.Б. Григорьева, В.С. Писарева // *Журнал органической химии*. – 2015. – №12. – С. 1723-1727.
5. Golovanov A.A. Nucleophilic Sulfanylation of 1,5-Disubstituted Pent-2-en-4-yn-1-ones / A. A. Golovanova, D. M. Guseva, A. V. Vologzhaninab, V. V. Bekina, V. S. Pisarevaa // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – №1. – P. 13-20.
6. Heffernan S. Double Gold-Catalysed Annulation of Indoles by Enynones / S. J. Heffernan, J. P. Tellam, M. E. Queru, A. C. Silvanus, D. Benito, M. F. Mahon, A. J. Hennessy, B. I. Andrews, D. R. Carbery // *Full papers*. – 2013. – №9. – P. 114-1159.
7. Wen M. Cu(II)-Catalyzed One-Pot Synthesis of Fully Substituted Dihydrothiophenes and Thiophenes from Thioamides and Enynones / M.Wen, P.Sun, X. Luo, W. Den // *Elsevier*. – 2017. – №17. – P. 1-6.

8. Mata S. Synthesis of Silylcyclopropanes through the Catalytic Generation of Zinc Silylcarbenoids from Enynones / S. Mata, L. Lopez, R. Vicente // *Synlett.* – 2015. – №26. – P. 2685-2689.
9. 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. 414-417.
10. Purpura M. Regio- and Stereoselective Synthesis of Vinylallenes by 1,5-(SN99)-Substitution of Enyne Acetates and Oxiranes with Organocuprates / M. Purpura, N. Krause // *Full paper.* – 1999. – №50. – P. 267-275.
11. Du X. New Synthetic Approach for the Construction of Multisubstituted 2-Acyl Furans by the IBX-Mediated Cascade Oxidation/Cyclization of cis-2-En-4yn-1-ols (IBX=2-Iodoxybenzoic Acid) / X. Du, H. Chen, Y. Liu // *Chemistry. A European Journal.* – 2008. – №14. – P. 9495–9499.
12. Saulnier S. A controlled tandem transformation of conjugated enynones with arenes under superelectrophilic activation leading to aryl-substituted dienones and indenones / S. Saulnier, A. A. Golovanov, A.V. Vasilyev // *Royal Society of Chemistry.* – 2016. – №10. – P. 1-16.
13. Saulnier S. Brønsted Acid Promoted Cyclization of Cross-Conjugated Enynones into Dihydropyran-4-ones / S. Saulnier, S.V. Lozovskiy, A. A. Golovanov, A. Yu. Ivanov, A.V. Vasilyev // *Europe Journal Organic Chemistry.* – 2017. – №4. – P. 3635–3645.
14. Gaos, F. A Sulfur Ylides-Mediated Domino Benzannulation Strategy to Construct Biaryls, Alkenylated and Alkynylated Benzene Derivatives / F. Gaos, R. Huang // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – №36. – P. 122-128.
15. Posiak, W. Synthesis of unsymmetrically 2,6-disubstituted 2,3-dihydrothiopyran-4-ones / W. Posiak, A. Christoffers // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – № 37. – P. 5195-5197.

16. Seiller B. Synthesis of Furans by Cyclization of 2-En-4-yn-1-ols in the Presence of Ruthenium and Palladium Catalysts / B. Seiller, C. Bruneau, P. H. Dixneuf // Pergamon. – 1995. – №45. – P. 13089-13090.
17. Steiter H. Notiz über eine neue Methode zur Herstellung von 2,6-Diphenyl-pyrylium-perchlorat / B. Steiter, A. Reischl // Chemische Berichte. – 1960. – №39. – P. 1253-1256.
18. Chen J. Stereoselective synthesis of enynones via base-catalyzed isomerization of 1,5-disubstituted-2,4-pentadiynyl silyl ethers or their alcohol derivatives / J. Chen, G. Fan, Y. Liu // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2010. – №8. – P. 4806-4810.
19. Chinta B. S. Stereoselective, Cascade Synthesis of trans-Enynones through Coupling-Isomerization Reaction / B. S. Chinta, B. Baire // Journal Organic Chemistry. – 2010. – №80. – P. 10208-10217.
20. Voronova E. D. Theoretical Charge Density Analysis and Nonlinear Optical Properties of Quasi-Planar 1-Aryl(hetaryl)-5-phenylpent-1-en-4-yn-3-one / E. D. Voronova, A. A. Golovanov, K. Yu. Saponitsky, I.V. Fedyanin, A. V. Vologzhanina // Crystal Growth Design – 2016. – №16. – P. 3859-3868.
21. Голованов А.А. Синтез 1,5-дизамещенных (Е)-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. – №9. – С. 1282 -1286.
22. Hoshi M. One-Pot Synthesis of Conjugated (E)-Enynones via Two Types of Cross Coupling Reaction / M. Hoshi, H. Yamazaki, M. Okimoto // Template for synlett and synthesis. – 2010. – №4. – P. 1-4.
23. Hadi V. Expeditions enyne construction from alkynes via oxidative Pd(II)-catalyzed Heck-type coupling / V. Hadi, K. Soo, M. Jeong, K. Jung // Tetrahedron Letters. – 2009. – №50. – P. 2370-2373.
24. Babu M. H. Palladium-Catalyzed Regio- and Stereoselective Cross-Addition of Terminal Alkynes to Ynol Ethers and Synthesis of 1,4-Enyn-3-ones /

M. H.Babu, V. Dwivedi, R. Kant, M. S. Reddy // Synthetic Method. – 2015. – №54. – P. 1-5.

25. Periasamy M. Synthesis of enynones from alkynes, alkynyl ketones and aromatic aldehydes using the $TiCl_4/Et_3N$ reagent system / M. Periasamy, G. V. Karunakar, P. Bharathi // Journal Chemical Research. – 2006. – №49. – P. 566-568

26. Хацаюк А.С. Роль и значение высокоэффективной жидкостной хроматографии в практике высокотехнологичных лабораторных исследований / А.С. Хацаюк, О.Е. Павлова, М.Э. Эхова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2016. – №3(66) – С. 215–219.

27. Новиков В.Ф. Характеристика сорбционных свойств адсорбентов на основе силикагелей / В. Ф. Новиков, Д. А. Хабабудинов // Мировая наука: проблемы и инновации. – 2017. – №2. – С.25-27.

28. Г.А.Федорова, Л.А.Кожанова / Применение микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии. (В сборнике "Хроматография на благо России. Под ред. Курганова А.А.) М: "Граница", 2007. С. 666-684.

29. Рудаков О.Б. Рефрактометрические свойства бинарных подвижных фаз для жидкостной хроматографии / О.Б. Рудаков, И.Г. Кудухова // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2011. – №3. – С.357-366.

30. Руденко А.О. Определение важнейших аминокислот в сложных объектах биологического происхождения методом обращённо-фазовой ВЭЖХ с получением фенилтиогидантоинов аминокислот / А.О. Руденко, Л.А. Карцова // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2010. – №2. – С.223-230.

31. Tan B. Analysis of Palm Oil Carotenoids By HPLC with DiodeArray Detection / B. Tan, J.H. Ng // Journal of Chromatographic Science. – 1988. – №26. – С. 463-469.

32. Сакодынский К.И. Аналитическая хроматография / К.И. Сакодынский, В.В. Бражников, С.А. Волков, В.Ю. Зельвенский и др. – Москва: Химия, 1993. – 464с.
33. Рейхарт Д.В. Анализ лекарственных средств при фармакокинетических исследованиях / Д.В. Рейхарт, В.В. Чистяков // Казанский медицинский журнал. – 2010. – №4. – С.532-536.
34. Рудаков О.Б. Физико-химические системы сорбат– сорбент– элюент в жидкостной хроматографии / О.Б. Рудаков, В.Ф. Селеменев – Воронеж: Хроматографический анализ, 2003. – 203с.
35. ВЭЖХ. Сорбаты, сорбенты и элюенты: монография / О.Б. Рудаков, В.Ф. Селеменев, Л.В. Рудакова; Воронежский ГАСУ. – Воронеж, 2016. – 205 с.
36. Рудаков О.Б. Обобщенные критерии элюирующей способности растворителей в высокоэффективной жидкостной хроматографии / О.Б. Рудаков, Л.В. Рудакова // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2012. – №2. – С.231-239.
37. Шатц В.Д. Высокоэффективная жидкостная хроматография / В.Д. Шатц, В.Д., О.В. Сахартова. - Рига: Зинатне, 1988. – С.390.
38. Амелин В.Г. Хроматографические методы анализа: практикум / В.Г. Амелин. Владимир: Изд-во Владим. гос. ун-та, 2008. – С. 14.
39. Сычев К.С. Практическое руководство по жидкостной хроматографии / К.С. Сычев. – М.: Техносфера. – 2010. – С. 102.
40. Marc W. High-Performance Liquid Chromatography of Thiols and Disulfides: Dinitrophenol Derivatives / W. Marc, D. J. Reed // Methods in enzymology. – 1992. – №14. – PP.101-109.
41. Muramot K. Analyses of Dansyl and Dabsyl Amino Acids by Reverse -Phase High-Performance Liquid Chromatography / K. Muramot, H. Kamia // Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries. – 1995. – №51. – PP.817-824.

42. Jing Y. Enantioselective separation and analysis of chiral pesticides by high-performance liquid chromatography / Y. Jing, J. Wu, W. Liu // Trends in Analytical Chemistry. – 2010. – №28. – P.1148-1163.
43. Zdenek S. Analysis of phenolic compounds by high performance liquid chromatography and ultra performance liquid chromatography / S. Zdenek, L. Novakova, P. Solich // Talanta. – 2008. – №13. – P. 189-199.
44. Ing Q., Enantiomeric Separation of Triazole Fungicides with 3- μ m and 5- μ m Particle Chiral Columns by Reverse-Phase High-Performance Liquid Chromatography / Q. Ing, D. Shouhui, Z. Chuangmu, Y. Shuming, C. Tingting, B. Mei // Chirality. – 2011. – №23. – P. 479-486.
45. Frey J. Synthesis of short-chain hydroxyaldehydes and their 2,4-dinitrophenylhydrazone derivatives, and separation of their isomers by high-performance liquid chromatography / J. Frey, Schneider F., Huhn T. // Journal of Chromatography. – 2018. – №1. – P. 1-8.
46. Zhiming Y. Reverse-phase high performance liquid chromatography separation of positional isomers on the MIL-53(Fe) packed column / Y. Zhiming, Z. Wenmin, J. Gao, Y. Lin, J. Lic, Z. Lin, L. Zhang // The Royal Society of Chemistry. – 2015. – №10. – P. 1-7.
47. Калачанова Е.П. Хроматографический контроль реакции морфолина с 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онами / Калачанова Е.П., Образцова Д.М., Григорьева О.Б. // XXI Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием): тезисы докладов (Нижний Новгород, 15–17 мая 2018 г.). Нижний Новгород: Изд-во ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 2018. – С. 113-114.

Таблица 1. – Результаты хроматографического исследования реакции МfН с ВАК-Ме.

τ, мин	Площадь хроматографического пика, mAU*s		
	ВАК-Ме	ВАК-Ме-ПП1	ВАК-Ме-ПП2
60	60091,9	1015,47	10682,9
120	56267,4	1815,7	10470,5
180	57544,6	2576,25	10059,2

Таблица 2. – Результаты хроматографического исследования реакции МfН с ВАК-Вr.

τ, мин	Площадь хроматографического пика, mAU*s		
	ВАК-Вr	ВАК-Вr-ПП1	ВАК-Вr-ПП2
60	37472,9	2866,19	7075,25
120	33608,6	4109,59	6504,19
180	362504,4	6783,49	10059,2

Таблица 3. – Результаты хроматографического исследования реакции МfН с ВАК-Вr.

τ, мин	Площадь хроматографического пика, mAU*s		
	ВАК-Cl	ВАК-Cl-ПП1	ВАК-Cl-ПП2
60	7820,67	169,6	1183,68
120	6597,92	582,53	1596,14
180	6219,23	765,55	1379,86

Таблица 4. – Результаты хроматографического исследования реакции МfН с ВАК-Br.

τ, мин	Площадь хроматографического пика, mAU*s		
	Me-BAK	Me-BAK-ПР1	Me-BAK-ПР2
60	14469,2	163,59	7417,12
120	12111,7	271,48	7067,38
180	12246,6	347,35	7054