

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»
ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
(институт, факультет)
Химия, химические процессы и технологии
(кафедра)
18.04.01 «Химическая технология»
(код и наименование направления подготовки)
«Химия и технология основного органического и нефтехимического синтеза»
(направленность (профиль))

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на тему: **Особенности кинетики реакции нуклеофильного присоединения
к 1,5-диприльпент-2-ен-4-ин-1-онам**

Студент (ка)

А.Е. Небритова

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Научный
руководитель

к.х.н., доцент, А.А. Голованов

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель магистерской
программы

д.х.н., профессор, Г.И. Остапенко

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

(личная подпись)

« _____ » _____ 20 _____ г.

Допустить к защите
заведующий кафедрой

«Химия, химические процессы и технологии»,

Д.х.н., проф. Остапенко Г.И.

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

(личная подпись)

« _____ » _____ 20 _____ г.

Тольятти 2017

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
1.ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1. Электронное строение сопряженных ениновых кетонов и реакции на их основе	10
1.2. Взаимодействие α,β -ненасыщенных кетонов с первичными и вторичными N-нуклеофилами	12
1.3. Взаимодействие α,β -ненасыщенных кетонов с S-нуклеофилами	24
1.4. Реакции циклообразования на базе замещенных пентенинонов.....	29
1.5. Кинетика нуклеофильного присоединения к α,β -ненасыщенным кетонам	32
1.6 Реакционная способность исследуемых соединений.....	42
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	45
2.1. Особенности кинетики присоединения морфолина к (<i>E</i>)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам	45
2.1.1. Подтверждение структуры полученных соединений	45
2.1.2. Кинетика взаимодействия (<i>E</i>)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с морфолином.....	51
2.1.3. Применение уравнения Гаммета	61
2.1.4. Термодинамические параметры реакции (<i>E</i>)-1,5-диарил-2-ен-4-ин-1-она с морфолином	65
2.2. Особенности кинетики присоединения бензилтиола к (<i>E</i>)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам	70
2. 2. 1. Подтверждение структуры полученных соединений	70
Константы скорости реакции найдены по известной формуле	77

2.2.3. Термодинамические параметры для реакции образования -3-(бензилтио)-1,5-диарилпент-4-ин-1-онов	80
2.2.4. Установление зависимости с уравнением Гаммета	82
2.3. Корреляция кинетических данных с квантово-химическими параметрами	84
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	88
3.1. Синтез и очистка реагентов, продуктов реакции и растворителя	88
3.2. Кинетические эксперименты	89
3.3. Математическая обработка данных	91
ВЫВОДЫ.....	97
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	99

ВВЕДЕНИЕ

Современная тонкая органическая химия ориентирована на поиск и синтез веществ, обладающих практической значимостью в жизни человека.

Каждый день количество новых соединений, синтезируемых человеком, увеличивается, однако лишь малая часть из них найти применение в жизни человека.

На сегодняшний день существует огромное разнообразие методов получения новых веществ. Однако, способ получения соединений методом нуклеофильного присоединения не утратило своей актуальности.

Этим способом возможно получить вещества, обладающие биологической активностью или будут являться исходным реагентом для синтеза более сложных структур. Таким образом получают красители, пестициды [1] и многие другие немаловажные группы веществ.

Сопряженные ениновые кетоны – класс органических соединений, который в своей структуре имеет три реакционных центра: кето-группу, активированные этиленовую и этиновую связи. Благодаря этому возможно их участие во взаимодействии с нуклеофильными реагентами.

В литературных источниках приведены данные об их взаимодействии с соединениями азота, серы с образованием соединений с выраженной биологической активностью.

Для ениновых кетонов характерно образование гетероциклических систем. Например, фуранов и пираллонов. Последний класс соединений проявляет флуоресцентные свойства.

Особенное распространение получили структуры, имеющие атомы азота или серы в своем составе.

Соединения серы, на сегодняшний день, используются производстве лекарственных средств. При этом, внимание синтезу и изучению свойств соединений, полученных путем взаимодействия серосодержащих соединений, с

каждым годом только увеличивается. Соединения, содержащие в себе атомы азота применяются повсеместно, особенно в качестве медикаментозных средств [2], каталитически активных соединений [3,4, 5].

Присоединение гетероциклических циклов к 1,5-дизамещенным пентенинонам, к примеру, морфолина оказывается интересной тем, что морфолинсодержащие соединения обладают выраженной биологической активностью и применяются в качестве лекарственных средств как анальгетики [6], противосудорожные средства [7].

Интерес к данной работе вызван тем что при взаимодействием S- или N-нуклеофилов с сопряженными ениновыми кетонами можно получить соединения, представляющие ценность для разных видов жизни человека.

Присоединение гетероциклических соединений аминов к 1,5-дизамещенным пентенинонам, например, морфолина оказывается интересной тем, что морфолин содержащие соединения обладают выраженной биологической активностью и применяются в качестве лекарственных средств как анальгетики, противосудорожные средства.

На сегодняшний день исследования кинетических закономерностей реакций ениновых кетонов с S-, N-нуклеофилами не были проведены. Выявленные особенности протекания реакций помогут определить механизмы реакций и рассчитать термодинамические параметры. Полученные сведения можно использовать в промышленности, например, для проектирования малотоннажных технологических установок синтеза продуктов реакций.

Цель и задачи исследования.

Цель работы – получение систематических данных о кинетике реакций (E)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с морфолином и бензилтиолом.

Поставленная в работе цель включала решение следующих задач:

- Определение частных и общих порядков реакций (E)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с морфолином и бензилтиолом;
- Нахождение констант скорости реакции при различных температурах;

– Расчёт термодинамических параметров реакции ($\Delta S^\ddagger$, $\Delta H^\ddagger$, $\Delta G^\ddagger$) по температурным зависимостям;

– Изучение применимости корреляционного уравнения Гаммета к рассматриваемым реакционным сериям; изучение механизма реакций на основании полученных кинетических данных;

– Определение технологических параметров синтеза на основании термодинамических и кинетических данных.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования является кинетика Ad_N реакций: присоединение к (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов S-, N-нуклеофилов. В данном случае, в качестве N-реагента вызывает морфолин – шестичленный гетероцикл, а в качестве S-нуклеофила – бензилтиол.

Предметом исследования явились (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны с широким набором заместителей и их взаимодействие в реакции с морфолином и бензилтиолом.

Новизна исследований

Изучена кинетика реакций (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с морфолином и бензилтиолом.

Установлено, что присоединение морфолина к молекуле (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-она протекает селективно с образованием кинетически контролируемого продукта 1, 4-присоединения, затем с образованием термодинамически контролируемого продукта 1,6-присоединения.

Выявлено, что (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны в реакции с бензилтиолом образуют продукт присоединения по двойной связи.

Рассчитаны константы скоростей для реакции (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с морфолином и бензилтиолом.

Установлена применимость уравнений Гаммета к реакционным сериям (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с морфолином и бензилтиолом и уравнения Аррениуса к температурным зависимостям для данных реакций.

Рассчитаны термодинамические параметры ($\Delta S^\ddagger$, $\Delta H^\ddagger$, $\Delta G^\ddagger$) реакций (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с морфолином и бензилтиолом. По полученным данным сделан вывод о закономерностях протекания реакций.

Выявлено наличие корреляционной зависимости между $\lg k$ и локальными электрофильностями для реакций (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с морфолином и бензилтиолом.

Методы проведения исследования. Изучение и анализ литературных данных. Разработаны методики проведения кинетических экспериментов для выбранных систем.

Проведены лабораторные исследования исходных и полученных соединений физико-механическими методами: ЯМР ^1H , УФ, ИК спектроскопией, жидкостной, газовой и тонкослойной хроматографии, РСА и элементного анализа.

Теоретическая, научная, практическая значимость полученных результатов.

Разработана методика проведения кинетических экспериментов в реакциях (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с бензилтиолом и морфолином.

По полученным кинетическим данным рассчитаны термодинамические параметры реакций, которые возможно использовать для проектирования технологических установок синтеза продуктов реакций (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с бензилтиолом и морфолином.

Выявленная связь между кинетическими данными и квантово-химическими расчётами дает возможность прогнозирования реакционной способности для данного класса соединений

Научная обоснованность и достоверность. Исследования проводились с применением современных методов лабораторного анализа.

Константы скоростей реакций найдены методом изоляции Оствальда, рассчитаны методом наименьших квадратов по известным формулам.

Термодинамические параметры реакций найдены по температурным зависимостям уравнения Аррениуса ($\ln A$, E_a), с применением известных формул для нахождения $\Delta S^\ddagger$, $\Delta H^\ddagger$, $\Delta G^\ddagger$. Расчеты произведены с помощью метода наименьших квадратов.

Параметры уравнения Гаммета ρ и зависимости $\lg k$ -локальная электрофильность рассчитаны методом наименьших квадратов.

По формулам математической статистики произведен погрешностей измерений и расчётов, и оценка линейности построенных уравнений.

Научные положения и результаты исследования, выносимые на защиту

На защиту выносятся следующие положения и результаты:

1. Расчитаны константы скоростей для реакций (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с бензилтиолом и морфолиом;
2. Определены частные и общие порядки реакций;
3. По температурным зависимостям уравнения Аррениуса для реакций (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с бензилтиолом и морфолиом вычислены термодинамические параметры реакций ($\ln A$, E_a , $\Delta S^\ddagger$, $\Delta H^\ddagger$, $\Delta G^\ddagger$);
4. Установлена применимость уравнения Аррениуса к данным реакционным сериям;
5. Найдена закономерность $\lg k$ -локальная электрофильность;

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались:

- на XL Самарской областной студенческой научной конференции – Самара, 2014г.

Опубликованность результатов

По материалам диссертации опубликованы 3 работы.

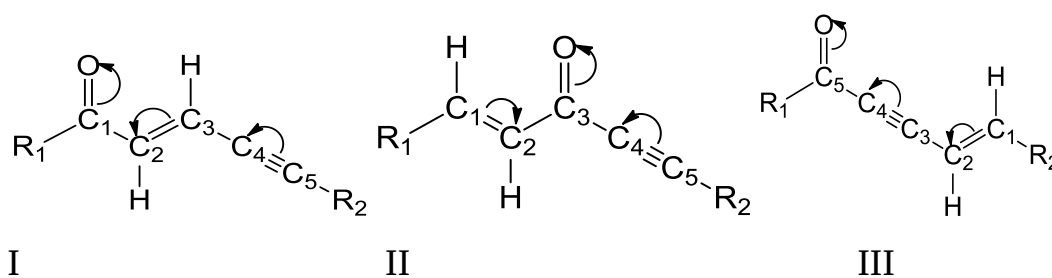
Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 3 глав, общих выводов, списка литературы. Работа изложена на 96 страницах, содержит 28 рисунков, 24 таблиц, библиографию из 119 наименований.

1.ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Электронное строение сопряженных ениновых кетонов и реакции на их основе

Сопряженные ениновые кетоны – соединения, содержащие три реакционных центра: кето- группу, двойную и тройную связи, расположенные в разной последовательности друг относительно друга, обуславливающие их реакционную способность и свойства. Возможно три варианта расположения кето-группы 1,5-диариалпент-2-ен-4-ин-1-он (I), 1,5-диариалпент-1-ен-4-ин-3-он (II) и 1,5-диариалпент-1-ен-3-ин-5-он (III) соответственно. Сопряженные ениновые кетоны ароматического ряда в зависимости от внешних условий могут проявлять различные электронодонорные и электронакцепторные свойства.

Схема 1



где R₁иR₂= Alk, Ar.

Комбинация фрагментов позволяет определить реакционную способность данного ряда соединений.

Рассмотрим взаимное влияние тройной, двойной связи и карбонильной группы на реакционную способность ениновых кетонов.

Длина тройной связи (например, 1,21 Å в ацетилене) значительно меньше двойной (1,33 Å в этилене) [8].

Эффект сопряжения проявляется в тех случаях, когда заместитель имеет π - связи, заполненные, вакантные или полувакантные p-орбитали и находятся при атоме углерода в состоянии sp^2 - или sp - гибридизации.

Эти свойства тройной связи обуславливает повышенную реакционную способность ацетиленовых соединений по отношению к нуклеофильным реагентам по сравнению с аналогичными этиленовыми производными. Для ацетилена и его гомологов известны реакции присоединения спиртов, аминов и тиолов и других нуклеофильных реагентов [9].

По концепции ЖМКО Пирсона молекула ацетилена имеет один реакционный центр и относится к мягким кислотам [10]. Следовательно, ацетиленовые соединения будут предпочтительно реагировать с мягкими основаниями.

Введение электроноакцепторных группировок (например, карбонильной, карбоксильной, амидной, нитро-группы и др.) по соседству с тройной связью увеличивает ее электрофильность. В результате реакционная способность соответствующего ацетиленового соединения возрастает. Поэтому активированные ацетилены присоединяют нуклеофилы значительно легче и быстрее.

С другой стороны, в молекуле сопряженного енинового кетона присутствует сопряженная диеновая система.

Для системы такого вида характерно то, что атомы углерода находятся в sp^2 -гибридизации, соответственно данная структура плоская. Происходит «выравнивание» длин углерод-углеродных связей. Возникает эффект сопряжения. При этом происходит снижение энергии молекулы и повышение ее устойчивости, поэтому молекула, содержащая сопряженные двойные связи, ведет себя значительно активнее при реакциях присоединения реагентов, по сравнению с алкенами [11-13].

В теории жестких и мягких кислот и оснований Пирсона [14] молекула этилена имеет один реакционный центр и относится к мягким кислотам. Следуя этой теории, этиленовые соединения будут предпочтительно взаимодействовать с мягкими основаниями.

Поэтому предпочтительнее электрофильное присоединение к этиленовой связи ениновых кетонов.

Присоединение к соединениям, содержащим активированные кратные связи, является одними из наиболее распространенных методов конструирования органических молекул. Этим методом получают промежуточные соединения, которые в дальнейшем используют для получения гетероциклических систем, обладающих биологической активностью, природных соединений, красителей [1].

1.2. Взаимодействие α,β -ненасыщенных кетонов с первичными и вторичными N-нуклеофилами

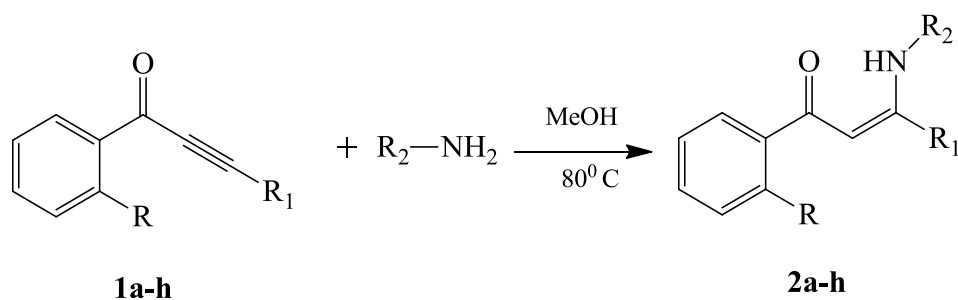
Нуклеофильное присоединение первичных и вторичных аминов к α -ацетиленовым кетонам без катализаторов происходит в основном в 3,4-положение.

В дальнейшем, из аминовинилкетонов можно получить разнообразные пяти- и шестичленные гетероциклы и конденсированные системы [15-17], используемые в качестве биологически активных веществ и лекарственных препаратов.

В некоторых случаях β -аминовинилкетоны и сами проявляют противовирусную [18] и противомикробную [19] активность.

1,3-Диарилпроп-2-ин-1-онов взаимодействуют с первичными аминами при кипячении, в качестве растворителя используется метанол, при этом образуется продукт 1,3-диарил-3-аминопроп-2-ен-1-он **2a-h** [20].

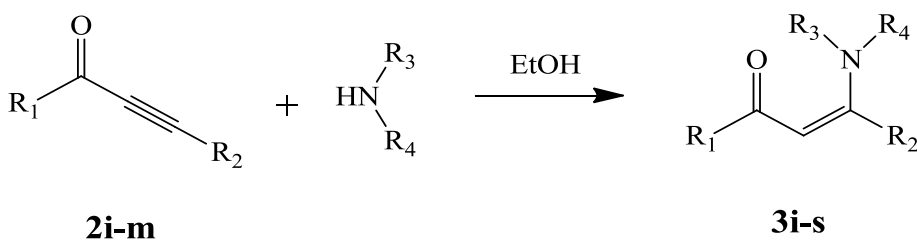
Схема 2



2R = Cl **a**: R₁ = C₆H₅; **b**: R₁ = 4-ClC₆H₄; **c**: R₁ = 3-MeOC₆H₄; R = Br **d**: R₁ = C₆H₅; **e**: R₁ = 4-ClC₆H₄; **f**: R₁ = 3-MeOC₆H₄; **g**: R₁ = 4-MeOC₆H₄; **h**: R₁ = 4-ClC₆H₅; **3** R = Cl **a**: R₁ = R₂ = C₆H₅; **b**: R₁ = C₆H₅, R₂ = 4-ClC₆H₄; **c**: R₁ = C₆H₅, R₂ = Bu, R = Br; **d**: R₁ = 4-MeOC₆H₄, R₂ = C₆H₅; **e**: R₁ = C₆H₅, R₂ = Bu; **f**: R₁ = 3-MeOC₆H₄, R₂ = 4-FC₆H₄; **g**: R₁ = 4-MeOC₆H₄, R₂ = 4-MeOC₆H₄; **h**: R₁ = 4-ClC₆H₄, R₂ = Tol.

Присоединение первичных и вторичных аминов возможно и в этаноле [21, 22]. Присоединение вторичных аминов происходит аналогично первичным с образованием продукта аминovinилкетона **2**, однако данная реакция протекает несколько быстрее. Стерический эффект заместителей оказывает существенное влияние на скорость взаимодействия. Чем более разветвленную структуру имеет реагент, тем жестче условия взаимодействия с субстратом.

Схема 3



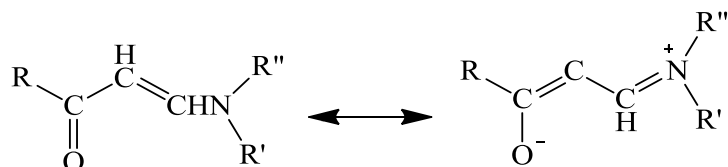
2 R₂ = H **i**: R₁ = C₃H₇; **g**: R₁ = C₆H₅; **k**: R₁ = *i*-C₃H₇; **l**: R₁ = R₂ = C₆H₅; **m**: R₁ = C₃H₇, R₂ = Ph; **3** R₁ = C₃H₇, R₂ = H; **i**: R₃ = H, R₄ = C₆H₅; **g**: R₃ и R₄ = N-морфолинил; **k**: R₃ и R₄ = N-пиперидинил; **l**: R₃ = H, R₄ = C₂H₅; R₁ = C₆H₅, R₂ = H; **m**: R³ = H, R₄ = C₆H₅; **n**: R₃ и R₄ = N-пиперидинил; R₁ = *i*-C₃H₇, R₂ = H; **o**: R₃ = R₄ = N-пиперидинил; **p**: R₃ = H, R₄ = C₆H₅; R₁ = R₂ = C₆H₅; **q**: R₃ = H, R₄ = C₆H₅; **r**: R₃ = R₄ = N-морфолинил; R₁ = C₃H₇, R₂ = C₆H₅; **s**: R₃ = H, R₄ = C₆H₅.

Дальнейшего присоединения аминов, к образовавшейся двойной связи, не происходит, даже при введении многократного избытка амина.

Это можно объяснить следующим образом: образующиеся продукты реакции аминovinилкетон **3** обладают высокой степенью поляризации [23]. На атоме кислорода происходит увеличение отрицательного заряда, а на атоме

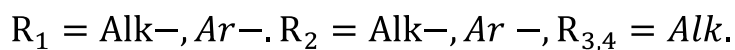
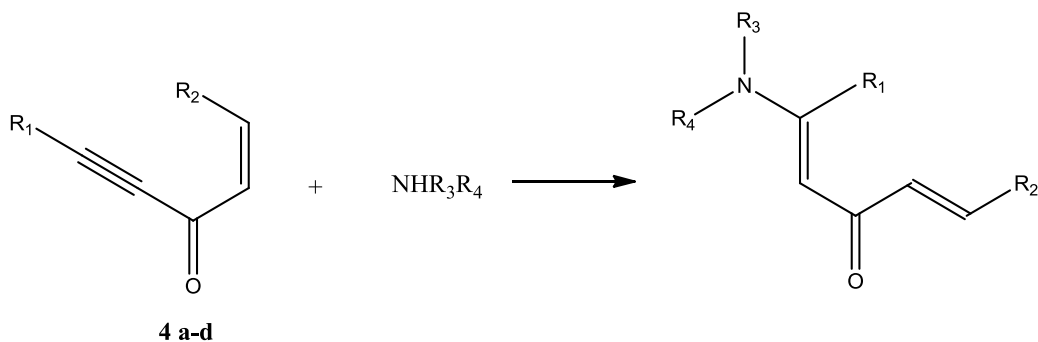
азота – положительного, при этом резко возрастает дипольный момент молекулы аминovinилкетона. Вследствие этого, а также ввиду стерических затруднений, происходит снижение активности двойной связи и второй моль амина не присоединяется.

Схема 4



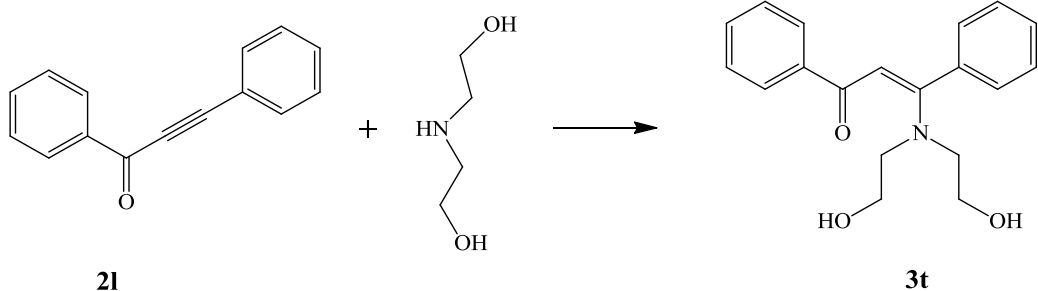
В случае, когда карбонильная группа находится между ацетиленовой и этиленовой группами, присоединение вторичных аминов происходит к тройной связи [24].

Схема 5



Аминоспирты взаимодействуют с дифенилпропинонами, присоединяясь по этиленовой связи. Так, диэтаноламин присоединяется к 1,3-дифенилпропинону 2l с образованием 3t[25].

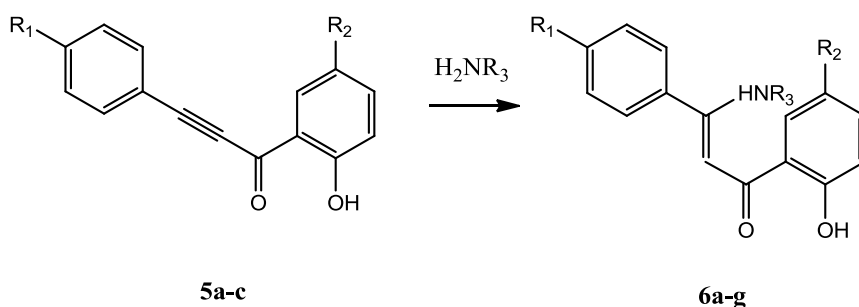
Схема 6



Введение OH- группы в качестве заместителя в арильное кольцо, сопряженное с карбонильной группой, позволяет получить три различных варианта протекания реакции [26].

Взаимодействие *o*-оксизамещенных диарилпропинонов с первичными аминами (изопропиламином, бензиламино, анилином) происходит аналогично незамещенным диарилпропинонам: образуется продукт присоединения по тройной связи.

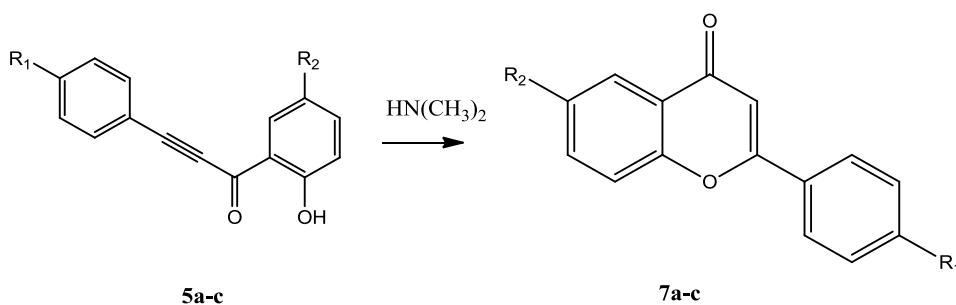
Схема 7



5a: $R_1=R_2=H$, **b:** $R_1=4\text{-(изо-C}_3\text{H}_7\text{)}$, $R_2=H$, **c:** $R_1=H$, $R_2=5\text{-Br}$; **5 a:** $R_1=R_2=H$, $R_3=C_6H_5$, **b:** $R_1=4\text{-(изо-C}_3\text{H}_7\text{)}$, $R_3=C_6H_5$, **c:** $R_1=H$, $R_2=5\text{-Br}$, $R_3=C_6H_5$, **e:** $R_1=R_2=H$, $R_3=CH_3C_6H_4$, **f:** $R_1=4\text{-(изо-C}_3\text{H}_7\text{)}$, $R_3=CH_3C_6H_4$, **g:** $R_1=H$, $R_2=5\text{-Br}$, $R_3=CH_3C_6H_4$,

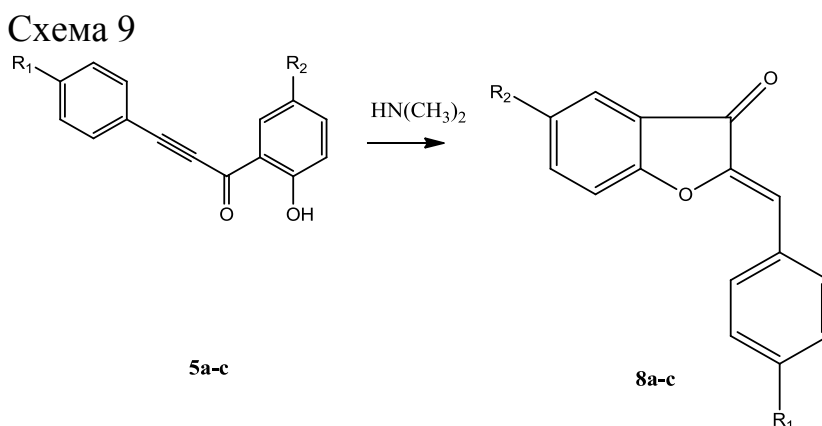
Реакция присоединения вторичных аминов, таких как пиперазин, пиперидин, морфолин и диметиламин, к замещенным 1,3-диарилпропинонам протекает в бензоле, четыреххлористом углероде, диметилсульфоксиде с образованием циклического соединения через внутримолекулярную циклизацию. Полученное соединение **7** – 2-арил- γ -бензопирон относится к классу флавонов.

Схема 8



5,7a: $R_1=R_2=H$, **b:** $R_1=4\text{-(изо-C}_3\text{H}_7\text{)}$, $R_2=H$, **c:** $R_1=H$, $R_2=5\text{-Br}$.

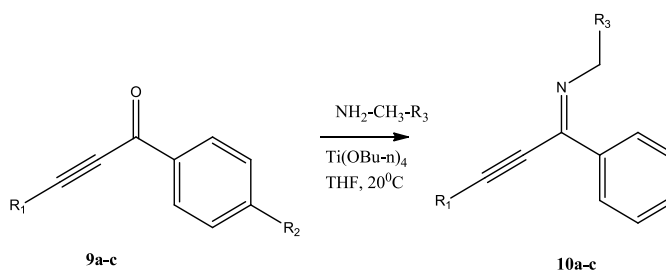
Присоединение третичного амина – триэтиламина происходит с другим типом внутримолекулярной циклизации. При этом наблюдается образование пятичленного гетероциклического соединения **8**– 2-бензилиден-3-кумарона, относящегося к классу ауранов.



5, 8a: $R_1=R_2=H$, **b:** $R_1=4-(\text{изо-}C_3H_7)$, $R_2=H$, **c:** $R_1=H$, $R_2=5\text{-Br}$.

Особый интерес представляет собой взаимодействие ацетиленовых кетонов с первичными аминами с образованием продукта присоединения по двойной связи, называемые основаниями Шиффа – 1-алкинилами [27]. Присоединение реагента к субстрату происходит в атмосфере азота при комнатной температуре. Продолжительность взаимодействия 1,5-3,5 часа.

Схема 10



9 a: $R_1=n\text{-CH}_3C_6H_4$, $R_2=Cl$, **b:** $R_1=n\text{-CH}_3C_6H_4$, $R_2=OCH_3$, **c:** $R_1=C_6H_5$, $R_2=Br$

10 a: $R_1=n\text{-CH}_3C_6H_4$, $R_2=Cl$, $R_3=C_6H_5$, **b:** $R_1=n\text{-CH}_3C_6H_4$, $R_2=OCH_3$, $R_3=C_6H_5$, **c:** $R_1=C_6H_5$, $R_2=Br$, $R_3=n\text{-C}_4H_9$.

Взаимодействие первичных аминов с замещенными арилпропинонами может приводить к образованию циклической структуры: при действии K_2CO_3 на аминovinилкетоны образуются хинолины. Реакцию можно остановить на стадии образования **12a-b** [28].

R1-C#CC(=O)c1cc(R)ccc1Cl
 $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{H}_2\text{N-R}_2, \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$
R1-C#CC(=O)c1cc(R)ccc1Cl
 $\xrightarrow[\text{DMSO, 140}^\circ\text{C}]{\text{K}_2\text{CO}_3}$
R1-C#CC(=O)c1cc(R)ccc1Cl

11a-b
12a-b
13a-b

11: **a:** R=alk, R₁= C₆H₄, **b:** R=alk, R₁= C₅H₁₁, **12:** **a:** R=alk, R₁= C₆H₄, R₂= alk, **b:** R=alk, R₁= C₅H₁₁, R₂= Bn, **13:** **a:** R=alk, R₁= C₆H₄, R₂= alk, **b:** R=alk, R₁= C₅H₁₁, R₂= Bn.

В настоящее время известны способы получения замещенных пирролов путём взаимодействия замещенных бензиламинов с дифенилпропионом методом «one-pot» [29]. Конденсация происходит путём взаимодействия реагентов в среде основания – K_3PO_4 и растворителя – ДМСО с высокими выходами вне зависимости от заместителя.

Reaction scheme showing the synthesis of 15a-j from 21 and 14a-j:

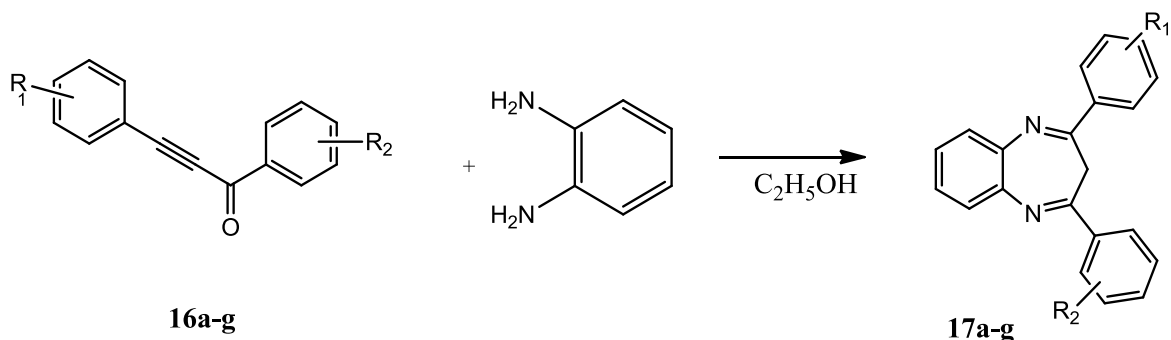
21 + 14a-j $\xrightarrow{\text{K}_3\text{PO}_4}$ 15a-j

Reaction conditions: 1) DMSO, $t=20^\circ\text{C}$, 2 h; 2) 140°C , N_2 , 12 h.

14, 15 **a:** R₁=H, R₂=H, **b:** R₁=H, R₂=4-CH₃, **c:** R₁=H, R₂=2-CH₃, **d:** R₁=H, R₂=4-OCH₃, **e:** R₁=H, R₂=t-Bu, **f:** R₁=H, R₂=4-Cl, **g:** R₁=H, R₂=4-CF₃, **h:** R₁=H, R₂=3,4-OCH₃, **i:** R₁=CH₃, R₂=H, **j:** R₁=n-Bu, R₂=H.

Диарилпропиноны способны взаимодействовать с *o*-фенилдиаминами, при этом образуются циклические продукты – производные бензодиазипина[30]. Реакция протекает при кипячении эквимольных количеств реагентов в этаноле.

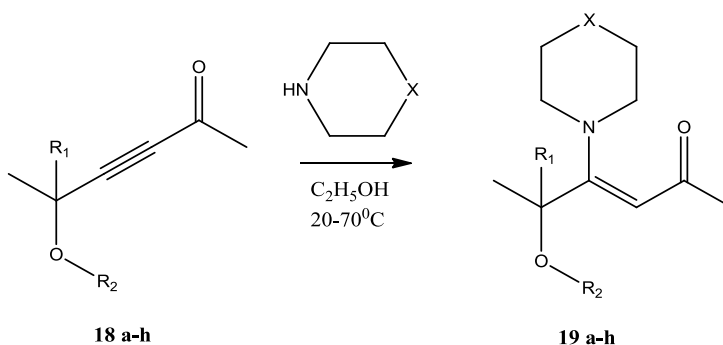
Схема 13



16, 17a: R₁=R₂=H; **b:** R₁=CH₃, R₂=H; **c:** R₁= Cl, R₂=H; **d:** R₁= Br, R₂=H; **e:** R₁= CH₃O, R₂=H; **f:** R₁= H, R₂= CH₃; **g:** R₁= H, R₂= Br.

Установлено, что кетозэфиры способны присоединять нуклеофилы, реагируя с морфолином и пиперидином в этаноле, при этом образуются продукты присоединения по тройной связи с высокими выходами 60-90%[31].

Схема 13



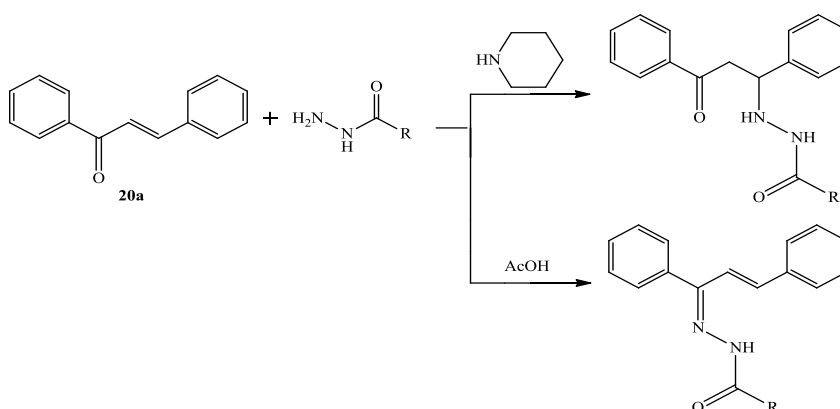
18, 19: **a:** R₁=R₂=CH₃, X=CH₂, **b:** R₁=C₄H₉, R₂=CH₃, X=CH₂, **c:** R₁=C₆H₁₃, R₂=CH₃, X=CH₂, **d:** R₁=CH₃, R₂=C₄H₉, X=CH₂, **e:** R₁=R₂=CH₃, X=O, **f:** R₁=C₄H₉, R₂=CH₃, X=O, **g:** R₁=C₆H₁₃, R₂=CH₃, X=O, **h:** R₁=CH₃, R₂=C₄H₉, X=O.

Аналогичным образом ведут себя и замещенные диарилпропиноны ароматического ряда в реакциях с морфолином, образуя β-аминовинилкетон [32].

Наличие неподеленных пар электронов на атоме азота в молекулах гидразина и гидроксиламина делает их более сильными нуклеофилами по сравнению с первичными и вторичными аминами.

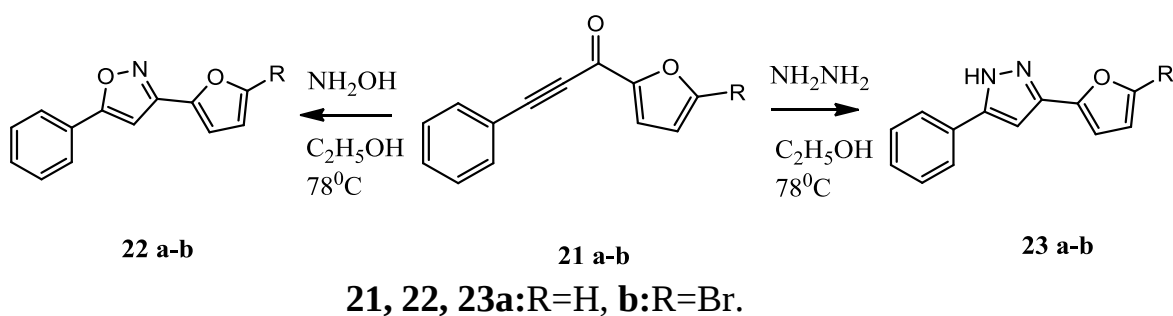
В связи с этим данные реагенты могут присоединяться как по тройной связи α -ацетиленового кетона (1,2-присоединение), так и по карбонильной группе (3,4-присоединение) в зависимости от условий проведения реакции [33]. Если реакцию взаимодействия гидразина с халконами проводить в кислой среде, то будет протекать 3,4-присоединение. Если в качестве растворителя использовать пиперидин, то произойдет 1,2-присоединение.

Схема 14



При целенаправленном взаимодействии замещенных пропионов с гидраксиламином возможно получить фурилизоксазолы **22 a-b**, с гидразином – фурилпиразолы **23 a-b**.

Схема 15



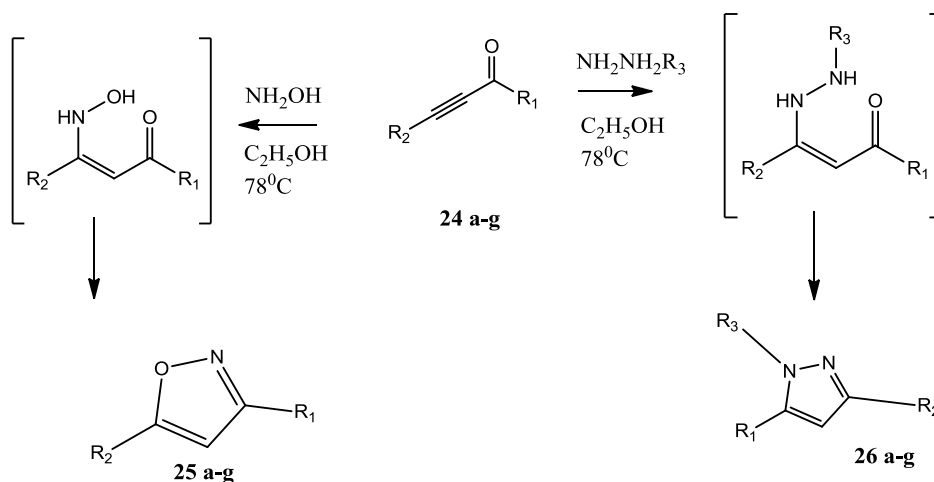
Установлено, что соединения, имеющие в своем составе пиразольный гетероцикл, могут проявлять разнообразные фармакологические свойства (противовоспалительные, жаропонижающие) и входят в состав некоторых лекарственных средств [34, 35] и являются термостабилизаторами полиэтилена [36].

Взаимодействие молекул, содержащих пиразольные фрагменты с фосфолипидами клетки, приводит к изменению конформации образуемых комплексов и, как следствие, происходит увлечение проницаемости сквозь клеточную мембрану за счёт увеличения свободного объёма в клетке и образованию транспортных каналов [37]. Это способствует проникновению в клетку молекул биологически активных веществ.

Изоксазольный фрагмент является частью разнообразных фармацевтических средств, применяемых для лечения гипертонии, депрессии, артритов [38-40], опухолей [41, 42]

В работе [43] выдвинуто предположение о механизме присоединения гидразинов и гидроксилмина к дизамещенным пропионам: образование гетероциклических продуктов пиразолов **26** и изоксазолов **25** протекает через образование промежуточных открытоцепных аддутов.

Схема 16

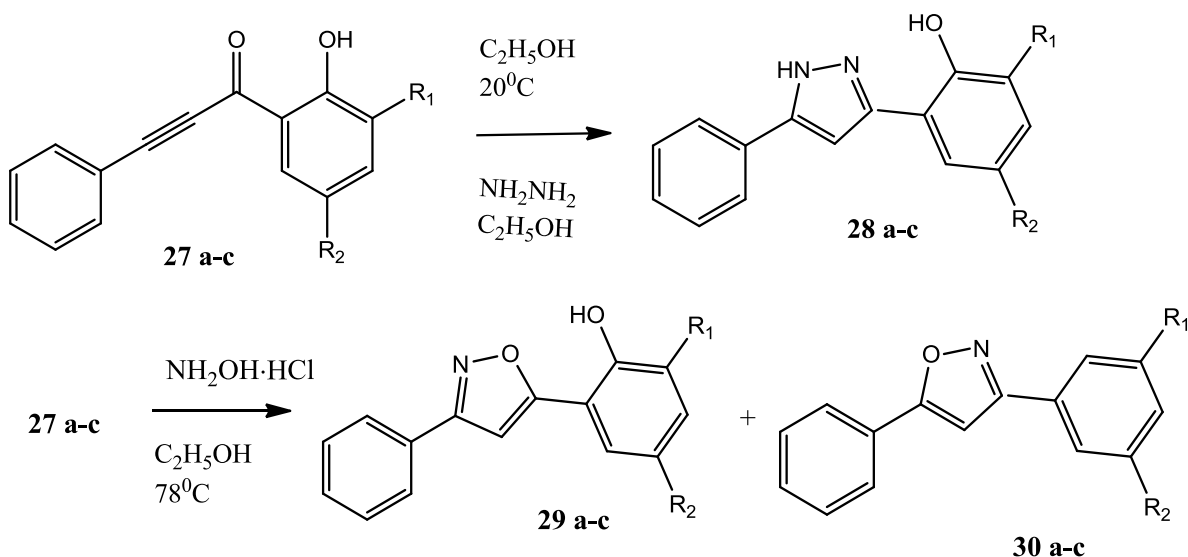


24-26 a: $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2=\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}_3=\text{C}_6\text{H}_5$, **b:** $\text{R}_1=\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}_3=\text{C}_6\text{H}_5$, **c:** $\text{R}_1=\text{C}_4\text{H}_9\text{S}$, $\text{R}_2=\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}_3=\text{C}_6\text{H}_5$, **d:** $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2=\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2)_4$, $\text{R}_3=\text{H}$, **e:** $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2=\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2)_5$, $\text{R}_3=\text{H}$, **f:** $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2=\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2)_5$, $\text{R}_3=\text{H}$, **g:** $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2=\text{COC}_6\text{H}_5$, $\text{R}_3=\text{H}$.

Установлено, что взаимодействие 2-гидроксиарил-фенилпропионов с гидрохлоридом гидроксилamina и гидразином приводит к образованию гетероциклических продуктов [44].

Реакция образования пирозолов **28** протекает при комнатной температуре. Изоксазолы **29**, **30**, наоборот, образуются только при кипячении реакционной массы в присутствии K_2CO_3 . Полученные пирозолы были исследованы на возможность применения в качестве эффективных средств защиты кожи от УФизлучения.

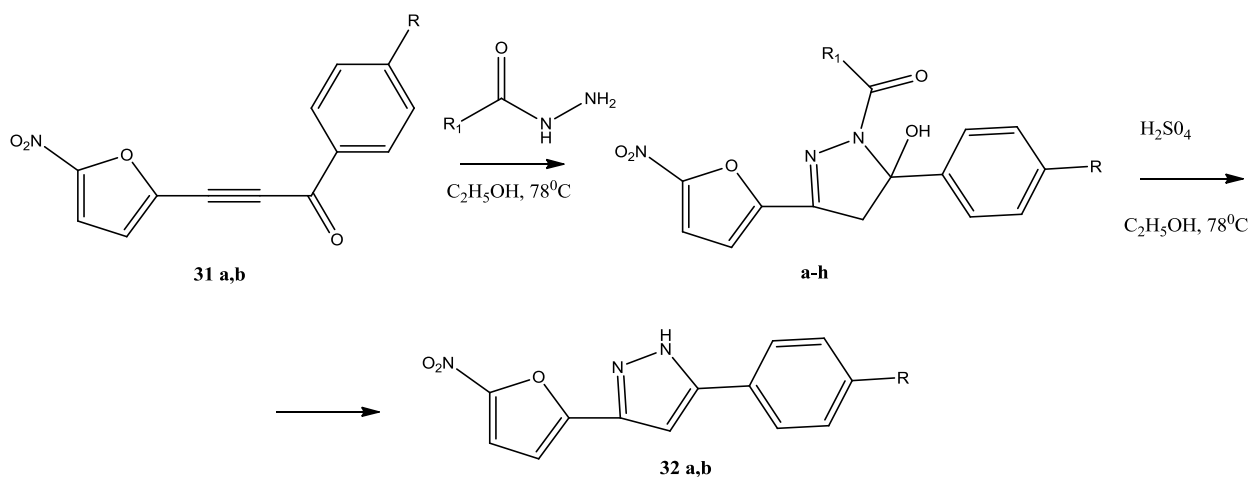
Схема 17

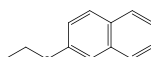
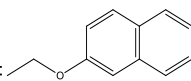


27-30 a: $R_1=CH_3$, $R_2=H$, **b:** $R_1=OCH_3$, $R_2=H$, **c:** $R_1=R_2=CH_3$.

Образование пиразолинов, а не пиразолов протекает при действии на замещенный 1-арил-3-фурилпроп-3-ин-1-он **31** арилгидрозинами [45, 46]. Пиразолы **32** образуются только из соединений **32a,b**, при дегидратации соответствующего пиразолина концентрированной серной кислотой.

Схема 18

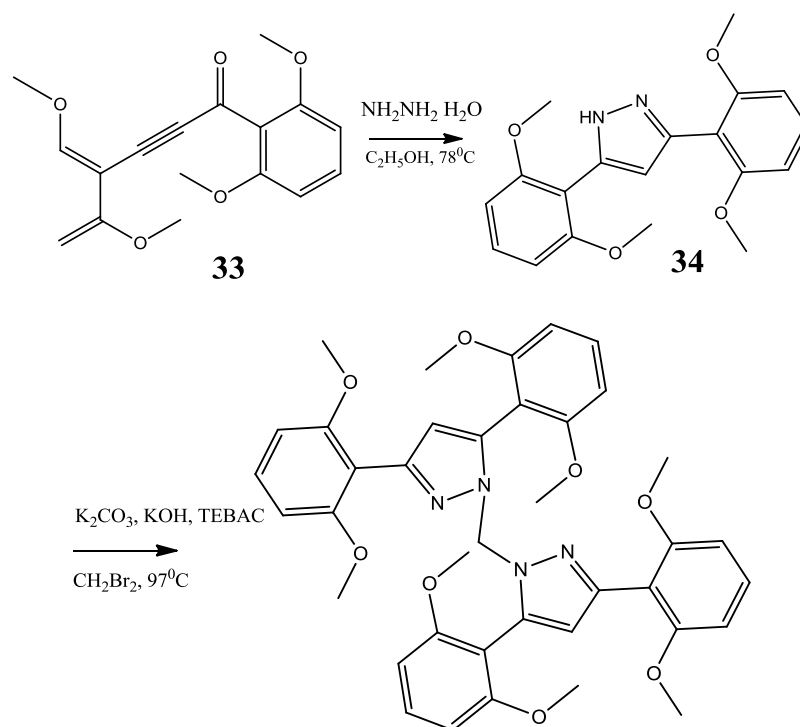


31 a: R=H, R₁=C₆H₅, **b:** R=H, R₁=n-ClC₆H₅, **c:** R=H, R₁=o-OHC₆H₅, **d:** R=H, R₁= , **e:** R=CH₃, R₁=H, **f:** R=CH₃, R₁=n-ClC₆H₅, **g:** R=CH₃, R₁=o-OHC₆H₅, **h:** R=CH₃, R₁= .

32 a: R=H, R₁=C₆H₅, **b:** R=H, R₁=n-ClC₆H₅,

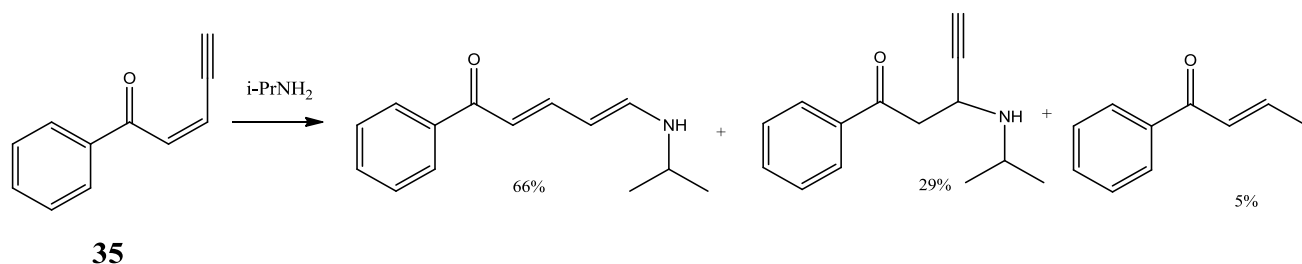
При действии на замещенный диарилпропинон **33** гидразин-гидрата возможно получение бис(пиразолил)метанов **34**, образующие комплексные соединения с металлами: железа, магния, никеля, меди [47]. Полученные таким образом комплексы имеют высокую каталитическую активность, а данные фрагменты используются в дальнейшем для получения некоторых противоопухолевых препаратов и антибиотиков и проявили себя в качестве высокоэффективного сорбента очистки воды от ионов тяжёлых металлов [47].

Схема 19



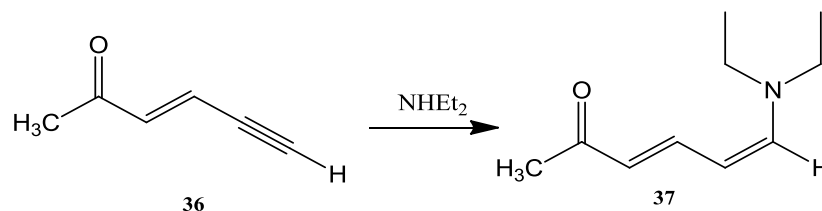
Взаимодействие сопряженных ениновых кетонов с первичными аминами протекает с присоединением последних как по двойной, так и по тройной связи с образованием смеси продуктов.

Схема 20



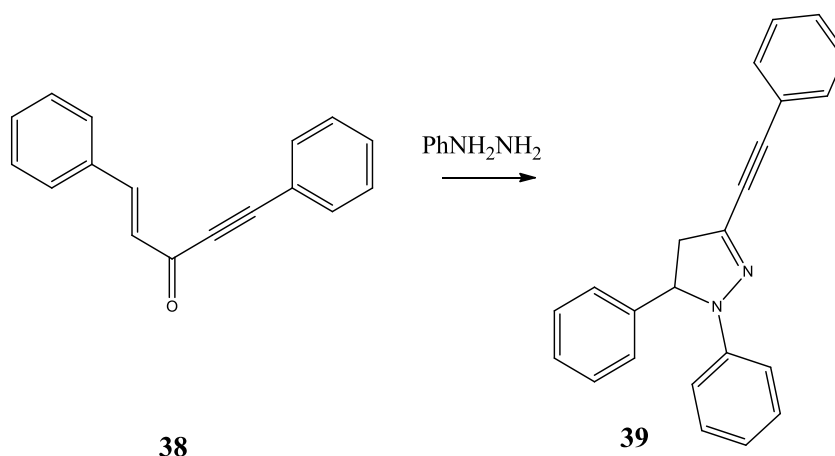
Вторичные амины присоединяются к тройной связи ениновых кетонов. Присоединение диметиламина к гексен-1-ин-4-ону [48, 49], а также к гексен-2-ин-5-ону-4 и гептен-2-ин-5-ону-436 [24, 50, 51] проходит с образованием 6-диэтиламиногексадиен-3,5-он-2, 1-диэтиламиногексадиен-1,4-он-3 и 3-диэтиламиногексадиен-1,3-он-537 соответственно.

Схема 21



Наблюдается образование пиразолина – продукта реакции по этеновой связи, при взаимодействии симметричного дифенилпентенинона с фенилгидразином [52].

Схема 22



1.3. Взаимодействие α,β -ненасыщенных кетонов с S-нуклеофилами

Тиолы ряда $R-SH$ являются простейшими по структуре представителями серы. Они широко используются для получения новых биологически ценных соединений, играют важнейшую роль в биохимии клетки [53].

Тиолы, как класс, можно сравнить со спиртами. Однако, различия между ними существенны. При образовании водородной связи спирты проявляют себя как более сильные доноры, по сравнению с тиолами. Это обуславливает повышенную летучесть тиолов и более низкую температуру их кипения по сравнению со спиртами. Скорости переноса протона на тиолы на несколько порядков ниже, чем у соответствующих спиртов [53]. Это полностью согласуется с концепцией жёстких и мягких кислот и оснований (ЖМКО), принимающей во внимание, что H^+ является «жёсткой» кислотой и предпочтительнее будет реагировать с «жёстким» основанием, таким как спирт, чем с «мягким» основанием – тиолом [14]. Большая нуклеофильность тиолятиона по сравнению с алкоксид-анионом объясняется большей стабильностью, образующегося продукта.

Для тиолов характерны реакции нуклеофильного присоединения, замещения. Для них характерна высокая нуклеофильность, которая сочетается с низкой основностью их металлических солей, делая их реагентами, пригодными для органического синтеза.

Взаимодействие тиолов с алкенами в отсутствие оснований протекает по радикальному механизму [54], но возможно протекание реакции по электрофильному механизму [55]. При отсутствии каталических инициаторов, способствующих присоединению реагентов к субстрату, реакция протекает по электрофильному механизму с соблюдением правила Марковникова.

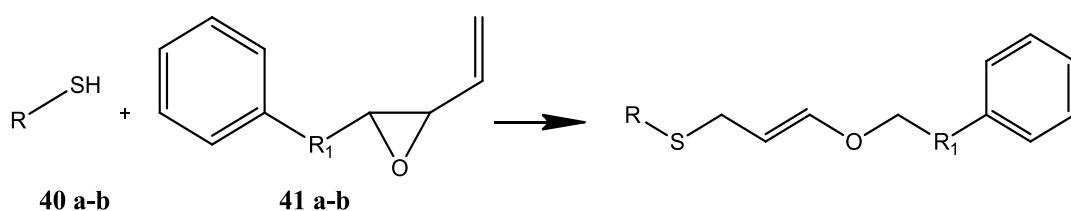
При отсутствии кислотного катализатора взаимодействие серосодержащего реагента с субстратом протекает крайне медленно или

требуются более жесткие условия протекания данной реакции. Например, использование в качестве кислотного катализатора серной кислоты [56].

При действии свободно радикальных инициаторов присоединение сероводорода и серы к ненасыщенным этеновой и этиленовой связям реакция происходит по свободно-радикальному механизму с ориентацией против правила Марковникова [57, 58].

Реакция взаимодействия тиолас винилоксиранами протекает по радикальному механизму [53].

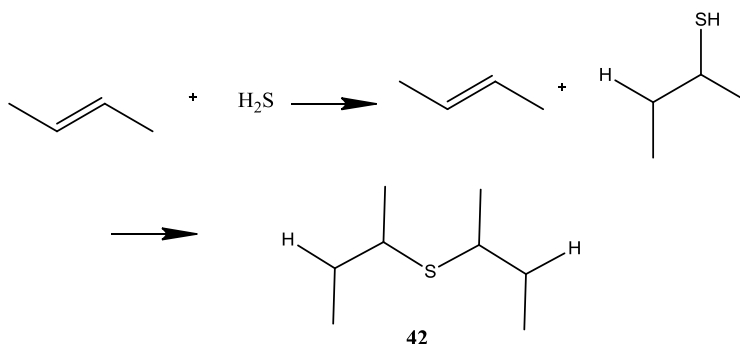
Схема 23



40, 41 a: $R=H$, $R_1=Ph$, **b:** $R=H$, $R_1=CH_2=CH_2$.

Для установления механизма реакции требуется установить направления присоединения тиинильного фрагмента. Первоначально, присоединение сероводорода будет протекать по этеновой связи вне зависимости от типа механизма протекания реакции, при этом образуется тиол. Образовавшийся тиол вступает во взаимодействие со второй молекулой алкена, образуя сульфиды **42**.

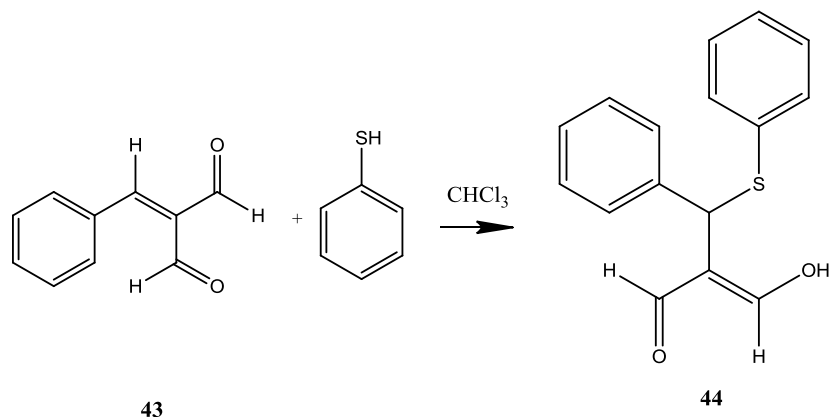
Схема 24



Взаимодействие тиофенола и бензалиденмалонового альдегида **43** с использованием хлороформа в качестве растворителя протекает, как 1,4-присоединение. Образуется новое, высоко стабильное, кристаллическое

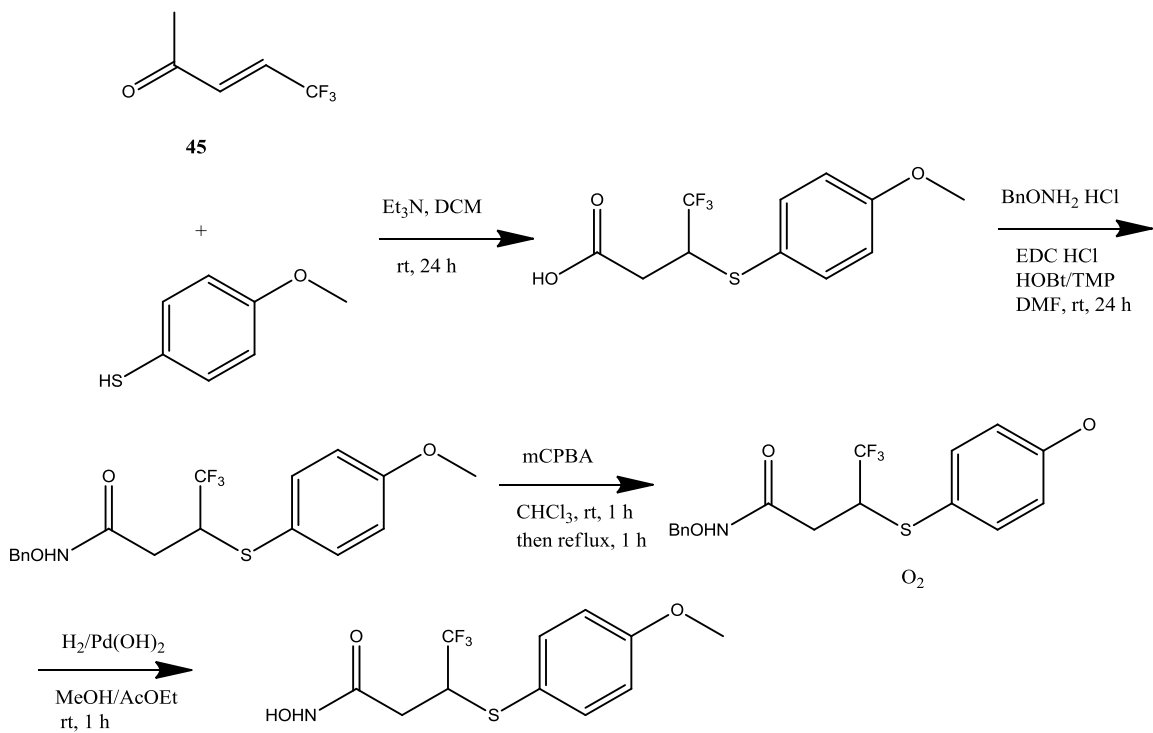
соединения 3-гидрокси-2-(фенил-(фенилсульфанил)-метил)-проп-2-ен-1-он 44[59].

Схема 25



В настоящее время известно, что серосодержащие соединения могут быть использованы в качестве препаратов против рака и сердечной недостаточности [32]. Взаимодействие тиола и (2*E*)-4,4-трифторбут-2-ен-1-оля 45 дает промежуточный продукт, проявляющий данные свойства.

Схема 26



Особое место в S-нуклеофильных реакциях присоединения к соединениям, с активированными связями занимает природа катализатора и

растворителя. К примеру, присоединение бензилтиола к проп-2-ен-1-олу при отсутствии растворителя с йодным катализатором приводит к образованию циклического соединения тиохромана[60]. Проведение данной реакции с использованием полярного растворителя – ацетонитрила приводит к образованию тризамещенный продукт.

В литературе известны случаи использования ионных жидкостей в качестве катализатора нуклеофильного присоединения серосодержащих реагентов к сопряжённым системам: 1-пентил-3-метилимидазолия бромид([pmlm]Br) [6] и иттербия трифторметансульфонат в ионной жидкости 1-бутил-3-метилимидазолия тетрафторборат(Yb(OTf)₃ в [bmim][BF₄]) [62].

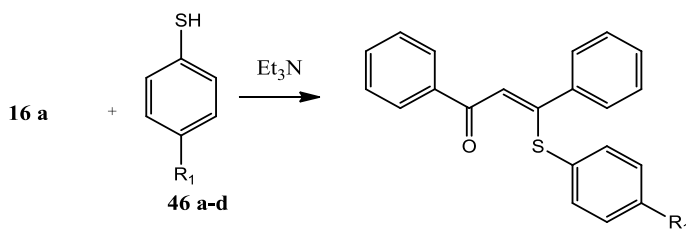
Использование ионных жидкостей приводит к присоединению реагентов по β-углеродному атому углерода.

Однако, при использовании 2-аминотиофенола в качестве реагента, с использованием в качестве катализатора ионных жидкостей образуется циклический продукт реакции – бензотиоазепин.

Возможно использование в качестве катализатора соединений металла [63]. Образуется сильная координационная связь с углеродным атомом карбонильной группы при этом увеличивается электрофильность β-углеродного атома и достигается быстрое присоединение нуклеофильного реагента.

1,4-присоединение тиофенола к дизамещенным пропенонам будет наблюдаться при использовании в качестве катализатора триэтиламина[64, 65].

Схема 27

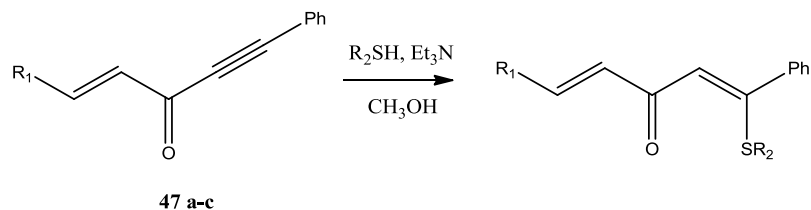


16 a: R₁=CH₃O, **b:** R₁=CH, **c:** R₁=H, **d:** R₁=Br, **e:** R₁=Cl.

Направление реакции во многом зависит от строения субстрата и реагента, условиями проведения реакции и катализатором.

Так, при использовании оснований, в качестве катализатора наблюдается присоединение реагента преимущественно по тройной связи замещенных пентенонов [63, 66].

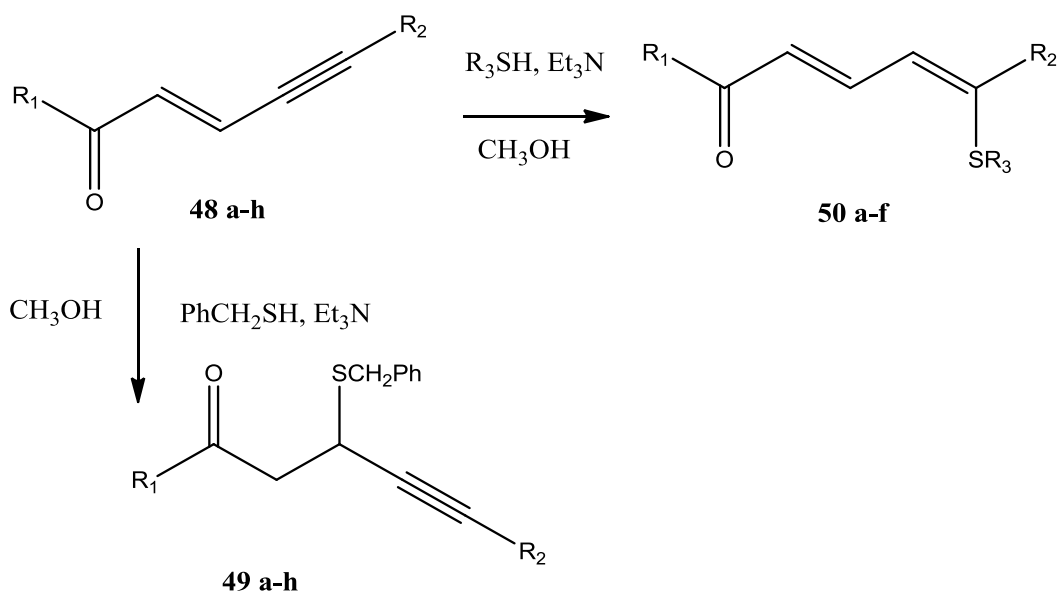
Схема 28



47 a: $R^1 = \text{Ph}$, **b:** 4- ClC_6H_4 (**b**), **c:** 2-тиенил.

Взаимодействие тиолов с (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онами **48** происходит по двум различным направлениям. Взаимодействие тиофенола с субстратом протекает с образованием продуктов реакции по ацетиленовой связи, при этом образуются *E,Z* и *E,E*-изомеров диеновых кетосульфидов. Второе направление – присоединение бензилтиола с образованием соответствующих ацетиленовых кетосульфидов по этиленовой связи [67].

Схема 29



48: **a:** $R^2 = \text{Ph}$, $R^1 = \text{Ph}$, **b:** 4- MeC_6H_4 , **c:** 4- MeOC_6H_4 , **d:** 4- ClC_6H_4 , **e:** 4- BrC_6H_4 , **f:** 2-Furyl; **g:** $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, **h:** 4- BrC_6H_4 .

49: a: $R^1=R^2=Ph$, $R^3=4-BrC_6H_4$; **b:** $R^1=Ph$, $R^2=4-MeC_6H_4$, $R^3=4-BrC_6H_4$; **c:** $R^1=Ph$, $R^2=4-MeOC_6H_4$, $R^3=4-BrC_6H_4$; **d:** $R^1=4-ClC_6H_4$, $R^2=R^3=Ph$; **e:** $R^1=4-ClC_6H_4$, $R^2=Ph$, $R^3=4-MeC_6H_4$.

50: a: $R^2=Ph$, $R^1=Ph$, **b:** $4-MeC_6H_4$, **c:** $4-ClC_6H_4$, **d:** $4-BrC_6H_4$, **e:** 2-Furyl; **f:** $R^1=Ph$, $R^2=4-BrC_6H_4$.

1.4. Реакции циклообразования на базе замещенных пентенинонов

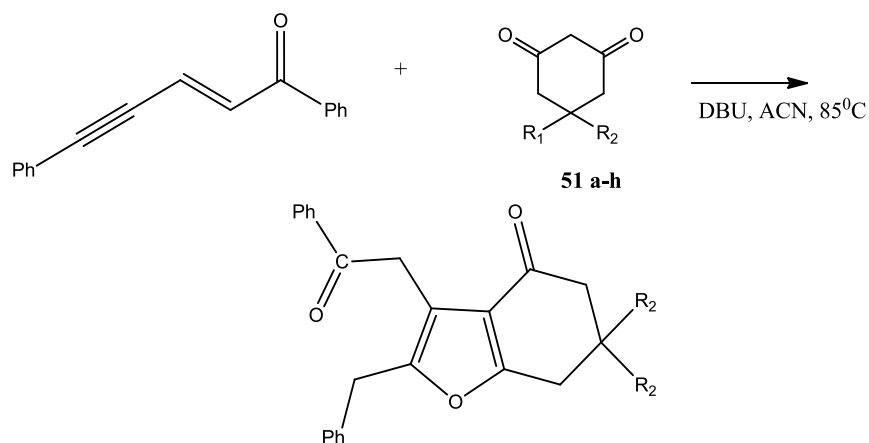
Одно из направлений химии – синтез биологически активных веществ.

В состав многих современных лекарственных средств входят фрагменты гетероциклических систем.

Гетероциклы можно получить путём взаимодействия соединений, содержащих кратные связи, с нуклеофильными реагентами.

Одним из методов синтеза замещенного фурана – взаимодействие кетометиленов с енинами в присутствии основного катализатора – ДБУ [68]. Первая стадия протекания реакции присоединение по Михаэлю молекулы активного метилена в енольной форме. После этого под действием катализатора образуется промежуточное соединение, которое изомеризуется и образуется конечный продукт реакции – замещенный фуран.

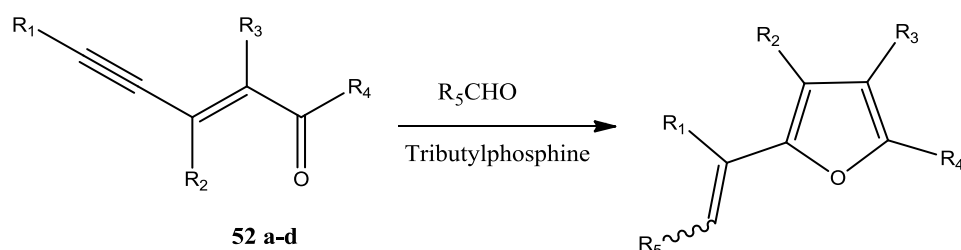
Схема 29



51a: $R_1=Me$, $R_2=Me$, **b:** $R_1=H$, $R_2=H$; **c:** $R_1=Me$, $R_2=H$, **d:** $R_1=i-C_3H_8$, $R_2=H$, **e:** $R_1=Ph$, $R_2=H$, **f:** $R_1=4-OMePh$, $R_2=H$, **g:** $R_1=4-N(Me)_2Ph$, $R_2=H$, **h:** $R_1=бензо[d][1,3]-диокс-4-олил$, $R_2=H$, **g:** $R_1=2-фурил$, $R_2=H$.

Известен и другой способ получения замещенного фуранового гетероцикла с использованием в качестве катализатора трибутилфосфина [69]. Образование фуранового цикла протекает в несколько стадий. На первой стадии происходит присоединение 1,6-присоединение алкилфисфина с последующей циклизацией образовавшегося промежуточного соединения. Затем, по реакции Виттинга с использованием в качестве растворителя хлористого метилена, образуется конечный продукт реакции α -винилфурана.

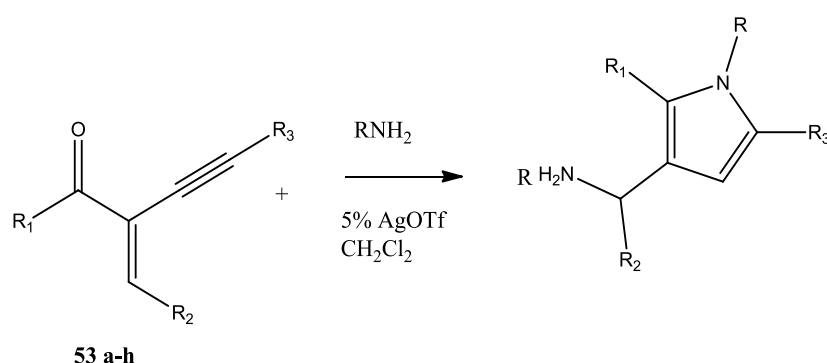
Схема 30



52 a: $R_1 = \text{Bu}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{Ph}$, **b:** $R_1 = \text{Bu}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{Me}$, **c:** $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{Ph}$, **d:** $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{Me}$.

Путем взаимодействия 2-(1-алкинил)-2-алкен-1-он **53** с первичными аминами получен замещенный пиррол [70]. В качестве растворителя для проведения реакции использовался хлористый метилен, а в качестве катализатора - трифлат золота – AgOTf .

Схема 31



a: $R = \text{Ph}$, $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{Ph}$, **b:** $R = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{Ph}$, **c:** $R = o\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{Ph}$, **d:** $R = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{Ph}$, **e:** $R = o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{Ph}$, **f:** $R = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{Ph}$.

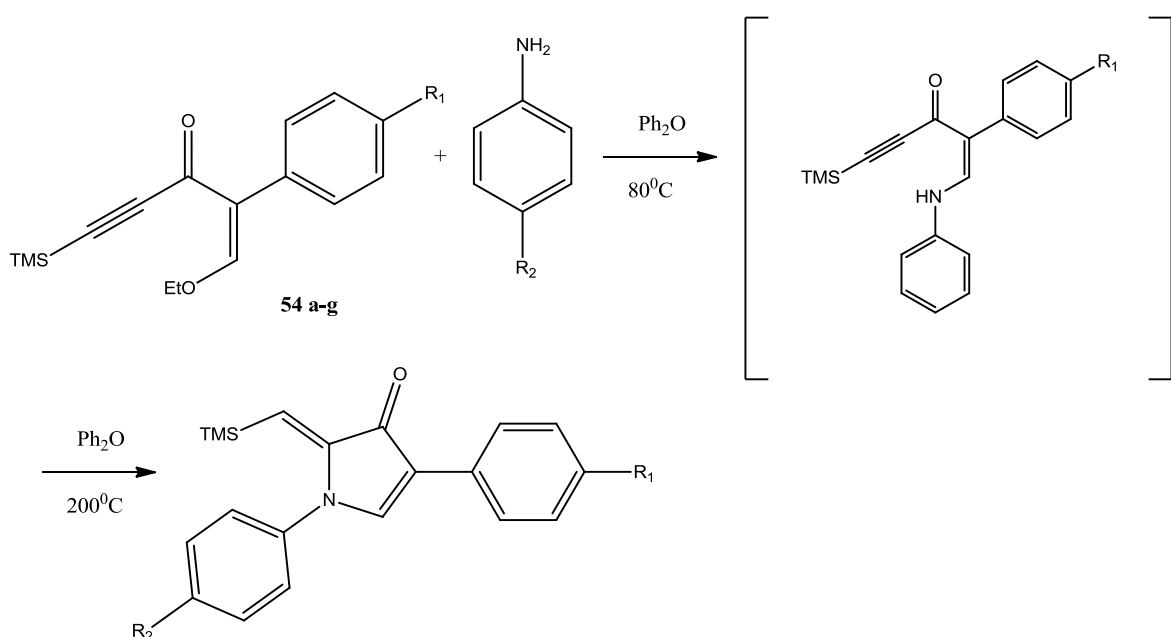
C_4H_9 , **g**:R= C_6H_5 , R_1 = Me, R_2 = Ph, R_3 = C_4H_9 , **h**:R= C_6H_5 , R_1 = C_6H_5 , R_2 = Ph, R_3 = C_4H_9 , **i**:R= C_6H_5 , R_1 = $(CH_2)_3$, R_2 = Ph, R_3 = Ph.

При данных условиях проведения реакции, в случае, если реагентом являются спирты, возможно получение замещенных фурановых систем [70].

Механизм образования пиррола состоит из нескольких стадий. Первой из которых является присоединение амина по карбонильной группе кетона. На второй стадии происходит присоединение AgOTf по тройной связи субстрата: происходит циклизация. Затем, вторая молекула амина атакует образовавшееся циклическое соединение. После этого происходит отщепление катализатора от конечной структуры.

Направленным взаимодействием ацетиленового енинона с ариламином возможно получить пирралоны [71]. Данный класс соединений имеет выраженные флуоресцентные свойства. Реакция селективна, протекает в течение 1-2 часов в широком спектре растворителей (бензоле, дихлорметане, ТГФ и др.). Промежуточный продукт реакции содержит смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров. В виду наличия активированных тройных связей и дизамещенного атома азота полученная структура енамина способна к циклизации. Для этого реакционную смесь необходимо нагреть до 200⁰С в дифениловом эфире.

Схема 32



54 a: $R_1=NO_2$, $R_2=OCH_3$, **b:** $R_1=NO_2$, $R_2=H$ **c:** $R_1=NO_2$, $R_2=NO_2$, **d:** $R_1=H$, $R_2=OCH_3$, **e:** $R_1=H$, $R_2=H$, **f:** $R_1=OCH_3$, $R_2=OCH_3$, **g:** $R_1=OCH_3$, $R_2=H$.

1.5. Кинетика нуклеофильного присоединения к α,β -ненасыщенным кетонам

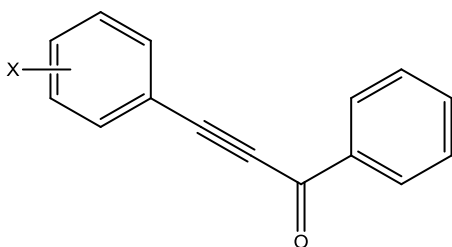
Химическая кинетика позволяет установить механизм протекания реакции, позволяет установить взаимосвязь реакционной способностью соединений и их структурой.

Особый интерес в химии представляют взаимодействия, приводящие к образованию важных для человека соединений. Синтез такого рода структур возможен путём последовательного превращения более простых веществ, в том числе, содержащие кратные связи, в более сложные.

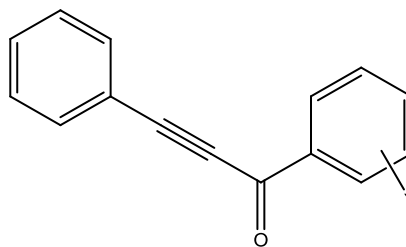
Так, реакции нуклеофильного присоединения представляют особый интерес для получения ряда препаративно значимых соединений, на базе которых может быть осуществлен технологический процесс производства.

Интерес представляет собой взаимодействие между ацетиленовыми кетонами в реакциях нуклеофильного присоединения реагентов.

Установление механизма реакции 1,3-дизамещенных пропинонов и изучение взаимосвязи между субстратами и реагентами изучалась Коршуновым С.П. и сотрудниками. В их работах рассмотрены две реакционные серии. Соединения реакционной серии I содержат заместители в бензоильной части, серии II – в фенилэтинильной части молекулы.



I



II

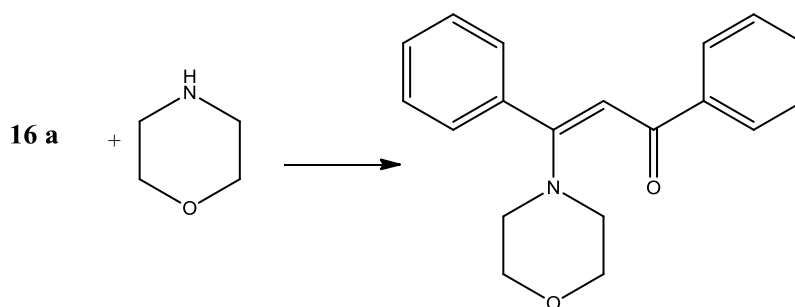
серия I: **a:** $X=Y=H$; **b:** $X=m-CH_3$, $Y=H$; **c:** $X=p-CH_3$, $Y=H$; **d:** $X=p-CH_3O$, $Y=H$; **e:** $X=p-Cl$, $Y=H$; **f:** $X=m-Br$, $Y=H$; **g:** $X=p-Br$, $Y=H$,

серия II **a**:Y=м-CH₃, X=H; **b**:Y=м-CH₃O, X=H; **c**:Y= м-Br, X=H; **d**:Y=п-Br, X=H.

В качестве субстрата в данных работах рассмотрены: первичные, вторичные амины, замещенные анилины.

Установлено, что реакция взаимодействия ароматических пропионов со вторичными аминами, такими как морфолин, приводит к образованию продукта реакции по тройной связи [32]. Изучение кинетики взаимодействия реагента с субстратом производилось методом полярографического восстановления ацетиленовых кетонов. Суммарный порядок реакции определён аналитическим и графическими методами и оказался равен двум [72], частные порядки реакции по реагенту и субстрату равны единице соответственно [73].

Схема 33



В температурном интервале 20.8-50.0°С выполняется уравнение Аррениуса для рассчитанных констант скорости реакции взаимодействия ацетиленовых кетонов с морфолином [73].

При использовании в качестве растворителя диоксан взаимодействие дифенилпропинона с морфолином описывается суммарным уравнением третьего порядка [73].

Процесс образования продуктов реакции ступенчатый. При этом происходит перенос протонов в реакционной среде. В спиртах и других протонодонорных растворителях эту роль выполняет молекула растворителя. В апротонных растворителях (диоксан, бензол, ДМФА) в качестве переносчика протона выступает вторая молекула амина.

Добавление абсолютного метилового спирта к диоксану приводит к ускорению реакции.

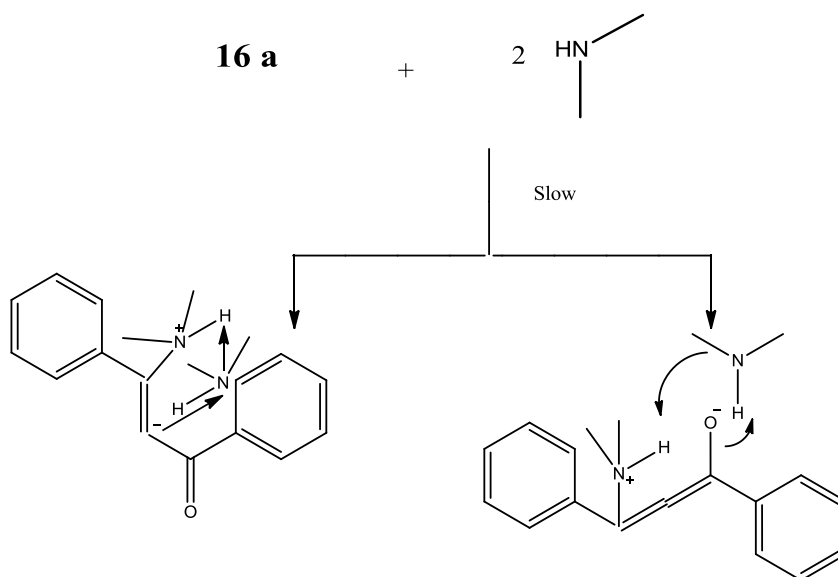
На основании полученных данных и расчетов термодинамических параметров реакции

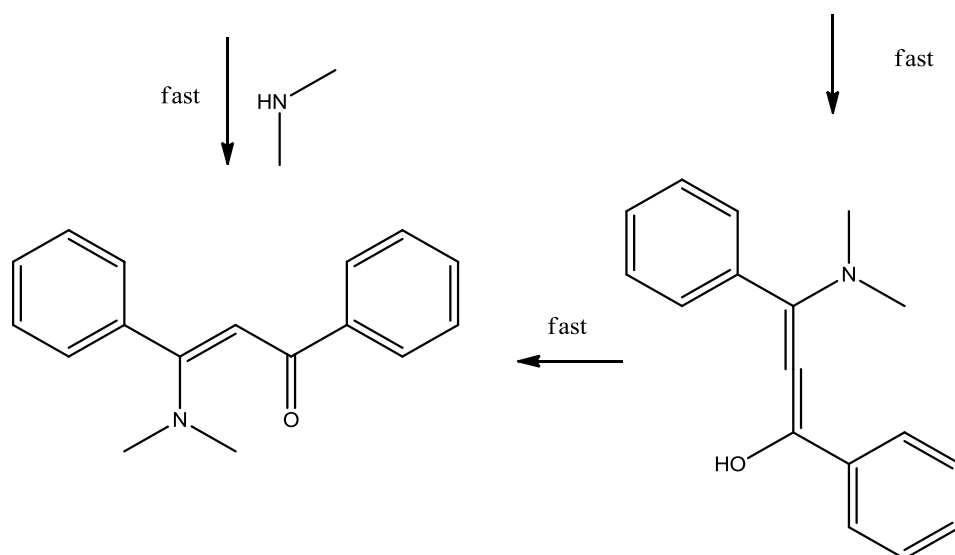
предложен механизм взаимодействия ацетиленовых кетонов со вторичными аминами.

Механизм присоединения вторичных аминов к дифенилпропенинов протекает в две стадии.

На первой стадии происходит нуклеофильная атака двумя молекулами амина. Эта стадия является лимитирующей. Последующее промежуточное соединение быстро трансформируется в конечный продукт реакции.

Схема 34





Наблюдается рост констант скоростей при увеличении концентрации аминов в реакции с ацетиленовыми кетонами при использовании полярных апротонных растворителей [74]. Следовательно, при увеличении концентрации амина, ассоциация нуклеофильного реагента возрастает и наблюдается изменение порядка реакции.

Наблюдается снижение энтальпии и энтропии реакции при переходе от протонных полярных растворителей к апротонным растворителям.

Влияние на скорость реакции оказывает положение заместителя в молекуле субстрата. Влияние электронодонорных заместителей приводит некоторому замедлению процесса, электроноакцепторные, наоборот способствуют увеличению скорости. При этом наблюдается линейная корреляция между величинами $\lg k_2$ с константами Гаммета.

Это означает, что отсутствует влияние полярного сопряжения заместителей с реакционным центром на скорость взаимодействия.

Несколько более существенен вклад заместителей карбонильной группы, по сравнению заместителями со стороны тройной связи [76].

Скорости реакции замещенных ацетиленовых кетонов с морфолином и бутиламином не зависят от пара- и мета- сопряжения в цепи кетонов [77].

Особое влияние оказывает основность аминов на их нуклеофильность [78].

Разветвление заместителей в ряду от бутиламина до третбутиламина приводит к тому, что в реакции фенилбензилацетиленами происходит снижение реакционной способности. Оценивая различия во взаимодействиях по их константам, наблюдается разница между реакциями с первичными и вторичными аминами более чем в 150 раз.

Во многом данную закономерность можно объяснить пространственными эффектами алкильных заместителей атома азота [79]. В случае ариламинов немаловажную роль играют распределение электронной плотности в кольце и влияние заместителей.

В меньшей степени стерически экранируют атом азота циклические структуры, следовательно, они более нуклеофильны, чем диалкиламины.

Для замещенных анилинов складывается следующая ситуация:

о-заместители снижают скорость взаимодействия. Данная ситуация подтверждает увеличение чувствительности реакции к структуре нуклеофила.

В виду схожести параметров реакции для взаимодействия 1,3-диарилпропионов с диаллиаминами и анилинами сделан вывод о близости в механизмах реакции [80].

Изучение кинетики реакции с 1,3-диарил-1-пропин-3-онов с различными аминами помогло выяснить некоторые закономерности [32].

Установлен ряд более быстрого взаимодействия электрофилов с аминами: морфолин > дибутиламин > бутиламин $\approx$ диаллиламин $\approx$ бензиламин >> анилин.

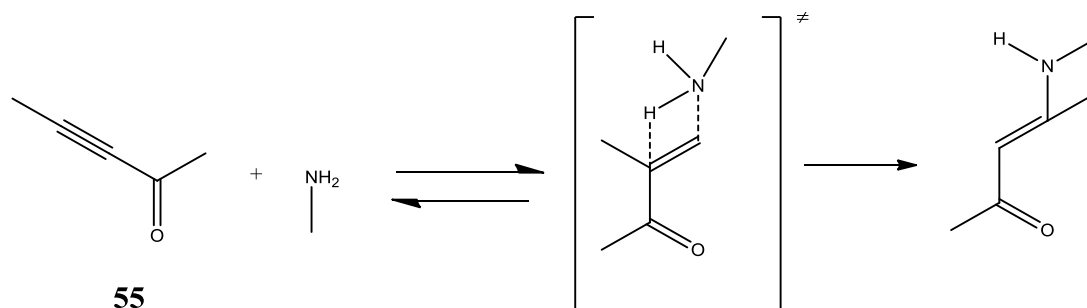
Константы чувствительности, в случае проведения реакции дизамещенных пропенонов с ариламинами, значительно выше, по сравнению с алифатическими аминами.

На значение константы чувствительности оказывает влияние степень разделения зарядов в переходном состоянии: в реакции с алифатическими аминами она ниже, по сравнению с ароматическими.

Установлено, что константы чувствительности для первичных аминов и диэтаноламина одинаковы вне зависимости от X, Y-положения заместителя, следовательно, на скорость реакции природа заместителя роли не играет. В тоже время, для вторичных аминов важным фактором является X, Y - положение заместителя [75]. Из этого следует, что механизм присоединения первичных и вторичных аминов несколько отличается.

При взаимодействии ацетиленовых кетонов с первичными аминами образуется промежуточный диполярный ион, имеющий алленовую структуру. Благодаря внутримолекулярной водородной связи интермедиант стабилен. В связи с этим, ацетиленовые кетоны вне зависимости от серии будут реагировать одинаково. Медленной стадией процесса является нуклеофильная атака.

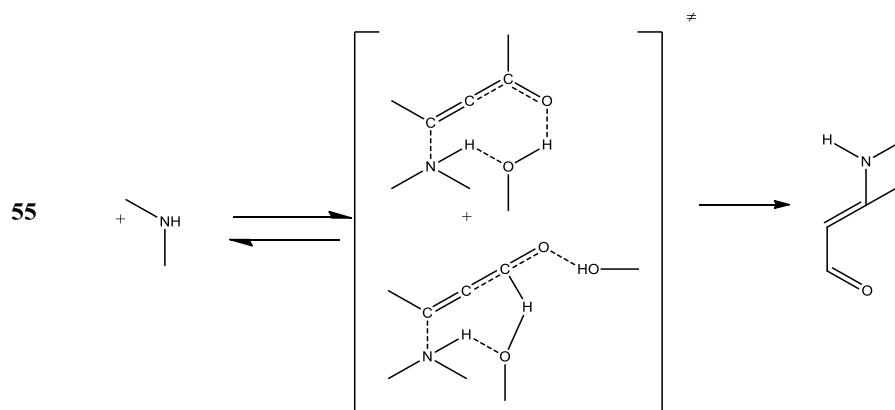
Схема 35



Алленовая структура, как промежуточное соединение, при взаимодействии замещенных пропинонов со вторичными аминами отсутствует. В этом случае происходит межмолекулярный перенос протона.

Растворитель также играет существенную роль на ход взаимодействия в системе субстрат-реагент

Схема 36



В работе [80] подробно изучен механизм взаимодействия субстрата с реагентом при варьировании растворителей.

Установлено, что в изотермических условиях удлинение углеродной цепи алифатического спирта и разветвление структуры приводит к замедлению реакции. В этиленгликоле происходит ускорение реакции по сравнению с бензиловым спиртом.

Полярность среды оказывает непосредственное влияние на скорость протекания химической реакции [81]. Особенностью гидрооксильной группы является её способность образовывать водородные связи.

В спиртах, обладающих более кислыми свойствами, происходит ускорение реакции в связи с повышением электронной плотности на азоте. В высокополярных растворителях, наоборот, происходит блокировка активного центра электрофильности ацетиленовой связи

Изменяя соотношение спирт : вода, можно добиться увеличения скорости или ее снижения. При этом данный эффект во многом зависит от самого спирта [82].

Для спиртов с выраженными кислотными свойствами (метиловый спирт, метиленгликоль) константа скорости реакции будет зависеть от добавления воды только при превышении последней 50 процентов.

Для диалкиламина и морфолина характерно уменьшение реакционной способности в трет-бутиловом спирте.

Протонные растворители, по влиянию на скорость взаимодействия ацетиленовых кетонов в реакции с морфолином, располагаются в следующем порядке:этиленгликоль> метанол> этанол> 2-пропанол> трет-бутанол. Аналогичным образом происходит снижение активационных параметров реакции. Данный эффект можно объяснить снижением диэлектрической проницаемости среды. Уменьшение скорости протекания реакции наблюдается при этом не для всех аминов. Для первичных аминов скорость взаимодействия снижается в два раза, а для диалкиламинов в десять раз [83].

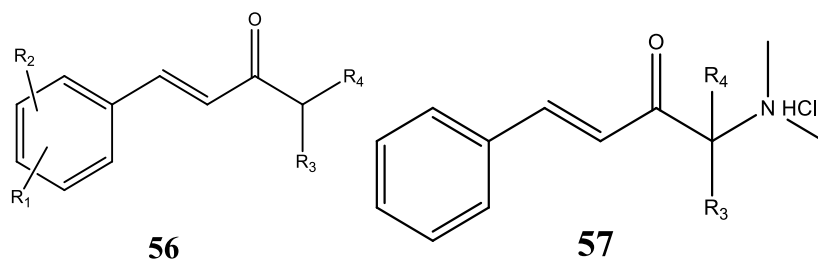
Взаимосвязь реакционной способностью амина и его строения в трет-бутаноле, говорят о том, что именно нуклеофильная атака амином самая медленная стадия реакции.

Взаимодействия анилина с диарилпропинонами имеет отличия от реакции с алифатическими аминами ввиду влияния заместителей в бензоильной части, которые в большей степени влияют на скорость взаимодействия [79].

Чувствительность реакции для анилинов сильно изменяется при варьировании заместителей в субстрате. Заместители дизамещенного пропенинона могут вступать в реакцию с заместителями анилина

На сегодняшний день известны работы по изучению кинетики S-нуклеофильного присоединения к замещенным пропенонам 56 и солям Маниха57с использованием в качестве растворителя водно-ацетонитрильных смесей [84].

Схема 38



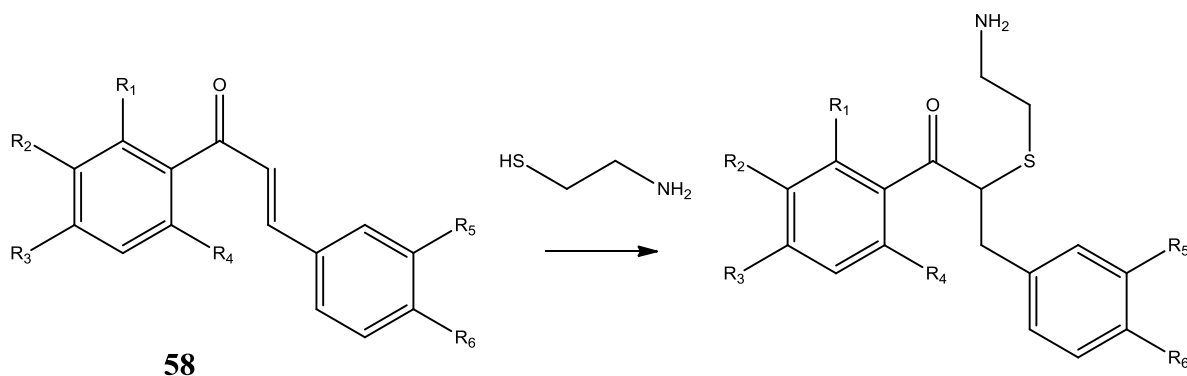
56, 57a: $R_1 = 4\text{-H}$, $R_2 = 4\text{-H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = (\text{CH}_2)_3$; **b:** $R_1 = 4\text{-CH}_3$, $R_2 = 4\text{-CH}_3$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$; **c:** $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $R_2 = 4\text{-H}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{H}$; **d:** $R_1 = 4\text{-CH}_3$, $R_2 = 4\text{-CH}_3$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = (\text{CH}_2)_3$; **e:** $R_1 = 4\text{-CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$; **f:** $R_1 = 4\text{-CH}_3$, $R_2 = 4\text{-H}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{H}$.

Присоединение тиола происходит только в β -положение по отношению к карбонилу. При этом наблюдается закономерность: чем ниже pH среды, тем ниже скорость реакции. Разветвленные заместители существенно замедляют скорость реакции, уменьшая стабилизацию аниона в переходном состоянии.

Для солей Манниха характерна более повышенная реакционная способность по сравнению с соответствующими кетонами. Это связано с тем, что аммонийная группа за счет индуктивного эффекта способна к стабилизации в переходном состоянии. Однако, образовавшиеся продукты тиолирования неустойчивы.

Взаимодействие дизамещенного халкона и цистамина дает продукт присоединения в β -положение [85]. Реакция проводилась в растворителе ЭДТА:этиленгликоль=20:80.

Схема 39



58 a: $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OMe}$, $R_4 = \text{OMe}$, $R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{OMe}$; **b:** $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{OH}$; **c:** $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{OMe}$, $R_4 = \text{OMe}$, $R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{OMe}$; **d:** $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{OH}$, $R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{OH}$; **e:** $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{OH}$, $R_5 = \text{OH}$, $R_6 = \text{OMe}$; **f:** $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{OMe}$, $R_6 = \text{OMe}$; **g:** $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{OMe}$, $R_6 = \text{OMe}$; **i:** $R_1 = \text{OPr}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OPr}$, $R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{OPr}$, $R_6 = \text{OPr}$; **j:** $R_1 = \text{OPr}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OMe}$, $R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{OPr}$, $R_6 = \text{OPr}$.

OPr; **k**:R₁ = OPr, R₂=H, R₃=OPr, R₄ =H,R₅= H, R₆= OPr; **l**:R₁ = OPr, R₂=H, R₃=OPr, R₄ =H,R₅= OPr, R₆= OMe; **m**:R₁ = OPr, R₂=H, R₃=OPr, R₄ =H,R₅= OPr, R₆= OMe; **n**:R₁ = OH, R₂=H, R₃=OMe, R₄ =H,R₅= OMe, R₆= OMe; **o**:R₁ = H, R₂=H, R₃=H, R₄ =H,R₅=H, R₆=H; **p**:R₁ = OH, R₂=H, R₃=H, R₄ =H,R₅=H, R₆=H.

Взаимодействие халкона **58m** с цистамином идёт с большей скоростью, относительно других соединений. Это связано с тем, что OH-группа активирует карбонильную группу, путём внутримолекулярного взаимодействия Н-связей, и стабилизирует сопряженную систему.

Установлен ряд, в котором происходит снижение реакционной способности арилтиолов в реакциях с ненасыщенными соединениями в неполярных и полярных растворителях

Авторы работ [86, 87] обратили внимание на реакционную способность арилтиолов RC₆H₄SH по отношению к непредельным соединениям в диоксане и бензоле.

Снижение активности происходит в следующей последовательности 4-NO₂C₆H₅SH >> 4ClC₆H₅SH >> 4-CH₃C₆H₅SH. Следовательно, электроноакцепторные заместители приводят к снижению электронной плотности на S-гетероатоме и к усилению диссоциации. Электронодонорные заместители наоборот, снижают диссоциацию арилтиолов.

Установлено, что в неполярных растворителях к увеличению скорости реакции халкона с арилтиолом приводят электроноакцепторные заместители [66].

При изменении растворителя на полярный, кинетические закономерности тиолирования диарилпропенов кардинально меняются [88].

Проведение реакции тиолирования в апротонных неполярных растворителях изменение констант скорости симбатно изменению катализатора. В полярных протонных растворителях наблюдается образование двух областей: в области низких концентраций возрастание констанст скорости

протекает пропорционально концентрации амина вне зависимости от температуры, в области высоких концентраций сохраняется постоянство [89].

Линейная зависимость эффективных констант скоростей реакции тиолирования халконов наблюдается и при использовании в качестве катализатора других аминов [90]. Каталитическая активность аминов слабо связана с их основностью. Так, при одинаковой основности н-бутиламина и триэтиламина каталитическая активность первого более чем в 10 раз превышает активность второго. В контроль скорости реакции преобладающий вклад вносят стерические характеристики заместителей амина. Вклад стерических эффектов заместителей (около 60процентов) превышает вклад электронных эффектов в каталитическую активность рассмотренных аминов.

Причиной инверсии реакционной способности активированных аминами арилтиолов при изменении соотношения между реагентом и катализатором является смена форм участия реагента в реакциях нуклеофильного замещения [88].

Особенность протекания реакции тиолирования – взаимодействие субстрат-реагент под действием основного катализатора. В присутствие органических оснований, в качестве которых выступают амины, присоединение S-нуклеофилов протекает региоселективно с образованием β -арилтиовинилкетонов [91].

1.6 Реакционная способность исследуемых соединений

В настоящее время идёт активное изучение химических и физико-химических свойств, сопряженных ениновых кетонов[50, 92-101].

Установлено, что из ениновых кетонов возможно получить биологически активные соединения, которые могут быть использованы в медицине для лечения рака, сердечно-сосудистых заболеваний и многих других [92-94].

С помощью квантово-химических расчётов для ВАК-1 [93] выявлено, что реакционная способность ненасыщенных связей имеют

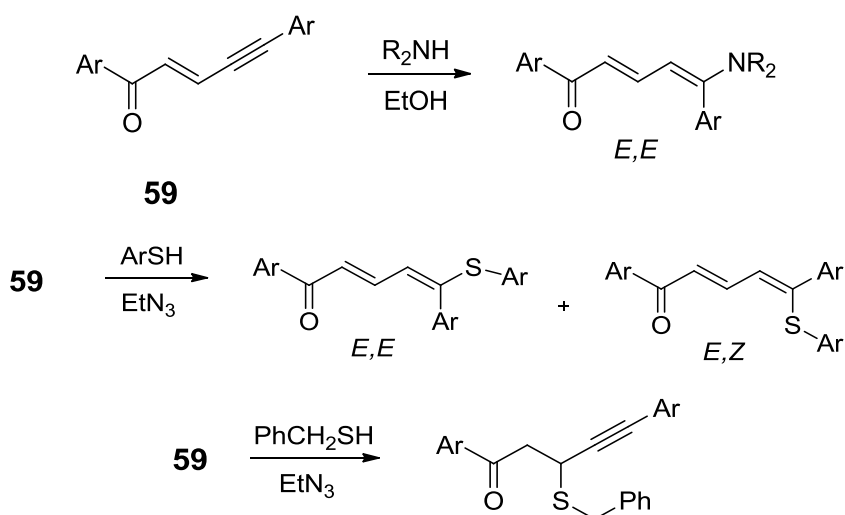
схожие значения локальной электрофильности. Наибольшие значения имеют атомы C1, C3 и C5. Атом C4 оказывается дезактивирован для атаки нуклеофильными агентами.

Таким образом, для замещенных ениновых кетонов характерными реакциями будут являться Ad_N -типа. При этом, химическая природа реагента [93, 50] и растворителя [94, 98] будут определять основной ход реакции, вне зависимости природы заместителей в арильных кольцах [50] и сопряжения связей в молекуле субстрата.

В настоящее время известны и активно изучаются два основных типа реакций для диарилпентинов: нуклеофильное присоединение [94, 98, 99] и 1,3-биполярное циклоприсоединение [94, 98, 99].

Механизм реакции нуклеофильного присоединения до конца не изучен. По полученным данным о строении продуктов реакции можно судить, что направление присоединения аминов и тиофенолов будет протекать преимущественно по тройной связи, а именно по пятому атому углерода. При этом, молекула бензилтиола атакует, по большей части, двойную связь, а именно третий атом углерода.

Схема 40



Избыток амина оказывает влияние на скорость процесса существенно замедляя её [98]. В реакции со вторичными аминами выделены продукты

реакции. При этом, в начальный момент времени зафиксировано образование продукта по этеновой связи, которые в течение времени превращались в продукты присоединения по тройной связи. В таком случае, данный процесс присоединения вторичных по двойной связи рассматривается, как кинетически контролируемый обратимый процесс, а по тройной – термодинамически контролируемый процесс, являющийся необратимым [98].

Схема 41



2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из литературного обзора, в настоящее время особенности реакций нуклеофильного присоединения к замещенным арилпентинонам подвергаются систематическому изучению. Однако, досконального изучения кинетики взаимодействия нуклеофильного реагента к данным соединениям не производилось. В таком случае, изучение кинетических закономерностей становится приоритетной задачей в связи с высокой ценностью получаемых соединений данным способом и значимостью теоретических знаний, которые будут получены при изучении.

Для изучения кинетических закономерностей нуклеофильного присоединения к замещенным ениновым кетонам выбран метод УФ спектроскопии.

2.1. Особенности кинетики присоединения морфолина к (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам

2.1.1. Подтверждение структуры полученных соединений

Данными элементного анализа, ИК, ЯМР-спектроскопией подтверждены состав и строение синтезированных кетонов **Ia–o** [92].

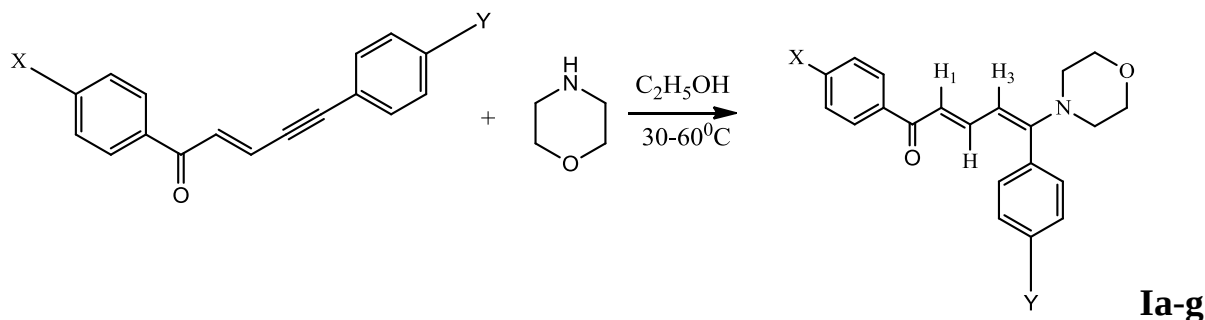
Ранее установлено, что процесс присоединения морфолина к ениновым кетонам неоднозначен [98] и протекает с образованием кинетически и термодинамически контролируемых продуктов.

В данной работе изучена кинетика образования термодинамически контролируемого продукта: по тройной связи ениновых кетона.

В этих условиях присоединение морфолина идет с образованием (*E,E*)-1,5-диарил-5-морфолинилпента-2,4-диен-1-онов **IIa–o**.

Выход продуктов **IIa–g**, их температуры плавления, данные элементного анализа и некоторые спектральные характеристики приведены в таблице 2.1. Продукты присоединения **IIi–o** получены в виде спиртовых растворов и подтверждены методом ТСХ и ИК спектроскопией.

Схема 42



IIa-o

I,II: X=CH₃O, Y=H (**a**); X=CH₃, Y=H(**b**); X=H, Y=H (**c**); X=Cl, Y=H (**d**); X=Br, Y=H (**e**); X=NO₂, Y=H(**f**); X=H, Y= CH₃O (**g**); X=H, Y= CH₃ (**i**); X=H, Y= Cl (**j**); X=H, Y= Cl (**k**); X=CH₃, Y=CH₃ (**l**); X=CH₃, Y=CH₃O (**m**); X=CH₃, Y=Br (**n**); X=CH₃, Y=Cl (**o**); X=H, Y= F (**p**).

Для ИК спектров аминодиеновых кетонов характерна полоса валентных колебаний сопряженной карбонильной группы при 1649–1639 см⁻¹ (рисунок 2.1). В ЯМР ¹H спектре морфолинодиенона **IIe**(рисунок 2.2)ЯМР имеются сигналы CH₂-групп морфолинового цикла при 3.73м. д и 3.13м. д. Дублетные сигналы протонов при двойных связях 6.70м. д и 5.73м. д. Величины константы спин-спинового взаимодействия 14.3Гц и 14.3Гц соответственно, свидетельствуют о транс-расположении протонов H₁ и H₂. Приведенные спектральные характеристики полностью подтверждают строение полученных морфолинодиенонов.

На рисунке 2.3 приведены электронные спектры (*E*)-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она и продукта реакции – (*E,E*)-1,5-дифенил-5-морфолинопента-2,4-диен-1-она, снятые в этиловом спирте.

Представленные на рисунках 2.2 и 2.3 электронные спектры характерны для α,β-непредельных кетонов, в виду содержания в них 2–3 максимумов. Максимум характерен для полос наибольшей длинной волны [102].

Таблица 2.1-Выход, температуры плавления (из водного ацетона), данные элементного анализа и характеристики ИК спектров (*E, E*)-1,5-диарил-5-морфолинилпента-2,4-диен-1-онов

Соединение II	Выход, %	т. пл., °C	Найдено, %		Формула	Вычислено, %		Характеристики ИК спектров, см ⁻¹
			C	H		C	H	
a	68	112–113	74.46	6.65	C ₂₂ H ₂₃ NO ₂	75.20	6.89	3057, 1639, 1603, 1578, 1545
b	90	111–112	79.65	7.32	C ₂₂ H ₂₃ NO ₂	79.65	7.32	3052, 1645, 1607, 1574, 1557
c	90	84.5–85.5	78.91	7.01	C ₂₁ H ₂₁ NO ₂	78.91	7.01	3053, 1649, 1598, 1580, 1561
d	93	119.6–120.2	71.00	5.91	C ₂₁ H ₂₀ ClNO ₂	71.26	5.71	3053, 1643, 1586, 1570, 1546
e	86	112–113	63.05	5.51	C ₂₁ H ₂₀ BrNO ₂	63.32	5.07	3054, 1646, 1582, 1569, 1545
f	89	122–123	63.42	5.13	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	63.32	5.07	3047, 1643, 1600, 1546
g	62	117-118	75.30	6.62	C ₂₂ H ₂₃ NO ₂	75.20	6.89	3055, 1641, 1605, 1577, 1551

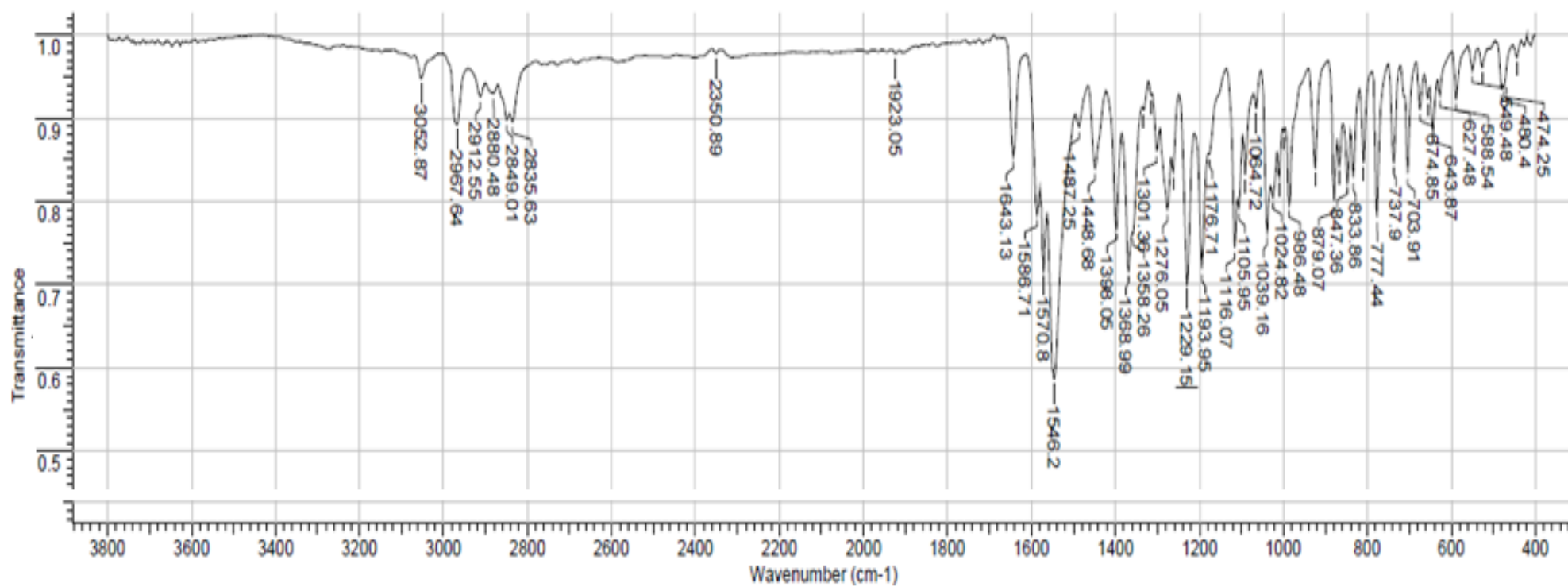


Рисунок 2.1 – ИК спектр (*E,E*)-1-(4-хлорфенил)-5-фенил-5-морфолинилпента-2,4-диен-1-она (**II**d), табл. KBr

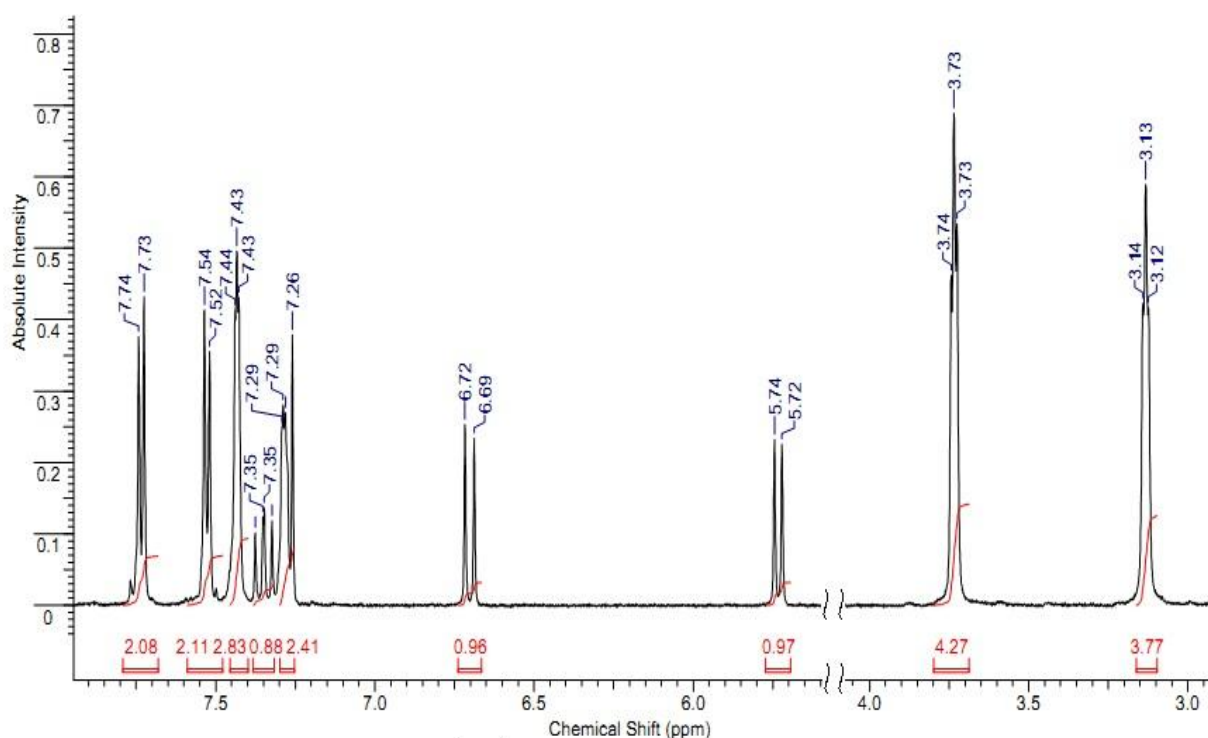


Рисунок 2.2 – Спектр ЯМР ^1H 1-(4-бромфенил)-5-морфолино-5-фенилпента-2,4-диен-1-он **Ie**, 400МГц, растворитель – CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС

Для определения $\pi \rightarrow \pi^*$ и $\text{il} \rightarrow \pi^*$ - переходов полос поглощения УФспектров необходимо учитывать влияние среды растворителей. Дипольный момент молекулы вносит свой определенный вклад: при $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходах, в основном, происходит уменьшение дипольного момента молекулы, а при $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходах – его увеличение.

Электронные спектры (*E*)-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она в двух различных растворителях – этаноле и октане представлены на рисунке 2.4.

Наблюдается батахромный сдвиг примерно на 70 нм при переходе от неполярного растворителя (октана) к полярному (этанолю). Это свидетельствует о $\pi \rightarrow \pi^*$ электронном переходе.

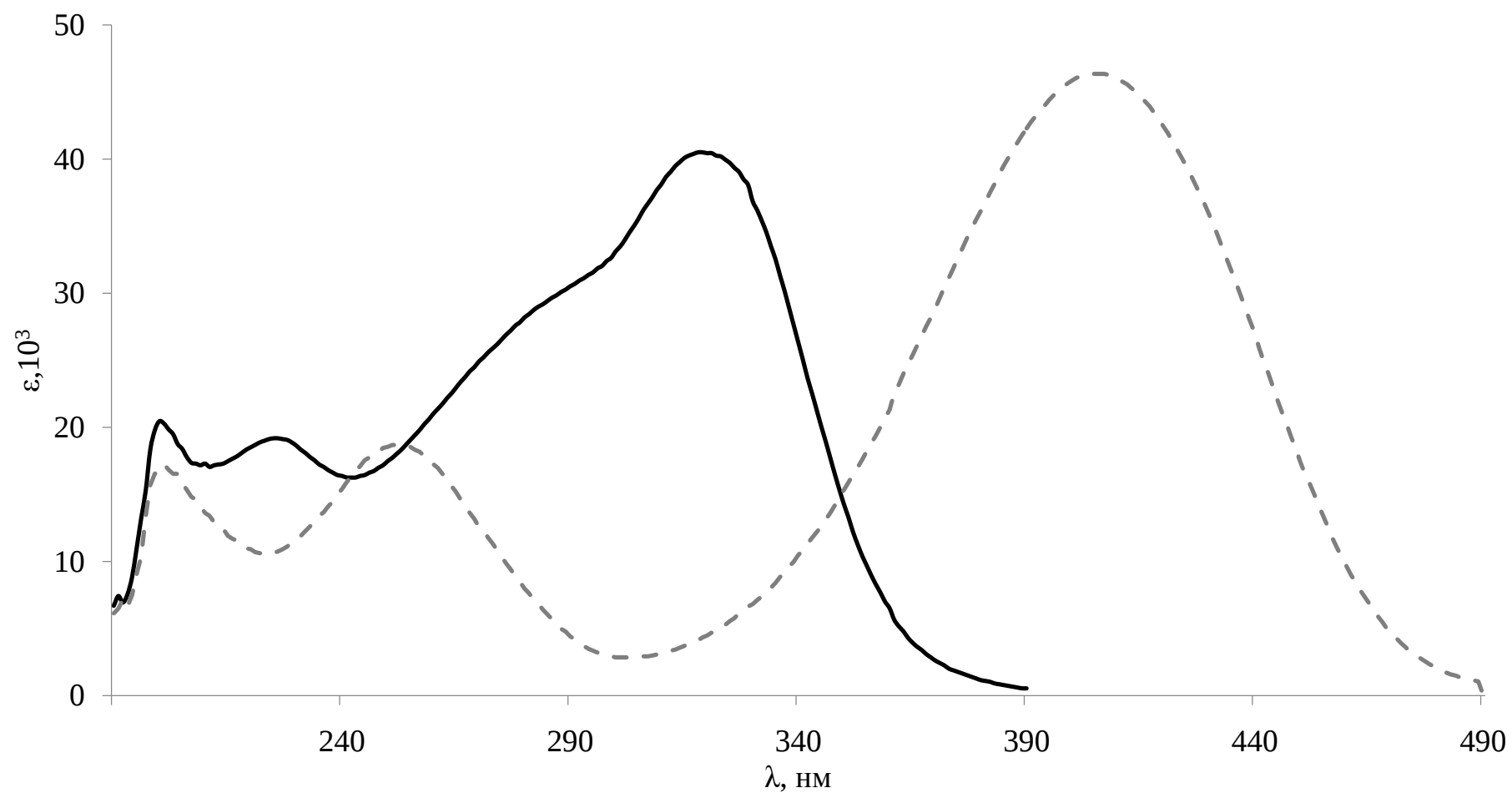


Рисунок 2.3 – Электронные спектры (*E*)-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она **1c**(—) и (*E,E*)-1,5-дифенил-5-морфолинилпента-2,4-диен-1-она **2c** (-----), растворитель – 95%-ный этиловый спирт

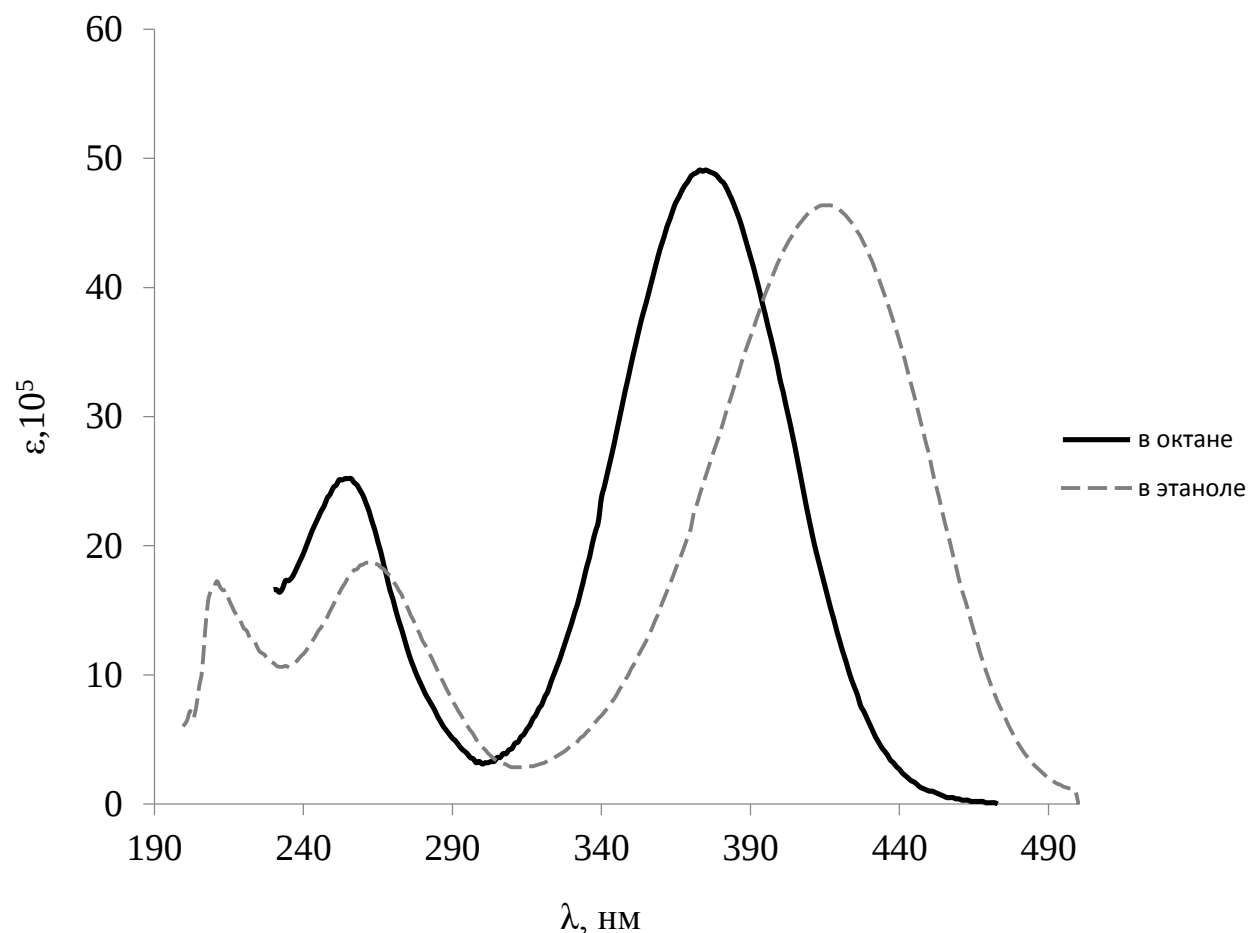


Рисунок 2.4 – УФ спектры (E,E) -1,5-дифенил-5-морфолинилпента-2,4-диен-1-она в октане (—) и этаноле (-----)

Применение УФ спектроскопии в качестве метода для количественного определения продукта реакции в растворе делается возможным благодаря тому, что максимумы продукта – (E,E) -1,5-дифенил-5-морфолинилпента-2,4-диен-1-она и исходного вещества (E) -1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она хорошо разрешены.

2.1.2. Кинетика взаимодействия (E) -1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с морфолином

Скорость реакции определяли по увеличению концентрации продукта (E,E) -1,5-диарил-5-морфолинопента-2,4-диен-1-она, при его максимуме поглощения (таблица 2.2).

Таблица 2.2 –Характеристики УФ спектров (*E,E*)-1,5-диарил-5-морфолинопента-2,4-диен-1-онов (растворитель – 95% этиловый спирт).

Соединение II	Заместители		$\lambda_{\max}$, нм	$\varepsilon \cdot 10^{-3}$
	X	Y		
a	4-CH ₃ O	H	413	35.6
b	4-CH ₃	H	415	33.2
c	H	H	416	36.7
d	4-Cl	H	422	32.0
e	4-Br	H	425	38.7
f	4-NO ₂	H	450	21.7
g	H	4-CH ₃ O	414	38.7
i	H	4-CH ₃	413, 412	44.7
j	H	4-Cl	413	34.8
k	H	4-Br	415	34.9
l	4-CH ₃	4-CH ₃	416	45.0
m	4-CH ₃	4-CH ₃ O	412	60.2
n	4-CH ₃	4-Br	425	40.0
o	4-CH ₃	4-Cl	423	35.1

Кинетические эксперименты проводили в условиях псевдомономолекулярности, т. е. в избытке реагента – морфолина. Мольное соотношение морфолина к кетонам **Ia-n** варьировалось от 50 до 100, при начальной концентрации кетона $10^{-2} - 10^{-3}$ моль/л, в интервале температур 30–60 °С. Для получения достоверных кинетических данных проводили 3–5 независимых эксперимента с различными навесками реагентов данных, в каждом опыте анализировали 8–10 проб. В качестве растворителя использовался этанол.

Кинетические порядки реакции определяли с помощью стандартной методики: методу изоляции Оствальда[103].

Порядок реакции по кетону определен по зависимости $\lg r_0 - \lg C_0$, где r_0 – начальная скорость, моль/л; C_0 – начальная концентрация исходного вещества, моль/л.

Обработывая результат кинетических экспериментом при соотношении кетон:морфолин=1:1 моль, получается прямая, угловой коэффициент которой равен двум. Это показывает, что суммарный порядок реакции нуклеофильного

присоединения морфолина к сопряженным ениновым кетонам равен двум (рисунк 2.5).

Дальнейшие кинетические исследования реакции взаимодействия кетона **IIc** морфолином при избытке последнего, показали, что тангенс угла наклона получившейся прямой оказался равен 1.13, таким образом, порядок реакции по кетону можно принять равным единице. Другим, немаловажным доказательством того, что данная реакция относится к первому порядку, является спрямление кинетических кривых в координатах уравнения первого порядка.

Аналогичным образом только в условиях избытка кетона **IIc** определен порядок реакции по морфолину. Тангенс угла наклона, получившийся зависимости начальной скорости реакции от начальной концентрации морфолина в логарифмических координатах, оказался равен 1.09, таким образом, порядок реакции по морфолину можно принять за единицу.

Таким образом, предварительными экспериментами установлено, что изучаемая реакция имеет общий второй порядок с первыми частными порядками по кетону и морфолину (рисунк 2.6 и рисунок 2.7).

Необходимо отметить, что ранее аналогичная кинетическая модель предлагалась и для реакции 1,3-диарилпропионов с морфолином [32].

Определение констант скорости производилось аналитическим методом, согласно уравнению [104] (рисунк 2.8):

$$k = \frac{1}{\tau} \ln\left(\frac{C_0}{C_{\text{прод}}}\right), \quad (2.1)$$

где C_0 - начальная концентрация исходного вещества, моль/л; $C_{\text{прод}}$ - количество прореагировавшего исходного вещества, моль/л; τ - время отбора проб, с.

По результатам экспериментов определены погрешности. Ошибка в определении констант скорости не превышает 5 процентов. Результаты расчётов корреляционных параметров приведены в таблице 2.3.

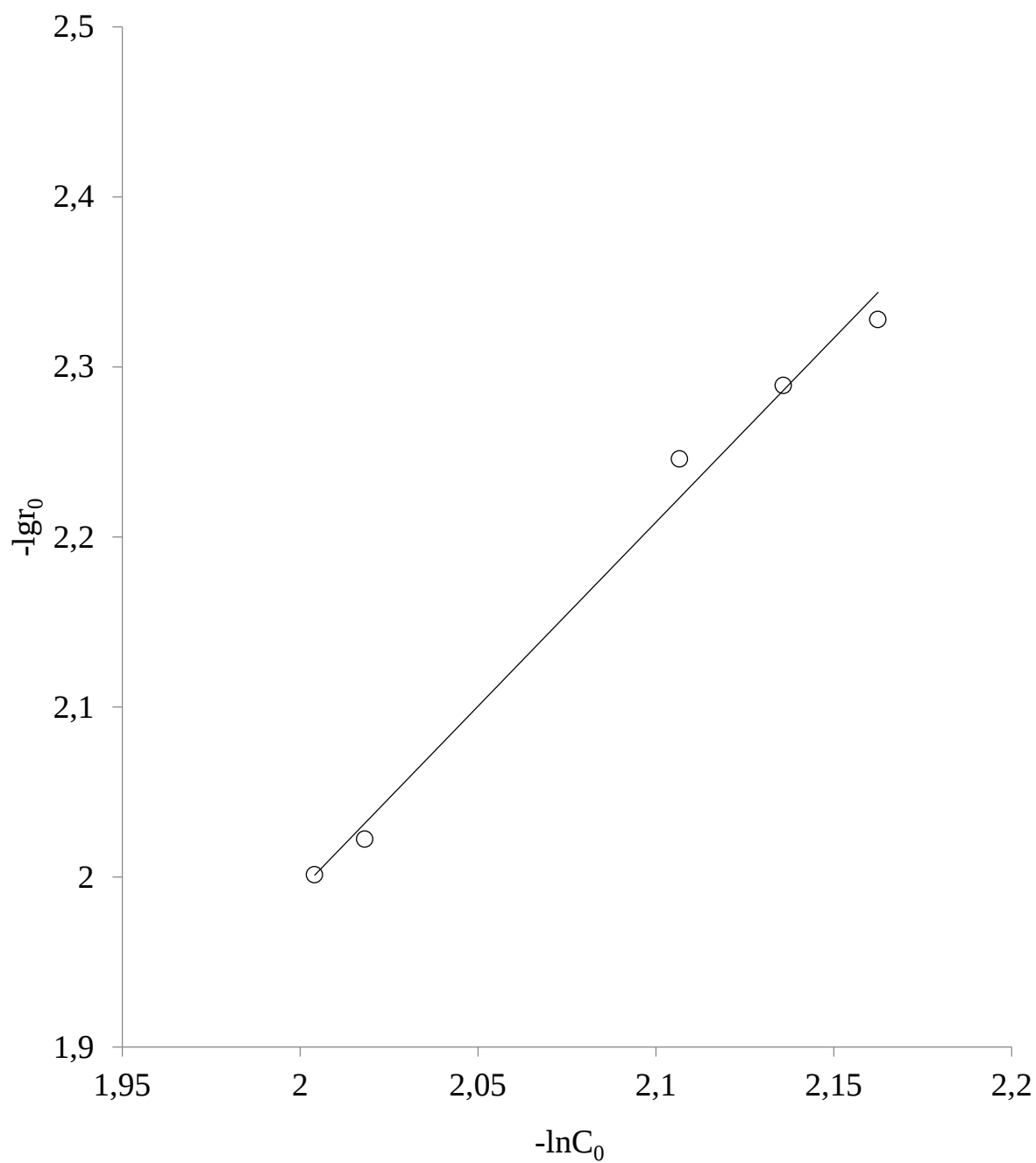


Рисунок 2.5 – Зависимость начальной скорости реакции от начальной концентрации кетона **Id** с морфолином.

T 333 К, $C \cdot 10^3$, моль/л: кетона 7.8–9.9, морфолина 7.5–10.0.

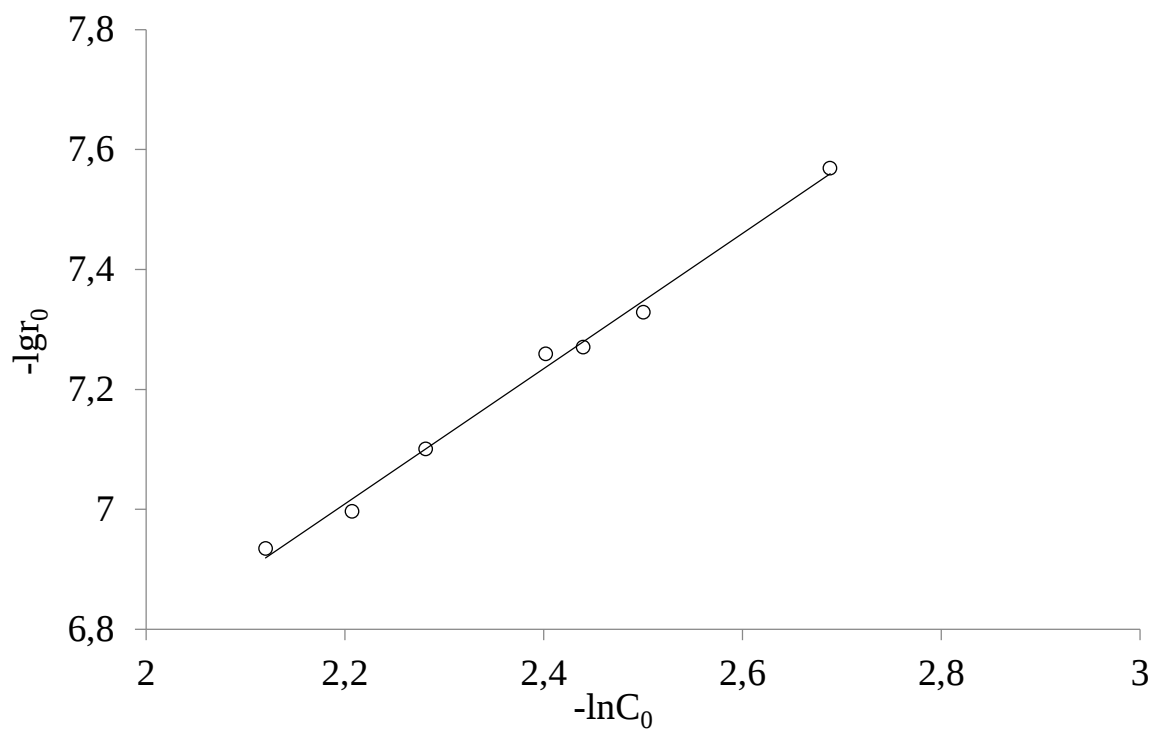


Рисунок 2.6 – Зависимость начальной скорости реакции от начальной концентрации кетона **Ic** с морфолином.

Этанол. Т 323 К, $C \cdot 10^3$, моль/л: кетон 3.6, морфолин 343.0.

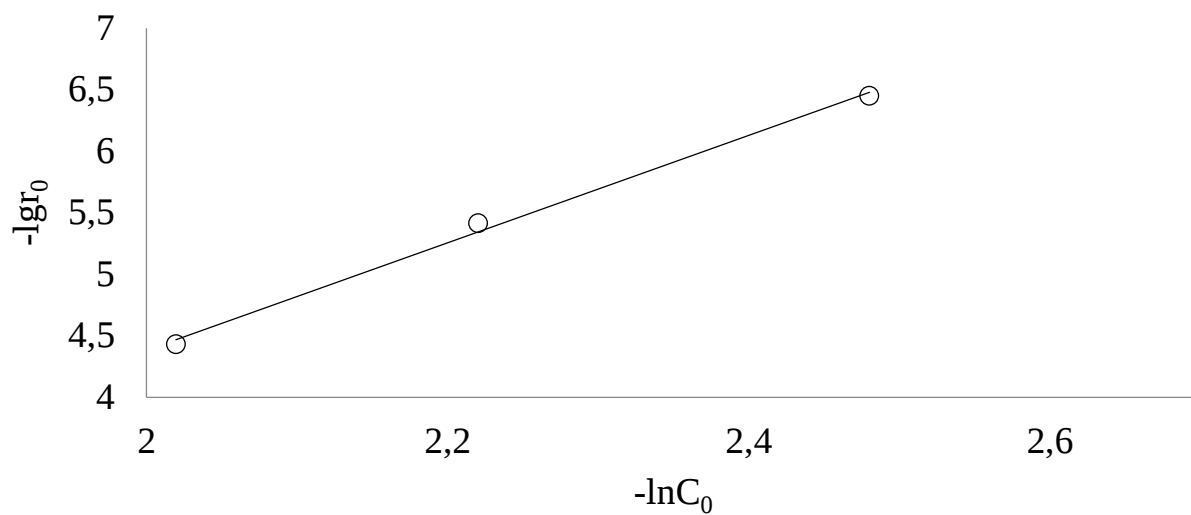


Рисунок 2.7 – Зависимость начальной скорости реакции от начальной концентрации кетона **Id** с морфолином.

Этанол. Т 333 К, $C \cdot 10^3$, моль/л: **Id** 40.8-50.2, морфолина 4.1-5.9.

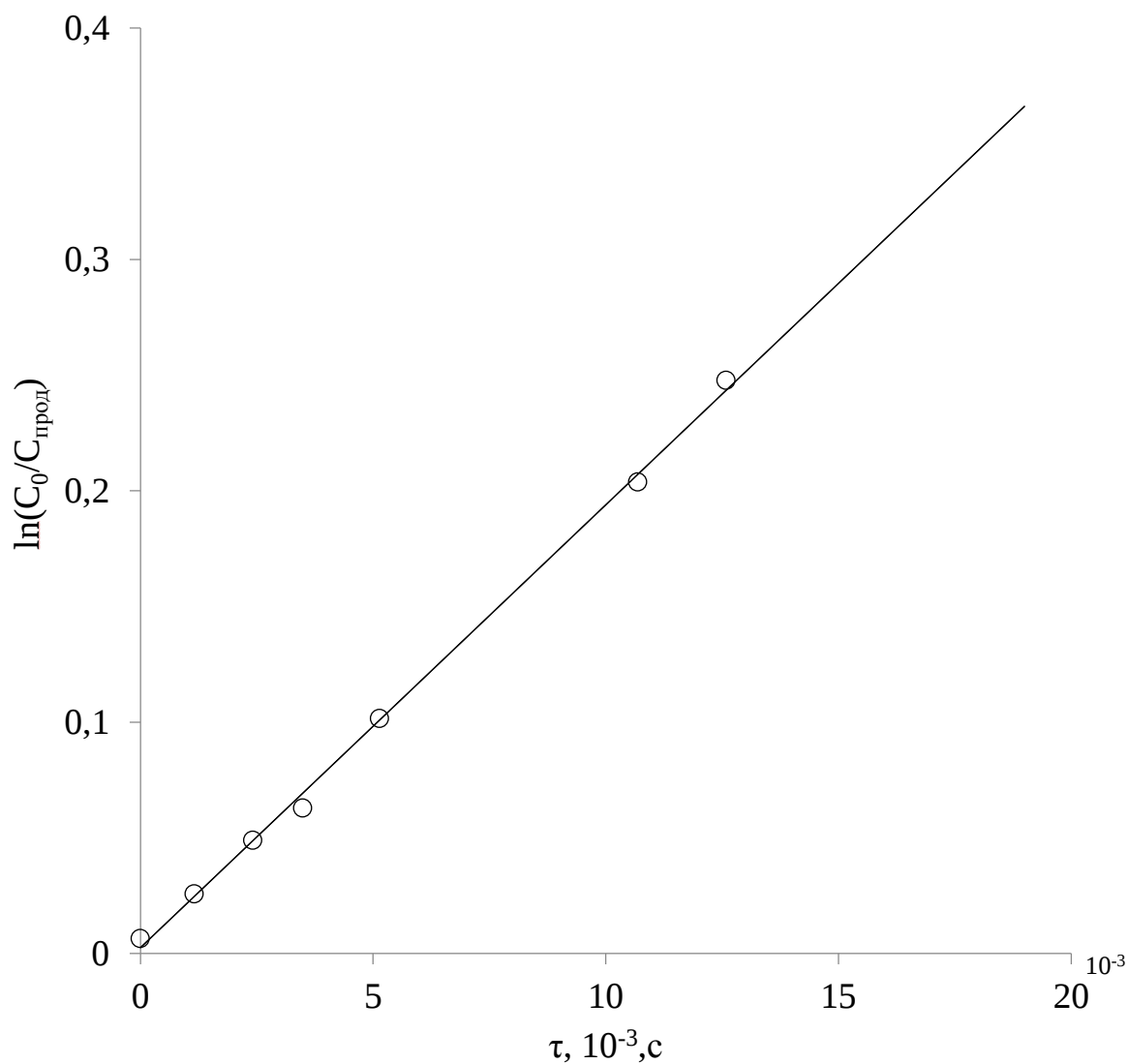


Рисунок 2.8 – Анаморфоза для реакции кетона **Ic** с морфолином.

Этанол. Т323К, $C \cdot 10^3$, моль/л: **Ic** 3.6, морфолин 343.0.

Таблица 2.3 –Параметры регрессии кинетических уравнений первого порядка для реакции (*E*)-1-(X-фенил)-5-(Y-фенил)-2-пентен-4-ин-1-онов с морфолином (этанол, $t=50^\circ\text{C}$)

Соединение II	Заместители		r
	X	Y	
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
a	4-CH ₃ O	H	0.997
b	4-CH ₃	H	0.995

1	2	3	4
c	H	H	0.998
d	4-Cl	H	0.998
e	4-Br	H	0.997
f	4-NO ₂	H	0.998
g	H	4-CH ₃ O	0.995
i	H	4-CH ₃	0.994
j	H	4-Cl	0.996
k	H	4-Br	0.997
l	4-CH ₃	4-CH ₃	0.993
m	4-CH ₃	4-CH ₃ O	0.993
n	4-CH ₃	4-Br	0.995
o	4-CH ₃	4-Cl	0.996

При изменении природы заместителя в положении X для соединений **Ia-g** наблюдается сохранение линейности уравнений псевдопервого порядка. Однако, при этом наблюдалось повышение константы скорости реакции, и как следствии самой скорости реакции, в случае электроноакцепторных заместителей и наоборот (рисунок 2.9, таблица 2.4) [105]: элетрондонорные замедляют взаимодействие в связи с изменением электрофильности тройной связи.

Введение заместителей в положение Y (**Ig-k**соединения) не приводит к существенному изменению скорости реакции. Наблюдается сохранение линейности для уравнений псевдопервого порядка (рисунок 2.10). Для заместителей в положении Y наблюдается такая же закономерность, как и в случае для заместителей в положении X.

Рассмотрена серия кетонов **II-o**, где в положении X находилась метильная группа. Для данной серии наблюдалась следующая закономерность (таблица 2.4): введение в положение Y электронодонорного заместителя приводило к существенному замедлению скорости реакции, а введение заместителей галогенов, наоборот, приводило к увеличению скорости (рисунок 2.11). В общем, для данной серии характерно общее снижение констант скорости реакции по сравнению с аналогичным взаимодействием для соединений **Ia-k**

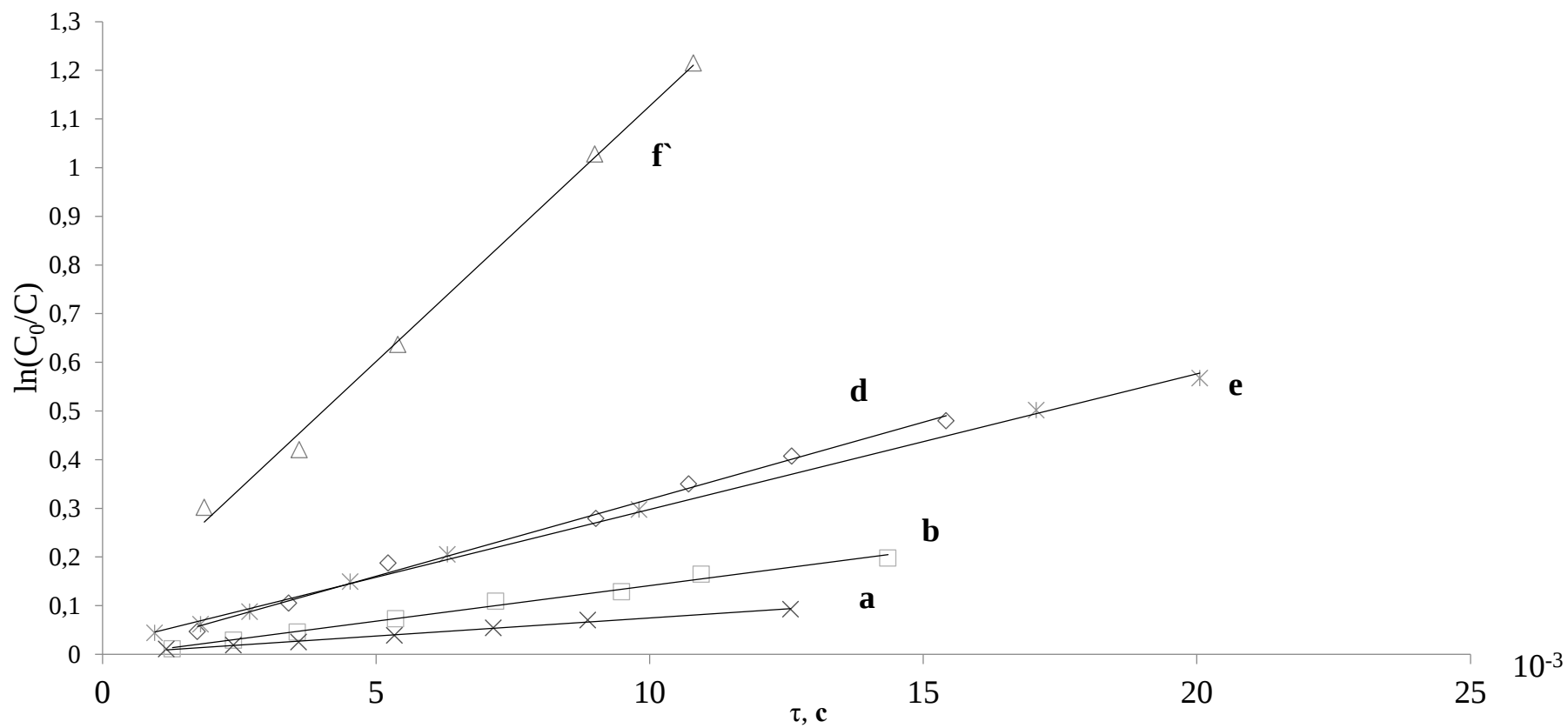


Рисунок 2.9 – Кинетические анаморфозы для реакции кетонов **Ia-к**с морфолином.

Этанол. $T=323^{\circ}\text{C}$, $C \cdot 10^3$, моль/л: **Ia-f** 1.3-5.6, $\text{C}_4\text{H}_9\text{ON}$ 123.0-551.0.

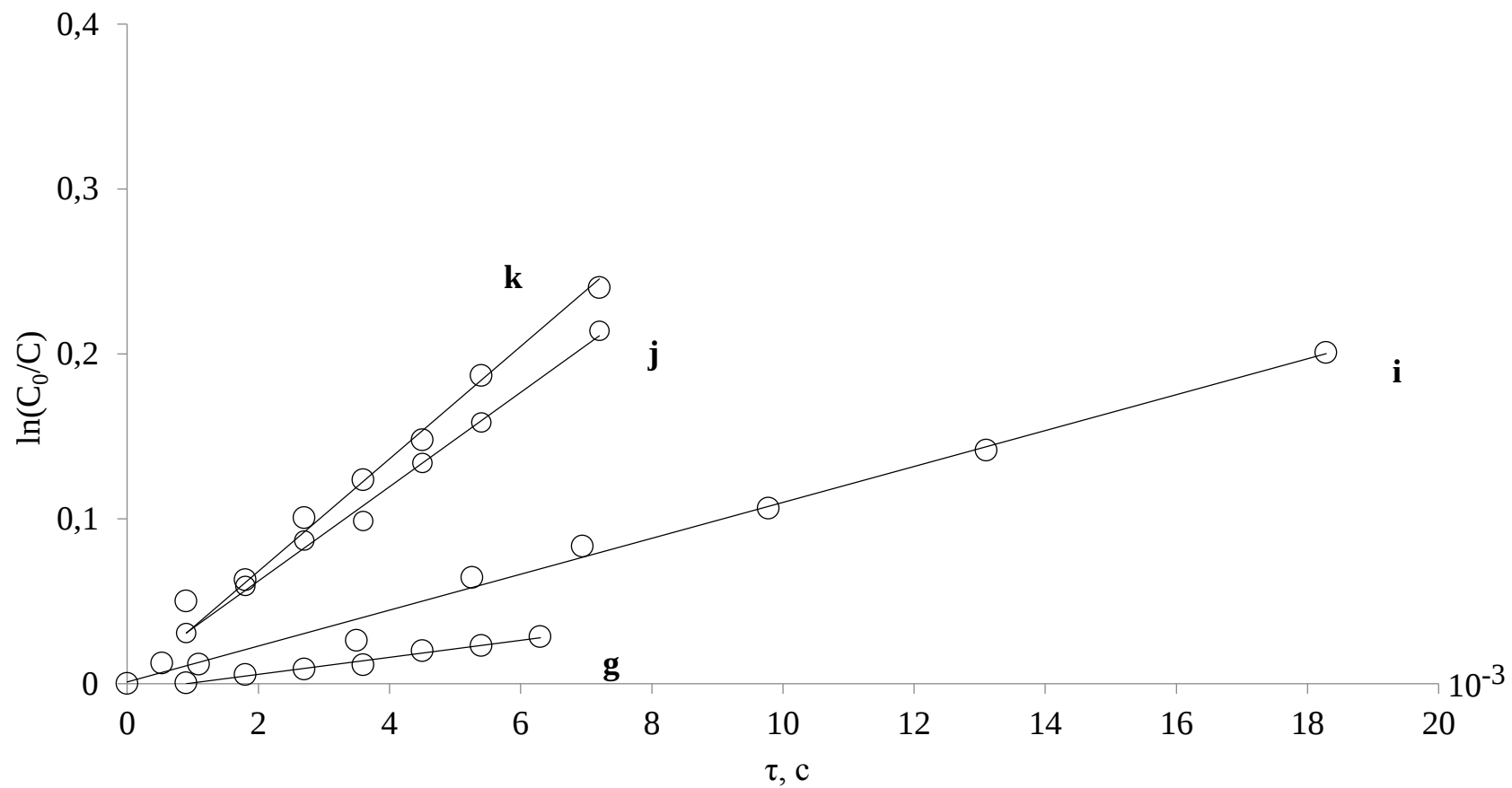


Рисунок 2.9 – Кинетические анаморфозы для реакции кетонов **Ig-кs** морфолином.

Этанол. $T=323^{\circ}\text{C}$, $C \cdot 10^3$, моль/л: **Ia-k** 1.2-4.8, $\text{C}_4\text{H}_9\text{ON}$ 120.0-545.0.

Таблица 2.4—Константы скорости реакции (*E*)-1-(X-фенил)-5-(Y-фенил)-2-пентен-4-ин-1-онов с морфолином в 95% этиловом спирте.

Соединение II	Заместитель		$k \cdot 10^6$, л·моль/с			
	X	Y	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C
a	4-CH ₃ O	H	0.76±0.11	2.29±0.13	7.72±0.52	28.17±2.72
b	4-CH ₃	H	0.99±0.10	5.16±0.51	13.24±1.10	43.38±2.75
c	H	H	1.72±0.33	5.80±0.30	17.67±1.64	47.34±2.38
d	4-Cl	H	4.79±0.21	17.90±0.87	38.11±1.66	93.91±4.81
e	4-Br	H	4.37±0.73	11.94±0.78	30.66±1.40	90.23±1.09
f	4-NO ₂	H	16.43±0.93	42.57±2.20	130.60±2.49	276.22±7.03
g	H	4-CH ₃ O	0.79±0.05	2.83 ±0.34	8.63 ±0.62	24.92 ±1.02
i	H	4-CH ₃	1.06 ±0.15	3.68 ±0.27	12.05 ±0.54	32.58 ±0.87
j	H	4-Cl	3.81±0.36	13.28 ±0.54	35.69 ±0.78	94.37 ±1.59
k	H	4-Br	4.12±0.36	12.59±0.67	36.89 ±0.65	96.69 ±1.59
l	4-CH ₃	4-CH ₃	0.83±0.21	3.55±0.33	9.70±0.76	35.7±0.84
m	4-CH ₃	4-CH ₃ O	0.29±0.01	1.63±0.14	5.05±0.20	14.6±0.32
n	4-CH ₃	4-Br	3.12±0.20	11.24±0.41	29.7±0.62	64.3±0.65
o	4-CH ₃	4-Cl	2.80±0.24	9.01±0.42	20.23±0.57	74.06±0.86

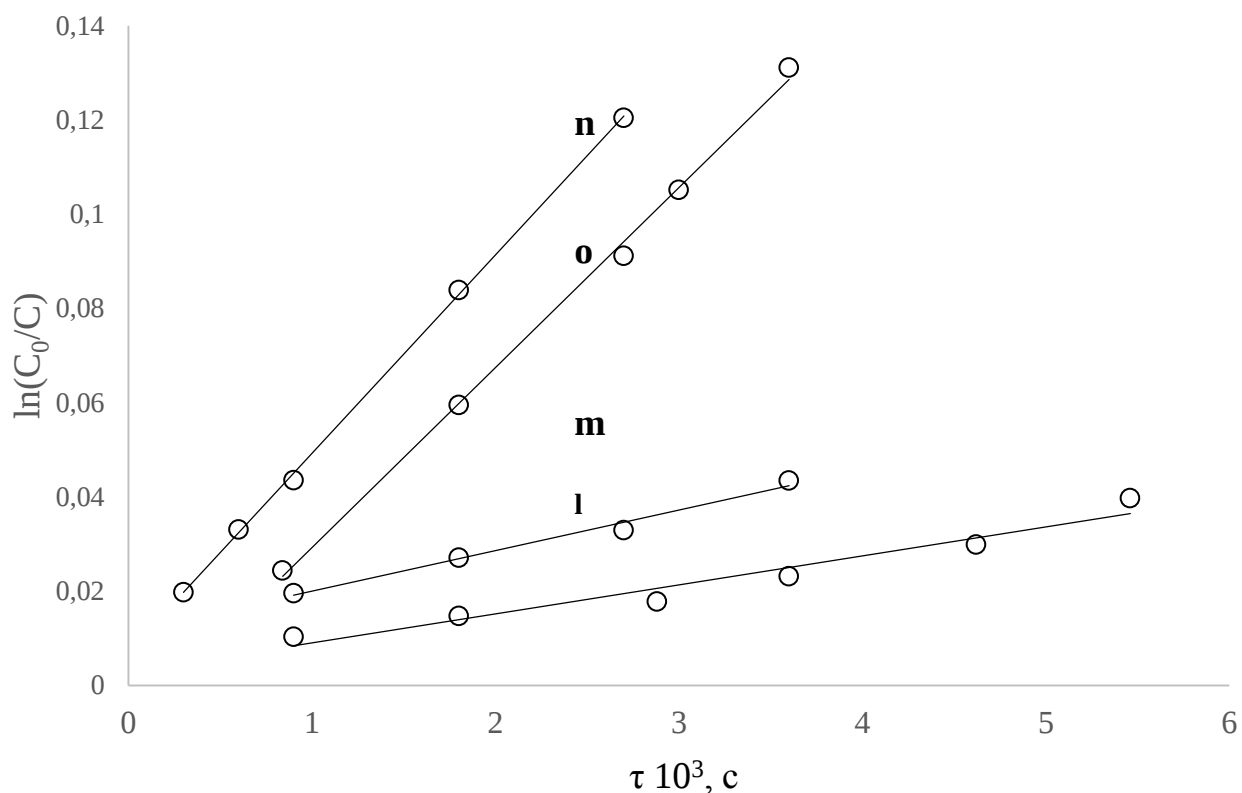


Рисунок 2.11 – Кинетические анаморфозы для реакции кетонов **II-o** морфолином.

Этанол. $T=323^\circ\text{C}$, $C \cdot 10^3$, моль/л: **II-o** 1.3-5.6, $\text{C}_4\text{H}_9\text{ON}$ 123.0-551.0.

2.1.3. Применение уравнения Гаммета

К подобным реакционным сериям очень часто возможно применить корреляционные уравнения, которые основаны на принципе линейной зависимости изменения свободной энергии. К таким зависимостям, в том числе, относят уравнение Гаммета [106].

Необходимым условием является однородность механизмов реакционного взаимодействия в пределах данной реакционной серии, другими словами соблюдение изокинетического соотношения вида:

$$\partial \Delta H^\ddagger = \beta \partial \Delta S^\ddagger.$$

Для всех реакционных серий взаимодействия сопряженных ениновых кетонов с морфолином удовлетворительно соблюдается уравнения Гаммета с использованием индукционных σ -констант (рисунок 2.12 и 2.13):

$$\lg \frac{k}{k_0} = \sigma \rho,$$

где k – константа скорости реакции кетонов **Ia**, **b**, **d–o**, k_0 – константа скорости кетона **Ic**, σ – константа заместителя X, ρ – константа чувствительности данной реакции.

Константа чувствительности ρ характеризует влияние на данную реакцию полярных эффектов. С ее помощью возможно оценить влияние атомных группировок фенильных колец на передачу полярных эффектов к реакционному центру.

Параметры регрессии (*E*)-1-(X-фенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-онов с морфолином в этаноле и значение констант чувствительности реакции ρ приведены в таблице 2.5 и 2.6.

Таблица 2.5 – Параметры регрессии (*E*)-1-(X-фенил)-5-(Y-фенил)-пент-2-ен-4-ин-1-онов с морфолином в этаноле при $t=50^\circ\text{C}$

Соединение II	$k10^6, \text{c}^{-1}$	Параметры регрессии для уравнения Гаммета
a	7.72 ± 0.64	ρ 1.151 s_0 0.04 r 0.993
b	13.34 ± 1.10	
c	17.62 ± 1.64	
d	30.66 ± 1.40	
e	37.34 ± 1.99	
f	130.60 ± 2.49	
g	8.63 ± 0.62	ρ 1.260 s_0 0.03 r 0.994
i	12.05 ± 0.54	
j	35.69 ± 0.78	
k	36.89 ± 0.65	

Таблица 2. 6 –Значения величин констант чувствительности и параметры корреляции уравнения Гаммета в температурном интервале 30-60 $^\circ\text{C}$.

$t, ^\circ\text{C}$	ρ_X	r	ρ_Y	r
0	0.98	0.989	1.17	0.991
40	1.13	0.990	1.23	0.992
50	1.21	0.993	1.35	0.994
60	1.32	0.999	1.45	0.988

Для данных реакций характерно положительное значение константы скорости, в виду снижения скорости реакции при введении электронодонорных заместителей в положение X или Y.

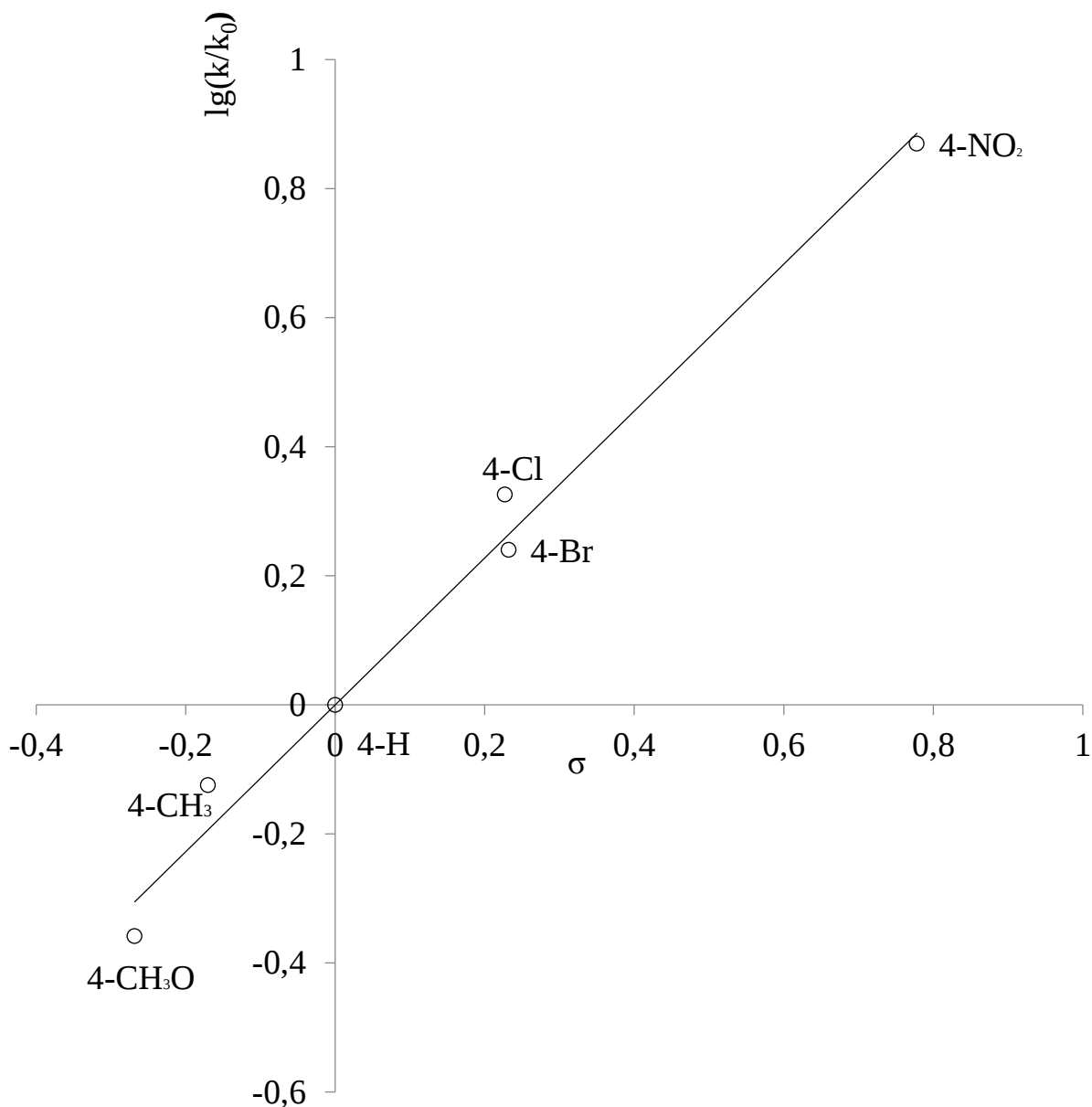


Рисунок 2.12 – Зависимость $\lg \frac{k}{k_0} - \sigma$ для кетонов **Ia–f** с морфолином. Этанол. T=323°C, C·10³, моль/л: **Ia–f** 1.3-5.6, C₄H₉ON 123.0-551.0.

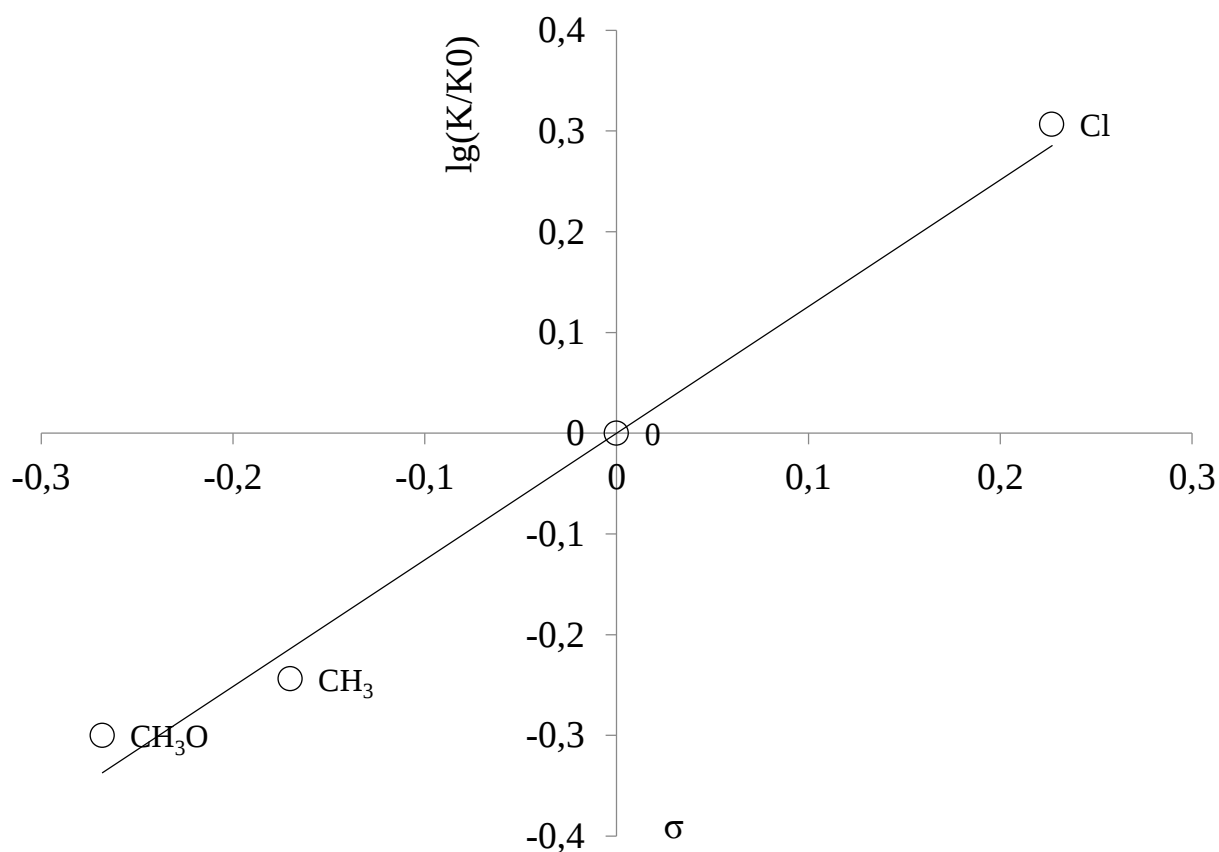


Рисунок 2.13 – Зависимость $\lg(k/k_0)$ - σ для 1-фенил-5- (Y-фенил)-пент-2-ен-4-ин-1-онов с морфолином в этаноле при $t=50^\circ\text{C}$

Было найдено соотношение констант чувствительности для ениновых кетонов серии I и II. По их соотношениям ρ_X/ρ_Y установлено влияние заместителей в положениях X и Y:

при 40°C $\rho_X/\rho_Y=1.09$;

при 50°C $\rho_X/\rho_Y=1.11$.

Отношение констант чувствительности имеют приблизительно одинаковое значение, следовательно, заместители не оказывают влияния на изменение механизма реакции.

2.1.4. Термодинамические параметры реакции (E)-1,5-диарил-2-ен-4-ин-1-она с морфолином

Исследование температурной зависимости констант скорости реакции (E)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-она с морфолином, показало, что в изучаемом интервале температур удовлетворительно соблюдается уравнение Аррениуса (рисунок 2.14):

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT};$$

Это подтверждается высокими корреляционными показателями линейной зависимости $\ln k - \frac{1000}{T}$, рассчитанной методом наименьших квадратов [107, 108].

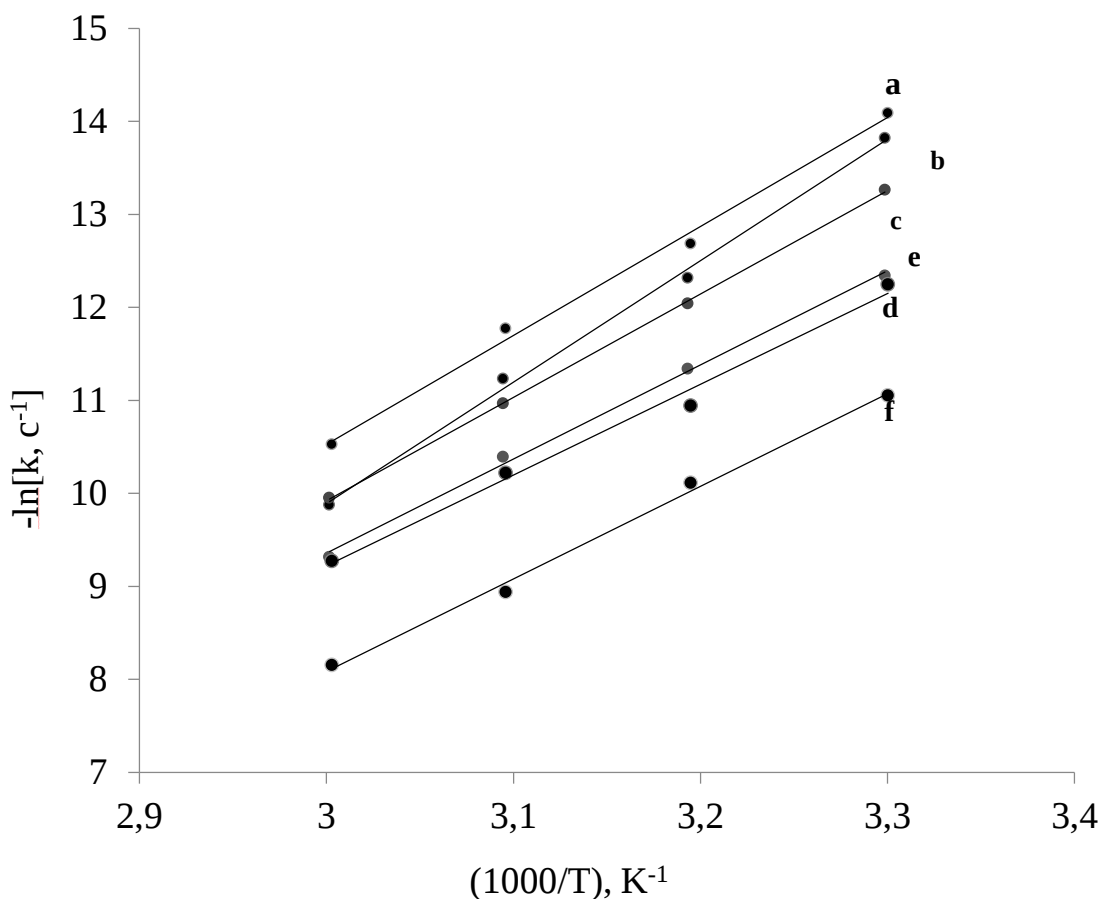


Рисунок 2.14— Температурные зависимости констант скорости реакции (E)-1-(X-фенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-онов с морфолином.

Этанол. T=-303-333°C, C·10³, моль/л: **Ia-f**1.3-5.6, C₄H₉ON123.0-551.0.

Энергия активации E_a и соответственно параметр $\ln A$ [107] вычислены исходя из зависимости $\ln k - 1000/T$, а основные термодинамические параметры (ΔH , ΔS , ΔG) реакции – по формулам [108]:

$$\Delta H^\ddagger = 8,314 \left(\frac{E_a}{R} - T_{cp} \right);$$

$$\Delta S^\ddagger = 8,314 \left(\ln A - \left(1 + \ln \frac{kT}{h} \right) \right);$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger;$$

$$\Delta(\Delta H^\ddagger) = \frac{S_0^2}{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{m}};$$

$$\Delta(\Delta S^\ddagger) = \frac{S_0^2 \Sigma x^2}{m \Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{m}}.$$

Рассчитанные величины активационных параметров реакции кетонов **Ia-f** с морфолином приведены в таблице 2.7.

Таблица 2.7 - Активационные параметры реакции 1-(X-фенил)-5-(Y-фенил)-пент-2-ен-4-ин-1-онов с морфолином в этаноле

Соединение II	$\ln A$	E_a , кДж/моль	$\Delta H^\ddagger$, кДж/моль	$\Delta S^\ddagger$, кДж/моль x К	$-\Delta G$, кДж/моль
a	27.0	102.6	99.9±0.8	1.3±0.2	30.5
b	25.2	99.2	96.6±0.4	1.3±0.1	30.4
c	23.5	92.6	89.9±0.1	1.2±0.1	30.6
d	21.0	83.4	81.3±0.3	1.2±0.1	30.8
e	21.0	81.0	80.5±0.7	1.2±0.2	30.8
f	20.0	80.9	76.3±0.4	1.2±0.1	31.1
g	27.5	103.9	105.6±0.4	1.3±0.1	30.5
i	26.8	101.2	103.6±0.4	1.3±0.2	30.4
j	23.6	90.9	88.2±0.5	1.2±0.2	30.8
k	22.3	86.8	84.1±0.4	1.2±0.2	30.8
l	27.5	106.9	104.3±0.7	1.3±0.2	30.2
m	27.0	103.1	100.5±0.5	1.3±0.1	30.4
n	21.1	91.7	82.0±0.6	1.2±0.2	30.7
o	23.9	92.5	89.9±0.3	1.2±0.1	30.7

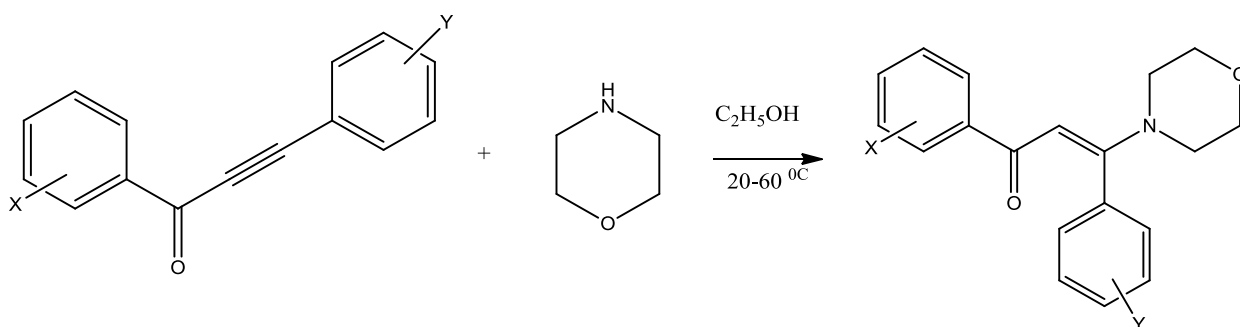
Для реакции кетонов **Ia–o** с морфолином характерен относительно высокий энергетический барьер ($\Delta H^\ddagger$) и низкие значения энтропии активации ($\Delta S^\ddagger$).

Введение в молекулу кетонов **Ia–f** электроноакцепторного заместителя приводит к некоторому одновременному уменьшению $\Delta H^\ddagger$ и $\Delta S^\ddagger$. Это связано с тем, что электроноакцепторные заместители усиливают разделение зарядов в переходном состоянии, усиливая при этом электростатическое взаимодействие переходного комплекса с молекулой полярного растворителя – этанола.

Для второй реакционной серии (соединения **Ig–k**) наблюдается некоторое повышение значений энтропии активации.

В работе [109] подробно изучено присоединение аминов, в том числе и морфолина к ацетиленовым кетонам ароматического ряда.

Схема 44



IIIa-k

X=4-CH₃O, Y=H (**a**); X=4-CH₃, Y=H (**b**); X=H, Y=H (**c**); X=4-Cl, Y=H (**d**); X=4-Br, Y=H (**e**); X=4-NO₂, Y=H (**f**); X=H, Y=4-CH₃O (**g**); X=H, Y=4-CH₃ (**i**); X=H, Y=4-Br (**j**); X=H, Y=4-Cl (**k**).

В ряду ацетиленовых кетонов наблюдается увеличение скорости реакции на 3 порядка по сравнению с ениновыми кетонами (таблица 2.8).

Константы реакции ацетиленовых кетонов удовлетворительно коррелируют с константами Гаммета (таблица 2.9).

Таблица 2.8 – Константы скорости реакции 1,3-диарил-1-пропин-3-онов с морфолином в 95% этиловом спирте.

Обозначение соединений III	заместитель		10^{-3} л·моль/с			
	X	Y	20.8 °C	30.5 °C	40 °C	50 °C
a	4-CH ₃ O	H	1.78	3.45	5.93	10.3
b	4-CH ₃	H	3.2	5.6	9.2	15.9
c	H	H	5.5	8.9	15.0	26
d	4-Br	H	10.6	18.7	31	44
e	4-Cl	H	11.0	19.5	32	45
f	4-NO ₂	H	56	-	-	-
g	H	4-CH ₃ O	2.5	4.5	8.1	13.8
i	H	4-CH ₃	3.74	6.9	11.8	21.0
j	H	4-Br	9.62	16.9	27.6	44.4
k	H	4-Cl	9.5	16.8	27.0	44.1

Таблица 2.9 – Параметры корреляции констант скорости с σ -константами Гаммета для реакции 1,3-диарил-1-пропин-3-онов с морфолином этиловом спирте

t, °C	ρ_x	ρ	ρ_y	ρ
20.8	1.42	0.993	1.13	0.997
30.5	1.36	0.996	1.10	0.996
40	1.27	0.995	1.03	0.995
50	1.20	0.993	0.9737	0.994

Таблица 2.10 – Активационные параметры реакции 1,3-диарил-1-пропин-3-онов с морфолином в 95% этиловом спирте [109]

Обозначение соединений III	lnA	E _A , кДж/моль	$\Delta H^\ddagger$, кДж/моль	$\Delta S^\ddagger$, Дж/моль	- ΔG , кДж/моль·К
a	13.1	47.31	44.80	131.3	89.18
b	27.0	45.64	43.13	133.2	88.34
c	23.5	42.29	39.78	138.9	87.08
d	11.5	38.10	35.58	143.1	84.15
e	11.7	39.78	37.26	140.8	83.74
f	13.2	46.86	44.35	135.56	88.70
g	13.4	46.44	43.93	145.26	87.86
i	12.4	41.41	38.91	150.62	85.35
j	12.4	41.41	38.91	150.62	85.35

Значения констант чувствительности для реакций 1,3-диарил-1-пропин-3-онов с морфолином практически не отличаются от аналогичных величин в реакционной серии (*E*)-1-(X-фенил)-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-онов. Это свидетельствует об идентичности механизмов протекания реакции лимитирующей стадии.

Как видно из таблицы 10 энергия активации образования соединений **IIIa-j**, значительно ниже, чем для соответствующих кетонов **IIa-j**, что объясняет снижение скорости реакции в случае сопряженных ениновых кетонов, ввиду протекания реакции через стадию образования кинетически контролируемого продукта.

По соотношениям констант чувствительности $\rho_{\text{XIII}}/\rho_{\text{XII}}$ установлено влияние двойной связи при введении ее в молекулу ацетиленового кетона

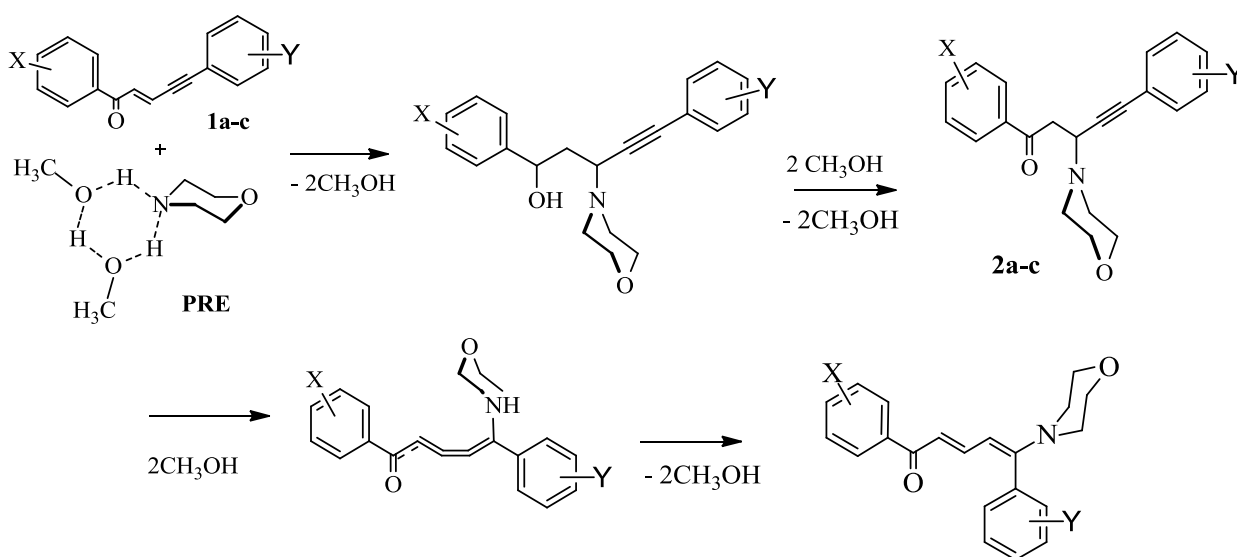
$$\text{при } 40\text{ }^{\circ}\text{C } \rho_{\text{XIII}}/\rho_{\text{XII}}=1.06;$$

$$\text{при } 50\text{ }^{\circ}\text{C } \rho_{\text{XIII}}/\rho_{\text{XII}}=1.05.$$

Таким образом, введение двойной связи не оказывает существенного влияния на величины константы чувствительности ρ .

Согласно полученным данным, предложен механизм реакции присоединения морфолина к (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам в этаноле:

Схема 45

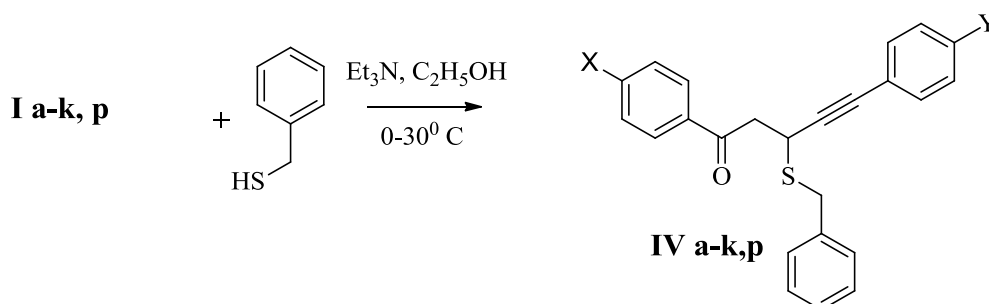


2.2. Особенности кинетики присоединения бензилтиола к (E)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам

2. 2. 1. Подтверждение структуры полученных соединений

Процесс взаимодействия тиола с соединениями **Ia-k**, является каталитическим. Для проведения реакции в этаноле достаточно концентрации катализатора 10^{-4} моль/л. В качестве катализатора может быть использован триэтиламин. Данная реакция протекает уже при комнатной температуре. Присоединение бензилтиола идет по эеновой связи с образованием соединений **IVa-k,p**.

Схема 45



I, IV: X=CH₃O, Y=H (**a**); X=CH₃, Y=H(**b**); X=H, Y=H (**c**); X=Cl, Y=H (**d**); X=Br, Y=H (**e**); X=NO₂, Y=H(**f**); X=H, Y= CH₃O (**g**); X=H, Y= CH₃ (**i**); X=H, Y= Cl (**j**); X=H, Y= Br (**k**); X=H, Y= F (**p**).

Первоначально установлено строение получившихся продуктов реакции **IVa-k,p**.

В ИК спектрах полоса (рисунок 2.15), соответствующая колебанию карбонильной группы смещена, относительно исходного кетона в область $1690-1685\text{ см}^{-1}$. Это говорит о сопряжении с арильным кольцом. Наличие тройной связи подтверждается малоинтенсивной полосой в диапазоне $2224-2197\text{ см}^{-1}$. В спектре присутствует полоса поглощения сульфидной группы в области $2851-2854\text{ см}^{-1}$.

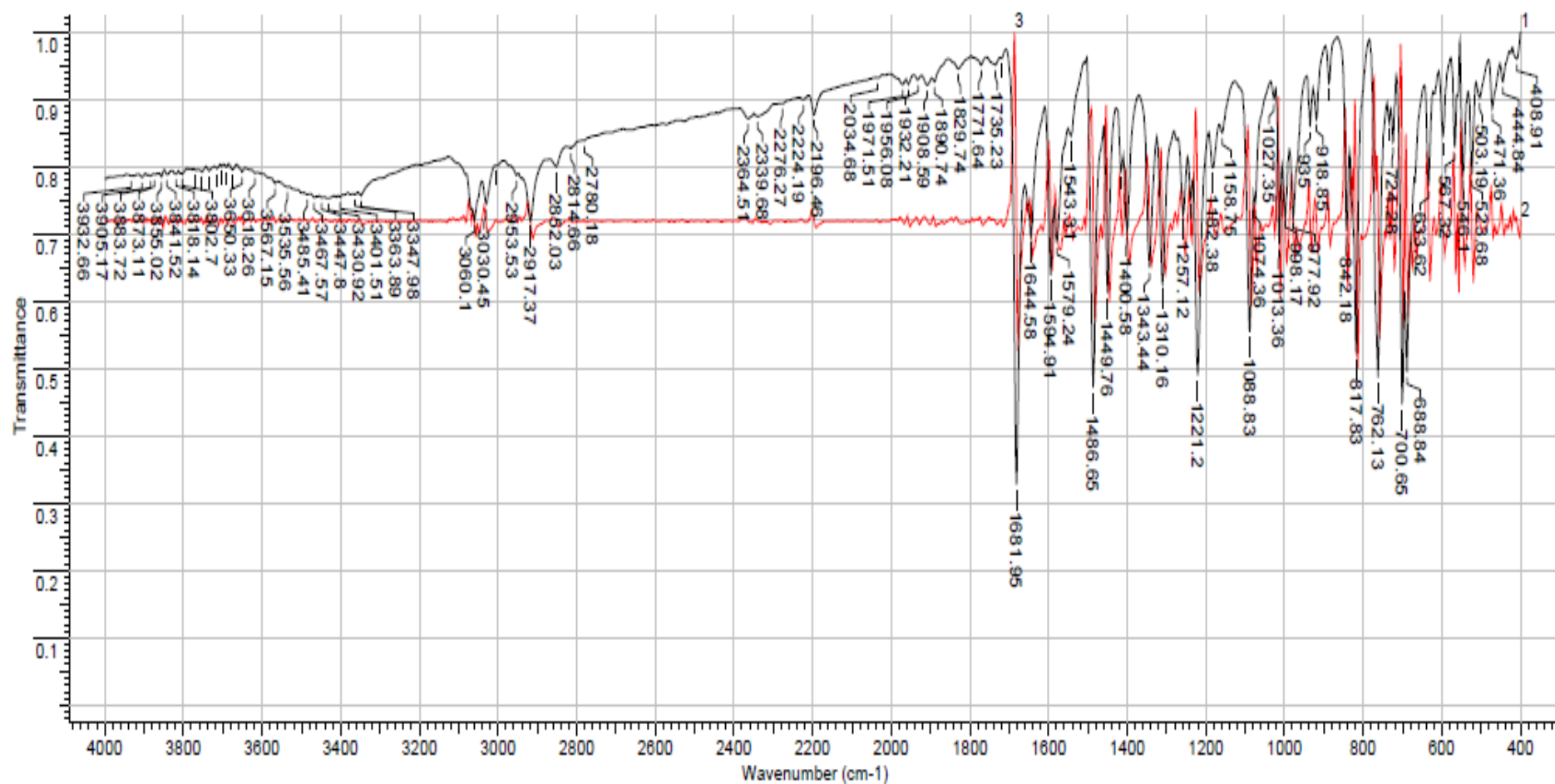


Рисунок 2.15– ИК спектр 3-(бензилтио)-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1онаIViv таблетке KBr

Для электронных спектров продуктов (рисунок 2.16) характерно отсутствие длинноволнового максимума, который характеризует этеновую связь в молекуле исходного енинового кетона ($\lambda_{\text{max}} = 330\text{--}345\text{ нм}$).

Таким образом, данные, полученные методами ИК и УФ спектроскопия, указывают на наличие сопряжения в молекуле аддукта только с арильным кольцом. Другими словами, присоединение бензилтиола к молекулам **Ia-k,p** протекает по этеновой связи необратимо без образования промежуточных диеновых кетосульфидов.

В таблице 2.11 приведены характеристики полученных соединений, а также ИК спектров некоторых кетосульфидов.

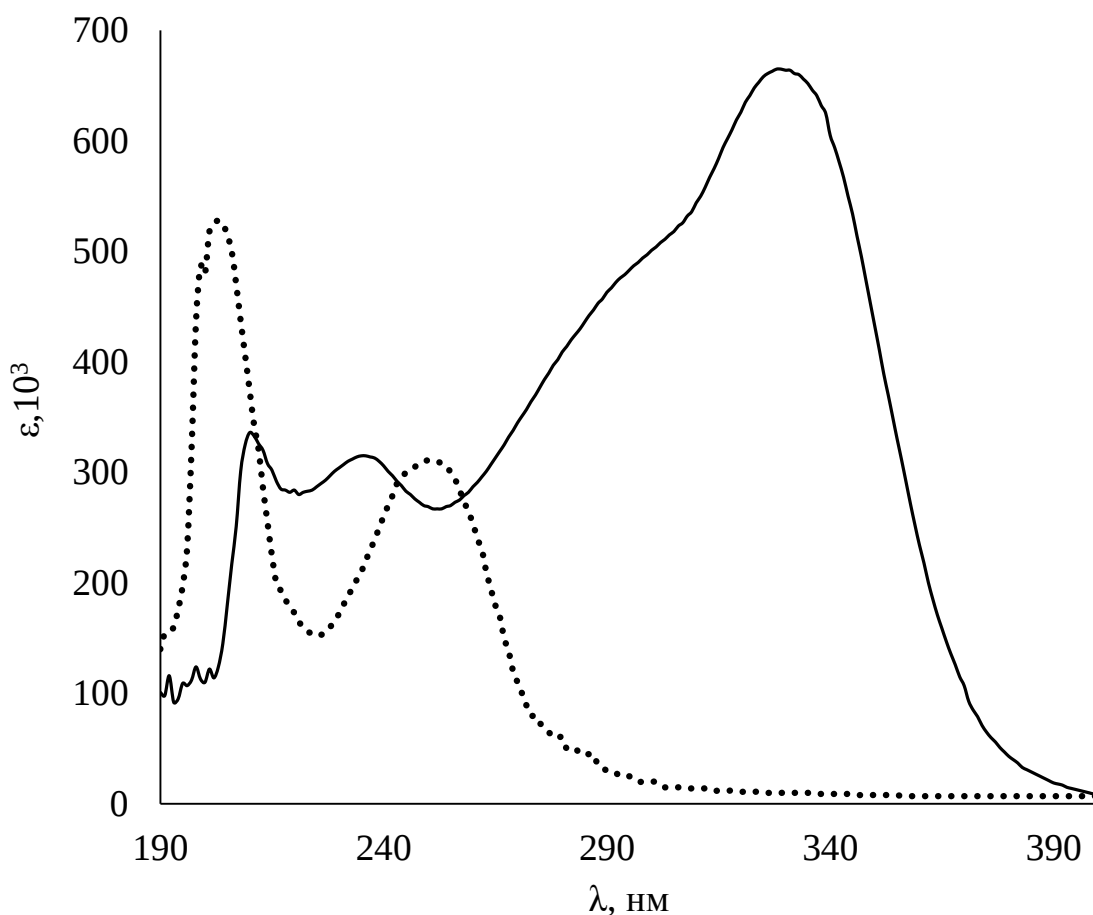


Рисунок 2.16 – Электронные спектры соединения **Ic**(—) и продукта реакции **IVc** (·····).

Таблица 2.11 – Выход, температуры плавления (из водного метанола), данные элементного анализа и характеристики ИК спектров соединений **IVb–e,k**

Соединение IV	Выход, %	т. пл., °C	Вычислено, %			Брутто- формула	Найдено, %			ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1}
			C	H	S		C	H	S	
b	75	55–56	81.06	6.36	8.31	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{OS}$	81.05	6.00	8.64	2854 ($\text{CH}_2\text{-S}$), 1682 (C=O)
c	57	44–45	81.19	6.06	8.62	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{OS}$	80.85	5.57	9.00	2851 ($\text{CH}_2\text{-S}$), 1690 (C=O)
d	89	77–78	73.50	4.95	8.11	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClOS}$	73.73	4.91	8.19	2852 ($\text{CH}_2\text{-S}$), 1689 (C=O)
e	90	81–82	66.24	4.74	7.07	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{BrSO}$	66.21	4.31	7.35	2853 ($\text{CH}_2\text{-S}$), 1688 (C=O)
k	78	150–151	65.97	4.35	-	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{BrOS}$	66.21	4.31	–	1681 (C=O)

2.2.2 Особенности кинетики нуклеофильного тиолирования 1-(4-X-фенил)-5-(Y-фенил)-2-ен-4-ин-1-онов

Для изучения кинетики протекания реакции тиолирования 1-(4-X-фенил)-5-(Y-фенил)-2-ен-4-ин-1-онов использовался метод УФ спектроскопии.

Скорость реакции устанавливали по зависимостям координатах оптическая плотность продуктов реакции 3-(бензилтио)-1-(4-X-фенил)-5-(Y-фенил)-пент-4-ин-1-она **Ia-k, p** при максимальном значении полосы поглощения исходных кетонов в области 330–345 нм (таблица 2.12), соответствующей минимуму поглощения образующихся продуктов – время.

Надежные экспериментальные данные получали путем проведения 3-6 независимых опыта. Реакция проводилась при 50-100 кратном избытке реагента.

Таблица 2.12 – Характеристики УФ спектров соединений **Ia-f** (растворитель – этиловый спирт)

Соединение I	$\lambda_{\text{макс.}}$, нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$
a	331	30.3
b	330	30.1
c	333	30.0
d	334	29.9
e	336	31.0
f	345	32.2
g	348	33.1
i	342	29.0
j	331	30.3
k	331	31.0
p	334	31.8

В каждом опыте анализировали 8-14 проб. В качестве стоппера вводили 15 процентный раствор этанкарбоновой кислоты в 95 процентом этаноле.

Методом наименьших квадратов рассчитан порядок реакции по субстрату **Ia-k, p** в избытке бензилтиола рассчитали по методу: тангенс угла наклона в

координатах $\lg C_0 - \lg r_0$ (рисунок 2.17). Обработка результатов дала порядок реакции равный единице по исследуемым кетонам.

Аналогично, установлен порядок реакции по реагенту (рисунок 2.18)

Экспериментальные данные подтвердили, что общий порядок реакции равен двум (рисунок 2.19), а частные порядки по реагенту и субстрату равны единице.

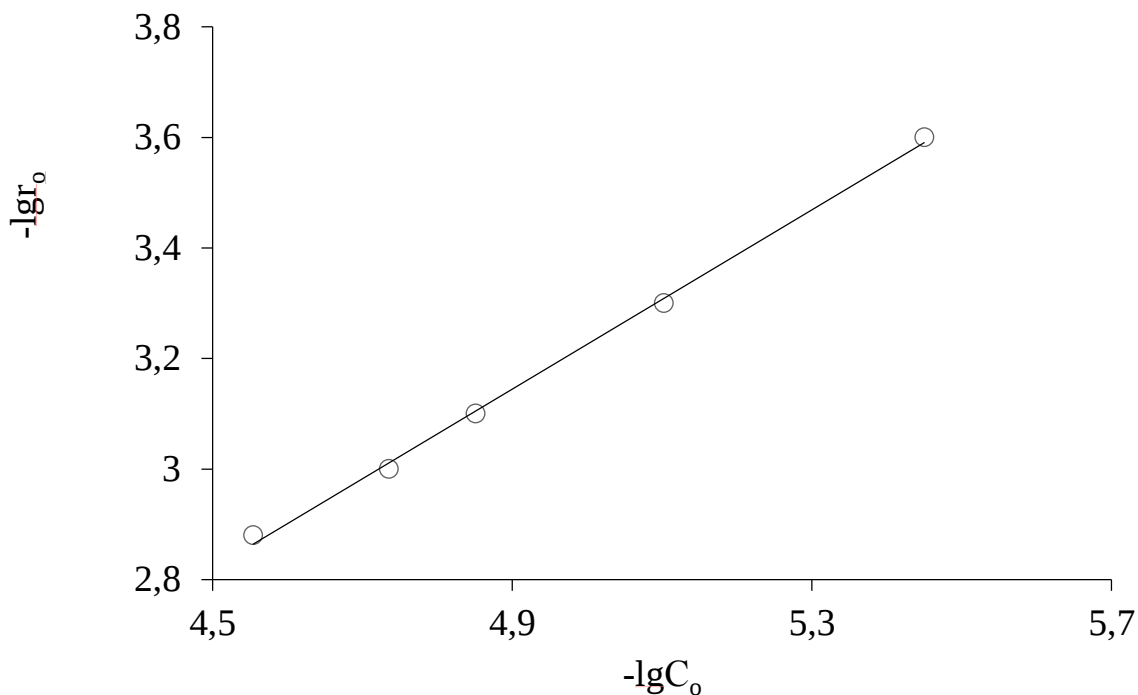


Рисунок 2.17 – Зависимость $\lg r_0 - \lg C_0$ для реакции соединения

Icсбензилтиолом. $T = 293\text{ K}$. $C \cdot 10^3$, моль/л: **Ic**PhCH₂SH134.5, Et₃N=0.1

Тиилирование ениновых кетонов **Ia-k,p** – процесс каталитический, значит, скорость процесса будет напрямую зависеть от концентрации катализатора (таблица 2.13).

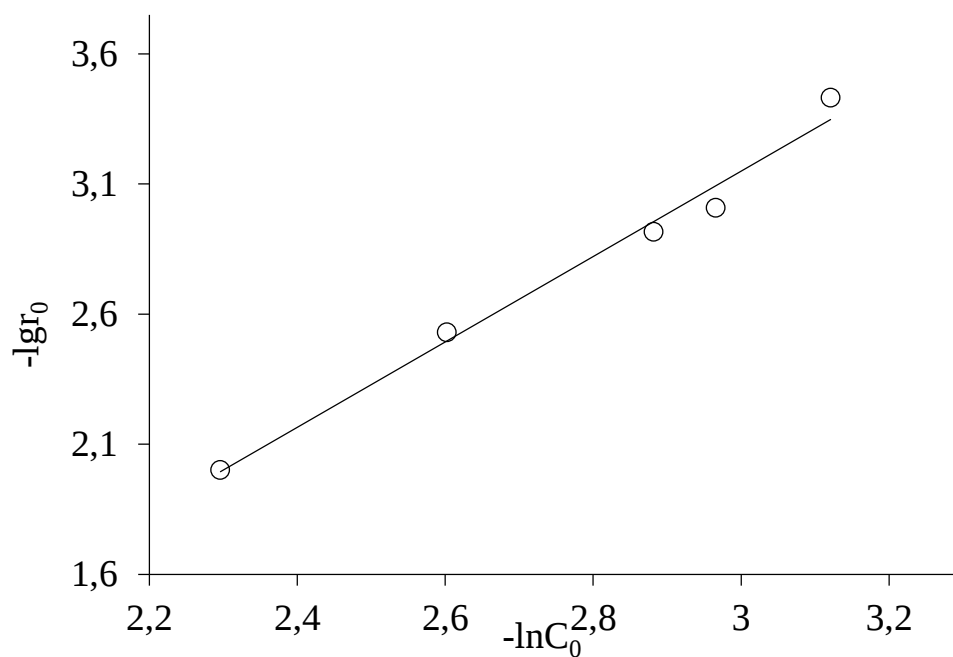


Рисунок 2.18— Зависимость $\lg r_0 - \lg C_0$ для реакции соединения **Ic** с бензилтиолом. $T = 293 \text{ K}$. $C \cdot 10^3$, моль/л: **Ic** 1.3, Et_3N 0.1

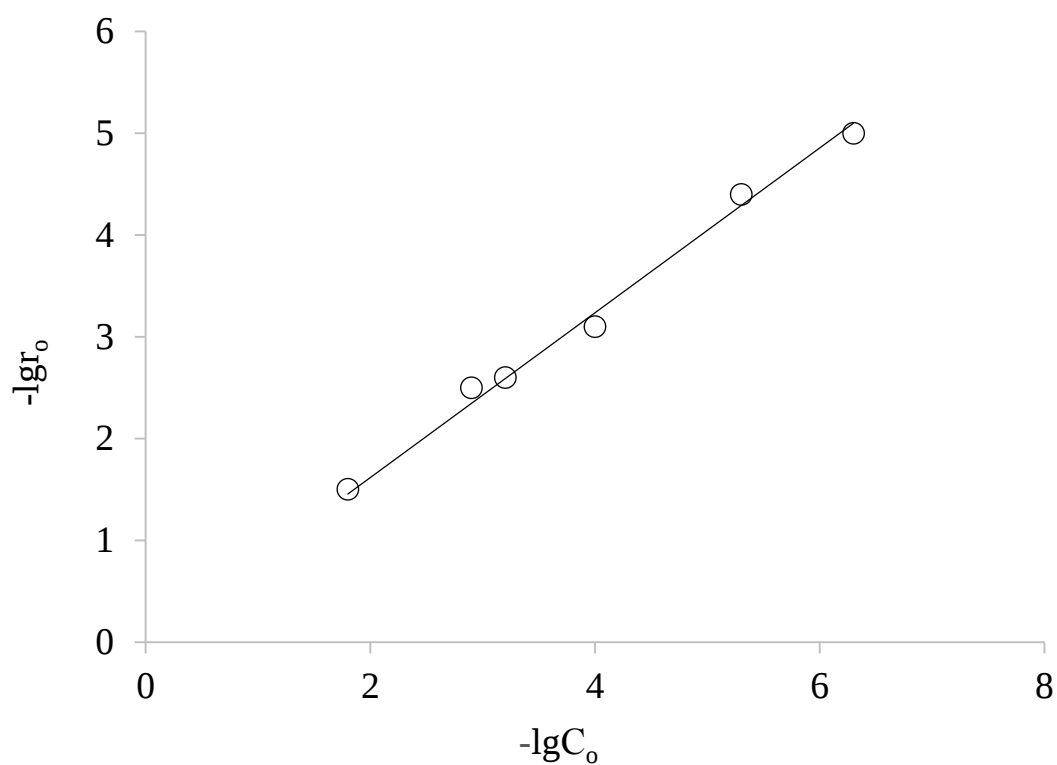


Рисунок 2.19 — Зависимость $\lg r_0 - \lg C_0$ для реакции кетона **Ic** с бензилтиолом. Этанол. $T = 303^\circ\text{C}$, $C \cdot 10^3$, моль/л: **Ic** 5.7-8.0, $\text{C}_7\text{H}_8\text{S}$ 5.8-8.3, Et_3N 0.1

Наблюдается образование двух областей реагирования кетонов с бензилтиолом: в первой (низкие концентрации катализатора) – константы скорости реакции связаны с концентрацией катализатора, во второй – скорость реакции не зависит от изменения концентрации катализатора (рисунок 2.20).

Таблица 2.13 – Константы скорости реакции соединений **Ic** с бензилтиолом. Этанол. $T = 273 \text{ K}$. $C \cdot 10^3$, моль/л: **Ic** 1.1, PhCH_2SH 123.1.

$C_{\text{ТЭА}} \cdot 10^3$, моль/л	0.1	0.2	0.5	1.0	1.5	2.0
$k \cdot 10^3$, с^{-1}	25.5	33.0	45.1	54.2	58.0	59.8
$C_{\text{ТЭА}} \cdot 10^3$, моль/л	2.5	3.0	3.5	4.0	6.0	7.0
$k \cdot 10^3$, с^{-1}	61.2	61.5	61.9	61.9	62.0	62.0

Закономерности, установленные для реакции ениновых кетонов **Ia-k, p** с бензилтиолом, аналогичны ранее изученным халконам с арилтиолами [110]. Поэтому подобрана концентрация катализатора триэтиламина – 10^{-4} моль/л.

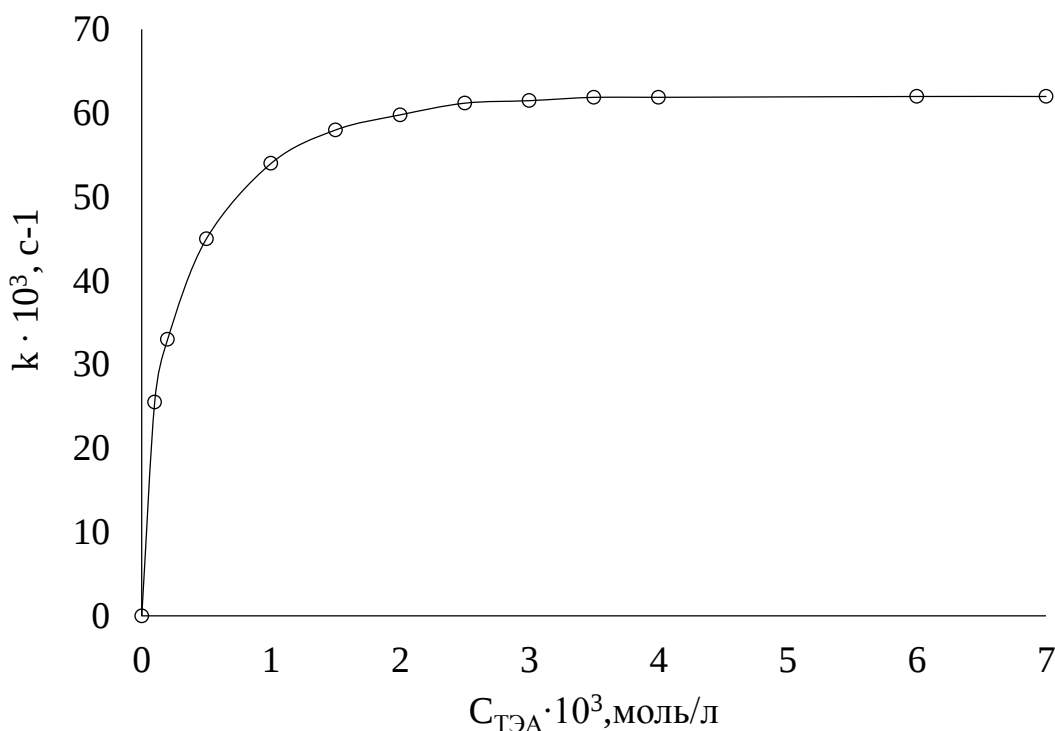


Рисунок 2.20 – Зависимость констант скоростей реакции кетона **Ic** с бензилтиолом от концентрации триэтиламина. Этанол. 273 К.

$C \cdot 10^3$, моль/л: **Ic** 1.1, PhCH_2SH 123.1

Константы скорости реакции найдены по известной формуле(1).

Вместо концентрации продукта реакции брали концентрацию исходного кетона.

Первоначально, для ранее рассмотренной реакционной серии с заместителями в положении Xисходного кетона, установлено, что природа заместителя влияет на изменение скорости взаимодействия субстрата **Ia-fc** реагентом (рисунок 2.21).

Для второй реакционной серии, у которой заместители располагаются со стороны ацетиленовой связи (Y-положение) (соединения **Ij-k,p**) в реакции с бензилтиолами характерны такие же закономерности, что и для соединений с заместителями в X-положениях (рисунок 2.22).

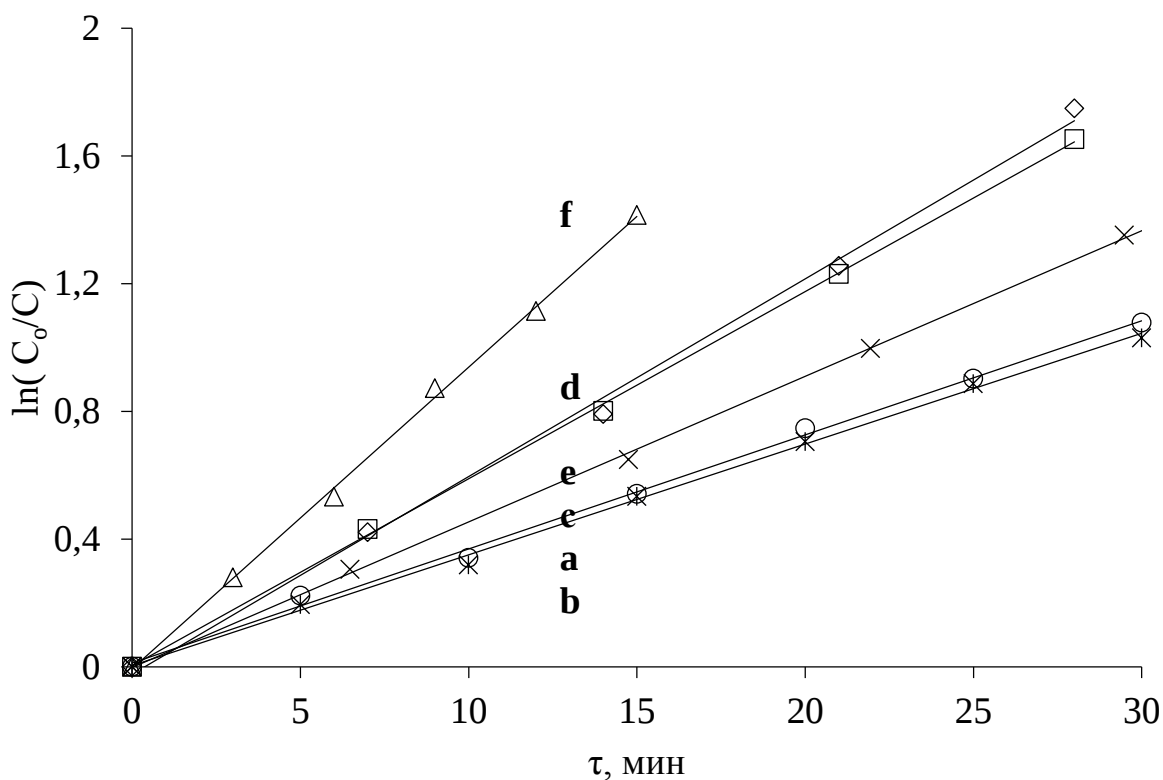


Рисунок 2.21 – Зависимость $\ln \frac{C_0}{C} - \tau$ для реакции взаимодействия соединений **Ia-fc** бензилтиолом. Этанол. T=293K. $C \cdot 10^3$, моль/л: **Ic** 1.1-1.3, PhCH₂SH 110-130, Et₃N 0.1

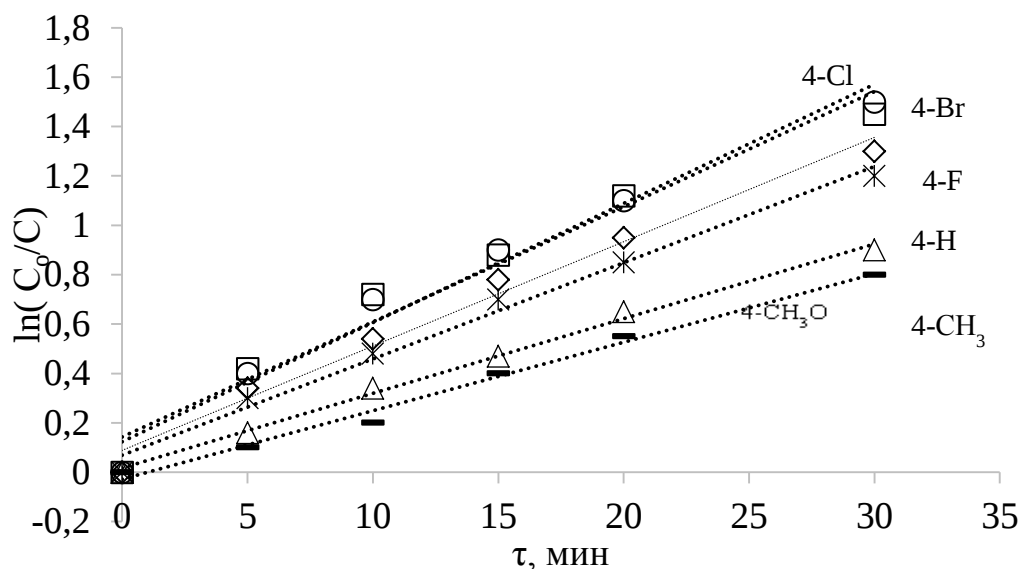


Рисунок 2.22 – Зависимость $\ln \frac{C_0}{C} - \tau$ для реакции взаимодействия соединений **Ig-k, p** с бензилтиолом. Этанол. $T=293\text{K}$. $C \cdot 10^3$, моль/л: **Ic1.1-1.3**, PhCH_2SH 110-130, Et_3N 0.1

В таблице 14 приведены рассчитанные константы скорости реакции для соединений **Ia-k, p** с бензилтиолом в присутствии триэтиламина (10^{-4} , моль/л).

Таблица 2.14– Значения констант скорости реакции кетонов **Ia-k, p** с бензилтиолом.

Соединение I	$k \cdot 10^3, \text{c}^{-1}$			
	273 K	283 K	293 K	303 K
a	18.0 ± 0.5	27.1 ± 0.5	35.2 ± 0.6	43.2 ± 0.5
b	20.1 ± 0.6	29.1 ± 0.4	37.2 ± 0.5	45.1 ± 0.5
c	25.5 ± 0.5	35.3 ± 0.6	45.0 ± 0.5	54.7 ± 0.4
d	33.1 ± 0.6	45.9 ± 0.9	59.0 ± 0.8	72.0 ± 0.8
e	33.5 ± 0.3	46.6 ± 0.4	59.7 ± 0.6	72.8 ± 0.5
f	49.7 ± 0.5	71.4 ± 0.6	93.2 ± 0.6	114.9 ± 0.6
g	20.6 ± 0.2	28.5 ± 0.5	37.1 ± 0.6	43.9 ± 0.7
i	22.2 ± 0.7	30.3 ± 0.6	40.0 ± 0.7	46.6 ± 0.8
j	29.1 ± 0.6	41.3 ± 0.6	52.1 ± 0.6	63.5 ± 0.6
k	26.8 ± 0.4	36.4 ± 0.7	47.4 ± 0.8	58.5 ± 0.7
p	25.5 ± 0.5	35.3 ± 0.6	45.0 ± 0.5	54.7 ± 0.4

2.2.3. Термодинамические параметры для реакции образования -3-(бензилтио)-1,5-диарилпент-4-ин-1-онов

Характерной особенностью взаимодействия ениновых кетонов **Ia-k, p** с бензилтиолом является соблюдение уравнения Аррениуса. Параметры данного уравнения и термодинамические характеристики рассчитывали аналогичным образом, как и для взаимодействия ениновых кетонов **Ia-o** с морфолином (рисунки 2.22 и 2.23). Параметры активации для реакции образования **Iva-k**, указаны в таблице 2.15.

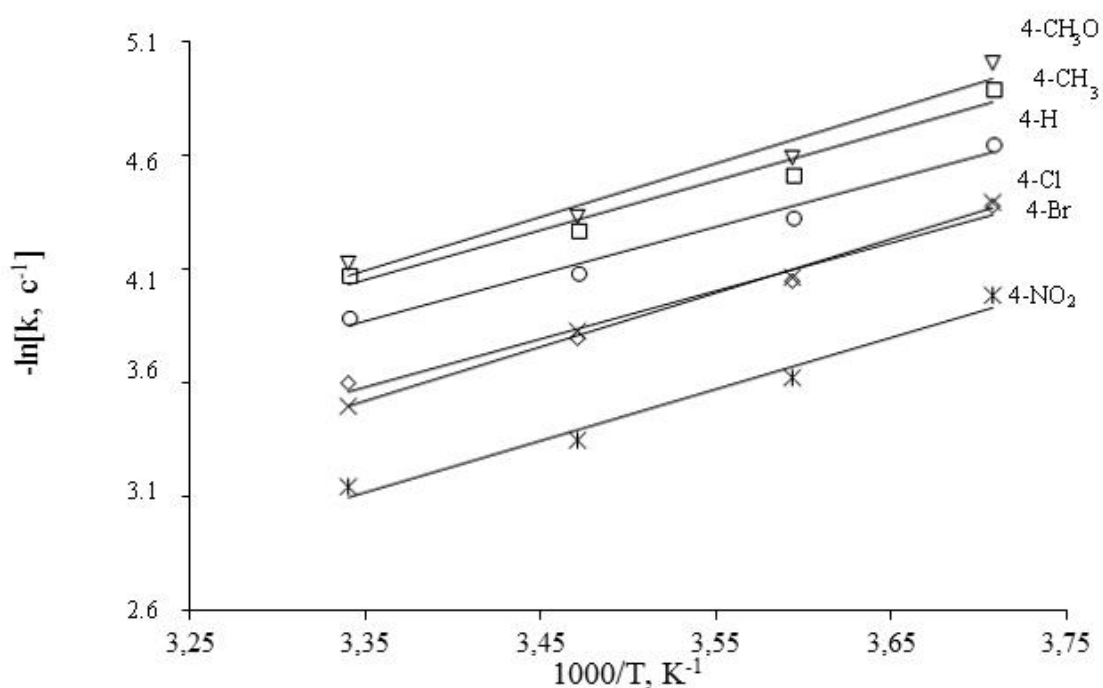


Рисунок 2.22 – Зависимость $\ln k - 1000/T$ реакции **Ia-f** с бензилтиолом. Этанол. $T = 273-303$ К. $C \cdot 10^3$, моль/л: **Ia-f** 1.1-1.3, PhCH_2SH 110-130, Et_3N 0.1

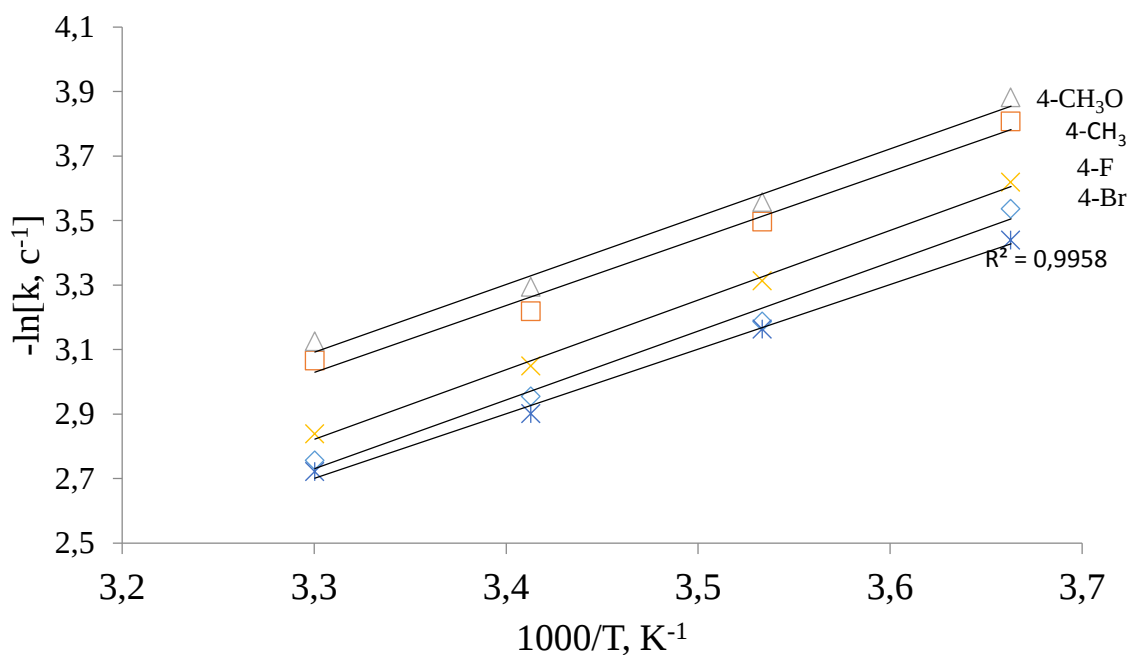


Рисунок 2.23 – Зависимость $\ln k - 1000/T$ реакции кетона

Ia-fc бензилтиолом. Этанол.

$T = 273\text{--}303\text{ K}$. $C \cdot 10^3$, моль/л **Ia-f** 1.1-5.1, C_7H_8S 25.0-58.4, Et_3N 0.1

Таблица 2.15– Активационные параметры реакции кетонов **Ia-k, p** бензилтиолом в этаноле при температурном интервале 273–303 K.

Соединение IV	$\ln A \cdot 10^3$	$\Delta H^\ddagger$, кДж/моль	$\Delta S^\ddagger$, кДж/моль·К	$E_A \cdot 10^{-3}$ кДж/моль	$-\Delta G$, кДж/моль·К
a	4.9	2.489 ± 0.005	1.340 ± 0.005	19.7	304.600
b	4.2	2.415 ± 0.002	1.288 ± 0.009	19.9	304.606
c	3.6	2.413 ± 0.009	1.248 ± 0.010	19.0	304.607
d	4.4	2.375 ± 0.011	1.202 ± 0.009	18.3	304.608
e	3.4	2.377 ± 0.006	1.197 ± 0.008	17.8	304.608
f	3.6	2.378 ± 0.007	1.141 ± 0.007	17.3	304.610
g	4.6	2.868 ± 0.002	1.086 ± 0.001	21.6	326.940
i	4.5	2.842 ± 0.003	1.132 ± 0.001	21.1	327,119
j	4.8	2.824 ± 0.001	1.088 ± 0.004	20.9	304.608
k	5.1	2.826 ± 0.008	1.090 ± 0.007	20.7	327.906
p	5.1	2.838 ± 0.008	1.090 ± 0.007	21.0	327.629

Для реакции кетонов **Ia-k, p** с бензилтиолом характерны такие же закономерности как и для их взаимодействия с морфолином.

Выявлено, что электронодонорные заместители немного увеличивают энтропию и энтальпию активации. Возможно, что для переходного состояния характерно уменьшение степени разделения зарядов. Соответственно, это приводит к снижению уровня сольватации.

2.2.4. Установление зависимости с уравнением Гаммета

Для соединений **Ia-k, p** в реакции с бензилтиолами, как и при их реакции с морфолином возможно применить уравнение Гаммета. с высокими корреляционными параметрами (таблица 2.16 рисунок 2.24, 2.25).

Таблица 16 – Корреляционные параметры уравнения Гаммета для соединений **Ia-k, p** в реакции с бензилтиолом

T, K	ρ_X	r	T, K	ρ_Y	r
273	0.4218	0.9996	273	0.3147	0.9962
283	0.4133	0.9882	283	0.3055	0.9941
293	0.4169	0.9903	293	0.2954	0.9980
303	0.3969	0.9940	303	0.2812	0.9891

Константы чувствительности для ацильных кетонов **Ia-k, p** с бензилтиолом, положительны, как и в случае реакции с морфолином. Следовательно, электронодонорные заместители будут замедлять процесс тиолирования.

Наличие заместителей в положении Y для реакции кетонов с бензилтиолом приводит к некоторому снижению константы чувствительности по сравнению с аналогичными заместителями в положении X.

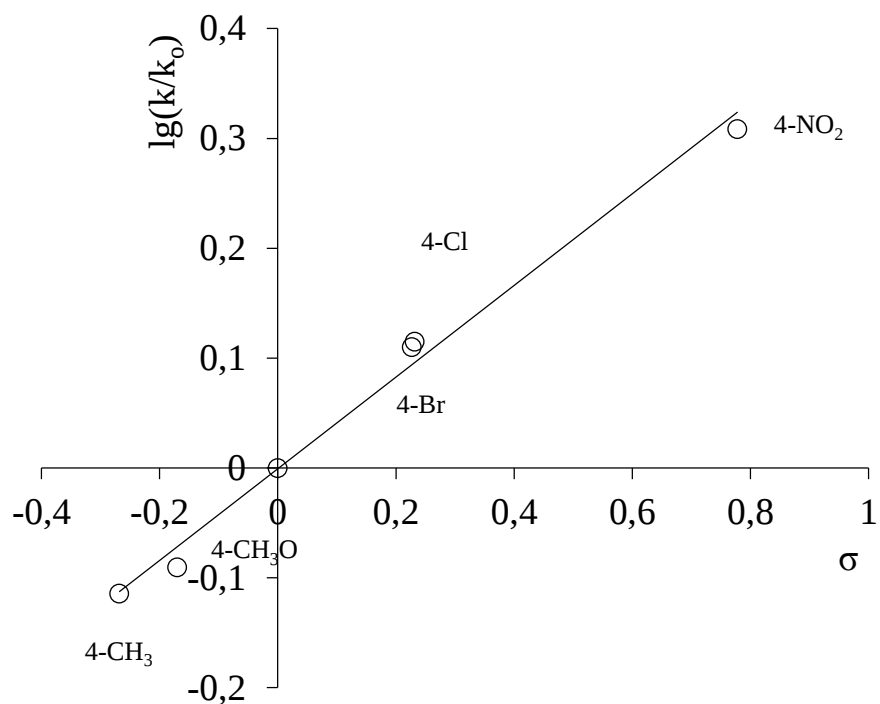


Рисунок 2.24 – Зависимость $\lg(k/k_0)$ от σ -констант заместителей в положении **XIa–f** для реакций с бензилтиолом. Этиловый спирт. 293 К. $C \cdot 10^3$, моль/л: **Ia–f** 1.1-1.3, PhCH₂SH 110-130, Et₃N 0.1

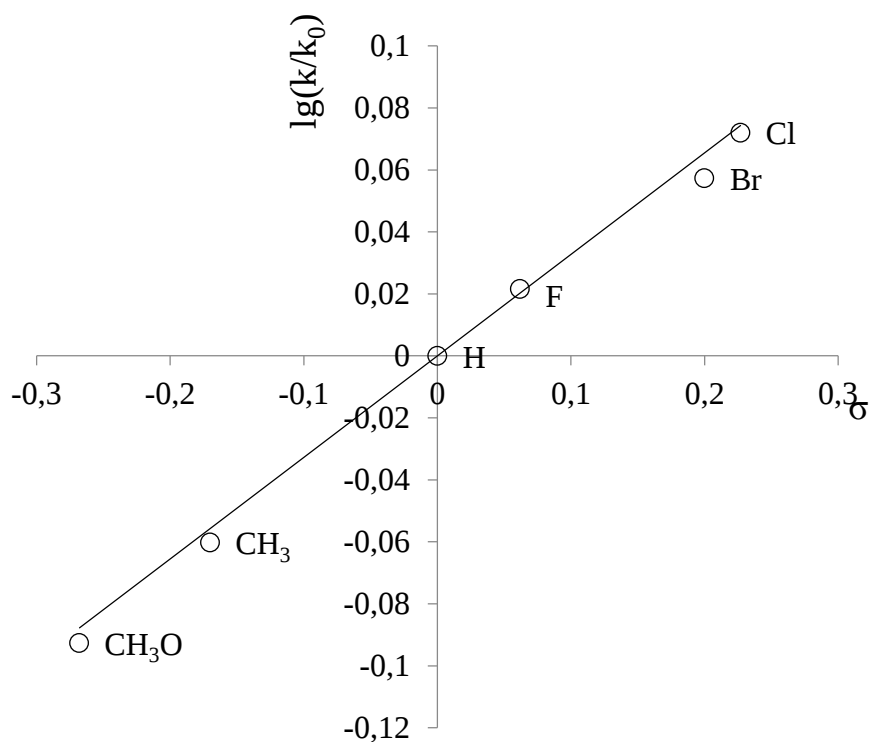


Рисунок 2.25 – Зависимость $\lg(k/k_0)$ от σ -констант заместителей для реакции кетонов **Ig–k,pc** бензилтиолом. Этиловый спирт. 293 К. 10^3 , моль/л: **Ia–f** 1.0-1.2, PhCH₂SH 100-120, Et₃N 0.1

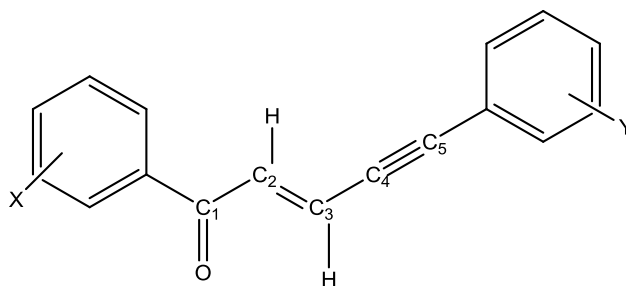
Большее влияние на скорость процесса тиолирования оказывают X-заместители, т.к. константы чувствительности выше.

2.3. Корреляция кинетических данных с квантово-химическими параметрами

Расчет квантово-химических параметров для (*E*)-1,5-дифенилпент-2-ен-3-ин-1-она (**Ic**) показал, что вероятным местом атаки нуклеофила в молекуле субстрата могут являться атомы C₁, C₃ и C₅ [111]. Для квантово-химических расчетов геометрии, механизмов реакции и ИКспектров α,β-ненасыщенных кетонов в последние годы часто применяется функционал B3PW91 [112, 113].

В таблице 2.17 приведены значения локальной электрофильности для нуклеофильной атаки ω_k^+ .

Схема 46



Морфолин в реакции с (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-3-ин-1-онами образует продукт присоединения по тройной связи, как установлено ранее.

Таблица 2.17– Локальная электрофильность для нуклеофильной атаки синтезированных кетонов, ω_k^+

Соединение I	C ₁	C ₃	C ₅
a	0.223	0.271	0.299
b	0.245	0.289	0.315
c	0.257	0.305	0.331
d	0.292	0.341	0.363
e	0.282	0.333	0.357
i	0.249	0.299	0.327

Между $\lg k$ для кетонов **Ia-e**, **i** и локальной электрофильностью существует корреляция (рисунок 2.26 и рисунок 2.27), которая может быть описана следующими уравнениями:

$$\text{для } C_1: \lg k = -13.861\omega_k^+ + 9.292 \quad (r = 0.955);$$

$$\text{для } C_3: \lg k = -13.249\omega_k^+ + 9.770 \quad r = 0.962 ;$$

$$\text{для } C_5: \lg k = -12.031\omega_k^+ + 9.749 \quad r = 0.997 .$$

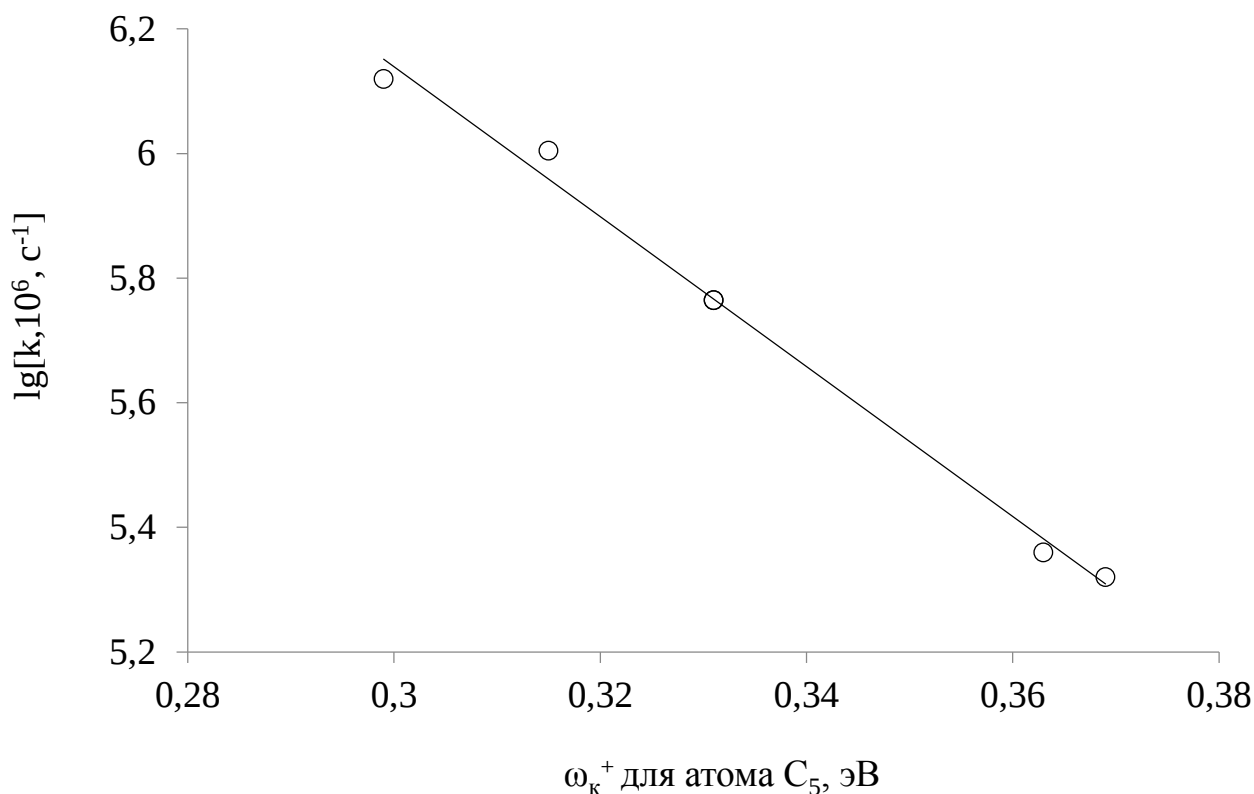


Рисунок 2.26— Корреляция $\lg k$ для кетонов **Ia-g** с локальной электрофильностью ω_k^+ для C_5

Наблюдается линейная корреляционная зависимость для кетонов **Ia-g** $\lg k - \omega_k^+$ по C_5 с высокой степенью корреляции (0.997). Для остальных зависимостей $\lg k - \omega_k^+$ по первому и третьему углеродному атомам значительно меньше (0.977 и 0.980 соответственно).

Аналогично, для реакции (*E*)-1,5-дифенилпент-2-ен-3-ин-1-она (**Ic**) с бензилтиолом была рассмотрена логарифмическая зависимость констант скоростей от локальной электрофильности (рисунок 2.28).

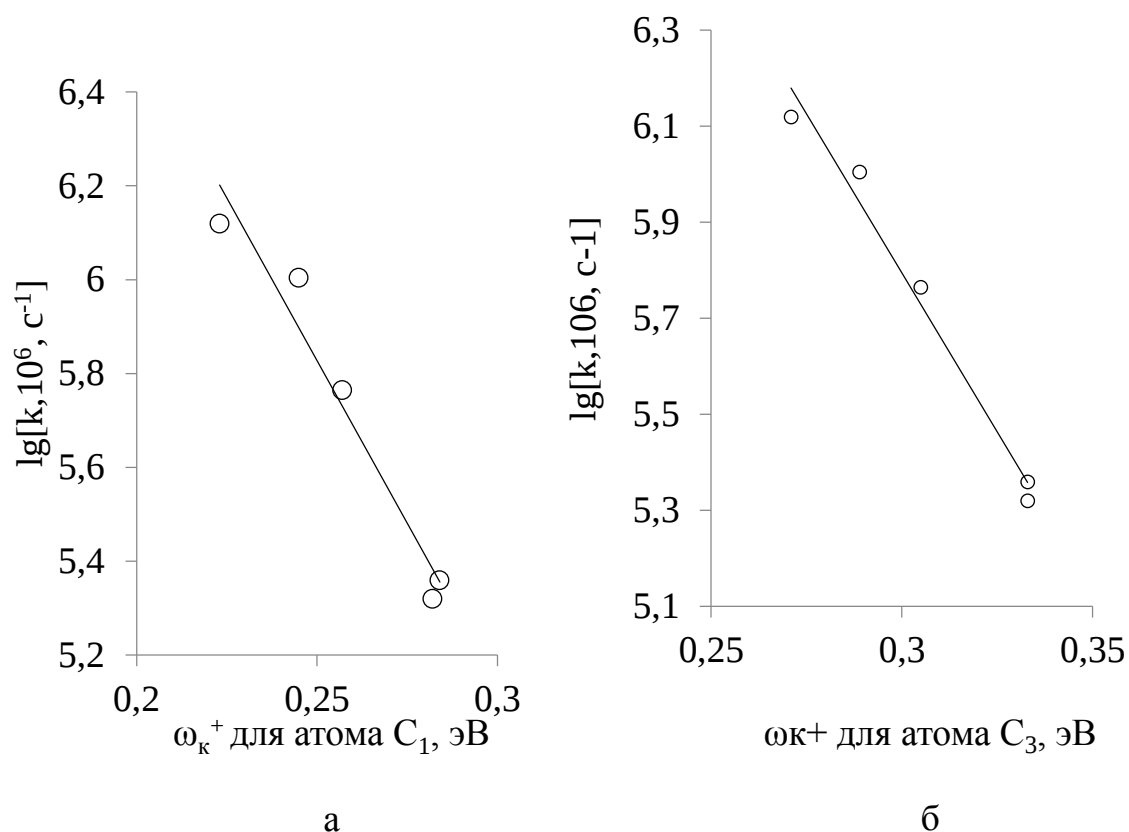


Рисунок 2.27– Зависимость $\lg k$ для кетонов **Ia-g, i** с локальной электрофильностью ω_k^+ для C_1 (а) и C_3 (б)

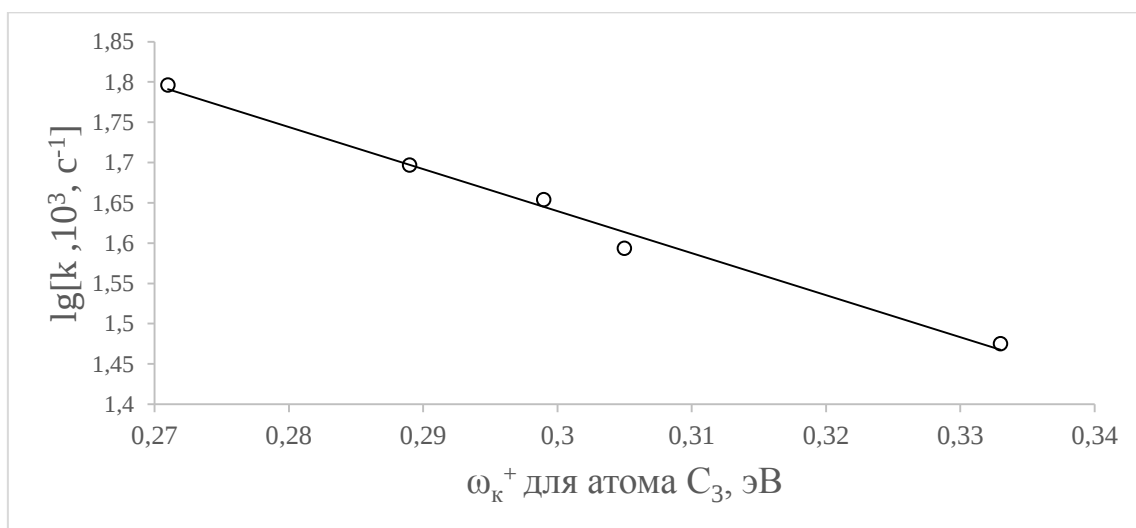


Рисунок 2.28 – Корреляция k для кетонов **34a-f** с локальной электрофильностью ω_k^+ для C_3 . $T = 283 \text{ K}$.

Наибольшие отклонения от линейной зависимости наблюдаются при сравнении констант скорости k для кетонов **Ia-fi** локальной электрофильности ω_k^+ для нуклеофильной атаки по C_1 и C_5 (таблица 2.18).

Таблица 2.18– Зависимости констант скорости k и локальной электрофильности ω_k^+ для нуклеофильной атаки по C_1 , C_3 и C_5

Номер атома	Уравнение прямой	r
C_1	$k = 0.4131\omega_k^+ - 0.0579$	0.962
C_3	$k = 0.3619\omega_k^+ - 0.0626$	0.998
C_5	$k = 0.4194\omega_k^+ - 0.0579$	0.972

Таким образом, кинетические данные находятся в хорошем качественном соответствии с результатами квантово-химических расчетов кетонов **Ia-f** в реакции с бензилтиолом и морфолином. Полученные данные, возможно, использовать для оценки влияния заместителей прогнозирования реакционной способности в данных реакционных сериях.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Протекание реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil, элюент – этилацетат–гексан, 1:2.

ИК и УФ спектры снимали на приборе ФСМ-120 и UNICO 2100. УФ спектры 190-500 нм, растворитель – 95 %-ный этиловый спирт. Толщина светопоглощающего слоя – 1 см. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометрах JeolECX-400A и BrukerAM-300, растворитель CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС.

Кинетические эксперименты проводили в термостатах Termex 70024 и UTU-4.

3.1. Синтез и очистка реагентов, продуктов реакции и растворителя

3.1.1. Очистка морфолина и триэтиламина

Морфолин использовали производства Ranfac. Непосредственно перед кинетическим экспериментом тщательно очищали, дважды перегоняя над гранулами гидроксида калия в температурном интервале 128-129°C.

Триэтиламин использовали марки ХЧ. Перед серией кинетических экспериментов его высушивали над гранулами гидроксида калия, затем перегоняли в температурном интервале его кипения 88-89°C.

3.1.2. (E)-1,5-диарил-2-пентен-4-ин-1-оны.

Соединения **Ia-o** синтезировали по известной методике [98].

3.1.3. (E)-1,5-диарил-5-морфолинилпент-2,4-диен-1-оны (общая методика)

Раствор 1.87 ммоль кетона **I** и 658 мг (3.68 ммоль) морфолина в 10 мл 95 %-го этилового спирта кипятили в течение 2-7 часов до полного превращения кетона (контроль методом ТСХ). Реакционную смесь охлаждали, выпавшие кристаллы аминодивинилкетона **II** отфильтровывали, промывали на фильтре 2 мл холодного 50 %-го спирта и сушили.

Аналогично получены соединения **IIa-o**.

Выход, данные по элементному анализу, температуры плавления и спектральные характеристики полученных соединений приведены в таблице 1

3.1.4. Синтез 1,5-диарил-3-бензилсульфанилпент-4-ин-1-онов (общая методика).

К 1020 мг кетонов **Ic** (4.40 ммоль) и 500 мг бензилтиола (4.40 ммоль) в 10 мл 95%-ного этанола добавляли 4-5 капель катализатора – триэтиламина, тщательно перемешивали, оставляли на 4-7 часов. Выпавший маслообразный осадок растирали, после это оно начинало кристаллизоваться. Осадок отделяли методом фильтрации, промывали 50%-ным раствором этанолом и сушили на воздухе.

Аналогично получены соединения **IIIa-k,p**. Выход, температуры плавления и характеристика ИК спектров для полученных соединений приведены в таблице 1.

3.2. Кинетические эксперименты

Для кинетических экспериментов использовались только предварительно очищенные реагенты.

Растворы ениновых кетонов, морфолина, бензилтиола в 95 %-ном этаноле готовили из свежеччищенных препаратов и хранили в течение дня.

Концентрацию продуктов реакции **IIa-o**, **IIIa-k,p** определяли спектрофотометрическим методом.

3.2.1. Кинетические эксперименты (*E*)-1,5-диарил-2-пентен-4-ин-1-онов с морфолином

Приготовленные растворы кетона **Ia-o** и морфолина выдерживали в термостате при заданной температуре опыта 30-60°C в течение 40-60 минут, смешивали равные объемы растворов (по 10мл) в термостатированной колбе и перемешивали.

Добавление раствора морфолина к раствору кетона **Ia-o** считали началом отсчета реакции. Через определенные промежутки времени из колбы отбирали пробу и разбавляли ее в этаноле до концентрации 10^{-5} моль/л.

Оптическая плотность определена при максимуме поглощения продукта реакции.

Расчет концентрации продукта реакции – аминодиенового кетона проводили по формуле

$$k = \frac{1}{\tau} \ln\left(\frac{C_0}{C_{\text{прод}}}\right),$$

где τ – время отбора пробы в секундах.

$C_{\text{прод}} = C_0 - C$, где C_0 – концентрация (E)-1,5-диарилпентен-2-ин-4-он-1 в исходном растворе, C – текущая концентрация продукта (E,E)-1,5-диарил-5-морфолинилпента-2,4-диен-1-онов.

Затем рассчитывали концентрацию исходного енинового кетона и по полученным данным строили кинетические кривые [114, 115].

3.2.2. Кинетические эксперименты (E)-1,5-диарил-2-пентен-4-ин-1-онов с бензилтиолом

Первоначально готовился раствор триэтиламина 0,1 мл концентрации 10^{-4} моль/л. В термостатированном реакторе при температуре 0-30°C смешивали по 10 мл раствора кетона **Ia-k,p** и бензилтиола. Затем добавляли раствор триэтиламина. Тщательно перемешивали. Момент его добавления в раствор считали началом реакции. через определенные интервалы времени отбирали пробу реакционной смеси, разбавляя ее 15%-ным этанольным раствором уксусной кислоты до концентрации 10^{-5} моль/л.

Для каждой реакционной смеси предварительно определили длину волны, соответствующую максимум для исходного кетона.

Константы скорости реакции псевдопервого порядка находили по формуле

$$k = \frac{1}{\tau} \ln\left(\frac{C_0}{C}\right),$$

где τ – время отбора пробы, мин; C_0 – начальная концентрация реагента, моль/л; C – концентрация реагента в момент времени τ , моль/л.

Затем рассчитывали концентрацию исходного енинового кетона и по полученным данным строили кинетические кривые [114, 115].

3.3. Математическая обработка данных

3.3.1. Определение константы скорости (E)-1,5-диарилпентен-2-ин-4-она-1 с морфолином.

Для определения констант скорости проводили 2-6 кинетических опытов.

$$k = \frac{1}{\tau} \ln\left(\frac{C_0}{C_{\text{прод}}}\right).$$

Во всех случаях определения констант скорости реакции использовались кинетические данные с коэффициентом корреляции R более 0.99 [116].

Обработку линейных графиков и расчеты проводили с помощью программы MS Excel. Приведенные значения констант скорости определялись как среднеарифметическое 3-6 независимых кинетических опытов.

Исходные данные приведены в таблице 3.1, рассчитанные величины сведены в таблицу 3.2.

Таблица 3.1–Исходные данные для определения констант скорости реакции (E,E)-1,5-дифенил-5-морфолинилпента-2,4-диен-1-она.

$\tau=x$	$C_{\text{прод}}=y$	xy	x^2	$y^2, \times 10^{-9}$
0	0.00002336	0	0	0.5455
1156.2	0.00009233	0.1068	1336798.44	8.5251
2419.2	0.00017351	0.4198	5852528.64	30.1058
3489.0	0.00022124	0.7719	12173121.00	48.9452
5143.2	0.0003508	1.8040	26452506.00	123.0270
7075.8	0.0004043	2.8608	50066945.64	163.4640
10690.2	0.0006696	7.1577	114280376.00	448.3090
12589.8	0.0007966	10.0296	158503064.00	634.6390
16081.2	0.0009052	14.5565	258604993.40	819.3630
18999.0	0.0009763	18.5487	360962001.00	953.1630
$x_{\text{ср}}=7764.4$	$y_{\text{ср}}=0.0004614$	$xy_{\text{ср}}=5.6256$	$x^2_{\text{ср}}=98823233.45$	$y^2_{\text{ср}}=323.0090$

Таблица 3.2 – математический расчет констант скорости (E,E)-1,5-дифенил-5-морфолинилпента-2,4-диен-1-онов.

Σx	Σy	Σxy	Σx^2	Σy^2
7064.4	0.0005104	1.2984	19362448.08	88.1216 с

$$a = y - bx = 4,614 \cdot 10^{-5};$$

$$r = \frac{(xy_{cp} - x_{cp} y_{cp})}{x_{cp}^2 (x_{cp})^2 y_{cp}^2 (y_{cp})^2} =$$

$$= \frac{5.6256 - 7764.4 \cdot 0.0004614}{19362448.08 \cdot (7064.4)^2 \cdot 88.1216 \cdot (0.0005104)^2} = 0.9917;$$

$$S_0^2 = \frac{(y-y_{cp})^2}{m} = \frac{0.000001109}{10} = 1.109 \cdot 10^{-7};$$

$$S_0 = \overline{S_0^2} = \overline{1.109 \cdot 10^{-7}} = 3.320 \cdot 10^{-5};$$

$$S_a^2 = \frac{S_0^2}{10} + (x_{cp})^2 \cdot S_0^2 = 6,6431;$$

$$S_a = \overline{S_a^2} = \overline{6,6431} = 2,5774;$$

$$S_b^2 = \frac{S_0^2}{10 (x-x_{cp})^2} = 2,7412 \cdot 10^{-17};$$

$$S_b = \overline{S_b^2} = \overline{2,7412 \cdot 10^{-17}} = 5,2356 \cdot 10^{-9}.$$

Аналогично рассчитаны константы скорости для реакции кетонов **Ia-k,p** и бензилтиола.

3.3.2. Определение порядка реакции по (E)-1,5-дифенилпентен-2-ин-4-ону-1

Порядок реакции определяется методом наименьших квадратов для зависимости $\lg C_0 - \lg r_0$ [117], где C_0 -начальная концентрация (E)-1,5-дифенилпентен-2-ин-4-она-1, r_0 - начальная скорость.

Расчет производится по известным формулам, методом наименьших квадратов. Примем, что набор x будет соответствовать $\lg r_0$, тогда набору y

будет отвечать $\lg C_0$. Определяемые параметры корреляции: b, a, r, S_0, S_a, S_b . Исходные данные приведены в таблице 3.3.

Рассчитанные величины приведены в таблице 3.4.

$$a=1.1284;$$

$$b=4.5261;$$

$$R=0.9970;$$

$$S_0 = 0.6351;$$

$$S_b = 0.1170;$$

$$S_a = 0.3691.$$

Тангенс угол наклона полученной прямой составляет 1.1284, принимаем, что порядок реакции по (E)-1,5-дифенилпентен-2-ин-4-ону-1 равен единице.

Аналогично определен порядок реакции для кетона **I**св реакции с бензилтиолом.

3.3.3. Определение общего порядка реакции реакции (E)-1-(4-хлорфенил)-5-фенил-2-пентен-3-ин-1-она с морфолином

Порядок реакции определяется методом наименьших квадратов расчету графика зависимости $\lg C_0 - \lg r_0$, где C_0 -начальная концентрация (E)-1-(4-хлорфенил)-5-фенил-2-пентен-3-ин-1-она, r_0 - начальная скорость.

Расчет производится по известным формулам, методом наименьших квадратов. Примем, что набор x будет соответствовать $\lg r_0$, тогда набору y будет отвечать $\lg C_0$. Определяемые параметры корреляции: b, a, r, S_0, S_a, S_b .

$$a= 2.1179;$$

$$b= 0.02604;$$

$$R= 0.9932;$$

$$S_0 =0.06500;$$

$$S_b = 0,03290;$$

$$S_a =0.06494.$$

Общий порядок реакции по **Id** с морфолином, рассчитанный аналитическим методом, близок к двум.

Аналогично определен общий порядок реакции для кетона **Ic** в реакции с бензилтиолом. Он также равен двум.

3.3.4. Определение параметров активации

Параметры активации определены по формулам [118, 107]

$$\Delta H^\ddagger = 8,314 \left(\frac{E_A}{R} - T_{cp} \right);$$

$$\Delta S^\ddagger = 8,314 \left(\ln A - \left(1 + \ln \frac{kT}{h} \right) \right);$$

$$\Delta G = \Delta H^\ddagger - \Delta S^\ddagger T;$$

$$\Delta(\Delta H^\ddagger) = \frac{S_0^2}{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{m}}; \quad \Delta(\Delta S^\ddagger) = \frac{S_0^2 \Sigma x^2}{m \Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{m}}.$$

Уравнение Аррениуса можно записать в виде: $y = x + bx$. Тогда набор величин $\ln k$ будет соответствовать значениям y , а соответствующие им значения $1000/T$ будут соответствовать набору x . Определяемые параметры корреляции $b = \frac{E_A}{R}$, $a = \ln A$, r, S_0, S_a, S_b .

3.3.4. Использование уравнения Гаммета для обработки кинетических данных

Определяемые параметры: $b = \rho$ — константа чувствительности реакции к введению заместителя в субстрат [119], $a = \ln k_0$ — логарифм константы скорости, с которой реагирует незамещенный субстрат.

Исходные данные приведены в таблице 3.5.

$$\rho = 1.58945;$$

$$r = 0.9925;$$

$$S_0 = 0.0789;$$

$$S_\rho = 0.0098;$$

$$\lg k = (1,151 \pm 0.0098)\sigma.$$

Таблица 3.3– Исходные данные для определения порядка реакции по (E)-1,5-дифенилпентен-2-ин-4-ону-1

lgCo=x	y=lgr ₀	xy	x ²	y ²	y-y _{ср}	(y-x _{ср}) ²	x-x _{ср}	(x-x _{ср}) ²
2.44002	7,270552	17,74029	5,953698	52,86093	-4,76853	22,73883	4,882218	23,83606
2.68825	7,569003	20,34737	7,226688	57,28981	-4,5203	20,43307	-2,37718	5,650975
2.2815	7,10066	16,20016	5,205242	50,41937	4,927045	24,27577	4,723482	22,31128
2.20753	6,996374	15,44471	4,873189	48,94925	5,001015	25,01015	4,619196	21,33698
2.12033	6,934918	14,70431	4,495799	48,09309	5,088215	25,88993	4,55774	20,773
2.50031	7,328912	18,32455	6,25155	53,71295	7,208545	51,96312	4,951734	24,51967
2,402305	7,259396	17,43928	5,771069	52,69883	7,208545	51,96312	4,882218	23,83606

Таблица 3.4 – Математический расчет порядка реакции по (E)-1,5-дифенилпентен-2-ин-4-ону-1

Σx	Σy	Σxy	Σx ²	Σy ²
16,64025	50,45982	120,2007	39,77724	364,0242

Таблица 3.5 –Исходные данные для расчета по уравнению Гаммета

СоединениеII	$y = \lg k_{50,0^0}$	$x = \sigma$
a	$1.762 \cdot 10^{-5}$	0
b	$0.772 \cdot 10^{-5}$	-0.268
c	$1.324 \cdot 10^{-5}$	0.170
d	$3.066 \cdot 10^{-5}$	0.232
f	$3.734 \cdot 10^{-5}$	0.227
g	$13.600 \cdot 10^{-5}$	0.778

ВЫВОДЫ

1. Изучена кинетика реакций 1,5-диарилпентен-2-ин-4-онов-1 с морфолином и бензилтиолом в этиловом спирте.

2. По температурной зависимости констант скорости реакции 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с морфолином и бензилтиолами определены термодинамические параметры активации.

Для реакции кетонов **Ia-oc** морфолином установлено, что электронодонорные заместители повышают одновременно энтальпию и энтропию активации. Высокие значения энергии активации свидетельствуют о сложном переходном состоянии.

Для реакции кетонов **Ia-k**, **pc** бензилтиолом выявлено, что электронодонорные заместители приводят к увеличению энтальпии и энтропии активации. Вероятно, в переходном состоянии происходит снижение степени разделения зарядов.

3. Константы скорости реакции ениновых кетонов в реакциях с морфолином и бензилтиолом удовлетворительно коррелируются с σ -константами Гаммета.

4. По константам чувствительности ρ проведена оценка влияния варьирования заместителя в сопряженных ениновых кетонах по сравнению с аналогичными ацетиленовыми кетонами в реакциях с морфолином и бензилтиолом.

5. Установлено, что при введении двойной связи в молекулу енинового кетона энтальпия и энергия активации увеличивается, по сравнению с аналогичными ацетиленовыми кетонами, что свидетельствует о более сложном взаимодействии 1,5-диарилпентен-2-ин-4-онов-1 в реакции с морфолином, по сравнению с аналогичной реакцией для 1,3-диарил-1-пропин-3-онов.

6. Квантово-химический параметр – локальная электрофильность, удовлетворительно коррелирует с полученными экспериментальным методом

логарифмом констант скоростей для реакций 1,5-диарилпентен-2-ин-4-онов-1 с морфолином и бензилтиолом. Полученные данные возможно использовать для прогнозирования реакционной способности этого класса соединений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Смит В., Бочков А., Кейпл Р. Органический синтез. Наука и искусство. М.: Мир. **2001**.
2. Муравьева Д. А. Фармакогнозия с основами биохимии лекарственных растений. М.: Медицина, **1978**. 46-50.
3. Кноп А.Р. Фенольные смолы и материалы на их основе. М.:Химия **1983**. 42-46.
4. Медведева К. А.Черезова Е. Н., Мангушева Т. А., Пилишкина Л. М. Вестник казанского технологического университета. **2011**, 18.
5. Хоменкова К.К., Легкова Г.И. Полиимиды на основе ненасыщенных дикарбоновых кислот. Новые полимерные материалы (обзор). Киев: Наук, думка. **1980**.
6. Пулина Н.А., Кожухарь В.Ю., Махмудов Р.Р. Фармация. **2014**. 5. 45.
7. Балицкий С. Н., Фазылов С. Д., Жамбеков З. М., Нуркенов О. А., Ульянова О. В. Естественно-математические науки.**2010**. 1
8. Никольский Б.П.Справочник химика. М. : Химия. **1964**, 1169.
9. Большедворская Р.Л., Верещагин Л.И. Успехи химии. **1973**, 3, 513.
10. Пирсон Р. Дж. Успехи химии. **1971**, 7, 40.
11. Артеменко А. И. Органическая химия. М. : " Высш. шк.". **2000**. 535.
12. Губин С. П., Голоунин А. В. Диены и их π -комплексы. Новосиб. **1983**.
13. Марч Дж. Органическая химия, пер. с англ., т. 1, М.: Мир. **1988**. 53.

14. Пирсон Р. Дж. Успехи химии. 1971, 7, 40.
15. Казадо М., Лё Руа П., Певер В.. № пат. 9195 (1994). Фр. **2000**, №6.
16. Моисеев И.К., Макарова Н.В., Земцова М.Н. Изв. вузов. Сер.хим. и хим. технол. **2007**, 50, 3.
17. Обыденнов Д.Л. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Екатеринбург. **2012**.
18. Макарова Н.В., Боренко Е.И., Моисеев И.К., Павлова Н.И., Земцова М.Н., Николаева С.Н., Владыко Г.В. Хим.-фарм. ж., **2001**, 35, № 9, 17.
19. Проданчук Н.Г., Мегера И.В., Патратий В.К. Хим.-фарм. ж., **1984**, 18, № 2, 173.
20. Bernini R., Fabrizi G., Sferrazza A., Cacchi S. Angew. Chem. **2009**, 121, 8222.
21. Большедворская Р.Л., Павлова Г.А., Гаврилов Л.Д., Алексеева Н.В., Верещагин Л.И. ЖОрХ. **1972**, 9, 1879.
22. Коршунов С.П., Кудрявцева Н.А., Писарева В.С., Назарова А.А. ЖОрХ. **1971**, 7, 2129.
23. Большедворская Р.Л., Павлова Г.А., Гаврилов Л.Д., Алексеева Н.В., Верещагин Л.И. ЖОрХ. **1972**, 9, 1879.
24. Bowide K., Braude E. A., H. Jones E. R., B. C. L. Weedon, J. Chem.Soc, 1946, 45.
25. Верещегин Л.И., Гайнулина С.Р., Большедворская Р.Л., Кирилова Л.П. Изв. вузов. Сер.хим. и хим. технол. **1969**, 11, 1527.
26. Бондарев Г. Н., Петрова А. А. ЖОрХ. **1968**, 4, 32.
27. Sha F., Wu L., Huang X. J. Org. Chem. **2012**, 77, 3754.

28. Shao J., Huang X., Hong X., Liu B., Xu B., Synthesis, **2012**, 44, 1798-1808.
29. Shen J., Cheng G., Cu X. Chem. Commun. **2013**. 49. 10642.
30. Miller R.D., Reiser O. J. Heterocyclic Chem. **1993**, 30, 755
31. Занина А.С., Кирчанов А.А., Шергина С.И., Соколов И.Е., Костровский В.Г. ЖОрХ. **1982**. 18, 772.
32. Коржова Н.В., Писарева В.С., Коршунов С.П., Кучеренко Л.Л. ЖОрХ. 1974, 10, 2542.
33. Десенко С.М., Орлов В.Д. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. Харьков: Фолио, **1998**, 148с.
34. Исабаева М.Б., Газалиев А.М., Ибраев М.К., Бакбардина О.В., Ескалиев А.С. Вестник карагандинского университета. Серия №3: Химия. **2010**. 3, 210.
35. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия – М: Медицина, 1985, 316-320
36. Баулин И. С., Яценко В. В., Михалёнок С. Г. Труды БГТУ. Серия 4: Химия, технология органических веществ и биотехнология. **2012**, 4, 1.
37. Насибулин Р.С., Серебреник М.А. Биополимеры и клетка. **1997**. 13, 2.
38. Murugesan N., Gu Z., Spergel S., Young M., Chen P., Mathur A., Leith L., Hermsmeier M., Liu E.C., Zhang R., Bird E., Waldron T., Marino A., Koplowitz B., Humphreys W.G., Chong S., Morrison R.A., Webb M.L., Moreland S., Trippodo N., Barrish J.C. J. Med. Chem. **2003**, 46, 125;
39. Gardner T.S., Wenis E., Lee J. J. Med. Chem. **1960**, 2, 133; Pinto P., Dougados M. Acta reumatológica portuguesa. 2006, 31, 215;

40. Talley J.J., Brown D.L., Carter J.S., Graneto M.J., Koboldt C.M., Masferrer J.L., Perkins W.E., Rogers R.S. *J. Med. Chem.* **2000**, 3, 775.
41. Shailaja M., Manjula A., Vittal Rao B. *Indian J. Chem.* 2011, 50B, 214; Rzeski W., Ikonomidou Ch., Turski L. *Biochem. Pharm.* **2002**, 64, 1195;
42. Kamal A., Bharathi E.V., Reddy J.S., Ramaiah M.J., Dastagiri D., Reddy K., Viswanath A., Reddy T.L., Shaik T.B., Pushpavalli S.N.C.V.L., Bhadra M.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 691.
43. Верещагин Л.И., Гаврилов Л.Д., Титова Е.И., Бузилова С.Р., Сушкова Н.В., Максикова А.В.. *ЖОрХ.* **1975**. 11, 1.
44. Garcia, H., Iborra, S., Miranda, M. A., Morera, I. M., & Primo, J. *Heterocycles.* **1991**. 32, 9.
45. Sasaki T., Yoshioka T. *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* **1971**. 44, 3.
46. Jones M.W., Baldwin J.E., Cowley A.R., Dilworth J.R., Karpov A., Smiljanic N., Thompson A.L., R.M. *Dalton Trans.* **2012**. 41, 49.
47. Потапов А.С. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Барнаул. **2006**.
48. Шустрова Т.А., Беляев Н.Н., Станничук М.Д. *ЖОрХ.* **1988**, 58, 374.
49. Guvingny T. Normaut A. *Bull. Joc. Chim. Fr.* **1960**, 515.
50. Утехина Н.В. Дис...канд. хим. наук. Тольятти, **1987**.
51. Ботвинник Е. В., Бландов А. Н., Кузнецов М. А. *ЖОрХ.* **2001**, 37, 446.
52. Вийе Г.Г. *Химия ацетиленовых соединений*. М.: Химия. **1973**, 96.
53. Бартон Д., Оллис У.Д. *Общая органическая химия*. Т.5. Соединения фосфора и серы. М.: Химия. 1983, 185.
54. Brandsma L. *Rec. Trav. chim.* 1970, 89, 593;
55. Прилежаева Е. Н., Шостаковский М. Ф. *Успехи химии.* **1963**. 32, 8.

56. Шостаковский М. Ф., Грачева Е. П., Кульбовская Н. К. Успехи химии. **1961**. 30, 4.
57. Griesbaum K. Angewandte Chemie International Edition in English. **1970**. 9, 255.
58. Stogryn E. L., Gianni M. H. Tetrahedron Letters. **1970**. 11, 34.
59. Reichardt C. Liebigs Annalen der Chemie. **1985**. 1985, 10.
60. Anjaneyulu K., Zubaidha P. Org. Commun. **2012**. 5, 2.
61. Ranu B. C., Dey S. S. Tetrahedron. **2004**. 60, 19.
62. Kumar A., Ahmad I., Sudershan Rao M. Journal of Sulfur Chemistry. **2009**. 30, 6.
63. Garg S., Kumar R., Chakraborti A. Synlett. **2005**. 2005, 9.
64. Sharma G., Kumar R., Chakraborti A.K. Tetrahedron Lett. **2008**. 49, 4272.
65. Бодриков И.В., Коршунов С.П., Бажан Л.И., Стацюк В.Е., Коржова Н.В. ЖОрХ. **1988**, 26, 679.
66. Зиганшина Э. Х. Дисс. ... канд. хим. наук. Душанбе, **1989**
67. Rana N.K., Selvakumar S., Singh V.K. Org. Chem. **2010**, 75, 2089.
68. Reddy C. R., Damoder M. JOC. **2014**, 79, 106
69. Kuroda H. Tetrahedron. **2004**. 60, 1913
70. Chen W., Zhu J., Ye L., Hu W., Mo W. Arkivos. **2011**.
71. Golubev P., Pankova A., Kuznetsov M.J. Org. Chem. **2015**. **80**, 9.
72. Коршунов С.П., Кудрявцева Н.А., Шаляпина Г.И., Землянская А.В., Коржова Н.В. ЖОрХ. **1970**, 8, 1913.

73. Коршунов С.П., Казанцева В.М, Вопилина Л.А., Писарева В.С., Утехина Н.В., ХГС. **1973**, 10, 1421.

74. Писарева В.С., Коржова Н.В., Казанцева В.М., Коршунов С.П. ЖОрХ. **1975**, 11, 1034.

75. Слюсарева О.М., Писарева В.С., Коршунов С.П., Казанцева В.М. ЖОрХ. **1977**, 13, 2285.

76. Коржова Н.В., Слюсарева О.М., Писарева В. С., Коршунов С. П. ЖОрХ, **1977**, 13, 2555.

77. Писарева В.С., Коржова Н.В., Казанцева В.М., Коршунов С.П. ЖОрХ. **1976**, 12, 1026.

78. Слюсарева О.М., Коржова Н.В., Коршунов С.П. ЖОрХ. **1977**, 13, 1015.

79. Коржова Н.В., Писарева В.С. Коршунов С.П. ЖОрХ.**1975**, 11, 5.

80. Слюсарева О.М., Коржова Н.В., Коршунов С.П. ЖОрХ. **1978**, 14, 2258.

81. Энтелис С., Тигер Р. Кинетика реакции в жидкой фазе. Количественный учет. М.: «Химия»,**1973**, 416.

82. Писарева В.С., Коржова Н.В., Слюсарева О.М., Ярцев М.Г., Коршунов С.П. ЖОрХ. **1977**, 13, 352.

83. Козьминых В. О., Беляев А. О., Козьминых Е. Н., Махмудов Р. Р., Одегова Т. Ф. Хим.-фарм. журнал.**2004**, 8

84. Dimmock J.R., Smith L.M. Canad J.Chem. **1980**,58, 984

85. Amslinger S.,Al-Rifai N.,Winter K.,Wormann K,Scholz R., Baumeister P.,Wild M.*OrgBiomolChem.* **2013**.11, 4.

86. Клименко Л., Солодушенко С., Дворко Г. Докл. АНУССР. **1974**, 12, 1111.
87. Zienty F., Vineyard B., Schleppnik A. J. Org. Chem. **1962**, 27, 3140
88. Коршунов С.П. Дисс. ... канд. хим. наук. Нижний новгород, **1997**.
89. Коршунов С.П., Бодриков И.В. Ж. орг. хим. **1988**, 24, 4.
90. Зиганшина Э. Х. Тольят. политехн. ин-т. **1988**, 1143.
91. Коржова Н.В., Коршунов С.П., Стацюк В.Е. Изв. Вузов, Химия и хим.техн. **1982**, 25, 813
92. Голованов А.А., Латыпова Д.Р., Бекин В.В., Писарева В.С., Вологжанина А.В., Докичев В.А. ЖОрХ.**2013**, 49.
93. Бекин В.В.,Писарева В.С., Голованов А.А.БХимЖ. 2012. 19, 130.
94. Голованов А.А., Один И.С., Вологжанина А.В., Бекин В.В., Небритова А.Е.ЖОрХ. **2014**, 50, 963.
95. Vologzhanina, A. V.,GolovanovA.A., GusevD. M., OdinI. S. Cryst. Growth Des. **2014**, 14, 4402.
96. Voronova, E. D., GolovanovA. A., SuponitskyK. Yu.,FedyaninI. V.Cryst. Growth Des., 2016
97. Golovanov A.A. Odin I.S., Chertov A. Yu., Grigor'eva O.B., Pisareva V.S. Rus. J. Org. Chem. **2015**, 51,1688-1692.
98. Golovanov A.A., Gusev D.M., Vologzhanina A.V., Bekin V.V., Pisareva V.S. Rus. J. Org. Chem. **2014**, 50, 13.
99. Один И.С., Голованов А.А., Бекин В.В., Писарева В.С. ХГС. **2013**, 11, 1818.
100. Golovanov A.A., Odin I.S. Rus. J. Org. Chem. **2015**, 51, 447.
101. Golovanov A.A., Bekin V.V., Zlotskii S.S., Kunavin Yu. A., Vologzhanina A.V., Gusev D.M., Bunev A.S. Chem. Het. Comp. **2015**, 51, 929.

102. Сайдов Г.В., Свердлова О.В. Практическое руководство по молекулярной спектроскопии. СПб.: СПбГУ, **1995**.
103. Байрамов В.М. Основы химической кинетики и катализа. М.: Академия, **2003**.
104. Вязьмин С. Ю., Рябухин Д. С., Васильев А. В. Электронная спектроскопия органических соединений. СПб.: СПбГЛТА, **2011**.
105. Toma B., Purdik M. *Acta Pac.rerum.natur.Univ.commen.Chim.* **1968**, 13.
106. Пальм В.А. Основы количественной теории органических реакций. Л.: Химия, **1977**.
107. Спиридонов В.П., Лопаткин А.А. Математическая обработка физ.-хим. данных. М.: МГУ, **1970**.
108. Батунер Л.М., Позин М.Е. Математические методы в химической технике. Химия, М.: **1969**.
109. Писарева В.С. Дисс..канд.хим.наук. Тольятти, **1977**.
110. Зиганшина Э. Х. Дисс. ... канд. хим. наук. Душанбе, **1989**.
111. Бекин В.В. Дисс..канд.хим.наук. Самара, **2013**.
112. Chattaraj P. K., Sarkar U., Roy D. R. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2065
113. Зевацкий Ю. Э., Самойлов Д. В. *ЖОрХ*. **2007**, 43, 487.
114. Майрановский С.Г. *ЖФХ*. **1958**, 32, 2456.
115. Линник Ю.В. Методы наименьших квадратов и основы теории методов теории наблюдений. М.: ГИФИЛ, **1962**.
116. В.П. Спиридонов, А.А. Лопаткин. Математическая обработка физ.-хим. данных. М.: МГУ, **1970**.
117. Petersen R.C. *J.Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3819.
118. Jeffler J., Grunwald E. Rates and Equilibria of Organic react. N.-J.-L., **1963**.
119. Пальм В.А. *Успехи химии*. **1961**, 30, 9.