

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и энергетики

(наименование института полностью)

Кафедра «Химическая технология и ресурсосбережение»

(наименование)

18.03.01 Химическая технология

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Химическая технология органических и неорганических веществ

(направленность (профиль) / специализация)

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)

На тему: «Исследование кинетики присоединения аминов к 2,4,1 - еинонам»

Студент

Д. Э. Моисеев

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

к. х. н., О. Б. Григорьева

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

Тольятти 2020

Аннотация

Выпускная квалификационная работа изложена на 73 страницах, содержит 41 рисунок, 27 таблиц, 19 схем. Список литературы включает в себя 40 источников.

Объектом исследования в настоящей работе является реакция 2,3-присоединения морфолина к 2, 4, 1 – енинонам.

Целью работы является определение констант скорости реакции 2,3-присоединения морфолина к диарилпентенинонам при заместителях различной природы и при различной температуре.

В литературном обзоре изложены сведения о спектрофотометрическом исследовании кинетики и ВЭЖХ контроле органических реакций. Рассмотрены реакции аминирования винилацетиленовых кетонов.

В экспериментальной части описаны методики ВЭЖХ-контроля реакции и условия спектрофотометрического эксперимента по определению кинетических данных.

В результатах и обсуждениях приводятся полученные данные по константам скорости 2,3-присоединения морфолина к рассмотренным кетонам. Показано, что реакция 2,3-присоединения протекает очень быстро, по сравнению с реакциями 4,5-присоединения, давая кинетически контролируемые продукты. Влияние различных донорно-акцепторных заместителей и температуры подчиняется классическим закономерностям физической органической химии.

Содержание

Введение.....	3
1. Литературный обзор	4
1.1 Реакции аминирования винилацетиленовых кетонов.....	4
1.2 Спектрофотометрическое исследование кинетики реакций	11
1.3 ВЭЖХ контроль органических реакций.....	21
2. Экспериментальная часть.....	36
2.1 Объекты исследования	36
2.2 Реагенты и оборудование	37
2.3 Методика синтеза и аналитический контроль	37
2.3.1. Условия ОФ ВЭЖХ	37
2.3.2. Условия УФ-спектрометрического исследования.....	37
2.3.3. Приготовление растворов для исследования	38
2.3.4. Проведение синтеза	38
3. Обсуждение результатов	40
3.1 Результаты хроматографического исследования	40
3.2 Результаты кинетического исследования.....	41
3.3 Общие рекомендации при составлении технологической схемы синтеза продуктов 2,3-присоединения морфолина к 2,4,1-енинонам	63
3.4. Расчет колонны для лабораторной очистки морфолина.....	64
Заключение	69
Список используемой литературы	70

Введение

Диарилпентениноны вызывают повышенный интерес в связи с возможностями их широкого применения. Известны их высокая биологическая активность, продукты нуклеофильного присоединения проявляют инсектицидные и противогрибковые свойства. У ряда производных винилацетиленовых кетонов открыты нелинейные оптические свойства.

Все это может вызвать необходимость разработки технологических схем синтеза производных диарилпентенинонов. Эффективная технологическая схема, в свою очередь, не мыслима без знаний о кинетике протекания реализуемого процесса. В этом заключается актуальность работы.

Целью работы было исследование кинетики 2,3-присоединения морфолина к 2,4,1-енинонам. 4,5-Присоединение было изучено в работах кафедры ранее.

В связи с целью поставлены следующие задачи:

1. В условиях ВЭЖХ зафиксировать появление продуктов 2,3- и 4,5-присоединения, оценить их превращения во времени.
2. Подобрать условия спектрофотометрического контроля за концентрациями реагентов и продуктов реакции присоединения морфолина к диарилпентенинонам.
3. Изучить влияние природы заместителя в 2,4,1-ениноне и влияние температуры на константы скорости реакции 2,3- присоединения морфолина к винилацетиленовым кетонам.
4. Сделать выводы для разработки технологических схем синтеза продуктов присоединения аминов к диарилпентенинонам.

1. Литературный обзор

1.1 Реакции аминирования винилацетиленовых кетонов

Винилацетиленовые кетоны – соединения, содержащие три реакционных центра, которые находятся во взаимном сопряжении. Они также являются активными электрофилами в реакциях нуклеофильного присоединения и сравнительно легко присоединяют такие реагенты, как амины, а также тиолы. При этом реакция может протекать как по двойной, так и по тройной связи этих глубоконенасыщенных соединений.

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

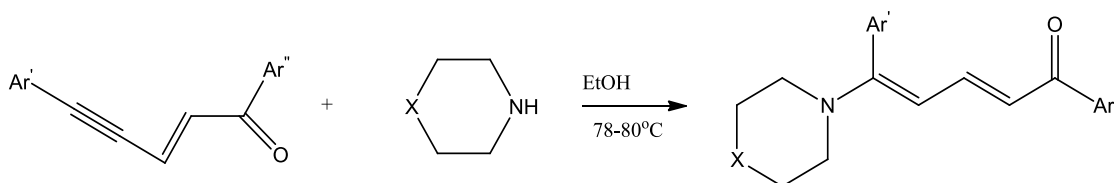


Схема 1 - Реакция присоединения аминов к кетонам

Так, например, первичные амины присоединяются по двойной и тройной связи с образованием смеси продуктов:

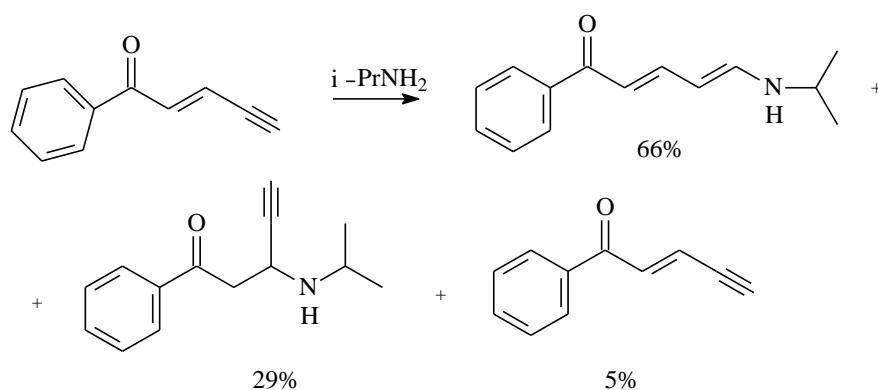


Схема 2 - Реакция присоединения первичных аминов по двойной и тройной связи с образованием смеси продуктов

Присоединение вторичных аминов к винулацетиленовым кетонам протекает селективно по ацетиленовой связи. Присоединение диметиламина к гексен-1-ин-4-ону [2, 3], а также к гексен-2-ин-5-ону-4 и гептен-2-ин-5-ону-4 [4, 5, 6, 7] проходит по тройной связи с образованием 6-диэтиламиногексадиен-3,5-он-2, 1-диэтиламиногексадиен-1,4-он-3 и 3-диэтиламиногексадиен-1,3-он-5 соответственно.

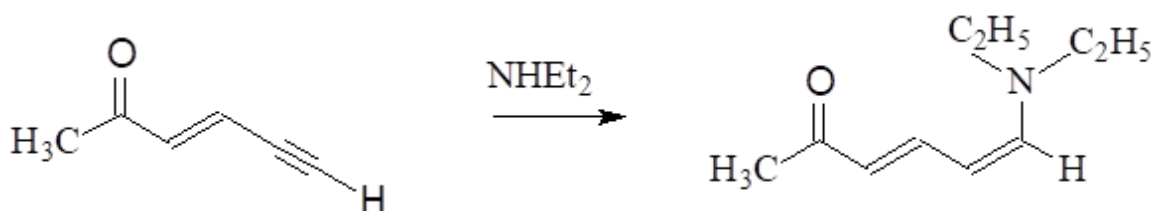


Схема 3 - Реакция присоединения диметиламина к гексен-1-ин-4ону

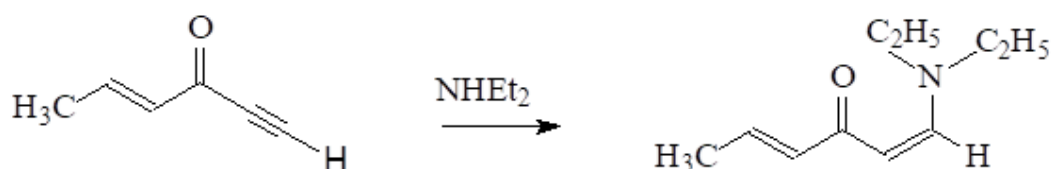


Схема 4 - Реакция присоединения диметиламина к гексен-2-ин-5-ону-4

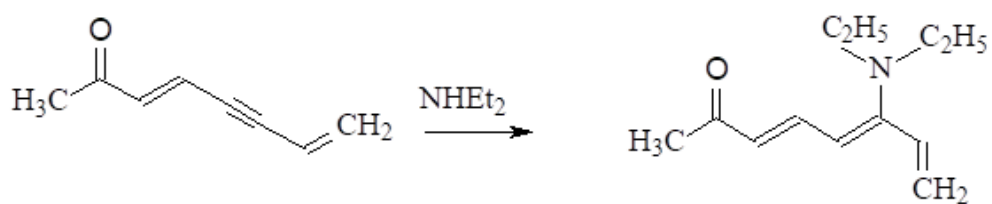


Схема 5 - Реакция присоединения диметиламина к гептен-2-ин-5-ону-4

Симметричный 1,5-дифенилпентен-2-ин-4-он-1 реагирует с фенилгидразином по двойной связи, в результате чего образуется циклический пиразолин [8]. α -Ацетиленовые енаминкетоны [9] легко получают путём присоединения первичных аминов к диацетиленовым кетонам по ацетиленовой связи.

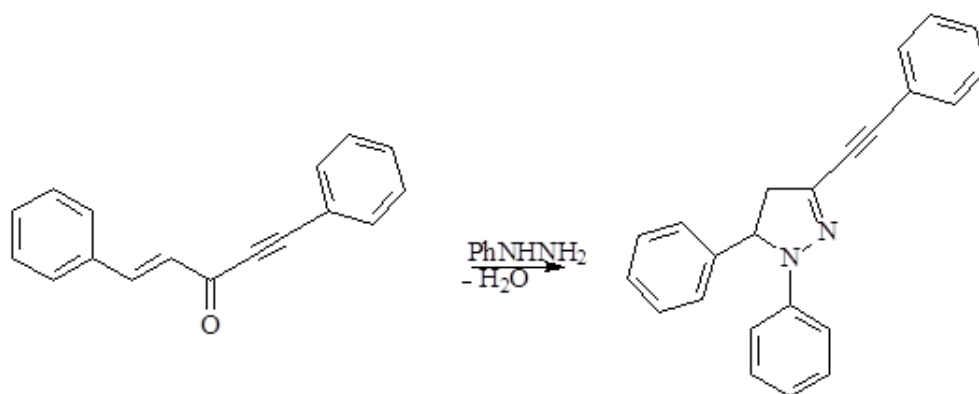


Схема 6 - Реакция 1,5-дифенилпентен-2-ин-4-он-1 с фенилгидразином

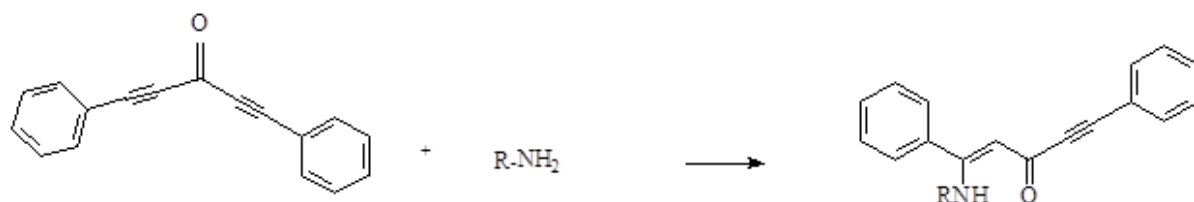


Схема 7 - Реакция присоединения первичных аминов к диацетиленовым кетонам по ацетиленовой связи

1,5-Дифенилпентадиин-1,4-он-3 с солянокислым гидразином в зависимости от условий проведения эксперимента даёт 2 различных продукта. В водно-этанольном растворе образуется соединение 13,

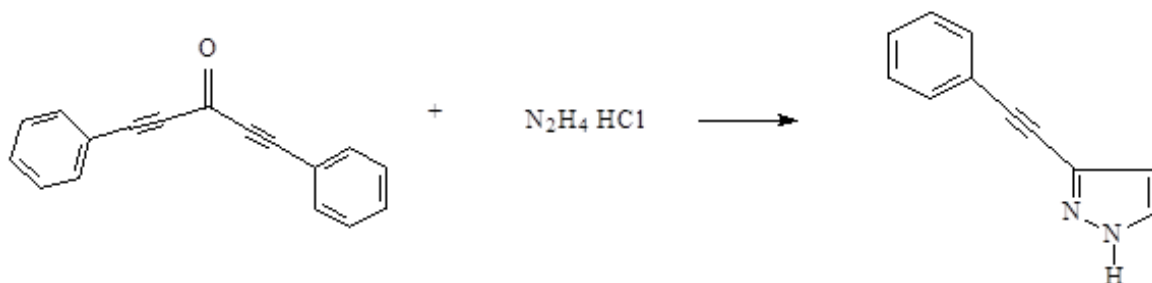


Схема 8 - Реакция 1,5-дифенилпентадиин-1,4-он-3 с солянокислым гидразином

С избытком гидразина в кипящем абсолютном спирте диацетиленовый кетон дает смесь гидразонов в соотношении 3:2 [10]

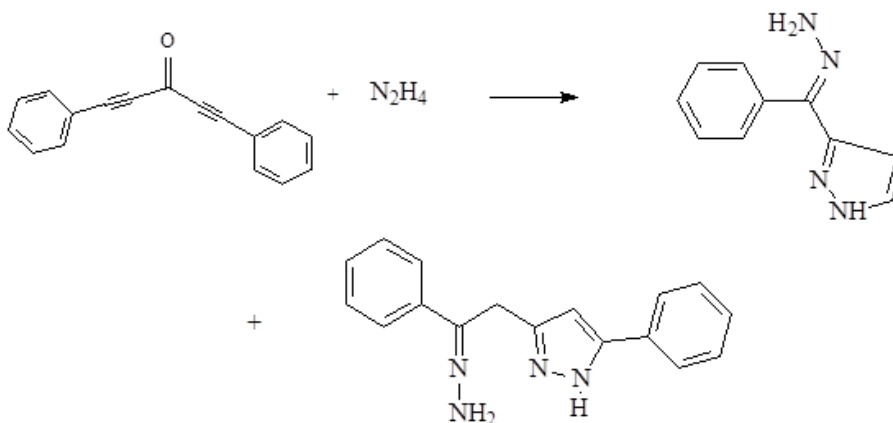


Схема 9 - Реакция присоединения 1,5-дифенилпентадиин-1,4-он-3 с избытком гидразина в кипящем абсолютном спирте

В настоящее время изучение винацетиленовых кетонов весьма актуально. Большой интерес представляют диарилпентенионы, которые, в свою очередь, являются биологически активными соединениями. Продукты нуклеофильного присоединения, такие как пиримидины, пиразолы, флавоны,

и другие, имеют довольно большой диапазон практического применения, поэтому можно сказать, об их обладании биологической активностью, а также использование в качестве инсектицидных и противогрибковых препаратов. Инсектициды применяются весьма обширно, это указывает на то, что существует множество видов препаратов для обработки растений, например, уничтожение тли. Стоит также отметить их роль в лечении опухолей, ВИЧ-инфекция и многих сердечно-сосудистых заболеваний. Существуют такие диарилпентенионы, которые с ионами металлов образуют комплексы, а также находят применение как катализаторы.

Винилацетиленовые кетоны имеют несколько функциональных групп взаимного расположения ениновой пентады, изложенные в следующем виде:

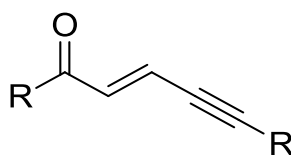


Схема 10 - Пентен-2-ин-4-он-1 или ВАК-1 (линейно-сопряженный енион)

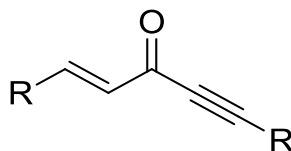


Схема 11 - Пентен-1-ин-4-он-3 или ВАК-3 (кросс-сопряженный енион)

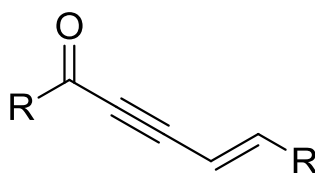


Схема 12 - Пентен-1-ин-3-он-5 или ВАК-5 (линейно-сопряженный енион)

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

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

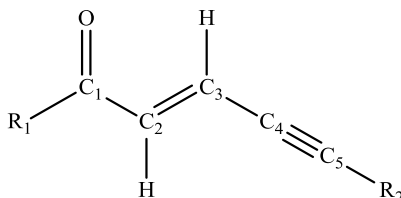


Схема 13 - Пентен-2-ин-4-он-1, соответственно ВАК-1

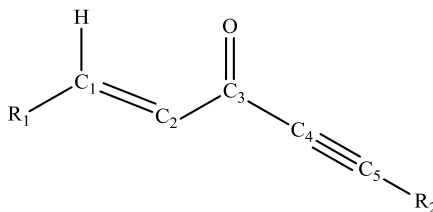


Схема 14 - Пентен-1-ин-4-он-3, соответственно ВАК-3

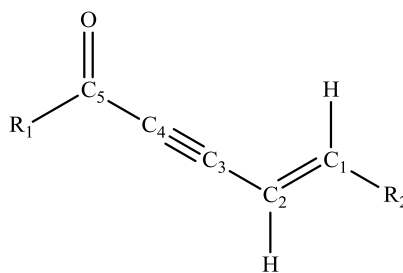


Схема 15 - Пентен-1-ин-3-он-5, соответственно ВАК-5

Винилацетиленовые кетоны ароматического ряда являются многофункциональным, но в то же время мало изученным классом органических соединений. Наличие карбонильной группы, этиленовой и ацетиленовой связи, находящихся во взаимном сопряжении открывает широкие синтетические возможности для получения на их основе сложных азотсодержащих гетероциклических систем.

Продукты присоединения, 1,5-диарил-3-бензилсульфанилпент-4-ин-1-онов и 1,5-диарил-5- (4-арилсульфанил) пента-2,4-диен-1-онов образуются с выходом 43-89% соответственно[11]. Заместители в арильных кольцах субстратов не влияли на направление реакции.

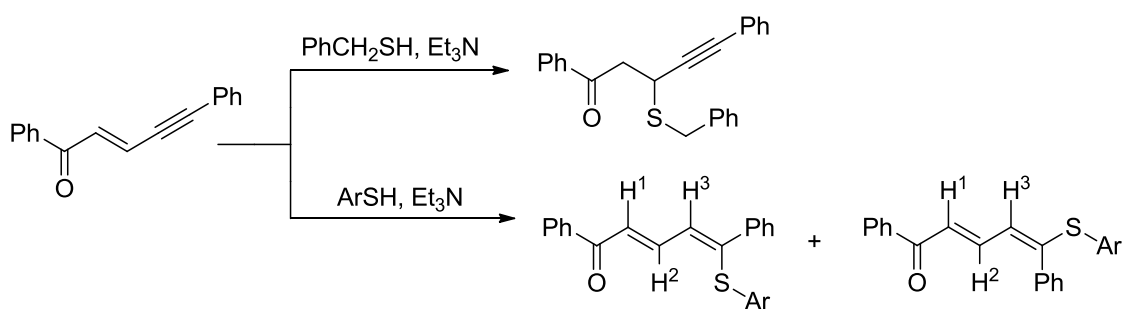


Схема 16 - Реакция присоединения 1,5-диарил-3-бензилсульфанилпент-4-ин-1-онов и 1,5-диарил-5- (4-арилсульфанил) пента-2,4-диен-1-онов

Известно, что винилацетиленовые кетоны образуют производные фурана путем реакции окислительной циклизации их *Z*-изомеров с выходом 80%. В качестве окислителя использовался ИВА [12].

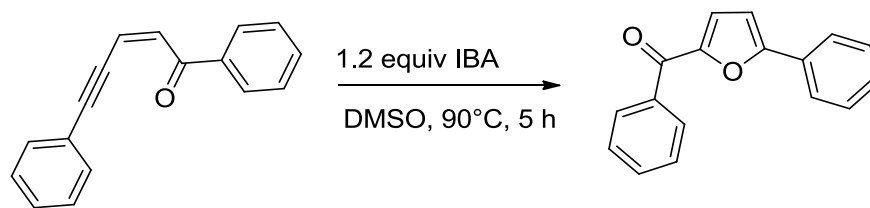


Схема 17 - Реакция окислительной циклизации *Z*-изомеров
винилацетиленовых кетонов

Таким образом, интерес к химии винилацетиленовых кетонов весьма велик, исследования механизмов реакций, в которые вступают соединения, актуальны.

1.2 Спектрофотометрическое исследование кинетики реакций

Спектрофотометрия - это метод, который измеряет, насколько сильно вещество поглощает свет, измеряет интенсивность света, по мере того как луч света проходит через него. Основной принцип заключается в том, что каждое соединение поглощает или пропускает свет в определенном диапазоне частот (длин волн). Если мы проведем измерение, то результаты этого измерения могут быть использованы для определения количества известного вещества в неизвестной среде.

Спектрометр дает детальное представление о том, какие именно длины волн света поглощены и какие именно длины волн света отражены, тогда как спектрофотометр дает сравнительную оценку путем измерения относительной интенсивности поглощенного или отраженного света на определенной длине волны. Спектрометрические и спектрофотометрические методы могут быть использованы для широкого спектра элементного и композиционного анализа, который обеспечивает очень высокие и точные пределы обнаружения на уровне ppm химического соединения, которые могут быть полезны в различных областях применения. Некоторые из

спектрофотометров могут быть использованы для контроля разделения, полученного при жидкостной хроматографии, а некоторые другие - для выбора цвета и печати.

В лабораториях УФ и видимые спектрофотометры могут быть использованы для контроля сепарации, полученной при проведении жидкостной хроматографии. Если смесь отделяется в колонках, спектрофотометры могут быть использованы для обнаружения различных соединений. Использование спектрофотометра является относительно дешевым и простым детекторным методом по сравнению с детекторами масс-спектрометрии. Если вещества, в том числе сложного природного происхождения, содержат ароматические группы, которые производят характерные УФ спектры в сочетании со спектрами в видимой области, они могут быть успешно идентифицированы в спектрофотометрии. Поскольку пик поглощения зависит от природы ароматической группы (групп) в соединении, будет получена дополнительная спектроскопическая информация о производных исследованных веществ и их метаболитах.

Таким образом, существует много ключевых областей, где используется спектрометрия и спектрофотометрия, таких как фармакология, промышленность, сельское хозяйство, печать, покраска и многое другое.

Каждое соединение поглощает, передает или отражает свет (электромагнитное излучение) в определенном диапазоне длин волн. Спектрофотометрия - это метод, характеризующий, насколько сильно вещество поглощает или пропускает свет.

Существует также несколько вариантов спектрофотометрии, такие как атомно-абсорбционная спектрофотометрия и атомно-эмиссионная спектрофотометрия, которые используются в повседневной жизни в больницах, нефтехимической промышленности, пищевой промышленности, контрольных лабораториях качества воды (контроль чистоты и очистка), химических и биологических заводах и т.д.

В зависимости от диапазона длин волн источника света, спектрофотометр можно разделить на два типа:

Спектрофотометр УФ-излучения:

использует свет в ультрафиолетовом диапазоне (185 - 400 нм) и видимом диапазоне (400-700 нм) спектра электромагнитного излучения.

ИК-спектрофотометр:

использует свет в инфракрасном диапазоне (700-1300 нм) электромагнитного излучения.

На рисунке 1 показан ультрафиолетовый, инфракрасный и видимый диапазон частот в электромагнитном спектре.

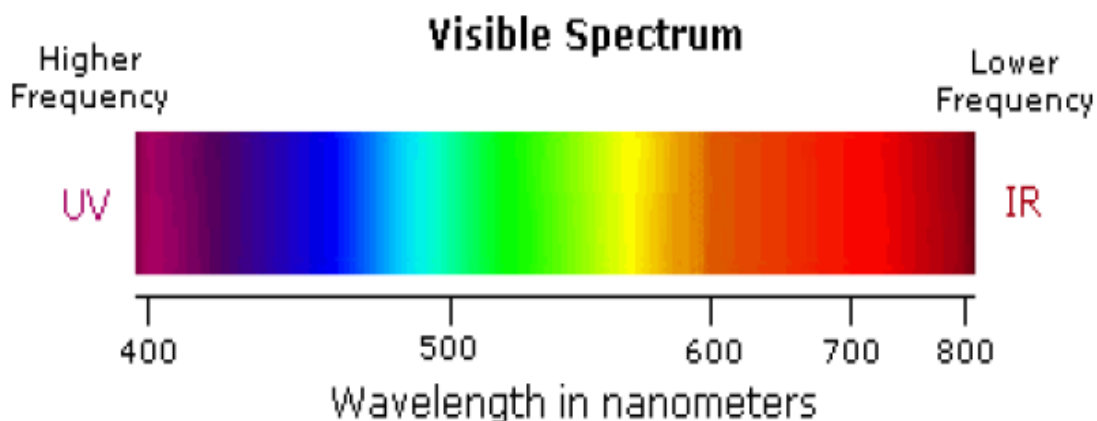


Рисунок 1 - Диапазоны частот ИК, УФ и видимой области

В видимой спектрофотометрии абсорбция может быть оценена с помощью наблюдаемого света. Например, образец раствора, который поглощает свет во всех видимых диапазонах (т.е. не пропускает ни одной длины волн) в теории кажется черным. С другой стороны, если все видимые длины волн передаются (т.е, образец ничего не поглощает), образец раствора окажется белым. Если образец раствора поглощает красный свет (~700 нм), то его окраска будет зеленой, потому что зеленый цвет является составляющим цветом красного.

Спектрофотометры, на практике используют призмы для ослабления определенного диапазона длин волн (для фильтрации других длин волн) так, чтобы конкретный пучок света проходит через исследуемый образец вещества.

Рисунок 2 иллюстрирует основную структуру спектрофотометра. Он состоит из источника света, коллиматора, монохроматора, селектора длины волны, кюветы для раствора образца, фотодетектора и цифрового дисплея или измерителя.

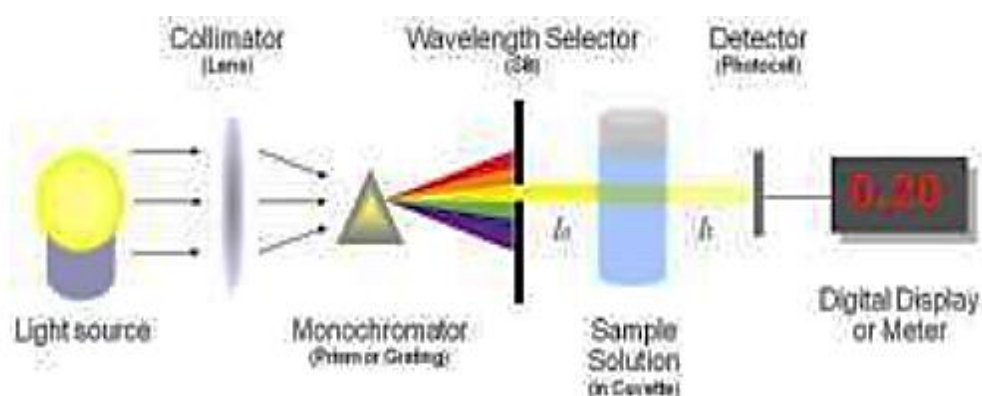


Рисунок 2 - Базовая структура спектрофотометра

Спектрофотометр, как правило, состоит из двух приборов; спектрометр и фотометр.

Спектрометр - это устройство, которое производит, рассеивает и измеряет свет. Фотометр обычно представляет собой фотодетектор, который измеряет интенсивность света.

Спектрометр: выдает желаемый диапазон длин волн света. Сначала коллиматор (линза) пропускает прямой луч света (фотоны), который проходит через монохроматор (призму), чтобы разделить его на несколько составляющих длин волн (спектр). Затем селектор длины волны (щель) передает только желаемые длины волн (рисунок 2)

Фотометр: после желаемого диапазона длины волны световых волн через раствор образца в кювете, фотометр обнаруживает количество фотонов, которое поглощается, а затем посылает сигнал на гальванометр или цифровой дисплей.

Пропускная способность - это доля света, проходящая через образец, как показано на рисунке 3. Данный показатель можно рассчитать с помощью уравнения:

$$T = \frac{I_t}{I_0} \quad (1)$$

где, I_t - интенсивность света после того, как луч света пройдет через кювету;

I_0 - интенсивность света до того, как луч света пройдет через кювету.

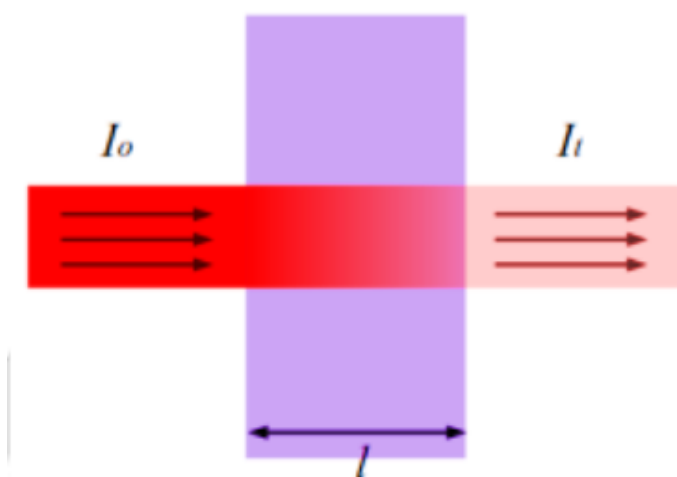


Рисунок 3 - Пропускание

Что касается ИК-спектрофотометрии, то ИК-излучение не обладает достаточной энергией для того, чтобы индуцировать электронные переходы, как это видно при ультрафиолетовом излучении. Поглощение ИК-излучения ограничивается соединениями с малыми разностями энергий в возможных колебательных и вращательных состояниях. Для того чтобы молекула поглощала ИК-излучение, колебания или вращения внутри молекулы

должны вызывать изменение дипольного момента молекулы. Переменное электрическое поле излучения взаимодействует с колебаниями дипольного момента молекулы. Если частота излучения соответствует частоте колебаний молекулы, то излучение будет поглощаться, вызывая изменение амплитуды молекулярных колебаний. Эти колебательные уровни квантуются, и поглощение ИК-излучения газами дает линейный спектр. Однако в жидкостях или твердых телах эти линии расширяются за счет молекулярных столкновений и других взаимодействий. Передача связана с поглощением уравнению:

$$A = -\log(T) = -\log(I_t/I_0), \quad (2)$$

где A – оптическая плотность раствора,

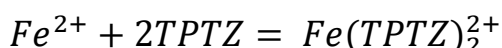
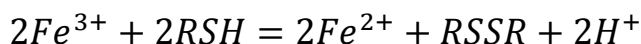
T – коэффициент светопропускания,

I_t – интенсивность света, прошедшего через раствор,

I_0 – интенсивность падающего света.

Современные методы спектрофотометрии постоянно совершенствуются, и их возможности в кинетических исследованиях все время расширяются. Появляются исследования даже в тех областях, в которых ранее не использовались эти методы. Например, кинетические спектрофотометрические методы определения тиолов и аналогичных соединений в лекарственных дозах. Фактически, спектрофотометрический метод наиболее широко используется в фармацевтическом анализе, благодаря присущей ему простоте, экономической выгоде и широкой доступности в большинстве лабораторий контроля качества. Но по-прежнему мало литературы по аналитическим процедурам, основанным на кинетической спектрофотометрии для определения лекарственных средств в фармацевтических рецептурах. Так, опубликовано несколько кинетических методов спектрофотометрии для определения N-ацетил-L-цистеина (НАС). Кроме того, только один из методов для определения НАС использовал Fe^{3+}

и 2,4,6-трипиридил-s-триазин (TPTZ) в качестве раствора реагента. Представленный метод [10] основан на реакции соединения окислительно-восстановительного комплекса. На первом (окислительно-восстановительном) этапе реакции NAC (соединение RSH) уменьшает Fe^{3+} до Fe^{2+} . На второй стадии реакции восстановленный Fe^{2+} быстро превращается в высокостабильный, глубоко синий цветной комплекс $Fe(TPTZ)_2^{2+}$ с λ_{max} на длине волны 593 нм:



В эксперименте использовались методы начальной скорости и фиксированного времени (5 мин). Оба метода могут быть легко применены для определения NAC в чистом виде или в таблетках. Кроме того, предложенные методы достаточно чувствительны для того, чтобы можно было определять близкие к наномоль количества NAC без дорогостоящих приборов и/или критических аналитических реагентов. Схема для спектрофотометрического определения NAC или других тиолов показана на рисунке 4.

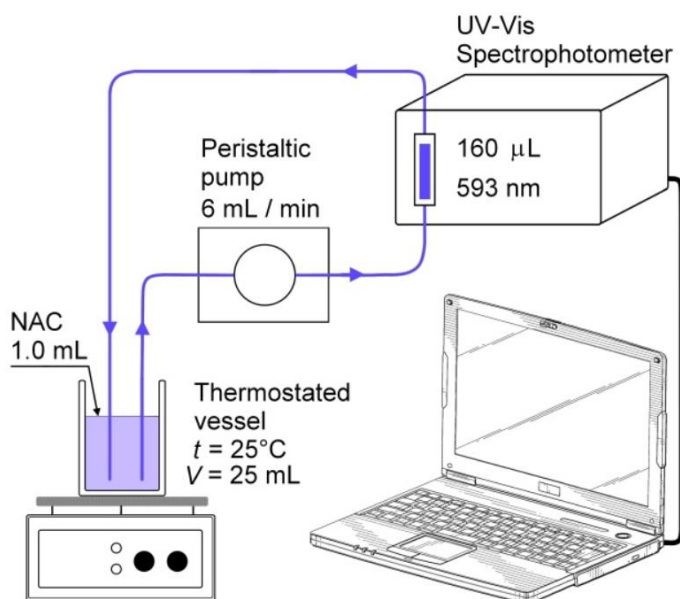


Рисунок 4 - Принципиальная схема спектрометрического определения NAC

Разработан и апробирован кинетический спектрофотометрический метод определения тиопропина {N-(2-меркаптопропионил)-глицина, MPG}. Этот метод также основан на реакции парного окислительно-восстановительного комплексообразования. Использование ТРТЗ в качестве хромогенного реагента позволило улучшить селективность, линейность и чувствительность измерений. Метод успешно применялся для определения MPG в фармацевтических рецептурах.

Для построения калибровочных графиков использовались методы начальной скорости и фиксированного времени (3 мин). Графики были линейными в диапазонах концентраций от 1.0×10^{-6} до 1.0×10^{-4} моль·л⁻¹ для обоих методов с предельными значениями детектирования 1.3×10^{-7} моль·л⁻¹ и 7.5×10^{-8} моль·л⁻¹ для метода начальной скорости и фиксированного времени соответственно. В оптимальных условиях генерируются кривые времени поглощения для реакции при изменяющихся концентрациях MPG (от $1,0 \times 10^{-6}$ до $1,0 \times 10^{-4}$ моль·л⁻¹) с фиксированными концентрациями Fe(III) ($5,0 \times 10^{-4}$ моль·л⁻¹) и ТРТЗ ($5,0 \times 10^{-4}$ моль·л⁻¹) (рисунок 5).

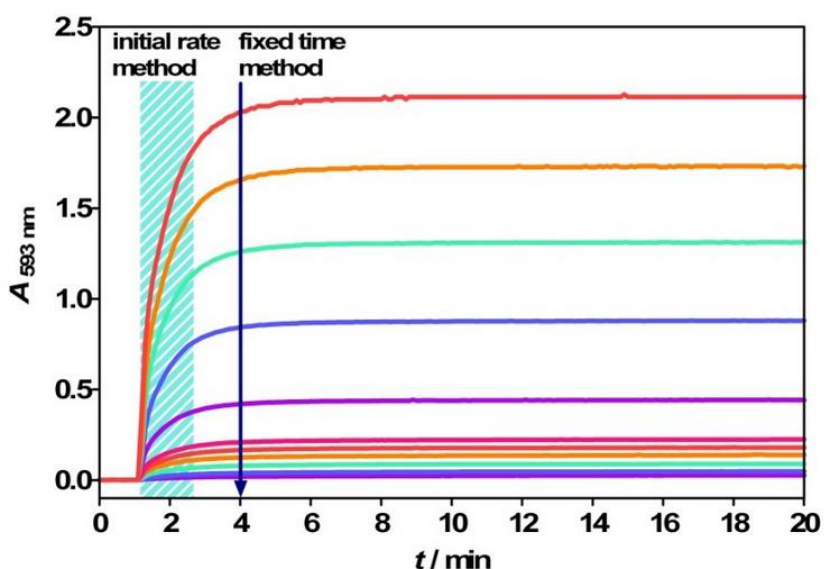


Рисунок 5 - Поглощение как функция от времени для реакции парного уплотнения, измеренное при различных концентрациях MPG ($1,0 \times 10^{-6}$ до $1,0 \times 10^{-4}$ моль Л⁻¹) - Экспериментальные условия: $v(\text{Fe}^{3+}) = 5,0 \times 10^{-4}$ моль Л⁻¹,

$v(\text{TPTZ}) = 5,0 \times 10^{-4}$ моль Л^{-1} , $\text{pH} = 3,6$, $t = 25$ °С, аналит добавляется через 1 мин после начала измерения

Исходные скорости реакции (K) определялись по наклонам этих кривых. Логарифмы скоростей реакций ($\log K$) строились как функция логарифмов концентраций МПГ ($\log c$) (рисунок 1.6.). Регрессионный анализ значений проводился путем подгонки данных под следующее уравнение:

$$\log K = \log k' + n \log c, \quad (3)$$

где K - скорость реакции,

k' - постоянная скорость,

c - молярная концентрация МПГ,

n (наклон линии регрессии) - порядок реакции.

Получена прямая линия со значениями наклона 0.9686 (≈ 1), подтверждающая реакцию первого порядка. Однако в условиях оптимизированной реакции концентрации Fe (III) и TPTZ были значительно выше, чем концентрации МПГ в реакционном растворе. Поэтому реакция рассматривалась как реакция псевдо первого порядка.

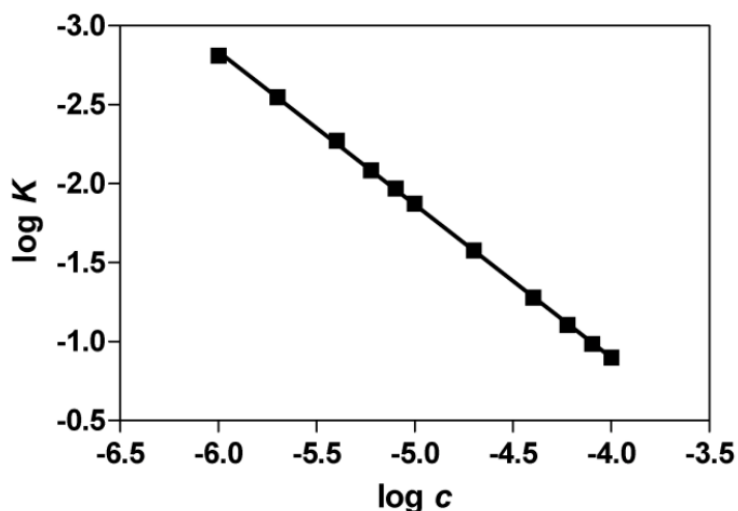


Рисунок 6 - Линейный график зависимости $\log c$ от $\log K$ для кинетической реакции MPG с Fe(III) (5.0×10^{-4} моль L^{-1}) и ТПТЗ (5.0×10^{-4} моль L^{-1}). c - [MPG]: (1.0×10^{-6} до 1.0×10^{-4} мол L^{-1}); K - скорость реакции (s^{-1})

Описан простой кинетический метод спектрофотометрического определения L-аскорбиновой кислоты (AA) и тиолов (RSH) в лекарственных дозах, основанный на окислительно-восстановительной реакции этих соединений с Fe(III) в присутствии 1,10-фенантролина (phen) при pH = 2,8 [8].

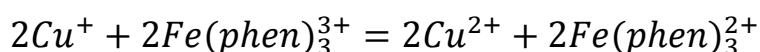
До добавления RSH или AA в реакционный раствор Fe(III) и фенантролин образовывали стабильный комплекс, $Fe(phen)_3^{3+}$.

Механизм окислительно-восстановительной реакции AA или RSH с образовавшимся комплексом $Fe(phen)_3^{3+}$ может быть описан как:



где H_2A является восстановленной формой AA, а DA - дегидрогенизированной AA.

Для усиления аналитического сигнала медленных окислительно-восстановительных реакций можно применять каталитические эффекты некоторых соединений. Например, в работе [12] был применен каталитический эффект Cu(II), предложенный Teshima и др. Каталитическое действие Cu^{2+} на окислительно-восстановительные тиолы (RSH) с Fe(III)-феновым комплексом можно записать как:



Оранжево-красный комплекс железа(II)-фен, образующийся в результате реакции, поглощается при $\lambda=510$ нм и ионы Cu^{2+} возвращаются к реакции с RSH.

Скорости и механизмы химических реакций, на которых основаны все эти определения, играют фундаментальную роль в развитии аналитического (спектрофотометрического) сигнала. Поэтому при разработке предлагаемого метода было важно установить кинетику химических реакций. Это

исследование также важно для оптимизации метода поточной инъекции, используемого для определения одних и тех же соединений.

1.3 ВЭЖХ контроль органических реакций

Жидкостная хроматография – один из методов контроля, применяемый в химическом и техническом анализе. Современные методы разделения используются не только в препаративных, но и в аналитических целях. В настоящее время точность и скорость разделения методами газовой и жидкостной хроматографии достигли высокого уровня.

ВЭЖХ является доминирующим аналитическим инструментом, используемым для анализа реакционных смесей в органической и фармацевтической промышленности, благодаря своим преимуществам, а также применимости к анализам, которые обычно тестируются.

Большинство анализов ЖХ проводится в автономном режиме, где происходит отбор проб в реакторе, загрузка и анализ реакционной смеси, но все большую популярность приобретает использование онлайн-систем ВЭЖХ.

Онлайн-системы, включая те, которые соединены с приборами ЖХ, имеют значительные преимущества, включая минимизацию ошибок оператора во время подготовки проб и предоставление данных в режиме, близком к реальному времени, что является критичным для мониторинга реакции.

Высокоэффективная жидкостная хроматография или жидкостная хроматография высокого давления (ВЭЖХ) - это хроматографический метод, который используется для разделения смеси соединений в аналитической химии и биохимии с целью выявления, количественного определения или очистки отдельных компонентов смеси.

ВЭЖХ с обращенной фазой или жидкостная хроматография сверхвысокой производительности (UHPLC) является широко используемым режимом разделения. Это обеспечивает динамическое удержание соединений, обладающих гидрофобной и органической функциональностью. Комбинация гидрофобных и ван-дер-ваальсовых взаимодействий между целевым соединением и стационарной и подвижной фазами позволяет удерживать эти соединения в обращенной фазе.

В очень небольших количествах пробная смесь, подлежащая разделению и испытанию, направляется в поток подвижной фазы, просачивающейся через колонку. Существуют различные типы колонн с сорбентами различных размеров частиц и поверхностей.

Смесь движется через колонку с различными скоростями и взаимодействует с сорбентом, также известным как стационарная фаза. Скорость каждого компонента в смеси зависит от 1) его химической природы, 2) природы колонны и 3) состава подвижной фазы. Время, в которое конкретный сорбат выходит из колонки, называется временем его удержания. Время удерживания измеряется при определенных условиях и рассматривается как идентифицирующая характеристика данного сорбата.

Частицы сорбента могут быть гидрофобными или полярными по природе. Обычно используемые подвижные фазы включают любую смешивающуюся комбинацию воды и органических растворителей, таких как ацетонитрил и метанол. Также можно использовать подвижные фазы без воды.

Водный компонент подвижной фазы может содержать кислоты, такие как муравьиная, фосфорная или трифторуксусная кислота или соли, чтобы обеспечить разделение компонентов образца. Состав подвижной фазы либо остается постоянным, либо изменяется в ходе хроматографического анализа. Изократический режим эффективен для разделения компонентов образца,

которые не очень отличаются по своему сродству к стационарной фазе. При градиентном элюировании состав подвижной фазы меняется от низкой до высокой элюирующей силы. Элюирующая сила подвижной фазы отражается на временах удерживания аналита, более высокая элюирующая сила обеспечивает быстрое элюирование.

Состав подвижной фазы выбирается исходя из интенсивности взаимодействий между несколькими компонентами образца и стационарной фазой.

Процесс разделения ВЭЖХ очень похож на процесс экстракции жидкость-жидкость, за исключением того, что первый является непрерывным процессом, в отличие от второго, который является поэтапным процессом. Рекомендуется выполнить пробные процессы разделения, чтобы определить точный метод ВЭЖХ, который обеспечил бы необходимое разделение.

Применение ВЭЖХ:

Основной целью метода ВЭЖХ является идентификация, количественная оценка и очистка конкретного аналита или соединения. Можно провести количественный и качественный анализ. ВЭЖХ можно использовать в следующих областях:

- очистка воды,
- обнаружение примесей в фармацевтической промышленности,
- предварительная концентрация микроэлементов,
- лигандообменная хроматография,
- ионообменная хроматография белков,
- анионообменная хроматография углеводов и олигосахаридов.

Принцип метода нормально-фазного режима ВЭЖХ совпадает с тонкослойной или колоночной хроматографии. В практике аналитической химии это не самая распространенная форма ВЭЖХ.

Колонка заполнена мельчайшими частицами кремнезема, а растворитель неполярный - например, гексан. Типичная колонка имеет внутренний диаметр 4,6 мм (и может быть меньше этого) и длину от 150 до 250 мм.

Полярные соединения в смеси, проходящей через колонку, будут удерживаться на полярном кремнеземе дольше, чем неполярные соединения. Поэтому неполярные будут проходить быстрее через колонку.

При ВЭЖХ с обращенной фазой размер колонки такой же, но там используется модифицированный кремнезем с привитыми неполярными углеводородными цепями, обычно с 8 или 18 атомами углерода в них. Используется полярный растворитель - например, смесь воды и спирта, такого как метанол.

В этом случае будет сильное притяжение между полярным растворителем и полярными молекулами в смеси, проходящей через колонку. Не будет такого большого притяжения между углеводородными цепями, прикрепленными к кремнезему (стационарная фаза), и полярными молекулами в растворе. Поэтому полярные молекулы в смеси будут проводить большую часть своего времени в движении с растворителем.

Неполярные соединения в смеси будут иметь тенденцию образовывать притяжения с углеводородными группами из-за дисперсионных сил Ван-дер-Ваальса. Они также будут менее растворимы в растворителе из-за необходимости разрыва водородных связей, например, когда они сжимаются между молекулами воды или метанола. Поэтому они проводят меньше времени в растворе и растворителе, что замедляет их прохождение через колонку.

Это означает, что теперь именно полярные молекулы будут проходить через колонку быстрее.

ВЭЖХ с обращенной фазой является наиболее часто используемой формой ВЭЖХ.

Вне зависимости от метода жидкостной хроматографии (адсорбционной, распределительной, обращено-фазовой или ионообменной жидкостной хроматографии) аппаратное оформление процесса остается прежним.

Схема жидкостного хроматографа представлена на рисунке 7.

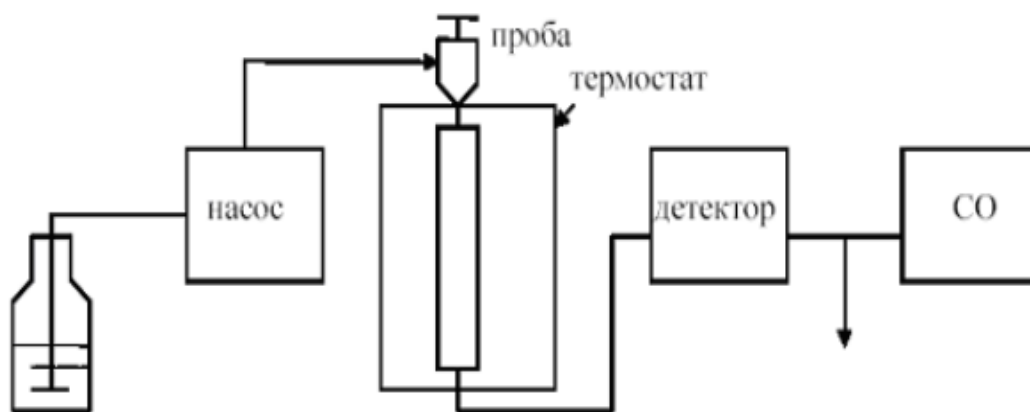


Рисунок 7 - Жидкостный хроматограф

Основными узлами хроматографа являются:

1. Емкость с элюентом;
2. Насос, предназначенный для подачи элюента;
3. Узел подачи исследуемой пробы;
4. Разделительная колонка;
5. Термостат для поддержания требуемой температуры эксперимента;

6. Детектор;

7. Система обработки (самописец, компьютер).

Резервуар с подвижной фазой (элюентом) может представлять собой любой чистый инертный контейнер. Обычно он содержит от 0,5 до 2 л растворителя и снабжен колпачком, оснащенным впускной трубкой, которая подает подвижную фазу на узел смешения с исследуемым образцом. Крышка также служит для предотвращения попадания пыли, уменьшения испарения растворителя, создания давления в бутылке, создания отверстий для дополнительных впускных линий и барботирования (то есть рассеивания He или Ar в подвижной фазе для уменьшения количества растворенного воздуха). Все подвижные фазы / растворители должны быть недавно отфильтрованы и предпочтительно дегазированы.

Материал емкости для элюента часто является важным фактором в зависимости от типа применения. Стекло обычно используется для анализа малых молекул, чтобы предотвратить выщелачивание материалов из пластмасс в элюент, что может помешать анализу. Для анализа РНК, белка и электрохимического анализа, среди прочего, часто используются пластиковые резервуары с подвижной фазой, поскольку стеклянные контейнеры могут вымывать следовые ионы, мешая анализу.

Насос является наиболее важной частью оборудования. Современный насос ВЭЖХ должен иметь безимпульсный расход, высокую точность задания расхода, широкий диапазон расхода и низкий мёртвый объём. Кроме того, он должен обеспечивать управление максимальным рабочим давлением и, как минимум, двумя источниками растворителей для градиентов жидкой фазы, а также точность и воспроизводимость состава смеси для этих градиентов.

Основными требованиями к любому пробоотборнику являются хорошая точность вводимых объемов, низкие эффекты запоминания (перенос

материала с одного впрыска на другой), а также возможность отбирать вязкие образцы и вводить переменные объемы.

Для некоторых анализов могут потребоваться коррозионные растворители или присадки в мобильной фазе, например, 0,1 N HCl или 60% муравьиной кислоты. Некоторые поставщики поставляют устройства из коррозионностойкого титана для решения этой проблемы.

Инжекционные системы часто основаны на шестипортовом клапане, который проходит несколько этапов для каждой инъекции, как показано на рисунке 8. На первом этапе (LOAD) образец либо всасывается вакуумом (в автоматизированных системах), либо вдавливается плунжером шприца (в ручных системах) в петлю для ввода пробы, где он находится до тех пор, пока клапан не будет переключен на впрыск (inject) – второй этап. Содержание петли образца перемещается в поток растворителя и в аналитическую колонку.

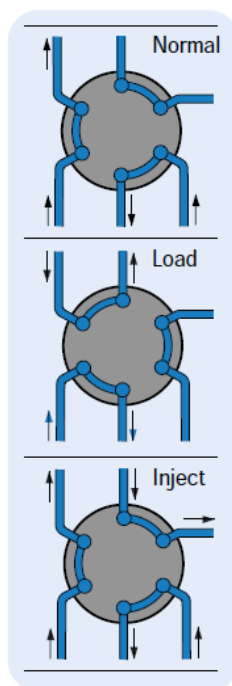


Рисунок 8 - Системы ввода пробы

В качестве колонок используют трубки из нержавеющей стали, стеклянные и танталовые трубки. Основное преимущество стеклянных колонок – визуальный контроль за качеством заполнения; гладкая внутренняя поверхность; недостаток – неустойчивость к высокому давлению.

Внутренний диаметр аналитических разделительных колонок – 2–4 мм. Форма определяется величиной используемых термостатов и их формой.

Общий вид разделительных колонок представлен на рисунке 9.



Рисунок 9 - Разделительные колонки

Наполнители в колонках:

Силикагель является наиболее популярным заполняющим материалом. Наличие пор обеспечивает большую площадь поверхности. Размер пор очень мал и выражается в ангстремах (Å). Кремнезем с порами называется пористым кремнеземом.

На более ранней стадии развития ВЭЖХ почти всегда использовались силикагели. Тем не менее, в настоящее время становятся популярными

колонки на основе полимер-геля. Чаще всего используются полиэтилен и полипропилен. Однако встречаются колонки со следующим наполнением:

- 1) Полистилен (сополимер стирола и дивинилбензола);
- 2) полиметакрилат;
- 3) полигидроксиметакрилат;
- 4) поливиниловый спирт.

Помимо кремнезема и полимерных гелей, используемые гели включают природные вещества, такие как целлюлоза, агароза, декстрин и хитозан, и элементы керамики, такие как гидроксиапатит и диоксид циркония.

Использование повышенной температуры в ВЭЖХ имеет такие же перспективы, как и использование более мелких частиц в колонках - лучшая производительность и сокращенное время анализа.

На рынке существуют различные типы конструкций и концепций термостатирования колонн. Как правило, термостатирование основывается либо на концепции блочного нагревателя, либо на концепции воздушной ванны.

Состав элюента, вытекающего из колонки, непрерывно контролируют детектором. Существуют:

- 1) УФ детекторы;
- 2) Диодно-матричные детекторы;
- 3) Флуоресцентные детекторы;
- 3) Электрохимические детекторы;
- 4) Масс-спектрометры.

Результаты эксперимента фиксируются на электронных носителях информации и там могут храниться и при необходимости использоваться, что очень удобно т.к. могут создаваться базы данных. Это позволяет проводить анализы не имея стандартные образцы определяемых веществ.

Контроль реакций с помощью ВЭЖХ

В качестве онлайн-системы мониторинга протекания химической реакции в работе [11] описывается применение ЯМР и ВЭЖХ.

В конечном счете, используя этот метод, можно рассчитать относительный коэффициент реакции УФ-излучения для компонентов реакционной смеси из одного эксперимента, без необходимости выделения этих компонентов. Использование онлайн ЯМР в качестве инструмента мониторинга реакций становится все более распространенным

Относительный коэффициент отклика может быть рассчитан для нескольких видов в смеси без создания эталонных стандартов для этих отдельных компонентов; во-вторых, это облегчает использование онлайн ВЭЖХ в качестве точного метода мониторинга реакций, для дальнейшей оптимизации процесса.

Для демонстрации полезности данной методики, реакцию 4-фторбензальдегида с анилином отслеживали одновременно с помощью онлайн-ЯМР и ВЭЖХ. Реакция проводилась в смеси растворителей 1:1 ацетонитрил-метанола при 25 °С, и постоянно постоянной циркуляции реакционной смеси в систему отбора пробы.

Спектры ЯМР ^{19}F регистрировались через одинаковые интервалы времени в течение реакции, и были определены характерные резонансы для альдегидного исходного материала и иминового продукта. Сигнал при δF минус 105,1 ppm использовался для отслеживания реакции 4-

фторбензальдегида, а формирование иминов контролировалось по появлению сигнала при минус 110,1 ppm (рисунок 10).

Ось X представляет собой химический сдвиг в миллионных долях, а ось Y представляет собой номер спектра ЯМР, полученный с интервалами в 5 минут в течение первых 2 часов и с интервалами в 15 минут для оставшейся части реакции.

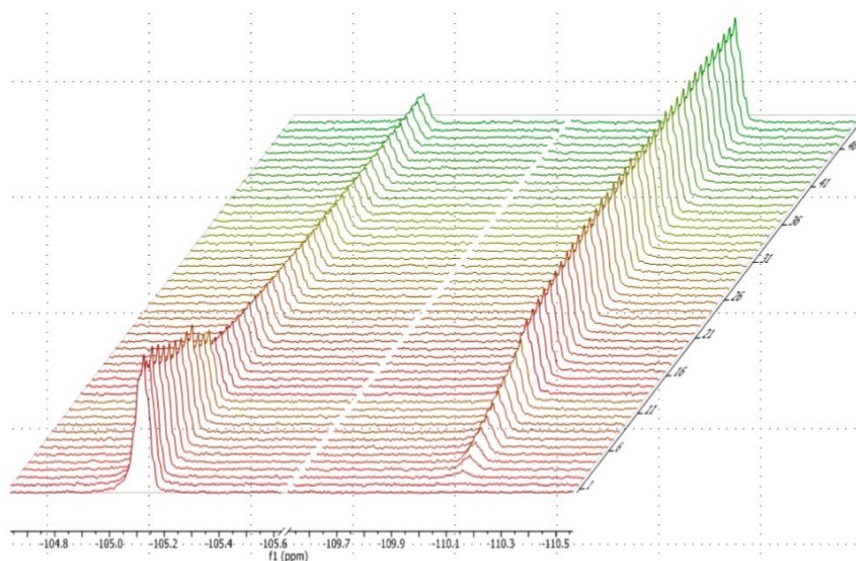


Рисунок 10 - Суммарный график спектров ЯМР 4-фторбензальдегид (δF -105,1 ppm) и имиона (δF -110,1 ppm)

Образцы отбирали для ВЭЖХ путем извлечения алиquotы протекающей реакционной смеси во вторую петлю пробы перед закачкой в колонку ВЭЖХ для анализа. Реакция не завершилась из-за обратимой реакции имиона с водой, образовавшейся в реакции, что привело к процессу равновесия, показанному на схеме 18.

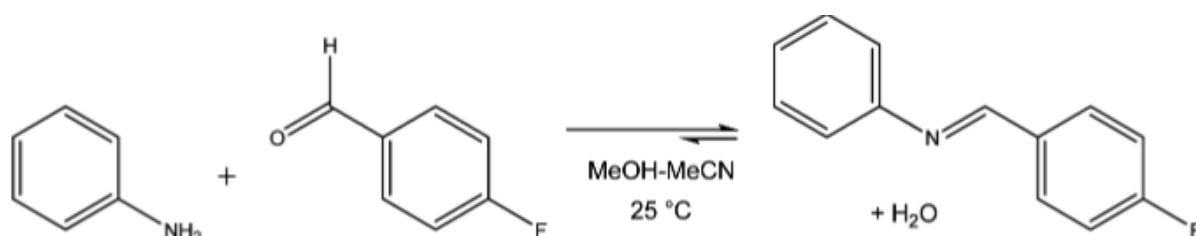


Схема 18 - Реакция анилина и 4-фторбензальдегида

Для получения профиля реакции были объединены ^{19}F ЯМР-резонансы для 4-фторбензальдегида и иминового продукта. Также были обработаны соответствующие данные ВЭЖХ (УФ-области в процентах). Типичная хроматограмма и хроматографические условия показаны на рисунке 11, а два набора данных были построены на основе времени (ЯМР-данные представлены квадратами, ВЭЖХ - линиями), как показано на рисунке 12.

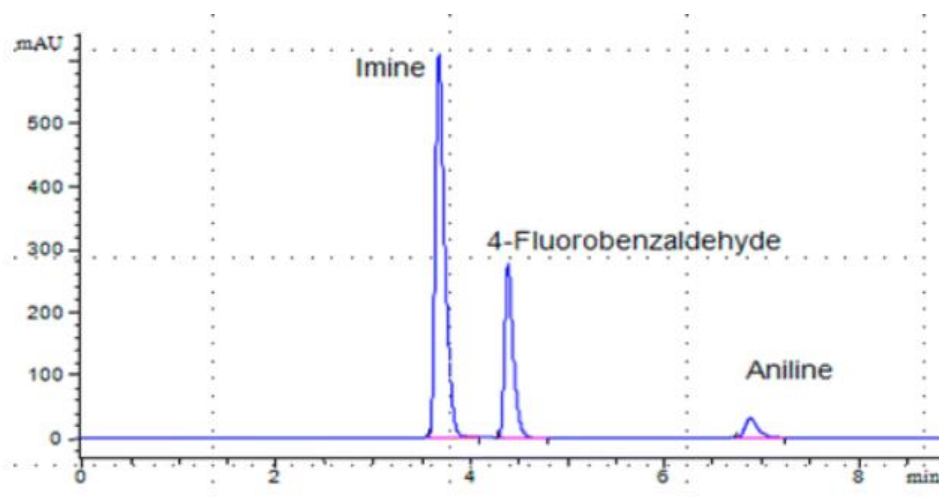


Рисунок 11 - Хроматограмма 4фторбензальдегида и иминового продукта.

Условия ЖХ: колонка, динитрофенил (DNP), 4,6 × 250 мм, 5 мкм при температуре окружающей среды; подвижная фаза, 90:10 (гептан-этанол); скорость потока 1 мл / мин; УФ, 254 нм

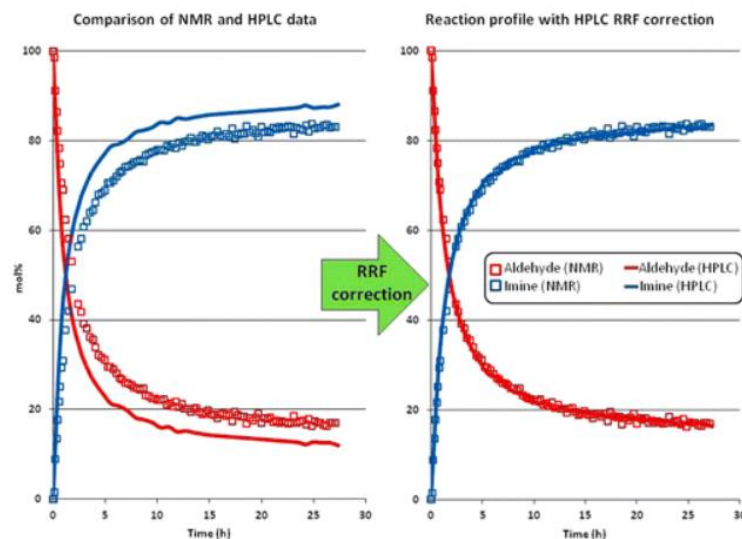


Рисунок 12 - Применение ЯМР установленного относительного коэффициента реакции (RRF) к данным ВЭЖХ

Первоначальное наложение двух наборов данных ясно показывает расхождение в результатах, полученных с помощью этих методик. Анализ результатов ВЭЖХ предполагает ультрафиолетовую реакцию для 4-фторбензальдегида и кажущуюся избыточную реакцию для иминового продукта при сравнении с соответствующими результатами ЯМР-спектроскопии. Используя результаты ЯМР-мониторинга в качестве молярного детектора, для обеих компонент был установлен RRF по следующим уравнениям:

$$RRF(Aldehyde) = \frac{Aldehyde(mol\%NMR)}{Aldehyde(area\%HPLC)} = 1.24 \quad (4)$$

$$RRF(Imine) = \frac{Imine(mol\%NMR)}{Imine(area\%HPLC)} = 0.86 \quad (5)$$

Значение RRF исходного альдегида рассчитывалось по интегральной области ЯМР-резонанса при -105,1 ppm, которая корректировалась на число ядер. Затем интегральная площадь преобразуется в мол % путем деления на суммарный интеграл альдегидных и иминовых резонансов в ^{19}F ЯМР-спектре.

Площадь % в ВЭЖХ получают аналогичным образом, используя площадь под пиком на УФ-хроматограмме. Затем по приведенным выше уравнениям вычисляется коэффициент в нескольких временных точках по ходу реакции, а среднее из этих значений дает RRF.

Сочетание онлайн ЯМР- и ВЭЖХ-анализа позволило установить RRF для альдегида и имитации и, таким образом, скорректировать УФ-ответы ВЭЖХ без необходимости использования эталонных норм для каждого компонента. Кроме того, при работе с динамической системой постоянно изменяющейся органической реакционной смеси, эталонные стандарты могут быть получены нелегко, так как лабильные виды могут разрушаться при выделении. Эта методика может также применяться с использованием других активных ядер ЯМР-спектрометра, в частности ЯМР-спектрометра ^1H , где для минимизации сигналов, обусловленных резонансами растворителя, могут быть использованы методы подавления растворителей. Хотя это и влияет на количественную природу сигналов, близких к области подавления в растворителе, спектры ЯМР-спектров ^1H реакционных компонентов, как правило, обладают более чем одним характерным резонансом, который можно отследить для целей мониторинга реакции.

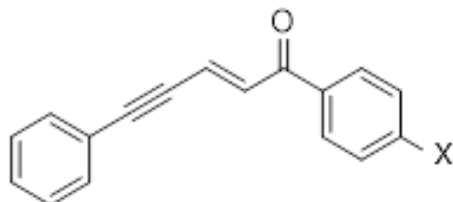
Вывод: в данном разделе мы рассмотрели реакции аминирования винилацетиленовых кетонов, спектрофотометрическое исследование кинетики реакций, ВЭЖХ контроль органических реакций, и пришли к выводу, что интерес к химии винилацетиленовых кетонов весьма велик, исследования механизмов реакций, в которые вступают соединения, актуальны, а также в настоящее время ведущими методами контроля протекания органических реакций являются спектроскопические и хроматографические методы исследования.

2. Экспериментальная часть

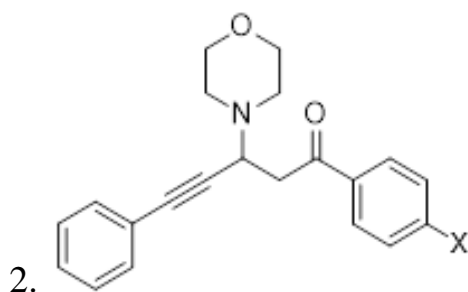
2.1. Объекты исследования

В качестве объектов исследования использовали винилацетиленовые кетоны с различными заместителями и их производные, синтезированные в Тольяттинском государственном университете под руководством Голованова А.А. В таблице 2.1 показаны структурные формулы и названия исследованных веществ.

Таблица 1 - Объекты исследования



№	X	Название
1a	-H	1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он
1b	-Me	5-фенил-1-(4-толил)-пент-2-ен-4-ин-1-он
1c	-Br	5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он
1d	-F	5-фенил-1-(4-фторфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он
1e	-OMe	5-фенил-1-(4-метоксифенил)пент-2-ен-4-ин-1-он



№	X	Название
2a	-H	3-морфолинил-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он
2b	-Me	3-морфолинил-5-фенил-1-(4-толил)пент-4-ин-1-он

2c	-Br	3-морфолинил-5-фени-1-(4-бромфенил)пент-4-ин-1-он
2d	-F	3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-он
2e	-OMe	3-морфолинил-5-фени-1-(4-метоксифенил)пент-4-ин-1-он

2.2. Реагенты и оборудование

1. Спектрофотометр
2. Кюветы с толщиной слоя 10 мм
3. Жидкостный хроматограф «Aglient 1220»
4. Колонка ZORBAX EclipsePlus C18
5. Ультразвуковая ванна «Сапфир»
6. Хроматографический шприц «Aglient 1220»
7. Аналитические весы
8. Дистиллированная вода
9. Метанол для хроматографии
10. Морфолин (MfH)

2.3. Методика синтеза и аналитический контроль

2.3.1 Условия ОФ ВЭЖХ

Хроматографический эксперимент осуществляли на хроматографе «Aglient 1220» в условиях ОФ ВЭЖХ, на колонке октадецилсиликагель при комнатной температуре. Элюент метанол – вода, соотношение 75:25. При использовании в качестве элюента ацетонитрила разделить кинетически и термодинамически контролируемые продукты не удается.

2.3.2 Условия УФ-спектрометрического исследования

Кинетическое исследование проводили под контролем метода УФ-спектрофотометрии. Продукты 2,3-присоединения поглощают в диапазоне 230-260 нм, продукты 4,5-присоединения – в диапазоне 410-450 нм. Исходные кетоны имеют максимум в диапазоне 330 нм. Для контроля за

изменением концентрации была выбрана область 330 нм (поглощение кетона), поскольку в области поглощения продукта 2,3-присоединения происходит перекрывание сигналов с кетонами и морфолином. В работе фиксировали уменьшение концентрации диарилпентенинонов.

2.3.3 Приготовление растворов для исследования

Исходный раствор морфолина готовят растворением 2,61 г морфолина в мерной колбе на 50 мл, растворитель – метанол.

Раствор морфолина используемый в качестве стандарта при спектрофотометрии готовят из исходного раствора морфолина разбавлением в 20 000 раз.

Исходный раствор кетона готовят растворением 35 мг вещества в 25 мл метанола (первоначально прибавляют 15 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течении 5 минут, доводят объем метанолом до метки и перемешивают).

Раствор ВАКа для снятия значения нулевого (начального) значения оптической плотности (A_0) готовят разбавлением исходного раствора в 20 000 раз.

2.3.4 Проведение синтеза

Синтез осуществляют по известным методикам [36].

Исходный раствор морфолина и исходный раствор ВАКа термостатируют в водяной бане при указанной температуре (в данном исследовании 0, 10, 20, 30 и 40° С). После термостатирования устанавливают емкость в водяной бане и прибавляют по 2,0 мл исходного раствора морфолина и исходного раствора ВАКа. По истечению времени (точки отбора были произвольными и варьировались от 20 сек до 25 мин) отбирают пробу объемом 50 мкл и помещают в емкость, содержащую 5,0 мл метанола

(разбавление в 10 000 раз) и измеряют оптическую плотность при максимуме поглощения 330 нм.

Вывод: в данном разделе мы рассмотрели объекты исследования, реагенты и оборудования, методику синтеза и аналитический контроль, в которые входили условия ОФ ВЭЖХ, условия УФ-спектрометрического исследования, приготовление растворов для исследования и проведение синтеза.

3. Обсуждение результатов

3.1 Результаты хроматографического исследования

Реакция присоединения циклических аминов к диарилпентенинонам протекает по путям 2,3- (образование кинетически контролируемых) и 4,5- (образование термодинамически контролируемых) присоединения.

В первое время после начала реакции, особенно при низких температурах, образуются продукты 2,3-присоединения, и лишь по истечении времени, которое сокращается при повышении температуры – в реакционной системе появляются продукты 4,5-присоединения.

Образование этих продуктов нам удалось зафиксировать в условиях ОФ ВЭЖХ (рисунок 13).

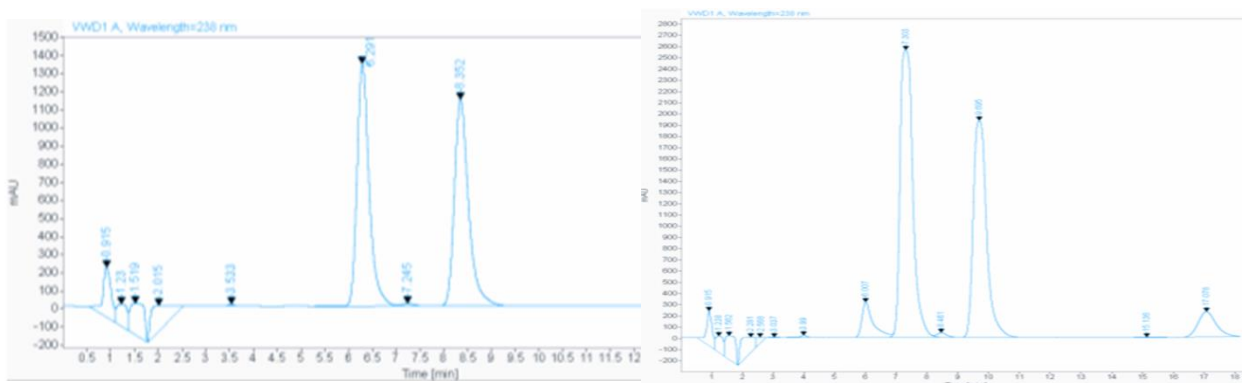


Рисунок 13 – Хроматограммы, полученные в ходе исследования методом ВЭЖХ реакционной смеси соединения 1a и морфолина в метаноле: слева при 0°C, справа при 60°C

3.2 Результаты кинетического исследования

Задачей нашей работы было определение констант скоростей реакции 2,3-присоединения. Методом оценки текущих концентраций была выбрана спектрофотометрия. Длина волны поглощения - 330 нм, она соответствует максимуму поглощения исходного кетона. Морфолин и продукт его присоединения в данном диапазоне не поглощают. Таким образом, мы следили за уменьшением концентрации исходного реагента во времени. Реакцию проводили в стократном избытке морфолина, что гарантировало нам первый порядок реакции.

Мы проследили за изменением концентрации от времени протекания реакции (рисунок 14).

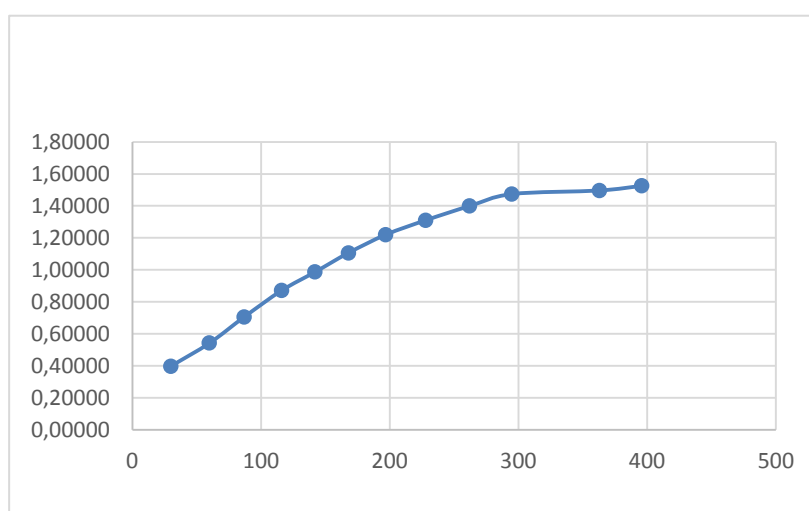


Рисунок 14 - Зависимость изменения концентрации от времени

Как видно, реакция очень быстро переходит в равновесное состояние (300 с), поэтому эксперимент следовало проводить очень быстро, и снимать показания в течение 5-15 минут.

В процессе исследования удалось создать и отработать воспроизводимую методику. На графике для примера изображены три зависимости параллельных испытаний, которые, как видно, имеют удовлетворительную воспроизводимость (рисунок 3.3).

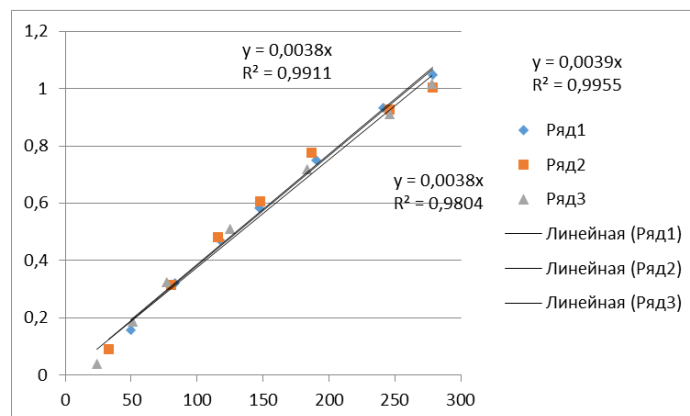


Рисунок 15 - График, показывающий воспроизводимость результатов

Реакции протекали по схеме 18.

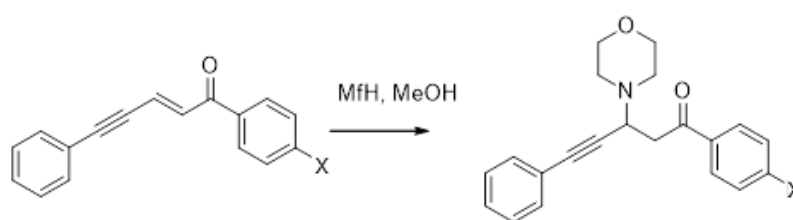


Схема 18 - Реакция присоединения морфолина к ВАК в общем виде

В арильном заместителе со стороны кето-группы нами были рассмотрены различные заместители – водород-, метил-, фтор-, бром- и метокси-. Результаты исследования и расчета констант скорости реакции приведены ниже.

В таблицах 2-6 представлены полученные данные по синтезу 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он (соединения 2a) при 0 °С, 10 °С, 20 °С, 30 °С и 40 °С.

Таблица 2 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза соединения 2a при 0 °С ($A_0=0,751$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	29	0,692	0,08182
2	60	0,610	0,20795
3	95	0,556	0,30064
4	134	0,492	0,42293
5	182	0,429	0,55995
6	223	0,384	0,67076
7	303	0,307	0,89456

По спектрофотометрическим данным построен график зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени. Зависимость описывается уравнением $y = kx + b$ (рисунок 16).

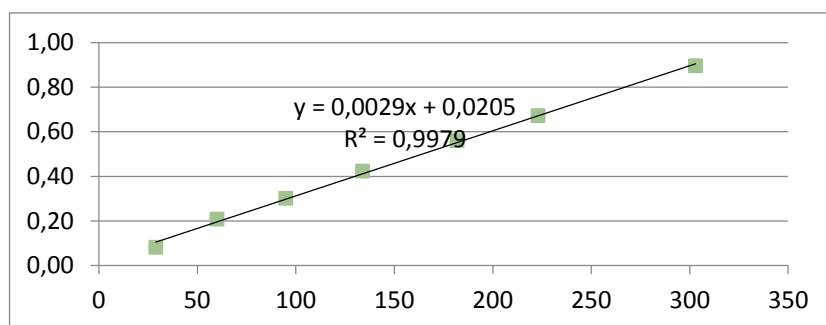


Рисунок 16 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 0 °С (синтез соединения 2a)

Константа скорости реакции составила $(2,92 \pm 0,16) \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$.

Таблица 3 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2а при 10 °С ($A_0=0,831$)

№	t, сек	A	ln(A0/A)
1	33	0,593	0,33744
2	64	0,528	0,45353
3	102	0,457	0,59795
4	141	0,397	0,73869
5	194	0,325	0,93880
6	231	0,279	1,09142
7	260	0,249	1,20518
8	299	0,212	1,36604

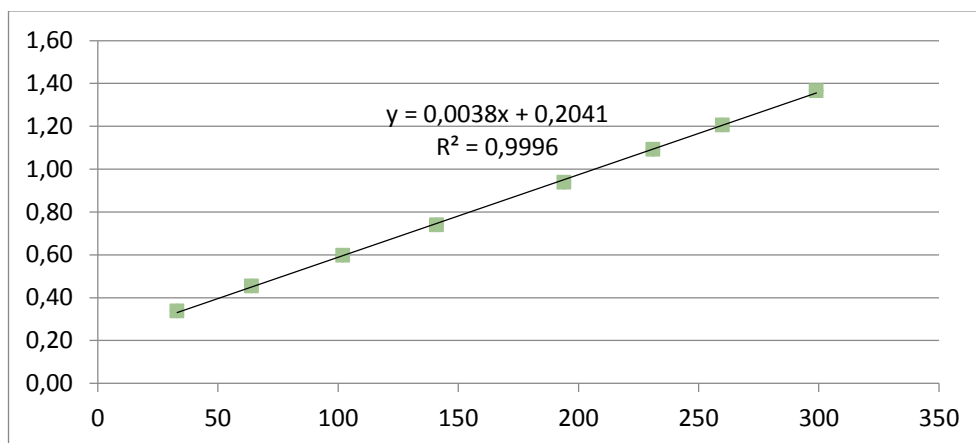


Рисунок 17 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 10 °С (синтез соединения 2а)

Константа скорости реакции составила $3,85 \pm 0,08 \text{ с}^{-1}$.

Таблица 4 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2а при 20 °С ($A_0=0,913$)

№	t, сек	A	ln(A0/A)
---	--------	---	----------

Продолжение таблицы 4

1	24	0,748	0,19933
2	49	0,657	0,32905
3	75	0,576	0,46063
4	118	0,481	0,64087
5	159	0,408	0,80547
6	188	0,382	0,87132
7	222	0,319	1,05154
8	258	0,287	1,15725

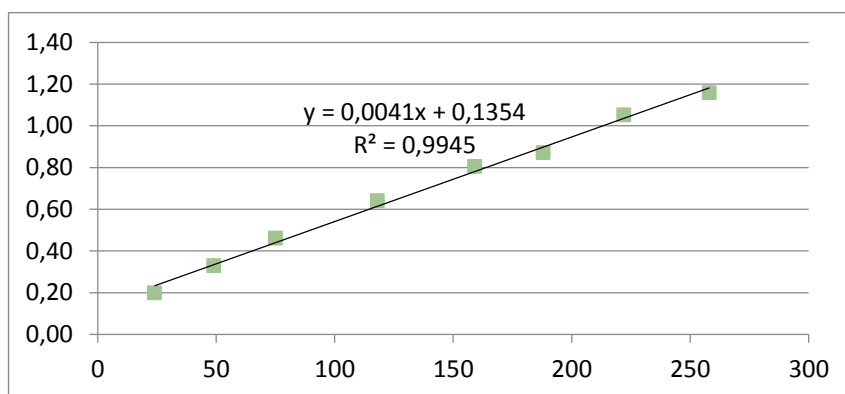


Рисунок 18 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 20 °C (синтез соединения 2a)

Константа скорости реакции составила $(4,06 \pm 0,34) \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$.

Таблица 5 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2a при 30 °C ($A_0=0,913$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	47	0,647	0,34439
2	71	0,570	0,47110
3	100	0,484	0,63465
4	127	0,426	0,76230
5	156	0,372	0,89784
6	182	0,348	0,96453

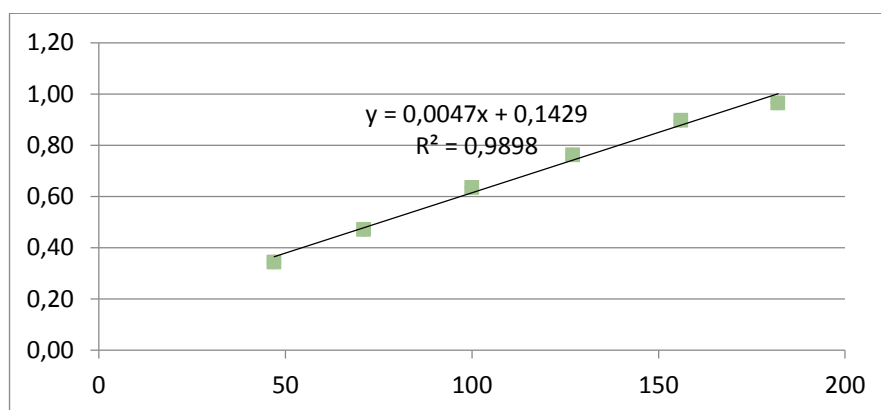


Рисунок 19 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 30 °C (синтез соединения 2a)

Константа скорости реакции составила $(4,71 \pm 0,66) \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$.

Таблица 6 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2a при 40 °C ($A_0=0,786$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	30	0,528	0,39786
2	60	0,457	0,54227
3	87	0,388	0,70595
4	116	0,329	0,87090
5	142	0,293	0,98678
6	168	0,260	1,10628

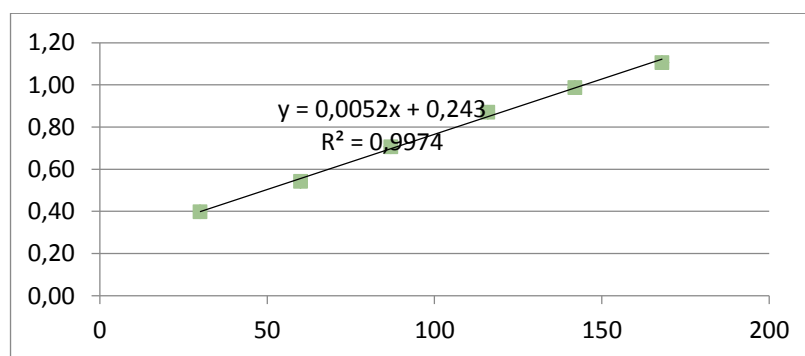


Рисунок 20 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 40 °C (синтез соединения 2a)

Константа скорости реакции составила $(5,23 \pm 0,37) \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

В таблицах 7 – 11 приведены результаты спектрофотометрического исследования синтеза 3-морфолинил-5-фенил-1-(4-толил)пент-4-ин-1-он (соединение 2b) 0 °C, 10 °C, 20 °C, 30 °C и 40 °C.

Таблица 7 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2b при 0 °C ($A_0=0,890$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	28	0,822	0,07948
2	62	0,771	0,14353
3	93	0,712	0,22314
4	129	0,665	0,29143
5	182	0,591	0,40941
6	234	0,525	0,52782
7	283	0,486	0,60501
8	396	0,401	0,79726
9	471	0,339	0,96522
10	598	0,276	1,17082

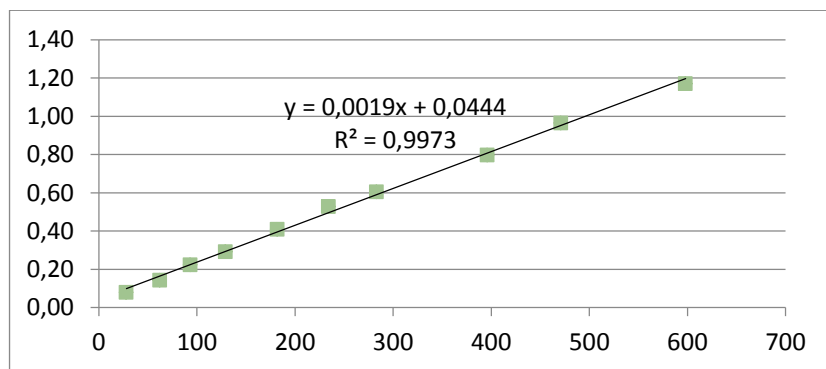


Рисунок 21 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 0 °C (синтез соединения 2b)

Константа скорости реакции составила $(1,93 \pm 0,09) \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$.

Таблица 8 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2b при 10 °C ($A_0=0,890$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	26	0,818	0,08436
2	62	0,750	0,17115
3	99	0,675	0,27651
4	133	0,630	0,34550
5	176	0,566	0,45263
6	217	0,497	0,58263
7	270	0,458	0,66435
8	339	0,394	0,81487
9	433	0,325	1,00740
10	594	0,249	1,27377

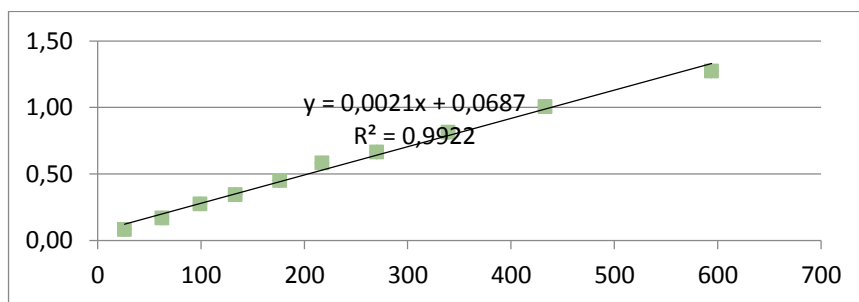


Рисунок 22 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 10 °C (синтез соединения 2b)

Константа скорости реакции составила $(2,12 \pm 0,18) \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$.

Таблица 9 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2b при 20 °C ($A_0=0,890$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	28	0,800	0,10661
2	56	0,730	0,19818
3	86	0,678	0,27207
4	117	0,608	0,38105
5	160	0,560	0,46328
6	206	0,486	0,60501
7	246	0,426	0,73678
8	323	0,365	0,89132
9	423	0,288	1,12826

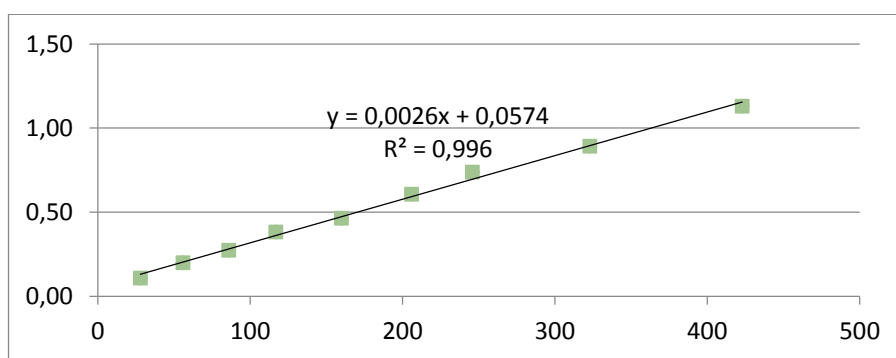


Рисунок 23 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 20 °C (синтез соединения 2b)

Константа скорости реакции составила $(2,59 \pm 0,17) \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

Таблица 10 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2b при 30 °C ($A_0=0,890$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	30	0,739	0,18592
2	54	0,699	0,24157
3	86	0,634	0,33917
4	117	0,565	0,45440
5	152	0,511	0,55485
6	200	0,444	0,69540
7	250	0,392	0,81996
8	327	0,335	0,97709

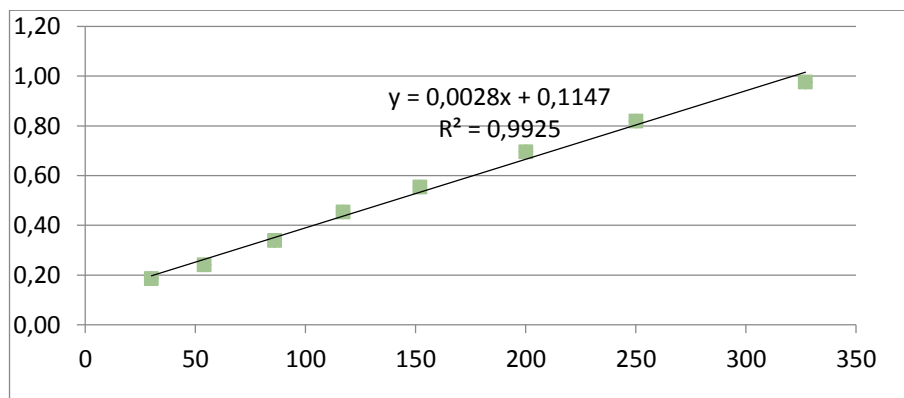


Рисунок 24 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 30 °C (синтез соединения 2b)

Константа скорости реакции составила $(2,76 \pm 0,27) \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$.

Таблица 11 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2b при 40 °C ($A_0=0,890$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	24	0,785	0,12554
2	53	0,698	0,24300
3	84	0,612	0,37449
4	120	0,533	0,51270
5	159	0,475	0,62791
6	212	0,410	0,77506
7	240	0,395	0,81234

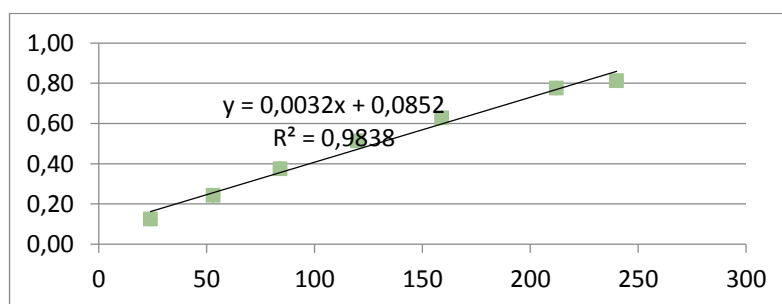


Рисунок 25 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 40 °C (синтез соединения 2b)

Константа скорости реакции составила $(3,22 \pm 0,51) \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$.

В таблицах 12 - 16 приведены результаты спектрофотометрического исследования синтеза 3-морфолинил-5-фенил-1-(4-бромфенил)пент-4-ин-1-он (соединение 2с) при 0 °С, 10 °С, 20 °С, 30 °С и 40 °С.

Таблица 12 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2с при 0 °С ($A_0=0,800$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	25	0,720	0,10536
2	52	0,538	0,39675
3	83	0,430	0,62083
4	111	0,357	0,80688
5	137	0,301	0,97750
6	169	0,267	1,09736
7	196	0,225	1,26851
8	244	0,178	1,50283
9	315	0,140	1,74297

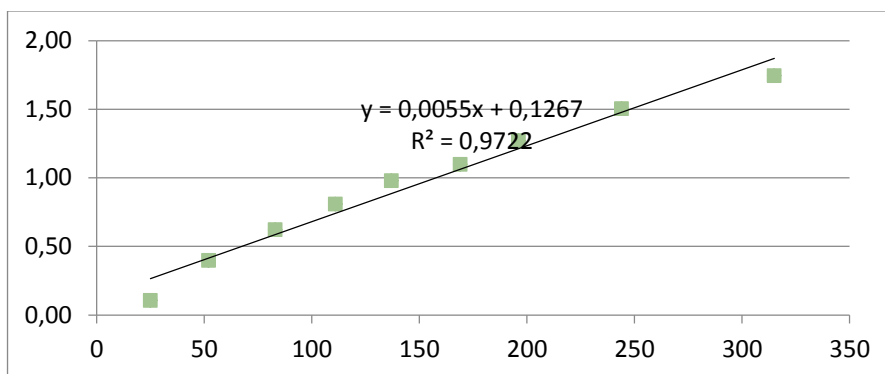


Рисунок 26 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 0 °С (синтез соединения 2с)

Константа скорости реакции составила $(5,54 \pm 0,98) \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$.

Таблица 13 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2с при 10 °С ($A_0=0,800$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	23	0,626	0,24526
2	51	0,504	0,46204
3	82	0,399	0,69565
4	111	0,325	0,90079
5	138	0,270	1,08619

Продолжение таблицы 13

6	167	0,238	1,21234
---	-----	-------	---------

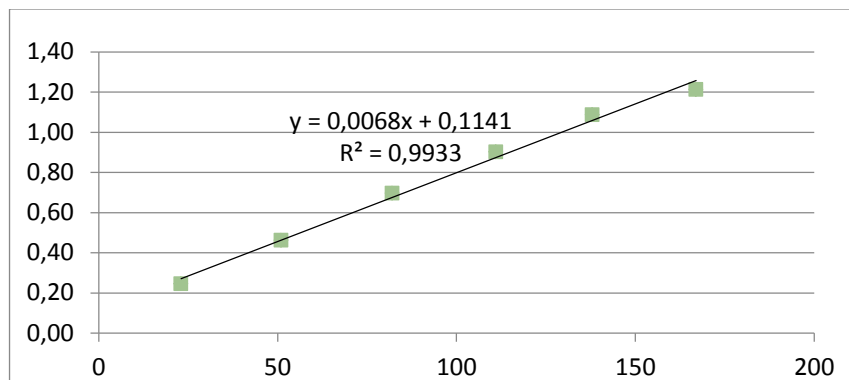


Рисунок 27 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 10 °C (синтез соединения 2с)

Константа скорости реакции составила $(6,85 \pm 0,78) \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$.

Таблица 14 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2с при 20 °C ($A_0=0,800$)

№	t, сек	A	ln(A ₀ /A)
1	20	0,616	0,26136
2	58	0,408	0,67334
3	90	0,326	0,89771
4	117	0,268	1,09362
5	146	0,250	1,16315

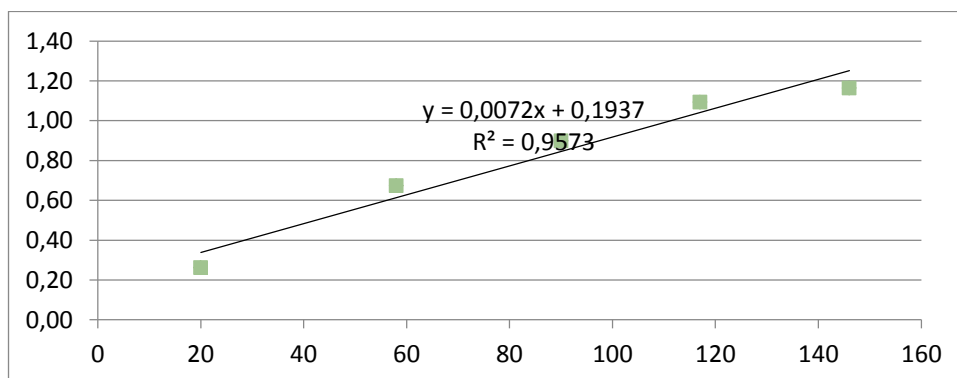


Рисунок 28 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 20 °C (синтез соединения 2с)

Константа скорости реакции составила $(7,24 \pm 0,24) \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

Таблица 15 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2с при 30 °С ($A_0=0,800$)

№	t, сек	A	ln(A ₀ /A)
1	25	0,562	0,35311
2	50	0,432	0,61619
3	75	0,363	0,79021
4	100	0,304	0,96758
5	124	0,266	1,10112

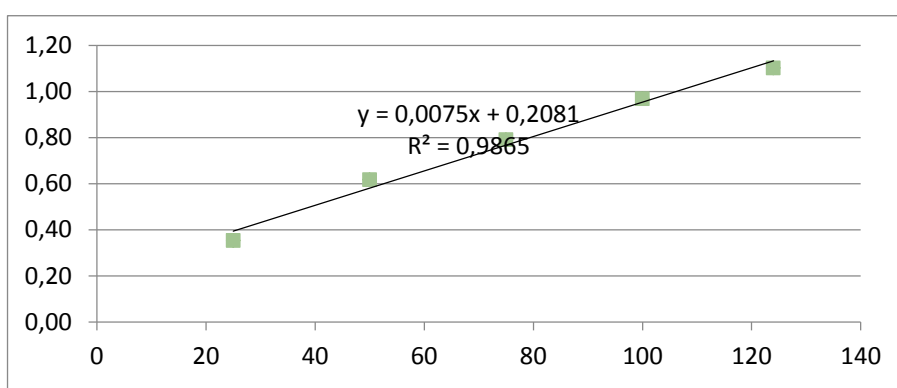


Рисунок 29 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 30 °С (синтез соединения 2с)

Константа скорости реакции составила $(7,45 \pm 0,14) \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

Таблица 16 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2с при 40 °С ($A_0=0,800$)

№	t, сек	A	ln(A ₀ /A)
1	25	0,597	0,29269
2	50	0,472	0,52763
3	75	0,380	0,74444
4	100	0,312	0,94161
5	124	0,265	1,10488

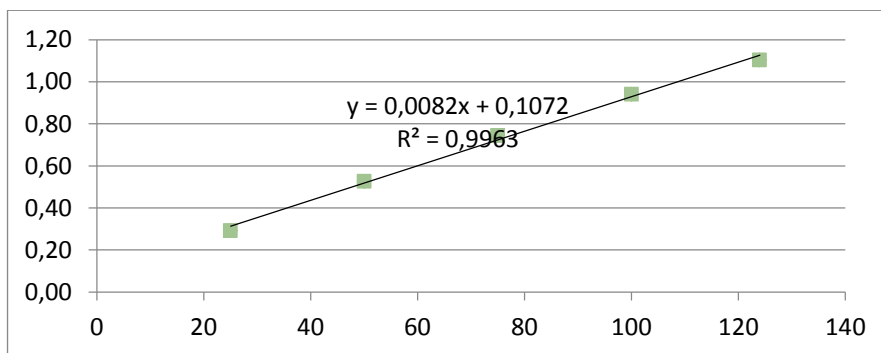


Рисунок 30 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 40 °C (синтез соединения 2c)

Константа скорости реакции составила $(8,22 \pm 0,80) \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

В таблицах 17 – 21 приведены результаты спектрофотометрического исследования синтеза 3-морфолинил-5-фенил-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-он (соединение 2d) при 0 °C, 10 °C, 20 °C, 30 °C и 40 °C.

Таблица 17 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2d при 0 °C ($A_0=0,883$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	25	0,764	0,14476
2	54	0,694	0,24085
3	87	0,523	0,52374
4	126	0,475	0,62001
5	190	0,413	0,75988
6	236	0,368	0,87524
7	270	0,353	0,91686
8	327	0,280	1,14854
9	410	0,226	1,36279
10	597	0,158	1,72073

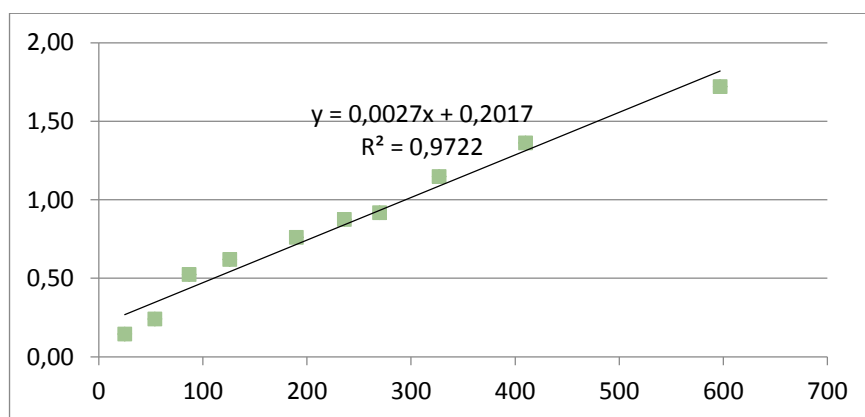


Рисунок 31 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 0 °C (синтез соединения 2d)

Константа скорости реакции составила $(2,71 \pm 0,45) \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

Таблица 18 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2d при 10 °C ($A_0=0,883$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	25	0,780	0,12403
2	57	0,675	0,26861
3	93	0,558	0,45897
4	130	0,483	0,60331
5	167	0,417	0,75024
6	203	0,358	0,90279
7	240	0,304	1,06630
8	304	0,248	1,26990
9	418	0,184	1,56839

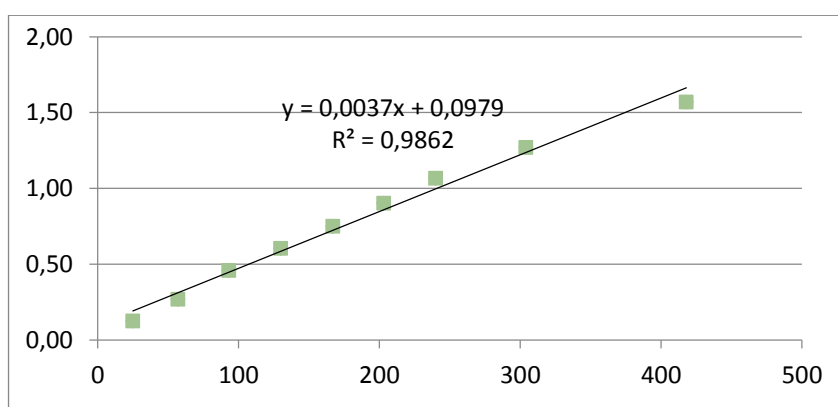


Рисунок 32 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 10 °C (синтез соединения 2d)

Константа скорости реакции составила $(3,75 \pm 0,46) \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

Таблица 19 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2d при 20 °C ($A_0=0,883$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	31	0,755	0,15661
2	62	0,634	0,33128
3	94	0,543	0,48622
4	134	0,455	0,66303
5	166	0,377	0,85108
6	204	0,322	1,00877
7	242	0,280	1,14854
8	281	0,249	1,26587
9	361	0,203	1,47012

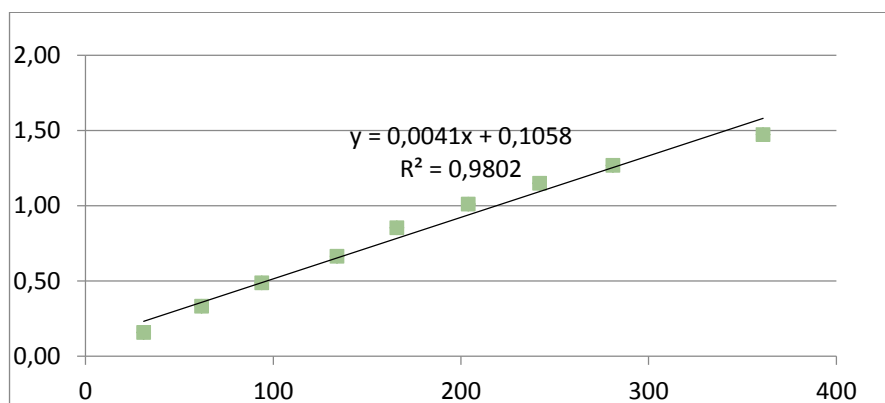


Рисунок 33 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 20 °C (синтез соединения 2d)

Константа скорости реакции составила $(4,08 \pm 0,60) \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

Таблица 20 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2d при 30 °C ($A_0=0,883$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	23	0,752	0,16059
2	53	0,618	0,35684
3	86	0,516	0,53722
4	119	0,443	0,68976
5	148	0,371	0,86712
6	180	0,321	1,01188

Продолжение таблицы 20

7	230	0,273	1,17385
---	-----	-------	---------

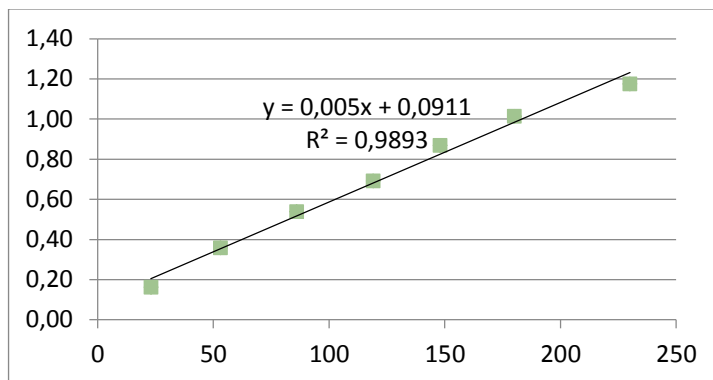


Рисунок 34 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 30 °C (синтез соединения 2d)

Константа скорости реакции составила $(4,96 \pm 0,64) \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

Таблица 21 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2d при 40 °C ($A_0=0,883$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	24	0,737	0,18074
2	52	0,593	0,39813
3	80	0,494	0,58079
4	111	0,437	0,70339
5	139	0,380	0,84315
6	167	0,345	0,93978

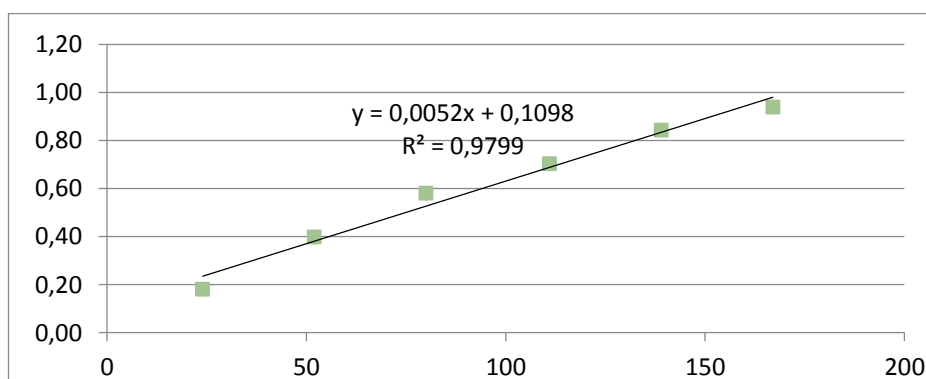


Рисунок 35 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 40 °C (синтез соединения 2d)

Константа скорости реакции составила $(5,21 \pm 0,10) \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

В таблицах 22 - 26 приведены результаты спектрофотометрического исследования синтеза 3-морфолинил-5-фени-1-(4-метоксифенил)пент-4-ин-1-он (соединения 2e) при 0 °C, 10 °C, 20 °C, 30 °C и 40 °C.

Таблица 22 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2e при 0 °C ($A_0=1,033$)

№	t, сек	A	ln(A ₀ /A)
1	23	0,994	0,03849
2	73	0,936	0,09861
3	113	0,896	0,14228
4	153	0,857	0,18678
5	183	0,832	0,21639
6	315	0,736	0,33899
7	537	0,598	0,54663
8	662	0,540	0,64865
9	903	0,443	0,84665
10	1197	0,355	1,06810

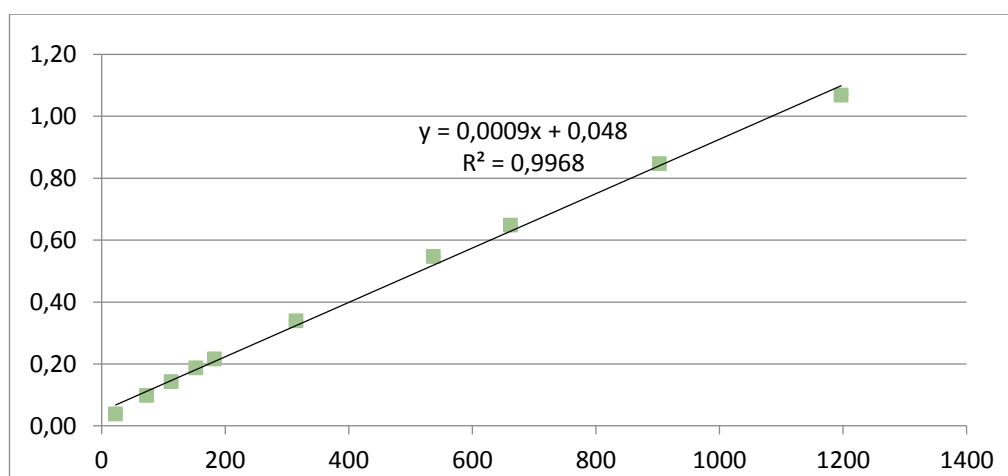


Рисунок 36 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 0 °C (синтез соединения 2e)

Константа скорости реакции составила $(0,88 \pm 0,04) \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

Таблица 23 – Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2e при 10 °С ($A_0=1,033$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	28	0,951	0,08271
2	59	0,950	0,08376
3	99	0,914	0,12239
4	130	0,872	0,16943
5	189	0,832	0,21639
6	249	0,754	0,31483
7	368	0,660	0,44798
8	497	0,577	0,58238
9	600	0,491	0,74378
10	732	0,464	0,80034

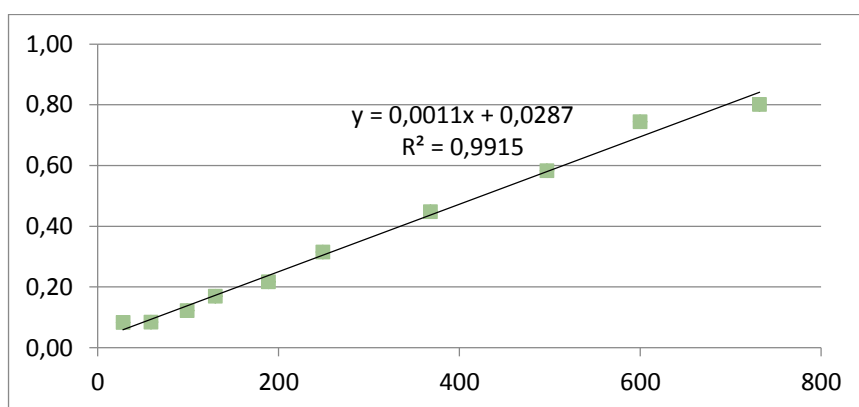


Рисунок 37 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 10 °С (синтез соединения 2e)

Константа скорости реакции составила $(1,11 \pm 0,10) \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$.

Таблица 24 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2e при 20 °С ($A_0=1,033$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	31	0,970	0,06293
2	60	0,955	0,07851
3	102	0,877	0,16372
4	178	0,777	0,28478
5	245	0,705	0,38202
6	320	0,643	0,47408

Продолжение таблицы 24

7	435	0,536	0,65609
8	601	0,448	0,83543
9	730	0,387	0,98180

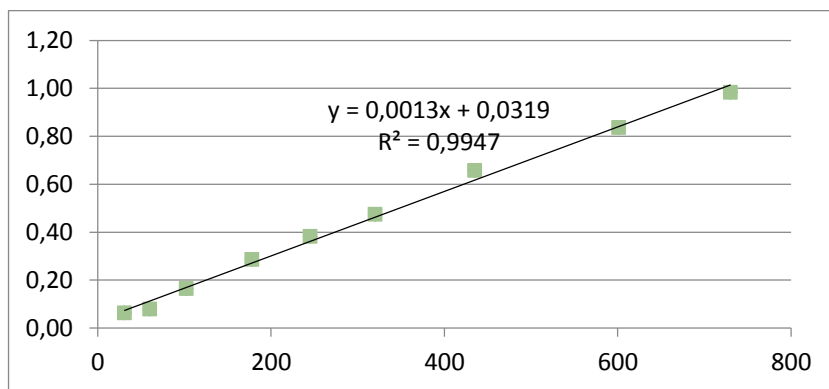


Рисунок 38 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 20 °C (синтез соединения 2e)

Константа скорости реакции составила $(1,34 \pm 0,10) \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$.

Таблица 25 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2e при 30 °C ($A_0=1,033$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	26	1,024	0,00875
2	62	0,935	0,09968
3	105	0,880	0,16030
4	123	0,816	0,23581
5	200	0,748	0,32282
6	238	0,708	0,37778
7	277	0,661	0,44647
8	321	0,618	0,51373
9	432	0,548	0,63395
10	589	0,454	0,82213

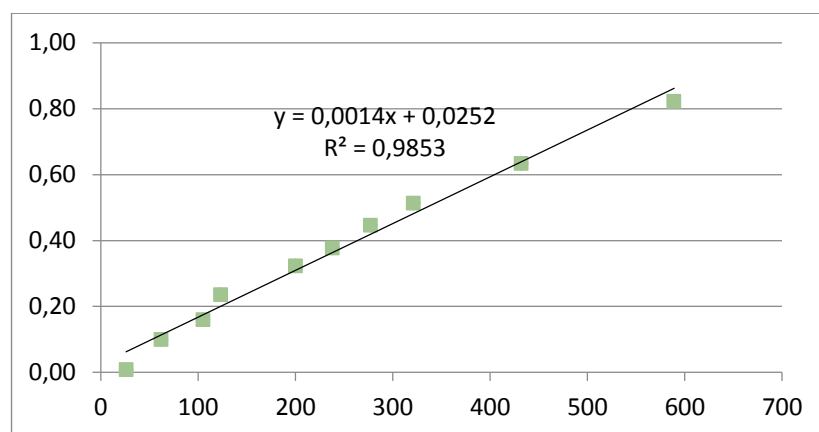


Рисунок 39 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 30 °С (синтез соединения 2e)

Константа скорости реакции составила $(1,42 \pm 0,17) \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$.

Таблица 26 - Результаты спектрофотометрического исследования синтеза 2e при 40 °С ($A_0=1,033$)

№	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$
1	30	0,968	0,06499
2	64	0,908	0,12898
3	101	0,842	0,20444
4	173	0,722	0,35820
5	243	0,634	0,48817
6	314	0,568	0,59810
7	367	0,530	0,66735
8	427	0,488	0,74991
9	540	0,428	0,88110

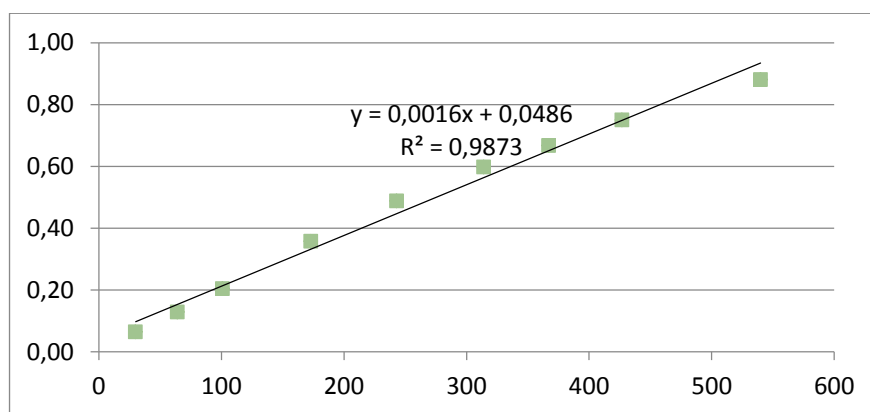


Рисунок 40 - График зависимости $\ln(A_0/A)$ от времени (в сек) при 40 °C (синтез соединения 2e)

Константа скорости реакции составила $(1,64 \pm 0,19) \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

В таблице 27 приведены значения констант скорости для всех изученных в работе соединений для всех рассмотренных температур.

Как видно, из результатов проведенного исследования, 2,3-присоединение морфолина к диарилпентенинонам происходит быстро.

Таблица 27 - Сводная таблица значений констант скоростей 2,3-присоединения морфолина к кетонам 1a-1e

t, °C	$k \cdot 10^3, \text{ c}^{-1}$				
	1a	1b	1c	1d	1e
0	2,92±0,16	1,93±0,09	5,54±0,98	2,71±0,45	0,88±0,04
10	3,85±0,08	2,12±0,18	6,85±0,78	3,75±0,46	1,11±0,10
20	4,06±0,34	2,59±0,17	7,24±0,24	4,08±0,60	1,34±0,10
30	4,71±0,66	2,76±0,27	7,45±0,14	4,96±0,64	1,42±0,17
40	5,23±0,37	3,22±0,51	8,22±0,80	5,21±0,10	1,64±0,19

3.3 Общие рекомендации при составлении технологической схемы синтеза продуктов 2,3-присоединения морфолина к 2,4,1-енинонам

Значения констант скорости этой реакции в 1000 раз выше значений констант скоростей реакций 4,5-присоединения, полученных ранее.

Влияние температуры отражается классически – константа растет с ростом температуры, эта зависимость практически прямо пропорциональна.

Влияние заместителей также согласуется со всеми представлениями классической органической химии. Электроноакцепторные группы, введенные в бензольное кольцо со стороны кетогруппы, увеличивают скорость реакции, электронодонорные – уменьшают.

Таким образом, при составлении и разработке технологических схем по синтезу продуктов присоединения циклических аминов к винилацетиленовым кетонам надо учитывать тот факт, что продукты 2,3-присоединения образуются при больших скоростях, практически мгновенно даже при низкой температуре, скорость образования продуктов 4,5-присоединения в 1000 раз ниже. Реакция требует высоких температур и длительного времени (более 6 часов).

Кроме того, следует помнить, что продукты 2,3-присоединения при высоких температурах распадаются на исходные соединения. Это надо учитывать при составлении технологической схемы в блоке отделения готового продукта. В случае продуктов 2,3-присоединения следует сначала отделять кристаллы на фильтре, а потом высушивать. Удаление растворителя (метанол или этанол с диоксаном) в сушильном шкафу без предварительной фильтрации будет требовать высоких температур, приводящих к разложению продукта.

3.4 Расчет колонны для лабораторной очистки морфолина

В случае синтеза прекурсоров БАВ, являющихся продуктами присоединения морфолина, последний будет требовать дополнительной очистки. В работе была рассчитана ректификационная колонна для очистки технических сортов морфолина для лабораторного синтеза.

Морфолин может содержать в качестве примесей этилендиамин, монометиловый эфир этиленгликоля и воду.

Для очистки его сушат над серноокислым кальцием, после чего с осторожностью дробно перегоняют. Рекомендуют также перегонку или высушивание над металлическим натрием, либо высушивание над гидроксидом калия (КОН), перегонкой, выдерживанием над металлическим натрием и повторной перегонкой [37].

Химически чистый морфолин содержит основного вещества не менее 99,5% и воды 0,3%. Однако, в техническом морфолине, а также при хранении процент воды становится больше. Так же возможна регенерация морфолина из реакционной среды.

Диаметр колонны отгонки морфолина можно определить по формуле:

$$D = \sqrt{\frac{4 \cdot V_c}{\pi \cdot \vartheta}},$$

где V_c – объемный расход потока морфолина в колонну, м³/с;

ϑ – скорость паров морфолина, м/с.

Оптимальная скорость паров в колонне, работающей в условиях атмосферного давления, считается скоростью 0,3-0,44 м/с [38]. Примем скорость паров, равной 0,3 м/с.

При расходе морфолина на очистку, равного 0,001 м³/с, диаметр колонны будет равен:

$$D = \sqrt{\frac{4 \cdot 0,001}{3,14 \cdot 0,3}} = 0,065 \text{ м} = 6,5 \text{ см}$$

Высота тарельчатой части колонны рассчитывается по формуле:

$$H_T = h(N - 1),$$

где h – расстояние между тарелками;

N – число действительных тарелок.

$$N = -\frac{\ln(C_1/C_2)}{\ln(E + 1)}$$

где E – доля отгона (принимается 99,8%);

C_1 – концентрация легких примесей в исходном морфолине;

C_2 – концентрация примесей в продукте очистки [39].

Плотность морфолина составляет 1,007 г/см³, воды – 1 г/см³. Примем, что 1 л технического морфолина по массе равен 1 кг. Тогда, при содержании в исходном потоке 95 % морфолина и 5 % примесей получаем:

$$N = -\frac{\ln\left(\frac{5}{0,05}\right)}{\ln(0,998 + 1)} = 7$$

Число действительных тарелок:

$$N = \frac{n}{\eta}$$

КПД колпачковых и ситчатых тарелок составляет от 0,5 до 0,7.

Принимаем $\eta = 0,6$. Тогда действительное число тарелок:

$$N = \frac{7}{0,6} = 12 \text{ шт.}$$

Принимаем число тарелок в колонне с запасом $n=13$.

Расстояние между тарелками принимаем равным 0,042 м [40]. Тогда:

$$H_T = 0,042 \cdot (12 - 1) = 0,462 \text{ м}$$

Высота колонны:

$$H_{\text{колонны}} = H_T + h_1 + h_2$$

Рекомендуется принимать:

$h_1 = 0,005$ м – высота сепарационного пространства.

Геометрические размеры нижней отстойной зоны рассчитываются из условия обеспечения пребывания в ней среды в течение 10 мин. Тогда:

$$h_2 = \frac{V}{6 \cdot F},$$

где F – площадь поперечного сечения колонны, м^2 .

$$h_2 = \frac{0,001}{6 \cdot 0,033^2} = 0,153 \text{ м}$$

Высота колонны:

$$H_T = 0,462 + 0,075 + 0,153 = 0,69 \text{ м} = 69 \text{ см}$$

Принципиальная схема колонны с указанием потоков приведена ниже (рисунок 41).

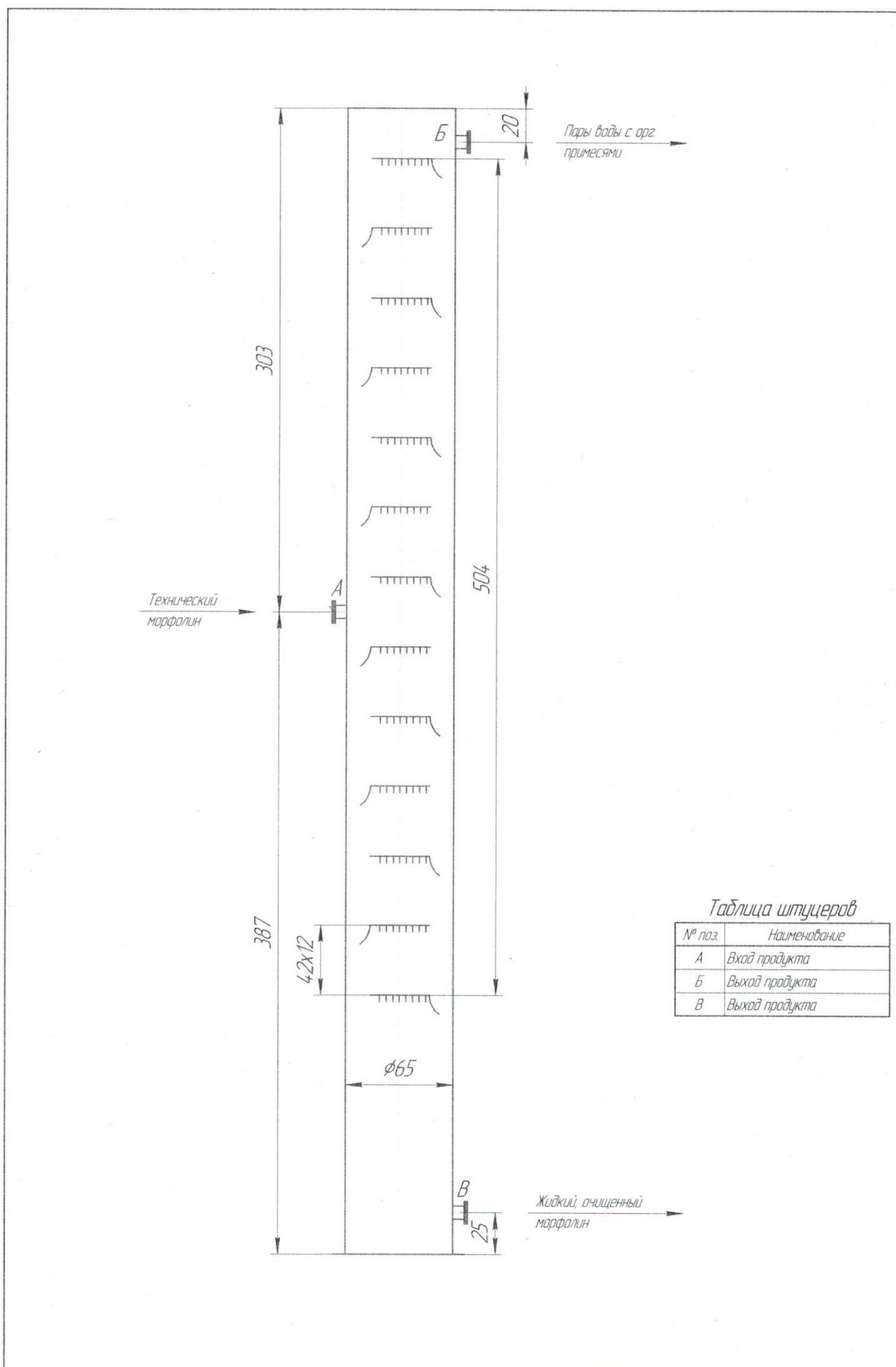


Таблица штуцеров

№ поз.	Наименование
А	Вход продукта
Б	Выход продукта
В	Выход продукта

Рисунок 41 - Принципиальная схема колонны очистки технического морфолина с указанием потоков

Вывод: в данном разделе были предоставлены результаты хроматографического и кинетического исследования, общие рекомендации при составлении технологической схемы синтеза продуктов 2,3 – присоединения морфолина к 2, 4, 1 – енинонам, расчёт колонны для лабораторной очистки морфолина и принципиальная схема колонны с указанием потоков.

Заключение

1. В работе проведен литературный обзор по особенностям реакции присоединения аминов к винилацетиленовым кетонам, использованию методов хроматографии и спектрофотометрии в контроле органических реакций.

2. Хроматографическим методом подтвержден факт и порядок образования и накопления в реакционной среде продуктов 2,3- и 4,5-присоединения морфолина к 2,4,1-енинонам.

3. Разработана методика спектрофотометрического контроля при исследовании кинетики 2,3-присоединения морфолина.

4. Определены константы скорости реакции присоединения морфолина к некоторым диарилпентенинонам. Константы определены при температурах 0, 10, 20, 30 и 40°C. С повышением температуры скорость реакции присоединения закономерно увеличивается.

5. Установлено, что электроноакцепторные заместители со стороны кетогруппы увеличивают скорость реакции, электронодонорные – уменьшают.

6. Даны рекомендации по составлению технологических схем синтеза продуктов присоединения морфолина к 2,4,1-енинонам с точки зрения кинетики процесса.

7. Рассчитаны размеры колонны очистки технического морфолина для лабораторного синтеза прекурсоров БАВ.

Список используемой литературы

1. Голованов А.А. Синтез 5-амино-1,5-диприльпента-2,4-диен-1-онов / А.А. Голованов, И.С. Один, А.В. Вологжанина, В.В. Бекин, А.Е. Небритова // Журнал органической химии. – 2014. – Т.50, № 7. – С. 963.
2. Бондарев Г. Н., Петрова А. А. ЖОрХ. 1968, 4, 32.
3. Ботвинник Е. В., Бландова Н., Кузнецов М. А. ЖОрХ. 2001, 37, 446.
4. Шустрова Т.А., Беляев Н.Н., Станничук М.Д. ЖОрХ. 1988, 58, 374.
5. Browden K., Braude E.A., Jones E.R.H. J. Chem. Soc. 1946, 45.
6. Guvingny T. Normaut A. Bull. Soc. Chim. Fr. 1960, 515.
7. Утехина Н.В. Дис...канд. хим. наук. Тольятти, 1987.
8. Ботвинник Е. В., Бландов А. Н., Кузнецов М. А. ЖОрХ. 2001, 37, 446.
9. Вийе Г.Г. Химия ацетиленовых соединений. М.: Химия. 1973, 96.
10. Немировский В.Д., Челпанова Л.Ф., Петров А.А. ЖОрХ. 1961, 21, 2552.
11. Golovanov A.A. Nucleophilic Sulfanylation of 1,5-Disubstituted Pent-2-en-4-yn-1-ones / A. A. Golovanova, D. M. Guseva, A. V. Vologzhaninab, V. V. Bekina, V. S. Pisarevaa // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2014. – №1. – P. 13-20.
12. Saulnier S. A controlled tandem transformation of conjugated enynones with arenes under superelectrophilic activation leading to aryl-substituted dienones and indenones / S. Saulnier, A. A. Golovanov, A.V. Vasilyev // Royal Society of Chemistry. – 2016. – №10. – P. 1-16.
13. Samjhana Pradhan, Megh Raj pokhrel, “Spectrophotometric determination of phosphate in in sugarcane juice, fertilizer ,detergent and water samples by molybdenum blue method”, Scientific world,vol.11,July 2013.
14. Whitaker,Granum, “An absolute method for protein determination based on difference in absorbance at 235 and 280 nm”, Analyt.Biochem.,1980.

15. Марченко З. Фотометрическое определение элементов / пер. Матвеевой И.В., Немодрука А.А. / под ред. Золотова Ю.А. М.: Мир, 1971. 501 с.
16. Новикова Ю.Н. Современные методы химического и спектрального анализа материалов. М.: Metallurgia, 1967. С. 295.
17. Подчайнова В.Н., Симонова Л.Н. Аналитическая химия меди. М.: Наука, 1970. 282 с.
18. Mottola HA. Kinetic aspects of analytical chemistry. New York: John Wiley & Sons 1988.
19. Mark HB, Rechnitz GA. Kinetics in analytical chemistry. New York: John Wiley & Sons 1968.
20. Martinović A, Kukoč-Modun L, Radić N. Kinetic spectrophotometric determination of thiols and ascorbic acid. Analytical Letters. 2007;40(4):805-815.
21. Taha EA, Hassan NY, Abdel Aal F, Abdel Fattah LES. Kinetic spectrophotometric determination of acetylcysteine and carbocysteine in bulk powder and in drug formulations. ScienceAsia. 2008;34(1):107-113.
22. Kukoc-Modun L, Radic N. Kinetic Spectrophotometric Determination of *N*-acetyl-Lcysteine Based on a Coupled Redox-Complexation Reaction. Analytical Sciences. 2010;26(4):491-495.
23. Kukoc-Modun L, Radić N. Novel kinetic spectrophotometric method for determination of tiopronin [N-(2-mercaptopropionyl)-glycine]. Croatica Chemica Acta. 2010;83(2):189- 195.
24. Teshima N, Katsumata H, Kurihara M, Sakai T, Kawashima T. Flow-injection determination of copper(II) based on its catalysis on the redox reaction of cysteine with iron(III) in the presence of 1,10- phenanthroline. Talanta. 1999;50(1):41-47.
25. Шатц В. Д., Сахартова О. В. Высокоэффективная жидкостная хроматография: Основы теории. Методология. Применение в лекарственной химии. – Рига : Зинатне, 1988. – 390 с.

26. Энгельгард Х. Жидкостная хроматография при высоких давлениях. – М. : Мир, 1980. – 245 с.
27. D.N. Heiger, “High Performance Capillary Electrophoresis–An Introduction”, Agilent Primer, 2000.
28. Thermo Scientific Product Spotlight SP71195: Best in UHPLC Column Thermostatting to Fit All Needs. 2014. [Online] <http://www.thermoscientific.com/content/dam/tfs/ATG/CMD/cmd-documents/bro/bro/chrom/lc/sys/SP-71195-Vanquish-Column-Thermostatting-SP71195-EN.pdf> (accessed Jan 27, 2015).
29. Thermo Scientific Poster Note PN71314: Thermostatting in UHPLC: Forced Air Mode, Still Air Mode, and Method Transfer. Germering, Germany, 2014. <http://www.thermoscientific.com/content/dam/tfs/ATG/CMD/cmd-documents/sci-res/posters/chrom/lc/sys/PN-71314-ISC2014-UHPLC-Thermostatting-PN71314-EN.pdf> (accessed Jan 27, 2015).
30. Dolan, J. Separation Science. HPLC Solutions #53: Temperature and Retention. [Online] <https://owl.english.purdue.edu/owl/resource/747/08/> (accessed Jan 27, 2015).
31. Michael Heidorn. The Role of Temperature and Column Thermostatting in Liquid Chromatography. [Online] <http://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/WP-71499-LC-Temperature-Column-Thermostatting-WP71499-EN.pdf> (дата обращения: 10.01.2020).
32. HPLC for Food Analysis / Agilent Technologies. [Online] https://www.krackeler.com/pdf/Agilent_HPLC_for_Food_Analysis.pdf (дата обращения: 10.01.2020).
33. A.G. Huesgen, R. Schuster, “Sensitive analysis of synthetic colors using HPLC and diode-array detection at 190–950 nm”, Agilent Application Note 5964-3559E, 1995.

34. "A new approach to lower limits of detection and easy spectral analysis", Agilent Primer 5968-9346E, 2000.
35. D. A. Foley, J. W. Brent Online NMR and HPLC as a Reaction Monitoring Platform for Pharmaceutical Process Development // Anal. Chem. 2013, 85, 19, 8928-8932.
36. Бекин В.В. Нуклеофильное присоединение гетероциклических аминов к сопряженным ениновым кетонам / В. В. Бекин, А. А. Голованов, О.Б. Григорьева, И.С. Один, В.С. Писарева, А.Ю. Чертов // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51, № 12. – С. 1723.
37. Perrin D. D.; Armarego W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals, 3rd ed.; Pergamon: Oxford, 1988; p 233.
38. <https://www.chem21.info/page/095202088010164197059150245237145100252126099090/> (дата обращения: 22.03.2020).
39. Елизаров В.В., Елизаров Д.В., Мерзляков С.А. Определение действительных ступеней разделения по степени извлечения низкокипящего компонента / Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – С. 185-189.
40. <https://portal.tpu.ru/SHARED/u/USOLCEVA/academic/Tab5/Rectification.pdf> (дата обращения: 22.03.2020).