

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

Институт Химии и Энергетики

(наименование института полностью)

Центр медицинской химии

(наименование)

04.03.01 Химия

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Медицинская и фармацевтическая химия

(направленность (профиль)/специализация)

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)**

на тему Определение констант равновесия реакции аминирования
винилацетиленовых кетонов

Студент

Л. А. Акбархонова

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

канд. хим. наук, О.Б. Григорьева

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

Тольятти 2021

Аннотация

Объектом исследования в представленной работе является определение констант равновесия реакции аминирования винилацетиленовых кетонов.

Выпускная квалификационная работа состоит из 82 страниц, содержит 12 таблиц, 20 рисунков, 13 схем, приложение на 23 страницах. Список литературы включает в себя 49 источников.

Целью выпускной квалификационной работы является определение константы равновесия реакции 2,3-присоединения морфолина к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам.

В литературном обзоре подробно рассказывается об особенностях строения винилацетиленовых кетонов, известных методах получения и химических свойствах, примеры реакций аминирования с их участием, описаны различные факторы, влияющие на кинетику реакций, а также способы ее изучения.

В экспериментальной части приведены способы исследования кинетики с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В результатах и обсуждениях приведены количественные соотношения продуктов винилацетиленового кетона при различных температурах и показано влияние температуры на скорость всех протекающих процессов.

Abstract

The topic of the given graduation work is «Determination of the equilibrium constants amination reaction of vinyl acetylene ketones». This graduation work is about methods of studying the kinetics and the impact of the structure of substances and temperature for the reaction rate.

The diploma project consists of an introduction, 3 chapters, a conclusion, an explanatory note on 58 pages, including 25 figures, 12 tables, 13 diagrams, 2 appendices, a list of 49 references, including 18 foreign sources.

The aim of the senior thesis is to investigate the kinetics of 2,3-addition of cyclic amines to 2,4,1-eninones and to evaluate the influence of the nature of substituents in ketones, as well as temperature on the reaction rate and equilibrium.

The object of the study is different derivatives of vinyl acetylene ketones.

The subject of the study is kinetics reactions.

The literature review describes in detail the structure, nature, chemical properties of vinyl acetylene ketones, and modern ways of its synthesis. Also much attention is given to various methods of studying kinetics of the reactions and factors affecting the kinetics.

In the special part we study the role of of the time, temperature and nature of the solvent on reactions using high pressure liquid chromatography (HPLC). We calculated the constants rate of the reaction of the addition of morpholine to diphenylpentdienones (substituted vinyl acetylene ketone).

The constants are determined at temperatures of 0, 10, 20, 30, and 40 ° C.

The results show clearly that increasing of temperature increases reaction rate.

Содержание

Введение	7
1 Литературный обзор	8
1.1 Кинетика реакций.....	8
1.1.1 Факторы, влияющие на кинетику реакции.....	9
1.1.2 Влияние растворителя	9
1.1.3 Влияние структуры	10
1.1.4 Влияние ассоциации реагентов.....	12
1.1.5 Способы изучения кинетики реакций.....	13
1.1.6 ИК-спектроскопия	14
1.1.7 ЯМР-спектроскопия	15
1.1.8 Спектроскопия в видимой и УФ областях	17
1.1.9 ЭПР-спектроскопия.....	18
1.1.10 Хроматография	19
1.3 Способы получения ВАК.....	23
1.4 Реакции аминирования.....	27
2 Результаты исследования и их обсуждения.....	32
2.1. Методика синтеза 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он с.....	34
морфолином.....	34
2.2. Результаты исследования реакции получения 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она	39

2.3. Результаты исследования реакции получения 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он	44
2.4 Расчеты константа равновесия	50
3 Практическая часть	51
3.1 Реагенты и оборудование.....	51
3.2 Хроматографический метод.....	51
3.3 Методика выполнение исследования реакции	52
Заключение	53
Приложение А Результаты исследования по схемам 1-5.....	61
Приложение Б Результаты степень частоты веществ	83

Перечень сокращений

BTMSA	<i>бис</i> (триметилсилил)ацетилен
DME	Диметоксиэтан
DMF	Диметилформамид
PGE	фенилглицидиловый эфир
RIVA	Ривароксабан
TEMPO	(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
BAK	винилацетиленовые кетоны
ВУ	время удерживания
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ГЖХ	газожидкостная хроматография
ГЦС	гетероциклические соединения
МП	магнитное поле
НК	неводный компонент
PBB	реакции выделения водорода
ТСХ	тонкослойная хроматография
ЭПР	электронный парамагнитный резонанс
ЭСП	электронная спектроскопия
ЯМР	ядерно-магнитный резонанс

Введение

Винилацетиленовые кетоны (ВАК) – это полифункциональные химические соединения, которые представляют собой ценность для органического синтеза. В настоящее время осуществляется активное изучение свойств ВАК [1-2], так как производные многих из них обладают высокой биологической активностью и являются скаффолдами для соединений, которые проявляют противораковую активность, лечат сердечно-сосудистые расстройства, аутоиммунные заболевания, воспаления [3]. Некоторые β -аминовинилкетоны способны проявлять биологическую активность, в частности противовирусную и антимикробную [4, 5].

На сегодняшний день кинетические методы все чаще применяются в химии, технике, биологии, медицине. Они дают возможность получить более широкий спектр знаний о механизме реакции, ее стадиях, промежуточных продуктах и комплексах, влиянии катализаторов, растворителей, строения соединений, а также дают возможность определить скорость реакции, ее порядок и энергию активации [6].

Разработка и оптимизация реакции аминирования ВАК является важной задачей для получения новых биологически активных соединений. Известно, что на закономерности протекания реакции существенное влияние оказывает как структура исходных субстратов, так и условия проведения реакции. В связи с этим, получение знаний о закономерностях протекания реакции аминирования требует систематизированных исследований [7].

1 Литературный обзор

1.1 Кинетика реакций

Кинетика химических реакций-это наука о скоростях и механизмах химических превращений, позволяющая с помощью различных физико-химических методов установить механизм сложных химических процессов. Современная химическая кинетика позволяет не только определить все стадии основного направления химической реакции, в том числе и побочные, но и установить константы скорости элементарных реакций, обнаружить промежуточные нестабильные продукты реакций и комплексы, изучить структуру и свойства последних. В настоящее время для изучения кинетики реакций используется множество различных методов: ЭПР, ЯМР, ИК – и УФ-спектроскопия, спектрополяриметрия, а также хроматографические методы- ВЭЖХ и ГЛК.Изучение кинетики химических реакций включает в себя следующие этапы:

- 1) идентификацию исходных, конечных и промежуточных продуктов;
- 2) изучение элементарных стадий химического процесса;
- 3) доказательство образования промежуточных комплексов между компонентами реакционной системы;
- 4) получение кинетических зависимостей, математической модели и определение скорости химической реакции;
- 5) установление порядка реакции и констант скоростей элементарных реакций и брутто процесса;
- 6) вычисление энергии активации химического процесса [6].

1.1.1 Факторы, влияющие на кинетику реакции

На химическую кинетику как органических, так и неорганических реакций могут влиять различные факторы: концентрации исходных продуктов, природа растворителя [8], структура веществ, электронные эффекты [9], температура [10], ассоциация молекул [11], сольватационные эффекты, надмолекулярная структура [12] и многое другое. Ниже будут рассмотрены некоторые примеры.

1.1.2 Влияние растворителя

Изучение влияния природы индивидуального растворителя или их смесей на кинетику и механизм реакций представляет собой обширную научную задачу. Роль растворителя как среды и как реагента не может быть однозначно обнаружена без замены его природы в единых процессах.

Замена одного растворителя другим, при прочих равных условиях, таких как природа компонентов, концентрация, ионная сила, диссоциация или ассоциация растворенных веществ, как правило, позволяет оценить только изменение интегральных характеристик процесса, но не понять детальную причину явления.

Еще сложнее объяснить ситуацию, когда несколько характерных параметров процесса одинаковы в разных растворителях, но в их смесях они принципиально различны. Вместе с изменением состава смешанного растворителя меняется доля поверхности, занимаемая молекулами различной природы, энергия поверхностной сольватации, поведение диссоциирующих и ассоциирующих компонентов, их объемная сольватация, сольватная форма электрохимически активных и инертных частиц [13, 14].

В статье [15] авторы изучали влияние природы растворителя на кинетику реакции выделения водорода.

Влияние растворителя на кинетику реакций также изучали авторы в статье [16]. Здесь рассматривалось влияние водно-органического растворителя

в реакции *N*-ацилирования α -аминокислот 4-нитрофениловым эфиром 4-нитробензойной кислоты. Применение подобных растворителей обеспечивает гомогенное протекание рассматриваемых реакций. В этой статье доказано, что при увеличении процентного содержания воды в органическом растворителе в данной реакции, константы скоростей растут. Такое соотношение бинарного растворителя способствует большей сольватации.

1.1.3 Влияние структуры

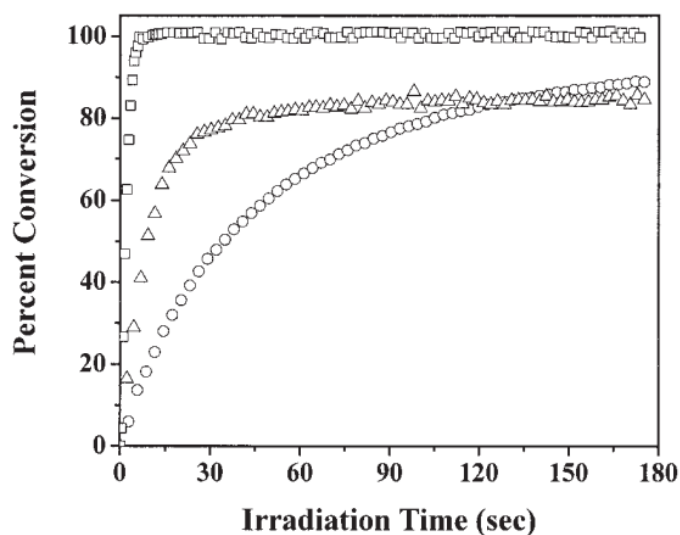
На скорость протекания реакции может влиять строение как реагентов, так и растворителей. Ниже приведены примеры таких влияний.

Интерес в исследованиях кинетики представляют воздействия структурных эффектов среды на кинетические параметры реакций. Такие исследования позволяют установить роль межмолекулярных взаимодействий реагент-растворитель на различных стадиях химического процесса, прогнозировать поведение реагентов в различных растворителях. Особая роль в таких взаимодействиях принадлежит гидрофобным эффектам, которые приводят к существенным изменениям структуры раствора уже при малых концентрациях неводного компонента (НК). Процессы гидрофобной гидратации реагирующих молекул и гидрофобной ассоциации их с молекулами НК и между собой являются причинами последовательных перестроек структуры раствора, происходящих по мере роста концентрации НК, и возникновения немонотонных зависимостей кинетических и активационных параметров многих реакций от состава растворителя [17].

Примером влияния структуры веществ на кинетику реакции является работа [18], где авторы изучали влияния конформационных и электронных факторов для ряда соединений.

Изменение структуры существенно влияет на скорость процесса реакции, но при этом характер реакции остается прежним.

Еще одним примером является исследование авторов работы [19], где рассматривалось влияние химической структуры на реакционную способность алкенов. Работа была выполнена с использованием ИК-спектроскопии в реальном времени. На рисунке 1 сравниваются превращения в зависимости от времени для терминальных и нетерминальных алкенов при реакции с этил-3-меркаптопропионатом. На рисунке показано, что скорость исчезновения 1-гексена на порядок выше, чем у 2-гексена, который имеет внутреннюю двойную связь. Двойная связь 1-гексена обеспечивает 100% конверсию менее чем за 10 секунд, тогда как *цис*- и *транс*-алкенам требуется приблизительно 100 и 200 секунд, соответственно, для достижения своих максимальных превращений, оба из которых составляют менее 100%.



(□) 1-гексен, (Δ) цис-2-гексен и (○) транс-2-гексен

Рисунок 1 - Конверсия алкенов в зависимости от времени

1.1.4 Влияние ассоциации реагентов

Межмолекулярные взаимодействия в жидкофазных системах, осуществляемые за счет донорно-акцепторных, водородных, ван-дер-ваальсовых и других нековалентных сил приводят к структурной организации среды на надмолекулярном уровне. В результате возникают упорядоченные супрамолекулярные образования – ассоциаты. Степень упорядоченности (ассоциации) молекул зависит от химической природы и строения молекул.

Способность молекул к ассоциации влияет на их реакционную способность, на это могут повлиять изменение структуры внешних электронных оболочек, взаиморасположение молекул, уменьшение концентрации молекул или реакционноспособных функциональных групп, уменьшение молекулярной подвижности. Выявление характера этого влияния организованной среды на способность ассоциированных соединений вступать в реакцию – одна из важных проблем химии.

Авторы работы [20] исследовали влияние ассоциации реагентов на кинетику жидкофазной химической реакции методом математического моделирования. Здесь математическое моделирование влияния ассоциации реагентов на константу скорости проводилось на примере простых кинетических схем. Принимали во внимание образование только димерной формы реагента, предполагая равновесие концентраций мономера и ассоциата. Авторы установили связь наблюдаемой константы скорости с константами скорости элементарных стадий реакции, константой равновесия между мономером и димером, концентрациями реагентов и растворителя. Показано, что эта связь имеет нелинейный характер и не зависит от кинетического закона реакции. Также было установлено, что температурная зависимость эффективной константы скорости описывается более сложной зависимостью, чем уравнение Аррениуса.

1.1.5 Способы изучения кинетики реакций

В настоящее время существует множество методов исследования кинетики химических реакций. Широкое применение нашли такие методы, как ЯМР и ЭПР. Данные методы, помимо строения вещества, дают возможность определять их концентрацию и скорость реакции, так как ширина резонансных линий определяется временем жизни спиновых состояний и соответственно скоростью их химических превращений.

Также развитие получили люминесцентные методы. Благодаря их чувствительности и селективности они дают возможность изучать свойства, кинетику и механизмы реакций возбужденных состояний молекул. Плюсом фотохимических способов является способность исследовать крайне быстрые реакции и короткоживущие промежуточные продукты [21].

Помимо указанных выше методов для исследования кинетики могут использоваться спектрофотометрия в УФ- и видимой областях, ИК-спектроскопия, газожидкостная хроматография, ВЭЖХ, а также метод математического моделирования [6, 21]. Некоторые способы применения указанных методов для изучения кинетики реакций будут описаны ниже.

1.1.6 ИК-спектроскопия

Инфракрасная (ИК) спектроскопия - это метод исследования веществ, основанный на колебаниях атомов молекулы. ИК-спектр обычно получают, пропуская инфракрасное излучение через образец и определяя, какая часть падающего излучения поглощается при определенной энергии. Энергия, при которой появляется любой пик в спектре поглощения, соответствует частоте колебания части молекулы образца [22].

Есть два варианта исследования кинетики реакций с помощью ИК-спектроскопии:

- 1) Метод отбора проб;
- 2) Измерение в момент протекания реакции.

Минусом первого варианта является его длительность и трудоемкость. Он подходит только для изучения реакций, которые протекают медленно, поскольку отбор пробы и измерения с промыванием и осушиванием кюветы занимает достаточно много времени. Для реакций, которые протекают с более быстрой скоростью, существует вариант отбора пробы с остановкой реакции путем резкого охлаждения, либо введения специального реактива.

Более удобно и практично проводить измерения прямо в кювете через определенные промежутки времени. Второй метод лишен недостатков первого и позволяет отслеживать весь ход реакции и промежуточные продукты даже если они нерастворимы. Если полосы поглощения, соответствующие продуктам реакции, не перекрываются другими полосами, то измерение можно проводить в максимуме вне зависимости от того, будет ли интенсивность увеличиваться в результате роста продуктов реакции, или же наоборот, исчезать в результате расхода реагирующих веществ.

Для упрощения анализа в кювету сравнения помещают смесь, в которой реакция уже остановилась. Таким образом, полосы реагентов будут направлены вниз, а продукты будут направлены вверх от нулевой линии [6, 23].

1.1.7 ЯМР-спектроскопия

ЯМР-спектроскопия – это метод исследования, основанный на явлении ядерного магнитного резонанса, то есть способности молекул поглощать электромагнитные излучения магнитными ядрами. Этот метод является одним из основных для количественного и качественного определения веществ. Он может применяться для идентификации веществ и сопутствующих примесей [24].

Спектроскопические инструменты особенно полезны, потому что, помимо скорости реакции, они могут предоставить химическую информацию на молекулярном уровне. ЯМР - один из наиболее информативных методов, способных обеспечить высокую степень структурной информации [25]. Аналогично ИК-спектрометрии, ЯМР может применяться для исследования как быстрых, так и медленно протекающих реакций. Для определения кинетики реакции с помощью ЯМР-спектроскопии необходимо проводить измерения концентрации реагентов и продуктов реакции с последующим расчетом констант скорости реакции на основе полученных аналитических данных [21].

При изучении быстрых процессов (например, перенос протона и электрона, обмен лигандов, образование водородных связей и так далее) есть возможность наблюдать за состоянием ядерных спинов в МП. Важное достоинство метода ЯМР состоит в возможности исследования реакций, которые не поддаются измерению или наблюдению в макроскопическом масштабе, например, реакции протонного обмена.

При изучении медленных процессов фиксируют изменение концентраций веществ по мере прохождения химических реакций. Минимальное время регистрации на приборах составляет около одной минуты, поэтому данный метод может использоваться только для исследований реакций, полупериод которых не превышает эту величину. Минусом метода является необходимость применения растворов с

концентрацией не меньше 5%, в связи с недостаточной чувствительностью приборов [6]. Низкая чувствительность и последующее длительное время измерения часто препятствуют получению данных ЯМР в реальном времени для химических реакций с участием небольших количеств материала. Простым и эффективным подходом к повышению чувствительности ЯМР к массе является использование соленоидных детекторов ЯМР с микрокатушкой. Было показано, что уменьшение диаметра спирали увеличивает ее чувствительность, что позволяет анализировать объемы пробы от мкл до мл [25].

Авторы работы [26] представили конфигурируемую платформу для синтетической химии, включающую встроенный настольный ЯМР, который способен отслеживать и контролировать органические реакции в режиме реального времени. Использование коллектора проточного реактора позволяет проводить химические превращения в условиях, недоступных для традиционных периодических процессов химии: например, при высоком давлении и температурах выше точки кипения растворителя, используя нанесенные реагенты и катализаторы. Авторы продемонстрировали потенциал платформы для исследования кинетики, а также для определения характеристик реакционной смеси в соответствующих условиях процесса.

1.1.8 Спектроскопия в видимой и УФ областях

Данные методы относятся к электронной спектроскопии, они применяются для определения спектров поглощения, пропускания или отражения в видимой или УФ-областях соответственно [27]. Для оптических спектров, в том числе и для ИК-спектрометрии, действует общий закон поглощения-излучения Бугера-Ламберта-Бера, который определяет уменьшение интенсивности света при прохождении его через раствор.

Исследование кинетики методом спектрофотометрии основано на том, что поглощение реагентов и продуктов реакции различается, что дает возможность отслеживать изменение концентрации с течением времени. Здесь, аналогично вышеописанным методам, разработаны пути исследования быстрых и медленных реакций. Для первых существуют спектрофотометры, скомбинированные с установкой остановленной струи, они позволяют изучать кинетику реакций от 1 до 10^{-3} секунд. Важным плюсом спектрофотометрии является ее чувствительность.

Полученные в процессе исследования аналитические данные в дальнейшем используются для построения калибровочных кривых и определения константы скорости реакций.

Кроме определения константы скорости реакций спектрофотометрический метод возможно применять для определения константы равновесия [6, 28].

1.1.9 ЭПР-спектроскопия

Явление электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) заключается в резонансном поглощении электромагнитного излучения в диапазоне радиочастот веществами, помещенными в постоянное магнитное поле, и обусловлено квантовыми переходами между энергетическими подуровнями, связанными с наличием магнитного момента у электронных систем. ЭПР используется для изучения парамагнитных центров и их окружения в веществе, благодаря этому методу можно идентифицировать парамагнитные частицы в любом агрегатном состоянии [29].

Преимуществами метода ЭПР для исследования кинетики являются его чувствительность, способность обнаруживать парамагнитные образования (атомы и радикалы, являющихся интермедиатами в химических реакциях), что дает основную информацию о механизме протекания реакции, а также «прозрачность» непарамагнитных частиц, что помогает при расшифровке спектра.

При изучении короткоживущих радикалов в жидкофазных и газофазных реакциях используется «струевой» метод. Суть его заключается в смешивании изучаемых веществ непосредственно перед резонатором в специальном смесителе, откуда они с высокой скоростью поступают в резонатор. Этот способ дает возможность изучать не только продукты, но и получить константы скорости отдельных элементарных стадий [21, 30].

1.1.10 Хроматография

Хроматография – это физико-химический метод разделения веществ, основанный на распределении компонентов между двумя фазами – подвижной и неподвижной. Неподвижной фазой обычно служит твердое вещество (сорбент) или пленка жидкости, нанесенная на твердое вещество. Подвижная фаза представляет собой жидкость или газ, протекающий через неподвижную фазу [31].

Аналогично ИК-спектроскопии, для исследования кинетики в газовой хроматографии применяются два метода: метод отбора проб и импульсный метод. В первом проведение реакций осуществляется вне хроматографа с последующим отбором проб и введением их в прибор. Он применяется для получения констант скоростей и их отношений. Во втором случае – хроматографическая колонка является одновременно и реактором, то есть реакция проходит вместе с процессом разделения веществ.

Хроматографические методы исследования обладают высокой чувствительностью, что позволяет проводить анализ с микроколичествами веществ, а также одновременно определять большое количество компонентов. Однако, количество вещества в смеси должно превышать порог чувствительности хроматографа. К тому же, метод отбора проб подходит для реакций, время полупревращения которых не ниже 10 минут, то есть он не подходит для изучения быстрых реакций. Также одним из важных минусов является то, что с помощью метода отбора проб можно получить информацию только об эффективных значениях констант скоростей, но не об элементарных стадиях процесса.

Для решения последней проблемы существует метод «конкурирующих реакций», в котором рассматриваются два вещества, необратимо реагирующих с третьим. Третьим веществом может быть высокоактивный промежуточный продукт, например, радикал. Зная начальные концентрации

реагентов, можно измерить их концентрации при любой глубине превращения и определить отношения констант скоростей элементарных реакций.

В импульсном методе, как упоминалось выше, реакция протекает в хроматографической колонке. Перед поступлением в колонку подаются необходимые вещества, скорость реакции определяется глубиной превращения компонента или его изменением ВУ.

При применении импульсного метода необходимо учитывать некоторые его особенности: так, при исследовании обратимых реакций, из-за различия скоростей движения реагентов и продуктов произойдет их разделение, что будет препятствовать протеканию обратной и, в том числе, побочных. В результате этого выход реакции может быть больше, чем выход при равновесном процессе. Однако, при грамотном подборе условий хроматографирования удастся хорошо согласовать кинетические параметры, полученные различными способами [21, 32].

1.2 Свойства винилацетиленовых кетонов

«Винилацетиленовые кетоны в своей структуре имеют как двойную связь, так и тройную между двумя атомами углерода, а также карбонильную группу. Такая структура молекулы способствует наличию нескольких реакционных центров, что делает данный класс соединений важным реагентом для получения различных производных. Известно, что структурными элементами многих биологически активных веществ являются активированные виниленовые и ацетиленовые связи. Естественно, при изучении таких высоконасыщенных карбонильных соединений, как ВАКи, наблюдалась биологическая активность. ВАК имеют плоское строение, обусловленное сопряжением неподелённой пары электронов атома кислорода в карбонильной группе и π -связей углеродов, которые находятся в sp^2 - и sp -гибридизациях при тройной и двойной связях соответственно» [1].

Всего существует четыре типа винилацетиленовых кетонов. ВАК, которые относят к типу линейно-сопряженных, могут иметь одну из структур, изображенных на рисунке 2.

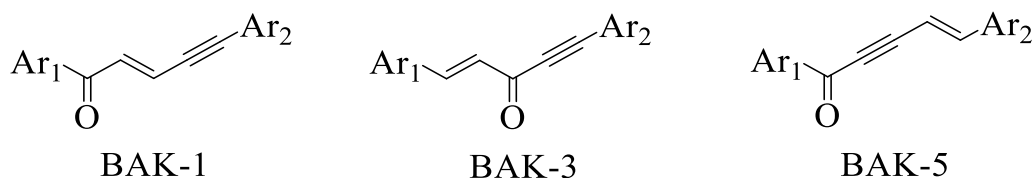
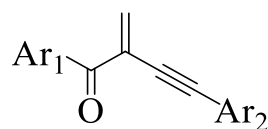


Рисунок 2 – Линейно-сопряженные ВАК

Винилацетиленовые кетоны, которые относят к типу кросс-сопряженных, имеют структуру, изображенную на рисунке 3 [1,33].



ВАК-4

Рисунок 3 – Кросс-сопряженные ВАК

«В пентаде линейно-сопряженных ВАК четвертый атом углерода имеет отрицательное значение локальной электрофильности, в виду этого он дезактивирован для нуклеофильной атаки. Высокое значение электрофильности имеют первый, третий и пятый атомы углерода. Второй же атом углерода обладает положительным показателем, но он в несколько раз меньше приведенных. Электронная плотность в пентаде распределена неравномерно, как показали полярографические исследования глобальной электрофильности по потенциалу первой полуволны. Такая скелетная часть является единой электрофильной системой, в которой разделение зарядов очень слабое» [34].

ВАК характеризуются нуклеофильными реакциями [35]. Направление реакции, а именно какой электрофильный центр будет вступать во взаимодействие зависит от растворителя [36] и химической природы [37] реагента. Полярность кратных связей в субстрате и заместители в ароматических кольцах не влияют на направление реакции.

«Диарилпентенины характеризуются двумя основными группами реакций, такими как: Ad_N -присоединение [34] и 1,3-биполярное циклоприсоединение [38]. На сегодняшний день известны следующие реакции Ad_N -присоединения нуклеофильных систем, таких как: бензилтиолы, ароматические и алифатические амины, тиофенолы. В подобных реакциях по двойной связи протекает процесс 2,3-присоединения, а по тройной связи 4,5-присоединение. В том числе в ходе данной реакции возможен процесс замыкания ениновой пентады в фурановый цикл или пирановый цикл.

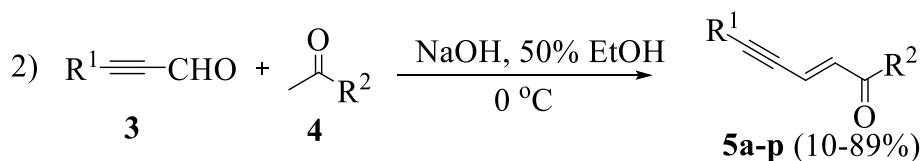
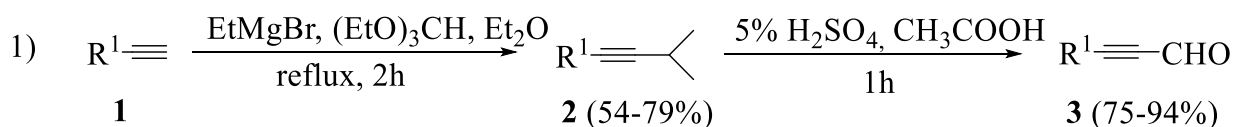
Присоединение аминов к ВАК является обратимым кинетически контролируемым процессом» [35].

1.3 Способы получения ВАК

Существует способ получения линейно-сопряженных ВАК с помощью взаимодействия 3-арилпропиналей с ацетофенонами. Данный способ описан авторами в работе [1]. Здесь был произведен синтез различных 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов **5**.

Исходные фенил-, 4-метилфенил и 4-бромфенилпроп-2-иноны **4a-b** были получены путем гидролиза пропиналя диацетата **2**, с получением ацетиленового кетона **3**. Вещество **2** в свою очередь было синтезировано по реакции взаимодействия арилацетилена **1** с этилмагнийбромидом и триэтилформиатом в диэтиловом эфире (схема 1). Конденсацию альдегидов **3** с метилкетонами **4** проводили при 0 ° С в водном этаноле, мольное соотношение **3** – **4** – NaOH (1:1:0.5). Во всех случаях реакция не останавливалась на стадии альдолизации и приводила к селективному образованию Е-изомеров **5a-p** с выходом 10–89%.

Схема 1

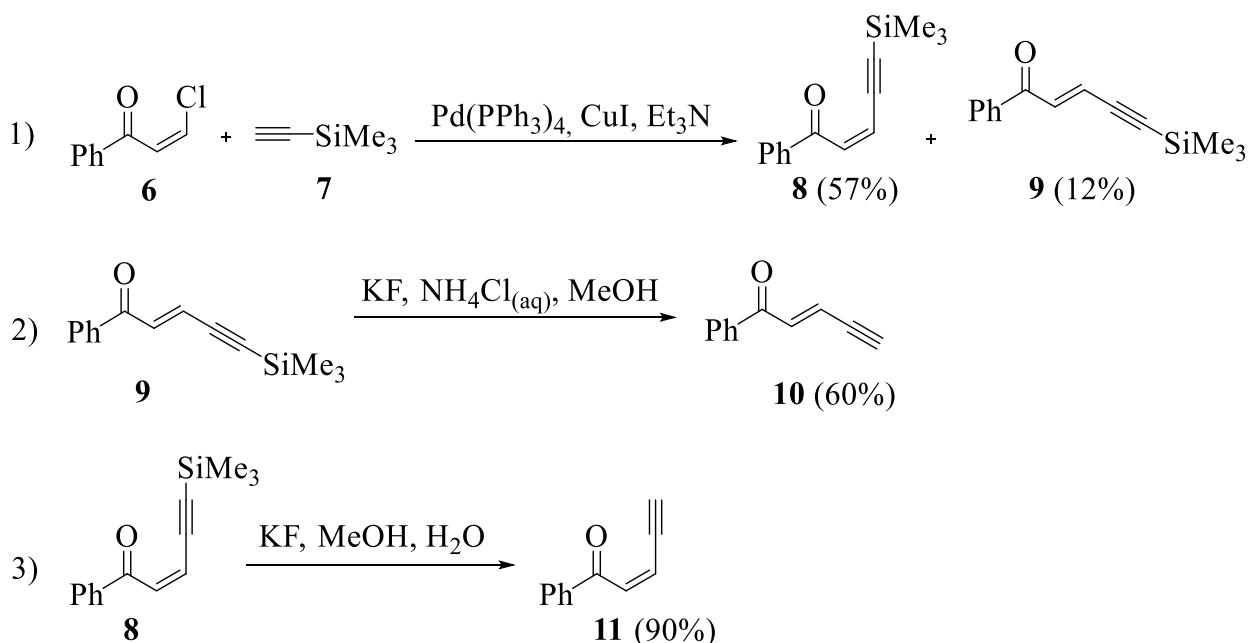


5a: R¹ = R² = Ph; **5b**: R¹ = Ph, R² = 4-MeC₆H₄; **5c**: R¹ = Ph, R² = 4-*i*-PrC₆H₄; **5d**: R¹ = Ph, R² = 4-MeOC₆H₄; **5e**: R¹ = Ph, R² = 4-EtOC₆H₄; **5f**: R¹ = Ph, R² = 3-ClC₆H₄; **5g**: R¹ = Ph, R² = 3-BrC₆H₄; **5h**: R¹ = Ph, R² = 4-BrC₆H₄; **5i**: R¹ = Ph, R² = 3-H₂NC₆H₄; **5j**: R¹ = Ph, R² = 2-furyl; **5k**: R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = Ph; **5l**: R¹ = R² = 4-MeC₆H₄; **5m**: R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = 4-ClC₆H₄; **5n**: R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = Ph; **5o**: R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = 4-BrC₆H₄; **5p**: R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = 4-furyl;

Авторы работы [39] продемонстрировали синтез 1-фенил-*цис*-2-пентен-4-ин-1-она **11** и 1-фенил-*транс*-2-пентен-4-ин-1-она **10**. Катализируемое палладием сочетание Сонагашира 3-хлор-*цис*-2-пропен-1-она **6** с триметилсилилацетиленом **7** дает 1-фенил-5-триметилсилил-*цис*-2-пентен-4-ин-1-он **8** и 1-фенил-5-триметилсилил-*транс*-2-пентен-4-ин-1-он **9**. Соединения **8** и **9** выделяли колоночной хроматографией с выходами 57% и 12% соответственно.

С **9** удаляют защитную группу с помощью KF в MeOH, и обрабатывают водным NH₄Cl, что в итоге дает **10** с выходом 60% в виде желтого твердого вещества. Соединение **11** было получено с выходом 90% путем снятия защитной группы с **8** с помощью KF в MeOH с последующим гашением водой (схема 2).

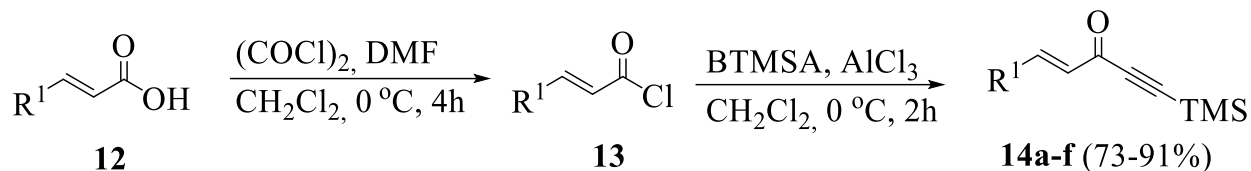
Схема 2



Авторы работы [40] продемонстрировали способ получения енинонов **14a-f**. Ацилхлориды **13** получали обработкой ненасыщенных кислот **12**

оксалилхлоридом. Затем, с помощью *бис*(триметилсилил)ацетилена получили кетоны **14a-f** с хорошими выходами (схема 3).

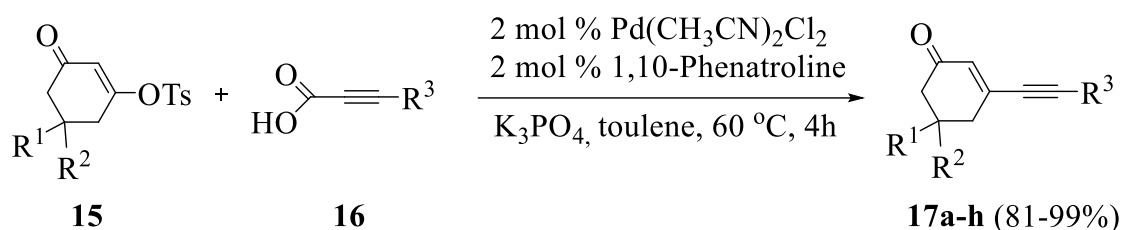
Схема 3



14a: R¹ = 4-NO₂C₆H₄; **14b:** R¹ = 4-ClC₆H₄; **14c:** R¹ = Ph; **14d:** R¹ = 4-MeC₆H₄; **14e:** R¹ = 4-MeOC₆H₄; **14f:** R¹ = furan-2-yl

В работе [41] описано катализируемое палладием декарбокслированное сочетание алкинилкарбоновых кислот и алкенилтозилатов для синтеза циклических енинонов. Данная реакция была разработана для синтеза 3-(1-алкинил)-2-циклогексен-1-онов **17**. Различные алкинилкарбоновые кислоты **16** вступали во взаимодействие с 3-оксоциклогексенилтозилатами **15** с получением соответствующих енинонов с выходами от хороших до превосходных (схема 4).

Схема 4

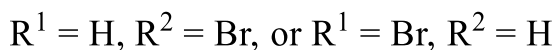
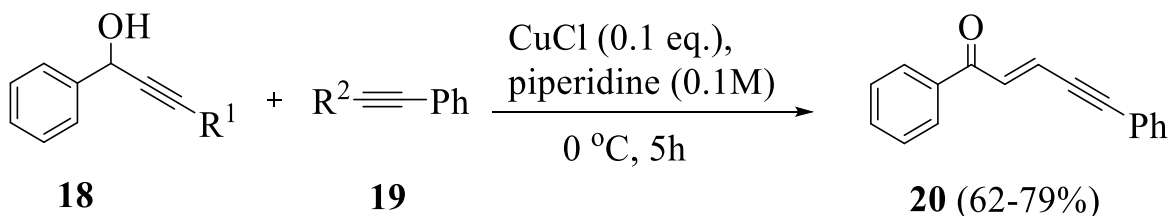


17a: R¹ = R² = H; R³ = Ph; **17b:** R¹ = R² = H; R³ = 2-MeC₆H₄; **17c:** R¹ = R² = H; R³ = 3-MeC₆H₄; **17d:** R¹ = R² = H; R³ = 4-MeOC₆H₄; **17e:** R¹ = R² = Me; R³ = Ph; **17f:** R¹ = R² = Me; R³ = 2-MeC₆H₄; **17g:** R¹ = R² = Me; R³ = 3-MeC₆H₄; **17h:** R¹ = R² = Me; R³ = 4-ClC₆H₄

Существует способ получения енинонов с помощью реакции Кадио-Ходкевича. Она представляет собой катализируемое CuCl перекрестное связывание между двумя концевыми алкинами: один с концевым водородом, а другой с концевым бромидом, с образованием несимметричного диинового звена [42]. Авторы работы [43] осуществили стереоселективный каскадный синтез транс-енинонов посредством реакции сочетания-изомеризации, основанной на реакции Кадио-Ходкевича (схема 5). Данный способ отличается о высокостереоселективностью, мягкими условиями реакции сочетания-изомеризации, а также толерантностью ко многим чувствительным функциональным группам.

Арилпропаргилловые спирты **18**, вступают в реакцию с замещенными алкинами **19** в присутствии хлорида меди (I) со 100% стереоселективностью с образованием соответствующих трансенинонов **20**. Выход реакций от хорошего до отличного.

Схема 5

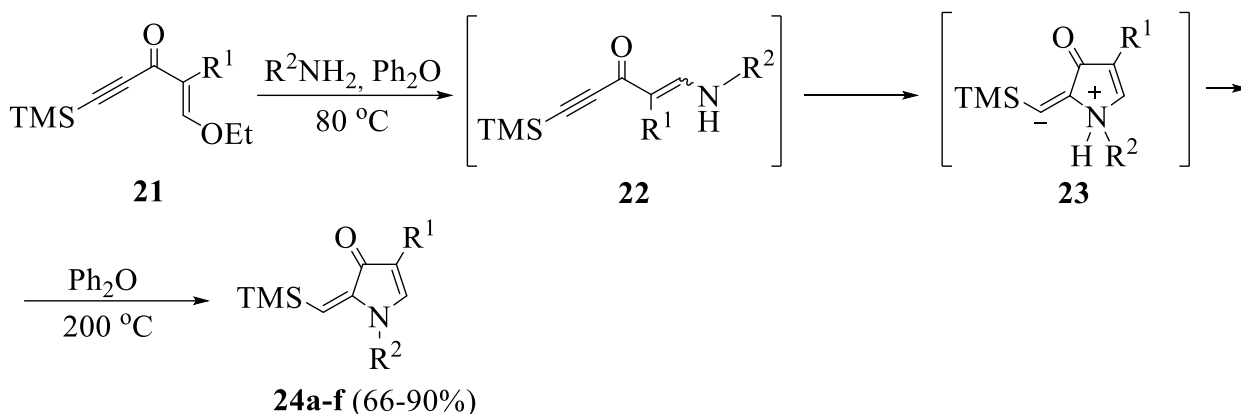


1.4 Реакции аминирования

Благодаря сильному электронно-акцепторному действию карбонильной группы на двойные и тройные связи, енионы обладают нуклеофильными свойствами. Из-за этого реакции нуклеофильного присоединения являются типичной реакцией енионов. Однако, из-за наличия нескольких реакционных центров, реакции могут протекать различными путями. Основными параметрами, определяющими региоселективность реакции, являются относительные положения двойных связей в сопряженной пентаде и природа заместителей у ее концевых атомов. Помимо структуры субстрата, значительную роль могут играть природа нуклеофила и условия реакции [44].

Ениновые кетоны, в которых тройная связь быстро примыкает к кетогруппе, чаще всего ведут себя аналогично α,β -ацетиленовым кетонам: они присоединяют N-нуклеофилы, прежде всего, по β -атому углерода тройной связи [45]. Данный факт применяется при получении азотсодержащих гетероциклов [44].

Авторы работы [46] продемонстрировали применение пентады ениона в синтезе азотсодержащих ГЦС. Реакция 2-арил-1-этокси-5-(триметилсилил)пент-1-ен-4-ин-3-онов **21** с первичными аминами в дифениловом эфире дает аминокетоны **22**, которые при дальнейшем нагревании до 200 °С образуют анионы **23** и превращаются в пирролоны **24a-f** (схема 6).



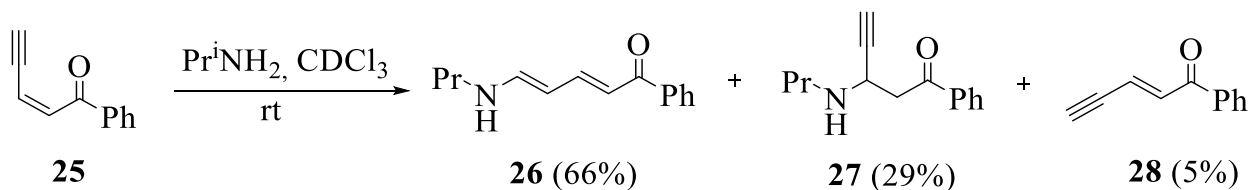
24a: $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4$; **24b:** $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{Ph}$; **24c:** $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$; **24d:** $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = 4\text{-COOMeC}_6\text{H}_4$; **24e:** $\text{R}^1 = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{Ph}$; **24f:** $\text{R}^1 = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4$;

Нуклеофильное присоединение к линейно связанным кетонам **25** может быть направлено либо на двойную связь (2,3-присоединение), либо на тройную связь (4,5-присоединение). В последнем случае при присоединении образуются 1,3-диены. Реакция может сопровождаться замыканием энинон-пентады в цикле фурана или пирана.

Присоединение аминов по двойной связи в 1,5-диарилпен-2-ен-4-ин-1-онах является обратимым кинетически контролируемым процессом, в отличие от присоединения по тройной связи. Оно характеризуется как необратимый термодинамически контролируемый процесс. Влияние на региоселективность реакции оказывают заместители в реагенте. Если в реакции будет отсутствовать резонансная стабилизация иона реагента, то равновесие будет сдвигаться вправо. Если же в реакцию вводят замещенный амин, который будет находиться в равновесии с кетоамином, то ион реагента будет медленно присоединяться по тройной связи, при этом будет образовываться смесь продуктов *E,E*- и *Z,Z*-изомеров. К примеру (*Z*)-1-фенилмент-2-ен-4-ин-1-он **25** взаимодействует с 2-аминопропаном в CDCl_3 в условиях комнатной температуры по двум сторонам кратных связей углеродных связей, будут образовываться аддукты **26** и **27**. Так же в реакционной смеси обнаруживают

продукт изомеризаций исходного кетона **28**. Это обстоятельство доказывает обратимость процесса (схема 7). Стерический фактор является основным показателем, который влияет на скорость реакции [44].

Схема 7



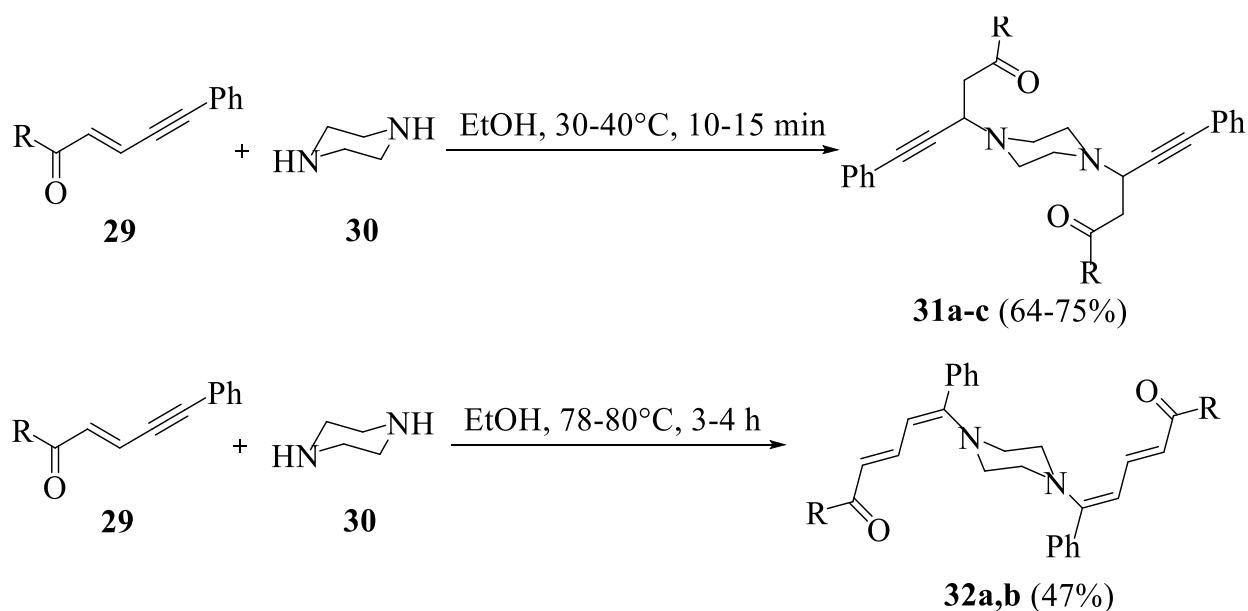
В работе [35] авторы описывают присоединение вторичных гетероциклических аминов к енинонам. Присоединение пиперазина **30** к кетону **29** с электронодонорными группами в бензольном кольце дает 1,4-бис(1-арил-1-оксо-5-фенилпент-4-ин-3-ил)пиперазины **31a–c**, что означает, что в реакции участвует двойная связь. Эти реакции протекают за 10–15 мин, выход составляет 64–75%.

В аналогичных условиях пиперазин **30** реагирует с кетонами **29**, имеющими электроноакцепторные заместители в бензольном кольце, с гораздо меньшей скоростью (время реакции 3–4 ч). Из реакционных смесей выделено около 47% 1,4-бис(5-арил-5-оксо-1-фенилпента-1,3-диен-1-ил)пиперазинов **32a,b** в виде темно-красных кристаллических веществ.

Нуклеофильное присоединение вторичных гетероциклических аминов к двойной или тройной связи (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов контролируется кинетическим и термодинамическим фактором соответственно. Региоселективность присоединения пиперазина к этим енинонам определяется природой заместителя в бензольных кольцах. Конъюгированные кетоны с электронодонорными заместителями захватывают молекулу пиперазина по двойной связи, а с электроноакцепторными группами - по тройной связи.

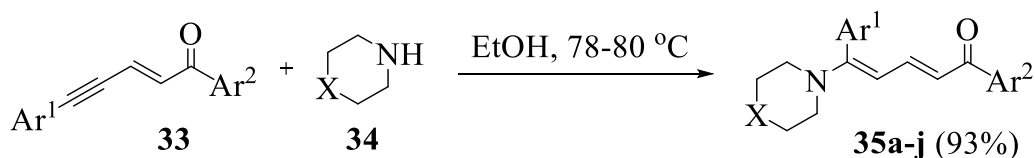
В работе [37] описан синтез 5-амино-1,5-диарилпента-2,4-диен-1-онов путем реакции нуклеофильного присоединения морфолина или пиперидина к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам **35a-j** с выходом до 93% (схема 9). Реакции проводили при нагревании реагентов в этаноле. Аминогруппа присоединяется к тройной связи соединения **33** с образованием соответствующих 5-амино-1,5-диарилпента-2,4-диен-1-онов **35a-j**. Соединения имеют *s-цис*- и *s-транс*-конформации енонового и диенонового фрагментов соответственно.

Схема 8



31a: R = Ph; **31b**: R = 4-MeC₆H₄; **31c**: R = 4-OMeC₆H₄; **32a**: R = 4-ClC₆H₄; **32b**: R = 4-NO₂C₆H₄;

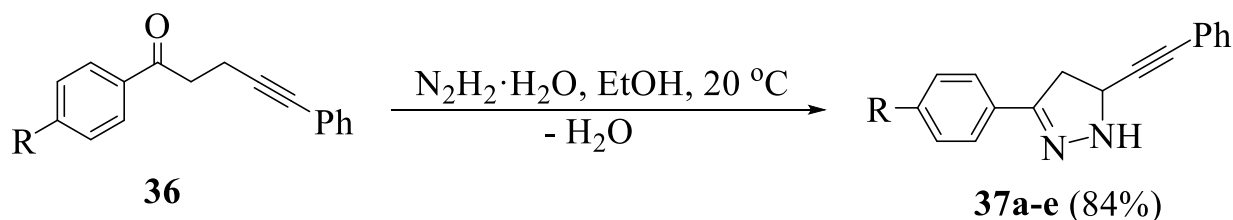
Схема 9



35a: X = O, Ar¹ = Ar² = Ph; **35b:** X = O, Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeC₆H₄; **35c:** X = O, Ar¹ = Ph, Ar² = 4-OMeC₆H₄; **35d:** X = O, Ar¹ = Ph, Ar² = 4-OEtC₆H₄; **35e:** X = O, Ar¹ = Ph, Ar² = 4-ClC₆H₄; **35f:** X = O, Ar¹ = Ph, Ar² = 4-BrC₆H₄; **35g:** X = O, Ar¹ = 4-MeC₆H₄, Ar² = Ph; **35h:** X = O, Ar¹ = Ar² = 4-BrC₆H₄; **35i:** X = CH₂, Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeC₆H₄; **35j:** X = CH₂, Ar¹ = Ph, Ar² = 4-OMeC₆H₄;

Подробно было изучено взаимодействие ВАК со вторичными аминами. Авторы работы [47] описывают взаимодействие кетонов **36** с гидразингидратом в этаноле при комнатной температуре с образованием 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **37a-e** с выходами до 84% (схема 10).

Схема 10

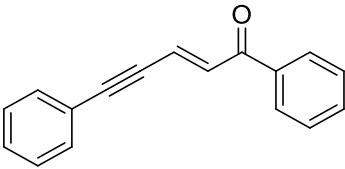
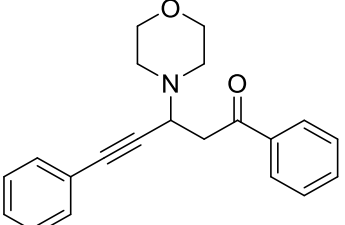
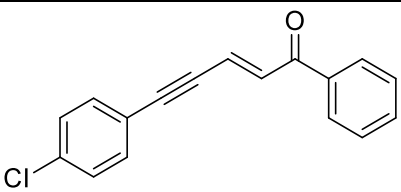
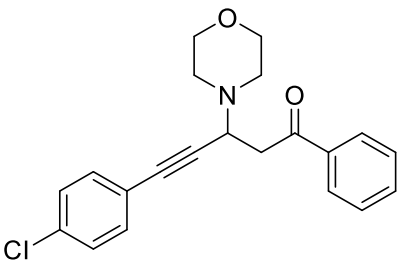
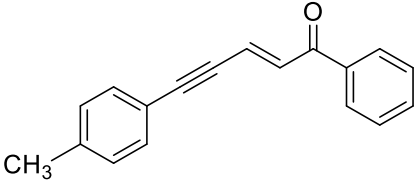


37a: R = H; **37b:** R = Me; **37c:** R = OMe; **37d:** R = Cl; **37e:** R = Br

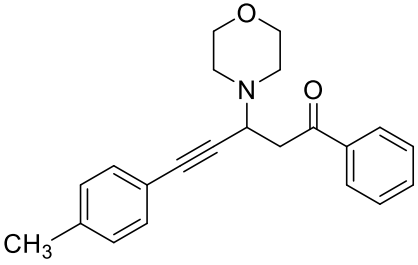
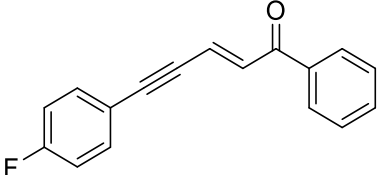
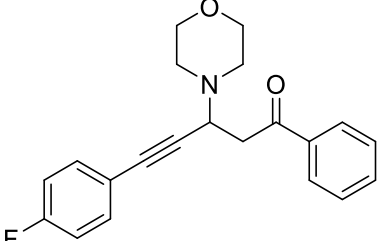
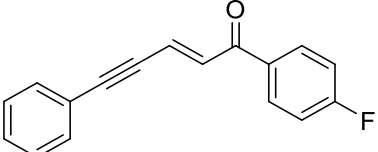
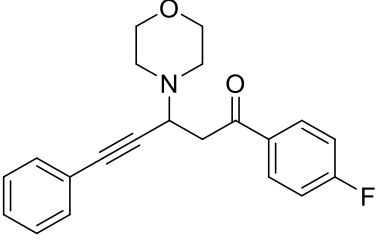
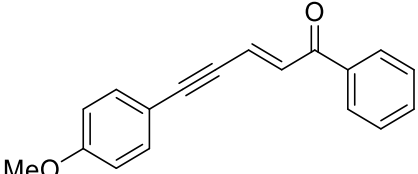
2 Результаты исследования и их обсуждения

В роли объектов исследований выступают винилацетиленовые кетоны (ВАК) и их производные, которые имеют разные заместители. Данные соединения синтезированы в лаборатории Тольяттинского государственного университета. Все исследуемые вещества представлены в таблице 1.

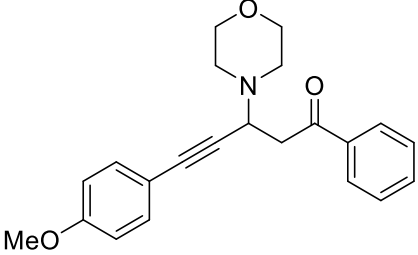
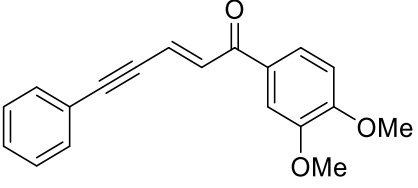
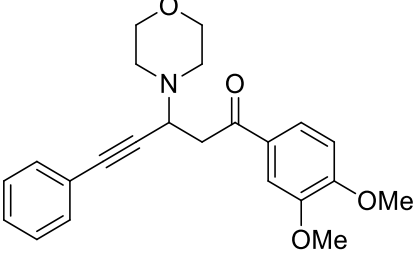
Таблица 1 – Объекты исследования

Структурная формула	Название
	1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он
	3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-он
	5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он
	3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он
	5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он

Продолжение таблицы 1

Структурная формула	Название
	3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он
	5-(4-фторфенил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он
	3-морфолинил-5-(4-фторфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он
	5-фенил-1-(4-фторфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он
	3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-он
	5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он

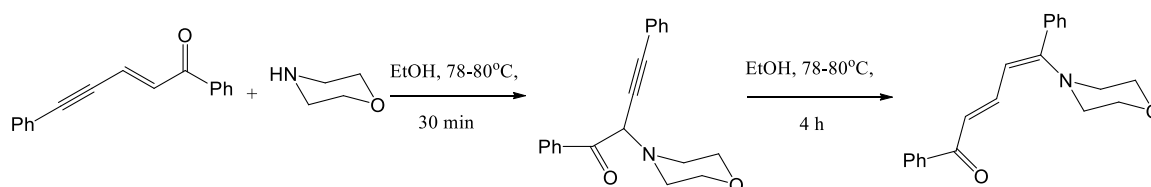
Продолжение таблицы 1

Структурная формула	Название
	3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он
	5-фенил-1-(4,3-диметоксифенил)пент-2-ен-4-ин-1-он
	3-морфолинил-5-фени-1-(4,3-диметоксифенил)пент-4-ин-1-он

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

Соединения 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-он и 5-морфолинил-1,5-дифенилпента-2,4-диен-1-он были получены по методике, которая была разработана ранее в работе [49]. Методика синтеза данных соединений представлена на схеме 11.

Схема 11



Ранее обсуждалось, что реакция присоединения морфолина к 1,5 - диарилпент-2-ен-4-в-1-онам протекает при 4,5-и 2,3-присоединениям. В нашем исследовании морфолин (MfH) реагирует с винилацетиленкетонами, имеющими заместители различной природы. В результате реакции винилацетиленкетон с различными заместителями образуются их кинетически контролируемые продукты. Образующиеся кинетические продукты постепенно превращаются в термодинамические.

На рисунке 4-5 хроматографическим методом зафиксировали образование 2,3 и 4,5 присоединения ВАК как и кинетический так и термодинамический контролируемых продуктов, первый из продуктов образуется очень быстро, а для образования второго продукта нужно время.

Также на этот процесс влияет температура и природа растворителя. На рисунке 4 показана длина волны 2,3 присоединения продукта, площадь его 28,050 ед.

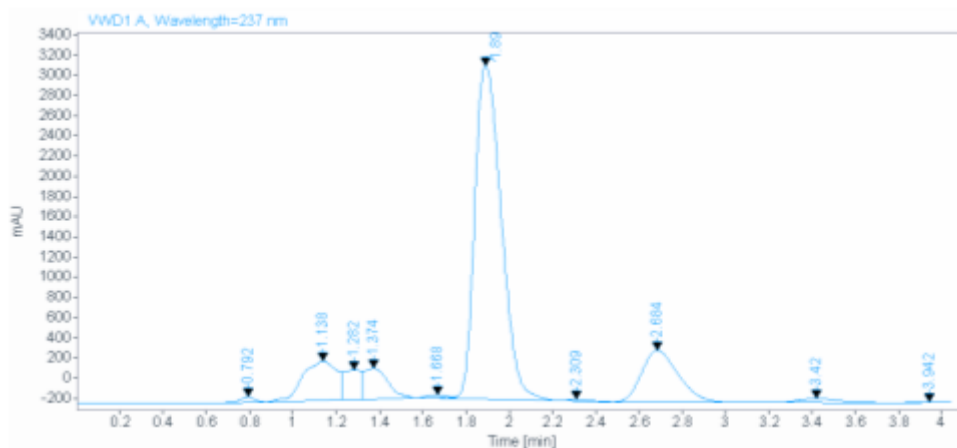


Рисунок 4 - Результаты анализа 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он+ Mf, при 237нм.

На рисунке 5 представлен продукт 4,5 присоединения. Доля продукта 4,5 присоединения в реакционной смеси через 40 минут после начала реакции не превышает 1,5%. Таким образом на более ранних точках контроля можно пренебречь образованием продукта 4,5-присоединения.

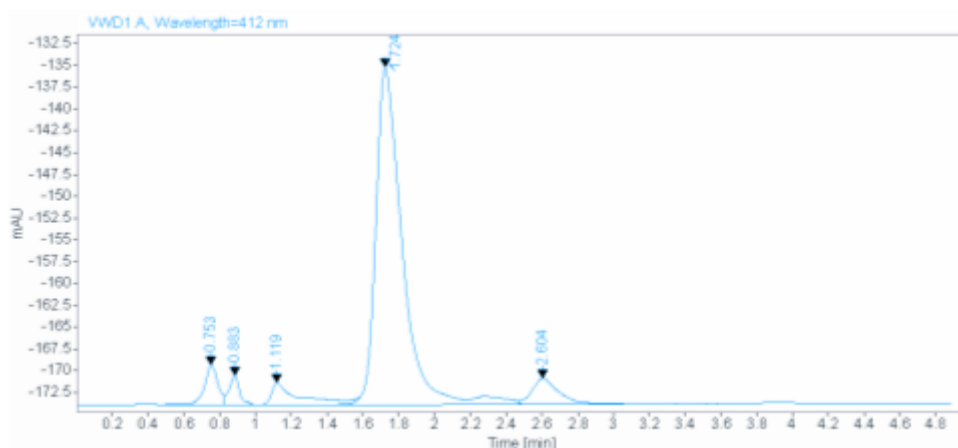


Рисунок 5 – Результаты анализа 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он + Mf, при 412 нм.

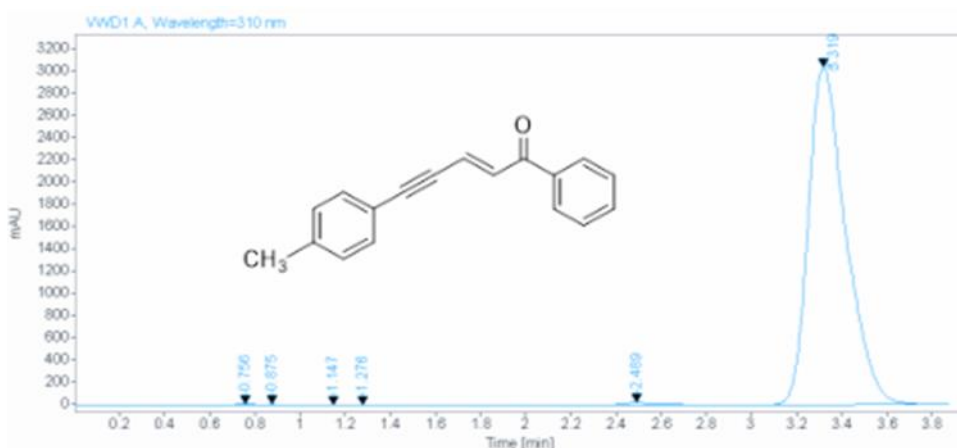


Рисунок 6 - Хроматограмма 5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он, степень чистоты 99,06%, при 310 нм.

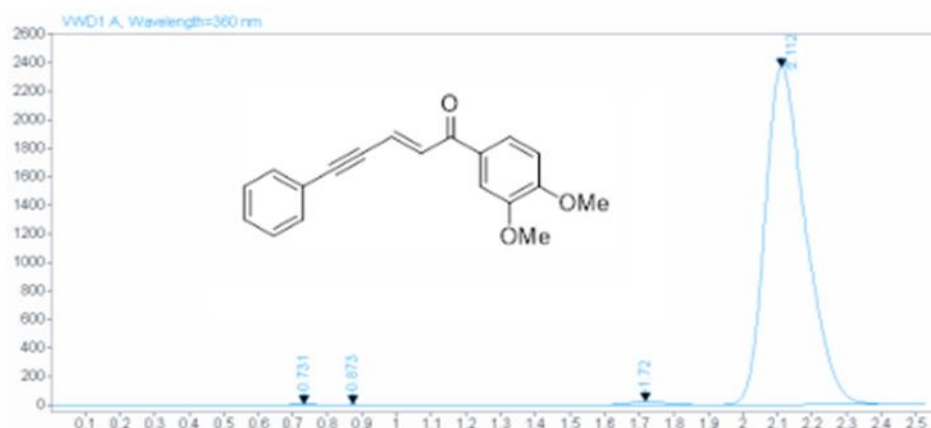


Рисунок 7 - Хроматограмма 5-фенил-1-(4,3-диметоксифенил)пент-2-ен-4-ин-1-он, степень чистоты 98,81%, при 360 нм.

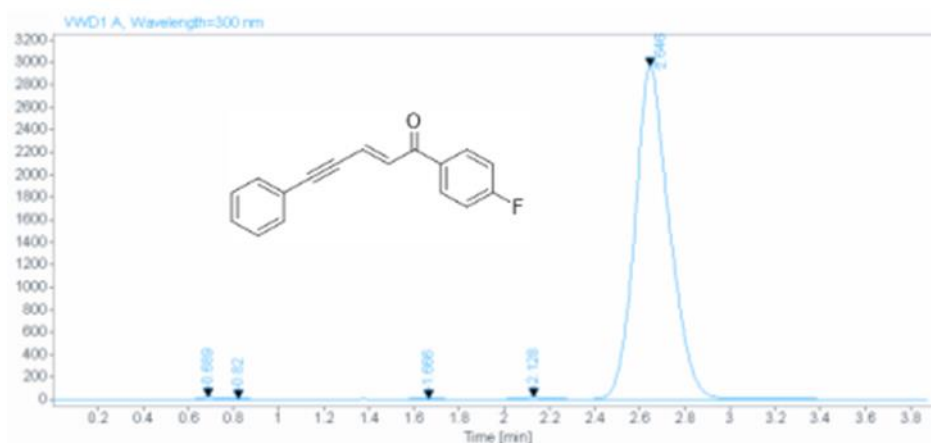


Рисунок 8 - Хроматограмма 5-фенил-1-(4-фторфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он, степень чистоты 98,97%, при 300 нм.

Методом ВЭЖХ определили частоту веществ которые представлены на рисунках 6-8. Также другие хроматографические исследования приведены в приложение Б.

На рисунках 9-10 представлен градуировочный график 2,3 присоединение и 4,5 присоединение зависимость оптической плотности от концентрации винилацетиленовых кетонов.

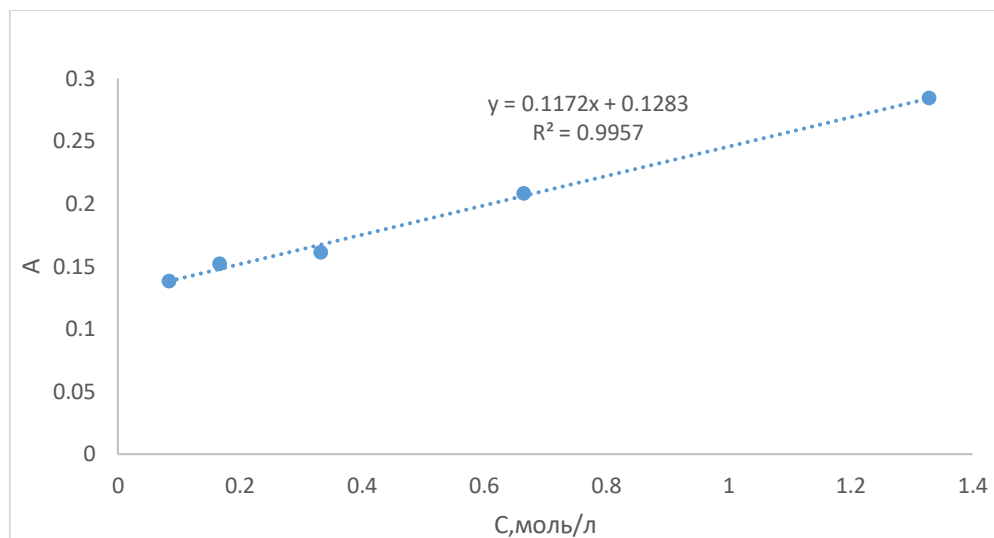


Рисунок 9 - Зависимость оптической плотности от концентрации бромпроизводного ВАК

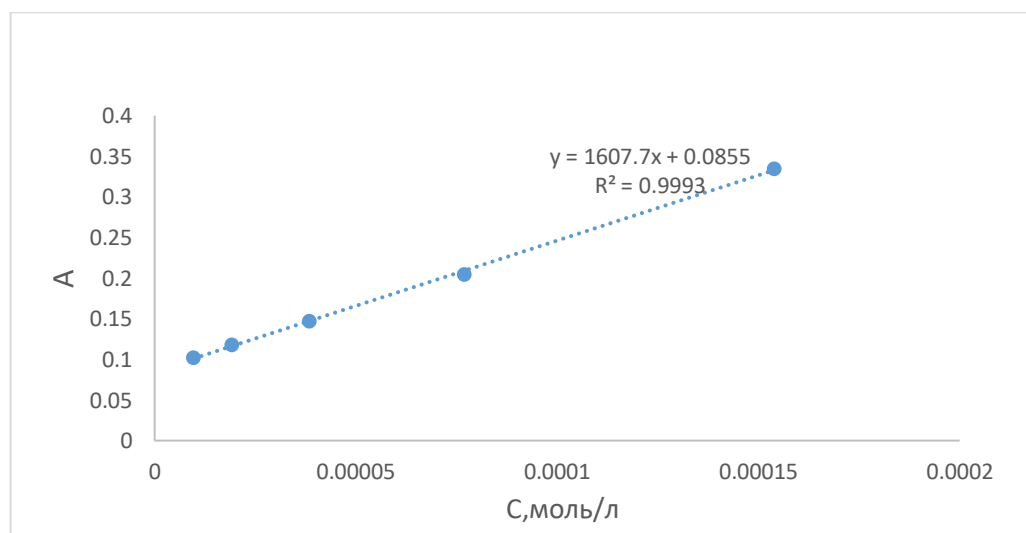
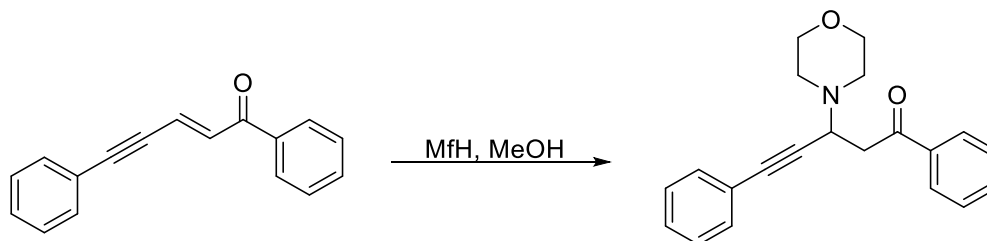


Рисунок 10 - Зависимость оптической плотности от концентрации хлорпроизводного ВАК.

2.2. Результаты исследования реакции получения 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она

Схема 12 – Исследование реакции 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она



Результаты изучения реакции 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она при 0°C отображены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты анализа при 0°C по схеме 12

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	315	0.718	22	0.689	0.04123	(2,6±0,05)
2			63	0.601	0.17787	
3			100	0.546	0.27385	
4			122	0.493	0.37596	
5			243	0.367	0.67111	
6			363	0.279	0.94526	

По результатам исследования необходимо построить график зависимости логарифма относительно оптической плотности от времени (рисунок 11).

$$\ln(A_0/A) = kt + b \quad (1)$$

Где:

A_0 – оптическая плотность исходного раствора ВАКа

A – оптическая плотность раствора в момент времени синтеза

t – время синтеза, сек

k – угловой коэффициент

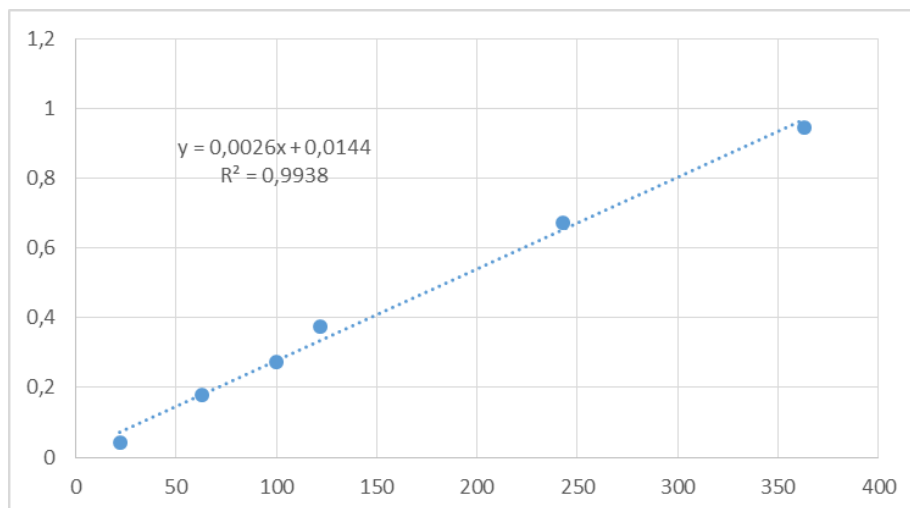


Рисунок 11 –График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 0 °C

Результаты исследования реакции получения 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она при 0°C отображены в таблице 3.

Таблица 3 - Результаты анализа при 10°C по схеме 12

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	315	0.718	19	0.614	0.1567	(2,8±0,06)
2			51	0.593	0.19128	
3			90	0.546	0.27385	
4			110	0.506	0.34993	
5			199	0.376	0.64688	

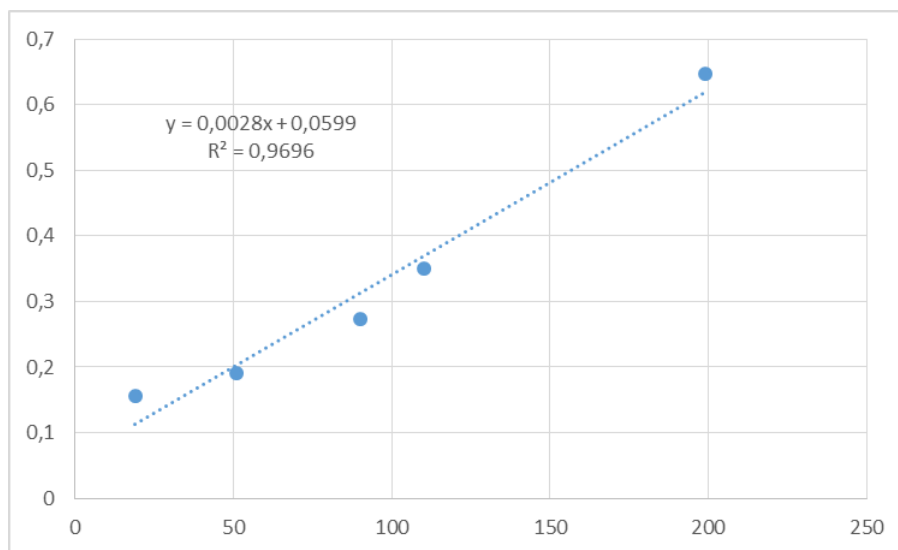


Рисунок 12 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 10°C

Результаты изучения реакции получения 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она при 20°C отображены в таблице 4.

Таблица 4 - Результаты анализа при 20°C по схеме 12

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	315	0.718	23	0.586	0.20315	(3,7±0,07)
2			95	0.443	0.48289	
3			120	0.385	0.62323	
4			210	0.249	1.05902	
5			363	0.169	1.44657	

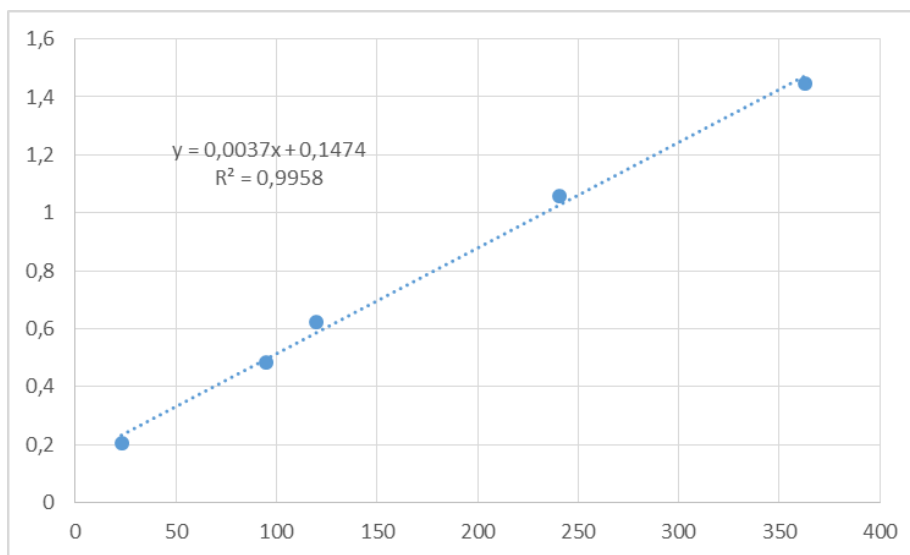


Рисунок 13– График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 20°C

Результаты изучения реакции получения 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она при 30°C отображены в таблице 5.

Таблица 5 - Результаты анализа при 30°C по схеме 12

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	315	0.718	32	0.563	0.24319	(3,9±0,08)
2			50	0.538	0.28861	
3			76	0.455	0.45654	
4			101	0.425	0.52438	
5			200	0.296	0.88611	

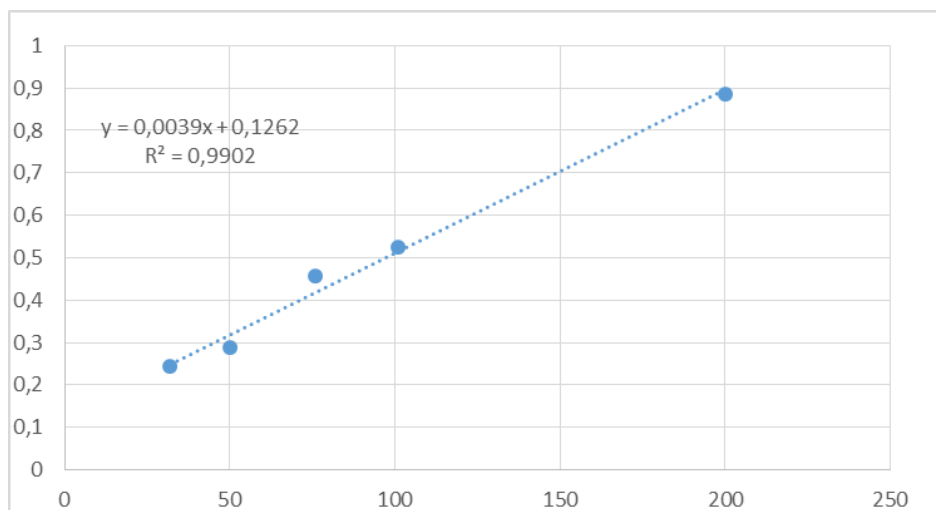


Рисунок 14 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 30

Результаты исследования реакции получения 3-морфолинил-1,5-дифенилпент-4-ин-1-она при 40°C отображены в таблице 6.

Таблица 6 - Результаты анализа при 40°C по схеме 12

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	315	0.718	35	0.457	0.45179	(3,2±0,06)
2			60	0.405	0.57258	
3			84	0.355	0.70435	
4			118	0.315	0.82288	
5			240	0.229	1.14001	

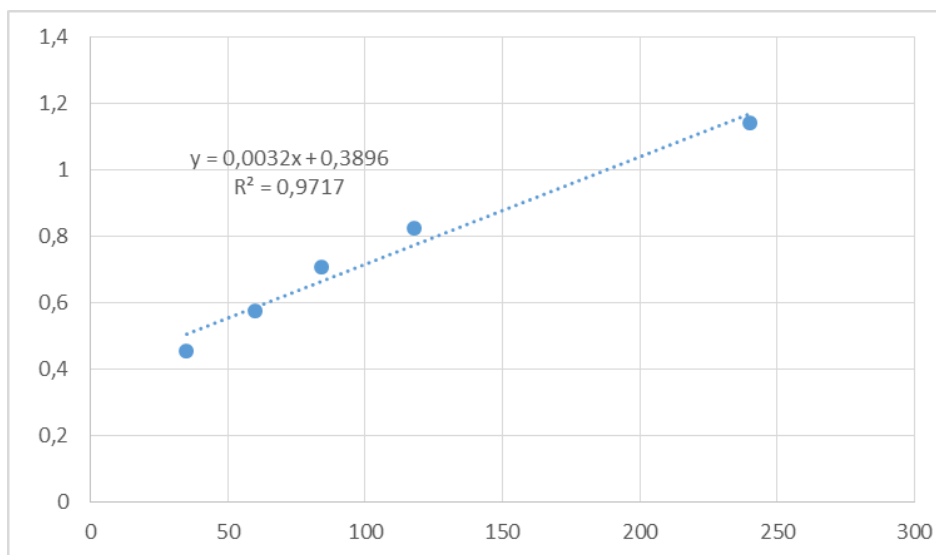


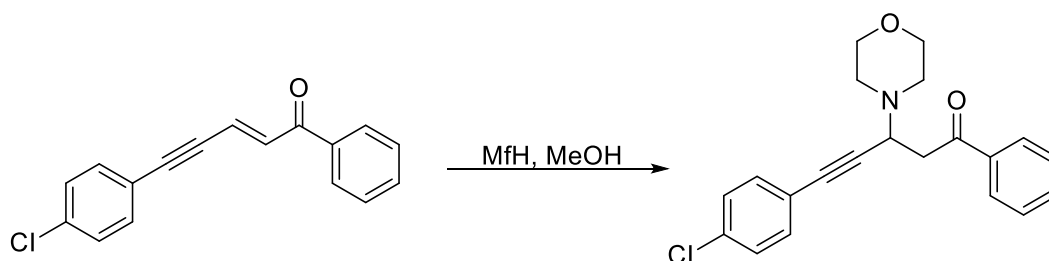
Рисунок 15 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 40°C

Вывод по разделу 2.2

Присутствие метильной группы при тройной связи фенильного кольца в п-положение влияет на константу скорости. В данном случае она уменьшается т.к. заместитель обладает электронным характером.

2.3. Результаты исследования реакции получения 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он

Схема 13 - Исследование реакции 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он



Результаты реакции получения 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 0°C отображены в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты анализа при 0°C по схеме 13

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	295	0.585	23	0.381	0.42767	(2,7±0,05)
2			41	0.360	0.48551	
3			60	0.312	0.62788	
4			93	0.281	0.73326	
5			201	0.232	0.92487	

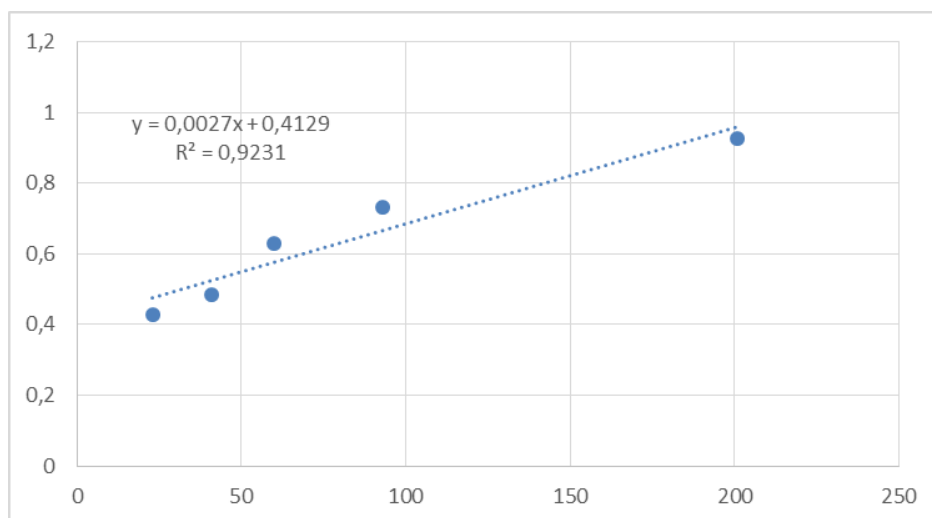


Рисунок 16 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 0°C

Результаты реакции получения 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он а при 10°C отображены в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты анализа при 10°C по схеме 13

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	295	0.585	23	0.330	0.57252	(2,3±0,05)
2			42	0.296	0.68125	
3			96	0.256	0.82643	
4			120	0.248	0.85818	
5			243	0.177	1.19546	
6			368	0.150	1.36097	

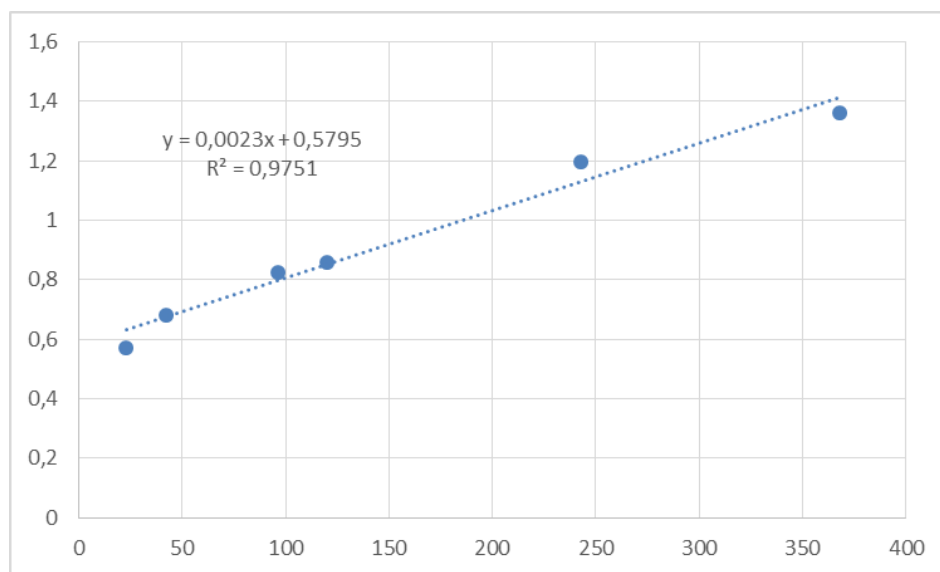


Рисунок 17 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 10°C

Результаты исследования реакции получения 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он а при 20°C отображены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты анализа при 20°C по схеме 13

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	295	0.585	30	0.264	0.79566	(2,2±0,04)
2			45	0.249	0.85416	
3			95	0.239	0.89515	
4			115	0.229	0.93629	
5			245	0.163	1.27786	

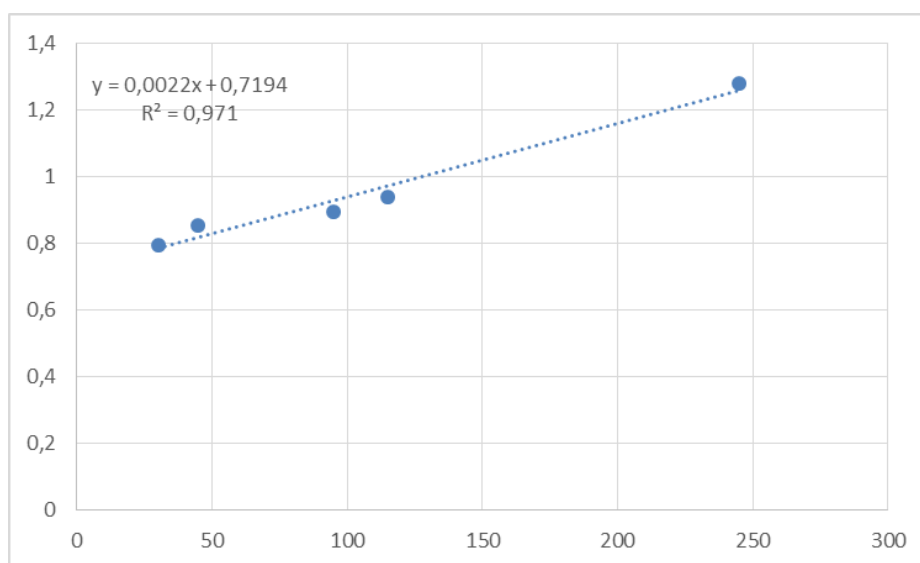


Рисунок 18 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 20°C

Результаты исследования реакции получения 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он а при 30°C отображены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты анализа при 30°C по схеме 13

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	295	0.585	21	0.224	0.95997	(3,2±0,06)
2			54	0.209	1.02927	
3			82	0.192	1.11412	
4			109	0.184	1.15668	
5			240	0.113	1.64422	

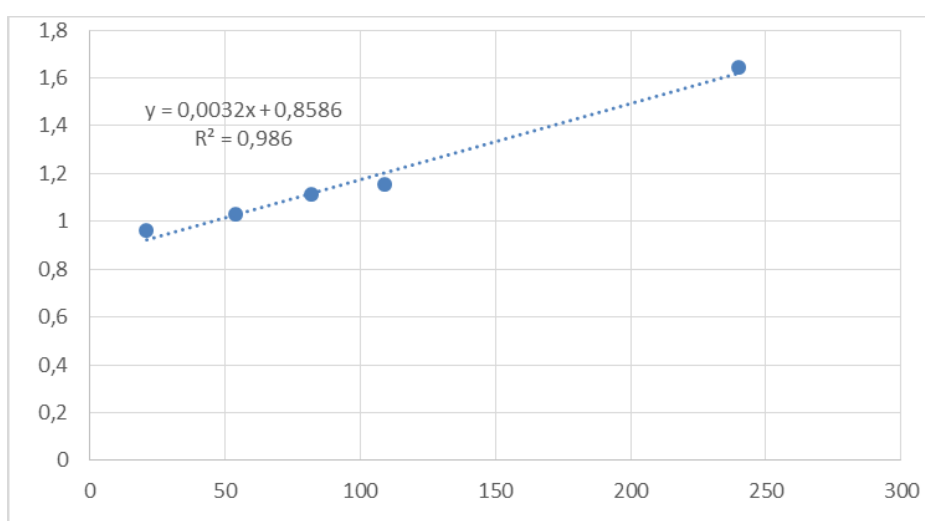


Рисунок 19 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 30°C

Результаты исследования реакции получения 3-морфолинил-5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он а при 40°C отображены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты анализа при 40°C по схеме 13

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	295	0.585	25	0.211	1.01975	(3,2±0,06)
2			45	0.200	1.07329	
3			68	0.187	1.14051	
4			106	0.175	1.20682	
5			222	0.112	1.64593	

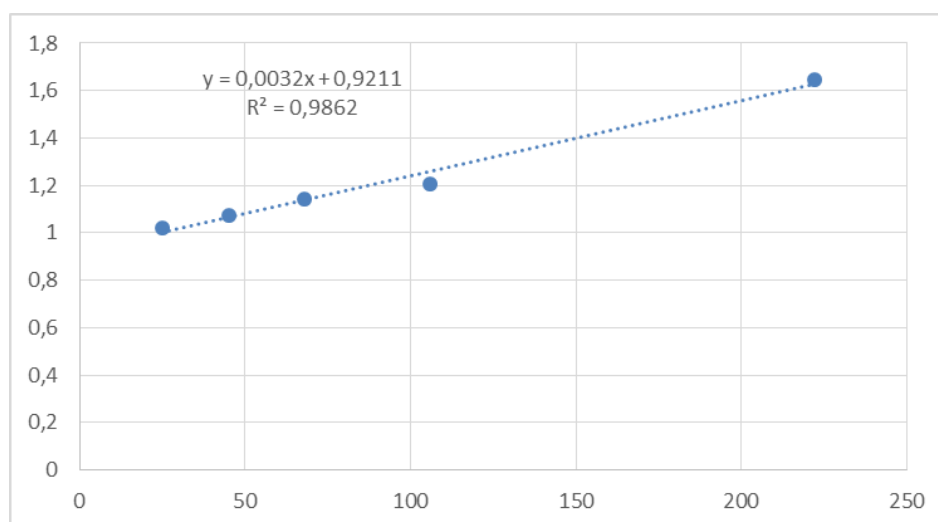


Рисунок 20 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 40°C

Вывод по разделу 2.3

Наличие хлора при тройной связи фенильного кольца в п-положение увеличивает скорость реакции 2,3-присоединения. Результаты исследование других соединений представлены в приложении А.

2.4 Расчеты константа равновесия

Константы равновесия реакции 2,3-присоединения морфолина к 2,4,1-енинонам. По формуле (1) были рассчитаны константы равновесия представленные в таблице 12.

$$K_{\text{равн}} = \frac{[\text{продукт 2,3- присоединения}]}{[\text{ВАК}] \cdot [Mf]} \quad (1)$$

Концентрацию продукта реакции рассчитывали по убыли концентрации кетона, считая в первом приближении, что в первые минуты реакции при температурах, не превышающих 40°C, образуется преимущественно лишь продукт 2,3-присоединения.

Таблица 12

Температура	Соединение					
	незамещ	-Cl _{трой}	-CH ₃ трой	-F _{трой}	-F _{двой}	-OMe _{трой}
0°C	6.40 ±0.12	4.37±0.08	4.37±0.08	2.98±0.05	1.18±0.02	1.98±0.09
10°C	4.98±0.09	4.09±0.07	3.89±0.07	2.34±0.04	1.17±0.02	1.95±0.03
20°C	3.60 ±0.06	3.88±0.07	3.03±0.05	2.42±0.04	1.13±0.02	1.67±0.03
30°C	2.92± 0.05	3.61±0.06	2.11±0.03	2.55±0.04	1.08±0.01	1.65±0.02
40°C	2.78± 0.05	2.97±0.05	1.80±0.03	1.92±.003	1.00±0.01	1.58±0.02

Вывод по разделу 2.4

Экспериментальные данные подтвердили, что реакция 2,3-присоединения морфолина к 2,4,1-енинонам является очень быстрыми. Равновесие устанавливается быстро, как видно из зависимостей изменения концентрации реагента от времени. 2,3- присоединение является кинетически контролируемым, а полученные продукты- нестабильными.

3 Практическая часть

3.1 Реагенты и оборудование

1. Жидкостный хроматограф «Aglient 1220»
2. Спектрофотометр
3. Колонка ZORBAX EclipsePlus C₁₈
4. Хроматографический шприц «Aglient 1220»
5. Аналитические весы
6. Ультразвуковая ванна «Сапфир»
7. Дистиллированная вода
8. Морфолин (MfH)
9. Метанол для ВЭЖХ
10. 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он
11. 5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он
12. 5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он
13. 5-(4-фторфенил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он
14. 5-фенил-1-(4-фторфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он
15. 5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он
16. 5-фенил-1-(4,3-диметоксифенил)пент-2-ен-4-ин-1-он

3.2 Хроматографический метод

Методом ВЭЖХ было зафиксирована образование как кинетический так и термодинамический контролируемых продуктов. В роли подвижной фазы использовали смесь метанол-вода (80:20 об.%).

Из приготовленного раствора винилацетиленового кетона: берем 2 мл исходного раствора винилацетиленового кетона добавляют в 2 мл морфалина. Хроматографическим шприцом отбирают 50 мкл полученного раствора и помещают в хроматограф. Опыт проведен при комнатной температуре, анализ

каждого раствора длился 30 минут. Расход элюента 1 мл/мин, длина волны 238 нм.

В работе методом ВЭЖХ осуществлен контроль за протеканием реакции морфолина к ВАК было установлено, что продукта 4,5 присоединения нет в кетоне, можно считать, что кетон тратиться именно на 2,3 присоединения. Условно этими данными можно считать константу равновесия.

3.3 Методика выполнение исследования реакции

Приготовление исходного раствора морфолина. На технических весах взвешивают 0,0087 г морфолина. Раствор готовят в мерной колбе на 50 мл, объем доводят до метки метанолом и тщательно перемешивают до полного растворения морфолина.

Приготовление раствора сравнения морфолина для кинетической контролируемых реакции: добавляют 2 мл исходного раствора морфолина и 2 мл метанола. Полученный раствор отбираем хроматографическим шприцем объемом 50 мл, помещают в 5 мл метанола и тщательно перемешивают.

Приготовление исходного раствора винилацетиленового кетона: на аналитических весах взвешивают 0,035 г ВАКа. Раствор готовят в мерной колбе на 25 мл, объем доводят до метки метанолом и тщательно перемешивают для полного растворения ВАКа.

Приготовление раствора винилацетиленового кетона: 2 мл исходного раствора винилацетиленового кетона добавляют к 2 мл метанола. Отбирают 50 мл полученного раствора хроматографическим шприцом, помещают в 5 мл метанола и тщательно перемешивают. Это решение необходимо для нахождения A_0 при максимальной поглощении.

Проведение исследование реакции: проводят термостатирование исходного раствора морфолина и ВАКа при заданной температуре (0°C, 10°C, 20°C, 30°C, 40°C). Термостатирование осуществляют с помощью термостата и льда. Пинцелинку погружают на водяную баню, добавляют 2 мл исходного

раствора морфолина и 2 мл исходного раствора винилацетиленового кетона. Исследования реакции длится от 30 секунд до 30 минут, точка отбора произвольные. Хроматографическим шприцом отбирают 50 мкл пробы и добавляют в 5 мл метанола. Измеряют оптическую плотность при максимуме поглощения.

Заключение

В данной работе была изучена литература по теме исследования, а именно приведены способы получения ВАК, примеры реакций аминирования с их участием, описаны различные факторы, влияющие на кинетику реакций, а также способы ее изучения.

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что ениновые кетоны привлекают внимание благодаря наличию в молекулах нескольких реакционных центров, что дает им возможность вступать в реакции с различными нуклеофилами и делает их практически значимыми строительными блоками для получения различных гетероциклических соединений.

В работе рассмотрены особенности присоединения циклических аминов к 2,4,1-енинонам. Показано, что у данной реакции два пути. Один идет к 2,3-присоединению (присоединение по двойной связи) с образованием кинетически контролируемого продукта. Это реакция идет быстро, практически мгновенно, даже при низких температурах. Второй путь – 4,5-присоединение (присоединение по тройной связи), с образованием термодинамический контролируемого продукта.

Проведено спектрофотометрическое исследование кинетики присоединения морфолина в положение 2,3-винилацетиленового кетона.

Впервые определены условные константы равновесия реакции для кетонов с различными заместителями в арильных кольцах.

Установлено, что электронодонорные заместители уменьшают скорость реакции, а электроноакцепторные – увеличивают, причем со стороны кето-группы их влияние более заметно, чем со стороны тройной связи.

Список используемых источников

1. Синтез 1,5-дизамещенных (E)-пент-2-ен-4-ин-1-онов / А.А. Голованов, Д.Р. Латыпова, В.В. Бекин [и др.] // *Российский журнал органической химии*. – 2013. – Т. 49. – №. 9. – С. 1264-1269.
2. Intermolecular Interactions and Second-Harmonic Generation Properties of (E)-1,5-Diarylpen-tenyn-1-ones / A. V. Vologzhanina, A. A. Golovanov, D. M. Gusev [et al.] // *Cryst. Growth Des.* – 2014. – № 14. – P. 4402-4410.
3. Оценка электрофильности 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов квантово-химическим методом / В.В. Бекин, В.С. Писарева, А.А. Голованов // *Башкирский химический журнал*. – 2012. – Т. 19. – №1. – С. 130-134.
4. Catalytic cyclopropanation of alkenes via (2-furyl) carbene complexes from 1-benzoyl-cis-1-buten-3-yne with transition metal compounds / K. Miki, T. Yokoi, F. Nishino [et al] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2004. – Vol. 69. – №. 5. – P. 1557-1564.
5. Highly efficient synthesis of multisubstituted 2-acyl furans via PIFA/I₂-mediated oxidative cycloisomerization of cis-2-En-4-yn-1-ols / X. Du, H. Chen, Y. Chen [et al] // *Synlett*. – 2011. – Vol. 2011. – №. 07. – P. 1010-1014.
6. Применение спектральных методов для исследования кинетики и механизма химических: реакций: Методические указания для самостоятельной работы по экспериментальным методам химической кинетики для студентов специальностей «Химия» и «Сертификация и стандартизация»/ Сост.: О.П. Яблонский Е. М. Плисс, О.А. Ясинский, Р.Е. Плисс; Яросл. гос. техн. ун-т. – Ярославль, 2003. - с.
7. Support effects of metal oxides on gold-catalyzed one-pot N-alkylation of amine with alcohol / T. Ishida, R. Takamura, T. Takei [et al] // *Applied Catalysis A: General*. – 2012. – Vol. 413. – P. 261-266.
8. Влияние растворителя на кинетику реакций-аминокислот с активированными нитрогруппой фениловыми эфирами бензойной кислоты / Л.Е. Опарина, Н.Р. Ишкулова, Л.Б. Кочетова [и др.] // *Известия высших*

учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. – 2011. – Т. 54. – №. 2. – С. 56-59.

9. Влияние структурных и электронных эффектов заместителей на кинетику реакции образования металлопорфиринов / С.Г. Пуховская, В.А. Ефимович, О.А. Голубчиков // *Журнал неорганической химии*. – 2013. – Т. 58. – №. 4. – С. 467-467.

10. Влияние температуры и диаметра пористых углеродных частиц на кинетику химических реакций и теплообмен с воздухом / В.В. Калинин, О.Н. Зуй, С.Г. Орловская // *Теплофизика высоких температур*. – 2005. – Т. 43. – №. 5. – С. 780-788.

11. Влияние ассоциации реагентов на кинетику жидкофазных химических реакций / Т. П. Кулагина, Л. П. Смирнов // *Химическая физика*. – 2009. – Т. 28. - № 12. - С. 24–30.

12. Надмолекулярная структура и ее проявление в кинетике жидкофазных химических реакций / Т.П. Кулагина, Л.П. Смирнов // *Структура и динамика молекулярных систем*. – 2016. – С. 7-11.

13. Hydrogen diffusion through the steel membrane in conditions of its anodic polarization / M.V. Vigdorovich, V.I. Vigdorovich, L.E. Tsygankova // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. – 2006. – Vol. 596. – №. 1. – P. 1-6.

14. Вигдорович В. И., Цыганкова Л. Е. Электрохимическое и коррозионное поведение металлов в кислых спиртовых и водно-спиртовых средах // *Радиотехника*. – 2009.

15. Влияние природы растворителя и добавок фенилбигуанидина на кинетику реакции выделения водорода на железе в кислых средах / Л.Е. Цыганкова, Д.В. Балыбин, С.В. Романцова // *Вестник российских университетов. Математика*. – 2011. – Т. 16. – №. 3.

16. Влияние состава водно-органического растворителя на кинетику реакции n-ацилирования α-аминокислот 4-нитрофениловым эфиром 4-

нитробензойной кислоты / А.Ю. Лебедухо, Л.В. Курицын, А.И. Садовников // *Журнал общей химии*. – 2004. – Т. 74. – №. 2. – С. 249-252.

17. Кислов В.В. Влияние структурных эффектов среды и строения реагентов на кинетические параметры гидролиза ароматических сульфогалогенидов [Текст] : дис. ... канд. хим. наук: 02.00.04 / Кислов Вадим Валентинович. – Иваново, 2000. – 19 с.

18. Imidazole complexes of low-spin iron (III) porphyrin. pi.-cation radical species. Models for the compound I. pi.-cation radical state of peroxidases / H.M. Goff, M.A. Phillippi // *Journal of the American Chemical Society*. – 1983. – Т. 105. – №. 26. – С. 7567-7571.

19. Influence of the alkene structure on the mechanism and kinetics of thiol–alkene photopolymerizations with real-time infrared spectroscopy / T.M. Roper, C.A. Guymon, E.S. Jönsson [et al.] // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 2004. – Vol. 42. – №. 24. – P. 6283-6298.

20. Влияние ассоциации реагентов на кинетику жидкофазных химических реакций / Т.П. Кулагина, Л.П. Смирнов // *Химическая физика*. – 2009. – Т. 28. - № 12. – С. 24-30.

21. Экспериментальные методы химической кинетики: Учеб. пособие / Под ред. Н.М. Эмануэля и М.Г. Кузьмина. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1985. – 384 с., ил.

22. Near infrared spectroscopy: fundamentals, practical aspects and analytical applications / C. Pasquini // *Journal of the Brazilian chemical society*. – 2003. – Vol. 14. – №. 2. – P. 198-219.

23. A study of reaction kinetics by near-infrared spectroscopy. 1. Comprehensive analysis of a model epoxy/amine system / J. Mijovic, S. Andjelic // *Macromolecules*. – 1995. – Vol. 28. – №. 8. – P. 2787-2796.

24. Quantitative NMR spectroscopy—applications in drug analysis / U. Holzgrabe, R Deubner, C Schollmayer [et al.] // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. – 2005. – Vol. 38. – №. 5. – P. 806-812.

25. Measuring reaction kinetics by using multiple microcoil NMR spectroscopy / L. Ciobanu, D.A. Jayawickrama, X. Zhang [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2003. – Vol. 42. – №. 38. – P. 4669-4672.
26. A self-optimizing synthetic organic reactor system using real-time in-line NMR spectroscopy / V. Sans, L. Porwol, V. Dragone [et al.] // *Chemical science*. – 2015. – Vol. 6. – №. 2. – P. 1258-1264.
27. Perkampus H. H. Analytical Applications of UV-VIS Spectroscopy // *UV-VIS Spectroscopy and Its Applications*. – Springer, Berlin, Heidelberg, 1992. – С. 26-80.
28. Kinetic and structural analysis of the early oxidation products of dopamine: Analysis of the interactions with α -synuclein / M. Bisaglia, S. Mammi, L. Bubacco // *Journal of Biological Chemistry*. – 2007. – Vol. 282. – №. 21. – P. 15597-15605.
29. ЭПР-спектроскопия, электрохимические и комбинированные методы анализа : учеб.-метод. пособие / [А. Н. Козицина, А. В. Иванова, Ю. А. Глазырина, А. Н. Цмокалюк, А. В. Ивойлова, А. С. Петров ; под общ. ред. Ю. А. Глазыриной] ; М-во образования и науки Рос. Федерации, Урал. федер. ун-т. – Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2018. – 60 с.
30. Evidence for alkene cis-aminocupration, an aminooxygenation case study: kinetics, EPR spectroscopy, and DFT calculations / M.C. Paderes, L. Belding, B. Fanovic [et al.] // *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*. – 2012. – Vol. 18. – №. 6. – P. 1711.
31. Гиндуллина Т.М. Хроматографические методы анализа: учебно-методическое пособие /Т.М. Гиндуллина, Н.М. Дубова – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2010 – 80 с.
32. Investigation of the profile and kinetics of degradation of Rivaroxaban using HPLC, TLC-densitometry and LC/MS/MS: application to pre-formulation studies / A.M. Abdallah, M.A. Al-Ghobashy, H.M. Lotfy // *Bulletin of faculty of pharmacy, Cairo university*. – 2015. – Vol. 53. – №. 1. – P. 53-61.

33. Голубев, П. Р. 2-Арил-5-(триметилсилил)-1-этоксипент-1-ен-4-ин-3-оны в синтезе азотистых гетероциклов [Текст] : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Голубев Павел Романович. – СПб., 2015. – 148с. – Библиогр.: с. 123–138.
34. Синтез и ацилирование 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1Н-пиразолов. / И.С. Один, А.А. Голованов, В.В. Бекин [и др] // *Химия гетероциклический соединений*. – 2013. – №. 11. – P. 1818-1820.
35. Nucleophilic Addition of Heterocyclic Amines to Conjugated Enyne Ketones / A.A. Golovanov, I.S. Odin, A.Yu. Chertov [et al] // *Rus. J. Org. Chem.* – 2015, № 51. – P. 1688-1692.
36. Утехина Н.В. Свойства, реакционная способность и биологическая активность ацетиленовых и винилацетиленовых кетонов. Дис. – канд.хим.наук. – Тольятти. – 1987. – С. 135.
37. Synthesis of 5-amino-1, 5-diarylpenta-2, 4-dien-1-ones / A.A. Golovanov, I.S. Odin, A.V. Vologzhanina // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – Vol. 50. – №. 7. – P. 943-947.
38. Synthesis of 4,5-Dihydro-1H-pyrazol-5-yl-Substituted 1,2,3-Triazoles / A.A. Golovanov, I.S. Odin // *Rus. J. Org. Chem.* – 2015. - № 51/3. - P. 447-448.
39. Furan Forming Reactions of cis-2-Alken-4-yn-1-ones / C.P. Casey, N.A. Strotman // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2005. – Vol. 70. – №. 7. – P. 2576-2581.
40. Synthesis of 2-(Hetero) aryl-5-(trimethylsilylethynyl) oxazoles from (Hetero) arylacrylic Acids / A.S. Pankova, A.Y. Stukalov, M.A. Kuznetsov // *Organic letters*. – 2015. – Vol. 17. – №. 8. – P. 1826-1829.
41. Palladium-Catalyzed Decarboxylative Coupling of Alkynyl Carboxylic Acids and Alkenyl Tosylates for the Synthesis of Enynones / S. Yu, E. Cho, J. Kim [et al] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 82. – №. 20. – P. 11150-11156.

42. Stereoselective total synthesis of oplopandiol, oploxyne A, and oploxyne B / B.V.S. Reddy [et al] // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – Vol. 55. – №. 33. – P. 4590-4592.

43. Stereoselective, cascade synthesis of trans-enynones through coupling-isomerization reaction / B.S. Chinta, B. Baire // *The Journal of organic chemistry*. – 2015. – Vol. 80. – №. 20. – P. 10208-10217.

44. Conjugated enynones: preparation, properties and applications in organic synthesis / A.A. Golovanov, I.S. Odin, S.S. Zlotskii // *Russian Chemical Reviews*. – 2019. – Vol. 88. – №. 3. – P. 280.

45. Three-component reaction for the C2-functionalization of 1-substituted imidazoles with acetylenic ketones and isocyanates / Y. Shen, S. Cai, C. He [et al.] // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67. – №. 43. – P. 8338-8342.

46. Regioselective transition-metal-free synthesis of 2-(trimethylsilylmethylene) pyrrol-3-ones by thermal cyclization of acetylenic enamines / P.R. Golubev, A.S. Pankova, M.A. Kuznetsov // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – Vol. 80. – №. 9. – P. 4545-4552.

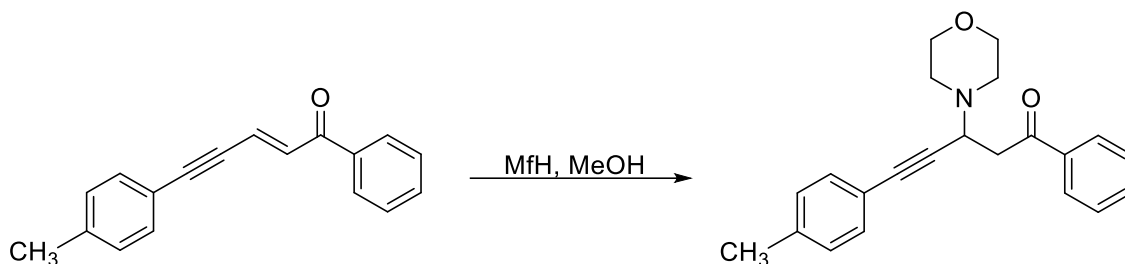
47. Synthesis and acylation of 3-aryl-5-(2-phenylethynyl)-4, 5 dihydro-1 H-pyrazoles / I.S. Odin, A.A. Golovanov, V.V. Bekin [et al] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2013. – №. 11. – P. 1818-1820.

49. 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.

Приложение А

Результаты исследования реакций по схемам 1-5

1. Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она (схема 1):



Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он а при 0°C отображены в таблице А.1 и на рисунке А.1.

Таблица А.1 – Результаты анализа при 0°C по схеме 1

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	310	0.548	28	0.516	0.06017	$(1,7 \pm 0,03)$
2			52	0.480	0.13249	
3			105	0.430	0.24249	
4			213	0.356	0.43134	
5			334	0.284	0.65730	
6			490	0.230	0.86821	

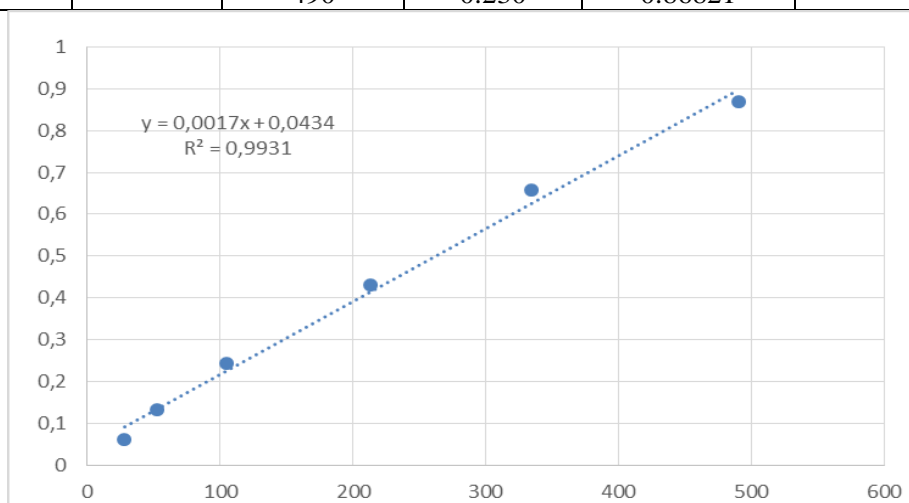


Рисунок А.1 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 0°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он а при 10°C отображены в таблице А.2 и рисунке А.2.

Таблица А.2 – Результаты анализа при 10°C по схеме 1

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	310	0.548	25	0.509	0.07383	(2,1±0,04)
2			54	0.453	0.19038	
3			102	0.400	0.31481	
4			240	0.281	0.66792	
5			388	0.220	0.91265	
6			513	0.179	1.11889	

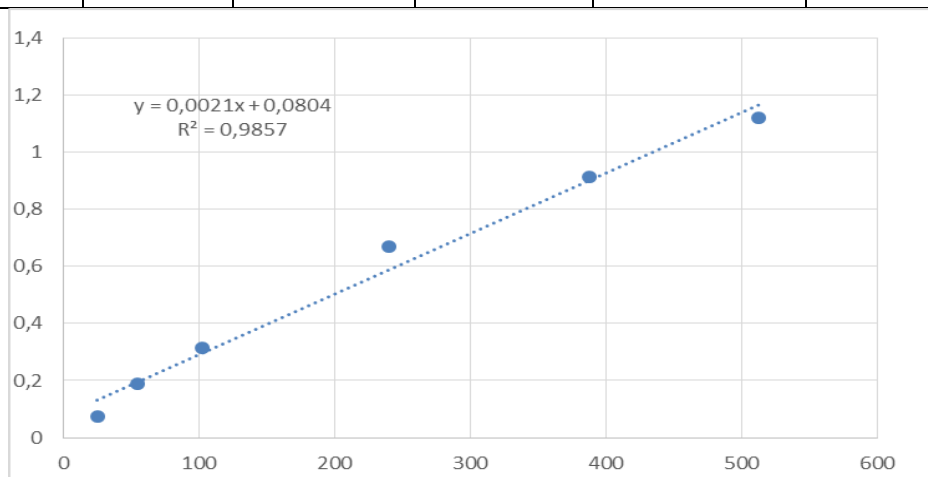


Рисунок А.2 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 10°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 20°C отображены в таблице А.3 и рисунке А.3.

Таблица А.3 – Результаты анализа при 20°C по схеме 1

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	310	0.548	28	0.505	0.08171	(2,7±0,05)
2			51	0.449	0.19925	
3			103	0.396	0.32486	
4			202	0.297	0.61254	
5			328	0.222	0.90359	

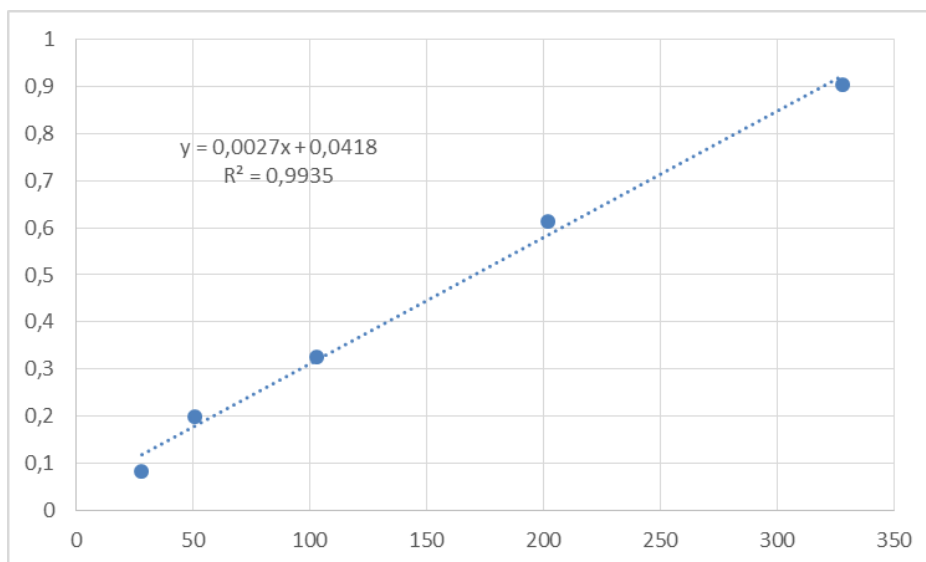


Рисунок А.3 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 20°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 30°C отображены в таблице А.4 и рисунке А.4.

Таблица А.4 – Результаты анализа при 30°C по схеме 1

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	310	0.548	28	0.492	0.10779	$(2,6 \pm 0,05)$
2			50	0.445	0.20821	
3			86	0.401	0.31231	
4			217	0.283	0.66083	
5			333	0.220	0.91017	

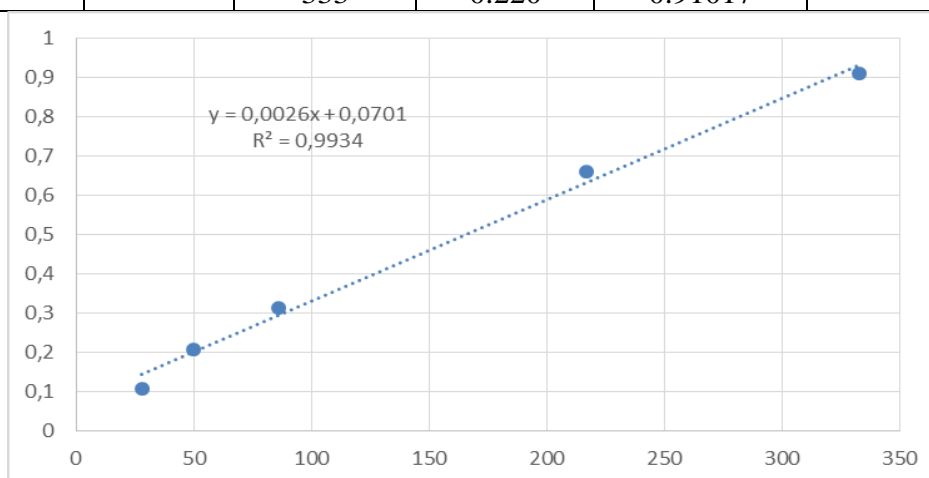


Рисунок А.4 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 30°C

Результаты исследования реакции синтеза 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 40°C отображены в таблице А.5 и рисунке А.5.

Таблица А.5 – Результаты анализа при 40°C по схеме 1

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	310	0.548	26	0.455	0.18598	$(2,5 \pm 0,05)$
2			60	0.436	0.28623	
3			115	0.344	0.46563	
4			203	0.279	0.64506	
5			328	0.208	0.96147	

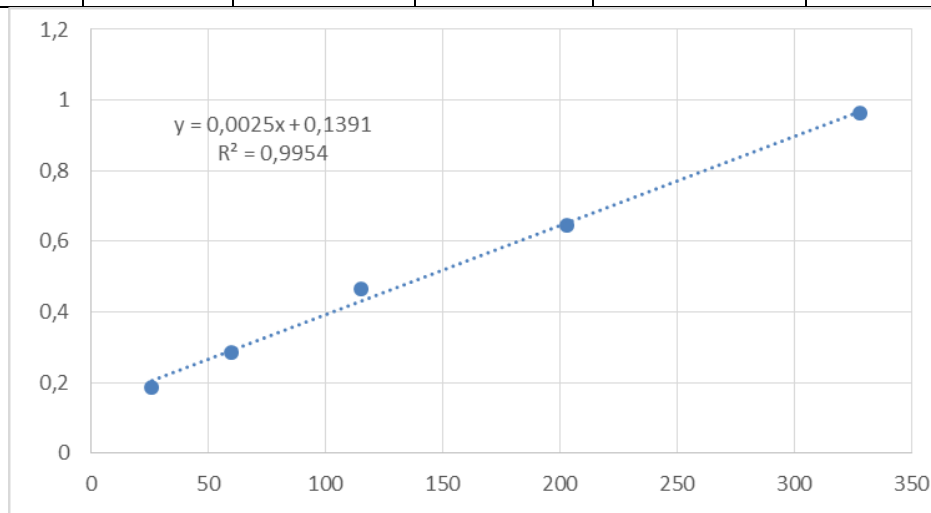
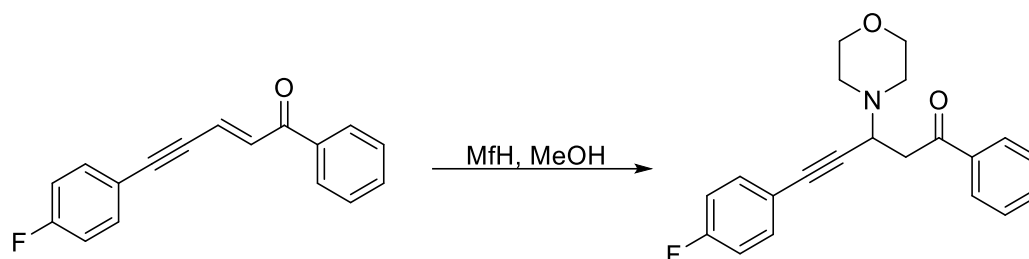


Рисунок А.5 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 40°C

Можно сделать вывод, что при введении метильной группы при тройной связи фенильного кольца в п-положение равновесие наступает на 18 минуте.

2. Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-фторфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она (схема 2):



Результаты 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 0°C отображены в таблице А.6 и рисунке А.6.

Таблица А. 6 – Результаты анализа при 0°C по схеме 2

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	355	0.277	20	0.266	0.04052	$(2,1 \pm 0,04)$
2			60	0.239	0.14755	
3			77	0.223	0.21685	
4			248	0.157	0.56777	
5			386	0.123	0.81183	
6			498	0.093	1.09142	

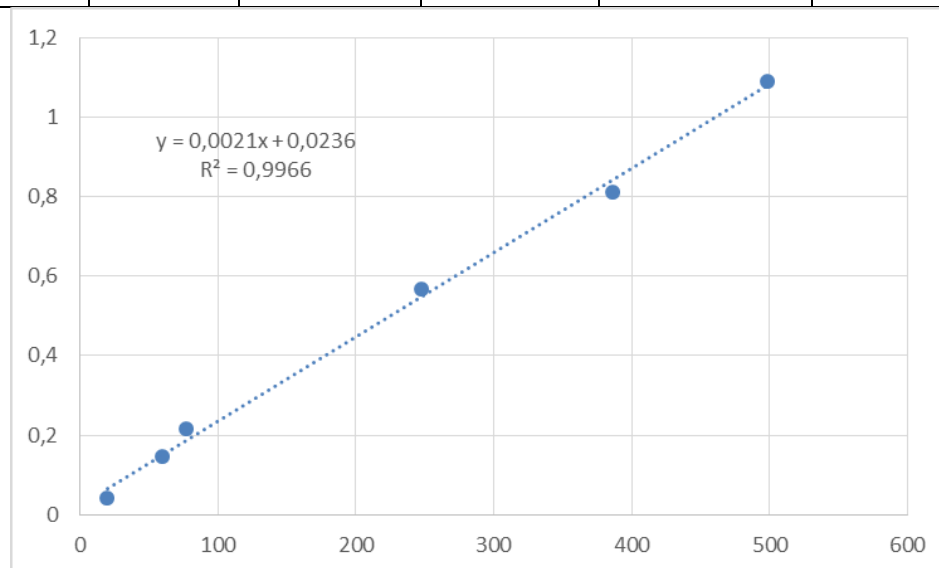


Рисунок А.6 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 0°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-он а при 10°C отображены в таблице А.7 и рисунке А.7.

Таблица А.7 – Результаты анализа при 10°C по схеме 2

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	355	0.277	23	0.263	0.05186	(2,6±0,05)
2			51	0.223	0.21685	
3			84	0.208	0.28648	
4			110	0.186	0.39827	
5			240	0.130	0.75648	
6			363	0.106	0.96058	

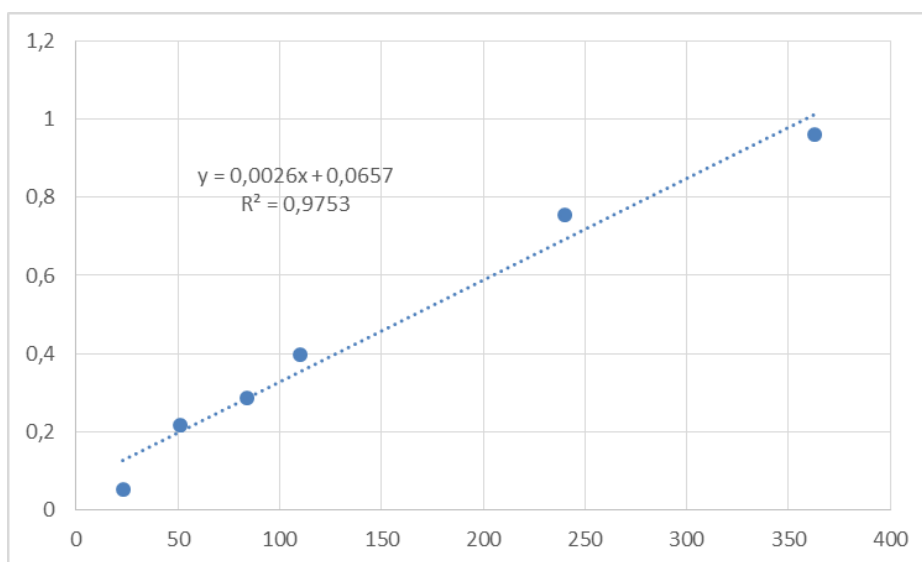


Рисунок А.7 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 10°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 20°C отображены в таблице А.8 и рисунке А.8.

Таблица А.8 – Результаты анализа при 20°C по схеме 2

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	355	0,277	26	0.260	0.06333	(2,7±0,05)
2			53	0.235	0.16443	
3			88	0.205	0.30121	
4			105	0.182	0.42001	
5			235	0.129	0.76421	
6			366	0.103	0.98929	

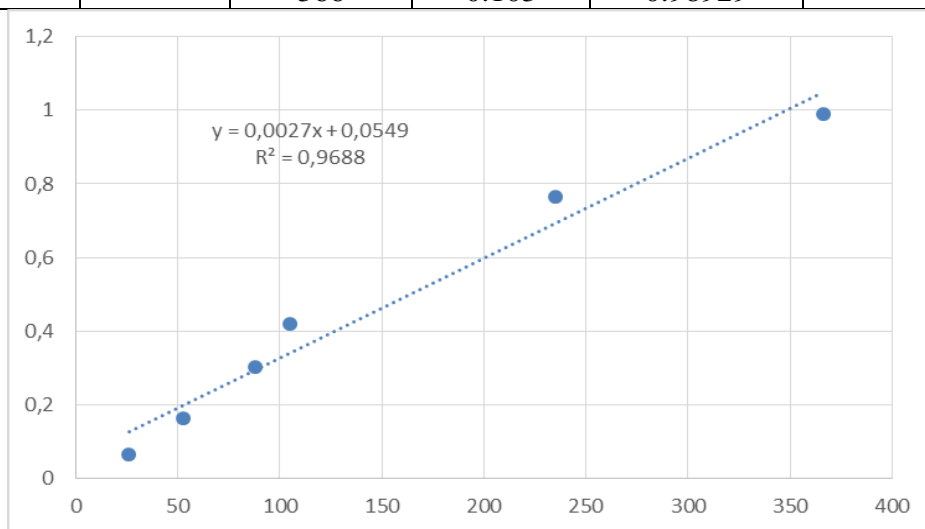


Рисунок А.8 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 20°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 30°C отображены в таблице А,9 и на рисунке А.9.

Таблица А.9 – Результаты анализа при 30°C по схеме 2

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	355	0.277	33	0.229	0.19029	(2,7±0,05)
2			51	0.210	0.27691	
3			66	0.200	0.32571	
4			101	0.171	0.48235	
5			232	0.124	0.80374	
6			366	0.092	0.10223	

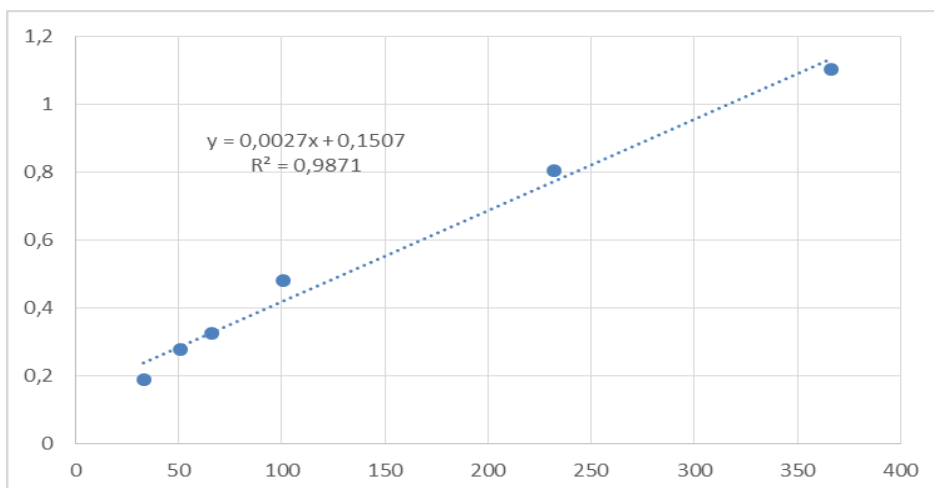


Рисунок А.9 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 30°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метилфенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 40°C отображены в таблице А.10 и на рисунке А.10.

Таблица А.10 – Результаты анализа при 40°C по схеме 2

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	355	0.277	30	0.226	0.20216	$(2,8 \pm 0,06)$
2			57	0.204	0.30589	
3			93	0.175	0.45923	
4			121	0.153	0.59358	
5			247	0.120	0.83653	
6			371	0.084	1.18921	

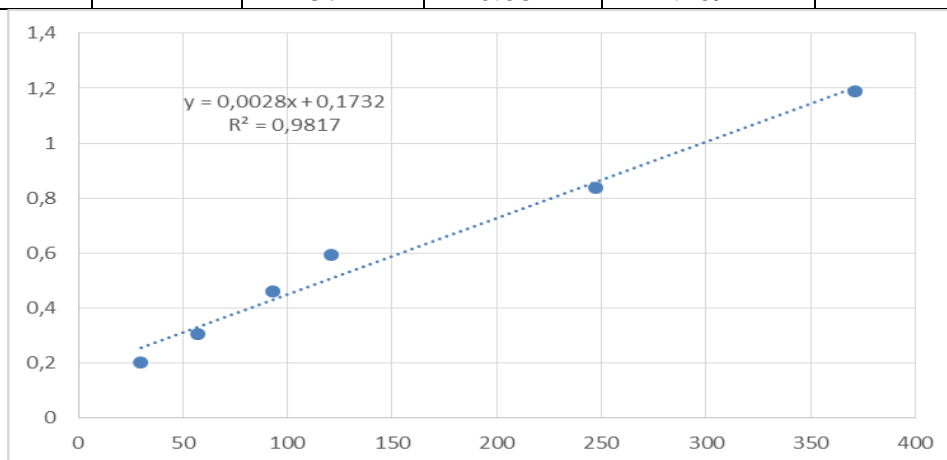
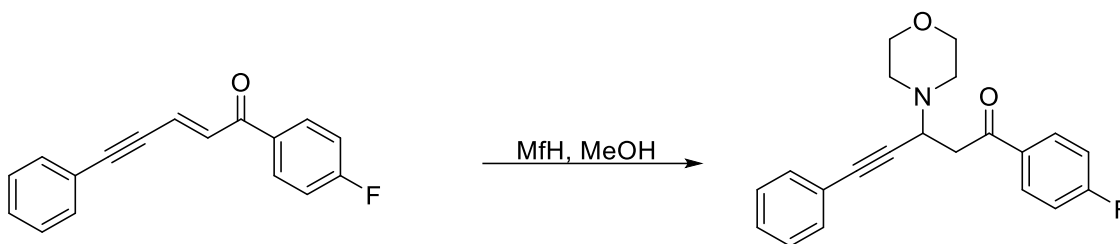


Рисунок А.10 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 40°C

3. Результаты исследования синтеза 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она (схема 3):



Результаты синтеза 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она при 0°C отображены в таблице А.11 и на рисунке А.11.

Таблица А.11 – Результаты анализа при 0°C по схеме 3

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	265	0.386	28	0.362	0.06419	(1,2±0,02)
2			56	0.348	0.10363	
3			82	0.327	0.16588	
4			220	0.281	0.31611	
5			390	0.230	0.51776	

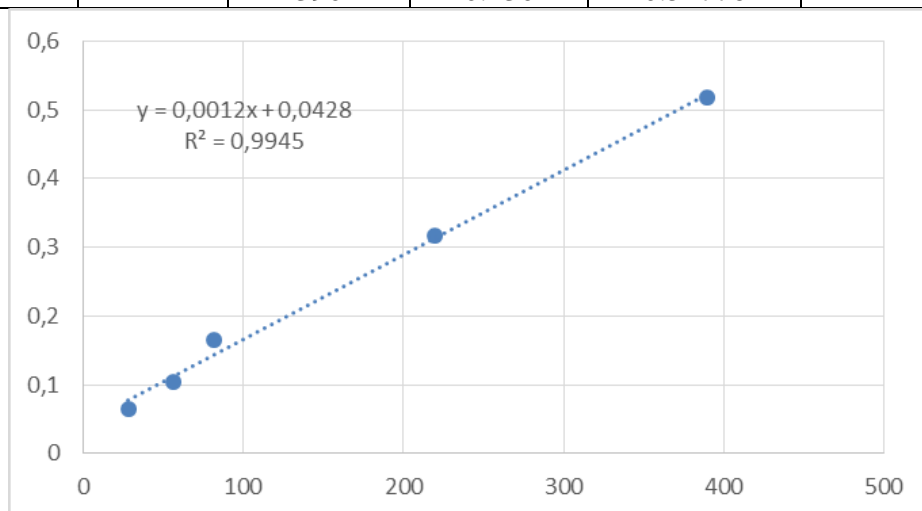


Рисунок А.11 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 0°C

Результаты исследования реакции синтеза 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она при 10°C отображены в таблице А.12 и на рисунке А.12.

Таблица А.12 – Результаты анализа при 10°C по схеме 3

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	265	0.386	20	0.354	0.08654	$(1,0 \pm 0,02)$
3			98	0.313	0.20963	
4			204	0.275	0.33749	
5			321	0.220	0.41484	
6			655	0.185	0.73548	

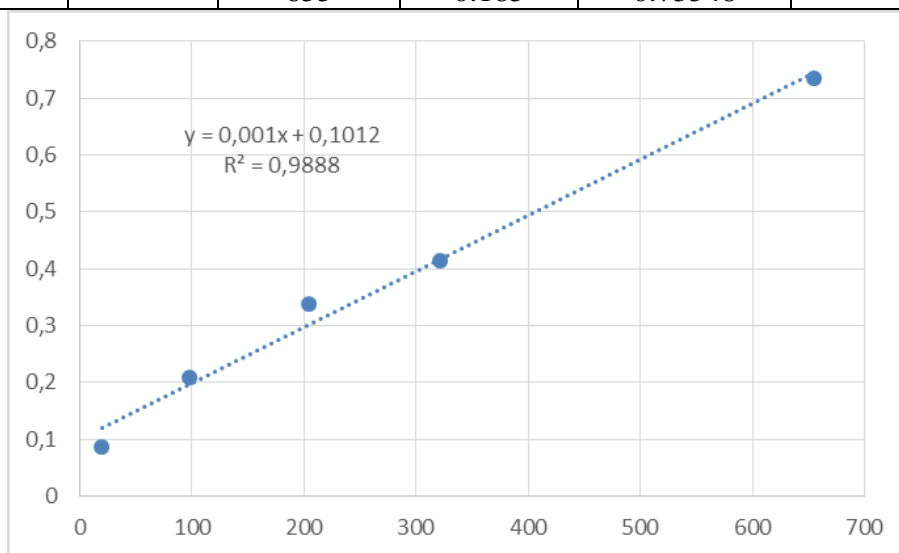


Рисунок А.12 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 10°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она при 20°C отображены в таблице А.13 и на рисунке А.13.

Таблица А.13 – Результаты анализа при 20°C по схеме 3

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	265	0.386	21	0.357	0.02781	$(1,5 \pm 0,03)$
2			55	0.316	0.20009	
3			108	0.285	0.30335	
4			254	0.234	0.50052	
5			378	0.206	0.62796	

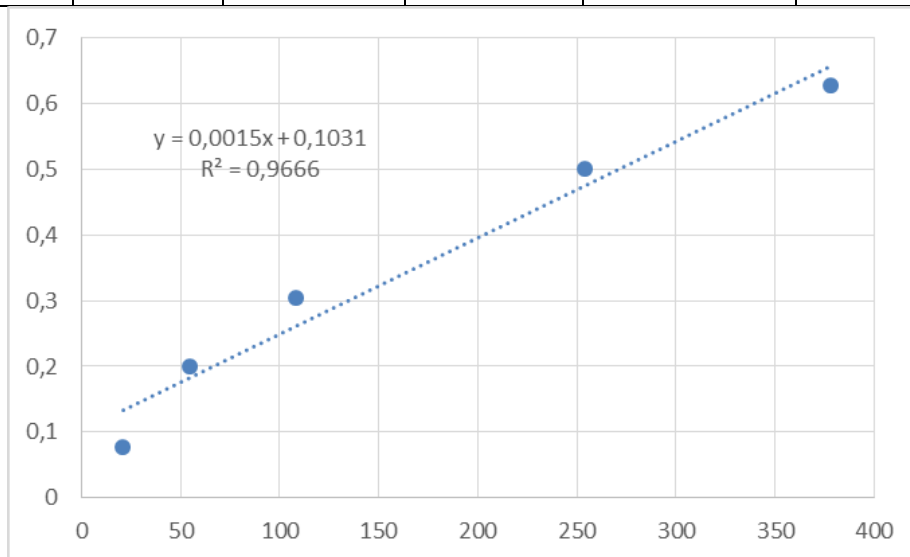


Рисунок А.13 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 20°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она при 30°C отображены в таблице А.14 и на рисунке А.14.

Таблица А.4 – Результаты анализа при 30°C по схеме 3

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	265	0.386	24	0.351	0.09505	$(1,6 \pm 0,03)$
2			62	0.314	0.20644	
3			114	0.280	0.32105	
4			258	0.214	0.58986	
5			385	0.195	0.68283	

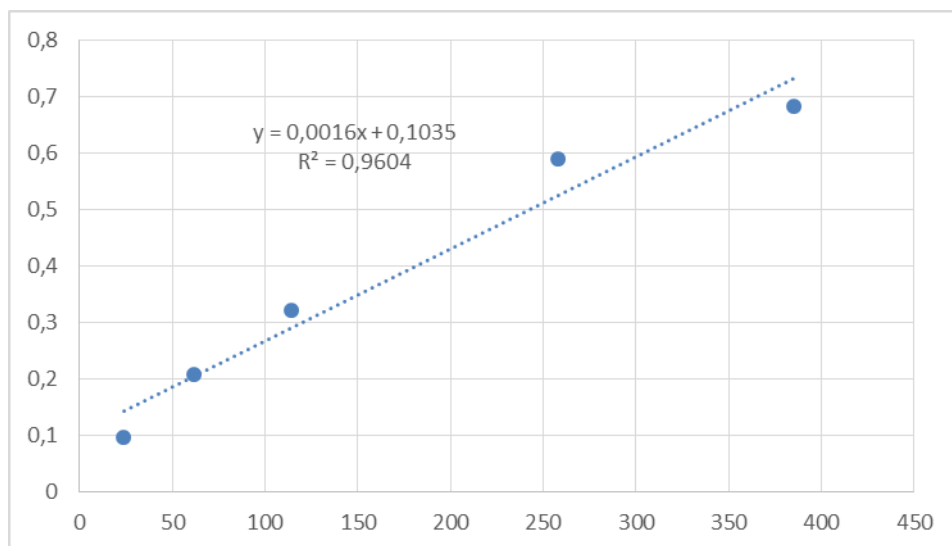


Рисунок А.14 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 30°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-фени-1-(4-фторфенил)пент-4-ин-1-она при 40°C отображены в таблице А.15 и на рисунке А.15.

Таблица А.15 – Результаты анализа при 40°C по схеме 3

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	265	0.386	22	0.347	0.10651	$(1,7 \pm 0,03)$
2			42	0.305	0.23553	
3			87	0.274	0.34271	
4			256	0.212	0.59930	
5			387	0.181	0.75734	

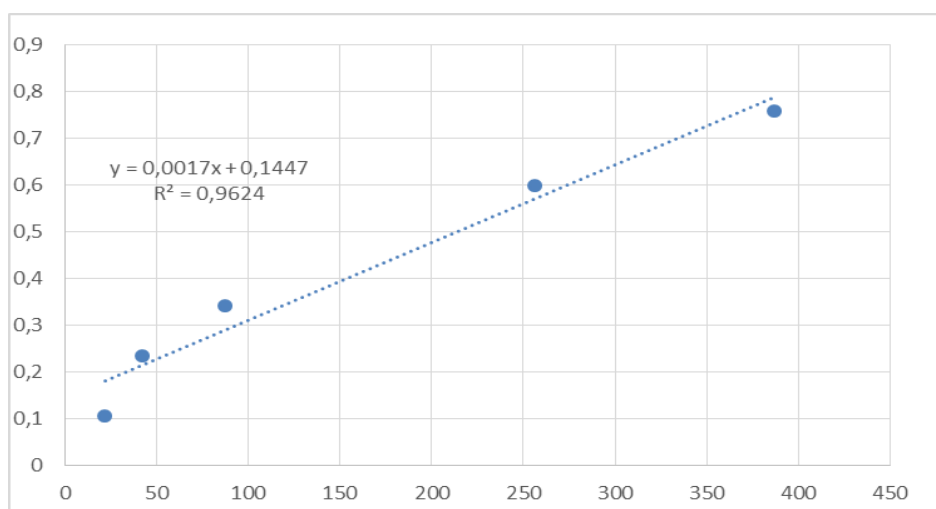
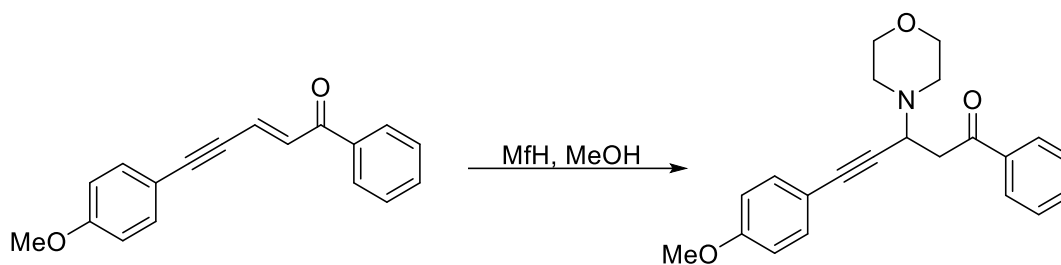


Рисунок А.15 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 40°C

4. Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она (схема 4):



Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 0°C отображены в таблице А.16 и на рисунке А.16.

Таблица А.16 – Результаты анализа при 0°C по схеме 4

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	330	0.286	34	0.279	0.02478	(1,1±0,02)
2			51	0.270	0.05757	
3			71	0.267	0.06874	
4			110	0.255	0.11473	
5			241	0.216	0.28071	
6			332	0.197	0.37279	
7			510	0.163	0.56224	

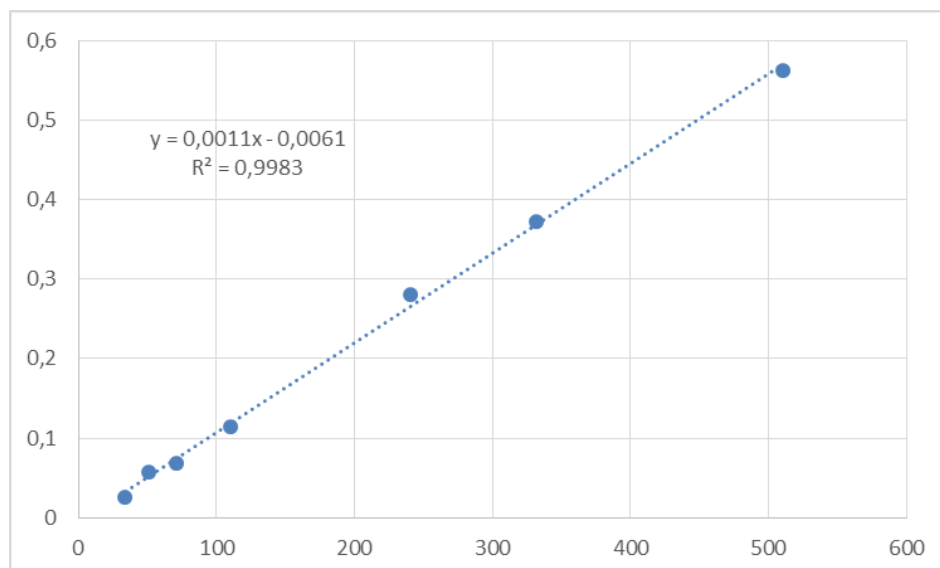


Рисунок А.16 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 0°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 10°C отображены в таблице А.17. и на рисунке А.17.

Таблица А.17 – Результаты анализа при 10°C по схеме 4

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	330	0.286	23	0.275	0.03922	$(1,3 \pm 0,03)$
2			48	0.264	0.08004	
3			80	0.249	0.13854	
4			110	0.233	0.20495	
5			252	0.207	0.32327	
6			360	0.166	0.54400	
7			510	0.148	0.65878	
8			787	0.133	0.76564	
9			1190	0.118	0.88531	
10			1743	0.096	1.09164	

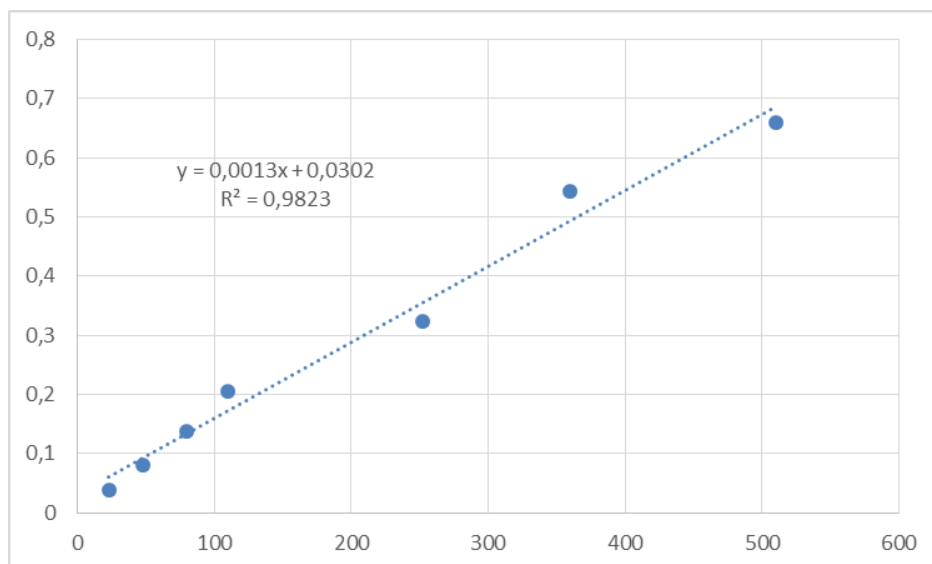


Рисунок А.17 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 10°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 20°C отображены в таблице А.18 и на рисунке А.18..

Таблица А.18 – Результаты анализа при 20°C по схеме 4

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	330	0.286	23	0.273	0.04652	(1,4±0,03)
2			53	0.258	0.10303	
3			79	0.235	0.19641	
4			113	0.225	0.23989	
5			215	0.192	0.39849	
6			350	0.155	0.61257	
7			516	0.142	0.70016	
8			780	0.121	0.86021	
9			1090	0.114	0.91979	
10			1551	0.111	0.74646	

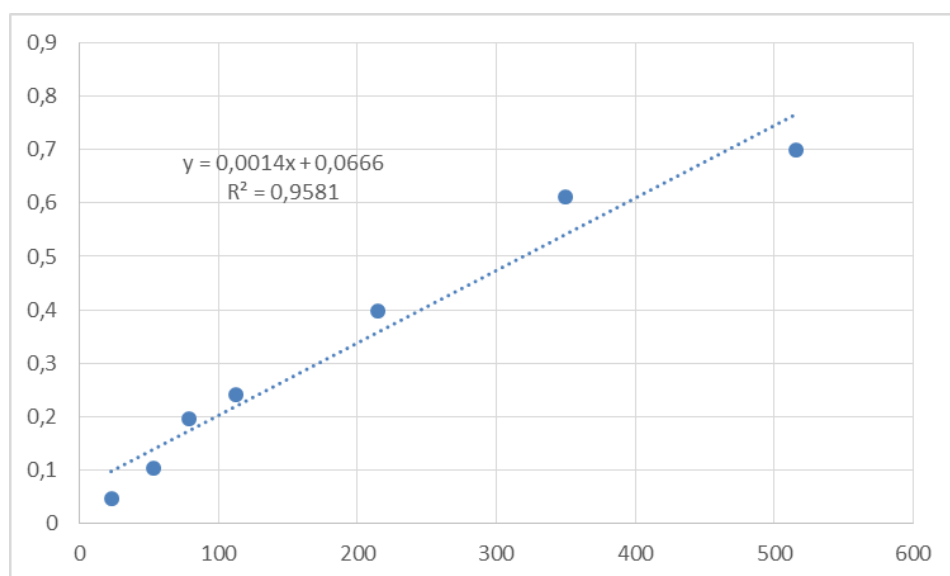


Рисунок А.18 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 20°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 30°C отображены в таблице А.19 и на рисунке А.19.

Таблица А.19 – Результаты анализа при 30°C по схеме 4

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	330	0.286	26	0.263	0.08384	$(1,3 \pm 0,03)$
2			56	0.251	0.13054	
3			65	0.233	0.20495	
4			116	0.221	0.25783	
5			253	0.178	0.47421	
6			410	0.151	0.63871	
7			538	0.134	0.75601	
8			878	0.115	0.90241	
9			1233	0.110	0.95551	
10			1779	0.108	0.97386	

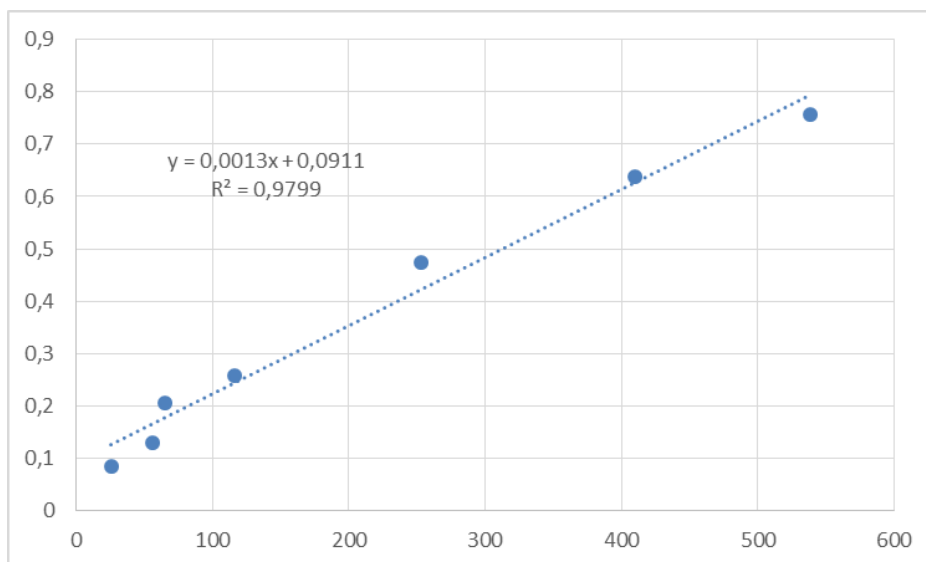


Рисунок А.19 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 30°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 40°C отображены в таблице А.20 и на рисунке А.20.

Таблица А.20 – Результаты анализа при 40°C по схеме 4

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	330	0.286	27	0.260	0.09531	(1,5±0,03)
2			47	0.247	0.14661	
3			77	0.225	0.23989	
4			120	0.213	0.29469	
5			226	0.173	0.50270	
6			396	0.147	0.66556	
7			522	0.123	0.84319	
8			860	0.115	0.91106	
9			1195	0.111	0.94646	
10			1743	0.107	0.98316	

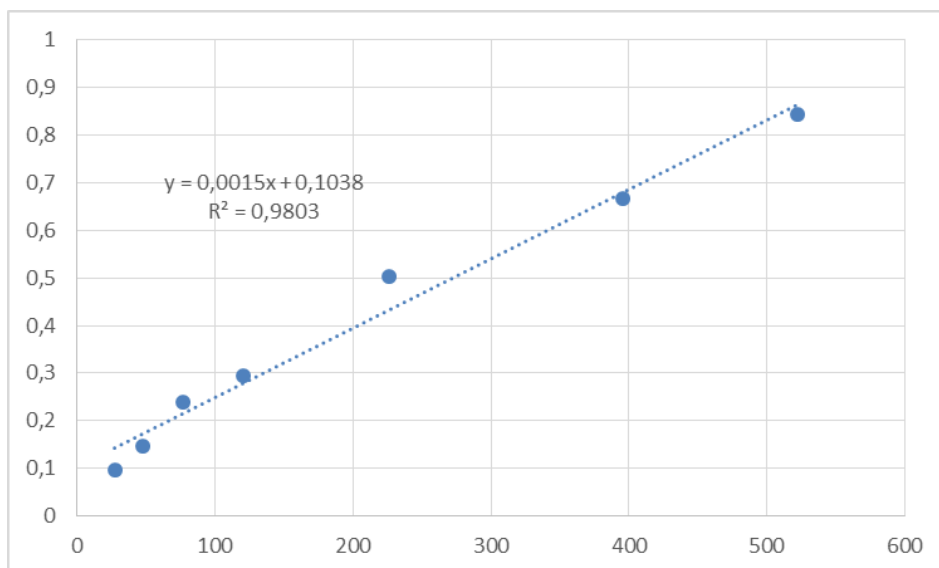
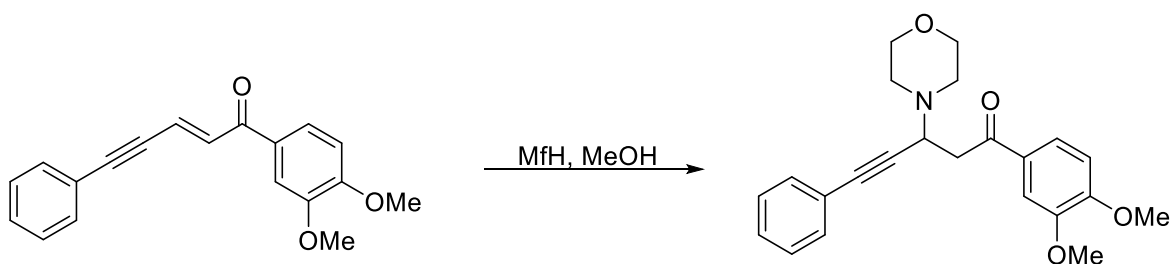


Рисунок А.20 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 40°C

5. Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-фенил-1-(4,3-диметоксифенил)пент-4-ин-1-она (схема 5):



Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 0°C отображены в таблице А.21 и на рисунке А.21.

Таблица А.21 – Результаты анализа при 0°C по схеме 5

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	360	0.257	180	0.254	0.01174	(0,4±0,01)
2			246	0.252	0.01965	
3			406	0.248	0.03565	
4			537	0.230	0.11099	
5			835	0.193	0.28638	
6			1120	0.172	0.40158	
7			1687	0.143	0.58623	

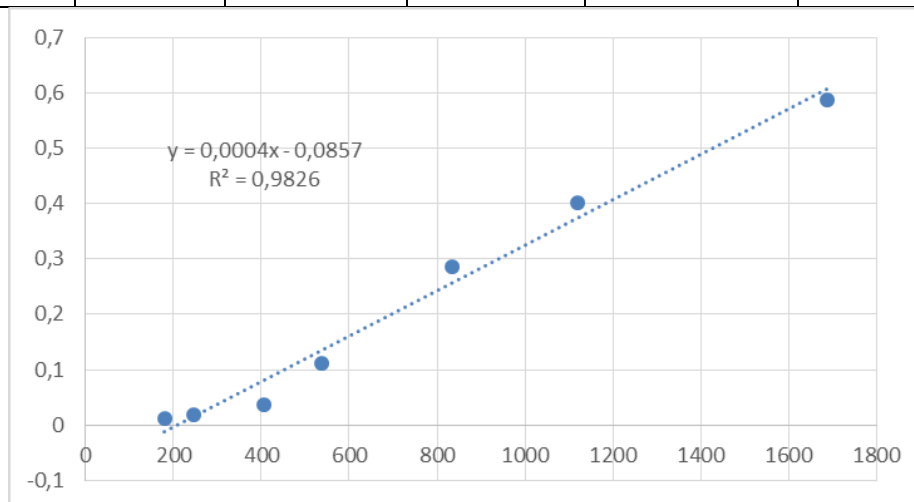


Рисунок А.21 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 0°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 10°C отображены в таблице А.22 и на рисунке А.22.

Таблица А.22 – Результаты анализа при 10°C по схеме 5

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	360	0.257	190	0.250	0.02762	(0,5±0,01)
2			240	0.246	0.04374	
3			381	0.228	0.11973	
4			536	0.212	0.19249	
5			856	0.179	0.36169	
6			1127	0.145	0.57234	
7			1718	0.120	0.76158	

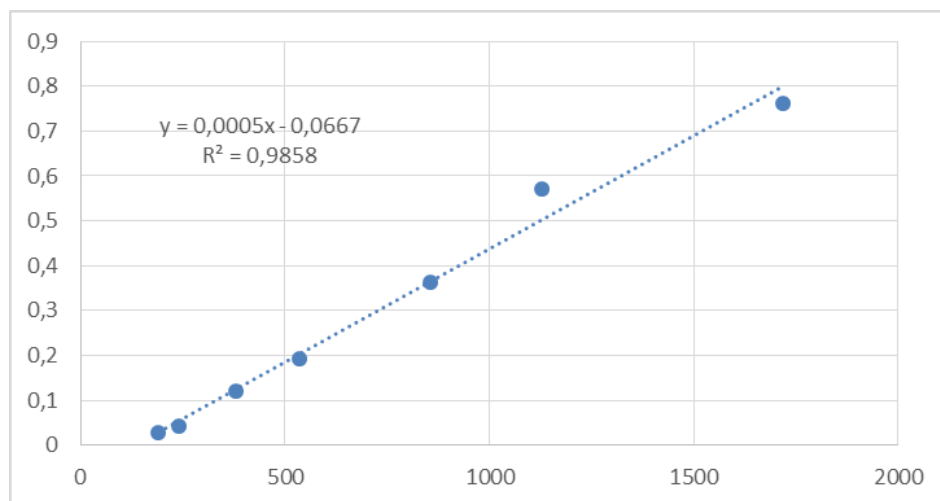


Рисунок А.22 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 10°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 20°C отображены в таблице А.23 и на рисунке А.23.

Таблица А.23 – Результаты анализа при 20°C по схеме 5

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	360	0.257	188	0.246	0.04374	(0,5±0,01)
2			250	0.241	0.06428	
3			396	0.222	0.14639	
4			530	0.207	0.21636	
5			850	0.172	0.40158	
6			1118	0.138	0.62182	
7			1695	0.114	0.81288	

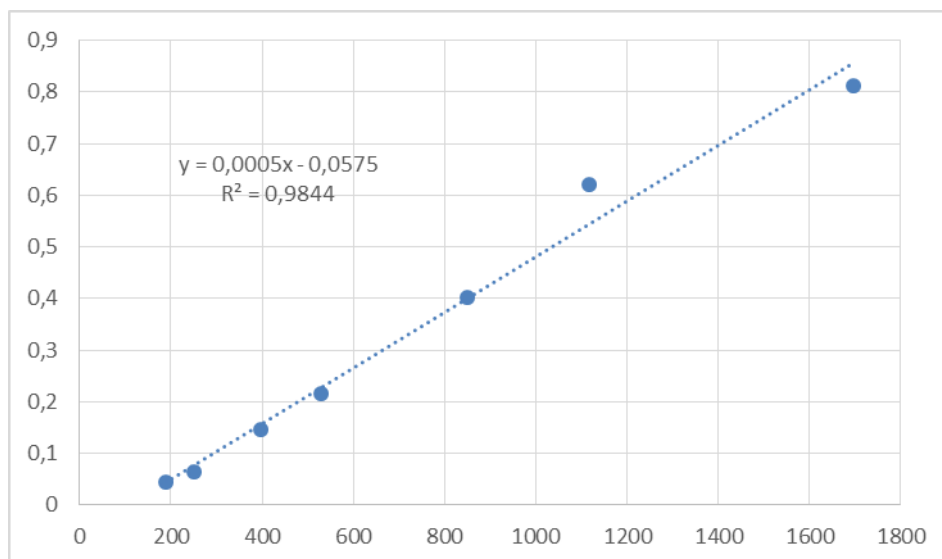


Рисунок А.23 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 20°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 30°C отображены в таблице А.24 и на рисунке А.24

Таблица А.24 – Результаты анализа при 30°C по схеме 5

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	360	0.257	195	0.240	0.06843	(0,5±0,01)
2			252	0.233	0.09804	
3			400	0.213	0.18779	
4			528	0.200	0.25076	
5			847	0.170	0.41328	
6			1130	0.136	0.63642	
7			1700	0.108	0.86694	

Рисунок А.24 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 30°C

Результаты исследования реакции 3-морфолинил-5-(4-метоксифенил)-1-фенилпент-4-ин-1-она при 40°C отображены в таблице А.25 и на рисунке А.25.

Таблица А.25 – Результаты анализа при 40°C по схеме 5

№	λ	A_0	t, сек	A	$\ln(A_0/A)$	$k \times 10^{-3}, \text{сек}^{-1}$
1	360	0.257	190	0.235	0.08949	(0,6±0,01)
2			240	0.229	0.11535	
3			398	0.210	0.20197	
4			534	0.197	0.26587	
5			840	0.168	0.42511	
6			1132	0.130	0.68154	
7			1698	0.102	0.92410	

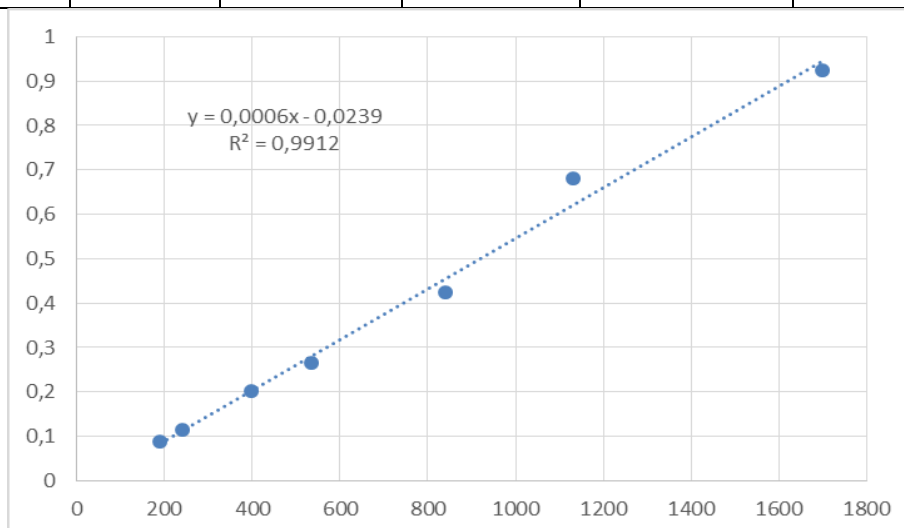


Рисунок А.25 – График зависимости логарифма относительной оптической плотности от времени при 40°C

Приложение Б

Результаты степень чистоты веществ

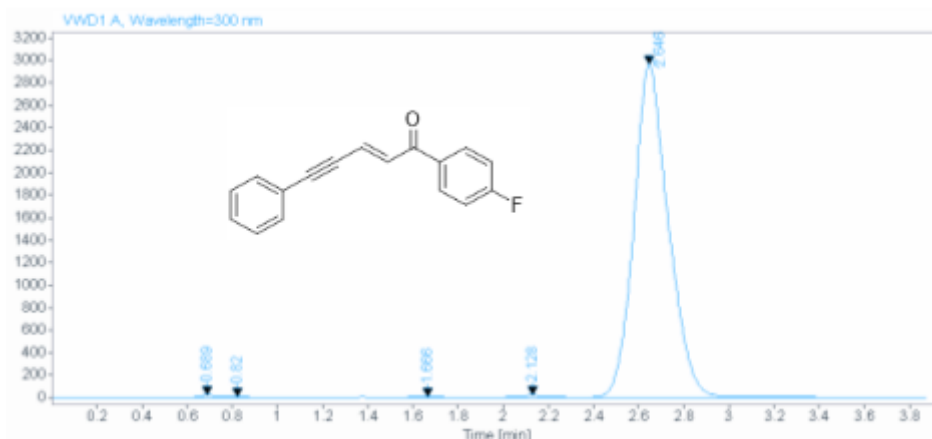


Рисунок Б 1 - Хроматограмма 5-фенил-1-(4-фторфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он, степень чистоты 98,97%, при 300 нм.

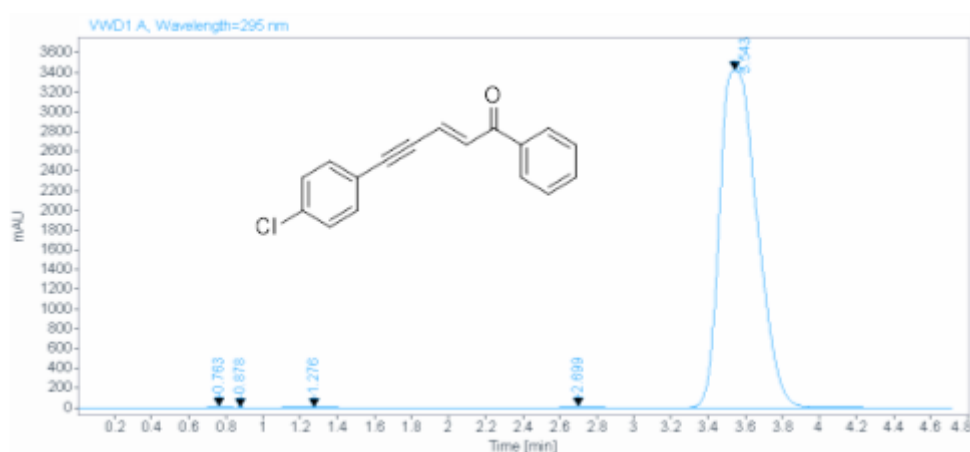


Рисунок Б 2 - Хроматограмма 5-(4-хлорфенил)-1-фенилпент-2-ен-4-ин-1-он, степень чистоты 99,17 %, при 295 нм.

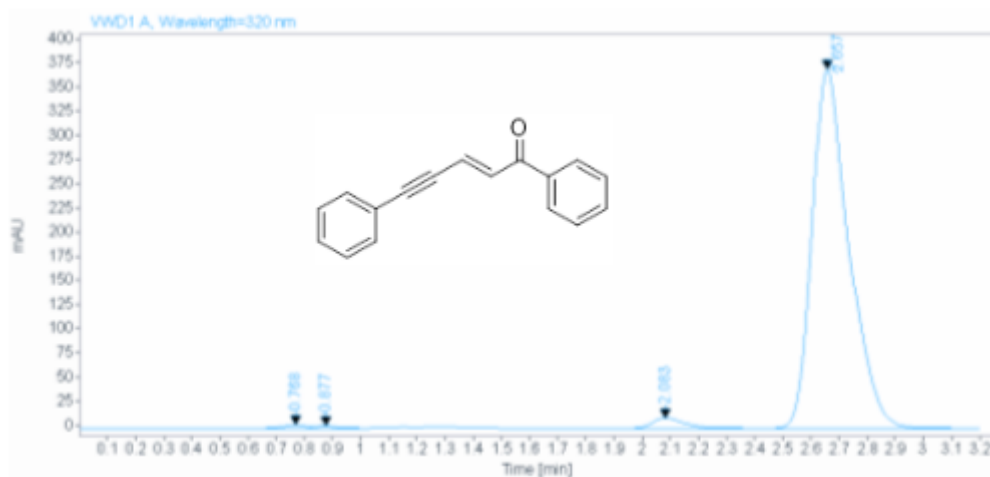


Рисунок Б 3 - Хроматограмма 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он, степень частоты 96,51%, при 320 нм.