

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

імені В. Н. Каразіна

Кафедра прикладної хімії

УДК 541.35

До захисту допускаю



Завідувач кафедри

д.х.н., проф., чл.-кор. НАНУ В.А. Чебанов

«___» _____ 2024 р.

**ДОСЛІДЖЕННЯ [5,5]-СИГМАТРОПНОГО ПЕРЕГРУПУВАННЯ ПОХІДНИХ 2-
(ТІОФЕН-2-ІЛ)-2-(АРИЛАМІНО)АЦЕТОНИТРИЛІВ.**

Кваліфікаційна робота магістра

2 курсу хімічного факультету

ТОМАКА ВІКТОРА ОЛЕКСАНДРОВИЧА

Науковий керівник

д.х.н., професор., чл.-кор. НАНУ



Валентин ЧЕБАНОВ

ХАРКІВ 2024

РЕФЕРАТ

Дипломна робота обсягом у 36 сторінок складається зі вступу, двох розділів та висновків. Робота містить 29 схем, проаналізовано 50 літературних джерел.

Об'єкти дослідження: Синтез Штрекера, [5,5]-сигматропне перегрупування, тіофен-2-карбальдегіди.

Мета: Дослідити [5,5]-сигматропне перегрупування на α -аміонітрилах з тіофеновим ядром та розробити оптимальний метод проведення даної реакції.

Методи дослідження та прилади: спектроскопія ядерного магнітного резонансу, хромато-мас-спектрометрія, проведення та оптимізація синтезу Штрекера, проведення та оптимізація сигматропного перегрупування, лабораторний посуд і реактиви.

Результатами даної роботи є успішне застосування [5,5]-сигматропного перегрупування в органічному синтезі з отриманням перспективних білдинг-блоків. Нашою науковою групою відпрацьовано та оптимізовано умови проведення даного сигматропного зсуву на субстратах, що містять у собі тіофенове ядро. Експериментально визначено, що простота протікання реакції визначається в першу чергу стабільністю вихідного α -аміонітрилу.

Ключові слова: [5,5]-сигматропне перегрупування, тіофен-2-карбальдегід, Синтез Штрекера.

ABSTRACT

The 36-page diploma paper consists of an introduction, two sections, and conclusions. The work contains 29 schemes, 50 literary sources are analyzed.

Research objects: Strecker synthesis, [5,5]-sigmatropic rearrangement, thiophene-2-carbaldehydes.

Purpose: To investigate the [5,5]-sigmatropic rearrangement on α -aminonitriles with a thiophene nucleus and to develop an optimal method of staging this reaction.

Research methods and devices: Nuclear magnetic resonance, chromatography-mass spectrometry, setup and optimization of Strecker synthesis, setup and optimization of sigmatropic rearrangement, laboratory utensils and reagents.

The results of this work are the successful application of [5,5]-sigmatropic rearrangement in organic synthesis with obtaining promising building blocks. Our scientific group worked out and optimized the conditions for setting this sigmatropic shift on substrates containing a thiophene nucleus. It was experimentally determined that the simplicity of the reaction is primarily determined by the stability of the initial α -aminonitrile.

Key words: [5,5]-sigmatropic rearrangement, thiophene-2-carbaldehyde, Strecker Synthesis.

Зміст

ВСТУП	5
1. Огляд літератури.....	6
1.1. Реакція Штрекера	6
1.2. Реакція Штрекера в зеленій хімії.....	7
1.3. Асиметрична реакція Штрекера.....	9
1.4. Сигматропні перегрупування	15
1.4.1. Номенклатура сигматропного зсуву	15
1.5. Типи сигматропних перегрупувань.....	16
1.5.1. [1,3] перегрупування.....	16
1.5.2. [1,5] перегрупування.....	17
1.5.3. [1,7] перегрупування.....	18
1.5.4. [3,3] перегрупування.....	19
1.5.5. [5,5] перегрупування.....	21
2. Експериментальна частина	23
2.1. Постановка основного завдання роботи.....	23
2.2. Вибір способу розв'язання поставленої задачі	23
2.3. Охорона праці	24
2.4. Результати і обговорення	26
2.4.1. Синтезу α -амінонітрилів за реакцією Штрекера.....	26
2.4.2. Аналіз ^1H ЯМР спектрів сполук отриманих синтезом Штрекера	28
2.4.3. Проведення [5,5]-сигматропного перегрупування.....	29
2.4.4. Аналіз ^1H ЯМР спектрів сполук отриманих внаслідок [5,5] сигматропного перегрупування	31
ВИСНОВКИ	32
ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА	33
Додатки.....	37
Спетри амінонітрилів отриманих в ході синтезу Штрекера	37

ВСТУП

Проблеми зі здоров'ям завжди були нагальним питанням, що непокоїть людство. Існує величезна кількість фармакологічно активних гетероциклічних сполук, які регулярно використовуються в клінічній практиці [1]. Гетероциклічні сполуки широко поширені в природі та мають різноманітну синтетичну застосовність і біологічну активність, що допомогло медичним-хімікам спланувати, організувати та впровадити нові підходи до відкриття ліків [2].

Тіофен та його заміщені похідні є дуже важливим класом гетероциклічних сполук, які застосовуються в галузі медичної хімії [3]. Хіміками було проведено не одне дослідження для формування бібліотеки похідних тіофену. Повідомляється, що дані сполуки мають широкий спектр властивостей із різноманітним застосуванням у медичній хімії та матеріалознавстві, що викликає значний інтерес у промисловості, а також у наукових колах.

Похідні тіофену є надзвичайно ефективними сполуками як з точки зору їх біологічних, так і фізіологічних функцій, таких як:

- протизапальна [4];
- антиаритмічна [4];
- заспокійлива [4];
- протимікробна [5];
- протигрибкова [5];
- протипухлинна [6].

Таким чином, синтез і дослідження нових похідних тіофену з більш широкою терапевтичною активністю є темою, яка цікавить хіміків для синтезу та дослідження нових структур з більш ефективною фармакологічною активністю. Також кілька комерційно доступних препаратів, таких як типепідин, тіквізіум бромід, тимепідію бромід, дорзоламід, тіоконазол, цитізолам, сертаконазолу нітрат і беноциклідин, також містять тіофенове ядро.

В даній роботі ми дослідили синтез амінонітрилів реакцією Штрекера виходячи з похідних тіофен-2-карбальдегіду та аніліну з подальшим [5,5]-сигматропним перегрупуванням одержаних сполук у м'яких умовах.

1. Огляд літератури

1.1. Реакція Штрекера

Неочікуване відкриття Штрекером у 1850 році синтезу α -амінокислот під час спроби отримати молочну кислоту із суміші аміаку, ацетальдегіду та ціаністого водню ознаменувало початок нових досліджень в області органічної хімії. Дійсно, після цього відкриття α -амінокислоти, «будівельні блоки життя», стали легкодоступними, розсуваючи межі в дослідженнях пептидів і білків. Ця реакція, відома як «синтез Штрекера», належить до загальної групи багатокомпонентних реакцій і швидко стала основним інструментом у підготовці як біогенних, так і неприродних α -амінокислот і пов'язаних з ними речовин, таких як гідантоїни і поліпептиди. Реакція Штрекера дозволяє швидко та ефективно збирати складні похідні α -амінокислот, отримання яких інакше було б складним, або взагалі неможливим іншими методами. Простота реакції, а також можлива доступність реагентів переконливо свідчать про те, що синтез амінокислот за Штрекером, є важливим ланцюгом у процесі зародженні життя.

Синтез Штрекера в його найпростішій варіації це взаємодія альдегіду або кетону з аміаком у присутності ціаністого водню та подальшим гідролізом отриманого амінітрилу. На практиці з метою безпеки твердий хлорид амонію використовується як джерело аміаку, тоді як газоподібний ціанід водню замінюється або твердими ціанідами лужних металів або ж іншими сполуками що містять ціаногрупу. В нашому випадку цільовою сполукою був саме амінітрил, що утворюється внаслідок конденсації. Механізм даної реакції включає в себе:

1. Нуклеофільну атаку електронною парою атома азоту по карбонільному атому вуглецю. Утворення амінолу.
2. Відщеплення води, зумовлене протонуванням атома кисню та утворення проміжного іону імінію.
3. Нуклеофільна атака ціанід-іону по імінієвому атому вуглецю та утворення амінітрилу.

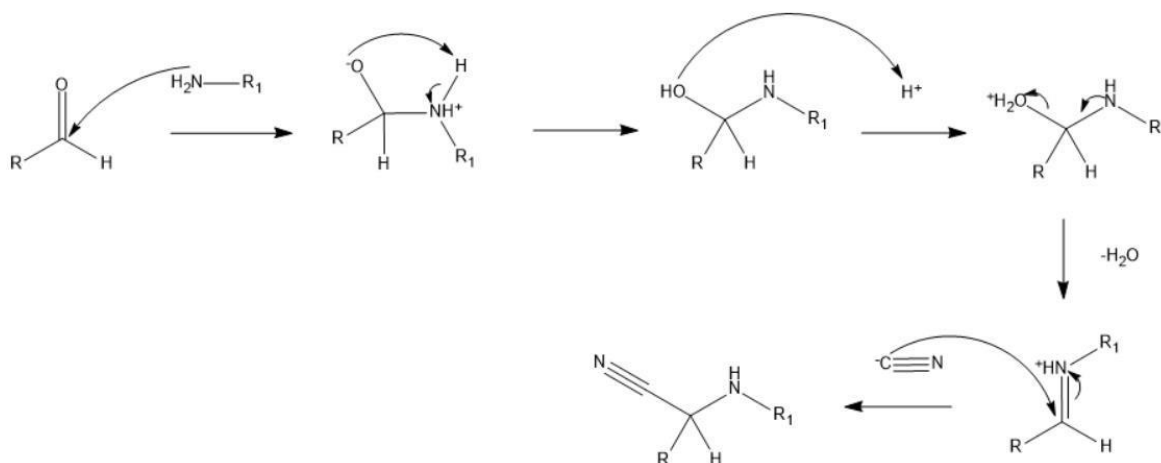


Схема 1. Механізм реакції Штрекера.

Порівняно з альдегідами, реакція з кетонами відбувається повільно через додаткові стеричні перешкоди, викликані замісником, який заміщує атом водню, а також меншим позитивним зарядом, що зосереджений на карбонільному атомі вуглецю. Продукти зазвичай отримують у вигляді рацемічної суміші; незважаючи на це, метод залишається інструментом вибору для швидкого збирання великих бібліотек ахіральних амінонітрилів, подальші хімічні модифікації та розділення яких дають потрібні амінокислоти в оптично чистій формі.

1.2. Реакція Штрекера в зеленій хімії

Джерело ціаніду в синтезі Штрекера варіюється залежно від синтетичної методики: певні протоколи використовують HCN, KCN, TMSCN, (EtO)₂P(O)CN, Et₂AlCN, Bu₃SnCN, MeCOCN, ацетонціаногідрин і етилціаноформіат [7], які всі є токсичними реагентами.

Будучи багатокомпонентною реакцією, синтез Штрекера, здається відповідає принципам зеленої хімії але попри широке застосування як в наукових лабораторіях, так і в промисловості, використання високотоксичних ціанідів як одного з компонентів суперечить принципам зеленої хімії [8] і створює серйозні ризики для здоров'я людини та для навколишнього середовища. Щоб вирішити цю проблему, багато дослідницьких зусиль було спрямовано на заміну видів ціаніду більш безпечними та екологічно чистими альтернативами.

У 2021 група дослідників повідомила про реакцію Штрекера в надкритичному діоксиді вуглецю. У запропонованій процедурі нетоксичний і незаймистий вуглекислий газ діє не тільки як екологічно безпечне реакційне середовище, але також як промотор реакції через утворення *in situ* вугільної кислоти, яка забезпечує поступове вивільнення ціаністого водню з доступного ціаніду калію. Наукова група оптимізувала умови реакції (тиск, температура, концентрації реагентів) для ароматичних та аліфатичних амінів та альдегідів, які в подальшому були перетворені на цінні α -амінонітрили, у тому числі перспективні фармакологічні речовини [9].

Гексаціаноферати привабливі як безпечні джерела ціанідів. Дійсно, феро- та фериціаніди є стабільними, недорогими та, по суті, нетоксичними (їх значення LD_{50} при пероральному прийомі у щурів навіть вищі, ніж відповідне значення для NaCl). Незважаючи на їх стабільність, відомо, що вони виділяють ціанід за різних умов [10].

У 2010 році група дослідників повідомила про перший ефективний та екологічно чистий синтез α -амінонітрилів за допомогою трикомпонентної конденсації карбонільних сполук, амінів і гексаціаноферату калію(II) у присутності бензоїлхлориду як промотора [7]. У цьому підході роль промотора полягає в тому, щоб реагувати з $K_4[Fe(CN)_6]$ і генерувати бензоїлціанід, реакція якого з водою є джерелом HCN. Нарешті, нуклеофільне приєднання ціанід-іонів до імінів, які утворюються в результаті конденсації альдегідів і амінів, дає α -амінонітрили (див. схема 2).

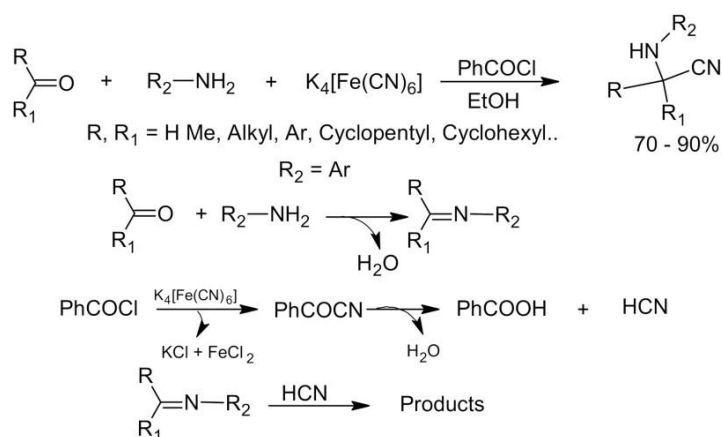


Схема 2. Синтез Штрекера з використанням гексаціаноферату калію(II)

Щоб розширити сферу застосування реакції, та ж група розробила легкий протокол для реакцій Штрекера з використанням суміші фері- та фероціаніду калію в двофазному середовищі [10]. Процедура полягає в нагріванні відповідної карбонільної сполуки та аміну до 80 °С у двофазному розчиннику (етилацетат–вода, 1:1) у присутності суміші $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]:\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (3:4). Оцтова кислота була додана як джерело протонів для сприяння вивільненню HCN . За цих умов в реакцію з карбонільними сполуками вступають як алкіл- так і арилами́ни; продукти були отримані з виходом до 93%, хоча первинні алкіламіни призвели до нижчого виходу. Однак це пояснюється ретро-реакцією Штрекера. Двофазна система розчинників дозволяє уникнути проблем із розчинністю, які можуть виникнути в однофазній системі.

Впроваджено [11] новий підхід до утворення вуглець-вуглецевих зв'язків, названий сполученням з перехресним дегідруванням. Метод полягає в генеруванні іоніміну з третинного аміну та взаємодії його з нуклеофілом, що утворюється *in situ* [12]. Реакцію проводили при 100 °С у водному *трет*-бутанолі в присутності суміші фері- та фероціаніду калію. Атмосферу кисню підтримували протягом усієї реакції, щоб забезпечити каталітичну систему, яка перетворює третинний амін у відповідний іон імінію; останній потім реагує з утвореним HCN , утворюючи продукт.

Запропонований механізм реакції починається з окислення аміну фероціанідом з утворенням відповідного іону імінію через катіон-радикал; потім іон імінію захоплює HCN , що утворюється з фероціаніду, утворюючи продукт. Присутність обох ціанокомплексів у правильному співвідношенні (4:3) забезпечує утворення берлінської блакиті, яка затримує будь-який залишковий вільний ціанід, одночасно вивільняючи реакційноздатні види ціаніду.

Сфера застосування цього простого в експлуатації методу широка і генерує берлінську блакить як єдиний нетоксичний побічний продукт. Єдиним обмеженням методу є те, що він працює лише з третинними амінами.

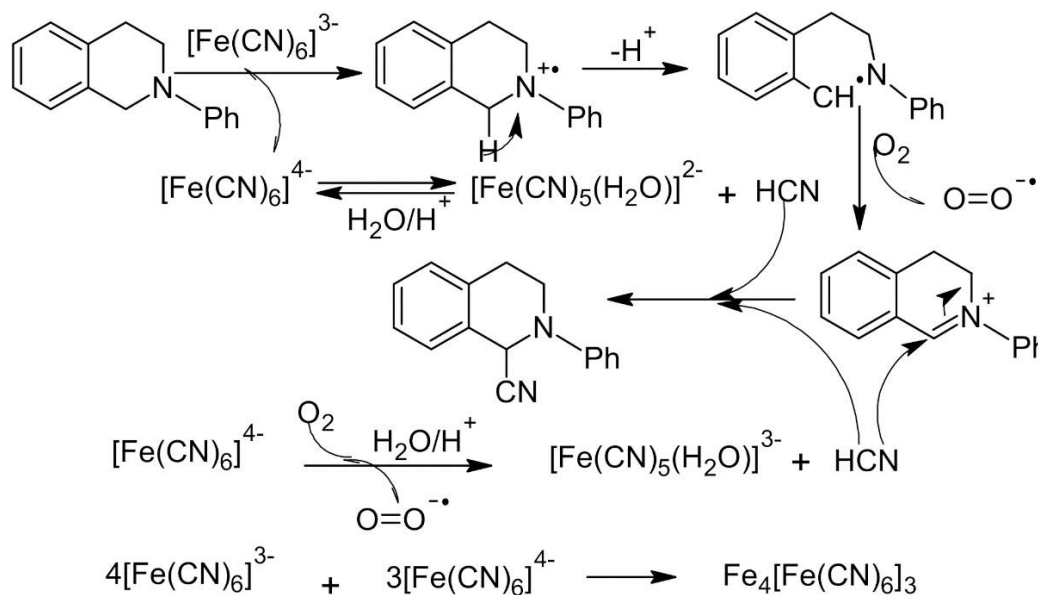


Схема 3. Механізм α -ціанування третинних амінів

1.3. Асиметрична реакція Штрекера

За винятком гліцину, найменшої амінокислоти, всі інші природні α -амінокислоти, що входять до складу білків живих істот, є хіральними і знаходяться в *L*-формі. Класична реакція Штрекера приводить лише до рацемічних сумішей, і тому для отримання гомохіральних продуктів необхідно створити відповідні умови. Це здійснюється багатьма способами, включаючи синтез амінокислот шляхом ферментації, ензиматичний синтез, розділення рацематів, асиметричний синтез [13].

Легкість отримання рацемічних амінітрилів за допомогою синтезу Штрекера передбачає, що хімічний синтез із подальшим ферментативним розділенням залишається одним із кращих методів, особливо якщо потрібні як *R*, так і *S* енантіомери. В іншому випадку небажаний ізомер має бути перероблений за допомогою рацемізації для забезпечення високих виходів [14]. Щоб максимізувати вихід *L*-енантіомеру, Чен та ін. [15] розробили процедуру повного перетворення рацемічної амінокислоти в *L*-енантіомер за допомогою каталізованого алкалазою розділення ефіру амінокислоти. Реакція відбувається в суміші *трет*-бутанол/вода і поєднується з рацемізацією *in situ* *D*-енантіомеру, що не прореагував, за допомогою піридоксаль-5-фосфату. Потім *L*-амінокислоту можна було виділити з виходом 87–95% і 90–98% енантіомерним надлишком (*ee*).

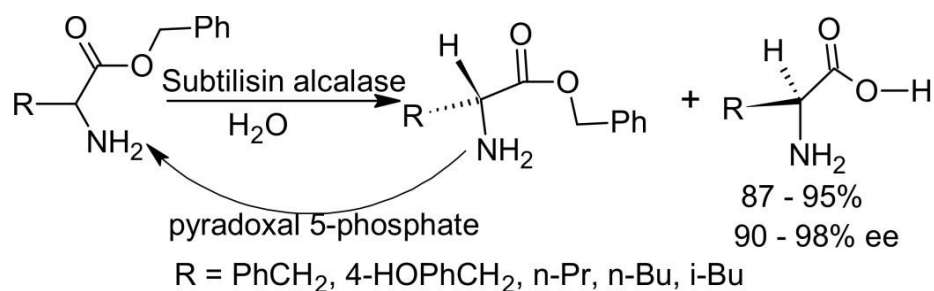


Схема 4. Отримання *L*-форми амінокислоти з її рацемічного ефіру.

Другою найбільш часто використовуваною методологією отримання оптично активних амініонітрилів є каталітичне енантіоселективне ціанування хіральних нерацемічних імінів з утворенням відповідних діастереоізомерних амініонітрилів [16], які після розділення можуть бути перетворені в гомохіральні амінокислоти. Перший приклад цього підходу був описаний у 1963 році Харадю та ін. [17], які отримали (*S*)-аланін реакцією ацетальдегіду та (*S*)- α -фенілетиламіну в присутності водного розчину ціаніду натрію з утворенням відповідного α -амінонітрилу в діастереоселективному співвідношенні 3,3:1; отриманий діастереоізомер був остаточно перетворений в оптично збагачений продукт із загальним виходом 17% і 90% ee.

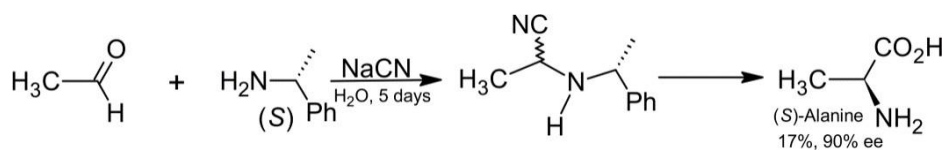


Схема 5. Отримання (*S*)-аланіну.

Вуглеводи часто використовуються як дешеве джерело хіральних допоміжних речовин у багатьох асиметричних синтезах. Кунц та ін. [18] використовували 2,3,4,6-тетра-*o*-півалоіл- β -*D*-галактопіранозиламінові похідні основи Шиффа як хіральні допоміжні речовини в синтезі відповідних амініонітрилів за Штрекером. Селективність реакції можна контролювати за допомогою розчинника, що приводить до (*R*)-діастереоізомеру (75–90%) в ізопропанолі або тетрагідрофурані та до протилежного (*S*)-ізомеру в хлороформі.

За останні роки *трет*-бутилсульфінамід став дедалі популярнішим заміником аміаку в реакції Штрекера. Ця популярність пояснюється тим фактом, що будь-який енантіомер цього аміну є недорогим для приготування у великих масштабах в енантіомерно чистій формі [19]. Його основи Шиффа з різними карбонільними сполуками піддаються енантіофациальному ціанідному додаванню у високому діастереоізомерному співвідношенні [20]. Після поділу двох діастереоізомерів *N*-*трет*-бутансульфінілну групу можна легко відщепити простою обробкою метанольним розчином HCl для вивільнення гідрохлориду відповідної амінокислоти з високим ee [21].

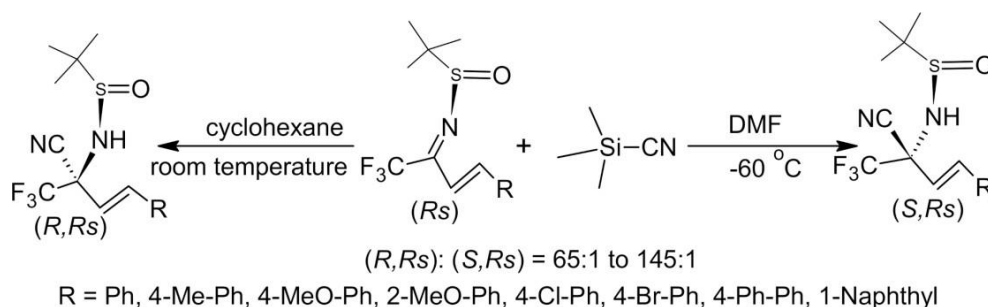


Схема 6. Використання *трет*-бутилсульфінамідів з метою отримання чистих R/S-форм продуктів.

Асиметрична реакція Штрекера може бути каталізована органічними сполуками, що є непоганим методом синтезу хіральних амінокислот. В 1996 році вперше було повідомлено [22] про використання циклічного дипептиду як хірального каталізатора, асиметричний синтез Штрекера отримав широкий розвиток, при цьому правильний вибір хіральної допоміжної речовини є ключем до успіху. Один конкретний каталізатор, описаний Якобсеном, дозволив синтезувати енантімерно збагачені непротеїногенні амінокислоти з високим виходом (96–99%) і високим *ee*. (73–99%) [23]. Каталізатор, який керує хіральним розрізненням на етапі гідроціанування, містить лише один стереогенний центр, складається з простої хіральної амідотіосечовини та не має чутливих функціональних груп; він використовується в субстехіометричних кількостях і сумісний з різними субстратами, а також з умовами реакції, які передбачають інтенсивну роботу з ціанідом для адаптації до великомасштабного синтезу.

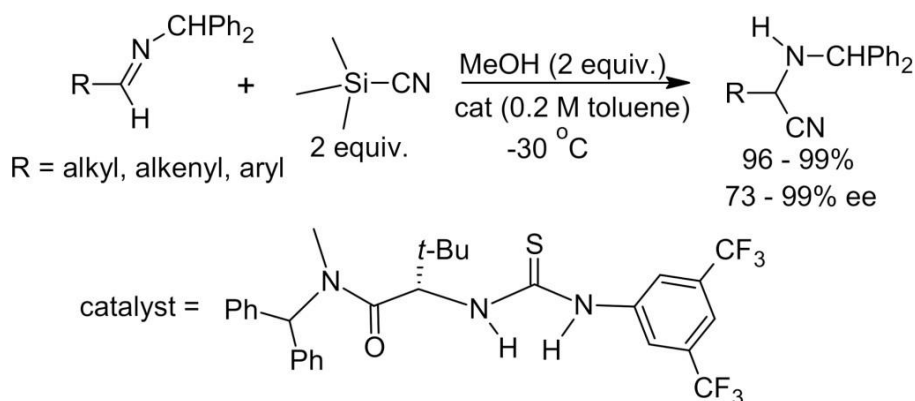


Схема 7. Асиметричне гідроціанування імінів.

Механізм цього асиметричного гідроціанування, обґрунтований експериментальними результатами і даними обчислень, зображений на схемі 8: початково утворена основа Шиффа протонується HCN, утворюючи іон імінію, який разом із ціанідом зв'язується з каталізатором. Розпад цієї іонної пари та утворення зв'язку вуглець-вуглець завершує утворення продукту.

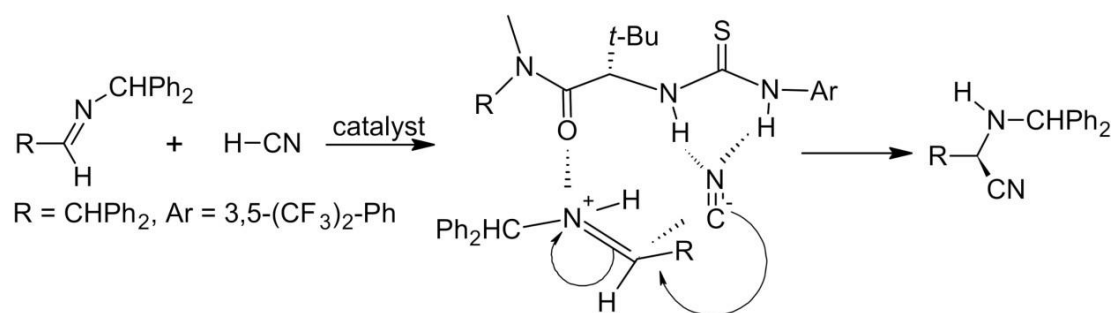


Схема 8. Механізм асиметричного гідроціанування імінів.

До цих каталізаторів Якобсен та його група використовували хіральний (salen)Al(III) комплекс для каталізації ряду реакцій асиметричного приєднання нуклеofilів, включаючи гідроціанування альдимино з отриманням амінітрилів із хорошими виходами (69–99%) та енантіоселективністю (37–99% *ee*) [24]. Проте комплекс (salen)Al(III) містить два асиметричні центри, на відміну від попереднього каталізатора, який містить лише один хіральний центр і його легко приготувати.

Вищезазначені реакції та відповідні процедури означають, що основи Шифа генеруються на окремій стадії перед додаванням ціаніду. З точки зору багатокомпонентної реакції пряме змішування всіх трьох компонентів у присутності хіального каталізатора було б більш практичним. Кобаяші та його співробітники [25, 26] розробили каталізатор на основі хіального Zr-комплексу, який зробив можливим прямий асиметричний синтез амінітрилів в одній ємності з високим виходом і гарним співвідношенням ізомерів.

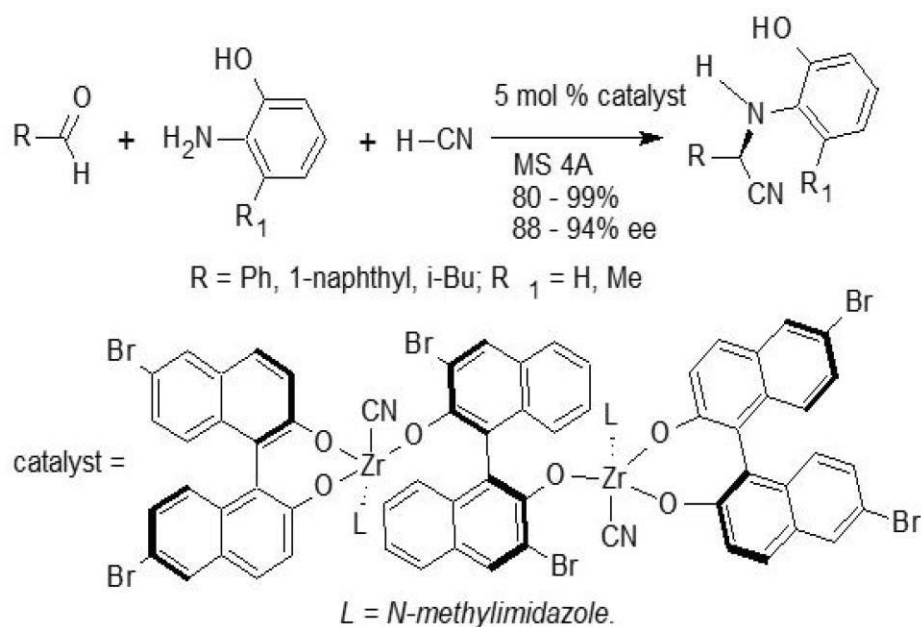


Схема 9. Асиметричний синтез Штрекера з каталізатором Кобаяші.

Основним вузьким місцем цього підходу є його обмеження анілінами як аміної компоненти.

Фторовмісні α -амінокислоти, що містять четвертинний α -вуглець, знайшли широке застосування як потенційні інгібітори ферментів і протипухлинні (антибактеріальні) агенти [27]; на жаль, їх важко одержати, особливо в енантімерній чистій формі, оскільки утворення кетіміну є складнішим, ніж утворення альдиминів. Внесок у вирішення цієї проблеми зробили Лю та ін. [28], які розробили високоенантіоселективний двоетапний однореакторний легкий синтез фторованих C- α -тетразаміщених амініонітрилів з α -фторалкіл α -арил кетонів, анілінів і TMC-CN. Ця процедура починається з утворення кетіміну, каталізованого *p*-TsOH, за яким слідує асиметрична реакція Штрекера, опосередкована хіральною бифункціональною третинним аміном. Вода, що утворюється як побічний продукт на першому етапі, діє як промотор і добавка на попередньому етапі та сприяє вивільненню HCN з TMC-CN. Покращений вихід і енантіоселективність були досягнуті цим першим прикладом тандемних реакцій.

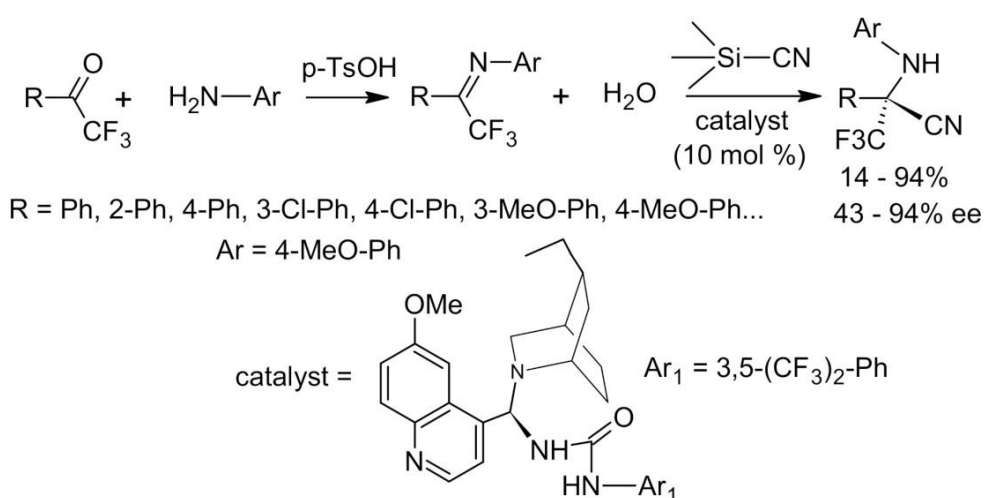


Схема 10. Двоетапний, однореакторний синтез Штрекера.

Спонтанне утворення енантіозбагачених амінокислот з ахіральних вихідних реагентів цитувалося в численних дослідженнях як можливе джерело цих *L*-біомолекул. В одному з таких досліджень Кавасакі та ін. [29], енантіозбагачений (до 96% енантіомерного надлишку (*ee*)) α -амінонітрил був отриманий шляхом першої спонтанної кристалізації з реакції відповідних трьох ахіральних попередників: ціаністого водню (HCN), *n*-толуальдегіду та бензгідріламіну. Реакція Штрекера призводить до утворення рацемічного продукту в розчині. Його дерацемізація відбувається під час кристалізації в присутності DBU (1,8-дізабіцикло-[5.4.0]ундец-7-ен) ретро-Штрекером, індукованим DBU, який встановлює рівновагу між прямою та зворотною реакцією. Безперервна кристалізація енантіомеру призводить до посилення роздільної здатності. Подальший гідроліз забезпечив ефективний спосіб отримати доступ до високоенантіозбагачених α -амінокислот без втручання хіральної матеріалів (схема 11). Ключем до успіху процесу є утворення конгломерату, а ті самі реагенти та умови реакції дали протилежний енантіоморф до 89% *ee*. Автори також помітили, що ампліфікація твердофазного енантіомерного надлишку енантіомерів від надзвичайно низького *ee* (приблизно 0,05% *ee*) до майже енантіочистоти (>99,5% *ee*) може сприятися хіральними α -амінокислотами.

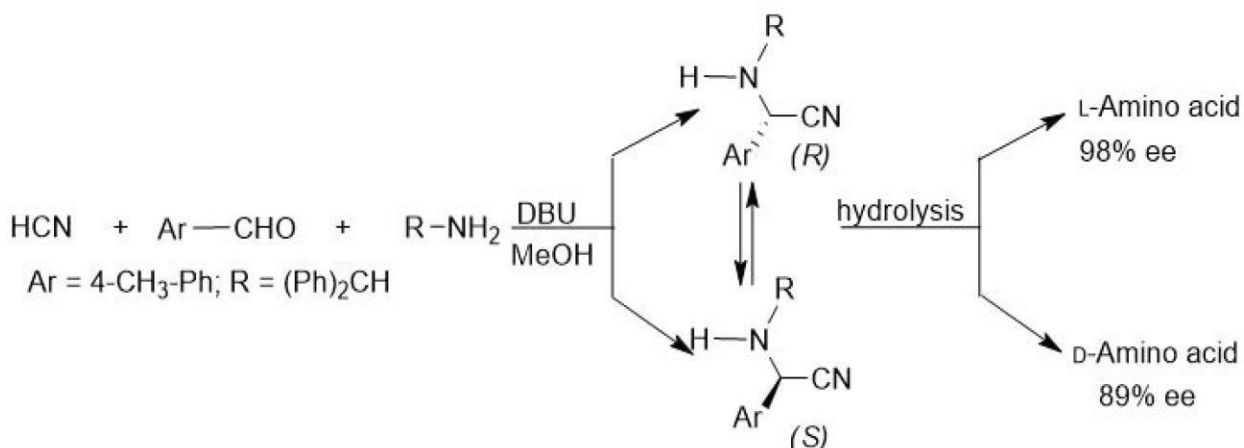


Схема 11. Розділення α -амінонітрilів.

Як зазначено в попередньому прикладі, початковий дисбаланс у розподілі стереоізомерів може призвести до інтенсифікації та посилення процесу з переважним енантіозбагаченням. Кавасакі та ін. припустили, що такий енантіомерний дисбаланс може виникати через молекулярну орієнтацію ахірального іміну на монокристалічній поверхні. Енантіоселективне додавання HCN до енантіотопічної поверхні прохірального іміну з *p*-толуальдегіду та бензгідриламіну (схема 11) призвело до утворення енантіозбагачених α -амінонітрilів, абсолютні конфігурації яких відповідають прохіральності вихідної основи Шиффа.

Міягава та співробітники розробили новий спосіб отримання чистих *L*- і *D*-енантіомерів амінокислот. З карбонільної сполуки та аміну автори отримують імін і вирощують з отриманого іміну монокристал. Подальше додавання HCN до імінної поверхні R_e дало *L*-енантіомер, а додавання до поверхні S_i утворило *D*-енантіомер [30].

Рацемічна суміш із реакції Штрекера може бути розділена на будь-який енантіомер хіральної чистоти за допомогою нової концепції, введеної В'єдма та ін. [31, 32]. Метод, який називається «Viedma ripening», заснований на хіральному розрізненні твердих речовин шляхом простого безперервного подрібнення суспензії. У поєднанні з затравкою компонент, який має невелику перевагу, починає домінувати, а інший енантіомер поступово зникає завдяки рацемізації в розчині та розтиранню. В кінцевому підсумку досягається повна оптична чистота. Ця методика була використана для успішного розчинення 2-хлорфенілгліцину [33], ключового прекурсора в синтезі клопідогрелю (Plavix), антитромбоцитарного препарату, який використовується, серед інших причин, для зниження ризику серцевих захворювань та інсульту. Рацемічну амінокислоту спочатку трансформували у відповідну похідну бензиліденаміду для отримання конгломерату з подальшим розтиранням, щоб отримати, після посіву, очікуваний (*S*)-енантіомер у високому енантіомерному надлишку (схема 12).

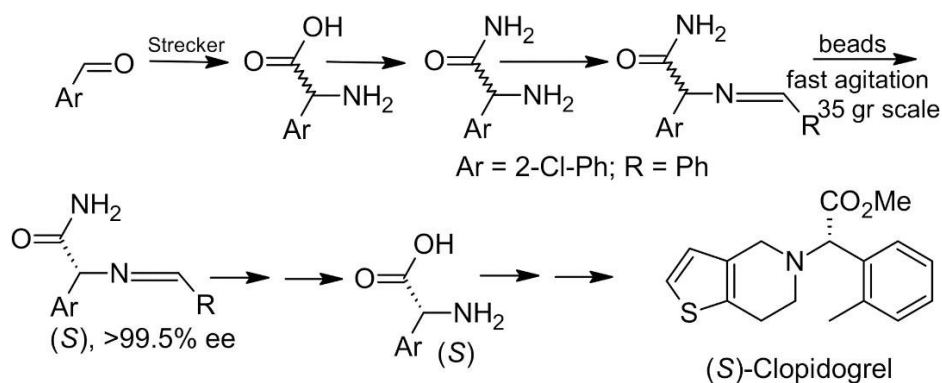


Схема 12. Розтирання рацемічного 2-хлорфенілгліцину з подальшим синтезом (S)-клопідогрелю.

1.4. Сигматропні перегрупування

Молекулярні перегрупування, при яких атом або група, зв'язана σ -зв'язком, оточена однією або декількома π -електронними системами, переміщуються в нове місце з відповідною реорганізацією π -зв'язків, називаються сигматропними реакціями. Назва сигматропний є результатом поєднання давно встановленого позначення сигма з одинарних вуглець-вуглецевих зв'язків і грецького слова *tropos*, що означає поворот. У цьому типі реакції перегрупування замісник переміщується з однієї частини π -зв'язаної системи до іншої частини у внутрішньомолекулярній реакції з одночасним перегрупуванням π -системи [34]. Загальна кількість σ - і π -зв'язків залишається незмінною. Ці перегрупування описуються двома числами в дужках, які вказують на відносну відстань (в атомах), на яку перемістився кожен кінець σ -зв'язку. Найпоширенішим атомом, який зазнає сигматропних зрушень, є водень або один із його ізоотопів [35]. Справжні сигматропні реакції зазвичай не каталізуються, хоча можливий каталіз кислотою Льюїса. Однак сигматропні перегрупування можуть каталізувати перехідні метали, які утворюють проміжні продукти в аналогічних реакціях. Найвідомішими сигматропними перегрупуваннями є [3,3] перегрупування Копа, перегрупування Клайзена, перегрупування Керролла та синтез індолу за Фішером.

1.4.1. Номенклатура сигматропного зсуву

Сигматропні перегрупування, як уже відмічалось коротко описуються у вигляді [i,j], який визначається як міграція σ -зв'язку, суміжного з однією або декількома π -системами, до нового положення (i-1) і (j-1) видалених атомів від початкового розташування σ -зв'язку [36]. Коли сума i та j є парним числом, це вказує на участь нейтрального ланцюга з усіма атомами вуглецю. Непарне число вказує на участь зарядженого атома вуглецю або неподіленої пари гетероатомів, які замінюють подвійний зв'язок C-C. Таким чином, зсуви [1,5] і [3,3] стають зсувами [1,4] і [2,3] з гетероатомами, зберігаючи міркування симетрії.

Зручним способом визначення порядку даного сигматропного перегрупування є нумерація атомів зв'язку, що розривається, як атом 1, а потім підрахунок атомів у кожному напрямку від розірваного зв'язку до атомів, які утворюють новий σ -зв'язок у продукті. Числа, які відповідають атомам, що утворюють новий зв'язок, потім розділяються комою та розміщуються в дужках, щоб створити дескриптор порядку сигматропної реакції.

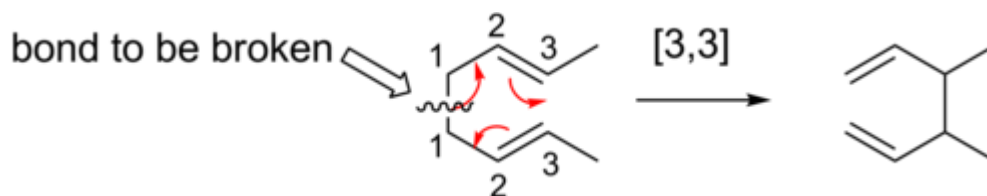


Схема 13. Приклад [3,3] перегрупування та відповідної нумерації атомів.

У випадку міграцій атомів водню можна застосувати аналогічну техніку. При визначенні порядку сигматропного зсуву, що включає міграцію атома водню, важливо враховувати всі атоми, що беруть участь у реакції, а не лише найближчі атоми. Наприклад, наведена нижче міграція атома водню має порядок [1,5], досягнута підрахунком проти годинникової стрілки через систему π , а не позначення порядку [1,3] через кільцеву групу CH_2 , яка помилково виникла б, якщо рахувати за годинниковою стрілкою.

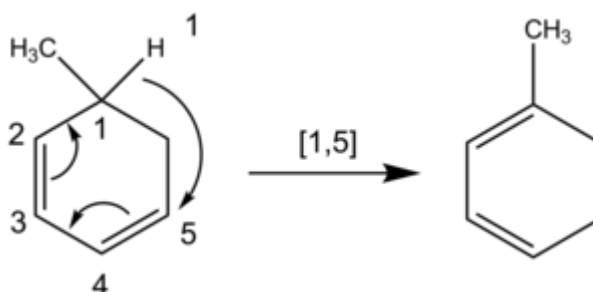


Схема 14. [1,5] міграція атома водню.

1.5. Типи сигматропних перегрупувань

1.5.1. [1,3] перегрупування

Термічні водневі зсуви.

При термічному [1,3] гідридному зсуві атом водню зміщується на три атоми. Правила Вудворда-Гоффмана диктують, що це відбуватиметься в антарифаціальному

зсуві. Хоча такий зсув допускається симетрією, топологія Мебіуса, необхідна для перехідного стану, забороняє такий зсув, оскільки він геометрично неможливий, що пояснює той факт, що еноли не ізомеризуються без кислотного чи основного каталізатора [37].

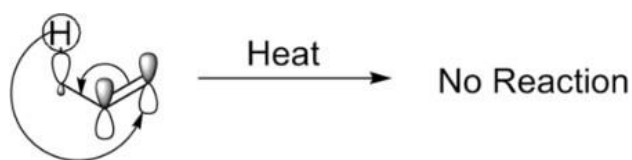


Схема [1,3] водневе перегрупування.

Термічні алкільні зсуви.

Термічні алкільні [1,3] зсуви, подібні до [1,3] гідридних зсувів, повинні відбуватися антарациально. Тут виникає заборона зсуву геометрично, але алкільна група через природу своїх орбіталей може інвертувати свою геометрію, утворювати новий зв'язок із тильною долею своєї sp^3 -орбіталі і, отже, здійснювати фаціальний зсув. [37]

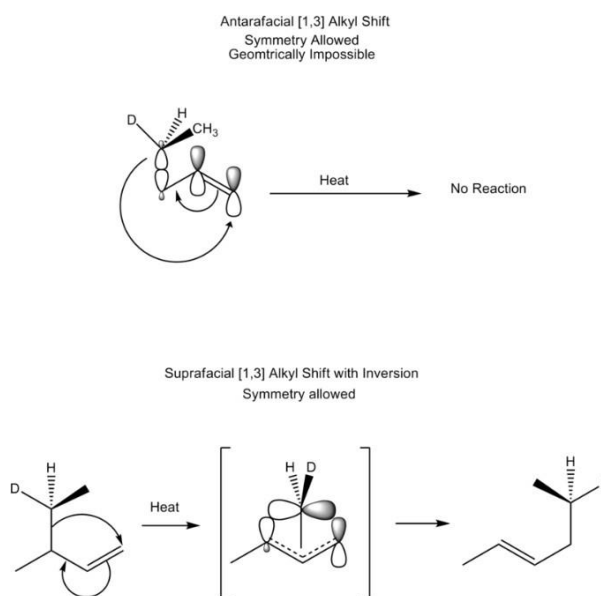


Схема 16. [1,3] алкільне перегрупування.

1.5.2. [1,5] перегрупування

Зсув [1,5] включає зсув 1 замісника (гідрид, алкіл або арил) на 5 атомів по π -системі. Показано, що водень зміщується як у циклічних, так і в сполуках з відкритим ланцюгом при температурах 200 °C або вище [37].

На відміну від водневих [1,5] зсувів, ніколи не спостерігалось жодних [1,5] алкільних зсувів у сполуках з відкритим ланцюгом. Проте було проведено декілька досліджень для визначення переваг швидкості для [1,5] алкільних зсувів у циклічних системах: карбоніл і карбоксил > гідрид > феніл і вініл >> алкіл. [38, 39]

Алкільні групи зазнають [1,5] зсувів дуже погано, зазвичай для цього потрібні високі температури, однак для циклогексаниду температура для алкільних зсувів не набагато вища, ніж для карбонілів, найкращої міграційної групи. Дослідження показало, що це тому, що алкільні зсуви на циклогексанидах відбуваються за іншим механізмом. Спочатку кільце розмикається, потім відбувається [1,5] зсув, а потім кільце електроциклічно реформується : [40]

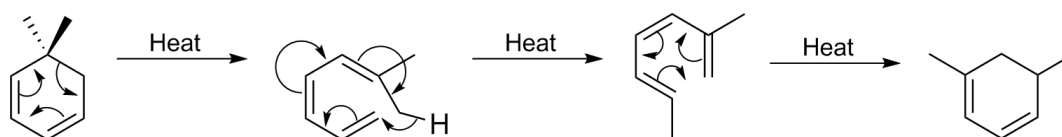


Схема 17. [1,5] водневий зсув.

1.5.3. [1,7] перегрупування

[1,7] сигматропні зсуви передбачені правилами Вудварда–Гоффмана, як перегрупування що відбуватимуться антарифаціальним способом через перехідний стан топології Мебіуса. Антарифаціальний [1,7] зсув спостерігається при перетворенні люмістеролу на вітамін D2, де після відкриття електроциклічного кільця до превітаміну D2 відбувається зсув метилового атома водню.[41]

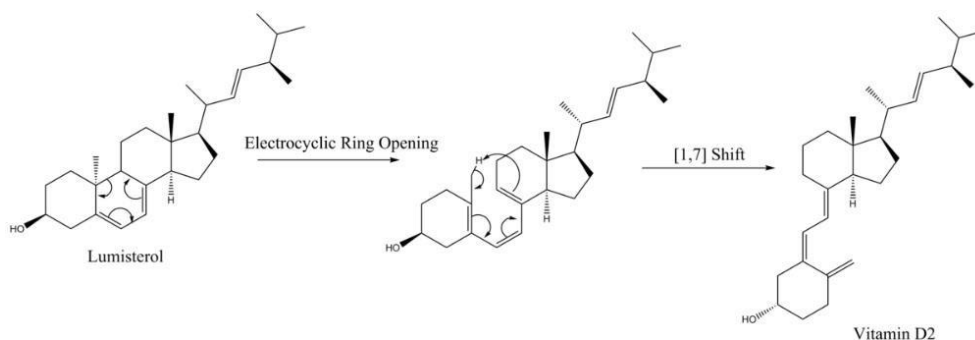


Схема 18. [1,7] водневий зсув.

1.5.4. [3,3] перегрупування

Перегрупування Кляйзена.

Перегрупування Кляйзена, відкрите в 1912 році Райнером Людвігом Кляйzenом, є першим зареєстрованим прикладом [3,3]-сигматропного перегрупування [42]. Це перегрупування є корисною реакцією утворення вуглець-вуглецевих зв'язків. Прикладом перегрупування Кляйзена є [3,3] перегрупування аллілвінілового ефіру, яке при нагріванні дає γ,δ -ненасичений карбоніл. Утворення карбонільної групи робить цю реакцію, на відміну від інших сигматропних перегрупувань, необоротною.

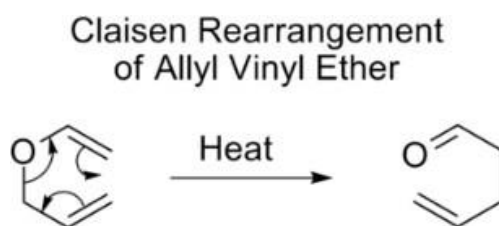


Схема 19. Перегрупування Кляйзена.

Ароматичне перегрупування Кляйзена.

Коли обидві *орто*- позиції на бензольному кільці заблоковані, [3,3] перегрупування відбудеться послідовно два рази. Це перегрупування *пара*-Кляйзена закінчується таутомеризацією до тризаміщеного фенолу.

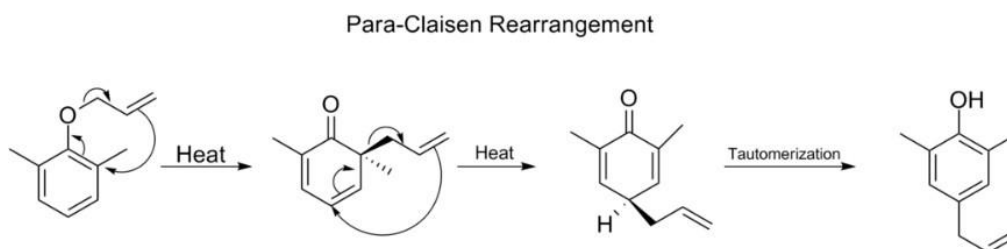


Схема 20. Перегрупування Кляйзена.

Перегрупування Коупа.

Перегрупування Коупа — це широко вивчена органічна реакція, що включає [3,3] сигматропне перегрупування 1,5-дієнів [43, 44], яке розробив Артур К. Коуп. Наприклад, 3,4-диметил-1,5-гексадієн, нагрітий до 300 °С, дає 2,6-октадієн.

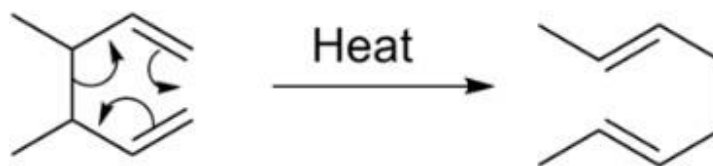


Схема 21. Перегрупування Коупа.

У окси-перегрупуванні Копа гідроксильна група додається до третього атому вуглецю від розірваного зв'язку, утворюючи еналь або енон після кето-енольної таутомерії проміжного енолу.

Перегрупування Керролла.

Перегрупування Керролла — це реакція перегрупування, яка включає перетворення β -кетоалілового ефіру в α -аліл- β -кетокарбонову кислоту [45]. Ця органічна реакція супроводжується декарбоксілюванням і кінцевим продуктом є γ,δ -алілкетон. Перегрупування Керролла є адаптацією перегрупування Клайзена та фактично декарбоксілювальним алілюванням.

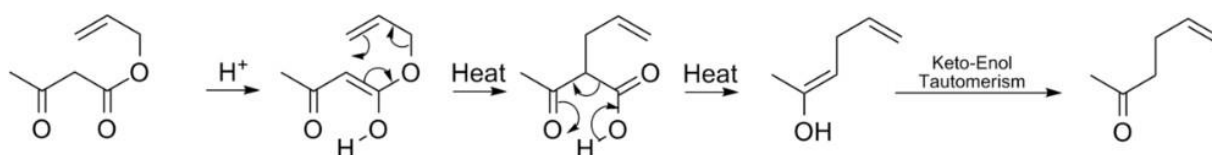


Схема 22. Перегрупування Керролла.

Синтез індолів за Фішером.

Синтез індолів за Фішером — це хімічна реакція, яка призводить до утворення індолу з фенілгідрозину та альдегіду або кетону в кислих умовах [46, 47] і була відкрита в 1883 році Германом Емілем Фішером.

Вибір кислотного каталізатора дуже важливий. Кислоти Бренстеда, такі як HCl, H₂SO₄, поліфосфорна кислота і *n*-толуолсульфонова кислота, успішно використовуються в цьому синтезі. Кислоти Льюїса, такі як трифторид бору, хлорид цинку, хлорид заліза (III) і хлорид алюмінію також є каталізаторами реакції Фішера.

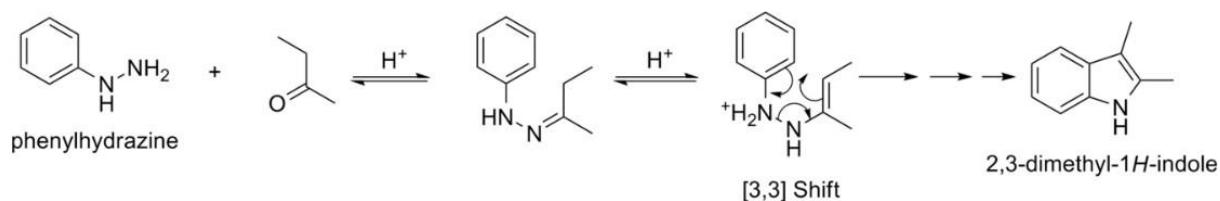


Схема 23. Синтез індолів за Фішером.

1.5.5. [5,5] перегрупування

Ароматичне [5,5]-сигматропне перегрупування є привабливим варіантом для доступу до 1,4-заміщених аренів. Однак серед мінусів використання в органічному синтезі:

- труднощі синтезу субстратів;
- проблеми селективності;
- обмежений обсяг субстратів.

Бензидинове перегрупування.

Дане [5,5] перегрупування отримало свою назву через продукт, що утворюється внаслідок сигматропного зсуву, а саме 1,1'-біфеніл-4,4'-діамін. Перегрупування бензидину — це каталізована кислотою внутрішньомолекулярне перегрупування N,N'-діарилгідразинів з утворенням похідних бензидину. Як одна з важливих і класичних органічних реакцій перегрупування бензидину широко застосовується в органічному синтезі для отримання похідних діамінофенілу.

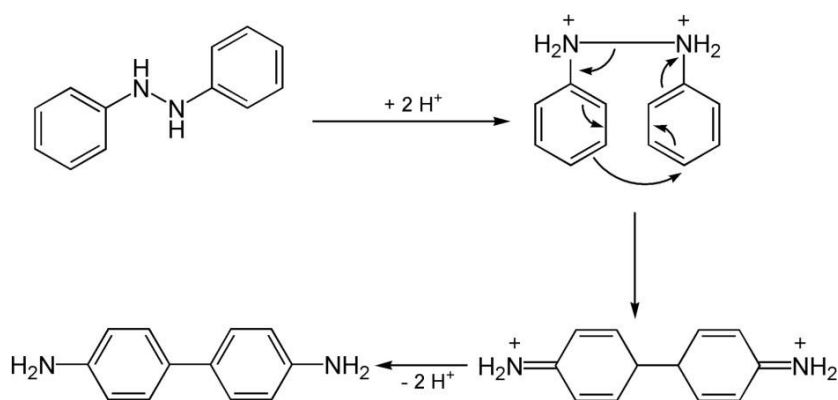


Схема 24. Бензидинове перегрупування.

Перегрупування з використанням сульфоксидів, як вихідних сполук.

В своїй роботі Лей Чанг та ін.[48] описали нове [5,5]-сигматропне перегрупування з використанням легко доступних арилсульфоксидів і алілнітрилів. Ця реакція

характеризується м'якими умовами реакції, високою хемо- та регіоселективністю, відмінною сумісністю функціональних груп і широким діапазоном субстратів. Розрахункові дослідження, проведені авторами показують, що успіх реакції можна пояснити селективним електрофільним збиранням попередників перегрупування, в якому лінійний $-C=C=N-$ зв'язок сприяє [5,5]-сигматропному перегрупуванню порівняно з конкурентним [3,3]-сигматропним перегрупуванням.

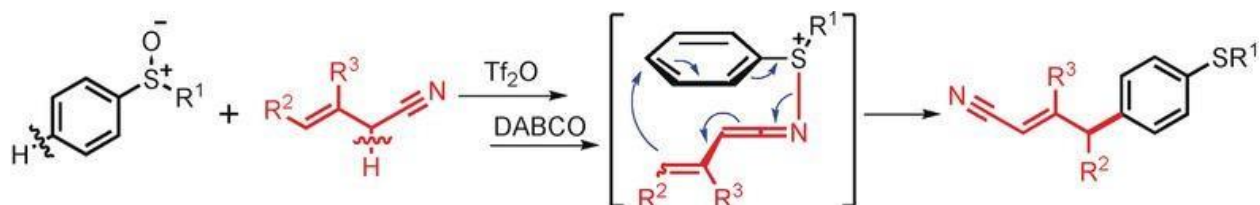


Схема 25. [5,5]-сигматропне перегрупування арилсульфоксидів і алілнітрилів.

2. Експериментальна частина

2.1. Постановка основного завдання роботи.

Головною метою практичної частини даної роботи був синтез α -амінонітрилів і дослідження їх можливості зазнавати [5,5]-сигматропного перегрупування.

Нашу дослідницьку групу цікавила можливість [5,5]-сигматропного зсуву α -амінонітрилів з тіофеновим ядром при наявності різних замісників у цьому ядрі. За можливості вищевказаного перегрупування можна одностадійно отримувати сполуки, синтез яких звичним шляхом проводився б у декілька стадій. Ще одним вагомим фактором була потенційна можливість перетворення досить нестійких α -амінонітрилів в стабільні амінонітрили які в свою чергу є популярним білдинг-блоком.

Потенційно, отримані після перегрупування амінонітрили можуть бути перетворені в амінокислоти та монозахищені діаміни – саме ті сполуки, які наразі мають попит у фармацевтичних компаній. Додатково до цього наша група працювала з субстратами, тіофенове ядро яких було заміщеним у третьому положенні, що в свою чергу унеможливило формування побічного продукту перегрупування.

2.2. Вибір способу розв'язання поставленої задачі.

При постановці задачі, щодо синтезу α -амінонітрилів, наша група прийняла рішення про використання в ролі вихідних сполук для проведення синтезу Штрекера альдегідів.

Слід відзначити що реакція Штрекера має низку переваг:

- Синтез α -амінонітрилів в одну стадію.
- Популярність даної реакції, як наслідок – велика кількість досліджень, на різноманітних субстратах, спрямованих на оптимізацію реакції.
- Простота в постановці і виділенні.

Вибір методики реакції Штрекера здійснювався за допомогою бази даних Reaxus.

Спосіб проведення сигматропного перегрупування підбирався безпосередньо під субстрат експериментальним чином, опираючись на те, що дане перегрупування проходить в кислих умовах.

В даній роботі досліджувалось вісім похідних тіофен-2-карбальдегіду **1-8** (Схема.26)

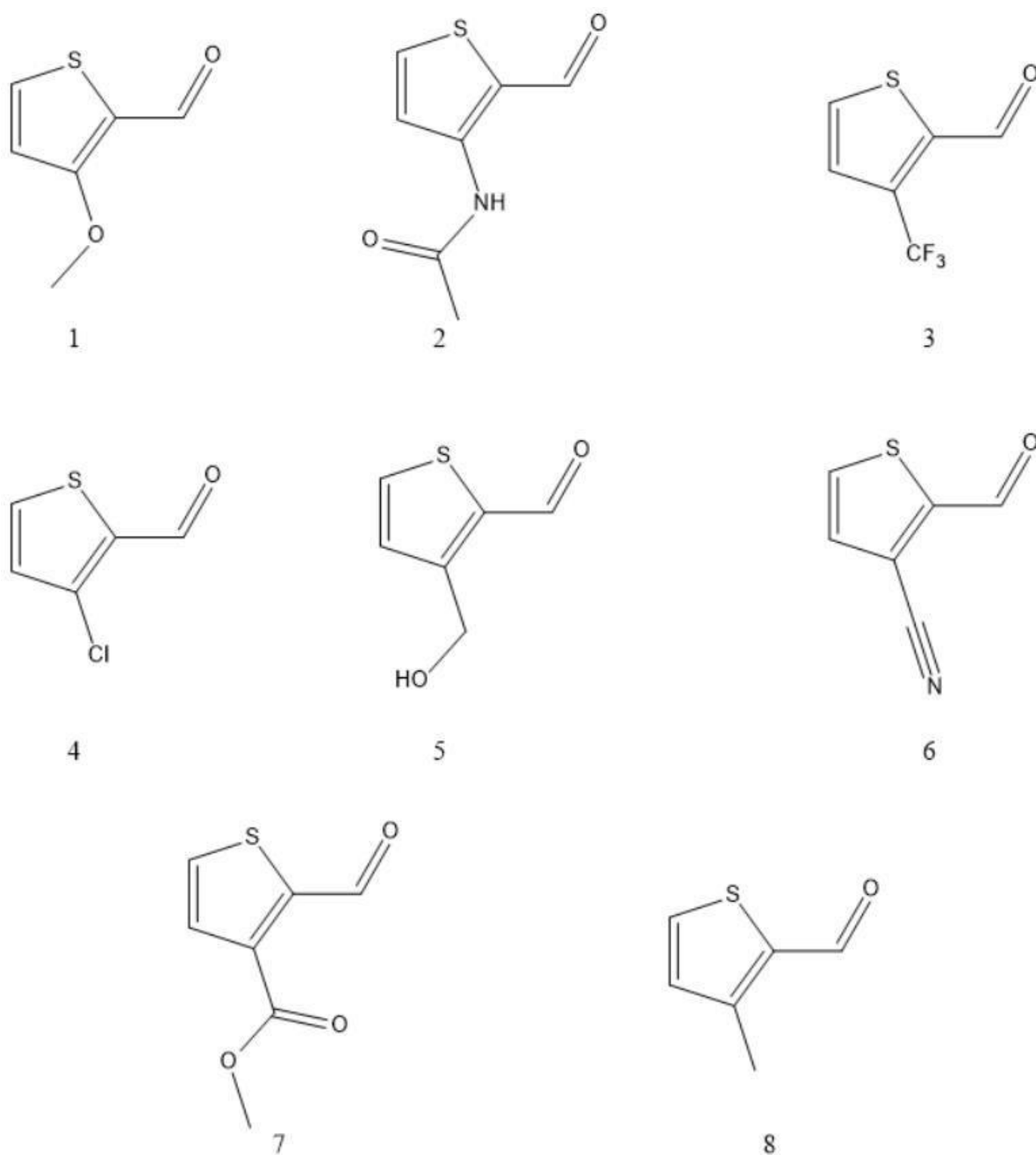


Схема 26. Вихідні сполуки

Дані сполуки були надані для проведення цього дослідження компанією Enamine Ltd.

2.3. Охорона праці.

Для проведення реакції Штрекера було обрано **метанол** як розчинник [49].

Метанол CH_3OH – метиловий спирт, безбарвна прозора рідина, за запахом та смаком нагадує винний спирт. Щільність $0,79 \text{ г/см}^3$ Температура кипіння $64,70$ градусів по

Цельсію. Розчинний у спиртах та інших органічних сполуках, змішується з водою в усіх відношеннях, легкозаймистий. Має температуру спалаху 160С, при випаровуванні вибухонебезпечний. Гранично допустима концентрація метанолу в повітрі робочої зони виробничих приміщень 5 мг/м³. Сильна отрута, що діє переважно на нервову та судинну систему, що вражає також слизові оболонки дихальних шляхів. В організм людини може проникати через дихальні шляхи і навіть через неушкоджену шкіру. Особливо сильно він діє на зоровий нерв та сітківку ока. Тяжке отруєння, що веде до сліпоти і навіть до смерті, викликають 10 – 15 г метанолу, але і при вдиханні парів та проникненні через шкіру. Смертельна доза – 30 г.

До самостійної роботи з метанолом допускаються особи:

- Не молодше 18 років;
- Пройшли спеціальний інструктаж про шкідливість етилового спирту;
- Пройшли медичний огляд;
- Навчені безпечним прийомом і методам праці, і отримали допуск до самостійної роботи.

Періодичний інструктаж з робітниками проводиться 1 раз в квартал з відповідним оформленням в особистих картках по техніці безпеки і журналі. Допуск до роботи осіб, які не пройшли інструктаж, категорично забороняється. Робочі, які працюють з метанолом, піддаються перевірці знань правил безпеки 2 рази в рік.

Всі особи, що надійшли на роботу, пов'язану із застосуванням метанолу, проходять обов'язковий медичний огляд, а працюючі проходять періодичні медичні огляди.

При потраплянні метанолу на тіло або руки необхідно змити його великою кількістю води.

При потраплянні метанолу на спец. одяг його слід зняти, випрати в теплій воді. А самому обмитися під душем.

При отруєнні метанолом необхідно потерпілого вивести (винести) на свіже повітря і звернутися за медичною допомогою.

До прибуття швидкої медичної допомоги слід вжити таких заходів:

- забезпечити зігрівання тіла;
- покласти на спину;
- розстібнути одяг що перешкоджає вільному диханню;
- при необхідності зробити штучне дихання.

При попаданні метанолу в шлунок необхідно терміново промити його і звернутися за медичною допомогою.

Наступна стадія, яка є [5,5]-сигматропним перегрупуванням проводиться в **дихлорометані** [50].

Дихлорометан CH_2Cl_2 – безбарвна прозора рідина, з характерним для галогенпохідних запахом. Щільність 1,33 г/см² Температура кипіння 40,00 градусів по Цельсію. Змішується з більшістю органічних розчинників. Гранично допустима концентрація дихлорометану в повітрі робочої зони виробничих приміщень 50 мг/м³.

При гострому отруєнні при вдиханні дихлорметану спостерігаються подразнення слизових оболонок очей та верхніх дихальних шляхів, запаморочення, головний біль, блювання та пронос. У разі важкого отруєння відбувається втрата свідомості через наркоз аж до зупинки дихання. При хронічних отруєннях спостерігаються постійні головний біль, запаморочення, втрата апетиту, ураження внутрішніх органів. Тривалий покривний контакт з дихлорметаном може спричинити його накопичення у жирових тканинах та призвести до опіку. Також при тривалій роботі з ним можливе ураження печінки та виникнення діабетичної нейропатії.

В організмі дихлорметан метаболізується до монооксиду вуглецю, що може спричинити інтоксикацію даною речовиною. На щурах показано, що дихлорметан може викликати рак легень, печінки та підшлункової залози.

Для регулярної роботи з дихлорметаном не підходять рукавички з латексу чи нітрилові.

2.4. Результати і обговорення.

2.4.1. Синтезу α -амінонітрилів за реакцією Штрекера

Отримання α -амінонітрилів здійснювалось за загальною методикою, за виключенням субстрату **3** (див нижче).

В віалу на 40 мл. поміщають магнітний якір, наливають 15-20 мл. метанолу, до якого додають 1,5 ммоль альдегіду та отриману суміш ставлять на магнітну мішалку (велика кількість розчинника береться з метою полегшення відбору проміжних аліквот. Експериментально встановлено, що розведення в більшу чи меншу сторону не впливає на перебіг реакції). Далі до розчину альдегіду додається відповідний анілін (1,5 ммоль) і одразу обережно прикапується триметилсілілціанід (3,0 ммоль). Реакційна суміш герметично закривається і нагрівається на магнітній мішалці при 60 °C впродовж 8 годин. Після завершення реакції метанол упарюється на роторному випаровувачі та залишок кристалізується з гексану.



Рисунок 1. Проведення синтезу Штрекера одночасно в кількох віалах.

З восьми вихідних альдегідів реакція Штрекера пройшла добре на 5-ти субстратах:

- Похідні **6** та **7** на даній стадії легко зазнали конверсії в необхідні α -амінонітрили, які представляють собою тверді, злегка жовтуваті порошки. Очистка даних сполук проводилася затиранням в гексані.
- Похідна **3** потребувала жорстких умов. Досягти 100% конверсії в необхідний α -амінонітрил вдалося лише при нагріві до 80 °C за відсутності розчинника. Даний амінонітрил представляє собою маслянисту рідину чорного кольору.
- З похідними **4** та **8**, на жаль, не вдалося досягти 100% конверсії. Однак дані амінонітрили виявилися достатньо стійкими і їх вдалося очистити за допомогою рідинної хроматографії в системі гексан/етилацетат/триетиламін = 4/1/0.1.
- Похідні **1**, **2** та **5** показали найгірші результати. Сформовані амінонітрили нестійкі і виділити їх не представляється можливим оскільки вони існують в рівновазі з нестійкою основою Шиффа. Конверсія 40% стала найкращим результатом на даних субстратах, що разом з нестійкістю сполук унеможливило їх очистку.

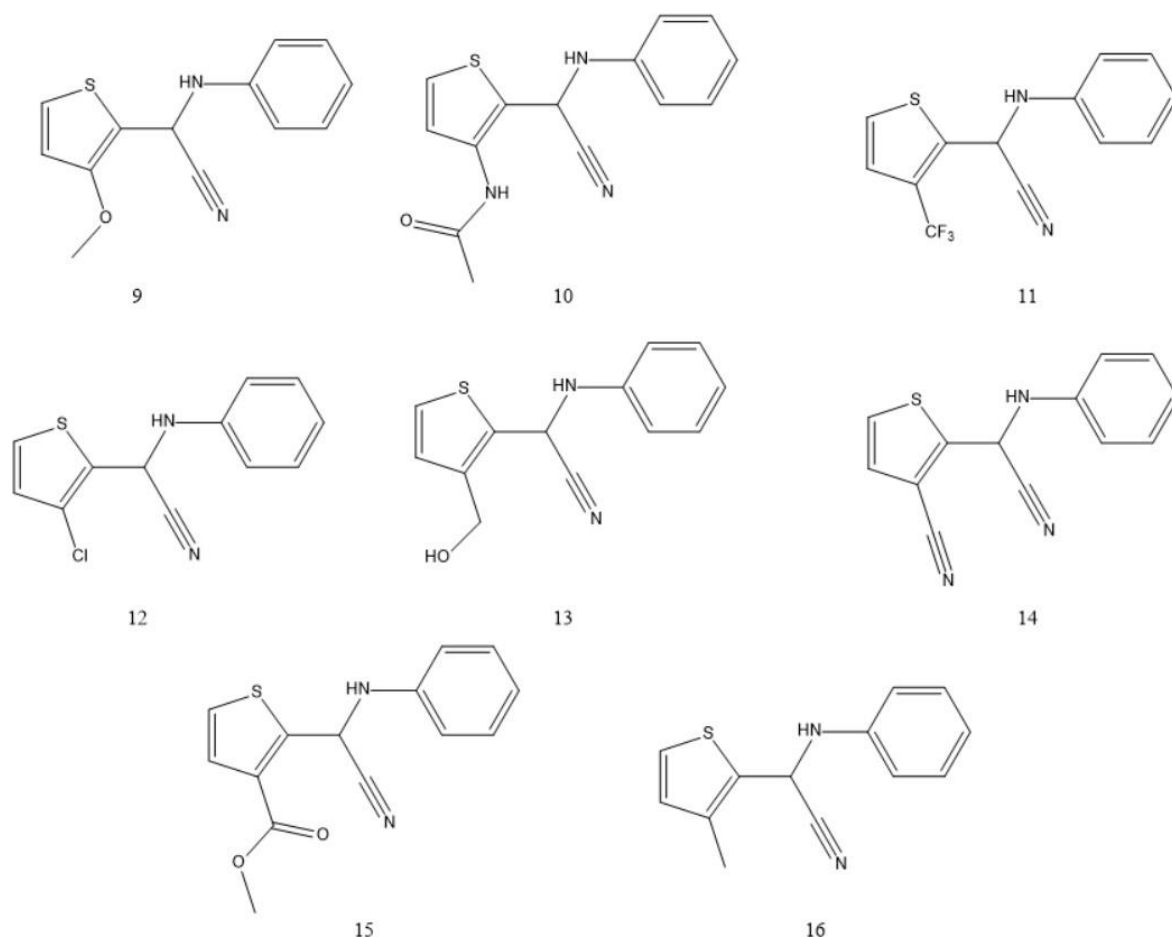


Схема 27. Сполуки, отримані синтезом Штрекера.

З отриманих результатів можна зробити наступні висновки:

- Найкраща конверсія і виходи спостерігаються при наявності в 3-му положенні тіофенового ядра електроноакцепторних замісників, які б мали спряження з тіофеновим ядром.
- Непогані виходи ми отримали коли в тіофеновому ядрі в 3-му положенні знаходиться електроноакцепторна група, що не має спряження з тіофеновим ядром.
- Найгірша конверсія спостерігалася при роботі з субстратами, що в 3-му положенні тіофенового ядра мали електронодонорні замісники.

Зі спектрами отриманих речовин можна ознайомитись у додатках до роботи.

2.4.2. Аналіз ^1H ЯМР спектрів сполук отриманих синтезом Штрекера.

- 2-(3-метоксітіофен-2-іл)-2-(феніламіно)ацетонітрил (9). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.16 (h, $J = 5.9, 5.5$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

- *N*-(2-(ціано(феніламіно)метил)тіофен-3-іл)ацетамід (10). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 45.7, 6.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.07 (m, 3H), 6.83 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H).
- 2-(феніламіно)-2-(3-(трифторометил)тіофен-2-іл)ацетонітрил (11). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.77 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H).
- 2-(3-хлортіофен-2-іл)-2-(феніламіно)ацетонітрил (12). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 6.75 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H).
- 2-(3-(гідроксиметил)тіофен-2-іл)-2-(феніламіно)ацетонітрил (13). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.48 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.13 (m, 3H), 7.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.87 (dt, J = 9.0, 4.4 Hz, 2H), 6.76 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 4.70 – 4.52 (m, 2H).
- 2-(ціано(феніламіно)метил)тіофен-3-карбонітрил (14). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 6.79 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H).
- Метил 2-(ціано(феніламіно)метил)тіофен-3-карбоксилат (15). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 10.9, 4.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 6.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).
- 2-(3-метилтіофен-іл)-2-(феніламіно)ацетонітрил (16). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.76 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H).

2.4.3. Проведення [5,5]-сигматропного перегрупування.

Для проведення даної стадії необхідна наявність очищеного амінітрилу з попередньої стадії. На прикладі сполуки 12 була встановлена емпірична залежність проходження перегрупування від чистоти амінітрилу. Отримані результати свідчать про те, що мінімальна необхідна чистота речовини складає 70-80 відсотків, в іншому випадку перегрупування не відбувається.

В загальному вигляді проведення [5,5]-сигматропного перегрупування відбувається за такою процедурою:

1. В віалу об'ємом 20 мл. поміщають магнітний якір, наливають 7 мл дихлорометану та додають відповідний амінітрил (1,5 ммоль) отриманий на попередній стадії та ставлять на магнітну мішалку.
2. До розчину амінітрилу в дихлорометані, при перемішуванні, додають 2 мл. ортофосфорної або сірчаної кислоти та залишають суміш на ніч при температурі 50 °С.
3. Для виділення продукту взаємодії суміш виливають у розчин гідрокарбонату натрію та екстрагують дихлорометаном. Екстракція

проводиться три рази порціями дихлорометану об'ємом 10 мл. Органічні шари об'єднують, сушать сульфатом натрію та упарюють на роторному випаровувачі.

Механізм даного перегрупування, на нашу думку, подібний до механізму бензидинового перегрупування і наведений нижче:

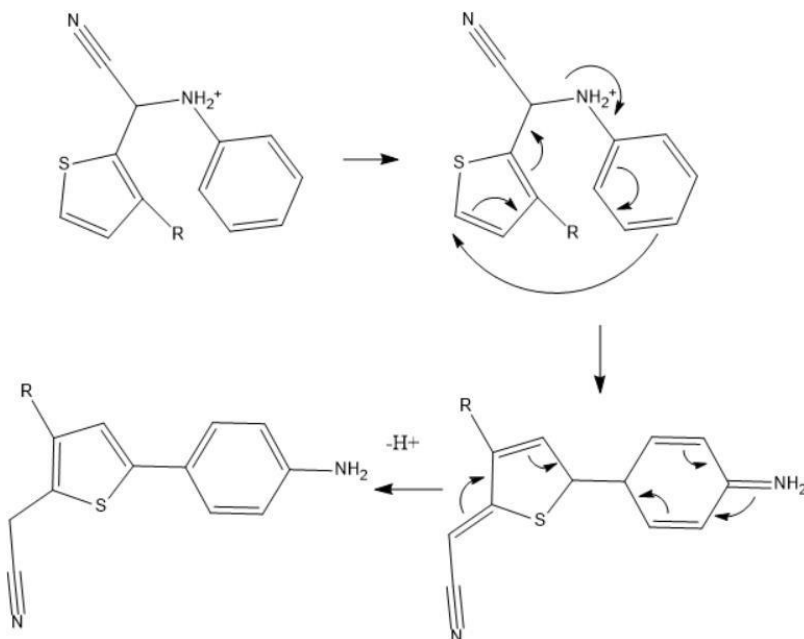


Схема 28. Механізм [5,5]-сигматропного зсуву на досліджуваних субстратах.

Сигматропне перегрупування досліджувалося на α -аміонітрилах, отриманих на попередній стадії (схема 27):

Результати перегрупування на досліджуваних α -аміонітрилах були наступні:

- Субстрати **9**, **10**, **13**, **14** та **16** під час перегрупування розклалися. Методом спектроскопії ЯМР ^1H вдалося встановити наявність в суміші аніліну та відсутність α -аміонітрилу і продукту перегрупування.
- Субстрат **12** перегрупувався у цільову речовину **18** зі 100% конверсією під дією ортофосфорної кислоти з нагрівом 50 °C за 10 годин.
- Субстрати **11**, **15** зазнали перегрупування з конверсією 100% в сірчаній кислоті з нагрівом 50 °C, за 10 годин. Однак, при цьому, за даних умов відбувся гідроліз нітрильної групи до амідної з утворенням сполук **17** і **19** відповідно.

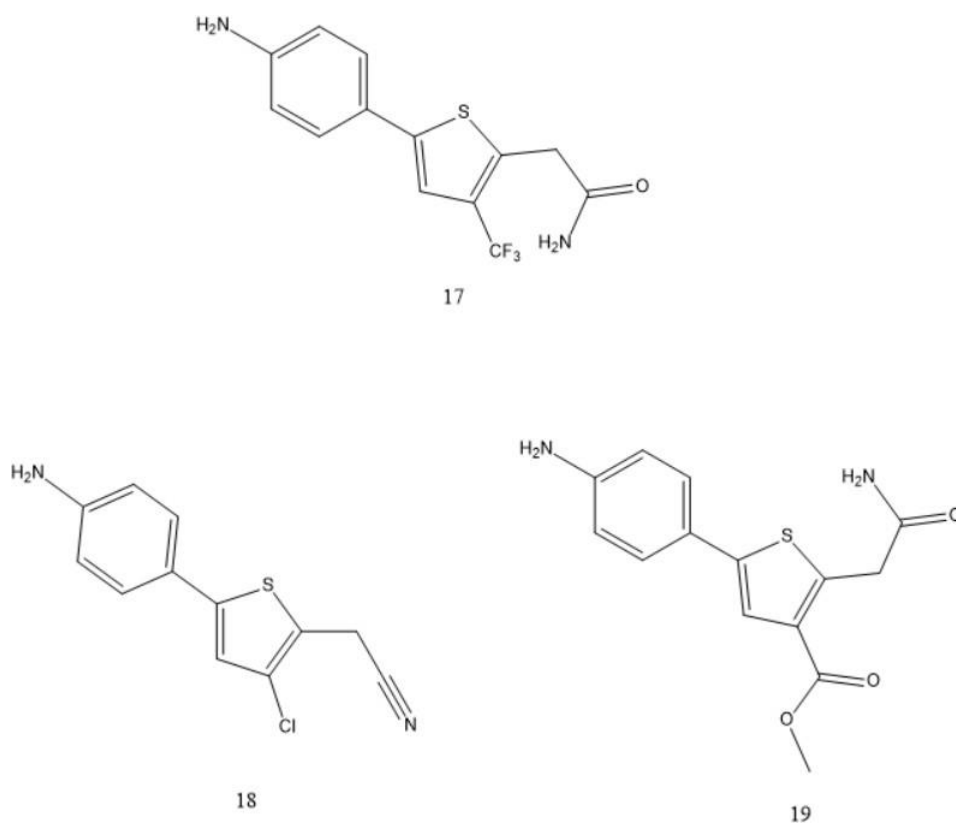


Схема 29. Продукти отримані в ході [5,5]-сигматропного зсуву

2.4.4. Аналіз ^1H ЯМР спектрів сполук отриманих внаслідок [5,5]-сигматропного перегрупування.

- 2-(5-(4-амінофеніл)-3-(трифторометил)тіофен-2-іл)ацетамід (17). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.76 (s, 2H).
- 2-(5-(4-амінофеніл)-3-хлоротіофен-2-іл)ацетонітрил (18). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.20 (s, 2H).
- Метил 2-(2-аміно-2-оксоетил)-5-(4-амінофеніл)тіофен-3-карбоксилат (19). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

ВИСНОВКИ

1. За наявності у третьому положенні тіофен-2-карбальдегідів електроноакцепторного замісника спряженого з ароматичною системою, їх реакція Штрекера з аніліном та триметилсілілціанідом перебігає зі 100% конверсією та кількісними виходами 2-(фениламіно)-2-(тіофен-2-ил)ацетонітрилів (далі – α -аміонітрили). За наявності електроноакцепторних замісників, які не спряжені з ароматичною системою тіофенового ядра виходи α -аміонітрилів зменшуються до 70 – 80%.

2. Електронодонорні замісники у третьому положенні тіофен-2-карбальдегідів дестабілізують цільовий α -аміонітрил, що відображається на конверсії реагентів в реакції Штрекера, яка становить 40 – 45%.

3. Одержані у реакції Штрекера α -аміонітрили під дією ортофосфорної кислоти зазнають [5,5]-сигматропного перегрупування з утворенням 2-(5-фенилтіофен-2-ил)ацетонітрилів. При дії на α -аміонітрили сірчаної кислоти сигматропне перегрупування супроводжується гідролізом нітрильної групи, що приводить до виділення 2-(5-фенилтіофен-2-ил)ацетамідів.

4. Кращі виходи продуктів сигматропного перегрупування фіксуються у разі наявності в третьому положенні тіофенового кільця електроноакцепторного замісника, у той час як при наявності у цьому положенні електронодонорних замісників спостерігається розкладання вихідних α -аміонітрилів, а утворення 2-(5-фенилтіофен-2-ил)ацетонітрилів не відбувається.



ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА

- 1) Patel AA, Mehta AG Synthesis of novel heterocyclic compounds and their biological evaluation. *Der Pharm Chem* 2010, 2(1):215–223
- 2) Viralkumar A. Doshi, Yogesh S. Patel. Some Novel Chalcone Derivatives containing 5-Chloro Thiophene in a Base Structure: Synthesis, Characterization, in silico Study and Biological Evaluation. *Asian Journal of Chemistry*, 2024, 36(2):449-457
- 3) Rashmi Shah, Prabhakar Kumar Verma. Therapeutic importance of synthetic thiophene // *Chemistry Central Journal*. – 2019. – №12. – С. 137.
- 4) Pillai AD, Rathod PD, Xavier FP, Pad H, Sudarsanam V, Vasu KK Tetra substituted thiophenes as anti-inflammatory agents: exploitation of analogue-based drug design. *Bioorg Med Chem* 2005, 13:6685–6692
- 5) Tehranchian S, Akbarzadeh T, Fazeli MR, Jamalifar H, Shafee A. Synthesis and antibacterial activity of 1-[1,2,4-triazol-3-yl] and 1-[1,3,4-thiadiazol-2-yl]-3-methylthio-6,7-dihydrobenzo[c]thiophen-4(5H)ones. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15:1023–1025
- 6) Chen Z, Ku TC, Seley KL Thiophene-expanded guanosine analogues of gemcitabine. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25:4274–4276
- 7) Li, Z.; Ma, Y.; Xu, J.; Shi, J.; Cai, H. One-pot three-component synthesis of α -aminonitriles using potassium hexacyanoferrate(II) as an eco-friendly cyanide source. *Tetrahedron Lett*. 2010, 51, 3922–3926.
- 8) Poliakoff, M.; Licence, P. Green chemistry. *Nature* 2007, 450, 810–812.
- 9) Ruslan V. Fauziev, Roman E. Ivanov, Ilya V. Kuchurov, Sergei G. Zlotin. A carbon dioxide-promoted three-component Strecker reaction. *Green Chemistry*. – 2021. – №23. – С. 10137–10144.
- 10) Grundke, C.; Opatz, T. Strecker reactions with hexacyanoferrates as non-toxic cyanide sources. *Green Chem*. 2019, 21, 2362–2366.
- 11) Nauth, A.M.; Otto, N.; Opatz, T. α -Cyanation of Aromatic Tertiary Amines using Ferricyanide as a Non-Toxic Cyanide Source. *Adv. Synth. Catal*. 2015, 357, 3424–3428.

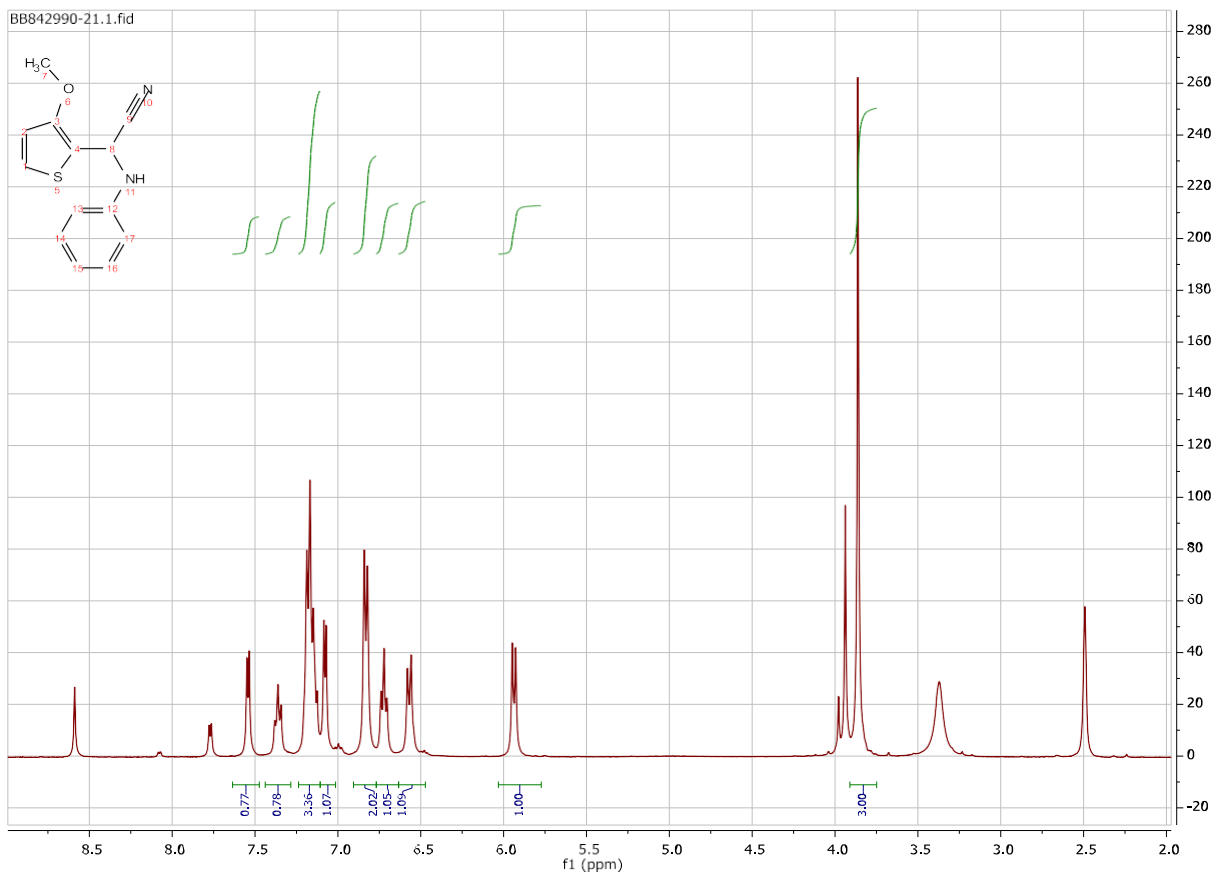
- 12) Li, Z.; Bohle, D.S.; Li, C.-J. Cu-catalyzed cross-dehydrogenative coupling: A versatile strategy for C–C bond formations via the oxidative activation of sp³ C–H bonds. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103, 8928–8933.
- 13) D'Este, M.; Alvarado-Morales, M.; Angelidaki, I. Amino acids production focusing on fermentation technologies—A review. *Biotechnol. Adv.* 2018, 36, 14–25.
- 14) Kim, Y.; Park, J.; Kim, M.-J. Dynamic Kinetic Resolution of Amines and Amino Acids by Enzyme–Metal Cocatalysis. *ChemCatChem* 2011, 3, 271–277.
- 15) Chen, S.-T.; Huang, W.-H.; Wang, K.-T. Resolution of Amino Acids in a Mixture of 2-Methyl-2-propanol/water (19:1) Catalyzed by Alcalase via in Situ Racemization of One Antipode Mediated by Pyridoxal 5-Phosphate. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7580–7581.
- 16) Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. Asymmetric strecker reactions. *Chem. Rev.* 2011, 111, 6947–6983.
- 17) Harada, K. Asymmetric Synthesis of α -Amino-acids by the Strecker Synthesis. *Nature* 1963, 200, 1201.
- 18) Kunz, H.; Sager, W.; Pfrengle, W.; Schanzenbach, D. Reversal of asymmetric induction in stereoselective strecker synthesis on galactosyl amine as the chiral matrix. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4397–4400.
- 19) Robak, M.T.; Herbage, M.A.; Ellman, J.A. Synthesis and Applications of tert-Butanesulfinamide. *Chem. Rev.* 2010, 110, 3600–3740.
- 20) Chen, D.; Xu, M.-H. Lewis acid promoted diastereoselective addition of TMSCN and TMSCF₃ to isatin-derived N-sulfinyl ketimines: Synthesis of optically active tetrasubstituted 3-aminooxindoles. *J. Org. Chem.* 2014, 79, 7746–7751.
- 21) Cai, X.-H.; Xie, B. Recent advances in asymmetric Strecker reactions. *Arkivoc* 2014, 1, 205–248.
- 22) Iyer, M.S.; Gigstad, K.M.; Namdev, N.D.; Lipton, M. Asymmetric catalysis of the Strecker amino acid synthesis by a cyclic dipeptide. *Amino Acids* 1996, 11, 259–268.
- 23) Zuend, S.J.; Coughlin, M.P.; Lalonde, M.P.; Jacobsen, E.N. Scaleable catalytic asymmetric Strecker syntheses of unnatural α -amino acids. *Nature*, 2009; 461, 968–970.
- 24) Sigman, M.S.; Jacobsen, E.N. Enantioselective Addition of Hydrogen Cyanide to Imines Catalyzed by a Chiral (Salen)Al(III) Complex. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 5315–5316.

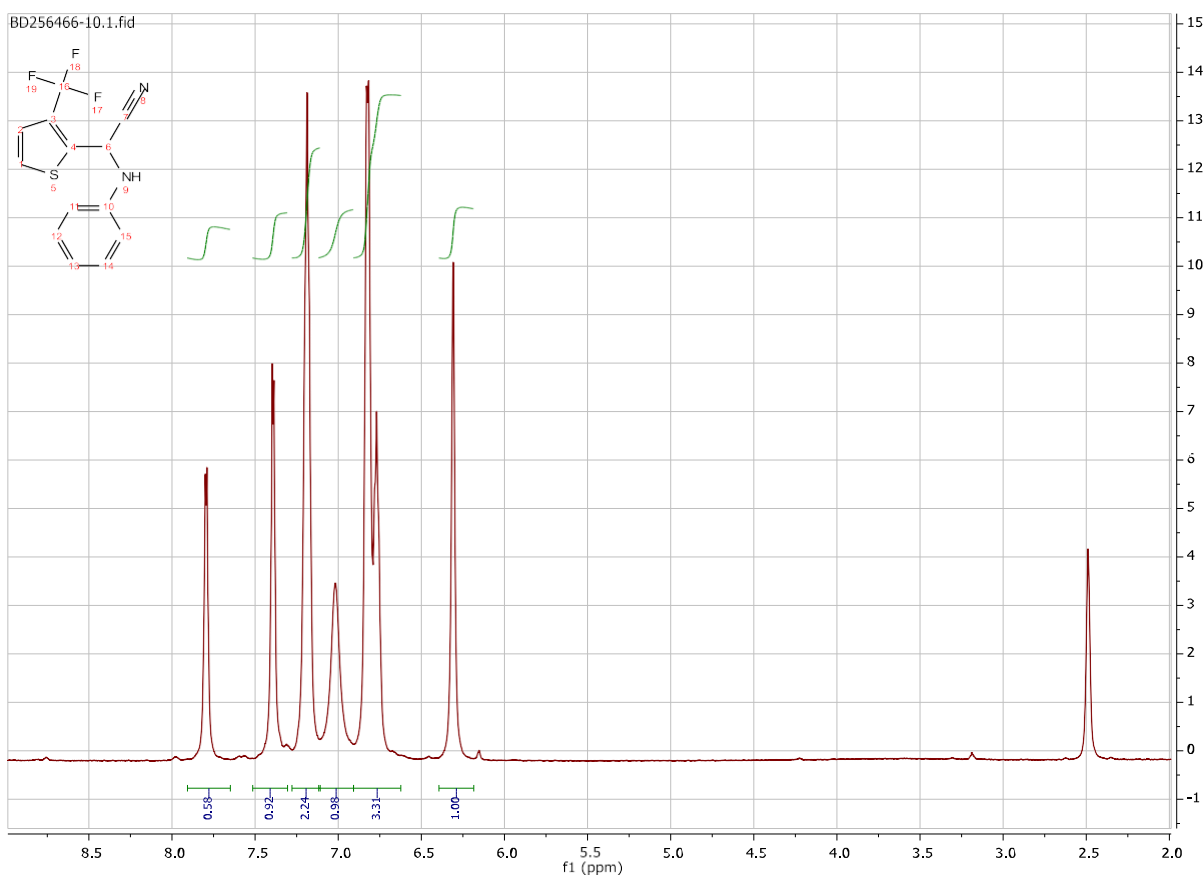
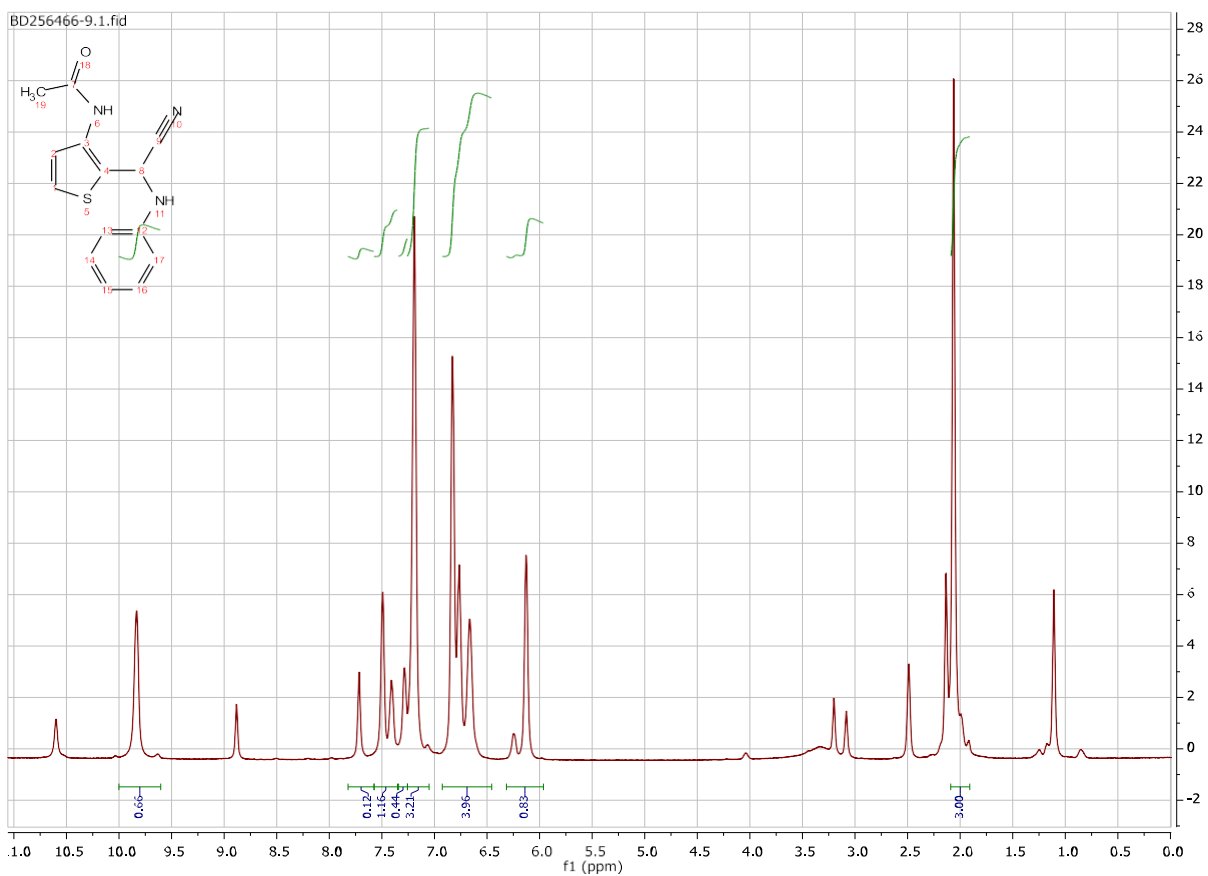
- 25) Kouznetsov, V.V.; Galvis, C.E.P. Strecker reaction and α -amino nitriles: Recent advances in their chemistry, synthesis, and biological properties. *Tetrahedron* 2018, 74, 773–810.
- 26) Kobayashi, S.; Ishitani, H. Novel binuclear chiral zirconium catalysts used in enantioselective strecker reactions. *Chirality Pharmacol. Biol. Chem. Conseq. Mol. Asymmetry* 2000, 12, 540–543.
- 27) Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. Recent Advances in the Synthesis of Fluorinated Amino Acids. *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 2011, 3261–3278.
- 28) Liu, Y.-L.; Yin, X.-P.; Zhou, J. Internally Reuse Waste: Catalytic Asymmetric One-Pot Strecker Reaction of Fluoroalkyl Ketones, Anilines and TMSCN by Sequential Catalysis. *Chin. J. Chem.* 2018, 36, 321–328.
- 29) Kawasaki, T.; Takamatsu, N.; Aiba, S.; Tokunaga, Y. Spontaneous formation and amplification of an enantioenriched α -amino nitrile: A chiral precursor for Strecker amino acid synthesis. *Chem. Commun.* 2015, 51, 14377–14380.
- 30) Miyagawa, S.; Yoshimura, K.; Yamazaki, Y.; Takamatsu, N.; Kuraishi, T.; Aiba, S.; Tokunaga, Y.; Kawasaki, T. Asymmetric Strecker Reaction Arising from the Molecular Orientation of an Achiral Imine at the Single-Crystal Face: Enantioenriched l- and d-Amino Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 1055–1058.
- 31) Sögütöglu, L.-C.; Steendam, R.R.; Meekes, H.; Vlieg, E.; Rutjes, F.P. Viedma ripening: A reliable crystallisation method to reach single chirality. *Chem. Soc. Rev.* 2015, 44, 6723–6732.
- 32) Viedma, C. Chiral symmetry breaking during crystallization: Complete chiral purity induced by nonlinear autocatalysis and recycling. *Phys. Rev. Lett.* 2005, 94, 065504.
- 33) van der Meijden, M.W.; Leeman, M.; Gelens, E.; Noorduyn, W.L.; Meekes, H.; van Enkevort, W.J.P.; Kaptein, B.; Vlieg, E. Kellogg, R.M. Attrition-Enhanced Deracemization in the Synthesis of Clopidogrel-A Practical Application of a New Discovery. *Org. Process. Res. Dev.* 2009, 13, 1195–1198.
- 34) William Reusch. *Sigmatropic Rearrangements*. LibreTexts Chemistry, 2020 – [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_\(Organic_Chemistry\)/Reactions/Pericyclic_Reactions/Sigmatropic_Rearrangements](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Organic_Chemistry)/Reactions/Pericyclic_Reactions/Sigmatropic_Rearrangements).
- 35) Francis A. Carey, Richard J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry*, 1984. – 726 c.
- 36) Woodward, R.B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*. Verlag Chemie Academic Press. 2004.

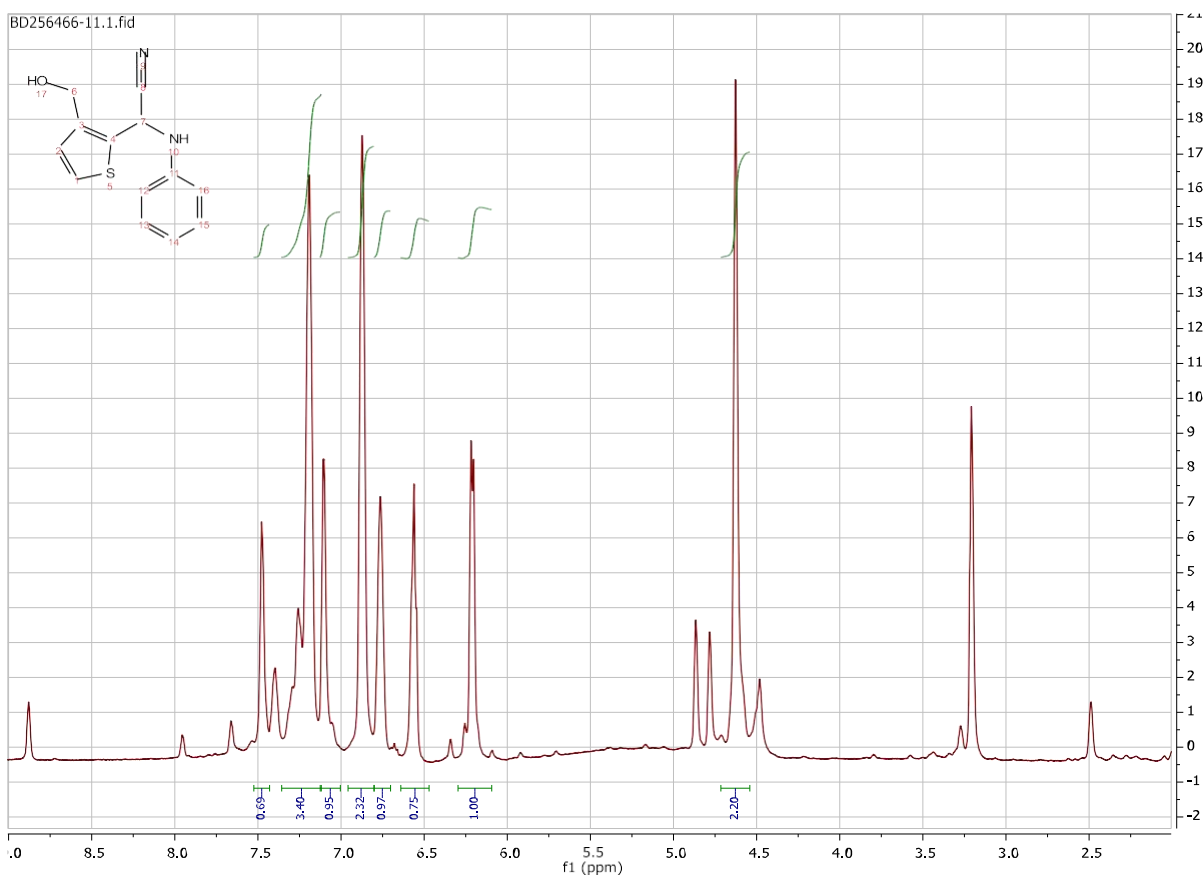
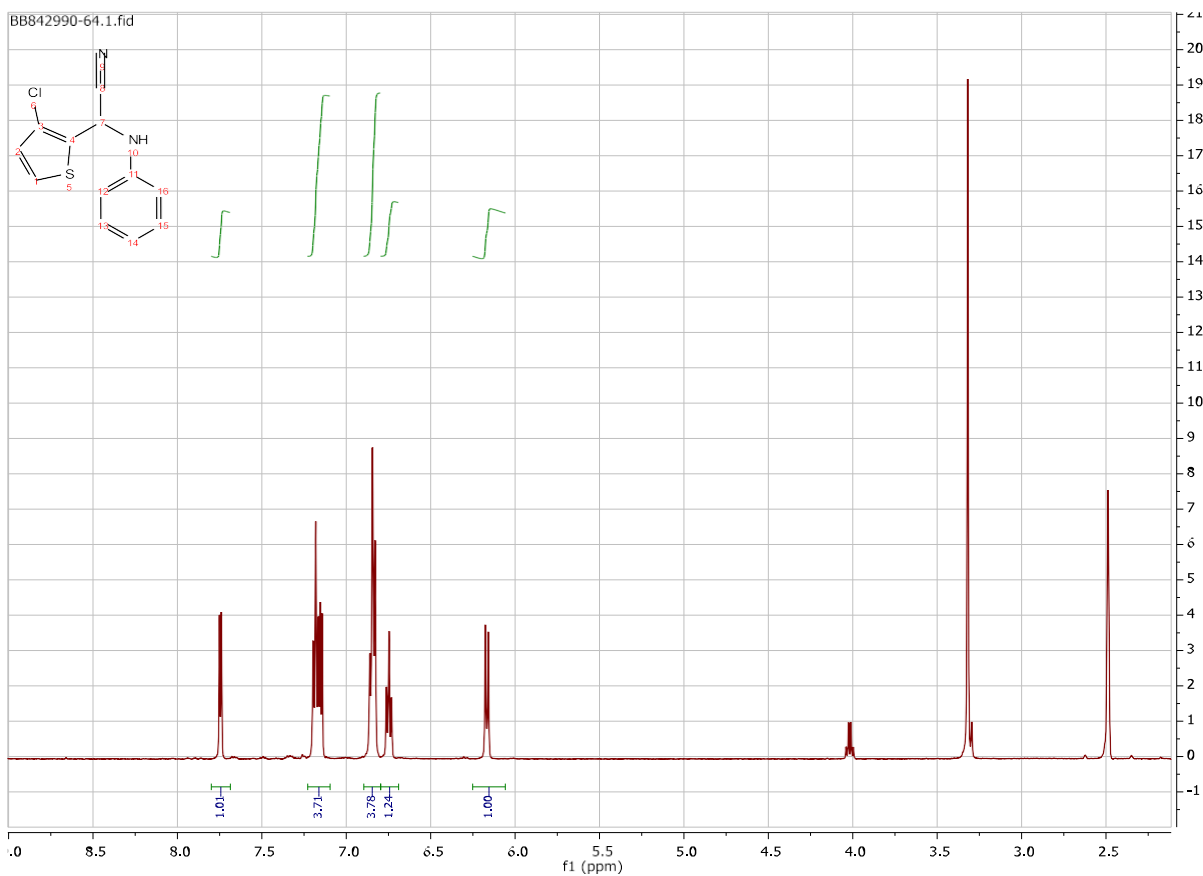
- 37) Miller, Bernard. *Advanced Organic Chemistry*. 2nd Ed. Upper Saddle River: Pearson Prentice Hall. 2004.
- 38) Fields, D.J.; Jones, D.W.; Kneen, G. *Chemical Communications* 1976. 873 – 874.
- 39) Dinesh V Vidhani, Jared R Gillett, Yanet Cusido, Igor Alabugin. [1,5]-Sigmatropic Shifts Regulated by Built-in Frustration. *The Journal of Physical Chemistry*. – 2020.
- 40) Schiess, P.; Dinkel, R. Thermal isomerization of 1,1-disubstituted cyclohexa-2,4-dienes *Tetrahedron Letters*, 1975, 16, 29, 2503.
- 41) Carey, Francis A; Sundberg, Richard J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms* (4th ed). New York: Kluwer Academic/Plenum. 2000, p. 625.
- 42) Claisen, L.; Ber. *Rearrangement of phenol-allyl-ethers into C-allyl-phenols* 1912, 45, 3157.
- 43) Cope, A. C.; et al. The Introduction of Substituted Vinyl Groups. V. A Rearrangement Involving the Migration of an Allyl Group in a Three-Carbon System *J. Am. Chem. Soc.* 1940, 62, 441.
- 44) Sigmatropic Rearrangements Pericyclic Reactions. – 2022. – https://www.stereoelectronics.org/webPR/PR_06.html#h_5.1.
- 45) Carrol, M. F. Addition of α - Unsaturated Alcohols to the Active Methylene Group. Part I. The Action of Ethyl Acetoacetate on Linalool and Geraniol. *Journal of the Chemical Society* 1940, 704–706.
- 46) Fischer, E.; Jourdan, F. About the hydrazines of pyruvic acid *Chemische Berichte* 1883, 16, 2241.
- 47) Fischer, E.; Hess, O. Synthesis of indole derivatives. *Chemische Berichte* 1884, 17, 559.
- 48) Selective [5,5]-Sigmatropic Rearrangement by Assembly of Aryl Sulfoxides with Allyl Nitriles / Prof. Zhi-Xiang Wang, Prof. Bo Peng, Lei Zhang та ін.]. // *A journal of German chemical society*. – 2019. – №58. – С. 5316–5320. doi: 10.1002/anie.201900434
- 49) Заходи безпеки при роботі з метанолом. Учбові Матеріали для студентів і школярів України. – 2023. – <http://um.co.ua/14/14-1/14-1848.html>.
- 50) Дихлорметан Wikipedia. – 2023. – <https://en.wikipedia.org/wiki/Dichloromethane>.

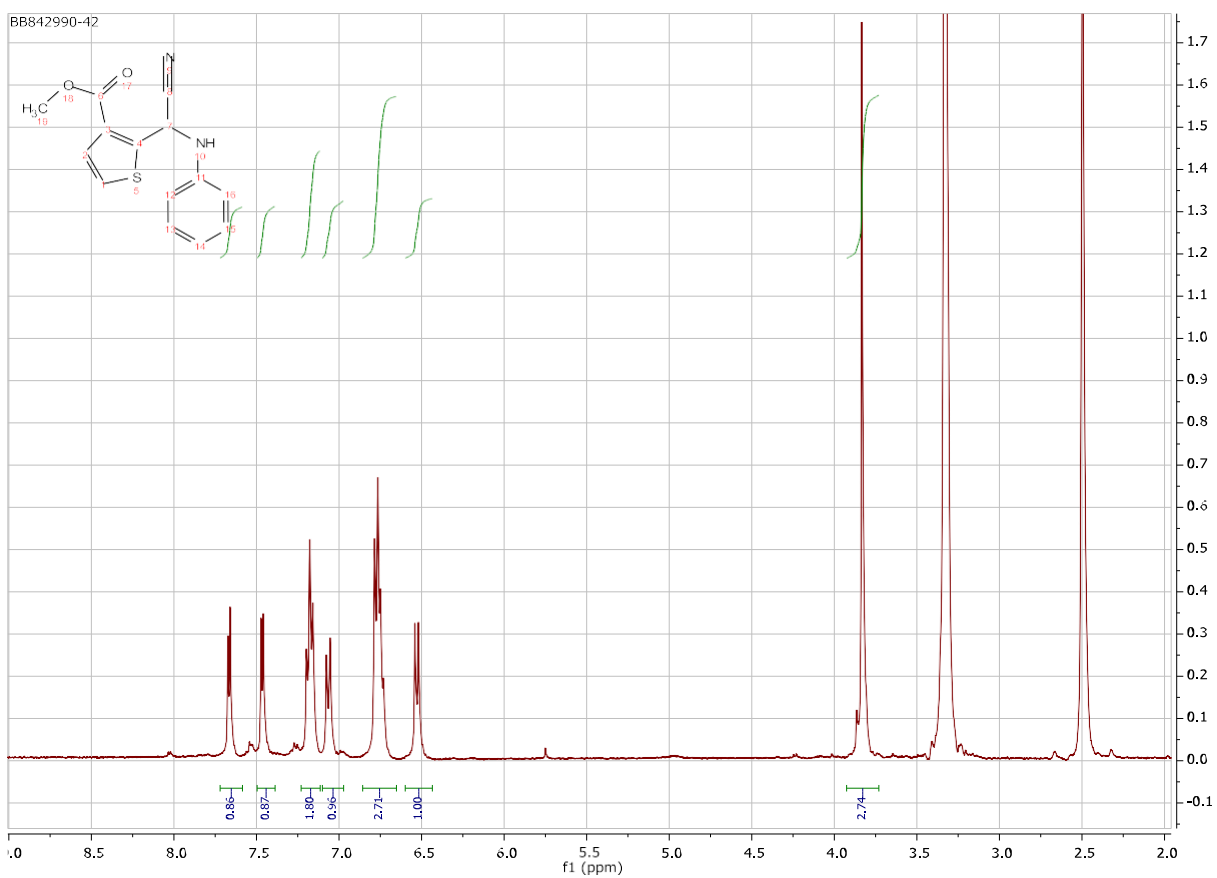
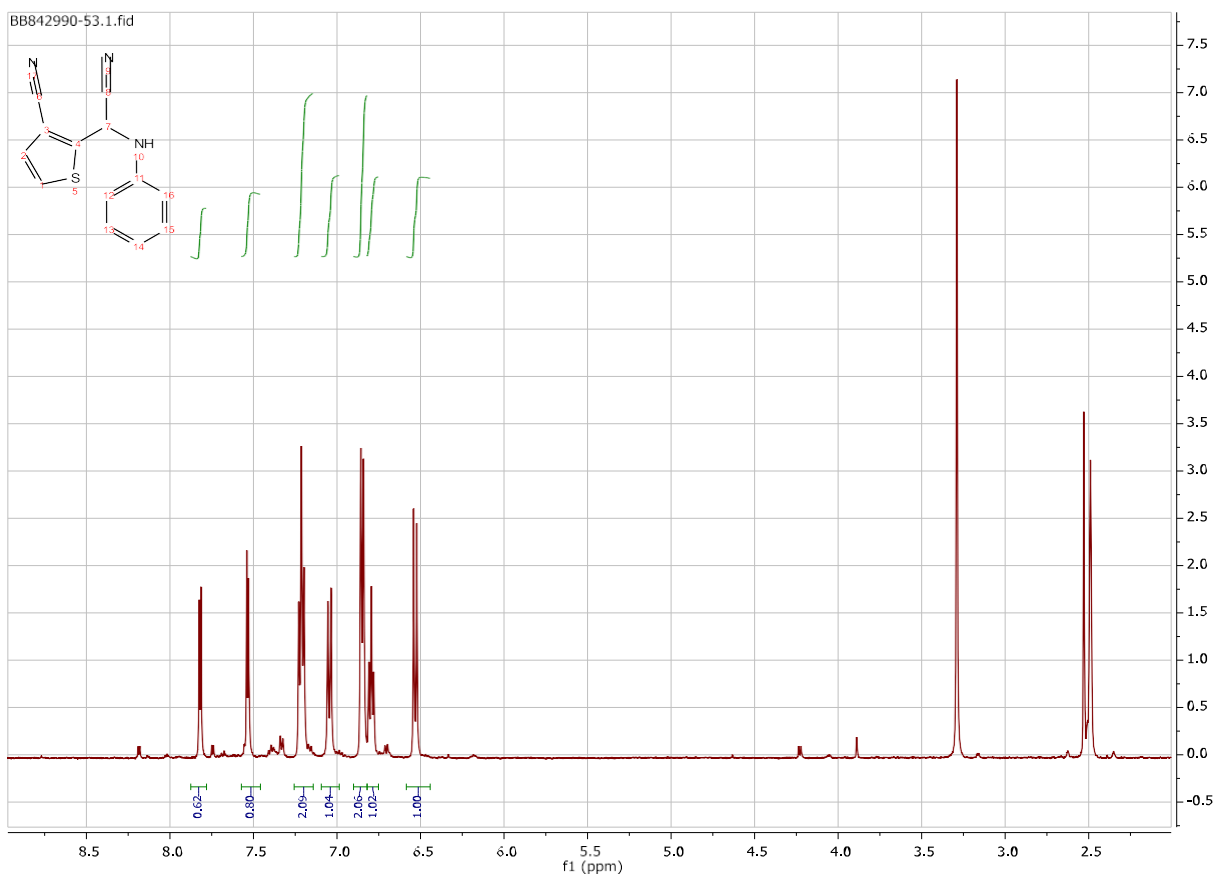
Додатки

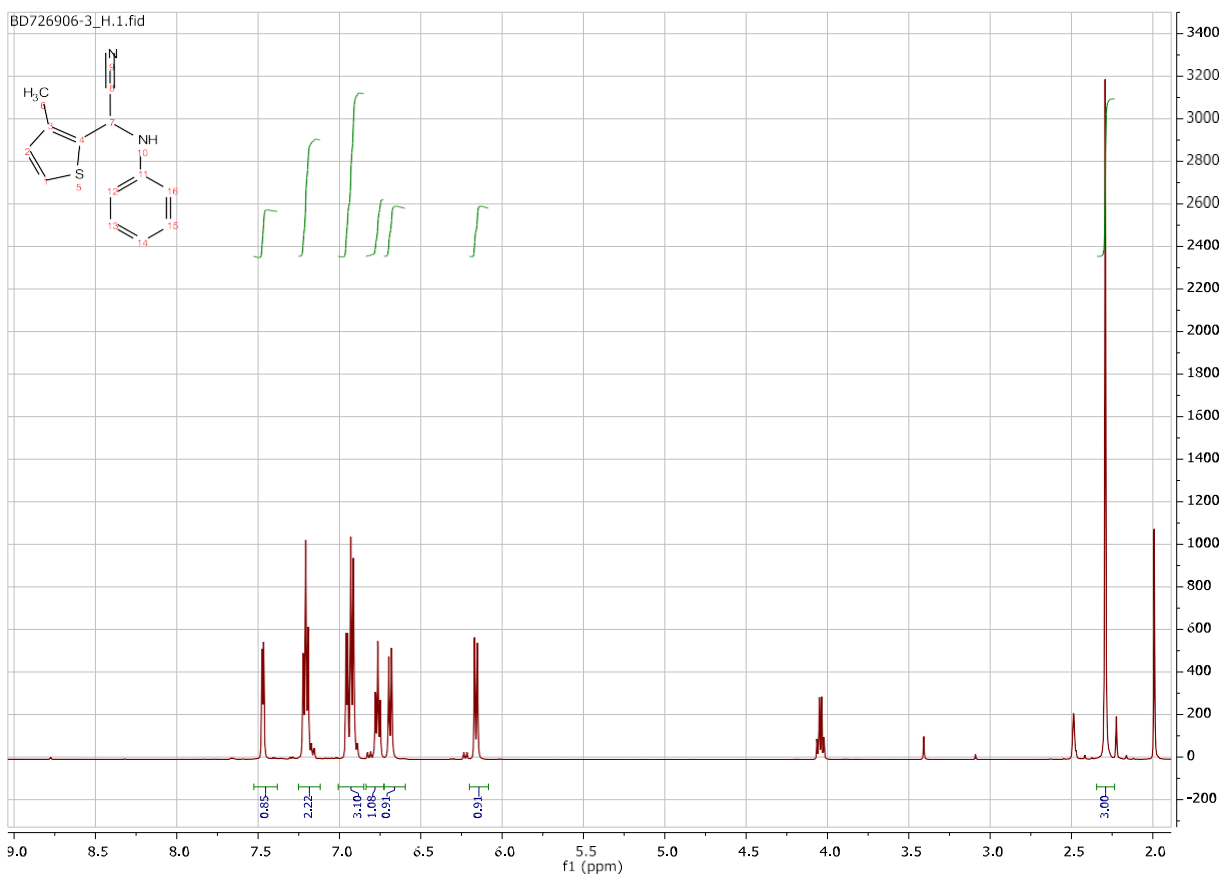
Спетри амінітрилів отриманих в ході синтезу Штрекера











Спектри амінітрилів отриманих в ході [5,5]-сигматропного перегрупування

