

Ім'я користувача:
приховано налаштуваннями конфіденційності

ID перевірки:
1015023933

Дата перевірки:
11.05.2023 10:17:12 EEST

Тип перевірки:
Doc vs Internet

Дата звіту:
11.05.2023 10:31:31 EEST

ID користувача:
100010447

Назва документа: Плагіат_Войнагій магістерська_фінал_1

Кількість сторінок: 30 Кількість слів: 4438 Кількість символів: 34341 Розмір файлу: 1.88 MB ID файлу: 1014712978

Виявлено модифікації тексту (можуть впливати на відсоток схожості)

17.9%
Схожість

Найбільша схожість: 10.8% з Інтернет-джерелом (<http://ioch.kiev.ua/wp-content/uploads/2015/10/%D0%94%D0%B8%D1..>)

17.9% Джерела з Інтернету

237

Сторінка 32

Пошук збігів з Бібліотекою не проводився

0% Цитат

Вилучення цитат вимкнене

Вилучення списку бібліографічних посилань вимкнене

0%
Вилучень

Немає вилучених джерел

Модифікації

Виявлено модифікації тексту. Детальна інформація доступна в онлайн-звіті.

Замінені символи

2

Підозріле форматування

10
сторінок

ВСТУП

Актуальність роботи. Електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація (ЕВЦ) ненасичених поліфункціональних сполук є важливим інструментом побудови різноманітних типів гетероциклічних систем. Метод електрофільної гетероциклізації широко використовується для синтезу різних гетероциклічних систем. Реакції ЕВЦ часто протікають стереоспецифічно, хемо- і регіоселективно, що визначає їх важливу роль в синтетичній практиці. В той же час, ЕВЦ амідів стирилоцтових кислот, як оригінальних поліцентрових систем із декількома нуклеофільними центрами для дизайну гетероциклічних сполук залишається маловивченою. Класичними електрофільними реагентами реакцій ЕВЦ є галогени та протонні кислоти. В наш час коло електрофільних реагентів нестримно росте, зустрічаються реакції з використанням в якості електрофілів тетрагалогенідів селена і телура, арилсульфенілхлоридів та багато інших. Завдяки своєму поліцентровому характеру такого типу сполуки видаються вдалимими об'єктами для виявлення впливу структурних факторів на процес хемо- і регіоселективності ЕВЦ. При цьому, залишається нерозкритим в повній мірі роль замісників як в амідній, так і стирильній частині молекули та електрофільних реагентів на регіохімію циклізації. Саме тому, дослідження реакції ЕВЦ амідів стирилоцтових кислот є науково обґрунтованою та важливою проблемою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дослідження буде проводитись в Ужгородському університеті на кафедрі органічної хімії.

Мета та завдання досліджень.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є дослідження електрофільна циклізація в синтезі лактонів та ламктамів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі: провести пошук та запропонувати ефективні електрофільні реагенти в реакції ЕВЦ лактонів та лактамів; детально дослідити перебіг реакції ЕВЦ N-похідних лактонів та лактамів; -виявити залежність між структурними параметрами лактонів та лактамів характером циклізуючих реагентів і співвідношенням продуктів гетероциклізації та лінійного приєднання; - базуючись на отриманих результатах розробити хемо- та регіоселективні методи одержання функціонально заміщених піперидин-2-онів та бензазепін-2-онів.

Об'єкт дослідження: л лактони та лактами, а також їх похідні.

Предмет дослідження: реакція ЕВЦ в синтезі лактамів та лактонів.

Методи дослідження: органічний синтез, елементний аналіз, колонкова та тонкошарова хроматографія, спектральні методи, хроматомас-спектрометрія, гомоядерна кореляційна спектроскопія (COSY), гетероядерні кореляційні спектроскопії (HSQC, HMBC, HMBCGP), рентгеноструктурні дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Можна побачити, що доступні амідні стирилоцтових кислот є зручними поліфункціональними системами із декількома нуклеофільними центрами для реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації із утворенням β - та ϵ -лактамів і β -лактонів.

Розроблено тандемний підхід синтезу 1-незаміщених 5-арилпіролідин-2-онів із N-незаміщених, N-трет-бутил- та N-(2-фенілетил)амідів стирилоцтових кислот під дією ПФК, як циклізуючого та ефективного реагента для зняття з атома нітрогену стерично утруднених алкільних угруповань.

На основі ЕВЦ N-нафтиламідів стирилоцтових кислот розроблено новий ефективний спосіб синтезу малодосліджених 5-арил-1,3,4,5-тетрагідро-2H-нафто[1,2-b]азепін-2-онів та 5-феніл-4-(арилсульфаніл)-1,3,4,5-тетрагідро-2H-нафто[1,2-b]азепін-2-онів, а також отримано перші представники нової гетероциклічної системи 1,2,3,5-тетрагідро-4H-нафто[2,1-b]азепіну.

Показано, що ЕВЦ N-(4-піразоліл)амідів стирилоцтових кислот під дією ПФК відзначається високою хемоселективністю, наслідком якої є утворення 5-арил-1-(4-піразоліл)-2-піролідінонів. В той же час, N-(3-піразоліл)аміди стирилоцтових кислот не схильні до подібного перетворення.

Встановлено, що арилсульфенілювання N-(3-піразоліл)амідів стирилоцтових кислот, на відміну від протон-ініційованої циклізації, приводить до відповідних 1-(піразол-3-іл)піролідін-2-онів та β -лактонів. Арилсульфенілювання N-(4-піразоліл)амідів стирилоцтових кислот перебігає за схемою формування солей тетрагідрофуран-2-імінію, які під дією метанолу зазнають розкриття циклу із утворенням похідних 3-арилсульфаніл-4-арил-4-метокси-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)бутанамідів.

Практичне значення отриманих результатів. Практичне значення одержаних результатів полягає в створенні препаративно зручної методології одержання 1-незаміщених та 1-заміщених 5-арил(гетери)піролідін-2-онів, 2H-бензазепін-2-онів, 2H-нафто[1,2-b]-, 2H-нафто[2,1-b]- та 2H-нафто[2,3-b]азепін-2-онів і 5H-тієно[3,2-b]азепін-5-онів та їх сульфанільних похідних, частина з яких показала потужні протигрибкові властивості.

Особистий внесок здобувача. Літературний пошук та аналіз; оформлення результатів, постановку задач дослідження і їх реалізацію, формулювання висновків виконані автором особисто; постановку тематики дослідження, оформлення вступу виконано за безпосередньої участі автора.

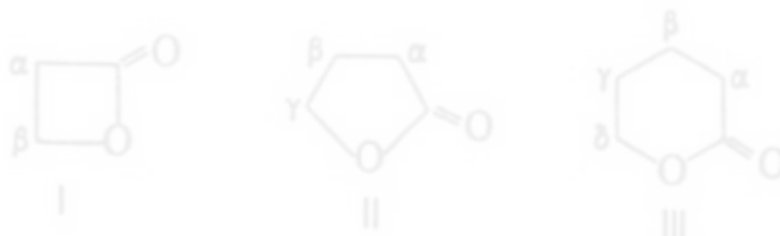
Апробація результатів.

Основні результати роботи узгоджувались з керівником кафедри органічної хімії ДВНЗ «УжНУ».

Структура та обсяг роботи. Дипломна робота магістра складається із змісту вступу, трьох розділів, висновків, переліку використаної літератури, а також резюме. У першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані по методах синтезу і властивостях лактонів і лактамів. Дипломна робота містить 30 схем, 1 рисунок і 1 таблицю. Загальний обсяг роботи складає 37 сторінок.

*Розділ 1***ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД**

Органічні сполуки, **внутрішньомолекулярніциклічні** складні ефіри оксикарбонічних кислот, **щовикористовуються** в органічному синтезі, парфумерії, медицині. Лактони, внутрішні складні ефіри гідроксикислот. Залежно від числа атомів у циклі розрізняють β -лактони (4 атоми), γ -лактони (5 атомів) і т. д. За номенклатурою ІЮПАК, лактони, утворені з аліфатич. к-т називають, додаючи закінчення "олід" до назв. з'єднання-основи; місце замикання циклу вказують цифрою (початок нумерації – карбоксильний атом С). Допускаються також найменування, засновані на очевидних назв. карбонових к-т з тим самим числом



атомів З. I тут місце замикання циклу вказується грецьк. буквою. Так, з'єдн. I зв. 3-пропанолід, або β -пропіолактон, з'єдн. II - 4-бутанолід, або γ -бутиролактон, з'єдн. III-5-пентанолід, або δ -валеролактон. М.Б. також використані тривіальні та систематичні. назв., прийняті для гетероцикліч. напр. тетрагідро-2-фуранон для з'єдн. II. Лактони, що містять у циклі понад 8 атомів, відносяться до макролідів.

Лактони-рідини або легкоплавкі тверді в-ва, добре розтв. у полярних орг. розчинниках і у воді (див. табл.). Нижчі лактони-лакриматори.

З'єднання	Т. пл., •С	Т.кип.,•С/мм	D4(20)	nD(20)
		рт.ст.		

6

β-Пропилолактон	-31,2	155/760	1.1460	1.4131
		51/10		
γ-Бутиролактон	-43,5	206/760	1.1299	1.4353
		90/20		
δ-Валеролактон	-12,5	299/760	1.0794	1.4574
		97/4		
ε-Валеролактон	-36,0	207/760	1,0526	1.4322
		84/12		
ε-Капролактон	-5,0	98/99/2	1.0693	1.4611

1.1. Властивості лактонів.

Всі лактони, за винятком γ-лактонів легко полімеризуються при наявності катіонних і аніонних каталізаторів з утворенням поліефірів загальної формули $[\text{—OCHR:(CRR')}_n\text{CO—}]_m$, де R, R', R: - H, Alk або ін. З ароматич. з'єдн. у присутності AlCl_3 утворюють w - арилзаміщені карбонових к-т:

561_579-28.jpg

З нуклеоф. агентами лактони реагують із розкриттям циклу, напр.:



Р-ції γ-і δ-лактонів здійснюються в більш жорстких умовах, ніж р-ції β-лактонів. Протонні кислоти та кислоти Льюїса значно прискорюють ці реакції. З NH_3 , первинними, вторинними аліфатич. амінами, заміщеними анілінами β-лактони

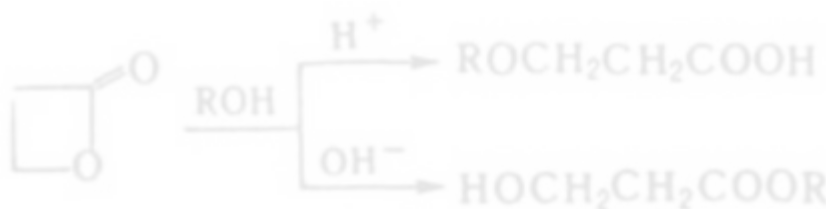
утворюють суміш амідів β -гідроксикислот і β -амінокислот, з третинними амінами - бетаїни, напр.



У реакціях з NH_3 і первинними амінами γ -лактони утворюють амід β -гідроксимасляної кислоти, к-рі при нагр. вище 180°C відщеплюють воду, перетворюючись на 2-піролідон або його N-заміщені похідні; з аліфатич. та ароматич. вторинними амінами γ - і δ -лактони дають гідроксиаміди та похідні амінокислот, напр.



Напрямок алкоголізу лактонів залежить від рН середовища: у кислих середовищах утворюються алкоксикислоти, у лужних – складні ефіри гідроксикислот, напр.



Для β -лактонів характерний піроліз з утворенням олефіну та CO_2 . Інші лактони термічно стабільні і лише вище 500°C ізомеризуються в ненасичені к-ти. основ.



методи отримання лактонів - циклізація відповідних гідрокси- та галогенокислот:

β -лактони отримують з гідроксикислот під дією сильних агентів, що дегідратують, напр. дициклогексилкарбодіїмиду, або по р-ції кетенів з карбонільними з'єд., напр.:

Їх також синтезують циклізацією феніл тіоефірів β -гідроксикислот у присутності.



солей Hg:



γ - і δ -лактони легко утворюються при підкисленні водних розчинів гідроксицикліч. або при перегонці галогенокислот. Вони також м.б. отримані окисленням цикліч.



кетонів надкислотами (див. Байера-Віллігера реакція). δ -Лактони також одержують сухою перегонкою солей δ -галогенокислот. Лактони можуть бути синтезовані окисленням похідних ТГФ по р-ції:

Лактони містяться в молоці та молочних продуктах, у рослинних мускусах (див. Мускуси). Деякі лактони - вихідні в-ва в біосинтезі терпенов (напр., мевалолактон), у синтезі біологічно інертних гідрофільних поліуретанів, що використовуються в хірургії; входять до складу теплочутливих матеріалів, що застосовуються у копіювальній техніці.

1.2. Синтез лактонів

Лактони є циклічними складними ефірами, які отримують шляхом внутрішньомолекулярної етерифікації з молекул, що містять кислотні та спиртові



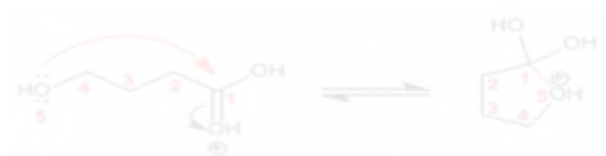
групи. Ця циклізація утворює 5- або 6-члені цикли.

Механізм цієї реакції складається з наступних стадій:

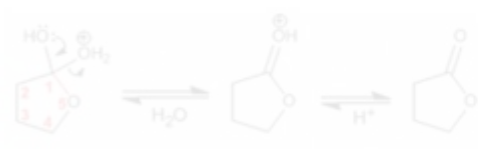
Стадія 1. СПротонування карбоксильної групи



Стадія 2. Нуклеофільне приєднання спирту до карбоксильної групи (стадія циклізації)



Етап 3. Кисотно-лужний баланс



Етап 4. Видалення води

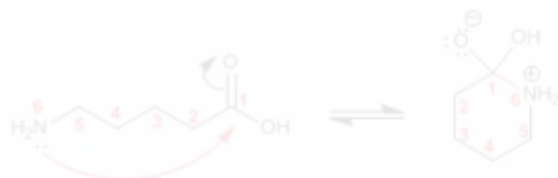
1.3. Синтез лактамів

Лактами являють собою циклічні амід, утворені з молекул, що містять карбоксильні та аміногрупи. Реакцію проводять при нагріванні без кислоти.

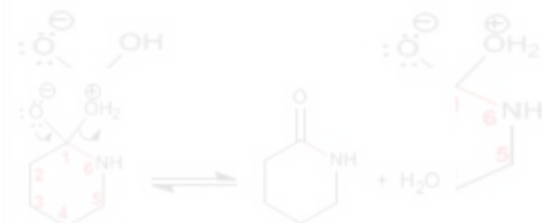


Утворення лактамів має такий механізм:

Стадія 1. Приєднання аміногрупи до карбонової кислоти.



2 етап. Кислотно-лужний баланс



Етап 3. Видалення води

Розділ 2**МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ****2.1. Мета і завдання дослідження.**

Мета роботи полягала у розробці методології електрофільної циклізації методів синтезу фторовмісних α,β -ненасичених γ -лактамів та піридазин-3-онів на основі перфторкетендітіоацеталів, дослідженні хімічних властивостей перфторокетен-N,S-ацеталів та синтезі лактонів та їх похідних

Об'єкт дослідження – реакції (2,2,2-трифтороетил)- α,β -ненасичених γ -лактонів з амінами та гідразинами і реакції гідролізу, окиснення, хлорування перфторокетен-N,S-ацеталів.

Предмет дослідження – (2,2,2-трифтороетил)- α,β -ненасичені γ -лактони і перфторокетен-N,S-ацеталі.

Методи дослідження – органічний синтез, спектральні методи (ЯМР спектроскопія, ІЧ-спектроскопія), елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз, квантово-хімічні розрахунки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Отримані результати. Показано, що реакції α,β -ненасичених α -(2,2,2-трифтороетил)- γ -лактонів, що отримуються з перфторокетендітіоацеталей, з амінами та гідразинами є зручним методом синтезу фторовмісних α,β -ненасичених γ -лактамів і піридазин-3-онів. Встановлено, що при використанні гідразинів можлива реалізація двох напрямків гетероциклізації з утворенням піридазин-3-онів і γ -лактамів. Селективність реакцій γ -лактонів з монозаміщеними гідразинами залежить, головним чином, від природи замісника біля заміщеного

атома азоту гідразину.

Вперше досліджені закономірності протікання реакцій N-монозаміщених амідів поліфтороалкантіонкарбонових кислот з літійорганічними реагентами і показано вплив природи поліфтороалкільного замісника та замісника біля атому азоту на їх перебіг.

Вперше вивчені хімічні властивості перфторокетен-N,S-ацеталей, зокрема гідроліз, окиснення, хлорування. Показано, що напрямок реакцій окиснення перфторокетен-N,S-ацеталей та будова сполук, що утворюються, залежить від природи окисника. Встановлено, що хлорування перфторокетен-N,S-ацеталей сульфурилхлоридом протікає з утворенням α -хлороамідів поліфтороалканкарбонових кислот. Знайдено, що реакція хірального перфторокетен-N,S-ацетала з сульфурилхлоридом призводить до утворення оптично активних α -хлоропохідних поліфтороалканкарбонових кислот внаслідок реалізації асиметричної індукції.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені зручні методи синтезу потенційно біологічно активних похідних піридазин-3-онів і γ -лактамів з трифторетильною і фенілсульфанільною або (сульфонільною) групами та різними замісниками біля атому азоту. Запропоновані методи синтезу α -гідроген і α -хлороамідів поліфтороалканкарбонових кислот, що містять асиметричний атом вуглецю.

Апробація роботи. Основні результати роботи були представлені на VIII Франко-Бельгійських читаннях з органічної хімії (м. Хоуффалізе, Бельгія, 2007 р.), XV Європейському симпозиумі з хімії фтору (м. Прага, Чехія, 2007 р.), XXI Українській конференції з органічної хімії (м. Чернігів, 2007 р.), VII Французької конференції з органічної хімії фтору (м. Ла-Рошель, Франція, 2008 р.), XXXIX Конференції молодих вчених з органічної хімії та хімії елементоорганічних сполук (м. Київ, 2008 р.).

Публікації. За темою роботи опубліковано 3 статті та тези 5 доповідей на конференціях.

Структура і обсяг роботи. Роботу складається із вступу, трьох розділів, висновків, переліку використаної літератури містить 6 рисунків та 7 таблиць. Перший розділ (літературний огляд) присвячений методам синтезу та властивостям перфторокетендитіоацеталів і перфторокетен-N,S-ацеталів. В другому розділі розглядаються препаративні методи синтезу α,β -ненасичених γ -лактамів і піридазин-3-онів, що містять поліфторалкільний і фенілсульфанільний або фенілсульфонільний замісники. Предметом третього розділу є дослідження реакцій N-монозаміщених амідів поліфтороалкантіонкарбонових кислот з літійорганічними реагентами, а також вивчення хімічних властивостей перфторокетен-N,S-ацеталів. Четвертий розділ – експериментальна частина, в якій наведені методики синтезу отриманих речовин та їх спектральні характеристики. Загальний обсяг складає 36 сторінок.

Особистий внесок здобувача. Студентом особисто виконано основний обсяг роботи, проведено узагальнення отриманих результатів, опрацьована наукова література за темою магістерської, а також сформульовані основні положення та висновки магістерської роботи. Постановка задачі та обговорення результатів проведені з науковим керівником .ж

Перфторокетендитіоацеталі 1 є багатофункціональними реакційноздатними білдінг-блоками, які застосовуються в синтезі фторорганічних сполук і інтенсивно вивчаються останні 15 років. Структурними особливостями цих молекул є наявність вільного атома фтору та замаскованої карбоксильної функції. Одна з методологій використання перфторокетендитіоацеталів полягає у заміщенні вільного атома фтору функціональними C-нуклеофілами, наприклад енолятами кетонів, та наступному гідролізі сполук 2 з утворенням -кетотіоестерів 3, які відкривають можливості синтезу різноманітних фторовмісних гетероциклів,

зокрема, фуранів, пірролів, -лактонів.

2.2. Синтез фторовмісних β -ненасичених γ -лактамів і піридазин-3-онів.

Дослідження можливості використання α,β -ненасиченого γ -лактону 4 в синтезі фторовмісних аза-гетероциклів було одним із завдань цієї роботи. Ми знайшли, що γ -лактон 4 легко реагує при кімнатній температурі з первинними аліфатичними амінами з утворенням трифтороетильних α,β -ненасичених γ -лактамів 5, що містять фенілсульфанільний замісник. На першій стадії цієї реакції відбувається нуклеофільна атака первинним аміном по карбонільній групі лактону, яка супроводжується розкриттям циклу. Інтермедіат, що утворюється, зазнає циклізації до α,β -ненасиченого γ -лактаму.

Реакція лактону 4 з 2-аміноетанолом є хемоселективною, реагує тільки аміногрупа з утворенням гетероциклічної сполуки 5e.

З менш нуклеофільним аніліном лактон 4 реагує в більш жорстких умовах (кип'ятіння 87 годин в діоксані). Тому ми вирішили підвищити реакційну здатність сполуки 4 шляхом окиснення сірки в електроноакцепторну сульфонільну групу, припускаючи що вона збільшить електрофільність карбонільної групи через систему подвійних зв'язків. При взаємодії лактону 4 з м-хлоронадбензойною кислотою було отримано відповідну сульфонільну похідну 6 з виходом 76%.

Згідно з даними ^{19}F і ^1H ЯМР спектроскопії реакційної суміші та виділеного продукту лактон 6 утворюється у вигляді одного стереоізомеру. Z- Конфігурація сполуки 6 була встановлена за допомогою експериментів по вивченню ядерного ефекту Оверхаузера.

Лактон 6 реагує з первинними аліфатичними амінами з утворенням сульфонільних похідних γ -лактамів 7. На відміну від лактону 4 реакція сполуки 6 з аніліном протікає при кімнатній температурі і приводить до утворення відповідного γ -лактаму 7d з виходом 87%. Таким чином, наявність сульфонільної

групи сприяє підвищенню електрофільності карбонільної функції лактону 6.

Реакційна здатність -лактону 6 дозволяє селективно проводити реакції з функціональними аміносполуками, зокрема 2-(2-аміноетиламіно)етанолом і похідним 7-хлорохіноліну.

Склад сполук 5, 7 підтверджено даними елементного аналізу та мас-спектрометрії. Будову N-бензильної похідної 7a було доведено за допомогою рентгеноструктурного дослідження. Ми знайшли, що -лактони 4, 6 є зручними вихідними сполуками для синтезу не лише п'ятичленних, але й шестичленних азагетероциклів. При взаємодії лактонів з такими бінуклофільними реагентами, як гідразини утворюються трифтороетилзаміщені піридазин-3-они. Проте, в залежності від будови гідразинів, можливий і напрямок реакції, що приводить до утворення γ -лактамів. При використанні монозаміщених гідразинів реакція відбувається селективно – арилгідразини дають тільки γ -лактами, в той час як алкілгідразини – переважно піридазин-3-они.

Молекули монозаміщених гідразинів містять два різних за реакційною здатністю атоми азоту. В алкілгідразинах (R1 = Me, Et) заміщений атом азоту є більш нуклеофільним, тому саме він атакує карбонільну групу лактону (шлях 1), а наступна циклізація інтермедіату 13 та дегідратація 14 приводять до утворення піридазин-3-онів 8, 10.

У випадку арилгідразинів (R1 = Ph, p-Tol) більш нуклеофільним є незаміщений атом азоту, і реакція відбувається за шляхом 2 з утворенням -лактаму. Селективність цих реакцій складала 90% і вище.

Одним із підтверджень запропонованої схеми є реакції лактону 6 з диметилгідразинами. Реакція 6 з несиметричним N,N-диметилгідразином приводить до утворення виключно γ -лактаму 16. Взаємодія лактону 6 з симетричним N,N'-диметилгідразином дає виключно 6-гідроксипіридазинон 17. Ця сполука була охарактеризована за допомогою методу ЯМР, але виявилась нестійкою, і при спробах її виділити колонковою хроматографією відбувається

дегідратація, що приводить до суміші двох похідних 18 і 19 з екзоциклічними подвійними зв'язками.

Таким чином було показано, що перфторокетендитіоацеталі можуть бути використані для синтезу фторовмісних α,β -ненасичених γ -лактамів і піридазин-3-онів. Проте недоліком використання перфторокетендитіоацеталів є те, що вихідними сполуками для їх синтезу є достатньо дорогі перфтороалкілальдегіди. Тому ми спробували знайти сполуки, які могли би їх замінити, і нашу увагу привернули перфторкетен-N,S-ацеталі 21. Ці сполуки отримують з легко доступних перфтороалкантіоамідів 20 за реакцією з літійорганічними реагентами. Нуклеофільна атака карбаніону відбувається виключно по атому сірки, приводячи до утворення сполук 21 як суміші Z/E ізомерів.

Оскільки раніше ця реакція була досліджена тільки на прикладі N,N-дизаміщених перфтороалкантіоамідів, ми провели вивчення взаємодії N-монозаміщених перфтороалкантіоамідів з алкіллітійовими реагентами, так як наявність NH-протона може значно впливати на її перебіг.

2.3. Методи синтезу похідних фторовмісних ненасичених лактамів

1. Розроблені зручні методи синтезу нових похідних фторовмісних α,β -ненасичених γ -лактамів та піридазин-3-онів з фенілсульфанільною або фенілсульфонільною групами та різними замісниками біля атома азоту, які ґрунтуються на взаємодії α,β -ненасичених γ -лактонів з первинними амінами і гідразинами.

2. Показано, що в реакціях гідразинів з γ -лактонами можлива реалізація двох напрямків гетероциклізації з утворенням піридазин-3-онів і γ -лактамів. Селективність реакцій γ -лактонів з монозаміщеними гідразинами залежить, головним чином, від природи замісника біля атома азоту гідразину.

3. Встановлено, що напрямок реакції перфтороалкантіоамідів з алкіллітійовими реагентами залежить від природи поліфтороалкільного радикала і

замісників біля атома азоту. Зокрема, N,N-дизаміщені перфтороалкантіоаміди дають перфторокетен-N,S-ацеталі, N-монозаміщені перфтороалкантіоаміди, які містять атоми водню в α -положенні до аміногрупи, – α,β -ненасичені тіоаміди. В свою чергу трифторотіоацетаміди утворюють відповідні літієві солі – продукти депротонування аміногрупи.

4. Знайдено, що при гідролізі S-трет.-бутилперфторокетен-N,S-ацеталів утворюються аміди α -гідроперфтороалкантіонкарбонових кислот. Натомість, гідроліз сульфонільних похідних перфторокетен-N,S-ацеталів приводить до амідів α -гідроперфтороалканкарбонових кислот.

5. Показано, що будова сполук, що утворюються при окисненні перфторокетен-N,S-ацеталів залежить від природи окисника. Окиснення перфторокетен-N,S-ацеталів м-хлоронадбензойної кислотою приводить до утворення сульфонільної похідної, в той час як – пероксиду водню або трет.-бутилгідропероксиду дає аміди α -гідрополіфтороалканкарбонових кислот.

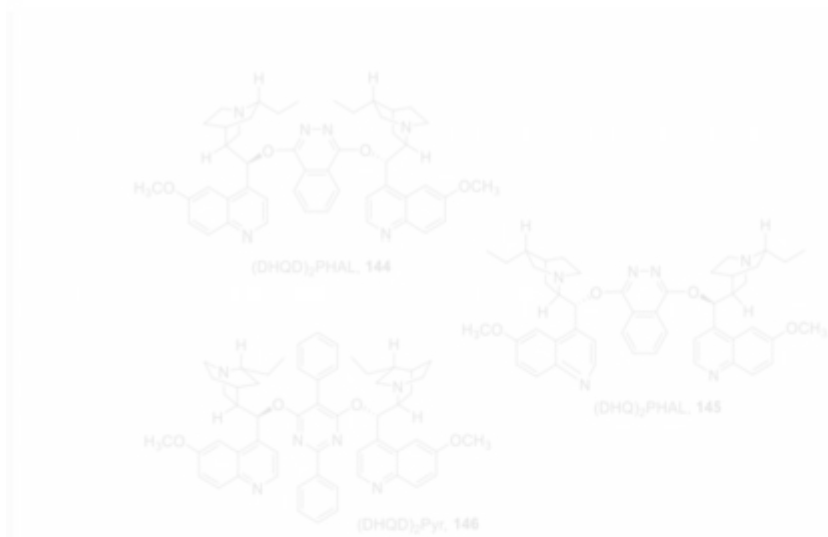
6. Встановлено, що хлорування перфторокетен-N,S-ацеталів сульфурилхлоридом приводить до амідів α -хлорополіфтороалканкарбонових кислот. В реакції хірального 1-трет.-бутилсульфаніл-2,3,3,4,4,4-гексафторо-1-[(N-метил,N-((S)-метилбензил)аміно)]-бут-1-ену з сульфурилхлоридом утворюється оптично активний N-метил-2-хлоро-2,3,3,4,4,4-гексафторобутанамід внаслідок реалізації асиметричної індукції

Розділ 3

3.1. Із зовнішньою асиметричною індукцією.

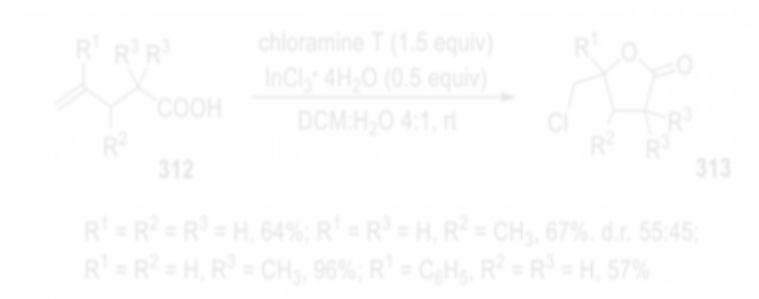
Багато синтезів корисних будівельних блоків і біологічно активних молекул використовували галолактонізацію, і протягом останніх десятиліть було використано ряд методів для побудови енантіочистих лактонів. Незважаючи на успішні записи в деяких звітах, багато інших випадків повертаються з низькою енантіоселективністю, і використання прохіральної алкенової кислоти та ахірального джерела галенію в поєднанні з субстехіометричною кількістю хірального каталізатора в асиметричній галолактонізації залишається проблемою. Проте, починаючи з 2010 року, інтенсивні дослідницькі зусилля призвели до розробки енантіоселективних реакцій галоциклізації з використанням органокаталізаторів. Спочатку похідні алкалоїдів хінної рослини не призвели до виявлення асиметричних реакцій галоциклізації, які відбуваються з достатньо високим рівнем енантіоселекції, але згодом ці алкалоїди послужили привілейованими каталізаторами для низки процесів. У багатьох дослідженнях повідомлялося про високоефективні реакції, спричинені алкалоїдами біс-хінної рослини, такими як (DHQD)2PHAL, 144, (DHQ)2PHAL, 145 та (DHQD)2PYR, 146, на відміну від реакцій, спричинених їх мономерними аналогами. Таким чином, розробка енантіоселективної каталітичної галолактонізації близька до прогресу відповідної неенантіоселективної версії, оскільки були ідентифіковані відповідні каталітичні системи, які забезпечують ефективну передачу хіральної інформації, хоча енантіомерно збагачений галіраній-олефіновий проміжний продукт може піддаватися рацемізації через швидкий олефін-

олефін галогенний обмін



3.2. Без асиметричної індукції

Для отримання хлорлактонів використовували багато реагентів, починаючи з ненасичених кислот, складних ефірів і амідів. Таким чином, хлорамін Т у



присутності InCl₃ був ефективним для перетворення кислот 312 у відповідні хлорлактони 313 з хорошим виходом, але без будь-якої стереоселекції.

3.3. 3 внутрішньою асиметричною індукцією

Дуже швидка та чиста реакція хлоролактонізації кислоти 314 використовувала 1,3-дихлордиметилгідантоїн (DCDMH) як джерело іонів хлоренію та хінуклідин як основу Льюїса. Стереохімія лактону 315, виділеного з чудовим виходом, була визначена за

конфігурацією вихідного подвійного зв'язку



Однак, коли карбоксилат амонію 316 піддавався циклізації за допомогою DCDMH у присутності хінуклідину, була отримана регіоізомерна суміш 315 і 317, оскільки хінуклідин основи Бренстеда переносив іон хлоренію до обох вуглеців подвійного зв'язку, незалежно від електронних факторів .



Навпаки, лише п'ятичленні хлорлактони 319 були отримані з хорошим виходом і повною регіоселекцією, коли кислоти 318 обробляли DCDMH і DABCO як основою Бренстеда.

Крім того, використовуючи PhICl_2 за відсутності основи Льюїса, складні ефіри 320 дали відповідні шестичленні лактони 321 із помірним або хорошим виходом із повним регіо- та стереовідбором

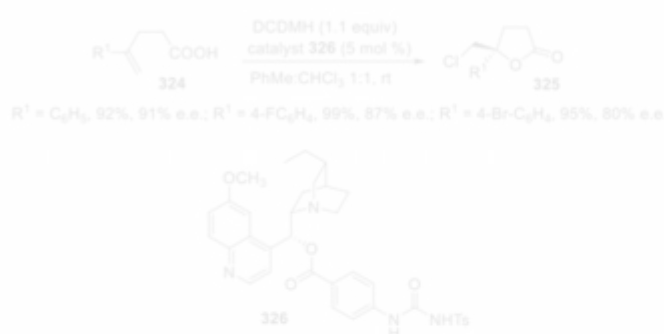


Зрештою, хіральний ефір 322 піддався циклізації за допомогою N-хлорсукциніміду (NCS), щоб отримати хлоролактон 323 із хорошим виходом і чудовим стереовідбором.



3.4. Із зовнішньою асиметричною індукцією використовують каталізатори, отримані з алкалоїдів хінного дерева

Хлоролактонізацію 4-заміщених 4-пентенових кислот 324 проводили дихлордиметилгідантоїном (DCDMH) у присутності каталізатора 144, і відповідні хлорлактони 325 виділяли з хорошим виходом, але з дуже низьким е.е.. Енантіоселекція процесу значно підвищилася з використанням модифікованого каталізатора 326, де був введений лінкер для групи тозилсечовини, а подвійний зв'язок був перетворений в етильну групу. Реакція була залежною від розчинника, оскільки суміш толуол-хлороформ була



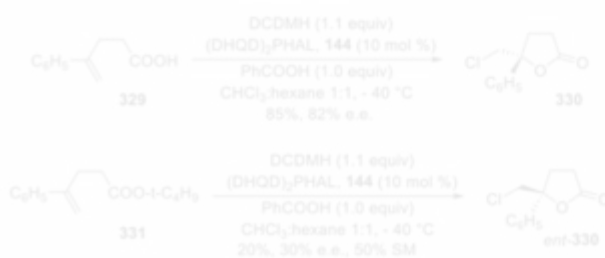
обов'язковою для отримання високої енантіоселекції, але каталізатор 326 сприяв енантіоселективній хлоролактонізації виключно 4-арилпент-4-енових кислот.

4-заміщені 4-пентенові кислоти 327 були перетворені в п'ятичленні хлорлактони 328 з використанням як джерело хлоренію 1,3-дихлор-5,5-дифенілгідантоїну (DCDPH), активованого бензойною кислотою в присутності (DHQD)2PHAL, 144, але коли подвійний зв'язок був заміщений алкільною групою, хлорлактони були виділені з низьким виходом і стереовідбором. Навпаки, коли заступником була арильна група, реакція протікала з хорошим виходом і високою енантіоселекцією,



так що арильна група повинна була керувати стереоселекцією завдяки кращій взаємодії з каталізатором.

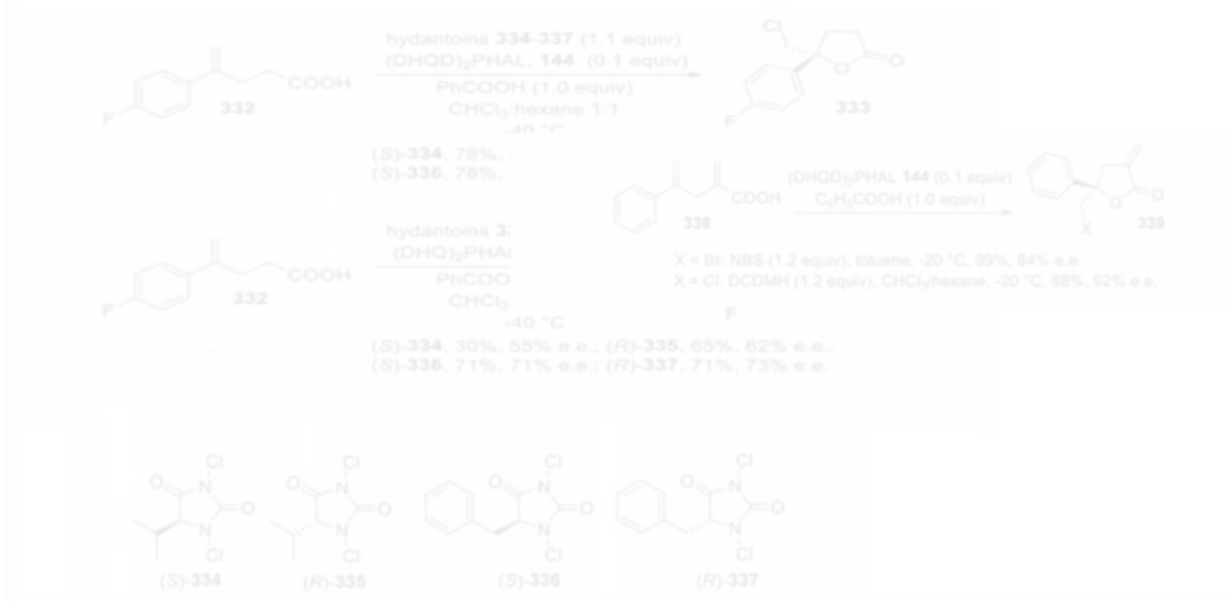
Механістичне дослідження, проведене з використанням мічених дейтерієм субстратів, дозволило встановити, що хлоролактонізація 329–330 відбувалася переважно як син-приєднання іона хлоренію та нуклеофіла через подвійний зв'язок, без утворення місткового іона хлоріранію як проміжного продукту. Каталізатор незалежно контролював етапи утворення двох нових зв'язків і був відповідальним не лише за визначення того, яка поверхня олефіну атакує іон хлоренію, але також за керування кінцевою енантіоселективною циклізацією, так що реакція протікає через відкритий третинний проміжний карбокатион, який потім піддавався замиканню кільця під стереоконтролем каталізатора. Ця гіпотеза була додатково підтверджена результатами циклізації складного ефіру 331, де



відсутні взаємодії шляхом утворення водневих зв'язків з хіральним аміним каталізатором, що призводить до хлоролактонового ент-330 з протилежною конфігурацією.

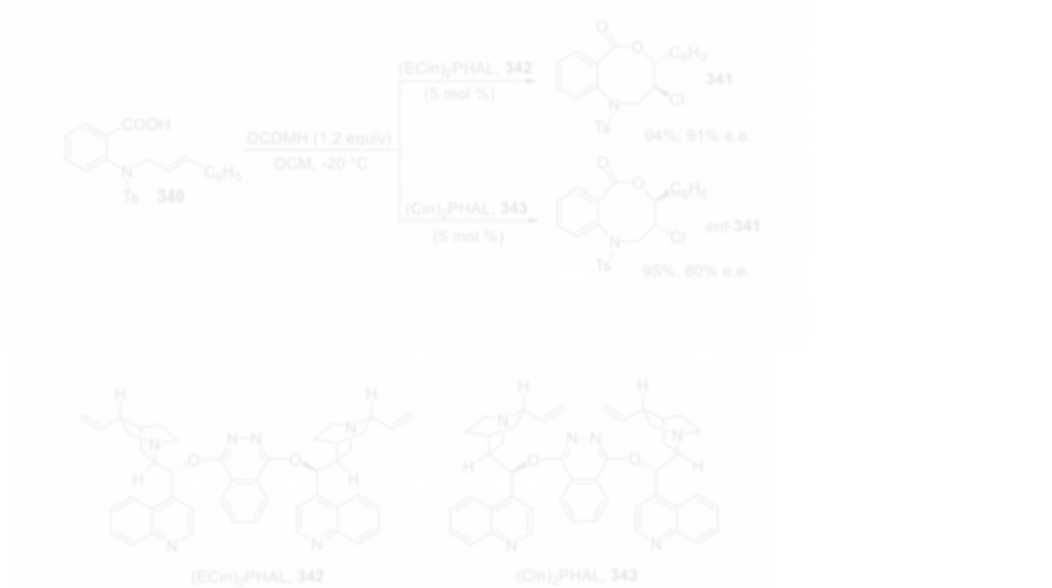
Стереохімічний результат цієї хлоролактонізації було додатково досліджено, і хіральні гідантоїни (S)-334, (R)-335, (S)-336 і (R)-337 були використані разом з каталізаторами 144 і 145, щоб переконатися, найкращі умови відповідності/невідповідності. Починаючи з алкенової кислоти 332, у присутності бензойної кислоти було отримано хлоролактон (R)-333 з найкращим виходом і e.e. за допомогою (DHQD)2PHAL 144 у поєднанні з гідантоїном (S)-334, тоді як

енантиомерний хлоролактон ent-333, що має протилежну конфігурацію, був отриманий із подібним виходом та енантіоселективним використанням (DHQD)2PHAL 144 та гідантоїну (R)-337.



Таким чином, енантіоселективна хлорлактонізація 332 була успішно оптимізована та застосована для глибокої оцінки характеристик в основі енантіоселективної (DHQD)₂PHAL 144 каталізованої галогенфункціоналізації олефінів. Щоб розробити спрощені органокаталізатори, механістичне дослідження також дало вказівки як на оптимальний діапазон значень спорідненості до алкен-галенію (HalA), необхідних для сприяння узгодженим реакціям, так і на вимоги для отримання відносної та абсолютної стереохімії. Крім того, коли циклізацію кислоти 338 індукували 1,3-дихлор-5,5-диметилгідантоїном (DCDMH), відповідний хлорлактон 339 було виділено з нижчим виходом, але з кращою енантіоселекцією порівняно з циклізацією, індукованою NBS.

Крім того, нові псевдоенантімерні каталізатори (ECin)₂PHAL 342 та (Cin)₂PHAL 343, отримані з епі-цинхоніну та цинхоніну відповідно, були використані для хлороциклізації ненасиченої кислоти 340, індукованої дихлордиметилгідантоїном (DCDMH). Реакція проходила через 8-ендо-режим, керований електронними факторами, і як енантімерний восьмичленний кільцевий азалактон 341, так і ент-



341 були отримані з відмінним виходом і високою енантіоселекцією

С3-симетричний каталізатор 347, що містить як цинхонінову, так і скварамідну частини, був використаний для хлоролактонізації кислот 344, індукованої DCDMH у присутності надлишку нозиламіду. Відповідні хлоролактони 345 або 346 були виділені з дуже хорошим виходом, а регіоселекція була зумовлена електронними факторами. Циклізація проходила з високою енантіоселекцією, і каталізатор можна було відновити та використати знову .



ВИСНОВКИ

В розвитку органічного синтезу останні два десятиліття відзначаються появою нових тенденцій конструювання складних органічних молекул, біологічно активних сполук, фармацевтичних субстанцій та інноваційних матеріалів із абсолютною вибірковістю. Важливого значення набуває створення ефективних синтетичних процесів із використанням екологічно чистих способів хімічної трансформації в поєднанні із їх низькою вартістю. З точки зору реалізації таких цілей суттєва роль відводиться методологіям, які можуть забезпечувати високоселективний синтез цільових об'єктів та відзначатись високою продуктивністю.

В переліку ключових напрямків сучасної органічної хімії поряд із реакціями каталітичного крос-сполучення, атом-економного приєднання, метатезису, окиснення та відновлення, фотокаталізу тощо чільне місце займає дизайн та синтез різнотипових гетероциклічних сполук. Цей науковий мейнстрім охоплює широкий діапазон досліджень, які стали надійним підґрунтям для розвитку сучасної медичної та фармацевтичної хімії. Саме функціональні гетероциклічні структури відіграють базову роль в раціональному дизайні лікарських препаратів, оскільки їх структурна модифікація є потужним інструментом для створення біоактивних речовин і пошуку сполук-лідерів, які в подальшому мають видиму перспективу стати кандидатами у лікарські засоби. Серед широкого різноманіття гетероциклічних систем, до яких постійно прикута прискіплива увага дослідників, важливе місце належить функціональним та конденсованим похідним 1,2,4-триазолу, які впродовж останніх років стали особливо привабливими в силу їх синтетичного та фармакологічного значення. Варто зазначити, що на базі цього триазольного скафолда розроблено низку кандидатів у лікарські засоби із протизапальною, седативною, заспокійливою, протимікробною, антимикотичною дією, а також здатністю стимулювати центральну нервову систему. Не менш важливими видаються і анти- конвульсійні препарати (триазолам, алпрозолам,

етазолом), які є похідними 1,2,4-триазолу із анельованим діазепіновим ядром. Загалом, в літературі знайшли відображення способи анелювання S,N-гетероциклів од 1,2,4- триазольного ядра, які в більшості випадків базуються на перетвореннях похідних 1,2,4-триазол-3-тіону. Однак, серед них праці, які стосуються методу електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації (ЕВЦ), як потужного і одного із найефективніших підходів до функціонально-анельованих структур, є не системними і в багатьох випадках суперечливими в трактуванні отриманих результатів.

Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту

Перший літературний огляд під назвою «Електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація - потужний універсальний інструмент для синтезу гетероциклів» є вельми корисною і змістовною науковою розвідкою, яка охоплює величезний масив літератури в основному за останні 2 десятиліття і є свідченням дійсно потужного синтетичного потенціалу такого типу циклізацій. Він детально розкриває використання методології ЕВЦ для синтезу моноядерних гетероциклів, їх бензологів та гетероконденсованих аналогів, причому для останніх систем добре проаналізовані процеси електрофільних циклізацій за участю в ролі нуклеофільних центрів атомів нітрогену та халькогену. В другому огляді літератури, який присвячений синтезу, хімічним, фізичним та біологічним властивостям конденсованих похідних 1,2,4-триазолу, узагальнено та систематизовано понал 200 літературних джерел, які стосуються методів синтезу та хімічних властивостей конденсованих тіаза-та діазагетерил- 1,2,4-триазолів.

Проведений аналіз показав, що малодослідженими залишаються проблеми регіоселективного конструювання таких систем, методи введення в них реакційноздатних функціональних груп, а також перетворення анельованого до триазольної платформи циклу. Критичноосмислений огляд літератури сприяв формуванню дисертантом цілісної наукової проблеми, яка ґрунтовно вирішувалась в наступному розділі роботи.

Третій, ключовий розділ роботи, який містить

7 підрозділів, є викладом отриманих та узагальнених дисертантом результатів досліджень, які стосуються синтезу, хімічних та фізико-хімічних властивостей конденсованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону.

Його найважливіші позиції включають дослідження реакцій ЕВЦ ненасичених тіотерів 3-меркапто-1,2,4-триазолів при дії галогенів, електрофільних галогеноциклізацій ненасичених похідних 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів, з'ясування впливу природи електрофільного реагенту на регіонаправленість реакцій ЕВЦ та хімічних властивостей конденсованих триазолієвих солей.

В четвертому розділі наведені препаративні методики одержання продуктів реакційних перетворень та фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук.

Схожість

Джерела з Інтернету 237

1	http://ioch.kiev.ua/wp-content/uploads/2015/10/%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%8	69 джерел	10.8%
2	https://studfile.net/preview/8176555	28 джерел	1.49%
3	https://lpnu.ua/sites/default/files/dissertation/2019/13843/dysertaciya_filak.pdf	3 джерела	1.33%
4	http://xumuk.ru/encyklopedia/2268.html	11 джерел	1.22%
5	https://jak.koshachek.com/articles/laktoni-himichna-enciklopedija.html		1.17%
6	http://referatu.com.ua/referats/7569/169327	3 джерела	1.01%
7	http://referatu.com.ua/referats/7569/175072	15 джерел	0.97%
8	https://studfile.net/preview/8172687	33 джерела	0.92%
9	https://studfile.net/preview/8175703	8 джерел	0.9%
10	https://studfile.net/preview/8175178		0.74%
11	https://studfile.net/preview/8171365		0.54%
12	http://ioch.kiev.ua/wp-content/uploads/2015/10/%D0%97%D0%B0%D0%BC%D1%83%D0%BB%D0%BA%D0%BE_%D0%	4 джерела	0.38%
13	http://zsmu.edu.ua/upload/updisert/d1760003/14537318802.pdf		0.38%
14	http://dspace.kntu.kr.ua/jspui/handle/123456789/3071		0.25%
15	https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/06/%D0%90%D0%B2%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%B5%D1%84%D0%	7 джерел	0.23%
16	http://www.repository.hneu.edu.ua/jspui/bitstream/123456789/24372/3/%d0%91%d0%b0%d0%b4%d0%b3%d1%83%d	9 джерел	0.2%
17	https://nmapo.edu.ua/zagruzka/DrAr/DrMohylyuk.pdf	3 джерела	0.2%
18	https://ela.kpi.ua/handle/123456789/22256	30 джерел	0.18%
19	https://card-file.ontu.edu.ua/bitstream/123456789/10213/1/disser_Gurina.pdf	5 джерел	0.18%
20	http://librar.org.ua/sections_load.php?s=chemical_science&id=218	4 джерела	0.18%