

Національний університет "Чернігівський колегіум" імені Т.Г.Шевченка
Природничо-математичний факультет
Кафедра хімії, технологій та фармації

Кваліфікаційна робота
освітній ступінь: магістр

на тему:

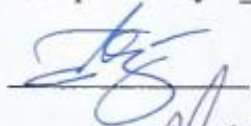
**ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ СИНТЕЗУ ВІНІЛПОХІДНИХ
АЛКІЛСУЛЬФОНІВ**

Студента 6 курсу 62 групи
спеціальності «Хімія»
Поплавського Ярослава Ігоровича
Керівник:
к. фарм. н., доцент Янченко В. О.

Чернігів – 2025

Роботу подано до розгляду « 12 » грудня 2025 року.

Студент



Поплавський Я.І.

Науковий керівник



Янченко В.О.

Рецензент



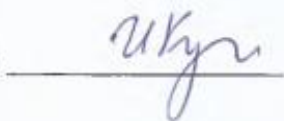
Ходаченко О.М.

Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри хімії, технологій та фармації.

Протокол № 6 від « 12 » грудня 2025 року

Студент допускається до захисту роботи в екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри



Курмакова І.М.

РЕФЕРАТ

Сульфонова група є складовою багатьох біологічно активних речовин. Серед сульфонвмісних сполук є речовини, що виявляють антибактеріальну, протигрибкову, протималярійну дію, інгібування цистеїнових протеаз, анти-ВІЛ, антипроліферативну та протипухлинну активність, модуляцію рецепторів і сигнальних шляхів, протизапальні властивості.

Завдяки своїм сильним електроноакцепторним властивостям та здатністю підвищувати розчинність у воді молекул (які мають її у своєму складі) її введення у структуру сполук є важливим завданням, що потребує застосування всіх наявних методів синтезу сульфонвмісних речовин. Серед таких методів перспективним є використання вінамідінієвих солей алкілсульфонів, що наразі активно досліджується.

Солі вінамідінію (солі 1,5-дізапентадієну) є важливим тривуглецевим скелетним елементом в органічному синтезі. Їх використання у якості вихідних речовин дозволяє отримувати широкий спектр ациклічних, циклічних та гетероциклічних речовин, вводячи у їх структури замісник, що міститься у вініламідінієвій солі. Синтез таких солей, що містять алкілсульфонові замісники є простим та не потребує використання рідкоземельних металів, або небезпечних окисників. Вихідними речовинами є алкілсульфонілоцтові кислоти, що легко синтезуються з доступних реактивів, диметилформамід та оксихлорид фосфору.

Солі вінамідінію також є одним з теоретичних прекурсорів для синтезу діалкіламіноалкеніл- або діалкіламіновініл- похідних. Такі похідні, особливо з сульфоновими замісниками, наразі активно досліджуються, та є об'єктом пошуку оптимальних шляхів синтезу таких сполук.

Актуальність даної роботи полягає у широкому застосуванні сульфонвмісних сполук у багатьох сферах — як у фармакології, у якості препаратів що вже застосовуються так і у якості кандидатів, що наразі

проходять клінічні дослідження, а також у сфері органічного синтезу, полімерній та супрамолекулярній хімії тощо.

Мета роботи полягає у дослідженні хімії вінамідінієвих солей алкілсульфонів — можливостей їх подальшої модифікації у нові, перспективні сполуки, як ціль були обрані вінілсульфони. Для виконання цієї мети були поставлені наступні завдання:

1. проаналізувати методи синтезу вінамідінієвих солей;
2. охарактеризувати хімічні властивості вінамідінієвих солей;
3. дослідити методи синтезу вінілсульфонів;
4. відпрацювати методику отримання вінілсульфонів, в першу чергу на основі алкілсульфонвінамідінієвих солей;
5. довести можливість практичного застосування розроблених методів для синтезу вінілсульфонів.

Об'єкт дослідження: методи отримання вінілсульфонів.

Предмет дослідження: розробка нових методів отримання вінілсульфонів.

ЗМІСТ

РЕФЕРАТ.....	3
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ВІН. СОЛЕЙ.....	12
1.1. Класичні методи синтезу солей вінамідінію.....	12
1.2. Сучасні оптимізації методу синтезу солей вінамідінію	15
1.3. Механізм реакції синтезу солей вінамідінію	19
РОЗДІЛ 2. РЕАКЦІЇ ВІН. СОЛЕЙ.....	23
2.1. Реакції гетероциклізації	23
2.2. Інші реакції солей вінамідінію.....	25
РОЗДІЛ 3. МОЖЛИВІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АЛКІЛСУЛЬФОН- ВІНАМІДІНІЄВИХ СОЛЕЙ У ЯКОСТІ ВИХІДНИХ СПОЛУК ДЛЯ ОТРИМАННЯ ВІНІЛСУЛЬФОНІВ.....	28
РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ ВІНІЛСУЛЬФОНІВ.....	33
4.1 Відпрацювання методів синтезу вінамідінієвих солей.....	33
4.2. Синтез вінамідінієвих солей алкілсульфонів та експерименти з ними.....	38
4.3. Синтез вінілсульфонів альтернативними методами.....	49
ВИСНОВКИ.....	61
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	62
Додатки	66

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Alk, alkyl	Алкіл
Ar, aryl	Арил
Het	Гетарил
Він	Вінамідінієва сіль
ДМФА, DMF	Диметилформамід
ІЧ	Інфрачервона спектроскопія
ПМР	Протонно-магнітний резонанс
БОК, boc	Третбутоксикарбоніл
THF	Тетрагідрофуран
tBuOK	Третбутілат калію
Me	Метил
Ac	Ацил

ВСТУП

Сульфони — це важливий клас органічних сполук сульфуру, які є діоксидами. Вони мають загальну структурну формулу $R-S(O)_2-R'$, де R і R' — органічні замісники (дивись рис.1). Хімія сульфонів викликає значний інтерес завдяки їхній універсальності як синтетичних проміжних сполук і широкому спектру застосувань у хімії та біомедицині.

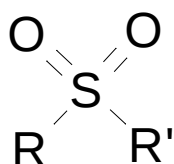


Рис. 1 загальна формула сульфонів,
де R та R` - алкільні, арильні або гетарильні засмісники

Сульфони широко використовуються як розчинники, компоненти полімерів та біофармацевтичні засоби. Багато лікарських препаратів, що містять сульфонову групу, застосовуються для лікування прокази, герпетиформного дерматиту та туберкульозу [1].

Завдяки своїм унікальним електронним характеристикам і структурній стабільності, сульфони відіграють важливу роль у багатьох біологічно активних сполуках [1]. Вони виявляють різноманітну біологічну активність, зокрема: антибактеріальну, протигрибкову, протизапальну, протималярійну, анти-ВІЛ, антипроліферативну та протипухлинну активність, вони здійснюють інгібування цистеїнових протеаз та інших ферментів, модуляцію рецепторів і сигнальних шляхів, властивості.

Сульфоновий фрагмент є особливо цінним у медичній хімії [2]. Прикладами лікарських засобів із сульфонами є: *Eletriptan* — препарат для лікування мігрені, *Bicalutamide* — засіб для лікування раку простати, *Dapsone* — антибактеріальний препарат, що використовується при проказі. У агрохімії сульфонна група входить до складу ефективних гербіцидів, таких як:

Mesotrione, Pyroxasulfone, Cafenstrole. Полімери на основі сульфонів мають цінні властивості. Наприклад, *Bisphenol S*, який містить сульфонову групу, використовується як заміна бісфенолу А у виробництві пластмас.

Структурні формули перелічених речовин зображені на рис.2

Отже, сульфони мають ключове значення у фармацевтиці, сільському господарстві, підтверджуючи їхню важливу роль у сучасній хімії.

Але дослідження цих важливих сполук дещо обмежено доступністю методів їх синтезу. Найбільш поширеними є класичні методи синтезу на основі окиснення відповідних сульфідів. За останні роки було розроблено декілька нових підходів, але більшість з них мають досить вузьку сферу застосування, потребують жорстких умов та коштовних реактивів. Тому важливим є пошук нових методів синтезу, які б мали дозволити отримувати широке коло похідних сульфонів виходячи з недорогих реагентів, та простоти умов проведення реакції.

Серед таких методів можна виділити гетероциклізацію вінамідінієвих солей алкілсульфонів, що є стабільними твердими речовинами, які можна отримати з недорогих вихідних речовин, за допомогою звичайного формілювання за Вільсмаєром, користуючись лише ДМФА та фосфор оксохлоридом у якості реагентів [2].

Цей метод відрізняється як дешевизною вихідних речовин, так і можливістю масштабування. Але синтетичний потенціал відкритих ванамідінієвих солей не вичерпується лише гетероциклізаціями з біс-нуклеофілами.

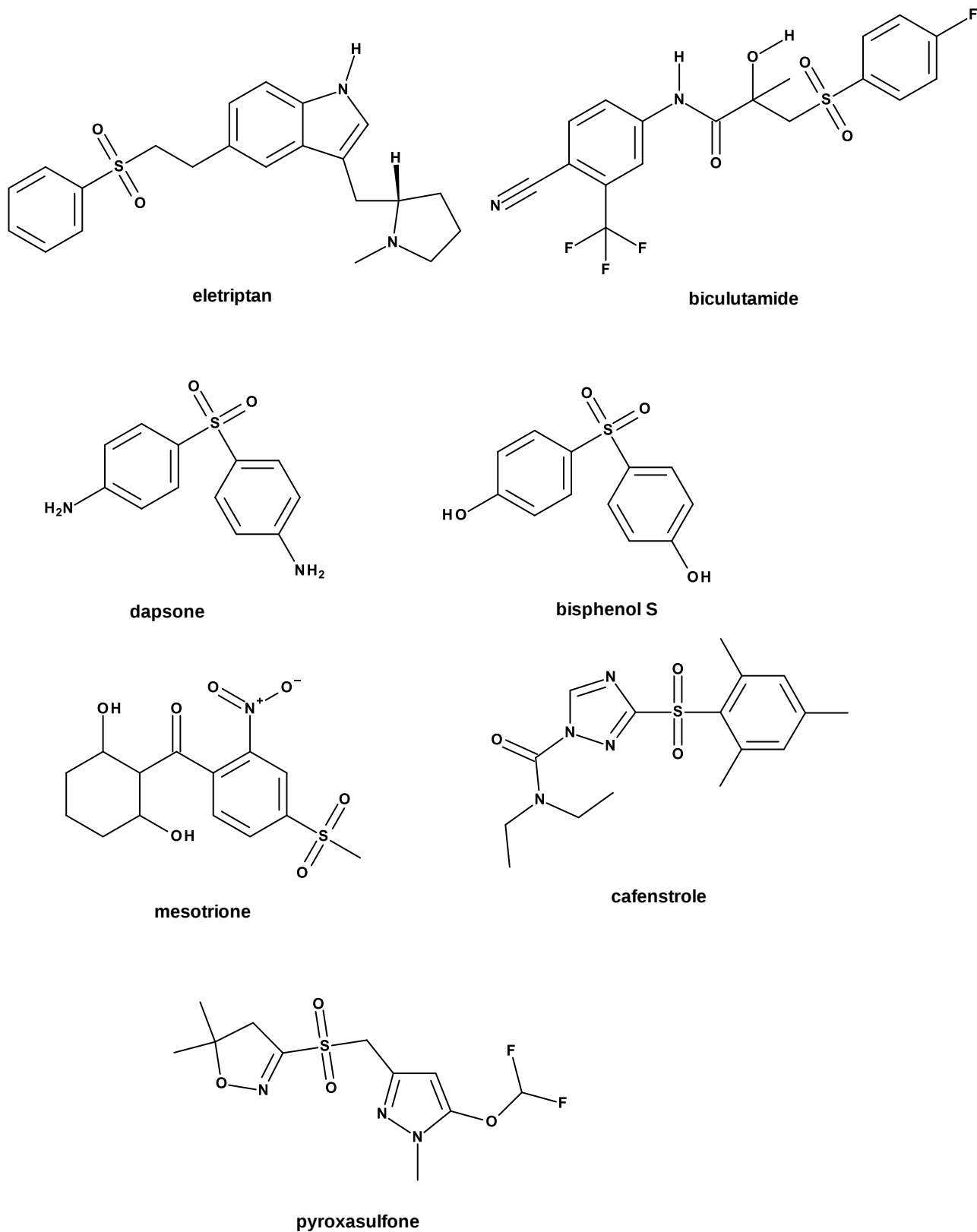


Рис. 2. Структури біологічно активних речовин, гербіцидів, та пластмас що містять у своєму складі сульфонову групу.

Саме розширення галузей застосування алкілсульфонвінамідінієвих солей і обрано темою цієї роботи, для чого є доцільним провести літературний огляд методів отримання та шляхів використання вінамідінієвих солей (дивись рис.3).

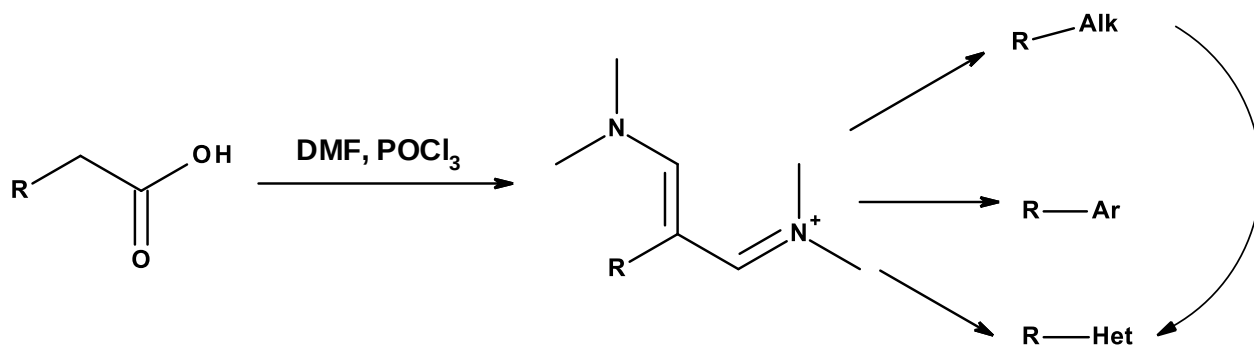


Рис.3. загальна схема отримання вінамідінієвих солей та їх подальших перетворень

Мета роботи полягає у дослідженні хімії вінамідінієвих солей алкілсульфонів та можливостей їх подальшої модифікації у нові, перспективні вінілсульфони.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні **завдання**:

1. проаналізувати методи синтезу вінамідінієвих солей;
2. охарактеризувати хімічні властивості вінамідінієвих солей;
3. дослідити методи синтезу вінілсульфонів;
4. відпрацювати методику отримання вінілсульфонів, в першу чергу на основі алкілсульфонвінамідінієвих солей;
5. довести можливість практичного застосування розроблених методів для синтезу вінілсульфонів.

Об'єкт дослідження: методи отримання вінілсульфонів.

Предмет дослідження: розробка нових методів отримання вінілсульфонів.

Методи дослідження: органічний синтез, метод ядерного магнітного резонансу, LCMS-аналіз, метод рідинної тонкошарової хроматографії.

Наукова новизна. У ході експериментальних досліджень було вперше здійснено синтез діалкіламіновінілсульфонів з фтормісними алкільними замісниками за розробленими в ході дослідження методами, які не описані у інформаційних джерелах.

Апробація роботи була проведена на XI міжнародній науково-практичній конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» (м. Ніжин, 15 квітня 2025 р.) (Додаток А).

Унікальність представленої роботи становить 99 % (див. Додаток Б)

РОЗДІЛ 1

МЕТОДИ СИНТЕЗУ ВІНАМІДІНІЄВИХ СОЛЕЙ

Солі вінамідінію (солі 1,5-діазапентадієну) (дивись рис. 1.1) є важливим тривуглецевим скелетним елементом в органічному синтезі. Сіль вінамідінію має електронодонорну аміногрупу на одному кінці та електроноакцепторну амонієву групу на іншому кінці. Наявність ефекту резонансу заряду стабілізує ці солі. Електроноакцепторна амонієва група на одному кінці робить всю молекулу електронодефіцитною системою. Її α -положення легко реагує з нуклеофілами у реакціях додавання-елімінування. Інший кінець - це електронодонорна аміногрупа, що змушує її β -положення також реагувати з електрофілами. Така подвійна реакційна здатність робить ці солі дуже важливими реагентами для органічного синтезу, зокрема завдяки реакціям з нуклеофілами можливе отримання піразолів, оксазолів, піримідинів, діазепінів, хінолінів та хінолізинів. Як правило солі вінамідінію синтезуються за допомогою реакції Вільсмаєра з α -незаміщених карбонових кислот, або їх хлороангідридів.

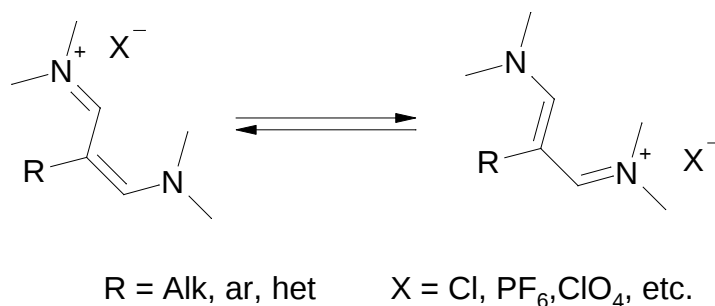
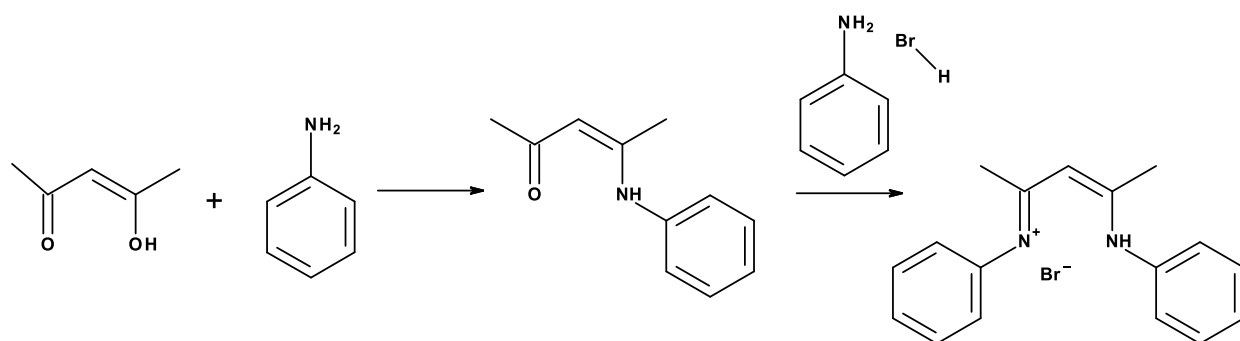


Рис. 1.1. Резонансні структури вінамідінієвої солі

1.1. Класичні методи синтезу солей вінамідінію

Класичні методи синтезу базуються на використанні за вихідні речовини бета-дикарбонільних сполук. Прикладом є синтез диметилзаміщеної

вінамідінієвої солі з двома феніламініними групами здійснений у 1923 році [3]. Синтез проводили у дві стадії через виділення проміжного енаміну (див. схему



1.1).

Схема 1.1

Найпростіший представник цього класу сполук — незаміщена вінамідінієва сіль. Вона вперше була синтезована у 1961 році виходячи з пропаргілового альдегіду [4] за подібною логікою синтезу. (схема 1.2)

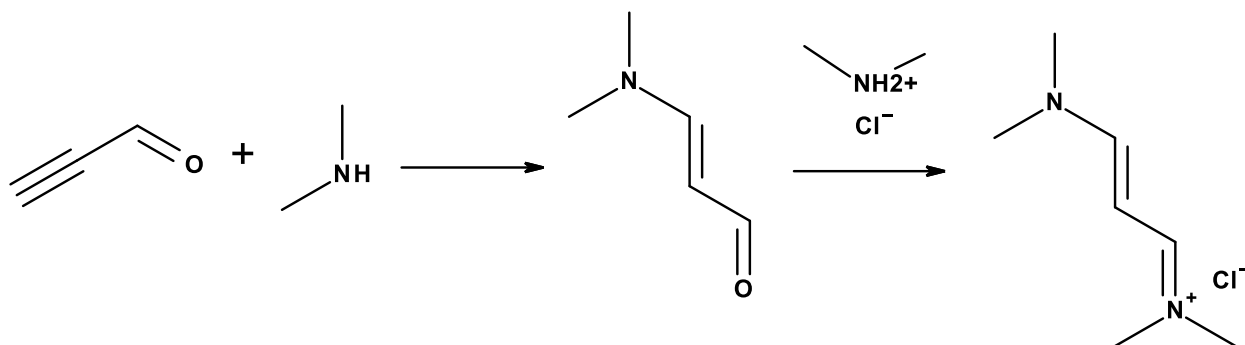


Схема 1.2

Її галогеновані похідні були отримані ще у 1901 році виходячи з мукохлорної та мукобромної кислот [5], які є замаскованими бета-дикарбонільними сполуками (схема 1.3).

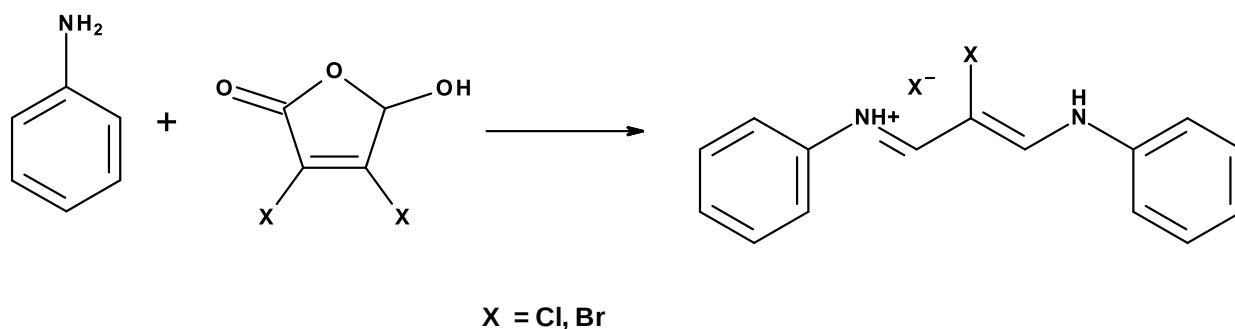


Схема 1.3

β -Хлоровінілальдегіди, які можна вважати хлорангідами енольних форм бета-дикарбонільних сполук, також використовувалися як вихідні матеріали для синтезу вінамідінієвих солей [6]. Так як β -хлоровінілальдегіди легко синтезуються з відповідних альфа-метилєнкетонів, цей шлях (схема 1.4) також набув свого часу широкого розповсюдження.

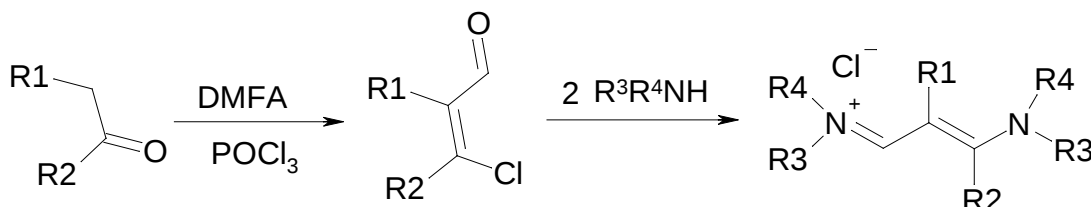


Схема 1.4

І нарешті, третій, класичний метод, що з деякими модифікаціями використовується і в сучасній органічній хімії — це використання умов формілювання за Вільсмаєром для отримання вінамідінієвих кислот. Як вихідні речовини для цього методу використовували ацеталі альдегідів (схема 1.5), галогеноцтові кислоти, ціаноцтову кислоту, фенілоцтову (схема 1.6) та малонову кислоти [2], [7].

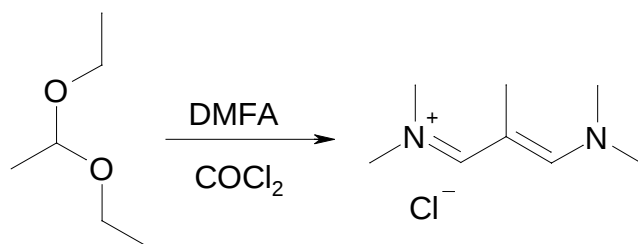


Схема 1.5

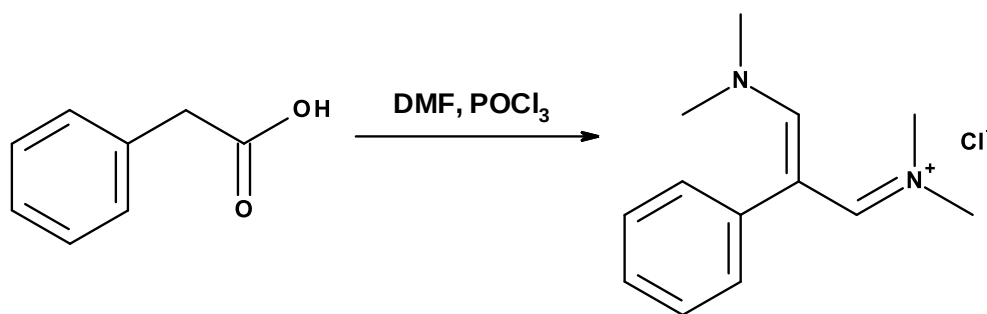


Схема 1.6

1.2. Сучасні оптимізації методу синтезу солей вінамідінію

Гідрохлориди та гідроброміди, у формі яких найчастіше виділяли вінамідінієві солі, є зазвичай дуже гігроскопічними і гарно розчинними у воді сполуками, що обмежує їх використання у якості реагентів для органічного синтезу. Тому проводились пошуки альтернативних протийонів, які б знизили розчинність їх у воді, що значно спрощувало б виділення продуктів формілювання. Першим таким йоном став йон перхлорату ClO_4^- [7].

У 1965 році Арнольд, який детально вивчав отримання вінамідінієвих солей формілюванням по Вільсмаєру, було вперше описано методику отримання хлорвінамідінієвої солі методом формілювання хлороцтової кислоти [7] (схема 1.7).

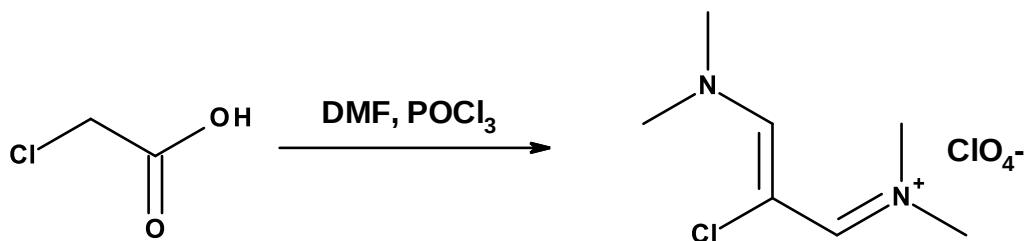


Схема 1.7

Його методика полягала в додаванні хлороцтової кислоти до формілюючої суміші, що була отримана шляхом взаємодії трьох еквівалентів фосфор оксихлориду із надлишком ДМФА, нагріванні реакційної суміші при 70°C, упарюванні надлишку ДМФА, додаванні води, та висадження осаду шляхом додавання перхлорату натрію у водний розчин гідрохлориду вінамідинієвої солі [7].

Ця методика мала суттєві недоліки. По-перше, додавання кислоти до формілюючої суміші призводило до ризиків виникнення неконтрольованої екзотермічної реакції. По-друге потребувала упарювання ДМФА, що є досить висококиплячим розчинником. І нарешті перхлорати є вибухонебезпечними і тому робота з такими солями потребувала суттєвих заходів безпеки. Але вона започаткувала стрімкий розвиток хімії вінамідинієвих солей, надавши їй друге народження [7], [8].

За цим методом були синтезовані десятки нових похідних, беручи за вихідні речовини різноманітні заміщені оцтові кислоти. В ході досліджень було продемонстровано, що ці умови підходять для синтезу вінамідинієвих солей загальної структурної формули що зображена на рис 1.1, з якого видно, що замісник у другому положенні вінамідинієвої солі, а відповідно і в заміщеній оцтовій кислоті, повинен мати електроноакцепторні властивості, або бути ароматичним/гетероароматичним [7].

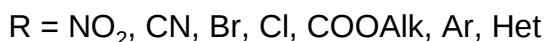
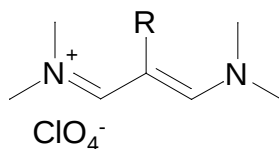


Рис. 1.1. Загальна формула вінамідінієвих солей, синтезованих за методикою формілювання по Вільсмаєру

В контексті теми нашої дипломної роботи треба звернути увагу на синтез двох сульфонілвмісних вінамідінієвих солей, що здійснив Гуптон у 1991 році. У своїй роботі [8] він вивчав отримання та хімічні властивості 2-арилсульфонілвінамідінієвих солей на прикладі двох представників цього класу (рис. 1.2).

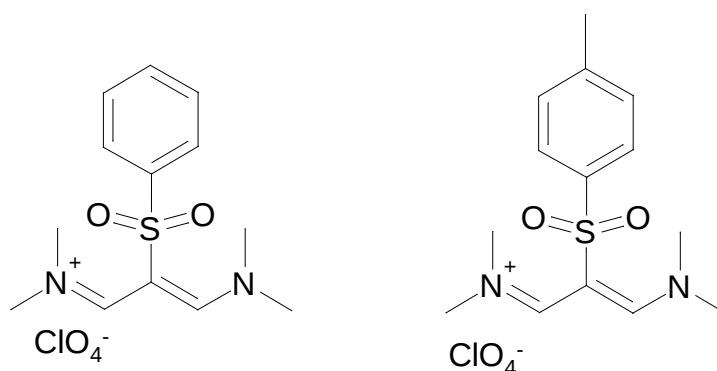


Рис 1.2. Перші представники сульфонвмісних вінамідінієвих солей

Методика синтезу була аналогічна до класичної методики 1965 року, за декількома важливими відмінностями. По-перше, він змінив порядок додавання реагентів — замість додавання кислоти до формілюючого розчину він відразу зміщував всі реагенти, що спростило метод, але не дозволяло масштабувати цей синтез, враховуючи небезпеку неконтрольованої екзотермічної реакції. По-друге він не упарював реакційну суміш, змінив це на її охолодження та додавання порціями в охолоджений розчин перхлорату натрію. Це значно спростило виділення продуктів реакції [8].

Завдяки такому підходу він отримав вінамідинієві солі фенілсульфону та 4-метилфенілсульфону з виходами у 64% та 62% відповідно у грамових кількостях[8].

На основі цієї роботи нами були проведені перші досліди у отриманні вінамідинієвих солей алкілсульфонів. Враховуючи неможливість масштабування вказаного синтетичного протоколу була проведена його модифікація. Перш за все, замість замішування всіх реактивів і послідуочого нагрівання реакційної суміші, було вирішено розчиняти алкілсульфонові кислоти в надлишку ДМФА, охоложувати отриману суміш, та вже до отриманого охолодженого розчину поступово прибавляти оксихлорид фосфору, слідкуючи за температурою. Було експериментально встановлено, що 5-10°C є оптимальною температурою при якій доцільно проводити додавання оксихлориду. Після цього реакційну суміш поступово доводять до температури в 75°C, і продовжують нагрівання, слідкуючи за виділенням газів, яке починається досить інтенсивно саме з початком екзотермічної реакції. Саме майже повне припинення виділення газів і є чітким індикатором проходження реакції. Для осадження солей був обраним перхлорат літію, як найбільш розчинна у воді перхлоратна сіль з доступних.

Така зміна методики дозволила отримувати до сотень грамів вінамідинієвої солі метилсульфону за раз, однак при зміні алкільного радикалу на етил та ізопропіл (див. рис. 1.3) з'ясувалось, що їх перхлорати є розчинними в воді і таким чином не випадали з води після додавання реакційної суміші до розчину перхлорату літію. Упарювання реакційних сумішей для мінімізації кількості ДМФА також не призвело до отримання осадів.

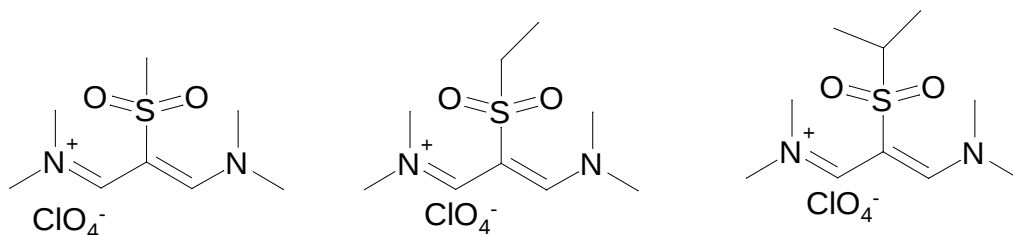


Рис 1.3. Вінамідинієві солі алкілсульфонів, у вигляді перхлоратів

Подальший літературний пошук відкрив новий метод виділення вінамідінієвих солей — їх осадження у формі гексафлуорофосфатів. В статті 2000 року [9] використання суміші гексафлуорфосфатної кислоти та гідроксиду натрію у якості осаджуючого реагента та поступового додавання оксихлориду фосфору до розігрітого до 70°C розчину кислоти в ДМФА дозволило отримати з гарними виходами ряд вінамідінієвих солей, деякі з яких до цього були неописані і недоступні при використанні інших методик. Серед них 2-йод, 2-фталімід, та інші.

Заміна перхлорат-йону на гексафлуорофосфат-йон дозволила отримати алкілсульфонові вінамідінієві солі з гарними виходами (див. рис 1.4)

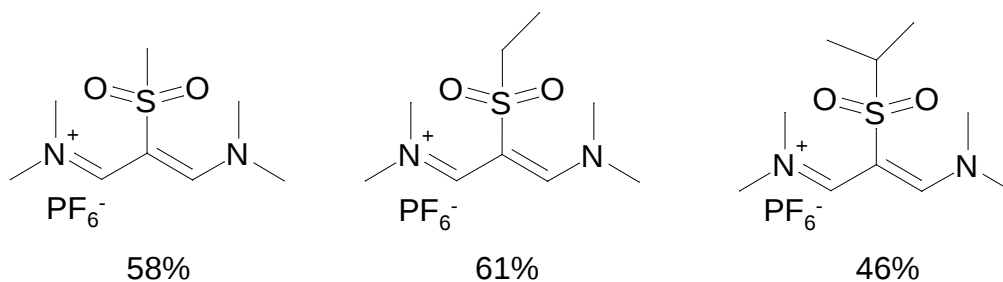


Рис 1.4. Вінамідінієві солі алкілсульфонів, виділені у вигляді гексафлуорофосфатів, та відповідні виходи реакцій формілювання

1.3. Механізм реакції синтезу солей вінамідінію

Найбільш детальні дослідження механізму реакції утворення вінамідінієвих солей були проведені Дев'єсом [10]. В ході розробки методики синтезу трифлуорометанвінамідінієвої солі **1.2** з 3,3,3-трифлуорпропанової кислоти **1.1** в умовах формілювання за Вільсмаєром було зафіксовано утворення побічного продукту — диметиламінометиленової вінамідінієвої солі **1.3**:

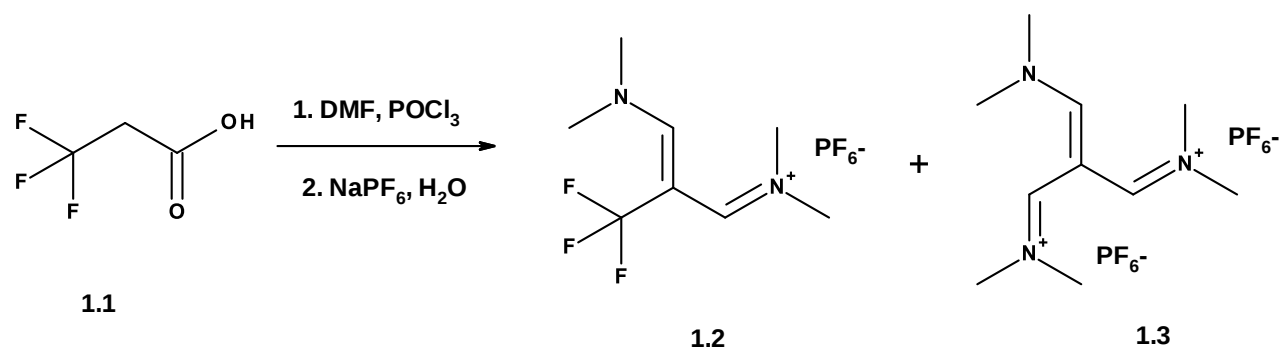


Схема 1.8

Гіпотеза, що саме сіль **1.2** була прекурсором для утворення солі **1.3** не знайшла експериментального підтвердження, оскільки при нагріванні солі **1.2** у суміші ДМФА- POCl_3 на протязі кількох годин при 85°C не було зафіксовано утворення солі **1.3**. Отже, утворення **1.3** відбувалося паралельно утворенню **1.2** в наслідок якоїсь конкуруючої реакції. Тоді хід реакції було вирішено досліджувати за допомогою ІЧ- та Раман-спектроскопій, що робилися б *in situ*, безпосередньо з реакційної суміші [10].

В результаті після додавання 2 еквівалентів фосфор оксихлориду до розчину кислоти **1.1** у ДМФА при 60°C були зроблені наступні спостереження: спочатку було виявлено характерні для хлорангідриду піки: 1808 cm^{-1} у ІЧ-області та 452 cm^{-1} на Рамен-спектрі. Подальше нагрівання реакційної суміші при 60°C призводило до зникнення піків карбонільної групи, і появи піків, що відповідали молекулі CO_2 , та піків, що відповідали енаміну. Таким чином було запропоновано наступну схему реакції, що відповідала вищевказаним спостереженням:

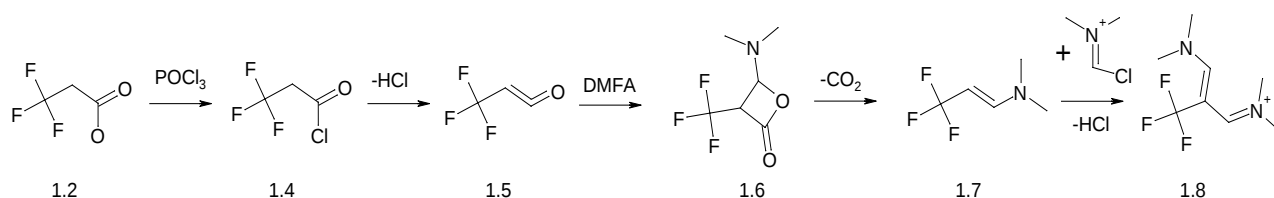


Схема 1.9

Перша стадія — утворення хлорангідриду кислоти **1.4** під дією POCl_3 . Цей висновок робили і раніше, беручи в якості вихідного хлорангідриди кислот і отримуючи ті ж самі продукти. Друга стадія — відщеплення молекули HCl з утворенням проміжного трифлуорометилкетена **1.5**, що вступає в реакцію [2+2] циклоприєднання з ДМФА, утворюючи циклічний ангідрид кислоти **1.6**, котрий декарбоксилує з утворенням енаміну **1.7**, з якого під дією реагента Вільсмаєра і утворюється кінцева вінамідінієва сіль **1.8**.

З усіх проміжних продуктів саме речовина **1.7** викликала найбільші підозри на прекурсор до діметиламінметиленової вінамідінієвої солі. Щоб перевірити цю гіпотезу дослід дещо модифікували — додавши 1 еквівалент POCl_3 при 60°C , суміш далі гріли при 85°C . За допомогою ^{31}P - та ^{19}F -ПМР спектроскопії реакційної суміші було зафіксовано утворення багатьох фрагментів що відповідали різним сполукам фосфору та флуору, серед яких найбільшою була концентрація PF_6^- йонів. Це свідчило про те, що флуори з молекули енаміну були зв'язані атомами фосфору. Виділення продуктів реакції в стандартних умовах призвело до отримання речовини **1.9**, подальші досліді показали що реакція йде майже повністю в напрямку утворення цієї вінамідінієвої солі при 85°C за 4 години. Було запропоновано наступну схему цього синтезу:

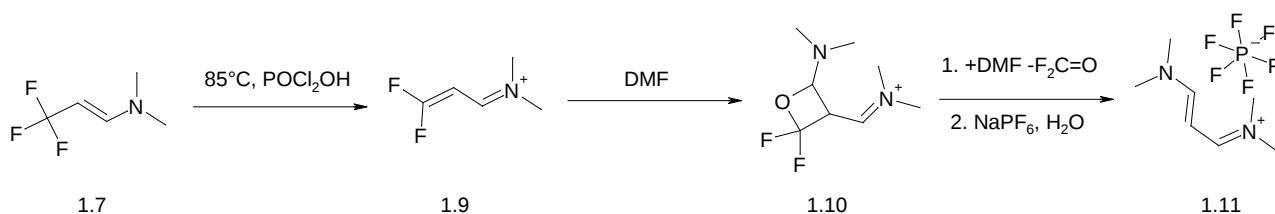


Схема 1.10

Цю схему було додатково підтверджено третім експериментом, де після реакції при 85°C на протязі 4 годин, додали ще один еквівалент POCl_3 та

погріли ще 2 години перед стандартним виділенням, що призвело до отримання солі **1.8**. На схемі (1.9) також вказано, що цільові вінілсульфони можуть бути проміжним продуктом реакції формілювання. Це важливо в контексті нашої роботи, і відразу викликає ідею першого експерименту — виділення проміжного з реакційної суміші та таким чином розробка нового методу синтезу цих сполук.

РОЗДІЛ 2

РЕАКЦІЇ ВІНАМІДІНІЄВИХ СОЛЕЙ

2.1. Реакції гетероциклізації

Вінамідінієві солі дуже легко вступають у взаємодію з різними біс-нуклеофілами, утворюючи різноманітні гетероциклічні продукти. Таким чином отримують наприклад піримідини, піразоли, оксазоли, хіноліни, діазепіни, та хінолізини [2], [10], [11], [12].

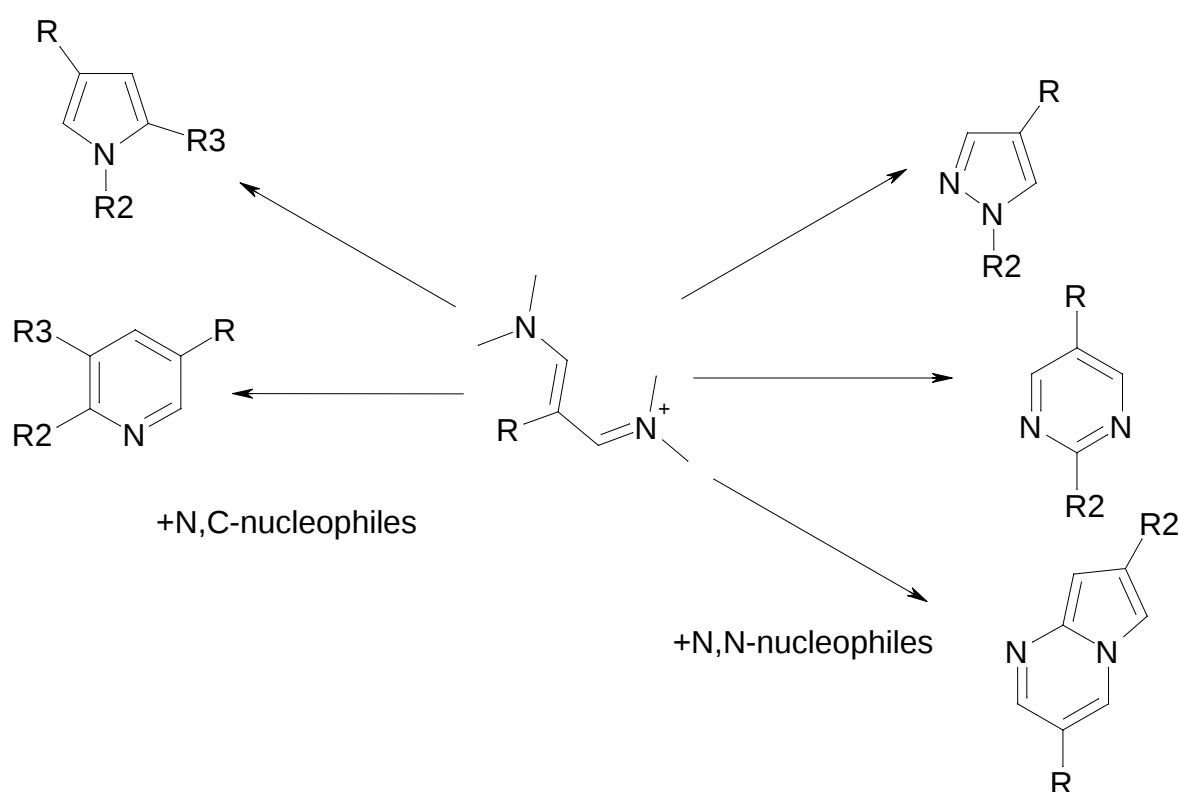


Рис. 2.1 — деякі можливі продукти взаємодії вінамідінієвих солей з нуклеофілами

У 2019 році в патенті [11] було описано синтез оптично активного похідного піридину з хлорвінамідінієвої солі методом гетероциклізації з оптично активним похідним ацетооцтового естеру (схема 2.1). Умови гетероциклізації м'які та дозволяють отримати кінцевий продукт з виходом в 51% після очистки.

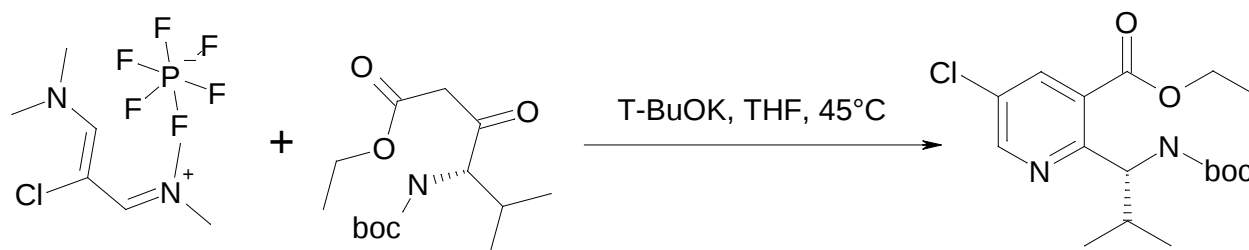


Схема 2.1

За допомогою гетероциклізації 2-бромовінамідинієвої солі було отримано похідні глюкопіроноозілпіримідину, що продемонстрували високу біологічну активність у якості інгібіторів деяких глюкоензимів (схема 2.2) [12]. Умови реакції також м'які, очистка здійснювалась методом хроматографії, що дозволило отримати кінцевий продукт з виходом у 85%.

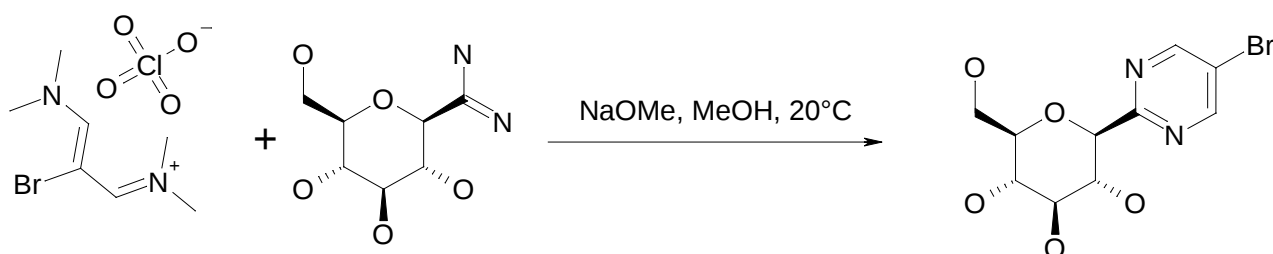


Схема 2.2

В рамках теми цієї роботи цікавим є новий підхід до синтезу сульфонілвмісних гетероциклів. У патенті 2022 року описана методика гетероциклізації вінамідинієвих солей з 2-ціаноалкілсульфонами, що надає можливість отримувати 2-аміно-5-алкіл-3-сульфоніл піримідини [13] (схема 2.3).

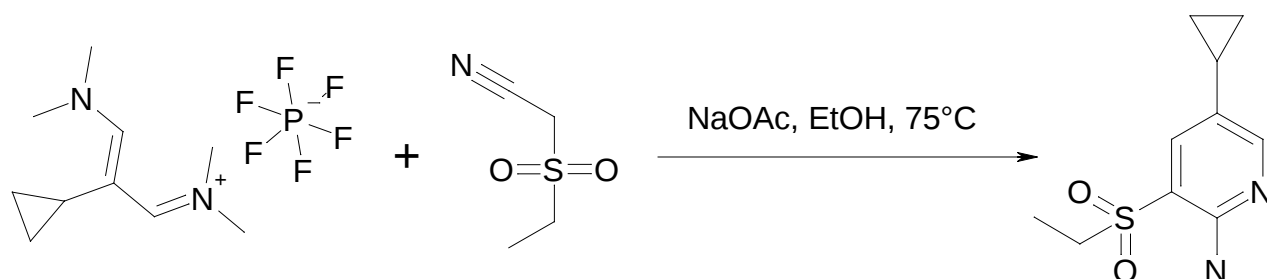


Схема 2.3

У статті 2025 року було проведено дослідження алкілсульфонових вінамідінієвих солей, і був доведений їх потенціал у якості прекурсора для багатьох класів органічних сполук [2]. Разом з тим були показані і обмеження у їх застосуванні. Так наразі дуже важким є отримання алкілсульфонвмісних похідних ізоксазолу — пряма циклізація з гідроксиламіну гідрохлоридом, на відміну від реакції з гідразин гідратом не призвела до очікуваного результату (схема 2.4).

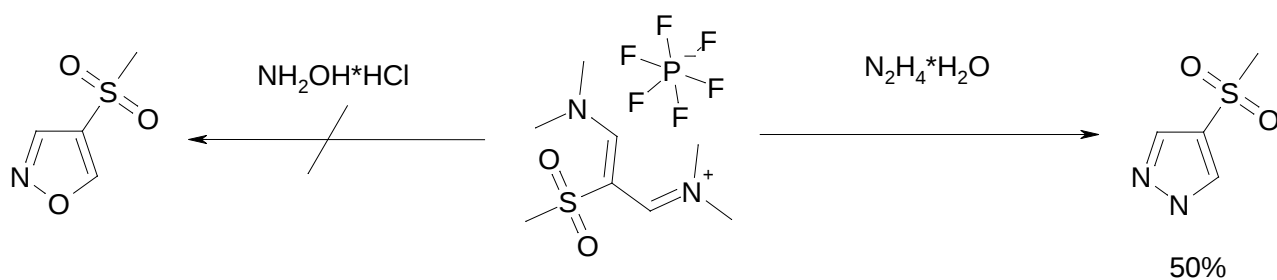


Схема 2.4

2.2 Інші реакції солей вінамідінію

Найбільший інтерес серед методів відновлення вінамідінієвих солей викликає стаття Гуптона 1982 року [14], в якій він показав, що в залежності від обраних реагентів та умов проведення, відновлення арилвінамідінієвих солей

може призводити до двох принципово різних класів сполук (схема 2.4). При використанні боргідриду натрію утворюються алкени (2.2), в той час як відновлення ціаноборгідридом дозволяє отримувати нітрили (2.3).

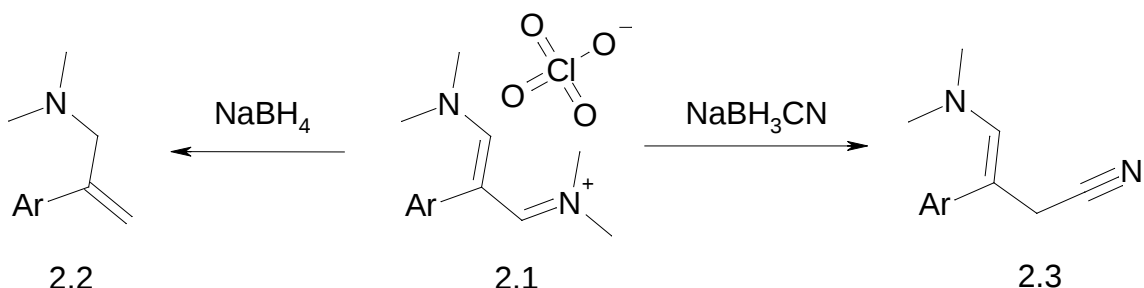


Схема 2.4

Нажаль ці досліді не отримали продовження та уваги, на яку вони заслуговують. Отримані бісфункціональні сполуки демонструють велику синтетичну цінність як прекурсори до різноманітних речовин, недоступних для синтезу іншими методами.

У 2021 був розроблений цікавий метод синтезу протималярійного препарату (2.13) з викорисанням двох вінамідієвих солей на різних стадіях [15]. Якщо на першій стадії хлорвінамідієва сіль вступала у реакцію гетероциклізації, що були описані в минулому розділі, то під час утворення проміжного продукту (2.12) п-сульфонілфенільна вінамідієва сіль вступала з нітрилом (2.10) у реакцію сполучення, без використання рідкоземельних каталізаторів, в дуже м'яких умовах (схема 2.5).

Враховуючи вартість палладієвих каталізаторів та потребу у великих кількостях кінцевої речовини такий метод введення сульфонілфенільної групи у молекулу є дуже перспективним та економічно обґрунтованим.

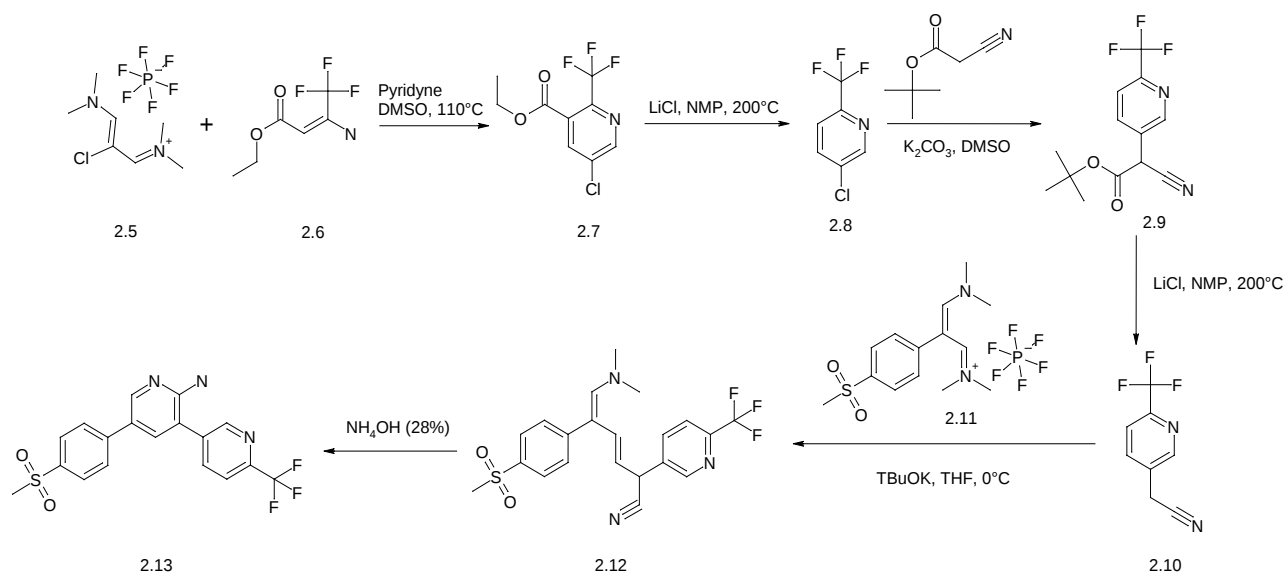


Схема 2.5

Також вінамідінієві солі знайшли застосування у супрамолекулярній хімії. Був розроблений простий синтетичний протокол для синтезу циклофанів — перспективного класу сполук, що мають цікаві властивості (схема 2.6) [16].

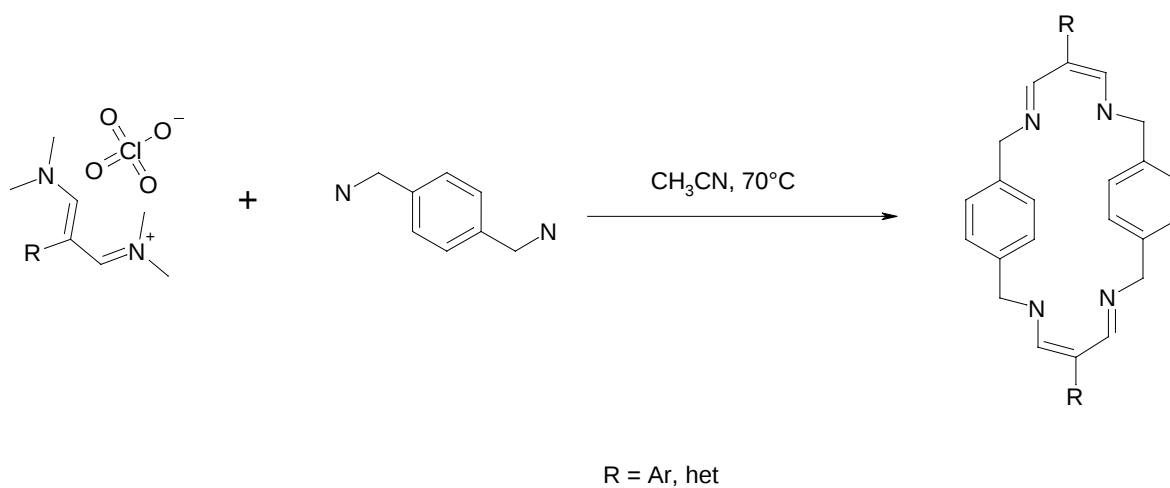


Схема 2.6

РОЗДІЛ 3.

МОЖЛИВІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АЛКІЛСУЛЬФОНВІНАМІДІНІЄВИХ СОЛЕЙ У ЯКОСТІ ВИХІДНИХ СПОЛУК ДЛЯ ОТРИМАННЯ ВІНІЛСУЛЬФОНІВ

Найбільш перспективною сферою застосування є відпрацювання методів отримання вінілсульфонів **3.2**, аналоги яких є важливими вихідними речовинами для сучасного органічного синтезу (схема 3.1).

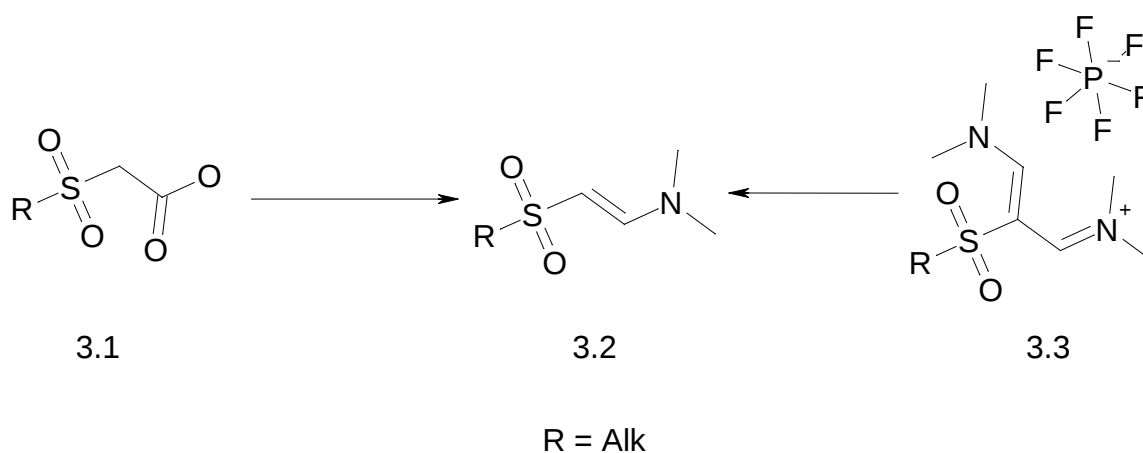


Схема 3.1

У статті [10] було показано, що подібні енаміни є проміжним продуктом у синтезі вінамінієвих солей методом формілювання по Вільсмаєру. Але дослідів щодо їх виділення з реакційної суміші не проводилося, тому це є першим можливим методом їх отримання. Другим методом є отримання з вінамідінієвих солей, шляхом зворотної реакції Вільсмаєра. Можливість такого перетворення була показана в тій самій статті, та перевірена на практиці. Для $R = \text{CHF}_2$ та CF_3 з солей **3.3** були отримані відповідні енаміни **3.2**, не описані в літературі, що є доказом такого методу їх синтезу.

Перед постановкою експерименту доцільно було б розглянути сучасні методи синтезу вінілсульфонів, особливо їх диалкіламіно- похідних.

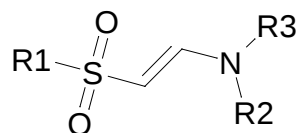


Рис. 3.1. Структура діалкіламіновінілсульфонів.

На наш подив, враховуючи увагу яку приділяють цим перспективним сполукам, тільки за останні 10 років почали з'являтися доступні методи синтезу таких речовин. На прикладі найбільш доступного з точки зору вихідних сполук N,N-діетил-2-(фенілсульфоніл)етиленаміну можна показати сучасні підходи до цієї проблеми. Всі методи синтезу беруть у якості вихідних речовин фенілсульфохлорид (3.4) та діетиламін (3.5), як правило отримуючи суміш продуктів — цільового вінілсульфону (3.6) та сульфаміду (3.7) (схема 3.2):

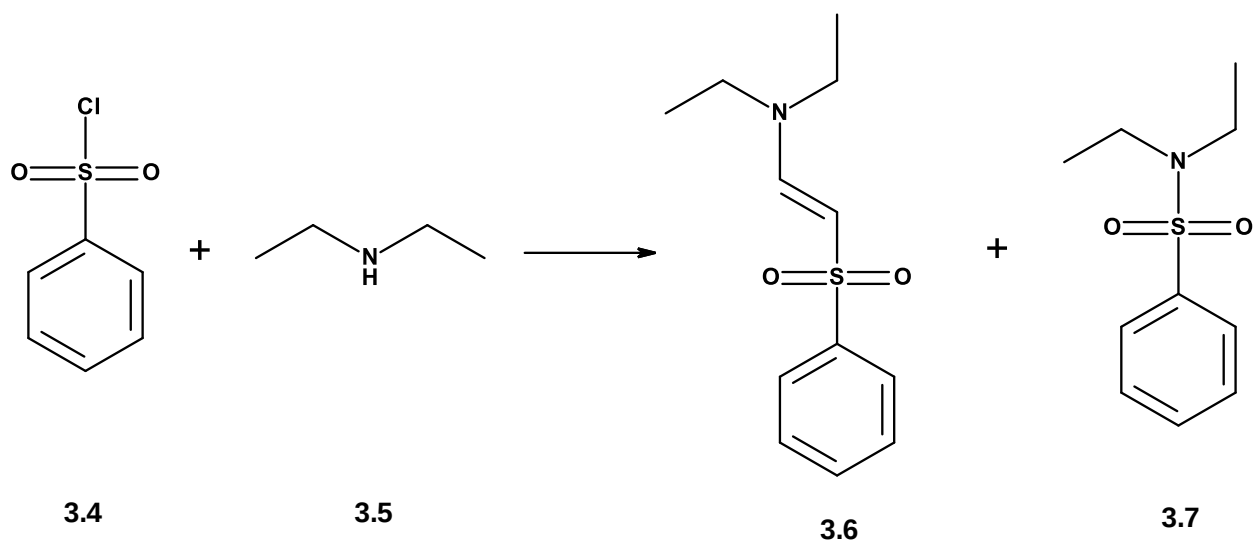


Схема 3.2

У 2014 році [17] було запропоновано здійснення такого перетворення завдяки каталізу тріс(2,2-біпіридин)рутеній (II) гексафлуорфосфату. Реакцію проводили в ацетоні, при опроміненні світлом видимої частини спектру, при низьких температурах.

Потім, у 2017 році [18], група китайських дослідників дещо оптимізувала методику, використовуючи у якості каталізатору Єозин-Ү, та досягла селективного отримання як вінілсульфону (3.6), так і сульфаміду (3.7), в залежності від умов проведення (розчинник, потужність опромінення).

Нарешті останній на теперішній час запропонований метод розробили у 2021 році [19]. Суть методу у використанні наночастинок сульфід кадмію. Як і дослідники 2017 року, було розроблено варіації методу для селективного отримання продуктів (3.6) та (3.7).

Серед інших методів що мають за основу інші, менш доступні вихідні, можна виділити роботи китайців, що у 2025 році [20] описали приєднання Міхаеля у якому у якості вихідних брали ацетиленсульфон (3.8) та вторинний амін (3.9), схематично зображені на схемі (3.3):

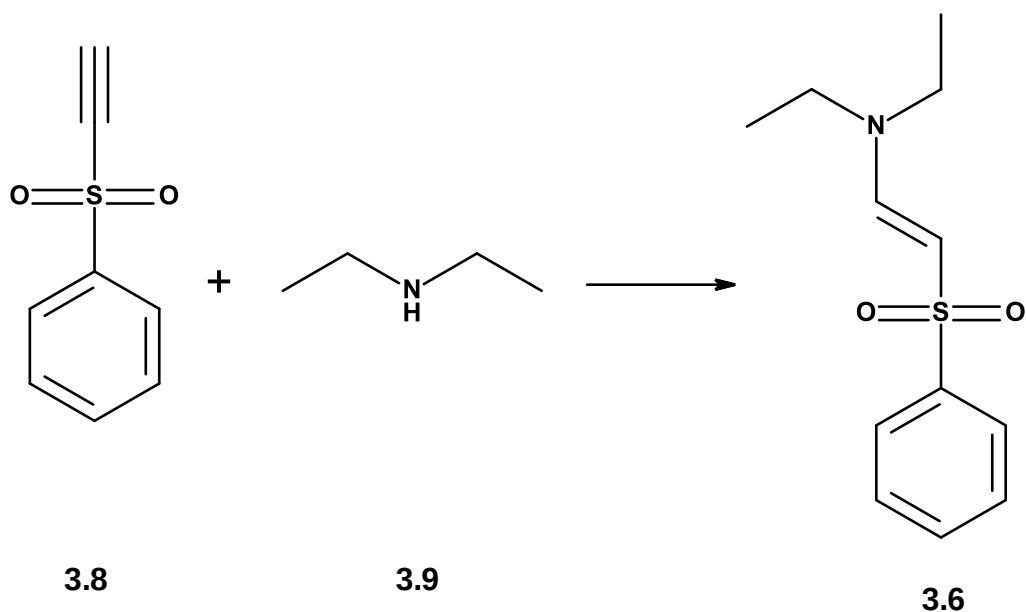


Схема 3.3

Перетворювання відбувалось при кімнатній температурі, та використовуючи йод у якості ініціатора реакції.

Також треба виділити декілька робіт, що брали у якості вихідних речовин натрієві солі арилсульфонів (3.10) та третинні аміни (3.11), одержуючи в

результаті синтезу ті самі, як і на схемі 3.2, продукти реакції 3.6 та 3.7 (схема 3.4).

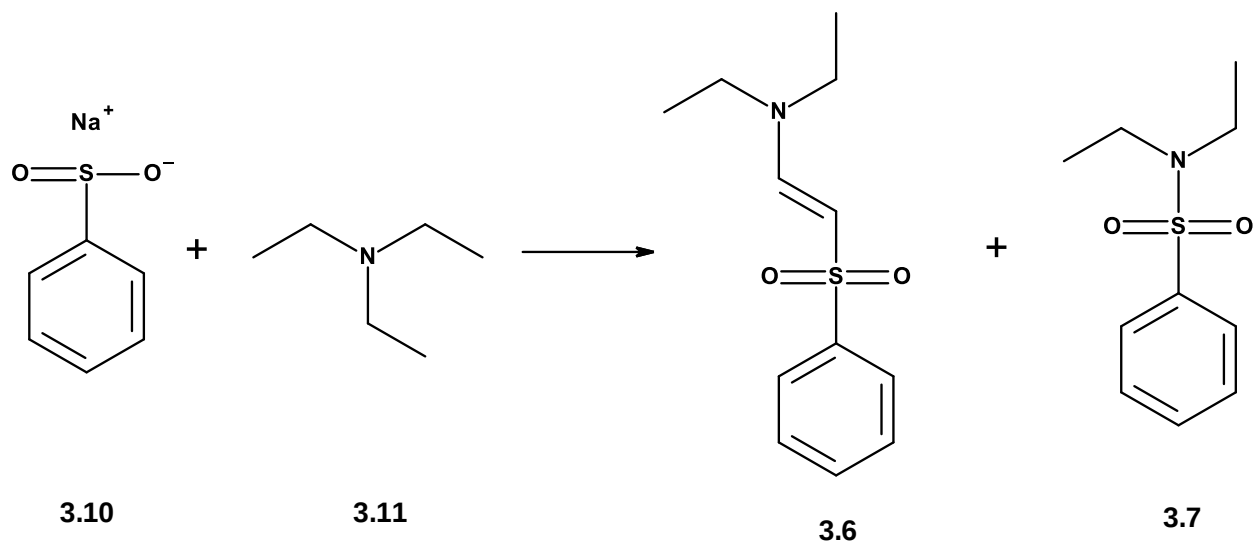


Схема 3.4

У 2016 було опубліковано статтю [21], де пропонували систему трет-бутилгідропероксиду та йоду у якості ініціаторів перетворення.

У 2019 [22] було запропоновано використовувати у якості джерела радикалів йоду тетрабутіламмоній йодид.

Але всі ці методики описували синтез тільки арилзаміщених вінілсульфонів. Щодо синтезу алкілпохідних, за останні десять років була опублікована тільки одна стаття, де у 2025 році [23], під час досліджень можливостей отримання арилсульфонових похідних діалкіламіновінілсульфонів було здійснено перетворення бутилсульфінату натрію 3.12 та морфоліну 3.13 на вінілсульфон 3.14, що містив в своєму складі морфоліновий фрагмент у альфа—положенні до вінільної групи (схема 3.5):

У якості каталізатору використовували ацетат срібла, вихід цільового вінілсульфону при цьому склав лише 9%.

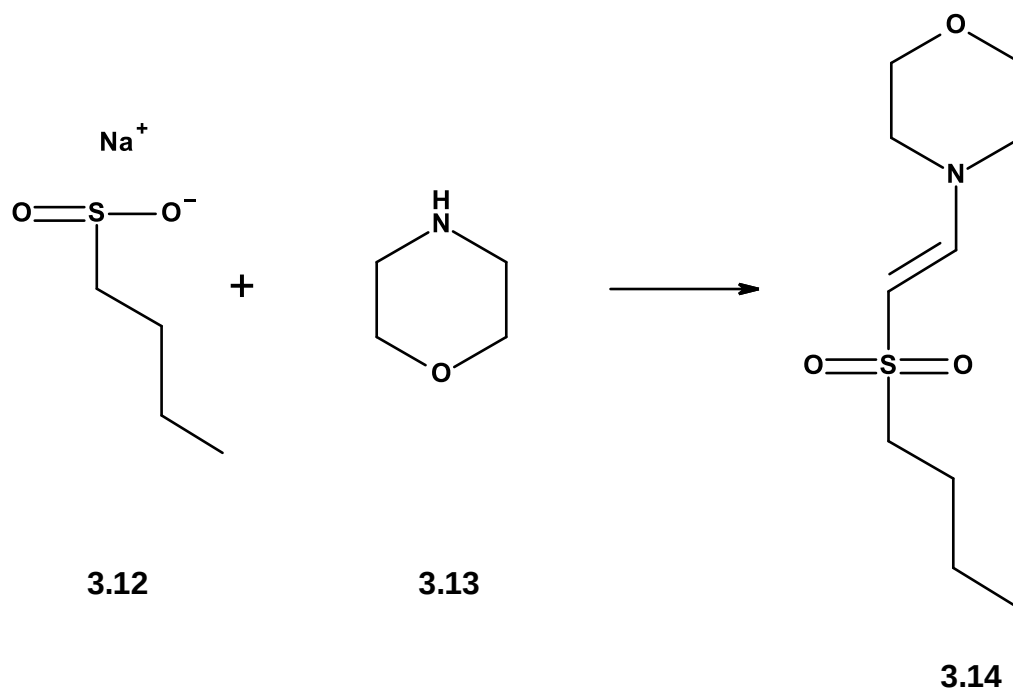


Схема 3.5

Описані методики перш за все стосуються тільки арилсульфонопохідних. У деяких статтях наряду вказано, що з аліфатичними замісниками такі методики не працюють, деяки не проводили досліджень у цій галузі. Також жодна з них не намагалась використовувати вінамідінієві солі у якості вихідних сполук. З цього виходить доцільність проведення експериментів з отримання вінілсульфонових похідних таким новим методом.

РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ ВІНІЛСУЛЬФОНІВ

4.1 Відпрацювання методів синтезу вінамідінієвих солей

На першому етапі нашого дослідження було вирішено перевірити методи [21] та [22]. Маючи всі реактиви для здійснення експериментів була перевірена наступна схема перетворення:

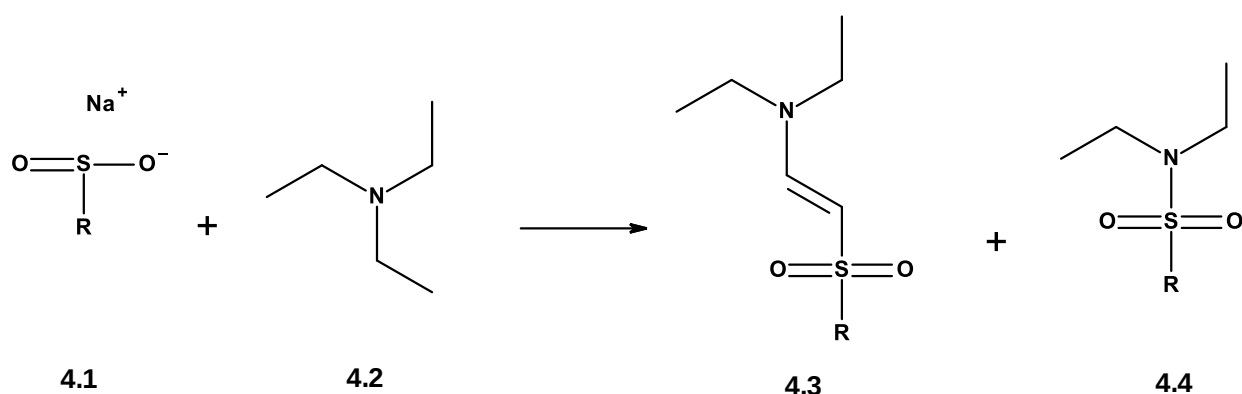


Схема 4.1

У якості вихідних сульфінатів було обрано три — метильний ($\text{R} = \text{CH}_3$), дифторметановий ($\text{R} = \text{CHF}_2$) та трифторметановий ($\text{R} = \text{CF}_3$). Перший є доступним реагентом, інші два були синтезовані за наступними методами.

Для отримання дифторметанового сульфіната відповідний сульфохлорид було відновлено бісульфітом натрію у содовому розчині за схемою 4.2:

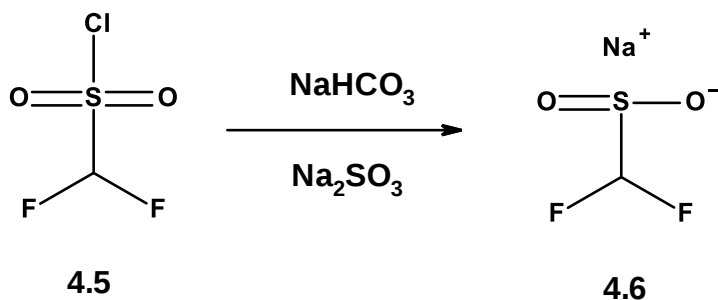


Схема 4.2

Для цього у трьохгорлий реактор об'ємом 2 літри, що містив термометр, магнітний якір, обернений холодильник та крапельну воронку на 500мл, було поміщено 83,7г бісульфіта натрію. Потім ми додали 400мл дистільованої води, та перемішували при кімнатній температурі до повного розчинення солі. Після цього додали 111,6г гідрокарбонату натрія та перемішували при 50°C годину. При цій же температурі, по краплях, на протязі двох годин, додали дифторсульфохлорид (4.5) у кількості 100г. Потім температуру підняли до 80°C та продовжили перемішування при данній температурі ще 3 години. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, перенесли у дволітрову круглодонну колбу та упарили на роторному випаровувачі при температурі бані 50°C. Додали 1л метанолу, закип'ятили і відфільтрували крізь скляний фільтр у дволітрову колбу Бунзена. Осад на фільтрі промили ще двома 100мл порціями гарячого метанолу. Фільтрат знов перенесли у дволітрову круглодонну колбу та упарили на роторному випаровувачі при температурі бані 50°C. Отриманий осад сушили при вакуумі 15мм рт.ст. На протязі 8 годин. Було отримано 85.3г білого кристалічного гігроскопічного порошку, що за спектральним аналізом (Спектри ЯМР сполук, що були нами синтезовані, були зняті на приладі Bruker Avance 500МГц, розчинники CDCl₃, DMSO d₆, внутрішній стандарт TMS) відповідав структурі (4.6):

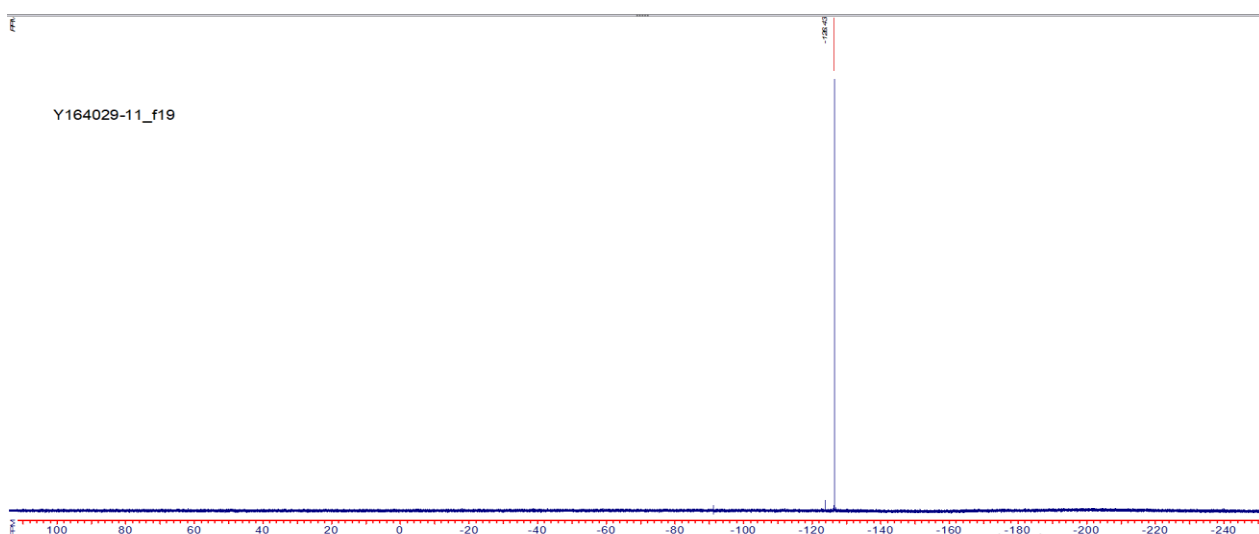


Рис. 4.1. Спектр ЯМР ¹⁹F дифторметилсульфінату натрію (4.6).

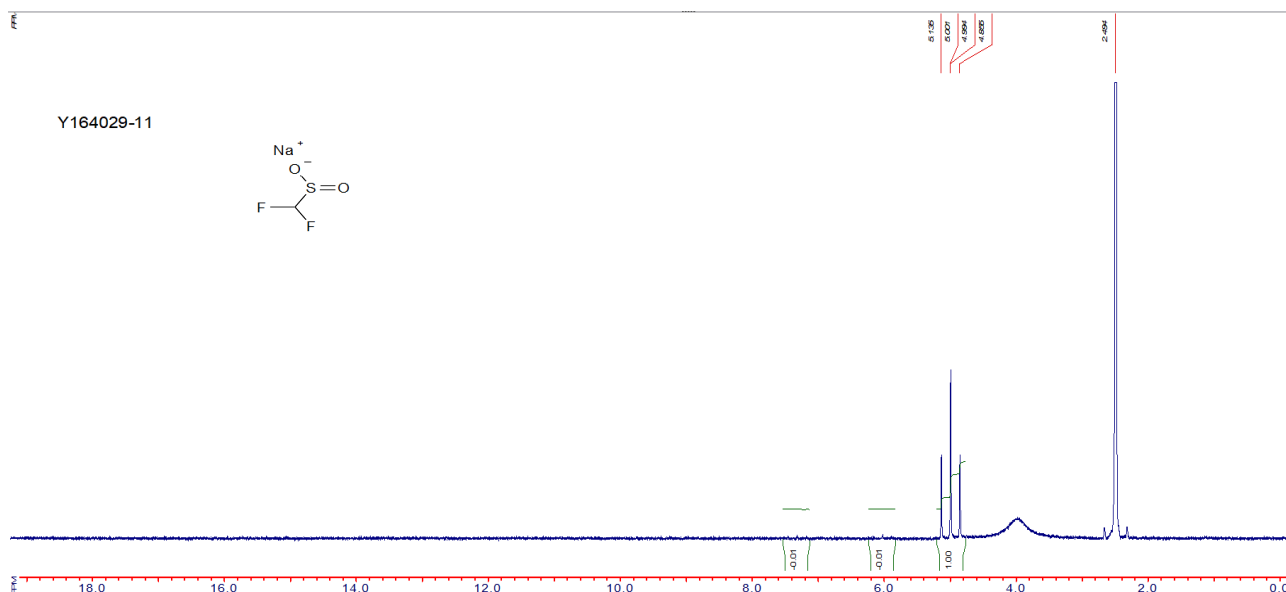


Рис. 4.2. Спектр ЯМР ^1H диформетилсульфіату натрію (4.6).

За аналогічним методом синтез трифторметилсульфіату не пройшов, тому було вирішено отримати калієву сіль, за методикою [24], відтворивши наступну схему:

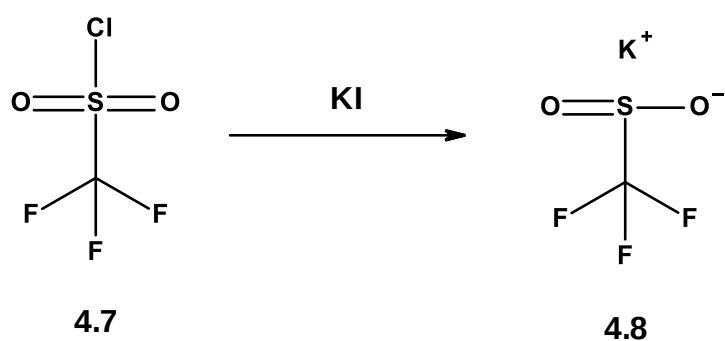


Схема 4.3

Для цього у круглодонну колбу об'ємом 2 літри, що містила магнітний якір та крапельну воронку на 500мл, було поміщено 138г йодиду калію. Потім

ми додали 1000 мл сухого ацетону, та при інтенсивному перемішуванні, при кімнатній температурі, по краплях, на протязі двох годин, додали трифторсульфохлорид (4.7) у кількості 70г. Потім продовжували перемішування при кімнатній температурі ще 3 години. Реакційну суміш упарили на роторному випаровувачі при температурі бані 50°C. Додали 1л дихорметану, перемішували на протязі півгодини, та відфільтрували крізь скляний фільтр у дволітрову колбу Бунзена. Осад на фільтрі промили ще двома 100мл порціями сухого дихлорметану. Отриманий осад перенесли у дволітрову круглодонну колбу, та розчинили сіть у сухому етилацетаті. Нерозчинний осад відфільтрували крізь скляний фільтр у дволітрову колбу Бунзена. Фільтрат знов перенесли у дволітрову круглодонну колбу та упарили на роторному випаровувачі при температурі бані 50°C. Отриманий осад сушили при вакуумі 15мм рт.ст. На протязі 8 годин. Було отримано 52.1г білого кристалічного порошку з т.пл. 182°C, що за спектральним аналізом відповідав структурі (4.8).

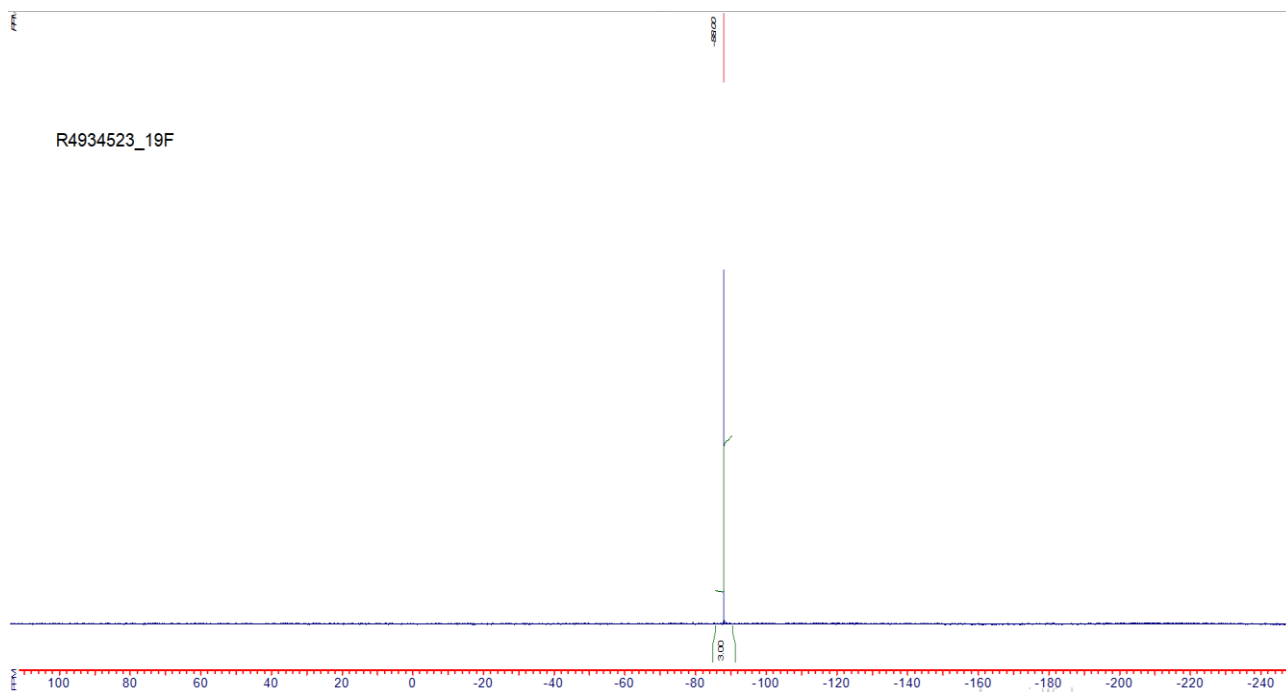


Рис. 4.3. Спектр ЯМР ^{19}F трифторметилсульфату калію (4.8).

Синтезувавши недостаючи вихідні була перевірена схема 5.1. Для цього було проведено 6 експериментів — по два з кожним з вихідних сульфінатів. Перший з йодом у якості ініціатора перетворень, другий з тетрабутіламоній йодидом.

Типова методика першого експерименту:

У плоскодонну колбу об'ємом 100 мл послідовно додавали відповідний сульфінат (6 ммоль), триетиламін (5 ммоль), I₂ (5 ммоль), трет-бутилгідропероксид (5,5 екв.) та DMSO (20 мл). Після цього реакцію проводили при 60 °C з магнітним перемішуванням протягом 8 годин. Після охолодження реакційну суміш знебарвлювали водним розчином Na₂S₂O₃, а потім тричі екстрагували етилацетатом (50 мл). Отриманий органічний шар сушили безводним MgSO₄ та додатково концентрували під зниженим тиском. З отриманих сумішей знімали протонний ЯМР-спектр. В жодному з трьох поставлених експериментах на знятих спектрах не було знайдено характерних для вінільної групи сигналів (дублети у області 5-6 та 7-8 м.д.).

Типова методика другого експерименту:

Суміш відповідного сульфінату (3 ммоль), триетиламіну (3 ммоль), тетрабутіламоній йодиду (5 мольних %), трет-бутилгідропероксиду (6 ммоль) та ацетонітрилу (30 мл) помістили в плоскодонну колбу об'ємом 250 мл, продули аргоном, та закрили тефлоновою кришкою. Потім колбу помістили в масляну баню, перемішували та нагрівали реакційну суміш при 80 °C протягом 8 годин. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додали дистильовану воду (200 мл) та екстрагували дихлорметаном (250 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили безводним Na₂SO₄ та розчинник видаляли у вакуумі. В жодному з трьох поставлених експериментах, як і першому випадку, на знятих ЯМР-спектрах не було знайдено характерних для вінільної групи сигналів (дублети у області 5-6 та 7-8 м.д.).

Таким чином з результатів цих шести експериментів випливає неможливість отримання алкілсульфон- похідних діалкіламіновінілової групи за наведеними методами.

4.2. Синтез вінамідінієвих солей алкілсульфонів та експерименти з ними

Для синтезу вінамідінієвих солей загального вигляду 4.11 та розробки та перевірки методик синтезу вінілсульфонів загального виду 4.12 як напрямку з вінамідінієвих солей, так і з похідних оцтової кислоти загальної формули 4.10 була обрана наступна схема, де $R_1 = \text{CH}_3, \text{CHF}_2, \text{CF}_3$; $R_2 = \text{H}$ для $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{TBu}$ для $R_1 = \text{CHF}_2, \text{CF}_3$; $A^+ = \text{Na}^+$ у випадку $R_1 = \text{CH}_3, \text{CHF}_2$ та $A^+ = \text{K}^+$ у випадку $R_1 = \text{CF}_3$:

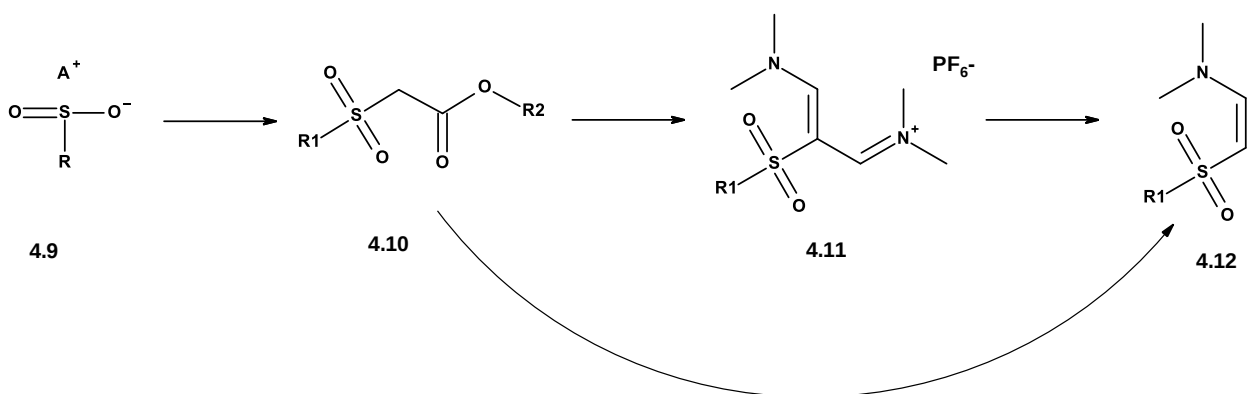


Схема 4.4

Вибір трет-бутильного етеру у структурі 4.10 у випадку фторзаміщених сульфонів пояснюється нестабільністю відповідних карбонових кислот та неможливість їх отримання у чистому вигляді.

На першій стадії синтезу було проведено згідно модифікованих літературних джерел [25], [26], [27] за загальною методикою алкілювання сульфінатів. У якості розчинника був обраний DMF.

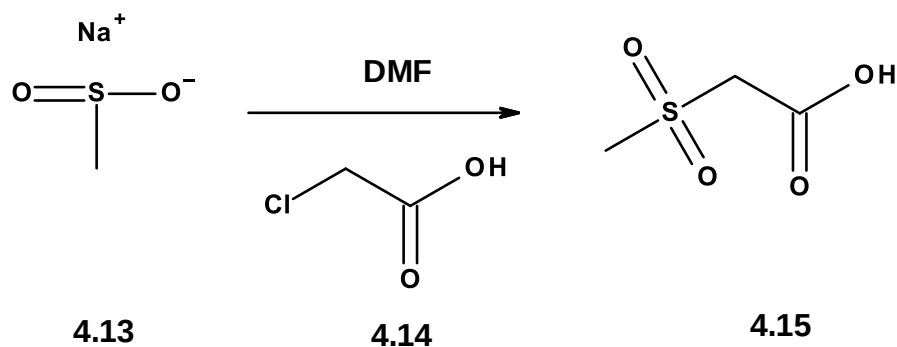


Схема 4.5

У плоскодонну колбу об'ємом 2000 мл помістили метилсульфінат натрію (100г), та ДМФА (1200 мл). Після цього реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі півгодини, після чого при інтенсивному перемішуванні, при кімнатній температурі, невеликими порціями, на протязі двох годин, додали хлороцтову кислоту (4.14) у кількості 92,5г. Потім продовжували перемішування при кімнатній температурі ще 3 години. Реакційну суміш перенесли у дволітрову круглодонну колбу та упарили на роторному випаровувачі при температурі бані 80°C . До отриманого осаду додали 750мл суміші етилацетат-гексан (у пропорції 1:1), закіп'ятили та перенесли отриманий розчин у стакан ємністю 1000мл. Після охолодження на льодяній бані отриманий осад відфільтрували крізь скляний фільтр у дволітрову колбу Бунзена. Осад на фільтрі промили ще двома 100мл порціями сухого дихлорметану. Отриману речовину сушили при тиску 15мм рт.ст. Та температурі 60°C на протязі 3 годин. Одержали 122.1г білого кристалічного осаду з т.пл. = 115°C . Спектри підтвердили що отримана речовина є метилсульфоцтовою кислотою що відповідає формулі 4.15:

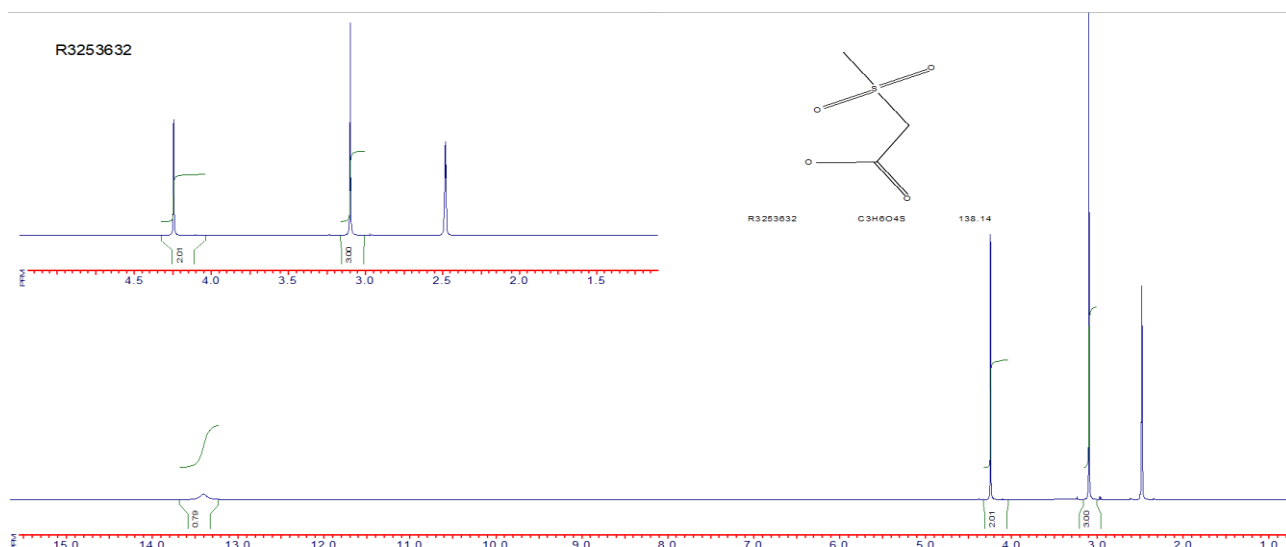


Рис. 4.4. Спектр ЯМР ^1H - метилсульфоцтової кислоти (4.15).

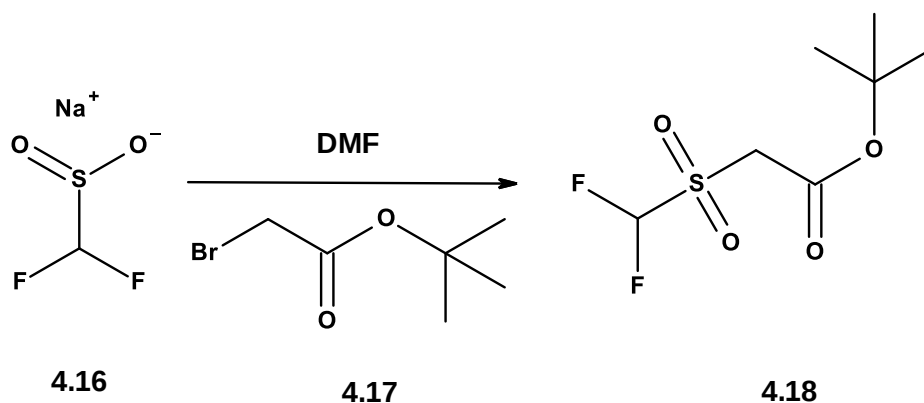


Схема 4.6

У плоскодонну колбу об'ємом 1000 мл помістили дифторметилсульфінат натрію (60г), та ДМФА (600 мл). Встановили крапельну воронку ємністю 250мл. Після цього реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі півгодини, після чого при інтенсивному перемішуванні, при охолодженні водою, по краплях, на протязі двох годин, додали до реакції третбутилбромацетат (4.17) у кількості 85г. Потім продовжували перемішування при кімнатній температурі ще 3 години. Реакційну суміш перенесли у літрову круглодонну колбу та упарили на роторному випаровувачі при температурі бані 80°C . До отриманого осаду додали 750мл суміші вода-дихлорметан (у пропорції 1:1), перемішали півгодин та перенесли отриманий двофазний розчин у ділільну воронку ємністю 1000мл. Органічний шар відділили, водний шар

естрагували ще двома порціями дихлорметану (2 рази по 100мл). Об'єднані органічні шари сушили безводним Na_2SO_4 та розчинник видаляли у вакуумі на роторному випаровувачі при температурі бані 80°C . Отриману речовину сушили при тиску 15мм рт.ст. Та температурі 60°C на протязі 3 годин. Одержали 95,2г білого кристалічного осаду з т.пл. = 64°C . Спектри підтвердили що отримана речовина є третбутиловим естером дифторметилсульфоцтової кислоти що відповідає формулі 4.18:

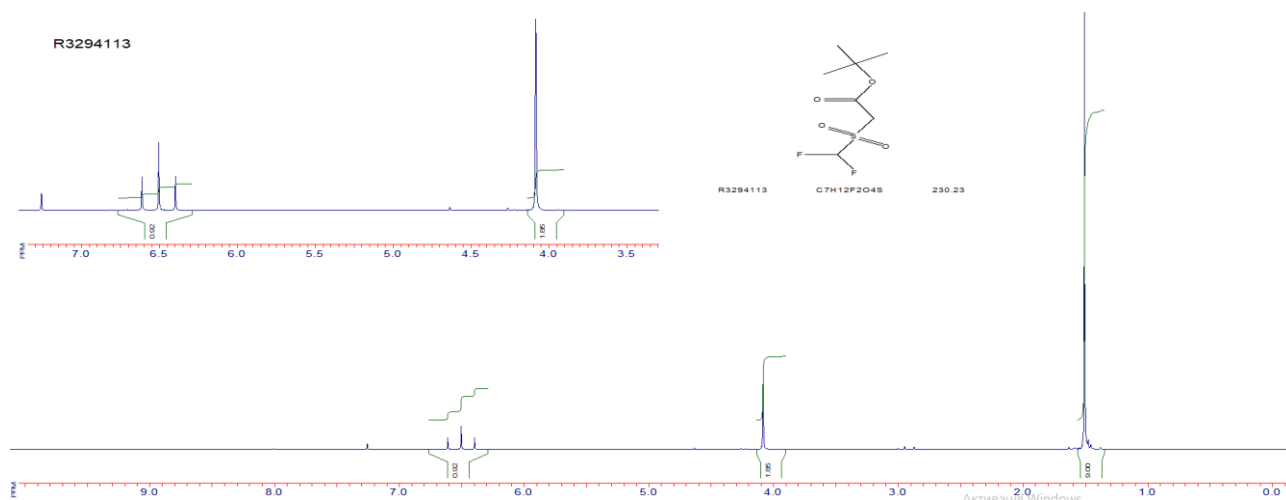


Рис. 4.5. Спектр ЯМР ^1H третбутилового естеру дифторметилсульфоцтової кислоти (4.18).

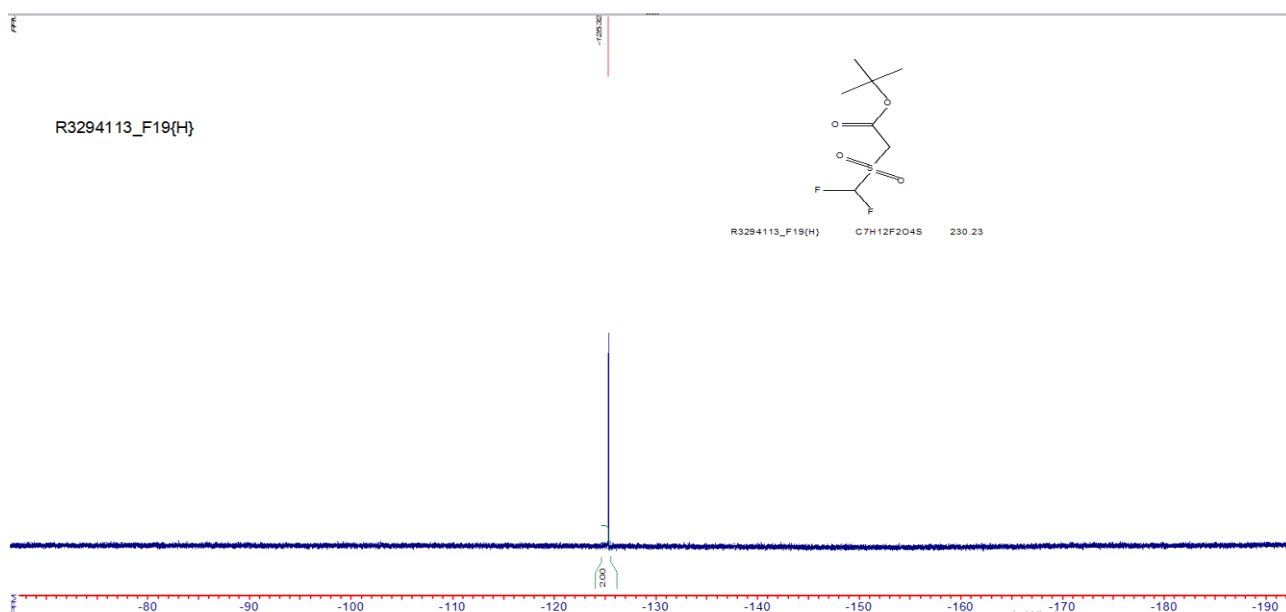


Рис. 4.6. Спектр ЯМР ^{19}F - третбутилового естеру дифторметилсульфоцтової кислоти (4.18).

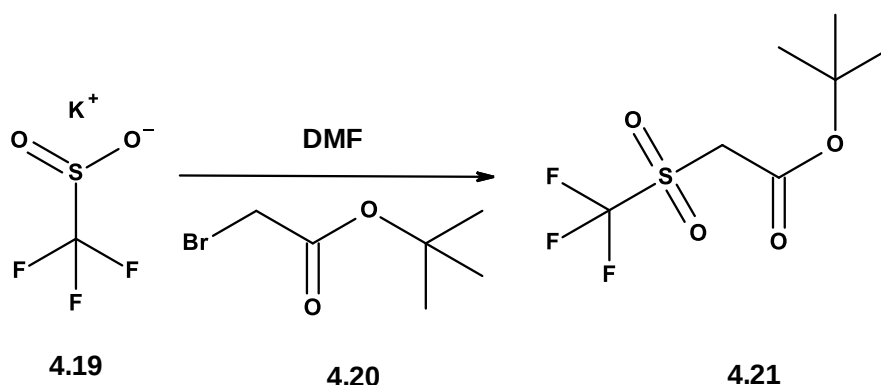


Схема 4.7

У плоскодонну колбу об'ємом 1000 мл помістили трифторметилсульфінат калію (40г), та ДМФА (400 мл). Встановили крапельну воронку ємністю 250мл. Після цього реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі півгодини, після чого при інтенсивному перемішуванні, при охолодженні водою, по краплях, на протязі двох годин, додали до реакції третбутилбромацетат (4.20) у кількості 47,5г. Потім продовжували перемішування при кімнатній температурі ще 24 години. Реакційну суміш перенесли у літрову круглодонну колбу та упарили на роторному випаровувачі при температурі бані 80°C. До отриманого осаду додали 750мл суміші вода-дихлорметан (у пропорції 1:1), перемішали півгодин та перенесли отриманий двофазний розчин у ділільну воронку ємністю 1000мл. Органічний шар відділили, водний шар естрагували ще двома порціями дихлорметану (2 рази по 100мл). Об'єднані органічні шари сушили безводним Na₂SO₄ та розчинник видаляли у вакуумі на роторному випаровувачі при температурі бані 80°C. Отриману речовину сушили при тиску 15мм рт.ст. Та температурі 60°C на протязі 3 годин. Одержали 52,6г червоного масла. Спектри підтвердили що отримана речовина є третбутиловим естером дифторметилсульфоцтової кислоти що відповідає формулі 4.21, чистотою близько 90%. Було вирішено використовувати його далі саме у такій формі:

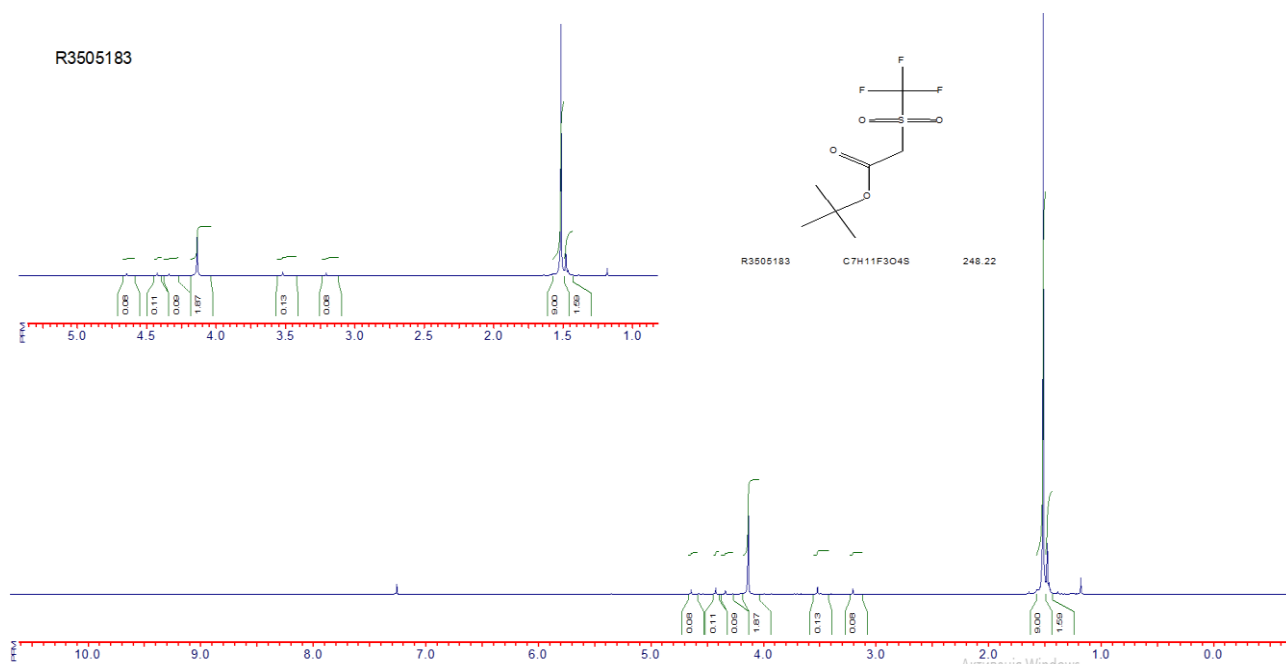


Рис. 4.7. Спектр ЯМР ^1H третбутилового естеру трифторметилсульфоцтової кислоти (4.21).

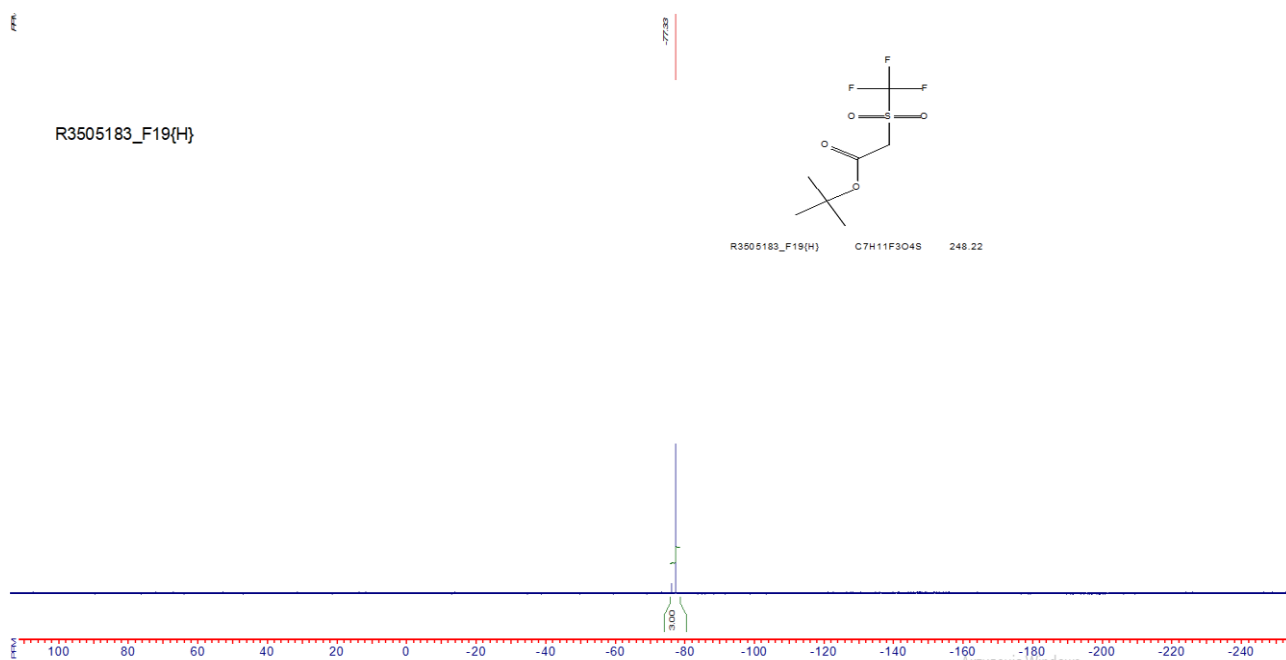


Рис. 4.8. Спектр ЯМР ^{19}F третбутилового естеру трифторметилсульфоцтової кислоти (4.21).

Маючи синтезовані вихідні сполуки 4.15, 4.18 та 4.21 було вирішено для початку перевірити можливість отримання вінілсульфонів 4.12 напряму з цих речовин, згідно з механізмом наведеним у статті [10] та описаному в статті 1986

року [28] на прикладі перфторбензол- похідного оцтової кислоти 4.23 у якості вихідної речовини. Це єдина на теперішній час стаття, яка згадує можливість подібного перетворення з чіткою фіксацією діалкіламіносульфона 4.23 методами газової хроматографії та ядерного магнітного резонансу. Описаний у даній статті експеримент полягав у стандартному формілюванні за Вільсмейером, та виділенню кожні кілька годин пробних аліквот за стандартною методикою виділення подібних реакцій та аналізу отриманих зразків, що доводили можливість прямого перетворення перфторфенілоцтової кислоти на відповідне аміно-похідне перфторфенілвінілу (схема 4.8):

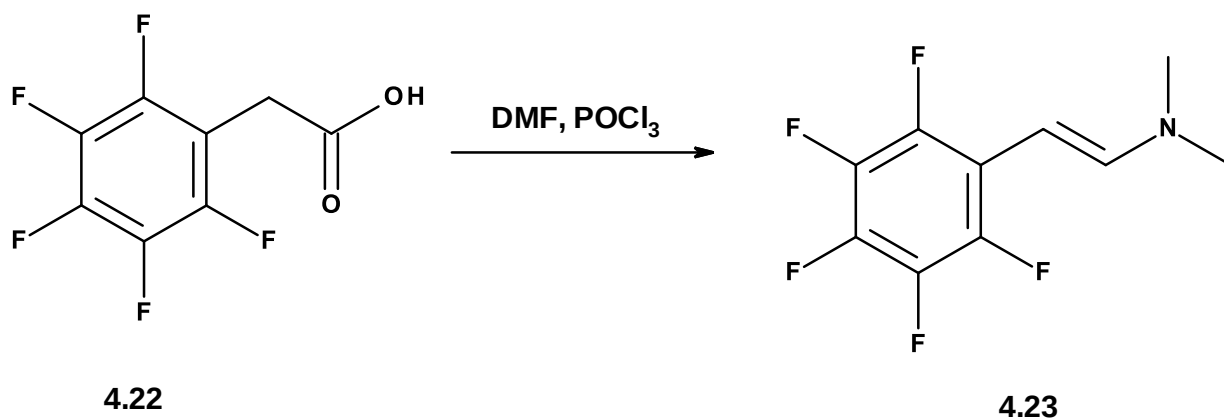


Схема 4.8

Для відтворення цього експерименту проводився як поточний аналіз стандартної методики постановки синтезу з відбором проб кожну годину, виділенням і зняттям ЯМР-спектрів з отриманих зразків, так і модифіковані методики, з використанням меншої кількості оксихлориду фосфору.

До колби, оснащеної магнітною мішалкою, крапельною воронкою, зворотним холодильником та термометром додавали вихідну речовину 4.15, 4.18 або 4.21 (1екв.) і сухий диметилформамід (10мл / 1ммоль). Суспензію перемішували до повного розчинення осаду, потім охолоджували до -5 °С і додавали на протязі 2-ох годин по краплях 3екв. (1 та 2 у модифікованих методиках) POCl₃. Отриману суміш перемішували при -5 °С ще годину. Потім

льодяну баню поміняли на масляну і реакційну суміш поступово нагрівали, доводячи її температуру до 90°C. При цій температурі реакцію вели ще 3 години (кожну годину відбираючи пробу). Потім реакційну суміш охолодили до 0°C, та порціями виливали в охолоджений насичений розчин гексафлуорофосфату калію (1,5екв.) у воді. Утворений осад відфільтровували, промивали холодною дистильованою водою, і сушили при 50°C та пониженому тиску (15 мм рт.ст.), отримуючи гексафлуорофосфати метилсульфонілвінамідінієвих солей.

Цікаво, що в жодному з експериментів не було зафіксовано сигналів що відповідають вінілсульфонам 4.12, натомість було експериментально доведено, що зменшення кількості оксихлориду фосфору з 3 до 2 еквівалентів суттєво покращує вихід кінцевих продуктів 4.11.

Таким чином була дещо покращена загальна методика синтезу алкілсульфонвінамідінієвих солей, і доведена неможливість отримання вінілсульфонів напряду з алкілсульфоноцтових кислот та їх похідних в стандартних умовах формілювання за Вільсмаєром-Хааком.

Маючи негативний результат на цьому етапі досліджень були синтезовані відповідні вінамідінієві солі 4.11 для подальших дослідів.

У статті [10] містилась цікава нотатка щодо експерименту в якому з вінамідієвої солі через проміжне утворення діалкіламіновінілового похідного утворювалась інша вінамідінієва сіль:

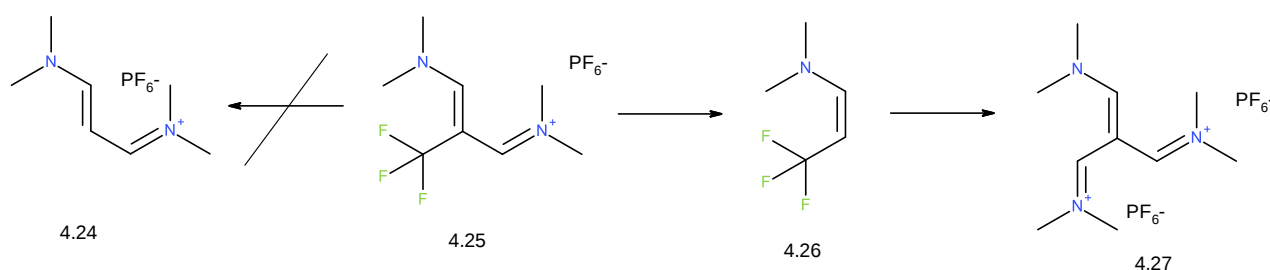


Схема 4.9

Перетворення відбувалось за механізмом зворотної реакції Вільсмайєра, в умовах нагрівання вихідної речовини 4.25 у ДМФА насиченому гідрогенхлоридом. Вони пояснювали утворення при цьому речовини 4.27 саме механізмом, що включає в собі проміжну сполуку 4.26.

Тому було вирішено провести відповідні експерименти. Нагрівання сполук 4.11 у ДМФА насиченому гідрогенхлоридом не призвело до очікуваних результатів, але в умовах основного каталізу було доведено одержання вінілсульфонів 4.12 з $R1 = \text{CHF}_2$ та CF_3 з відповідних вінамідінієвих солей:



Схема 4.10

Були опробовані різні органічні та неорганічні основи та розчинники, але враховуючи подальшу хроматографічну чистку найбільш вдалим поєднанням виявилась система карбонат калію / ацетонітрил.

Наступні експерименти демонструють вже оптимізовану методику отримання вінілсульфонів з відповідних вінамідінієвих солей:

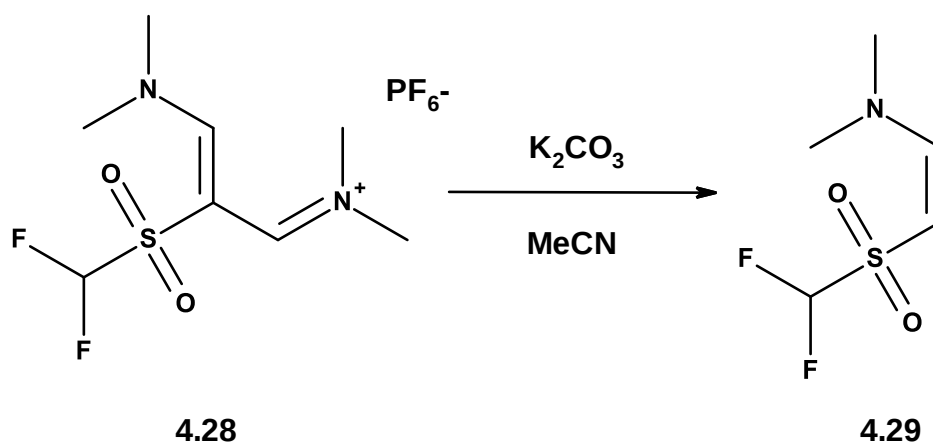


Схема 4.11

До круглодонної колби об'ємом 50мл, оснащеної магнітною мішалкою та зворотним холодильником додали вінамідинієву сіль 4.28 (5г) і сухий ацетонітрил (20мл). Суспензію перемішували до повного розчинення осаду, додали 1,5екв. Поташу (2,68г). Отриману суміш перемішували при кипінні ще 8 годин. Потім реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, перенесли у круглодонну колбу об'ємом 150 мл, додали 5г сіліагелю, та розчинник видалили у вакуумі на роторному випаровувачі при температурі бані 40°C. Утворений осад чистили методом флеш-хроматографії, використовуючи градієнт елюенту 0-10% МБТЄ/дихлорметан. Отримано 0,73г жовтих кристалів, що після спектральних аналізів були ідентифіковані як диметиламіновінілдіфторсульфон 4.29, чистотою близько 50-60%:

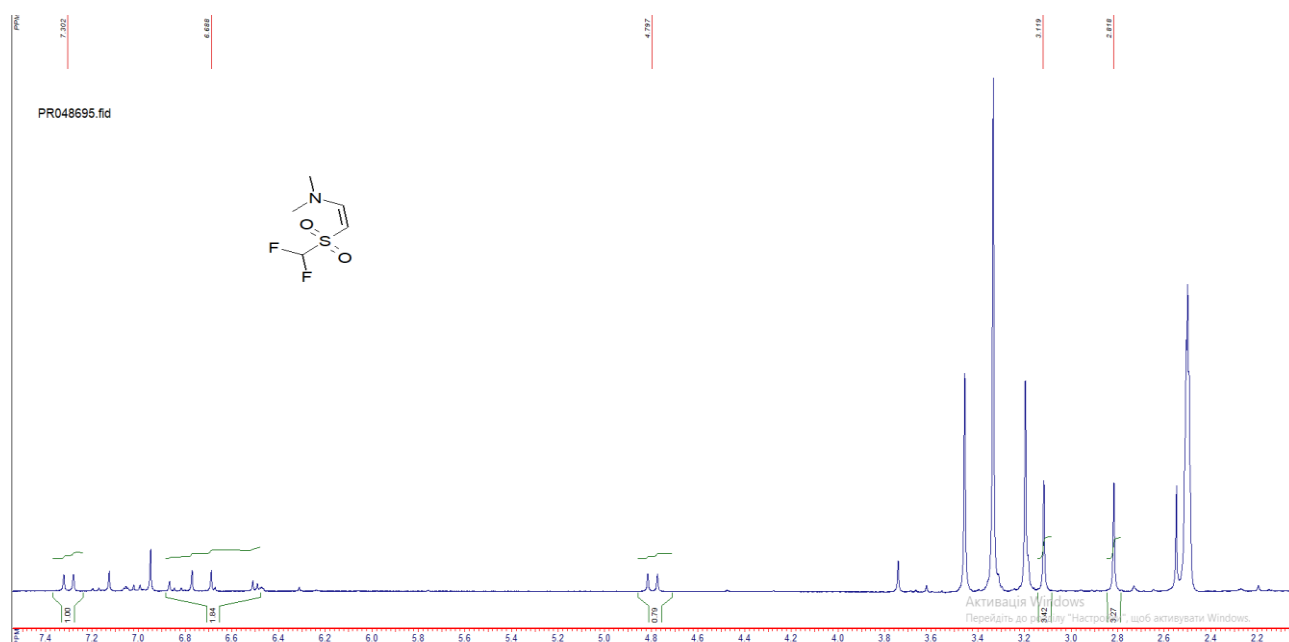


Рис. 4.9. Спектр ЯМР ¹H- диметиламіновінілдіфторсульфону 50-60% чистоти

На протонному ЯМР-спектрі можна побачити характерні сигнали при 4.8 та 7.3 м.д., що свідчать про наявність в структурі вінілових протонів. Таке широке рознесення цих двох сигналів на спектрі пояснюється високою

електронегативністю дифторсульфонуваної групи, та донорної природи диметиламінного замісника.

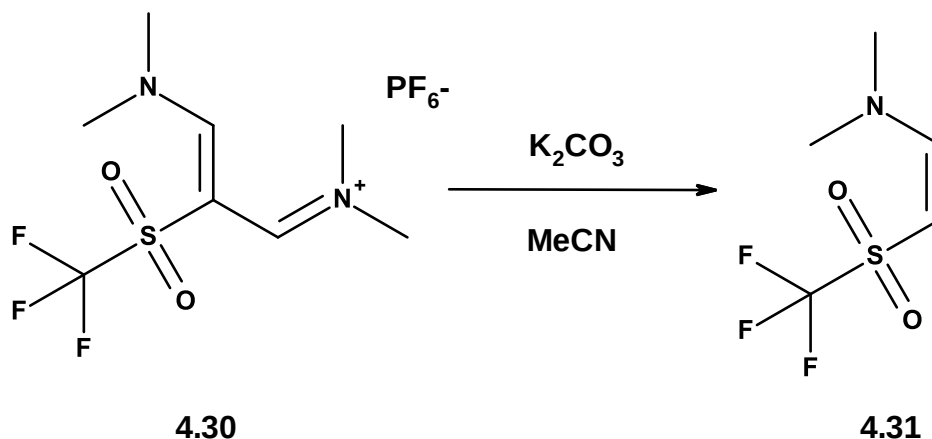


Схема 4.12

До круглодонної колби об'ємом 50мл, оснащеної магнітною мішалкою та зворотним холодильником додали вінамідінієву сіль 4.30 (5г) і сухий ацетонітрил (20мл). Суспензію перемішували до повного розчинення осаду, додали 1,5екв. Поташу (2,56г). Отриману суміш перемішували при кипінні ще 8 годин. Потім реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, перенесли у круглодонну колбу об'ємом 150 мл, додали 5г сіліагеля, та розчинник видалили у вакуумі на роторному випаровувачі при температурі бані 40°C. Утворений осад чистили методом флеш-хроматографії, використовуючи градієнт єлюенту 0-10% МБТЄ/діхлорметан. Отримано 0,42г червоних кристалів, що після спектральних аналізів були ідентифіковані як диметиламініовінілтрифторсульфон 4.31, чистотою близько 70-80%:

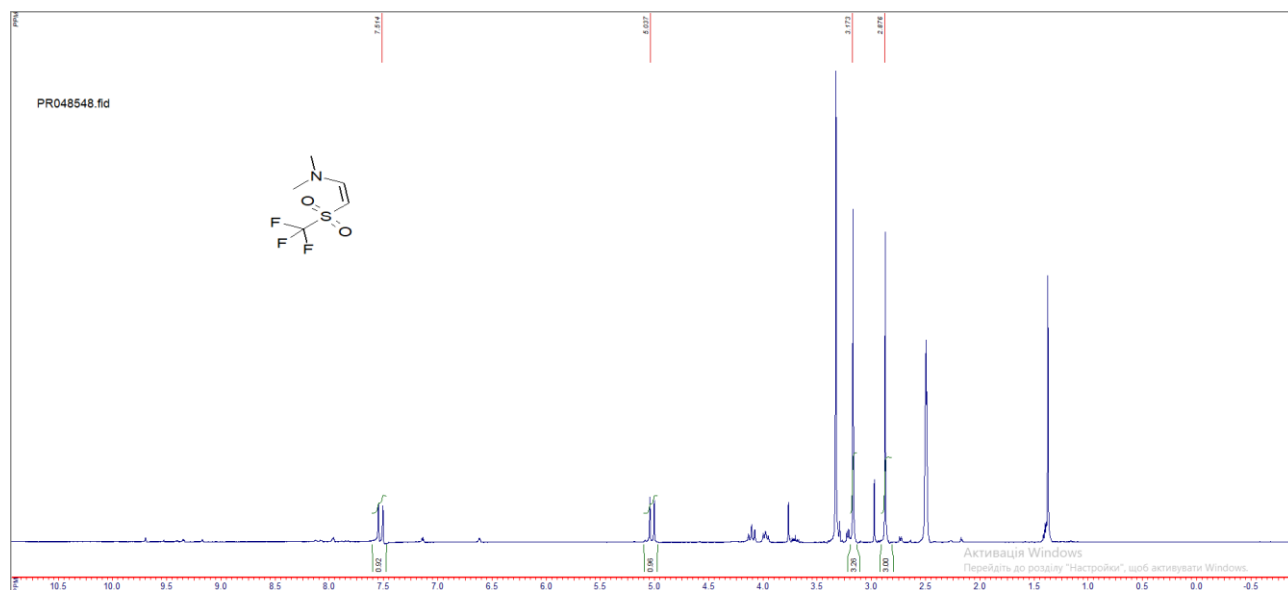


Рис. 4.10. Спектр ЯМР ^1H диметиламіновінілтрифторсульфону 70% чистоти

Як і в попередньому випадку, можна спостерігати широко розведені сигнали вінільних протонів.

У випадку метилсульфонвінамідінієвої солі нажалі не вдалось підібрати умови для здійснення подібного перетворення. У жодному з поставлених експериментів не була зафіксована поява сигналів вінільних протонів на протонних спектрах ЯМР.

Таким чином доведена часткова ефективність даного методу для отримання вінілсульфонів з відповідних вінамідінієвих солей.

4.3. Синтез вінілсульфонів альтернативними методами

В процесі літературного пошуку була знайдена цікава методика утворення ціановмісного діалкіламіновінілу [29], що йшла у три стадії, починаючи з формілювання активованої метиленової групи, потім утворення відповідного енаміну та наприкінці декарбоксилювання. Під дією триетилортоформіату та диметиламіну ціаноцтова кислота при кип'ятінні на протязі 2 годин перетворювалась на відповідний вініл:

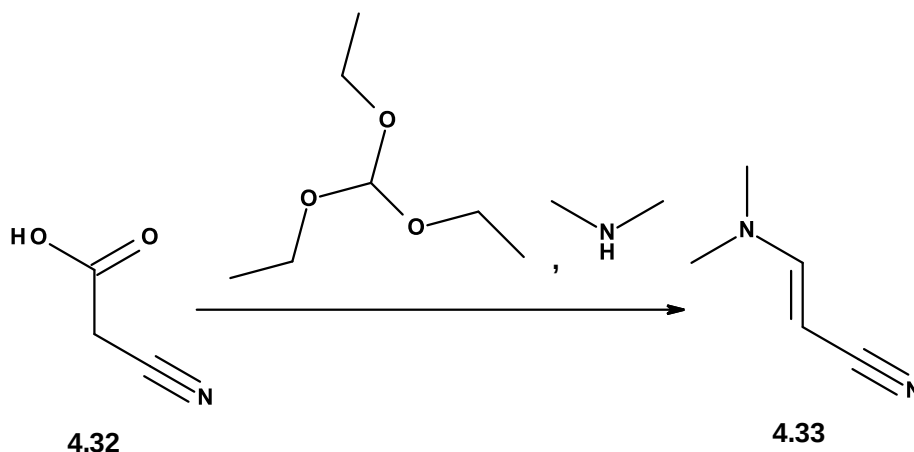


Схема 4.13

Було вирішено, маючи синтезовану кислоту 4.15 та враховуючи подібні електроноакцепторні властивості алкілсульфонової та ціанової груп провести синтез за модифікованою методикою намагаючись здійснити перетворення:

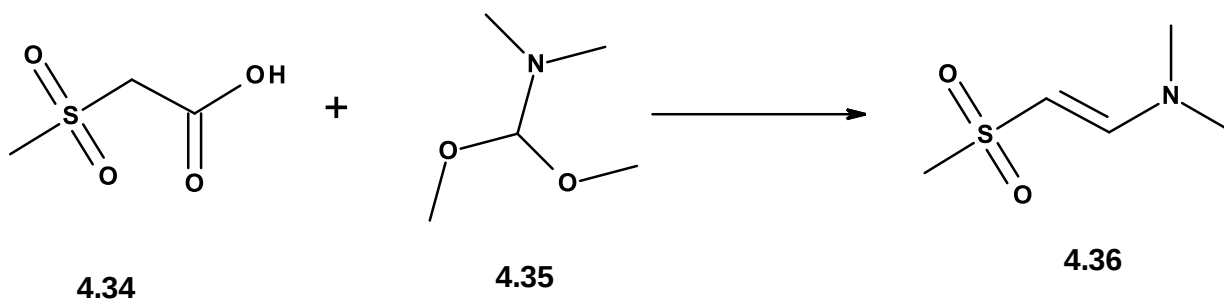


Схема 4.14

Модифікація полягала у заміні системи триетилортоформіат — диметиламін на більш зручний у синтетичному плані диметилацеталь диметилформаміду 4.35, як було вказано в більш нових модифікаціях схеми 4.13 [30].

Експеримент було проведено наступним чином. До круглодонної колби об'ємом 50мл, оснащеної магнітною мішалкою та зворотним холодильником додали метилсульфоноцтову кислоту 4.15 (3г) і сухий діоксан (20мл).

Суспензію перемішували до повного розчинення осаду, додали 1екв. Реактиву 4.35 (2,6г). Отриману суміш перемішували при кипінні ще 8 годин. Потім реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, перенесли у круглодонну колбу об'ємом 150 мл, та розчинник видалили у вакуумі на роторному випаровувачі при температурі бані 40°C. З отриманої суміші зняли протонний ЯМР-спектр, на якому спостерігались чіткі сигнали продукту 4.36, але з відношення інтенсивностей було зрозуміло, що вихід невеликий, і більшою частиною утворюється побічна речовина:

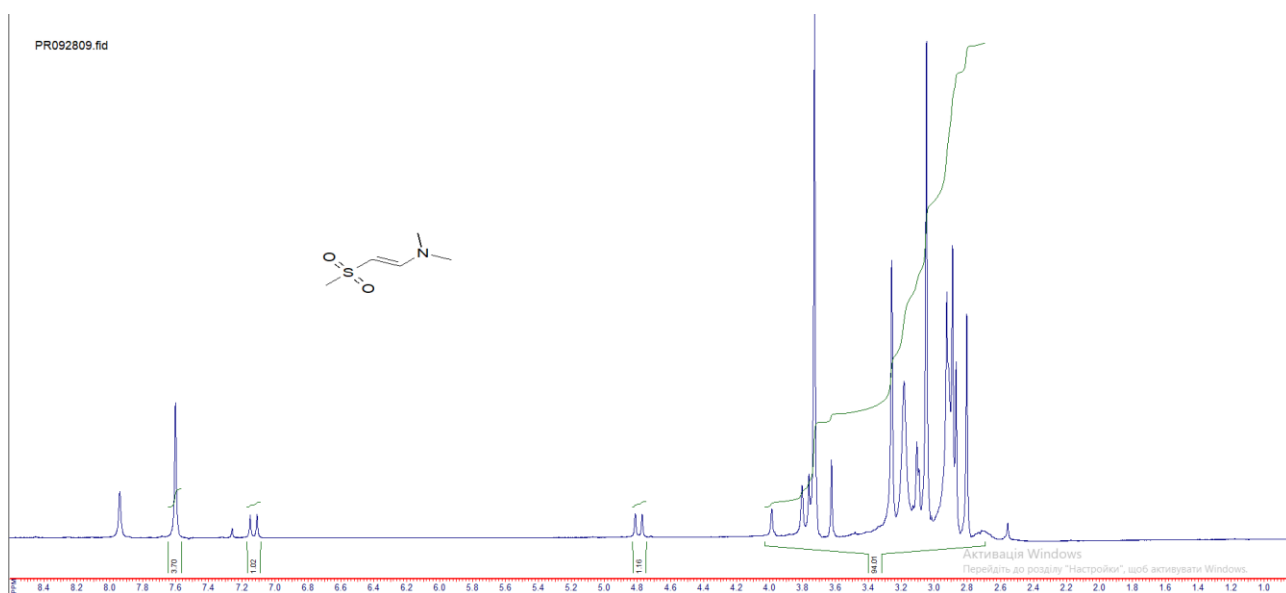


Рис. 4.11. Спектр ЯМР ^1H диметиламіновінілметилсульфону 10-20% чистоти

Враховуючи таку кількість побічних продуктів і те, що механізм перетворення складається з двох ключових стадій — формілювання активної метиленової групи та подальшого декарбоксилювання було вирішено перевірити альтернативний шлях у дві окремі стадії, використовуючи в якості вихідної речовини трет-бутильний естер відповідної кислоти, для подальшого декарбоксилювання шляхом кислотного гідролізу:

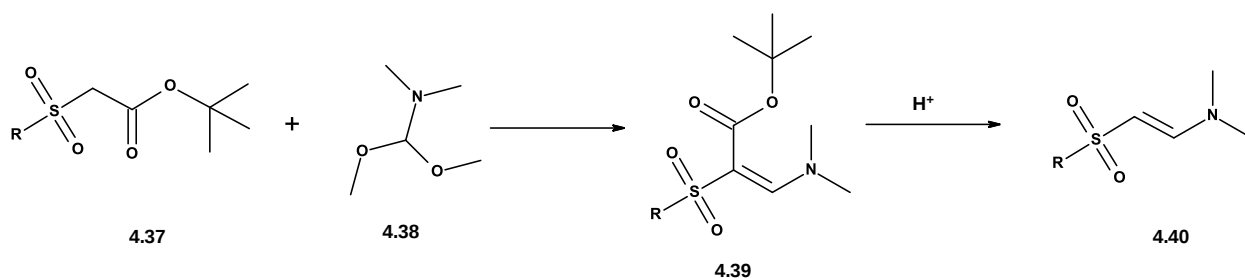


Схема 4.15

Маючи в наявності синтезовані раніше похідні 4.18 та 4.21 були відразу проведені перші експерименти з синтезу похідних 4.39. Подібні реакції добре описані у літературі та проходять за стандартних умов формілювання активованої метиленової групи диметилацеталем диметилформаміду. У літературі є посилання на синтез сполук 4.39 саме з сульфоновими замісниками [31], [32], [33].

Провівши літературний пошук була обрана найбільш ефективна методика, що полягала у використанні ацетонітрилу у якості розчинника.

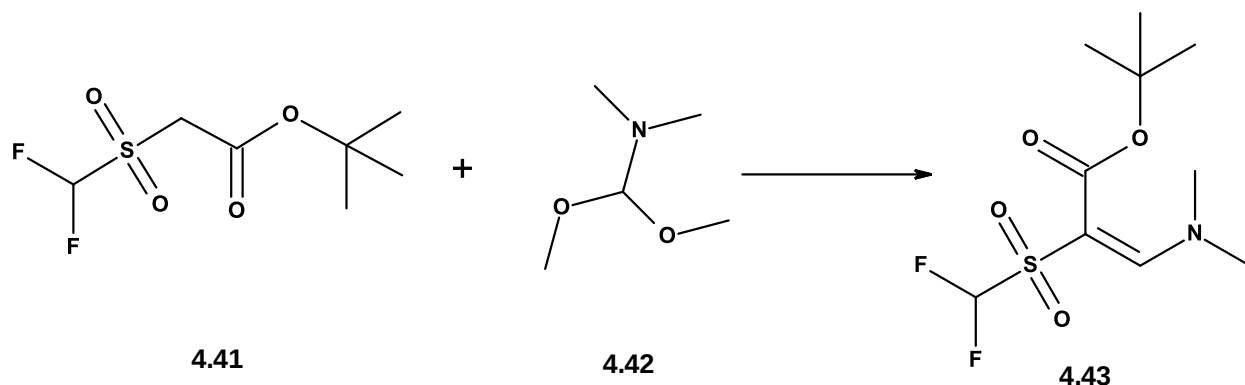


Схема 4.16

До круглодонної колби об'ємом 50мл, оснащеної магнітною мішалкою та зворотним холодильником додали диформетилсульфоцтової кислоти трет-бутил естер 4.41 (5г) і сухий ацетонітрил (20мл). Суспензію перемішували до повного розчинення осаду, додали 2екв. Реактиву 4.42 (5,2г). Отриману суміш перемішували при кипінні ще 8 годин. Потім реакційну суміш охолодили до

кімнатної температури, перенесли у круглодонну колбу об'ємом 150 мл, та розчинник видалили у вакуумі на роторному випаровувачі при температурі бані 40°C. Отриманий осад кристалізували з метилтретбутилового естеру і отримали 4.7г білої кристалічної речовини, що за результатами ЯМР-спектроскопії була ідентифікована як відповідаюча формулі 4.43

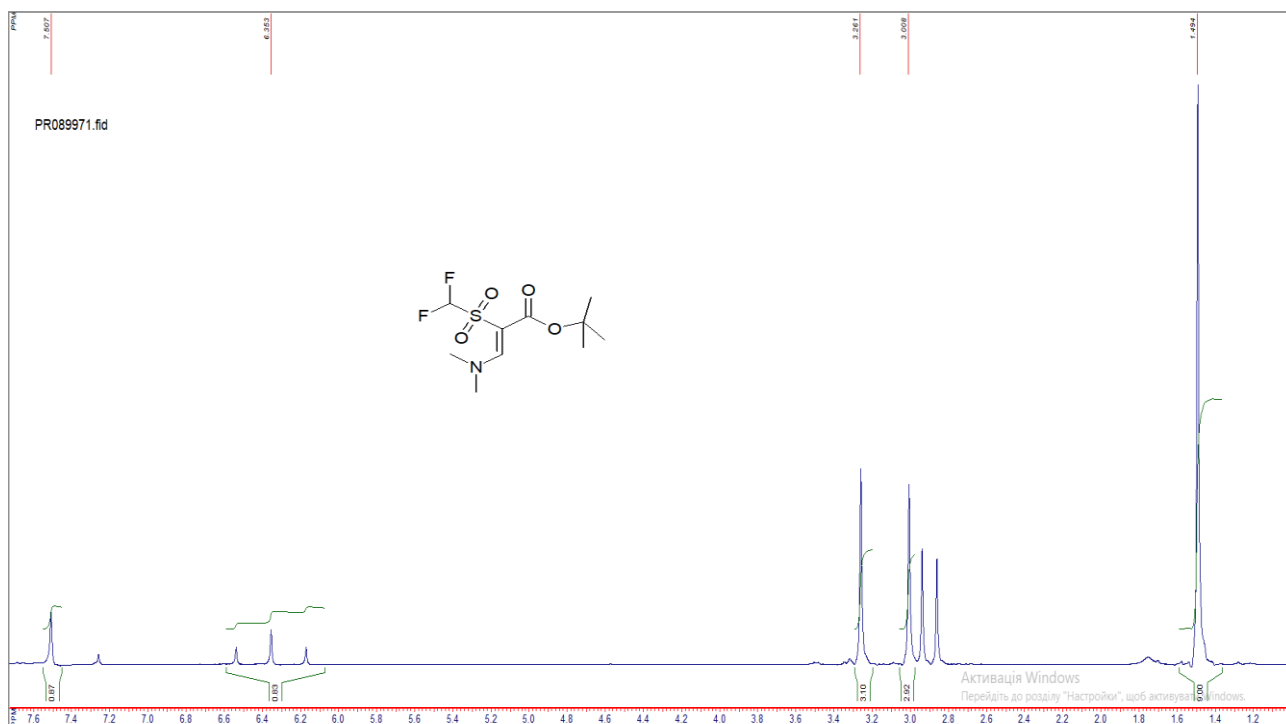


Рис. 4.12. Спектр ЯМР 1H сполуки 4.43

Наступною була аналогічна реакція з використанням трифторсульфонметилового похідного за слідуною схемою:

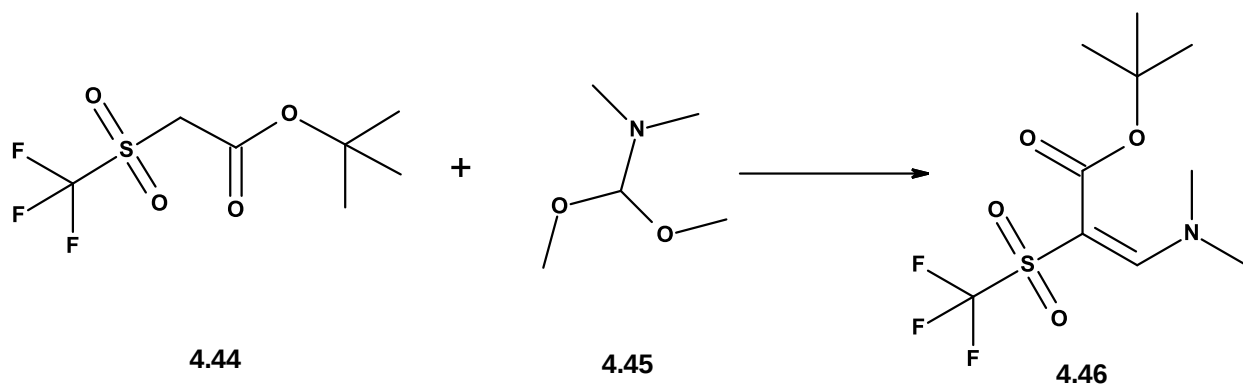
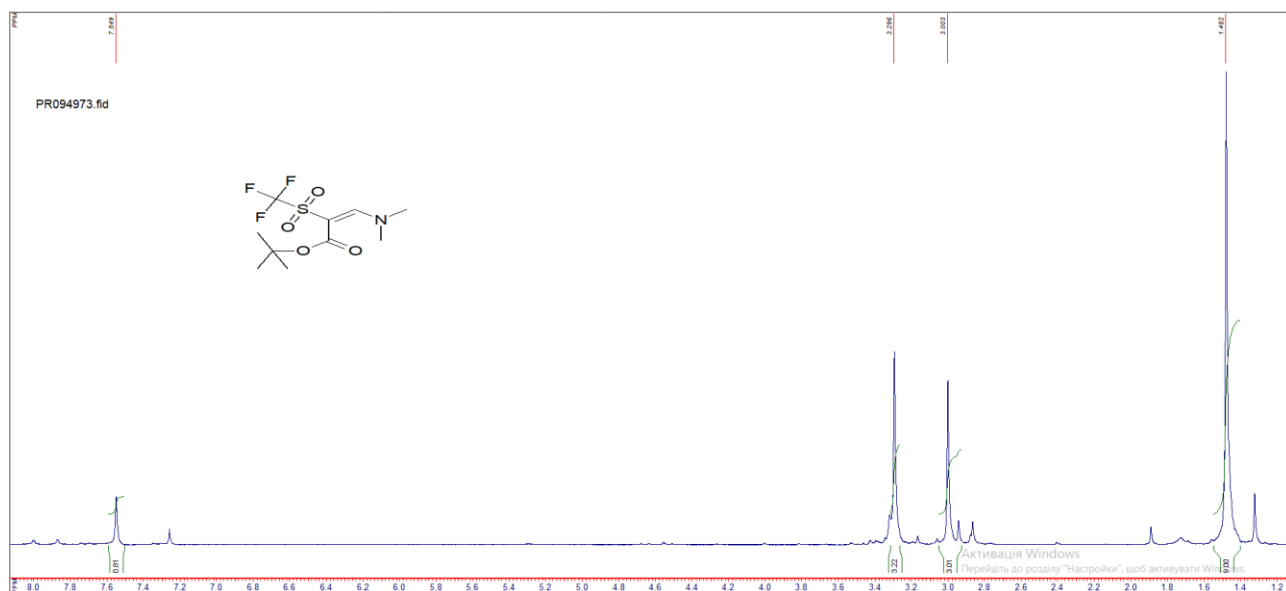


Схема 4.17

До круглодонної колби об'ємом 50мл, оснащеної магнітною мішалкою та зворотним холодильником додали трифторметилсульфоцтової кислоти трет-бутил естер 4.44 (5г) і сухий ацетонітрил (20мл). Суспензію перемішували до повного розчинення осаду, додали 2екв. Реактиву 4.45 (5,4г). Отриману суміш перемішували при кипінні ще 8 годин. Потім реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, перенесли у круглодонну колбу об'ємом 150 мл, та розчинник видалили у вакуумі на роторному випаровувачі при температурі бані 40°C. Отриманий осад кристалізували з метилтретбутилового естеру і отримали 4.9г жовтої кристалічної речовини, що за результатами ЯМР-



спектроскопії була ідентифікована як відповідаюча формулі 4.46

Рис. 4.13. Спектр ЯМР ^1H сполуки 4.43

Отримав вихідні сполуки для перетворення 4.39 у 4.40 (див. схему 4.15) перед нами постало завдання провести декарбоксилювання для отримання цільових вінілсульфонів. Не дивлячись на той факт, що подібні декарбоксилювання добре описані [34], саме на такі перетворення, що беруть у якості вихідних речовин аналоги 4.43 та 4.46, не знайшлося жодного посилання. Єдина стаття що містила декарбоксилювання саме трет-бутильного естера у

альфа-положенні до сульфонової групи це дослідження 2002 року [35], де було здійснено наступне перетворення:

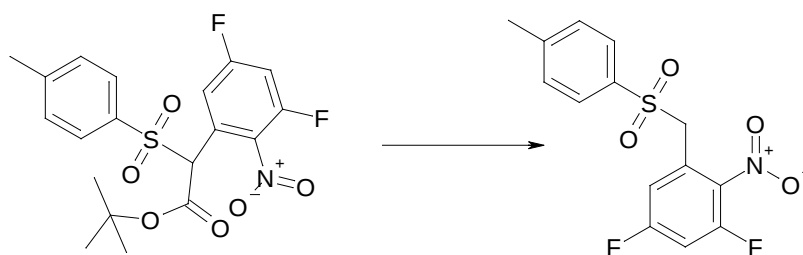


Схема 4.18

Умови цього перетворення — перемішування вихідної речовини з надлишком трифтороцтової кислоти при кімнатній температурі на протязі двох годин.

Було вирішено дещо модифікувати ці умови, використовуючи дихлорметан в якості розчинника. Були поставлені наступні експерименти:

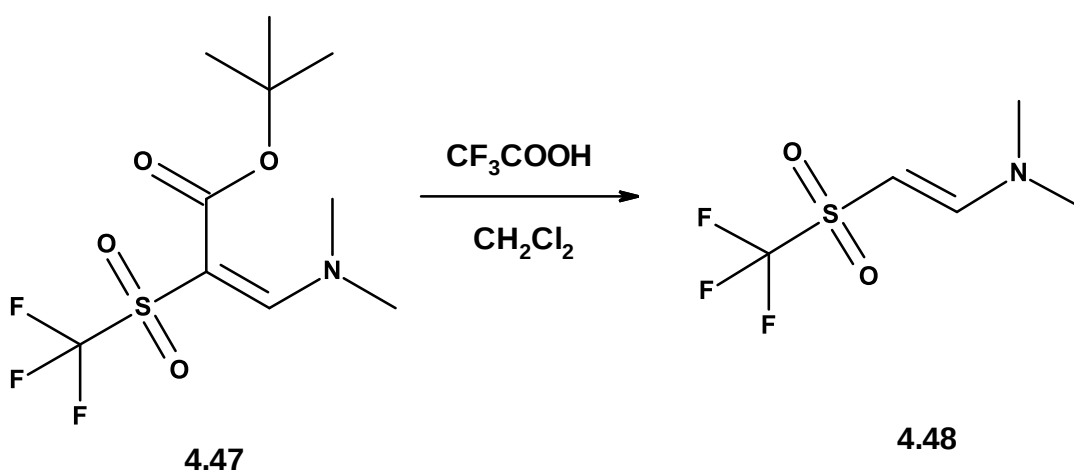


Схема 4.19

До круглодонної колби об'ємом 50мл, оснащеної магнітною мішалкою та зворотним холодильником додали вихідну речовину 4.47 (2г) і сухий дихлорметан (20мл). Суспензію перемішували до повного розчинення осаду, додали 2екв. Трифтороцтової кислоти (1,5г). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі ще 2 години. Потім реакційну суміш перенесли у

круглодонну колбу об'ємом 150 мл, та розчинник видалили у вакуумі на роторному випаровувачі при температурі бані 40°C. Отриманий осад обробили насиченим розчином гідрокарбонату натрію до слабколужного середовища, та відфільтрували крізь скляний фільтр під вакуумом. Отримали 1.1г жовтої кристалічної речовини, що за результатами ЯМР-спектроскопії була ідентифікована як відповідаюча формулі 4.48.

Сигнали в протонному спектрі збігалися з отриманими раніше (див. рис. 4.10), що додатково підтвердило структуру отриманої речовини. Також був проведений аналіз зразку за допомогою LCMS-аналізу, який довів структуру та продемонстрував 91% чистоти отриманої сполуки без додаткової очистки:

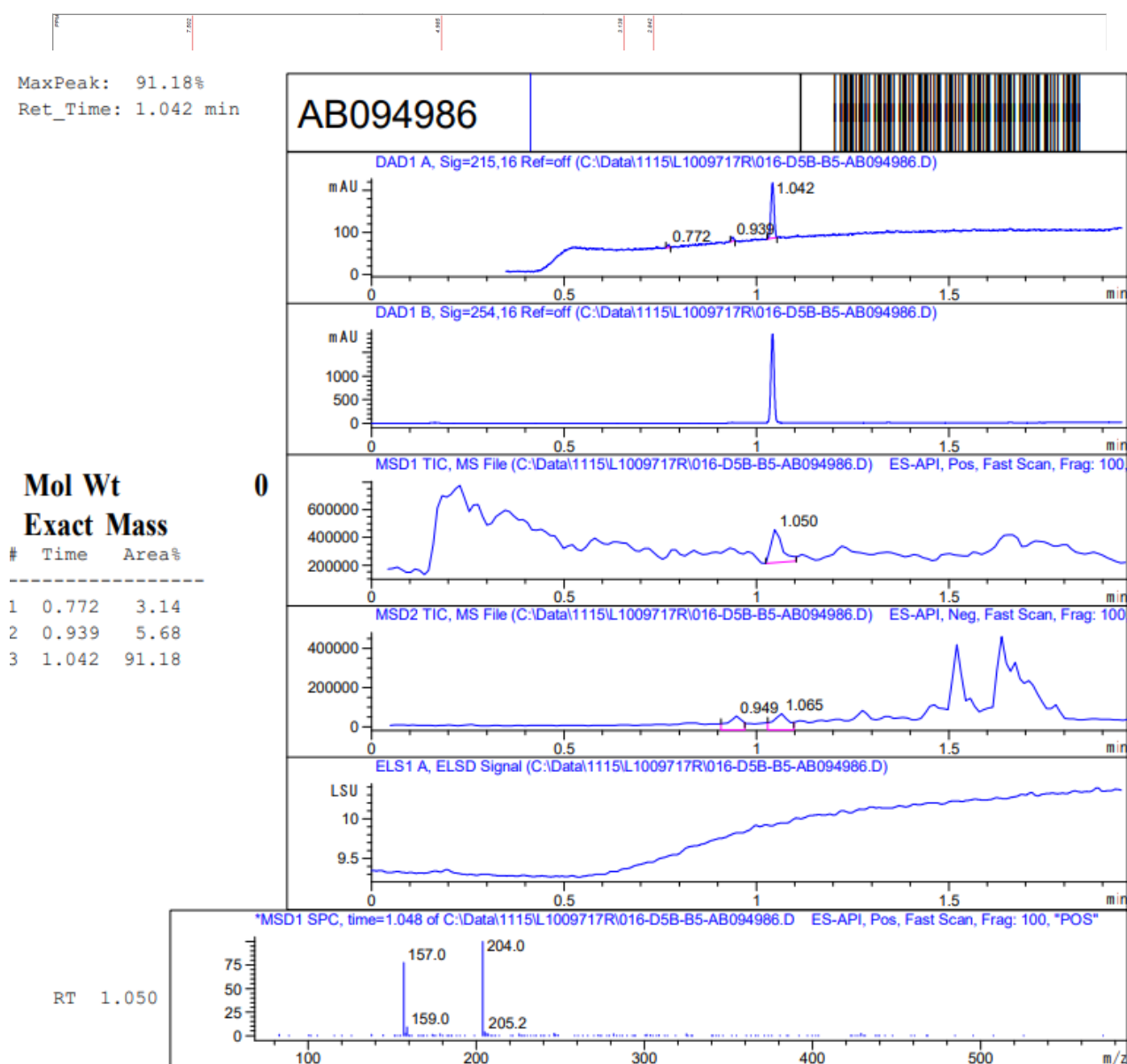


Рис. 5.14. Спектр LCMS диметиламіновінілтрифторсульфону 90% чистоти

На цьому спектрі видно чіткий молекулярний йон 204, що відповідає відносній молекулярній масі речовини 4.48, збільшеної на одиницю, що і очікувалось згідно з правилом M+1.

Наступним було здійснено аналогічний експеримент, використовуючи дифторопохідне:

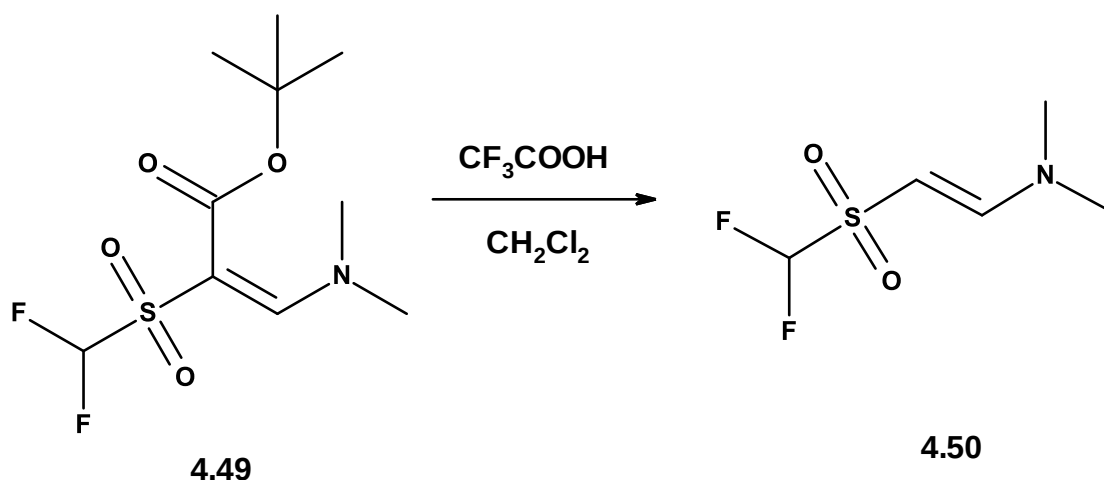


Схема 4.20

До круглодонної колби об'ємом 50мл, оснащеної магнітною мішалкою та зворотним холодильником додали вихідну речовину 4.50 (2г) і сухий дихлорметан (20мл). Суспензію перемішували до повного розчинення осаду, додали 2екв. Трифтороцтової кислоти (1,6г). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі ще 2 години. Потім реакційну суміш перенесли у круглодонну колбу об'ємом 150 мл, та розчинник видалили у вакуумі на роторному випаровувачі при температурі бані 40°C. Отриманий осад обробили насиченим розчином гідрокарбонату натрію до слабколужного середовища, та відфільтрували крізь скляний фільтр під вакуумом. Отримали 1.15г жовтої кристалічної речовини, що за результатами ЯМР-спектроскопії була ідентифікована як відповідаюча формулі 4.51:

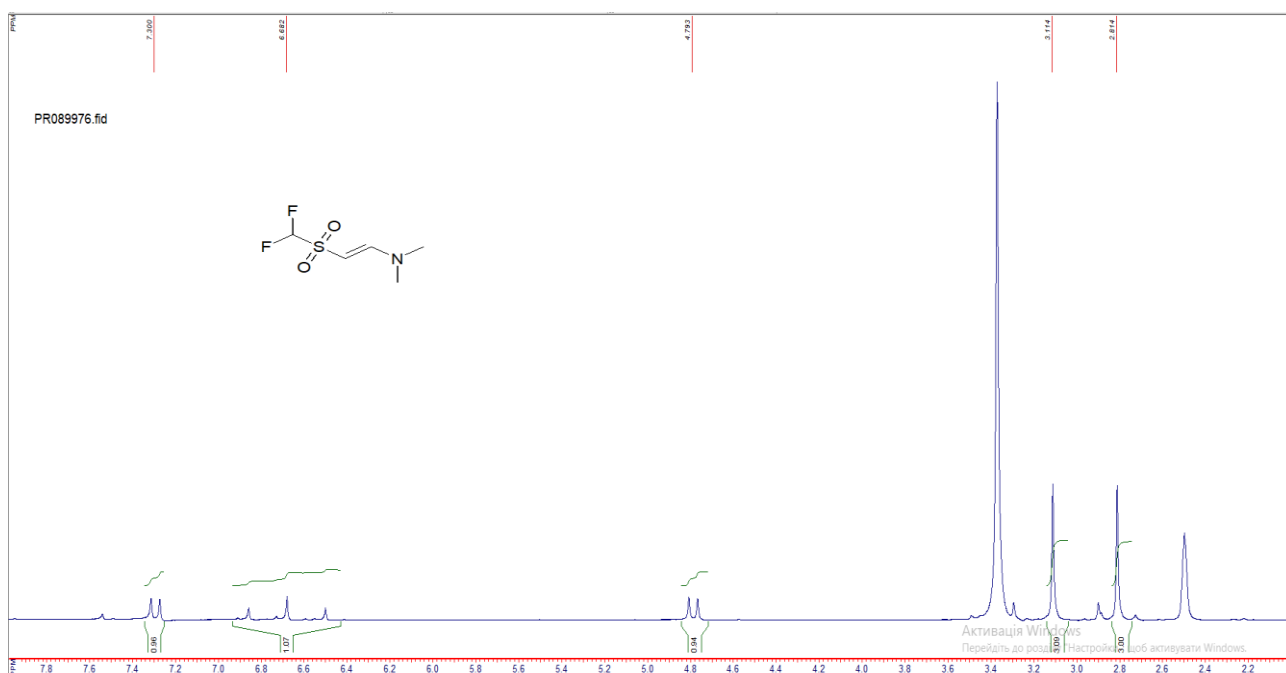


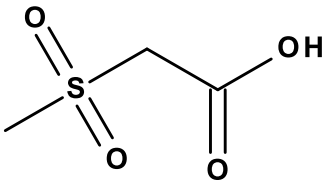
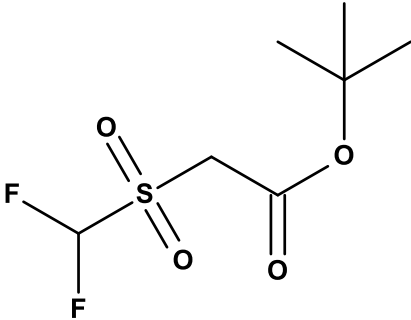
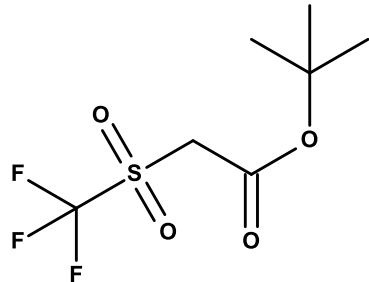
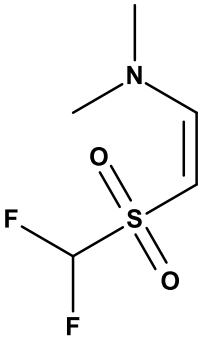
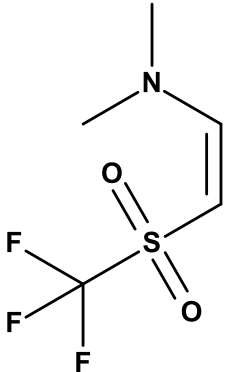
Рис. 4.13. Спектр ЯМР ^1H диметиламіновінілдіфторсульфону 90% чистоти

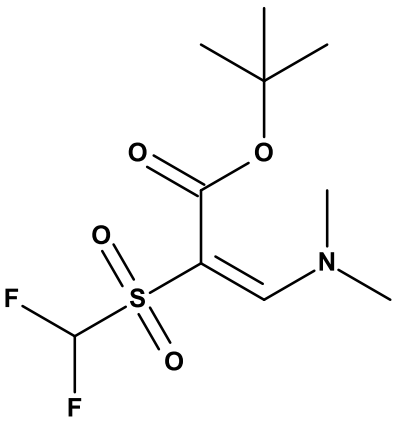
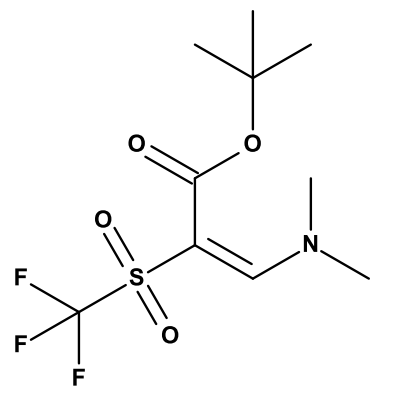
Сигнали в протонному спектрі збігалися з отриманими раніше (див. рис. 4.9), що також додатково підтвердило структуру отриманої речовини.

Таблиця 4.1

Характеристики синтезованих сполук

№	Структурна формула сполуки	Вихід, %	Т.пл., °C	M+1
4.6	$\begin{array}{c} \text{Na}^+ \\ \text{O}=\text{S}-\text{O}^- \\ \\ \text{F}-\text{C}-\text{F} \end{array}$	93.1	240	116.1
4.8	$\begin{array}{c} \text{K}^+ \\ \text{O}=\text{S}-\text{O}^- \\ \\ \text{F}-\text{C}-\text{F} \\ \\ \text{F} \end{array}$	73.0	255	134.1

4.15		90.3	115	139.1
4.18		95.2	64	231.2
4.21		91.2	-	249.2
4.29 4.50		30.4 (за схемою 4.11) 88.6 (за схемою 4.20)	75	186.2
4.31 4.48		16.7 (за схемою 4.12) 82.1 (за схемою 4.19)	61	204.0

4.43	 <chem>CC1=C(C(=O)OC(C)(C)C)C(S(=O)(=O)CC(F)(F)F)C=C1N(C)C</chem>	75.8	95	286.3
4.46	 <chem>CC1=C(C(=O)OC(C)(C)C)C(S(=O)(=O)CC(F)(F)F)C=C1N(C)C</chem>	82.1	87	304.3

ВИСНОВКИ

Не дивлячись на той факт, що вінамідінієві солі відомі вже більш ніж століття, вони залишаються дуже зручним інструментом для тонкого органічного синтеза. Відкриваються нові застосування, методики покращуються, у якості замісників використовують все більш широке коло різноманітних радикалів. Синтез та хімічні властивості як алкілсульфонових вінамідінієвих солей так і вінілсульфонів — нові сфери, у яких зроблені тільки перші кроки. Постійно з'являються нові дослідження, що містять нові способи синтезу цих сполук. Враховуючи великий потенціал сульфонвмісних сполук у багатьох галузях доречно розвивати цей напрямок хімії.

В ході виконання магістерської роботи було:

1. проаналізовано наявні методи синтезу вінамідінієвих солей, та обрано найбільш ефективні для проведення експериментів;
2. охарактеризовано хімічні властивості вінамідінієвих солей та виявлено можливості перетворення вінамідінієвих солей на вінілові похідні;
3. оптимізовано умови, які б мали потенціал для проведення експериментів з отримання вінілсульфонів новими методами, серед яких і використання в якості вихідних речовин алкілсульфонвінамідінієвих солей;
4. доведено можливість синтезу вінілсульфонів новими методами — як з алкілсульфонвінамідінієвих солей так і з більш доступних вихідних речовин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Acton, Q. A. Sulfones—Advances in Research and Application / Atlanta: Scholarly Editions, 2013. P. 124-130.
2. A reagent to access methyl sulfones / Y. Poplavskyi , V. Ripenko, S. Bova, et al. // Nat. Commun. 2025. Vol. 16. P.1132-1145.
3. Über die Farbe der Di- und Tri-[chinolyl-2]-methane und ihrer Abkömmlinge /
4. G. Scheibe // Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1923. Vol. 56. P. 137-148.
5. C. Jufz, H. Amschler// Angew. Chem. 1961. Vol. 73. P. 806-813.
6. H. Simonis // Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1901. Vol. 34. P. 509.
7. Preparation of quinolines from α -methylene-ketones / J. Gagan, D. Lloyd // J. Chem. SOC. C. 1970. Vol. 18. P. 2488-2492.
8. Note on the formylation of chloro- and bromoacetic acid / Z . Arnold // Collection of Czechoslovak Chemical Communications. 1965. Vol. 30. P. 2125–2127.
9. The Preparation and Some Reactions of 2-(Arylsulfonyl)vinamidinium Salts / J. Gupton, S. Riesinger, A. Shah, et al. // J. Org. Chem. 1991. Vol. 56. P. 976-980.
10. An Efficient Preparation of Vinamidinium Hexafluorophosphate Salts / I. Davies, J. Marcoux, J. Wu, et al. // J. Org. Chem. 2000. Vol. 65. P. 4571-4574.
11. A [2 + 2] Cycloaddition Route to Dimethylaminomethylene Vinamidinium Salts / I. Davies, D. Tellers, C. Shultz, et al. // ORGANIC LETTERS. 2002. Vol. 4. P. 2969-2972.
12. Thioamide-Substituted Dihydropyrrolopyridine Compounds as ROR γ Inhibitors: пат. 109206423 Китай: МПК А61К31/444, А61Р1/00. № а 2018 10731382 ; заявл. 07.07.2017 ; опубл. 15.01.2019, параграф 0128.
13. Synthesis of New Series of 2-C-(β -D-glucopyranosyl)-Pyrimidines and Their Evaluation as Inhibitors of Some Glycoenzymes / E. Szennyes, G. Gyémánt, L. Somsák, et al. // *Molecules*. 2020. Vol. 25. P.701-705.

14. Production method of 2-aminopyridine compound: пат. 20751251 Японія: МПК C07D213/73. № а 2022 029797 ; заявл. 05.08.2020 ; опубл. 18.02.2022, параграф 0056.
15. The Reaction of 2-Arylvinamindinium Perchlorates with Sodium Borohydride and Sodium Cyanoborohydride / J. Gupton // Synthetic Communications. 1982. Vol. 12. P. 361 – 372.
16. Application of Vinamidinium Salt Chemistry for a Palladium Free Synthesis of Anti-Malarial MMV048: A “Bottom-Up” Approach / J. Paymode, L. Chang, D. Chen // Org. Lett. 2021. Vol. 23. P. 5400–5404.
17. A facile and efficient route to one-pot synthesis of new cyclophanes using vinamidinium salts / N. Golzar, A. Mehranpour, N. Nowrouzi // RSC Adv. 2021. Vol. 11. P. 13666-13673.
18. Visible light-mediated dehydrogenative β -arylsulfonylation of tertiary aliphatic amines with arylsulfonyl chlorides / M. Chen, Z. Huang, Q. Zheng // Org. Biomol. Chem. 2014. Vol. 12. P. 9337-9340.
19. Eosin Y-Sensitized Photocatalytic Reaction of Tertiary Aliphatic Amines with Arenesulfonyl Chlorides under Visible-Light Irradiation / Y. Cai, R. Zhang, D. Sun, S. Xu, Q. Zhou // Synlett. 2017. Vol. 13. P. 1630-1635.
20. Nanosized CdS as a Reusable Photocatalyst: The Study of Different Reaction Pathways between Tertiary Amines and Aryl Sulfonyl Chlorides through Visible-Light-Induced N-Dealkylation and C–H Activation Processes / S. Firoozi, M. Hosseini-Sarvari // J. Org. Chem. 2021. Vol. 86. P. 2117–2134.
21. Iodine-promoted for synthesis of (Z)- β -dithiocarbamate enamine derivatives in water and their antibacterial evaluation / T. Yisong, J. Liang, L. Shaxun, C. XiaoYun, L. Chengli, Z. Xiaotong // Journal of Molecular Structure. 2025. Vol. 1322. P. 140356-140364.
22. I2/TBHP Mediated C–N and C–H Bond Cleavage of Tertiary Amines toward Selective Synthesis of Sulfonamides and β -Arylsulfonyl Enamines: The Solvent Effect on Reaction / L. Junyi, C. Liming, Y. Gaoqing // Org. Lett. 2016. Vol. 18. P. 3194–3197.
23. TBAI-catalyzed selective synthesis of sulfonamides and β -aryl sulfonyl enamines: coupling of arenesulfonyl chlorides and sodium sulfinates with *tert*-amines

24. / H. Jiang, X. Tang, Z. Xu, et al. // *Org. Biomol. Chem.* 2019. Vol. 17. P. 2715–2720.
25. Three-component synthesis of β -sulfonyl enamines and dienamines enabled by silver(i) acetate / Y. Coudelka, T. Tobrman // *RSC Adv.* 2025. Vol. 15. P. 3602–3606.
26. Triflones ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{C}$). Survey of reactivity and synthetic utility / J. Hendrickson, A. Giga, J. Wareing // *J. Am. Chem. Soc.* 1974. Vol. 96. P. 2275–2276.
27. Direct Synthesis of Esters from Alkylarenes and Carboxylic Acids: The C–H Bond Dehydroesterification / J. Zhang, J. Cao, J. Zhou, J. Zhang, Y. Zhao, Z. Zhang, R. Liu // *J. Org. Chem.* 2023. Vol. 88. P. 9087–9093.
28. Silyloxymethanesulfinate as a sulfoxylate equivalent for the modular synthesis of sulfones and sulfonyl derivatives / D. Kim, H. Um, H. Park, S. Kim, J. Choi and C. Lee // *Chem. Sci.* 2020. Vol. 11. P. 13071–13078.
29. Photoredox-Catalyzed Functionalization of Alkenes with Thiourea Dioxide: Construction of Alkyl Sulfones or Sulfonamides / Y. Li, J. Liu, F. He, J. Wu // *Chinese Journal of Chemistry.* 2020. Vol. 38. P. 361–366.
30. Synthesis of volatile fluorescent 7-methylquanine derivatives via reaction with 2-substituted fluorinated malondialdehydes / G. Sabbioni, S. Tannenbaum, D. Shuker // *J. Org. Chem.* 1986. Vol. 51. P. 3244–3246.
31. A One Pot Synthesis of β -Cyanoenamines / L. Rene, J. Poncet, G. Auzou // *Synthesis.* 1986. Vol. 5. P. 419–420.
32. SUBSTITUTED BICYCLIC COMPOUNDS AS mPGES-1 INHIBITORS: пат. 060122 Китай: МПК C07D401/12. № а 2014 167444 ; заявл. 25.03.2014 ; опубл. 16.10.2014, параграф 0142.
33. Preparation of 5-sulfonylpyrimidines from β -keto, β -cyano-, and β -ethoxycarbonyl- β -sulfonylenamines / M. Takahashi, T. Mamiya, M. Wakao // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* 1986. Vol. 23. P. 77–80.
34. Bifunctional Reagents for Bioorganic Syntheses. Bis-Enamines. Cross-Linking by Amine Exchange Reactions / R. Hosmane, C. Bertha // *Synthetic Communications.* 1990. Vol. 20. P. 2921–2935.

35. CF₃S(O)_n-containing enamines as precursors for the synthesis of pyrimidine-4(3*H*)-ones / L. Sokolenko, Y. Yagupolskii, L. Kumanetska, et al. // Tetrahedron Letters. 2017. Vol. 58. P. 1308-1311.
36. Rate constants for the decarboxylation of the t-butoxycarbonyl radical and concurring radical terminations directly obtained by kinetic ESR / D. Rügge, H. Fischer // Int. J. of Chem. Kin. 1986. Vol. 18. P. 145-158.
37. Elucidation of the Vicarious Nucleophilic Substitution of Hydrogen Mechanism via Studies of Competition between Substitution of Hydrogen, Deuterium, and Fluorine / M. Mąkosza, T. Lemek, A. Kwast, F. Terrier // J. Org. Chem. 2002, 67, 2, 394–400.

ДОДАТКИ

Додаток А



Метадані

Назва організації
National University "Chernihiv Collegium"
Заголовок
Оптимізація методів синтезу вінілпохідних алкілсульфонів
Автор
Науковий керівник / Експерт
Ярослав Ігорович ПоплавськийВ. О. Янченко
підрозділ
National University "Chernihiv Collegium"

Обсяг знайдених подібностей

Коефіцієнт подібності визначає, який відсоток тексту по відношенню до загального обсягу тексту було знайдено в різних джерелах. Зверніть увагу, що високі значення коефіцієнта не автоматично означають плагіат. Звіт має аналізувати компетентна / уповноважена особа.

0.81% 0.81% КП 1 25 Довжина фрази для коефіцієнта подібності 2	0.00% 0.00% КП 2 8251 Кількість слів	0.15% 0.15% КЦ 61772 Кількість символів
---	---	--