

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Сергій Вікторович Рябухін

Протокол № ____ засідання кафедри

від “ ____ ” червня 2023 р.

**СИНТЕЗ N-ПОХІДНИХ 1-(2-ПРОПЕН-1-ІЛ)ЦИКЛОГЕКСАНАМІНІВ
РЕАКЦІЄЮ ПЕТАСИСА**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра

студента спеціальності 102 Хімія

ОП «Хімія (високі технології)»

Коблянського Андрія Олександровича

Науковий керівник

професор кафедри супрамолекулярної хімії

д.х.н. Рябухін Сергій Вікторович

Оцінка захисту роботи

Київ – 2023 р.

АНОТАЦІЯ

Коблянський А.О. Синтез N-похідних 1-(2-пропен-1-іл)циклогексанамінів реакцією Петасиса. – Випускна кваліфікаційна робота бакалавра за спеціальністю 102 Хімія ОП «Хімія (високі технології)».

У роботі проведено синтез N-похідних 1-(2-пропен-1-іл)циклогексанамінів реакцією Петасиса. Наведені синтез і характеристика цільових сполук, обґрунтовано вибір реакції для прикладної цілі синтезу, запропоновано спільний для всіх амінів механізм проходження реакції, виміряно і порівняно з літературою виходи отриманих сполук, проаналізовано причини деяких невдач. Отримані результати будуть використані для подальшого розширення спектру субстратів, що можуть бути введені у реакцію Петасиса з цією карбонільною та бороновою компонентою.

Ключові слова: Мультикомпонентна реакція; реакція Петасиса; алілування імінів; гомоаліламіни; боронатний комплекс імінієвого катіону.

ANNOTATION

Koblianskyi A.O. Synthesis of N-derivatives of 1-(2-propen-1-yl) cyclohexanamines by the Petasis reaction .

The work carried out synthesis of N-derivatives of 1-(2-propen-1-yl)cyclohexanamines by the Petasis reaction. Synthesis and characterization of the target compounds are presented and the reaction of choice was justified for the applied purpose of synthesis. Reaction mechanism common to all amines was proposed by author. Yields of the obtained compounds are measured and compared with the literature, the reasons for some failures are analyzed. The obtained results will be used to further expansion of substrates range that can be introduced into the Petasis reaction with this carbonyl and boronate component.

Keywords: Multicomponent reaction; Petasis reaction; allylation of imines; homoallylamines; boronate complex of iminium cation.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Способи синтезу N-похідних гомоалліламінів.....	7
1.1.1 Синтез N-похідних гомоалліламінів за Tussa, Lebreton, Mosset (1997)	7
1.1.2 Синтез N-похідних гомоалліламінів за Kurosaki та ін., (2012).....	8
1.1.3 Синтез N-похідних гомоалліламінів за Grote & Jarvo, (2009)	9
1.1.4 Синтез гомоалліламінів з аддуктів аллілборану (2018).....	10
1.2. Реакція Петасиса.....	10
1.2.1 Синтез гомоалліламінів з аддуктів аллілборану (2018).....	10
1.2.2 Масштабований синтез біологічно цікавих спіроциклічних піролідинів, Мельников К. П., Артеменко А. Н., Іваненко Б. О., Соколенко Ю. М., Носик П. С., Остапчук Є. Н., Григоренко О. О., Волочнюк Д. М., Рябухін С. В. (2019).....	12
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	14
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	19
ВИСНОВКИ.....	23
ПОДЯКИ.....	24
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	26
ДОДАТКИ	28

ВСТУП

Актуальність теми.

Розвиток медичної хімії, фармацевтичної індустрії та процес drug discovery утворює багато прикладних задач синтезу хімічних зондів та будівельних блоків. Один із найефективніших циклів пошуку ліків — високоефективний скринінг потребує створення цілих бібліотек будівельних блоків (ББ), що можуть налічувати й сотні тисяч одиниць ББ [5]. Віднайдення нових та оптимізація відомих синтетичних шляхів отримання малих молекул та молекул середнього розміру що можуть проявляти біологічну активність або брати участь в синтезі таких, є важливою задачею для сучасної синтетичної органічної хімії.

До таких молекул належать й N-похідні гомоалліламінів, які можуть проявляти протигрибкову активність [8]. Окрім цього, гомоалліламінівий фрагмент або присутній, або був використаний в синтезі таких природних сполук з біологічною активністю: аза-епотилонів A-D[2], лейконіцинів A та B [7], а також в синтетичному антидепресанті FR235222 [10]. Гомоалліламіни відкривають шлях до утворення аза-спіроциклічних систем [1], можуть бути перетворені на бета-амінокислоти, бета-діаміни, гомо- α -пропіламіни, дельта й гама-аміноспирти і т.д. Це все робить N-похідні гомоалліламінів і зокрема, N-похідні 1-(2-пропен-1-іл)циклогексанаміна перспективними ББ та скринінговими сполуками.

Існує цілий арсенал реакцій, що дозволяють одно- чи двостадійно синтезувати N-похідні 1-(2-пропен-1-іл)циклогексанаміна з комерційно доступних реагентів, більшість із них є реакціями іміну з аллілорганометалічними сполуками [6, 9]. Реакція Петасиса — одна з

них. Завдяки суттєвому одностадійному підвищенню складності молекули, легкості постановки та виділення реакція отримала значний інтерес науковців.

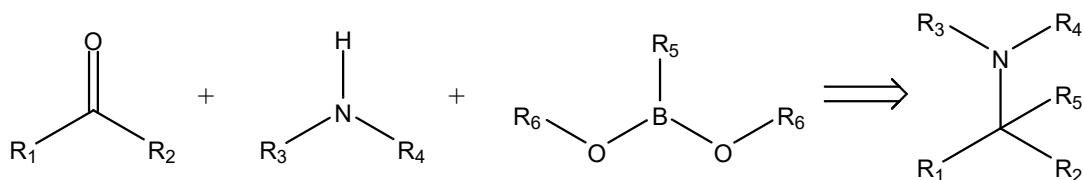


Рис. 1: Загальна схема реакції Петасиса

Науковою групою під керівництвом Мельникова К.П. було використано реакцію Петасиса в загальній методиці синтезу спіропірролідинів[1]. У ході цієї роботи було достатньо добре вивчено карбонільну компоненту, зокрема, введено 4-7 членні аліциклічні кетони та різноманітні 4-6 членні гетероциклічні кетони. В якості амінного компонента реакції використовувався аміак, але введення інших амінів саме реакцією Петасиса не було досліджено.

В основу дослідження нинішньої роботи лягла прикладна задача синтезу N-похідних 1-(2-пропен-1-іл)циклогексанамінів реакцією Петасиса з комерційно доступних циклогексанону, пінаколового естеру аллілборонової кислоти та амінів. Зважаючи на це відкрите поле для досліджень *scope and limitations*-типу, було прийнято рішення перевірити, з якими виходами вищеперераховані реагенти вступають у реакцію Петасиса, довести наявність продукту, і в разі успішного синтезу неохарактеризованої сполуки, охарактеризувати. Не менш важливою задачею стало також обґрунтування важливості використання саме реакції Петасиса для цих прикладних цілей.

Мета дослідження. Синтез обраного набору N-похідних 1-(2-пропен-1-іл)циклогексанамінів реакцією Петасиса та характеристика неописаних раніше отриманих сполук.

Об'єкт дослідження. Scope and limitations застосування амінного компонента в реакції Петасиса.

Предмет наукового дослідження. Введення обраного ряду амінів у реакцію Петасиса з використанням в якості боронового компонента пінаколового естеру аллілборонової кислоти.

Методи дослідження. При написанні кваліфікаційної роботи та підготовці доповіді захисту цієї роботи було використано такі теоретичні методи дослідження, як гіпотеза (та її перевірка), класифікація (за типом аллілуєчих реагентів); а також практичні методи, як хімічний експеримент (реакція), спостереження; сполуки, що включені до цієї роботи були досліджені фізичними методами дослідження: методом ЯМР на ядрах ^1H і ^{13}C , а також методами LCMS, GCMS.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше було охарактеризовано методом ЯМР на ядрах ^1H і ^{13}C 1-аліл-N-(4-метоксибензил)циклогексан-1-амін, отримано практичне розуміння можливостей введення первинних та вторинних амінів, серед них і похідних гідразину в реакції Петасиса за участю пінаколового естеру аллілборонової кислоти. Матеріал, що послуговував основою кваліфікаційної роботи бакалавра буде використано для підготовки публікації в майбутньому.

Особистий внесок здобувача. Студентом було опрацьовано та систематизовано значний обсяг літературних даних, поставлено та проведено експериментальну частину, що включала в себе синтез N-похідних 1-(2-пропен-1-іл)циклогексанамінів реакцією Петасиса, проаналізовано спектри ЯМР на ядрах ^1H і ^{13}C , підібрано та проведено колонкову хроматографію деяких сполук.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Розділ огляду літератури в цій роботі включатиме два основні підрозділи: огляд способів синтезу N-похідних гомоалліламінів і зокрема, 1-(алліл)циклогексанамінів з використанням попередньо згенерованого іміну з карбонільного похідного та аміну або ж генерацією його *in situ* з подальшою нуклеофільною атакою аллілуєчого реагенту на електрофільний центр іміну; а також розділ, присвячений історії, можливостям, особливостям реакції Петасиса, її прикладному застосуванню в різних умовах.

1.1 Способи синтезу N- похідних гомоалліламінів

Зважаючи на значний інтерес до похідних гомоалліламінів, існувала необхідність знаходження методів їх отримання. Переважна більшість препаративних методів отримання цих сполук засновуються на реакції іміну з металорганічними сполуками; до того ж, як імін так і металорганічна сполука може бути як прегенерована, так і генеруватися *in situ* [6, 9, 13, 16]. До таких металорганічних сполук можуть належати: продукт реакції аллілброміду з індієм, або ж цинку, олова, вісмуту, алюмінію з каталітичною кількістю індію [11], алліл трибутил станнан [9], реактиви Гриньяра, як алліл магній галогенід (хлорид, бромід) [4, 14], алліл триметилсилан, генерований *in situ* [3], триаллілборати, а саме триаллілборан та його аддукт з вторинним аміном [15], пінаколовий естер аллілборонової кислоти [13]. Для того, щоб чіткіше окреслити можливі альтернативні шляхи синтезу цільових продуктів, деякі способи будуть розглянуті в наступних підрозділах.

1.1.1 Синтез N-похідних гомоалліламінів за Tussa, Lebreton, Mosset (1997) [11]

У цій статті вченими було досліджена реакція аллілування імінів у присутності катіонів індію та кислоти. Авторами статті в якості реагентів використовувалися іміни, оцтова кислота для генерації

імінових солей, аллілбромід, індій хлорид (III) або цинк, олово, вісмут, алюміній у присутності каталітичної кількості хлориду індію (III).

Для загальної реакції утворення N-похідних гомоалліламінів було знайдено ймовірний механізм проходження: нуклеофільне приєднання сесквігаліду індію $\text{AlI}_3\text{In}_2\text{Hal}_3$ (утворюється при додаванні хлориду індію до аллілброміду) до імінієвої солі з оцтовою кислотою. Додавання оцтової кислоти є бажаним, так як імінієва сіль є суттєво кращим електрофілом і є суттєво більш стабільною в розчині, ніж імін.

До недоліків цього синтетичного шляху можна віднести дороговизну Індію, необхідність працювати з аллілбромідом, а також не можна оминати ключову проблему цього підходу: необхідність мати очищений пре-генерований імін.

Загалом такий підхід давав виходи чистого продукту від посередніх до хороших (49-88%), що є досить непогано для реакцій утворення C-C зв'язку.

1.1.2 Синтез N-похідних гомоалліламінів за Kurosaki та ін., (2012) [3]

Колектив авторів пропонує для покращення електрофільної здатності імінового інтермедіату використовувати замість звичайного первинного аміну вторинний N-метоксиамін, що даватиме N-метоксиіміновий катіон в якості ключового інтермедіату. Цей інтермедіат реагує з алліл трибутил станнаном в присутності каталітичної кількості трифлату скандію з отриманням N-метокси N-похідних гомоалліламінів, які за потреби можна деметоксильовати цинком в оцтовій кислоті. Вищенаведений підхід дає можливість отримувати N-похідні гомоалліламінів (щоправда, вихідний амін має бути первинним) з широким розкидом виходів та енантіомерного надлишку в суміші. Було також показано, що в таких умовах можливе

утворення побічного продукту — гомоаллільного спирту, який у разі збільшення стеричних утруднень стає основним.

Переваги методу полягають у вирішенні проблеми реакційноздатності імінів нестандартним методом без застосування жорстких органометалічних реагентів, всього лиш трохи поскладнюючи синтетичний воркап. Це призводить до хороших виходів на всіх стадіях.

До ключових негативних аспектів цього способу синтезу гомоалліламінів належить необхідність прегенерації іміну, а використання N-метоксиаміну для генерації іміну накладає обмеження використанням винятково первинних амінів для цієї послідовності перетворень, додає синтетичних стадій. Також існує необхідність працювати зі сполуками олова, в якості кислот Льюїса використовувати недешевий трифлат скандію (III).

1.1.3 Синтез N-похідних гомоалліламінів за Grote & Jarvo, (2009) [16]

Стаття цікава можливістю каталізу $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ обох стадій двостадійного процесу: генерації аллілтриметилсилану з алліл трифторацетату та наступного аллілування іміну. Показано, що відсутність ацетату паладію(II) на будь-якій зі стадій призводить до відсутності продукту.

Експериментально було показано, що електрон-збагачені альдіміни та кетіміни реагують повільніше, так як є менш електрофільними, і для них конкуруюча реакція Сакурай призводить до суттєвої кількості домішки [17]. Проведені порівняльні дослідження швидкості проходження цільової реакції з реакцією Сакурай, яка призводить до утворення гомоаллільного спирту.

Переваги методу полягають у імплементації ідеї one-pot перетворень для генерації гомоалліламінів. Можна відзначити хороші виходи цього процесу.

Недоліки ж для застосування в прикладній задачі синтезу N-похідних 1-(2-пропен-1-іл)циклогексанамінів досить значні: це як і використання ацетату паладію, що є не тільки дорогим, а й дефіцитним каталізатором; використання альдімінів які є суттєво більш реакційноздатними, що уможлиблює проблему невідтворюваності результатів, враховуючи запропонований каталітичний механізм процесів; робота з прегенерованими імінами, про що йдеться у самій статті.

1.1.4 Синтез гомоалліламінів з аддуктів аллілборану (2018) [15]

Вченими з країни-агресорки зроблено успішну спробу в якості аллілюючих реагентів використати аддукти триаллілборану з амінами, винайдено та оптимізовано методику синтезу цих аддуктів. З виходом 96% отримано гідрохлорид 1-аллілциклогексанаміну.

З політичних мотивів я не перераховуватиму переваги цього методу, тим паче, враховуючи слабку дослідженість теми переваги лишаються не до кінця з'ясованими досі.

До недоліків цього методу належить складність генерації триаллілборамінового аддукту, необхідність роботи з прегенерованим іміном.

1.2 Реакція Петасиса

Цього року настане тридцятиріччя реакції Петасиса (також іменована, як борон-варіант реакції Манніха). Загалом, реагенти, що вступають у взаємодію в даній реакції це:

- 1) карбонільна енолізована або ж активована сполука;
- 2) первинний або вторинний амін або аміак;

3) похідні боронових кислот.

Було б доречним зазначити тут можливий механізм реакції, але так як він був вигаданий власноруч здобувачем ОР “Бакалавр” а не знайдений в літературі, механізм цієї реакції буде розглянутий в розділі обговорення результатів.

Реакція Петасиса має багато переваг, і ось деякі з них [13]:

- Висока стереоселективність (продукти з анти-діастереоселективністю, яку можна передбачити);
- Стійкі та м'які реакційні умови (зазвичай інертні до дії кисню атмосфери та води);
- Легкий доступ до широкого кола субстратів;
- Мінімальна потреба в захисних групах;
- Відсутність потреби в каталізаторах (за винятком каталізованих реакцій, переважно це стосується потреби хіральних каталізаторів);
- Швидке отримання структурного різномайття, включно з природними сполуками або подібними до них та цікавими з біологічної точки зору молекулами.

До недоліків можна віднести наступне [13]:

- В реакцію вступають лише активовані карбонільні сполуки, або карбоніли що утворюють комплекси з обраними бороновими сполуками;
- Для отримання кращих виходів необхідно, щоб органозамісник біля боронової сполуки був електронозбагаченим.

Найбільшого інтересу для цієї роботи заслуговує варіант реакції Петасиса з використанням похідних аллілборонової кислоти, тобто аллілуєчих боронових реагентів, саме тому було прийнято рішення в цій частині розглянути всього дві цікаві статті:

1.2.1 Петасис-типу реакції гем-дифторалілювання за сприяння сусідньої гідроксильної групи в амінах, Yang та ін., (2018) [12]

Для 1,2 аміноспиртів було показано утворення боронового комплексу зі спиртовою групою й безпосереднє діастереселективне аллілювання похідними гем-дифтораллілборонової кислоти атома карбону іміну з виходами до 98% та dr понад 99:1, що проливає світло на хіральні способи використання комплексів похідних боронових кислот з іміном.

1.2.2 Масштабований синтез біологічно цікавих спіроциклічних піролідинів, Мельников К. П., Артеменко А. Н., Іваненко Б. О., Соколенко Ю. М., Носик П. С., Остапчук Є. Н., Григоренко О. О., Волочнюк Д. М., Рябухін С. В. (2019) [1]

Ключова проблематика статті не зосереджується на реакції Петасиса, проте у ній запропоновано використання цієї реакції на противагу іншим методам синтезу. Навіть самими авторами статті було зазначено, що такий підхід є новим.

У ході цієї роботи було достатньо добре вивчено карбонільну компоненту, зокрема, введено 4-7 членні аліциклічні кетони та різноманітні 4-6 членні гетероциклічні кетони. В якості амінного компонента реакції використовувався аміак, але введення інших амінів саме реакцією Петасиса не було досліджено.

Підсумовуючи вищенаписане, у літературі досить мало уваги приділено аллілюванню кетімінів, утворених з первинних та вторинних амінів з використанням похідних аллілборонової кислоти, навіть

здавалося б, на дешевому й простому колі субстратів, на противагу добре описаному різноманіттю використання інших алілуєчих органометалічних реагентів. Є сполуки, які можна отримати реакцією Петасиса one-pot, але з певних причин вони ще невідомі в літературі.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Синтез N-похідних 1-(2-пропен-1-іл)циклогексанамінів проведено з комерційно доступних реагентів: циклогексанон 99% та ацетгідразид, 90%, постачальник ABCR GmbH, пінаколовий естер аллілборонової кислоти 99%, постачальник Zhuozhou Wenxi Import and Export Co., Ltd, метиламіну 40% розчин в метанолі, постачальник Sigma-Aldrich Co. LLC, пірролідин 98%, Hangzhou Benoy Chemical Co., Ltd, ізопропіламін та третбутиламін 99% постачальник Shanghai Longyu Biotech Co.,Ltd, циклопропіламін 98% Shanghai Time Chemicals CO., Ltd, бензиламін, параметоксibenзиламін, 2,4 диметоксibenзиламін 99% Henan Tianfu Chemical Co.,Ltd.

У цій частині роботи кожному аміну присвоєно номер, його наведено на рисунку, він відповідатиме номеру реакційної суміші та номеру продукту.

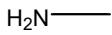
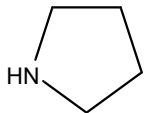
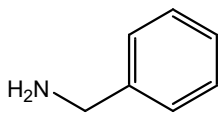
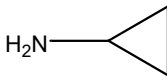
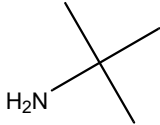
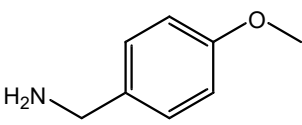
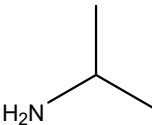
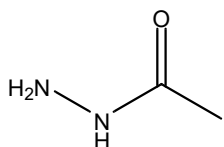
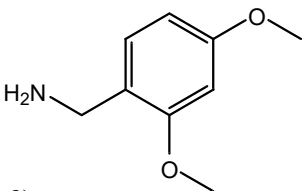
 1) 2,5 екв	 4) 1.1 екв	 7) 1 екв
 2) 1.1 екв	 5) 1 екв	 8) 1 екв
 3) 1.1 екв	 6) 1 екв	 9) 1 екв

Рис. 2: Вихідні аміни

Загальна синтетична процедура: Реакції цієї стадії проводилися в закритій тарі (баночки на 30 мл). До розчину циклогексанону (10,19

ммоль, 1 екв.) в метанолі (на 10 ммоль 10 мл розчинника) при кімнатній температурі додавався амін(1...2,5 екв.).

Суміш вимішувалася 10 хв, далі додавався пінаколовий естер аллілборонової кислоти (1,05 екв.) Контроль реакції здійснювався методом ЯМР.

Виділення: упарювався метанол досуха.

Аналіз вмісту реакційної суміші фізичними методами:

По проходженню двох годин після додавання пінаколового естеру аллілборонової кислоти з суміші виділялася аліквота, яка була аналізована методом ЯМР ^1H , при наявності продукту та задовільній конверсії отримана речовина виділялася.

Ключовою складністю аналізу спектру ЯМР була наявність інтенсивного сигналу від продукту часткового гідролізу пінаколового естеру, а також від пінаколового естеру та пінаколового спирту. Непоганою тактикою аналізу спектрів ЯМР виявилось порівняння хімсусів протонів біля подвійного зв'язку аллільного замісника продукту (у разі, якщо він був описаним) з відповідними протонами у пінаколовому естері аллілборонової кислоти. У разі неоднозначності результатів методу ЯМР з аліквоти відбирався зразок, що аналізувався методом LCMS та/або GCMS.

ПМР-спектр реакційної суміші 5 однозначно засвідчив відсутність продукту; реакційні суміші 2, 3, 8, 9 потребували додаткового аналізу; ПМР-спектр реакційної суміші 4 показав утворення 1-алліл-циклогексан-1-олу (продукт 4'), решта спектрів ПМР показали як наявність продукту, так і достатню конверсію: сигналів вихідних реагентів виявлено не було.

Аналіз методом LCMS реакційної суміші 8 показав наявність молекулярного йону (CLQ359720, Додаток Н). Для зразків з аліквот реакційних сумішей 2, 3, 9 знадобився аналіз методом GCMS.

Була висунута гіпотеза, що для продуктів 2 і 3 без ароматичних фрагментів під дією електронного удару фрагментація молекули відбувається наступним чином: утворений катіон-радикал молекули розпадається на алільний радикал й катіонний залишок, заряд якого делокалізовано між третинним атомом карбону та атомом Нітрогену.

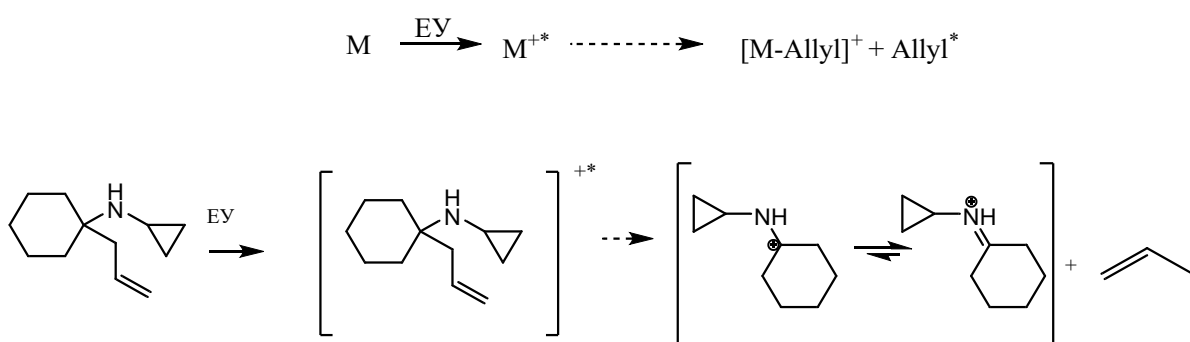


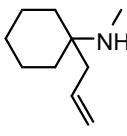
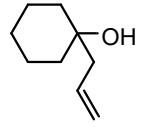
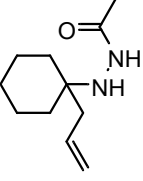
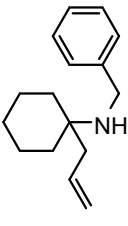
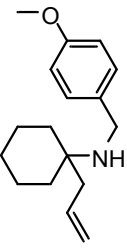
Рис. 3: Гіпотеза фрагментації при методі іонізації електронним ударом на загальному прикладі та на прикладі продукту 2

У такому разі неможливо було б оцінити, чи був проалілований імін, але принаймні можна було б зрозуміти, чи імін взагалі утворюється.

Аналіз методом GCMS реакційної суміші 2 показав наявність фрагменту $[M\text{-Allyl}]^+$, що може належати продукту, у слідових кількостях (CLQ359725, Peak Number: 5 at 6.276 min Area: 113520 Area % 0.89, Додатки J,1 і J,2).

Аналіз методом GCMS реакційної суміші 3 та 9 не показав наявності молекулярних фрагментів, що могли б належати продукту (CLQ359724 продукт 3, Додаток I, CLQ359726 продукт 9, Додаток К).

Таким чином, було отримано наступні сполуки:

 <p>1-алліл-N-метилциклогексан-1-амін</p> <p>1)</p>	 <p>1-аллілциклогексан-1-ол</p> <p>4')</p>	 <p>N'-(1-аллілциклогексил)ацетгїдразид</p> <p>6)</p>	 <p>1-алліл-N-бензилциклогексан-1-амін</p> <p>7)</p>	 <p>1-алліл-N-(4-метоксибензил)циклогексан-1-амін</p> <p>8)</p>
--	---	--	--	--

Таблиця. 1: Отримані реакцією Петасиса сполуки

Для характеристики необхідно було отримати сполуки у чистому вигляді. Для цього було прийнято рішення продукти 4'(1-алліл-циклогексан-1-олу), 6 і 7 очистити методом колонкової хроматографії. Для продукту 4' була підбрана система у системі гексан:етилацетат:триетиламін 1:1:0,04, для продукту 6 гексан:етилацетат:триетиламін 4:1:0,04, для продукту 7 гексан:етилацетат:триетиламін 6:1:0,04.

У цих системах було проведено очистку методом колонкової хроматографії, і результати були такими: продукт 4' було отримано в кількості 300 мг, який охарактеризовано методом ЯМР на ядрах ^1H (Додаток С); продукт 7 було отримано в кількості 990 мг, охарактеризовано методом ЯМР на ядрах ^1H і ^{13}C (Додатки F і G); продукт 6 після двох послідовних хроматографічних очисток не було отримано в достатній чистоті та масі для характеристики.

Очистка сполук 1 та 8 здійснювалася переведенням їх в сольову форму, а саме в моногідрохлорид з подальшим відмиванням домішок несольової природи. Для цього використовувалася ще одна синтетична стадія. Переваги цього методу зазначалися у статтях, які були опрацьовані під час літературного пошуку [1, 15]

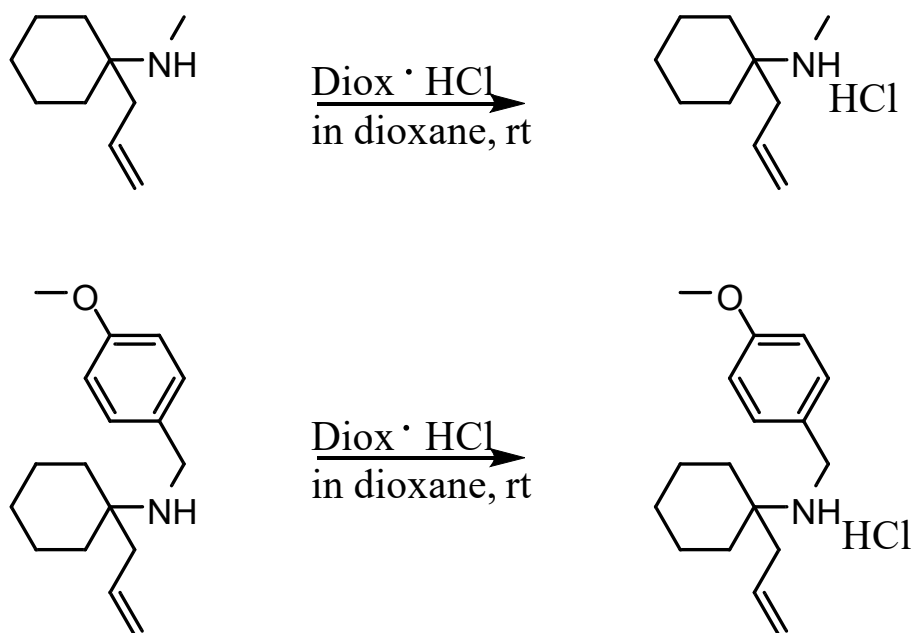


Рис. 4: Стадія переведення амінів в моногідрохлориди

Отримані продукти були очищені від домішок (затирання від домішок проводилося спершу в гексані, потім в діетиловому ефірі) й отримані у такій масі: гідрохлорид продукту 1: 796 мг, охарактеризовано методом ЯМР на ядрах ^1H і ^{13}C , (Додатки С, D) гідрохлорид продукту 8: 1870 мг, охарактеризовано методом ЯМР на ядрах ^1H і ^{13}C , (Додатки А, В).

Таким чином, отримано 5 продукти, 4 з яких є цільовими продуктами, 3 з яких вдалося ізолювати в достатній кількості для характеристикації.

1*HCl)	4)	6)	7)	8*HCl)
1-алліл-N-метилциклогексан-1-амін	1-аллілциклогексан-1-ол	N-(1-аллілциклогексил)ацетгїдразид	1-алліл-N-бензилциклогексан-1-амін	1-алліл-N-(4-метоксибензил)циклогексан-1-амін
796 мг	300 мг	—	990 мг	1870 мг
41%	21%	—	42%	60%

Таблиця 2: Отримані речовини, їх назви, маси та пороховані виходи.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Отримання продуктів обов'язково варто пояснити за допомогою хоча б одного механізму утворення цільових речовин. У разі виявлення якихось логічних невідповідностей можна буде судити про можливість зміни умов, що може призвести до покращення виходів.

Пропонований мною загальний механізм реакції Петасиса такий: спершу генерується імін з енолізованої або іншим чином інакше активованої карбонільної сполуки та 1' або 2' аміну або аміаку (Рис. 5);

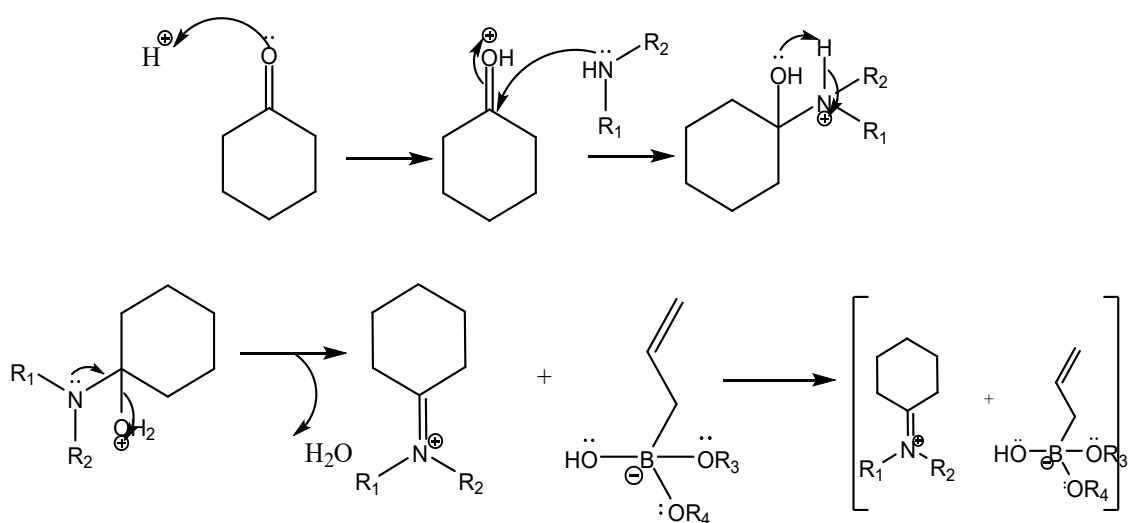


Рис. 5 Формування комплексу імінієвого катіону

За наявності зайвої води в реакційній суміші пінаколовий естер може гідролізувати (Рис. 6).

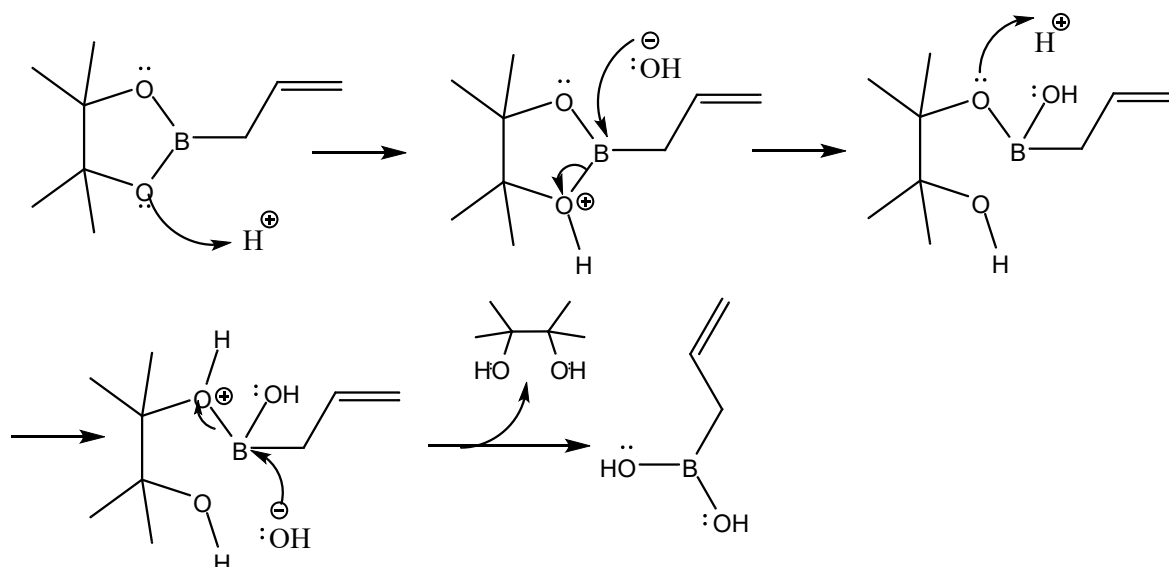


Рис. 6: Один із можливих механізмів гідролізу пінаколового естеру до боронової кислоти за обов'язкової наявності води, що відбувається як побічний процес

Імін реагує з бороною сполукою, утворюючи інтермедіат-комплекс (Рис. 5, 7).

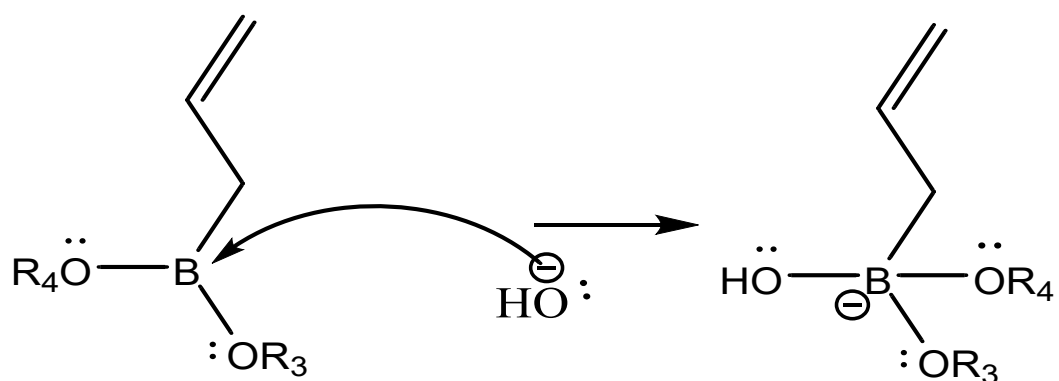


Рис. 7: Ймовірний механізм утримування гідроксильних залишків води боронатами, що відіграє ключову роль для утворення комплексів з імінівими катіонами.

$R_3R_4 = -H, -H; -O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-OH, -H; -O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O-$

Наступною теоретичною стадією відбувається нуклеофільне приєднання органічного замісника до C=N зв'язку імінієвого катіону (Рис. 8).

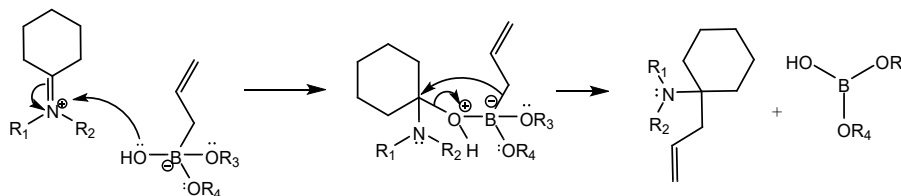


Рис. 8: Механізм алілування всередині утвореного комплексу

R3R4 = -H, -H; -O-C(CH3)2-C(CH3)2-OH, -H; -O-C(CH3)2-C(CH3)2-O-

Згідно з цим механізмом, для проходження реакції необхідно стабілізувати протони, саме тому вибір в якості розчинника метанол, що є полярним протонним розчинником є більш ніж обґрунтованим.

Оцінимо отримані виходи. У порівнянні зі статтею Мельникова К. П. Та ін., [1] відносно перетворень сполуки 2с (циклогексанон) у 4с (що є еквівалентною сполуці 7 з цієї роботи), де вихід за двома стадіями перевищив 90%, вихід у 42% сполуки 7 є суттєво гіршим; проте за такими параметрами, як легкість синтетичної обробки та час проходження реакції все ж виграє спосіб отримання сполуки 7 що використовує реакцію Петасиса.

Не є коректним порівнювати виходи аліциклічних продуктів N-заміщених амінів у формі гідрохлориду з цієї статті (1, 8) з виходами гідрохлоридного продукту реакції Петасиса, що отриманий з гетероаліциклічних карбонільних сполук та аміаку (16 р, r) [1]. З іншого боку, отримані за результатами цієї роботи виходи можуть свідчити про принаймні порівнювані результати (41 і 60% проти 39–49%).

Варто сказати кілька слів про неотримані сполуки. Можна виділити цілу групу аліфатичних первинних амінів, які не показали при введенні в реакцію Петасиса які-небудь позитивні результати: ізопропіламін, циклопропіламін, трет-бутиламін. Попри проведення реакції в закритій тарі, значної кількості продукту зафіксовано не було. Досить цікаво буде продовжити дослідження і використати проміжні за довжиною та з н-аліфатичним ланцюгом аміни (етиламін, н-пропіламін) між метиламіном та цими амінами (2, 3, 5).

Неотримання продукту 4 наштовхує нас на ідею перевірити інші вторинні аміни для розширення субстратного ряду в подальших роботах. Заслугове доопрацювання методу виділення та очищення продукт на ацетгідразиновому субстраті.

Також неотримання продукту 9 разом з отриманням продукту 8 з найвищим серед усіх виходом є цікавим проміжним результатом і стверджує необхідність подальшого дослідження похідних бензиламіну при введенні в реакцію Петасиса в цих умовах.

ВИСНОВКИ

Основною задачею цієї роботи була спроба синтезу N-похідних 1-(2-пропен-1-іл)циклогексанамінів реакцією Петасиса, яка й була виконана. З огляду на *scope and limitations* характер роботи, увесь отриманий результат є корисним. Побічною задачею було ретельне дослідження літератури для знайдення найкращої послідовності хімічних перетворень для досягнення мети; для перетворень, що використовувалися у цій роботі однозначно найбільш доцільною є реакція Петасиса.

Здійснено спробу синтезу дев'яти N-похідних 1-(2-пропен-1-іл)циклогексанамінів реакцією Петасиса, із них три успішно було синтезовано та очищено від домішок, і ще один продукт був синтезований, проте не ізольований.

Досі не описаний 1-аліл-N-(4-метоксибензил)циклогексан-1-амін було охарактеризовано методом ЯМР на ядрах ^1H і ^{13}C .

Після ретельної перевірки та доопрацювання результати роботи будуть опубліковані у спеціалізованих періодичних хімічних виданнях.

ПОДЯКИ

Висловлюю безмежну вдячність Силам безпеки й оборони України за можливість спокійно займатися науковою діяльністю, навчатися й пізнавати нове. Слава ЗСУ і слава Україні!

Також висловлюю вдячність моєму науковому керівнику Рябухіну Сергію Вікторовичу, а також членам наукової групи під керівництвом Мельникова Костянтина Петровича і власне самому Костянтину Петровичу за допомогу при написанні моєї кваліфікаційної роботи.

ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА

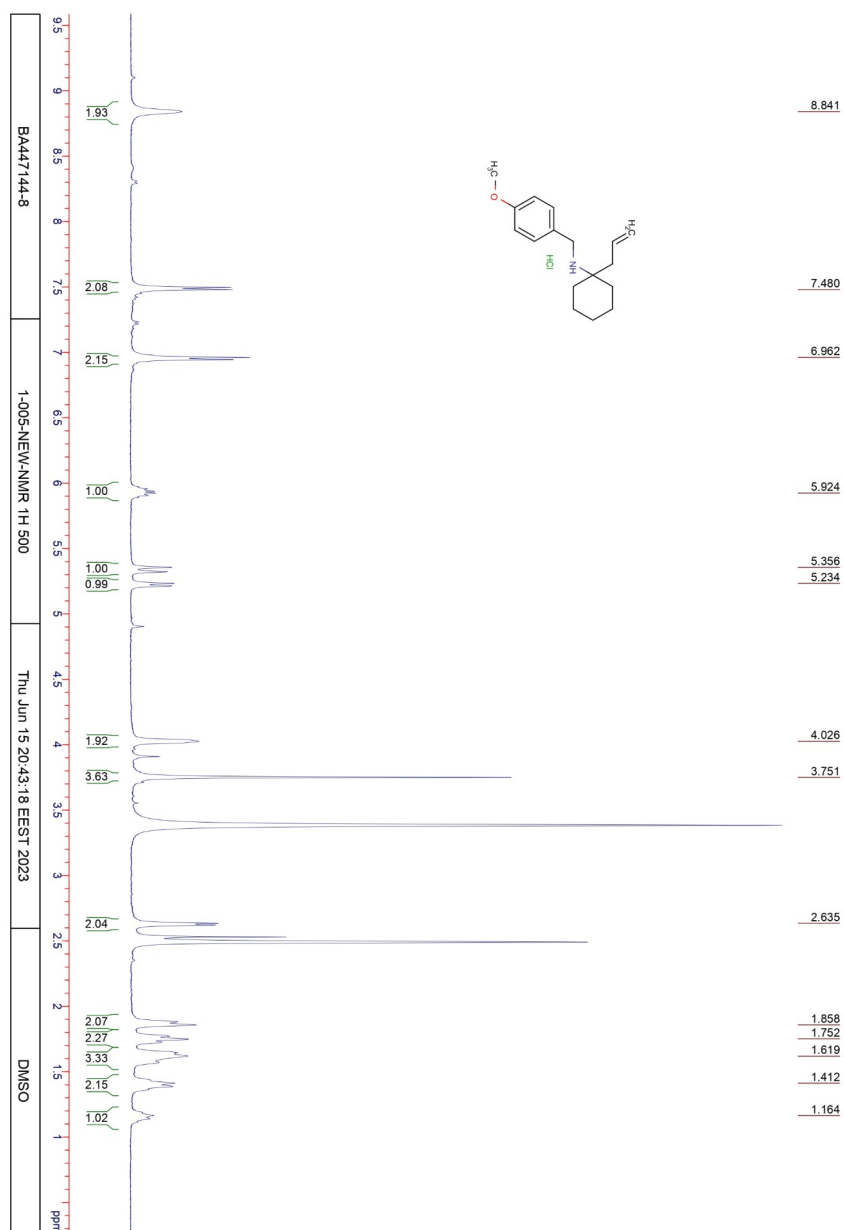
1. Melnykov, K. P., Artemenko, A. N., Ivanenko, B. O., Sokolenko, Y. M., Nosik, P. S., Ostapchuk, E. N., Grygorenko, O. O., Volochnyuk, D. M., & Ryabukhin, S. V. (2019). Scalable synthesis of biologically relevant spirocyclic pyrrolidines. *ACS Omega*, 4(4), 7498–7515. URL: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00896>
2. Borzilleri R. M., Et Al. E. A. ChemInform abstract: a novel application of a Pd(0)-catalyzed nucleophilic substitution reaction to the regio- and stereoselective synthesis of lactam analogues of the epothilone natural products. *ChemInform*. 2001. Vol. 32, no. 1. P. no. URL: <https://doi.org/10.1002/chin.200101239>
3. Concise Synthesis of α -Trisubstituted Amines from Ketones Using N-Methoxyamines / Y. Kurosaki та ін. *Organic letters*. 2012. T. 14, № 8. C. 2098–2101. URL: <https://doi.org/10.1021/ol300622r>
4. Ellman J. A., Owens T. D., Tang T. P. N-tert-Butanesulfinyl imines: versatile intermediates for the asymmetric synthesis of amines. *Accounts of chemical research*. 2002. Vol. 35, no. 11. P. 984–995. URL: <https://doi.org/10.1021/ar020066u>
5. Gerry C. J., Schreiber S. L. Chemical probes and drug leads from advances in synthetic planning and methodology. *Nature reviews drug discovery*. 2018. Vol. 17, no. 5. P. 333–352. URL: <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.53>
6. Lachance H., Hall D. G. ChemInform abstract: allylboration of carbonyl compounds. *ChemInform*. 2010. Vol. 41, no. 2. URL: <https://doi.org/10.1002/chin.201002243>
7. Sirasani G., Andrade R. B. Total synthesis of (–)-leuconicine A and B. *Organic letters*. 2011. Vol. 13, no. 17. P. 4736–4737. URL: <https://doi.org/10.1021/ol202056w>
8. Structure–activity relationship study of homoallylamines and related derivatives acting as antifungal agents / F. D. Suvire et al. *Bioorganic &*

- medicinal chemistry*. 2006. Vol. 14, no. 6. P. 1851–1862.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.10.036>
9. Tin powder-promoted allylation and cyclization of 2-(benzylideneamino)isoindoline-1,3-diones / N. A. Elaas et al. *Heterocyclic communications*. 2018. Vol. 24, no. 3. P. 159–163.
URL: <https://doi.org/10.1515/hc-2017-0249>
10. Total synthesis of cyclic tetrapeptide FR235222, a potent immunosuppressant that inhibits mammalian histone deacetylases / W. Xie et al. *Organic letters*. 2005. Vol. 7, no. 13. P. 2775–2777.
URL: <https://doi.org/10.1021/ol050991r>
11. Tussa L., Lebreton C., Mosset P. Indium-Mediated reactions of enamines in the presence of acid. *Chemistry - A european journal*. 1997. Vol. 3, no. 7. P. 1064–1070. URL: <https://doi.org/10.1002/chem.19970030713> .
12. Petasis-Type gem-difluoroallylation reactions assisted by the neighboring hydroxyl group in amines / X. Yang et al. *Organic letters*. 2018. Vol. 20, no. 9. P. 2585–2589. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00721>
13. Wu, P., Givskov, M., & Nielsen, T. E. (2019). Reactivity and synthetic applications of multicomponent petasis reactions. *Chemical Reviews*, 119(20), 11245–11290. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00214>
14. Varlamov, A., Kouznetsov, V., Zubkov, F., Chernyshev, A., Shurupova, O., Méndez, L. Y. V., Rodríguez, A. P., Castro, J. R., & Rosas-Romero, A. J. (2002). An Improved and Stereoselective Route to All-cis-2,6-Disubstituted 4-Hydroxypiperidines from Accessible 4-Substituted 4-N-Benzylaminobut-1-enes. *Synthesis*, 2002(06), 771–783. <https://doi.org/10.1055/s-2002-25770>
15. Kuznetsov, N. Y., Tikhov, R. M., Strelkova, T. V., & Bubnov, Y. N. (2018). Adducts of triallylborane with ammonia and aliphatic amines as stoichiometric allylating agents for aminoallylation reaction of carbonyl compounds. *Organic Letters*, 20(12), 3549–3552. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01317>
16. Grote, R. E., & Jarvo, E. R. (2009). Palladium-Catalyzed, one-pot, three-component synthesis of homoallylic amines from aldehydes, anisidine, and

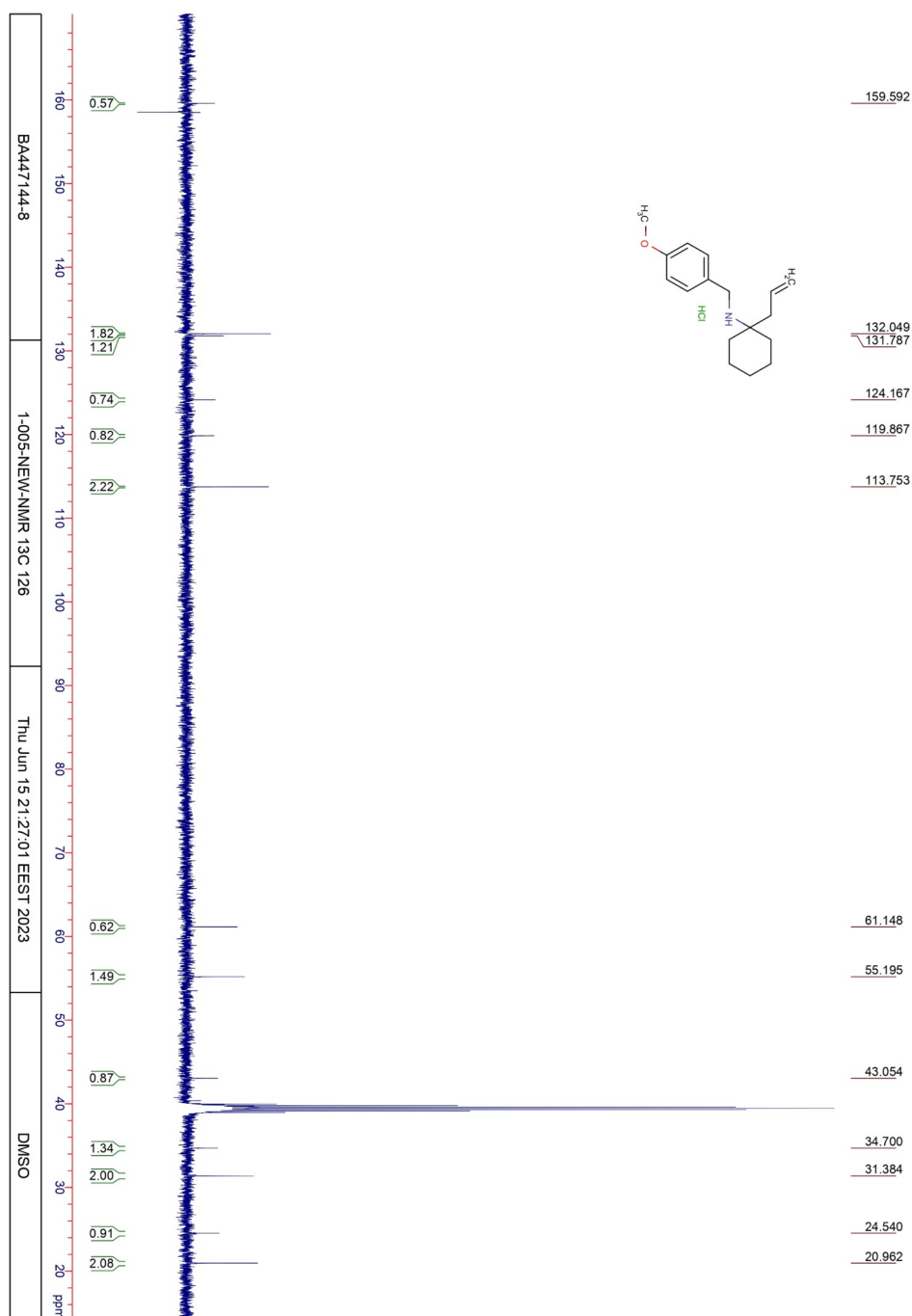
allyl trifluoroacetate. *Organic Letters*, 11(2), 485–488. <https://doi.org/10.1021/ol8026297>

17. Hosomi, A., & Sakurai, H. (1976). Syntheses of γ,δ -unsaturated alcohols from allylsilanes and carbonyl compounds in the presence of titanium tetrachloride. *Tetrahedron Letters*, 17(16), 1295–1298. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)78044-0](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)78044-0)

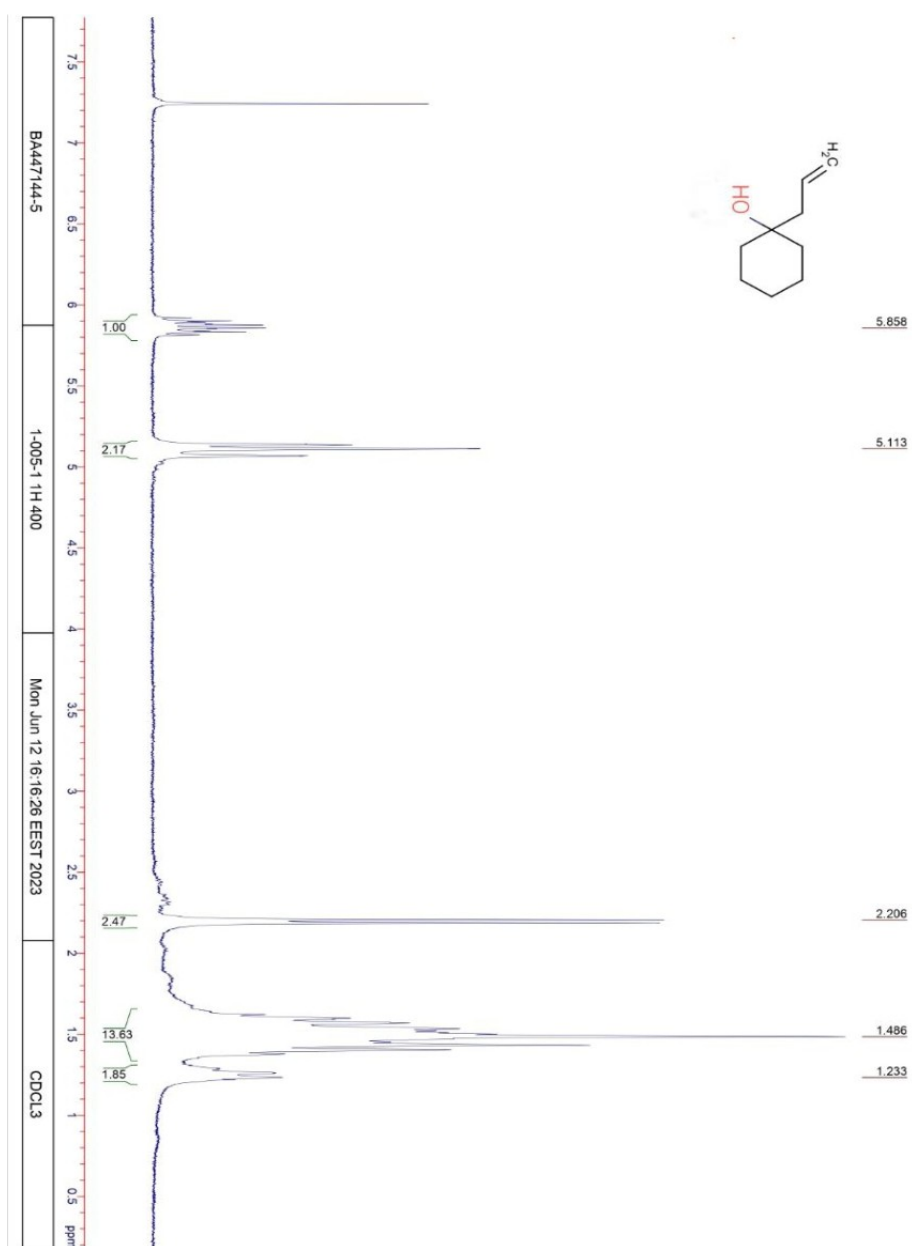
ДОДАТКИ



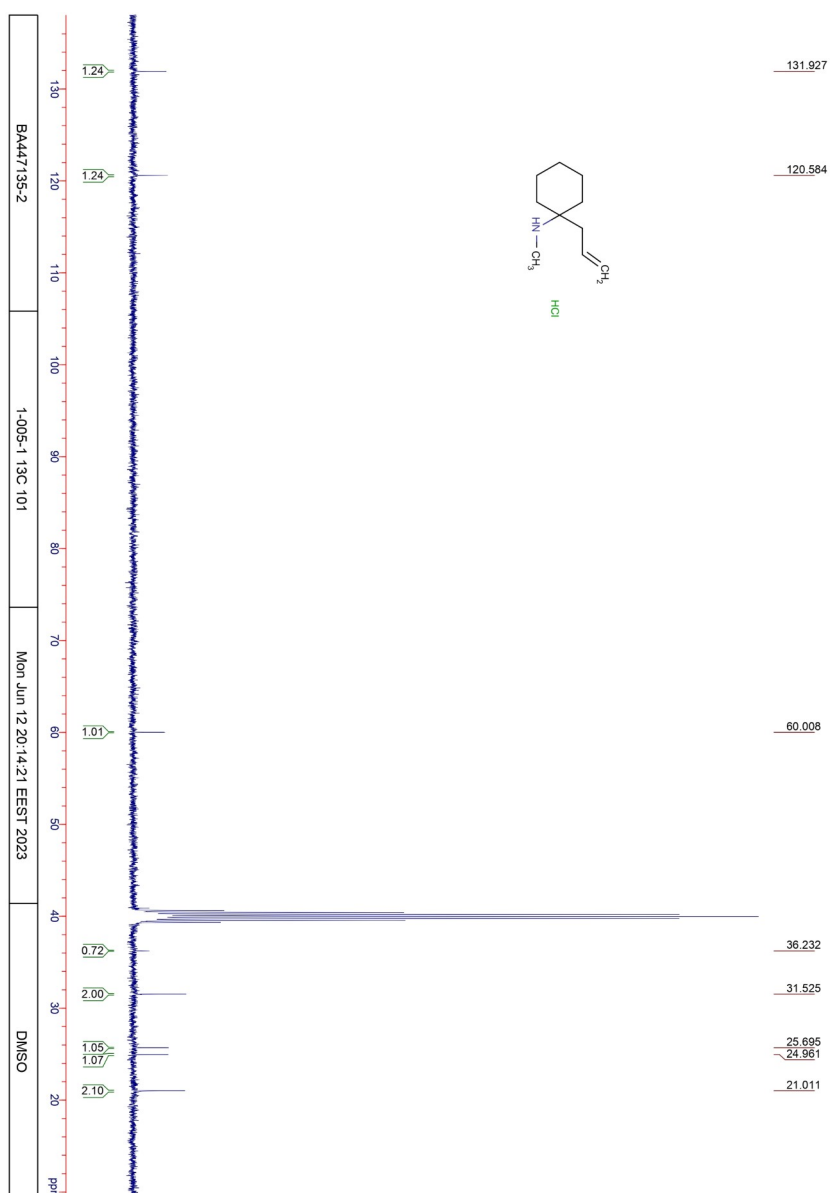
Додаток. А Спектр продукту 8-НСІ, знятий методом ЯМР на ядрах ^1H і ^{13}C



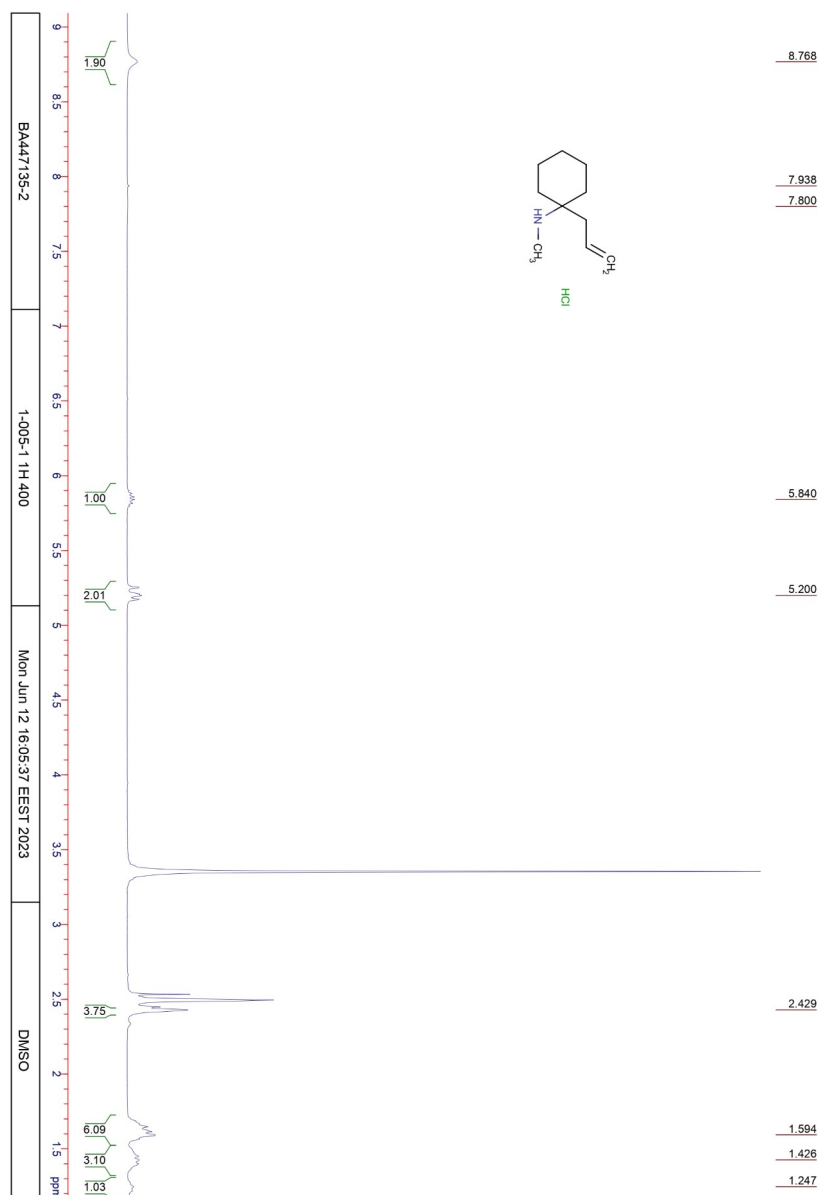
Додаток. В Спектр продукту 8-НСІ, знятий методом ЯМР на ядрах ^{13}C



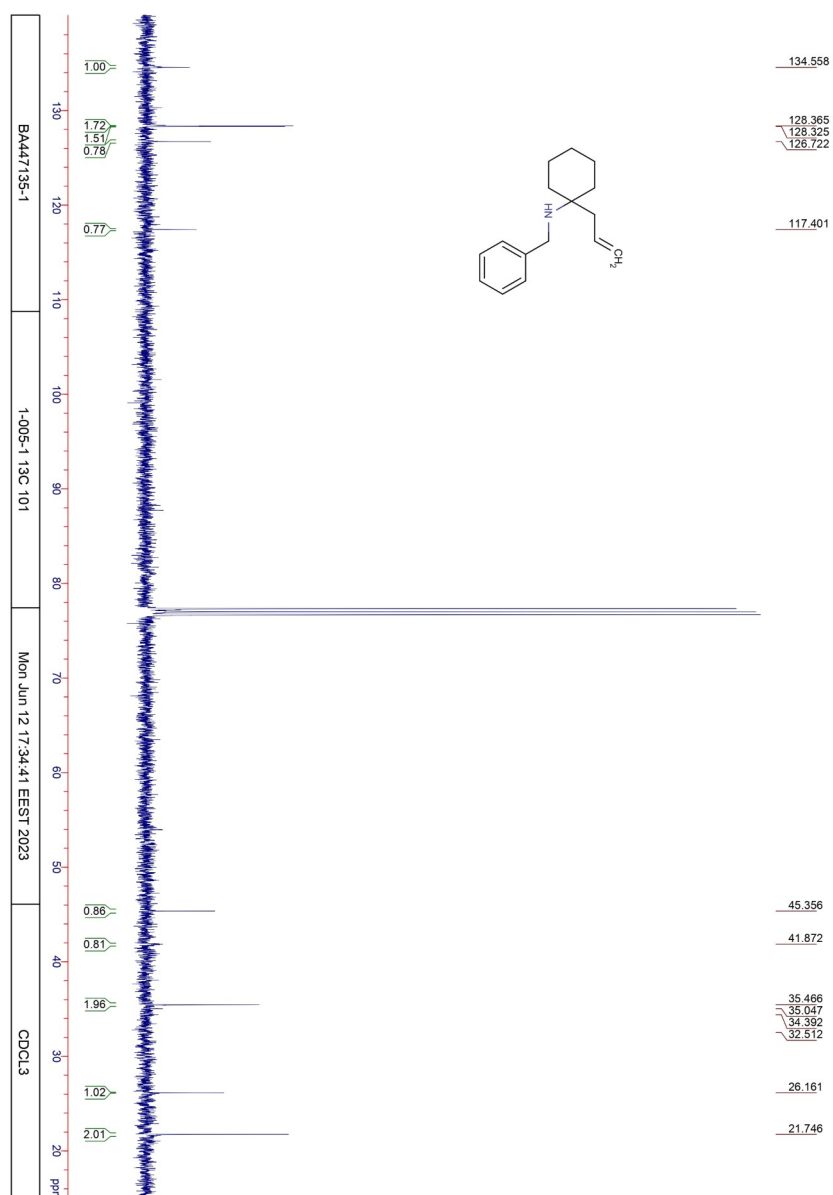
Додаток. С Спектр продукту 4', знятий методом ЯМР на ядрах ^1H



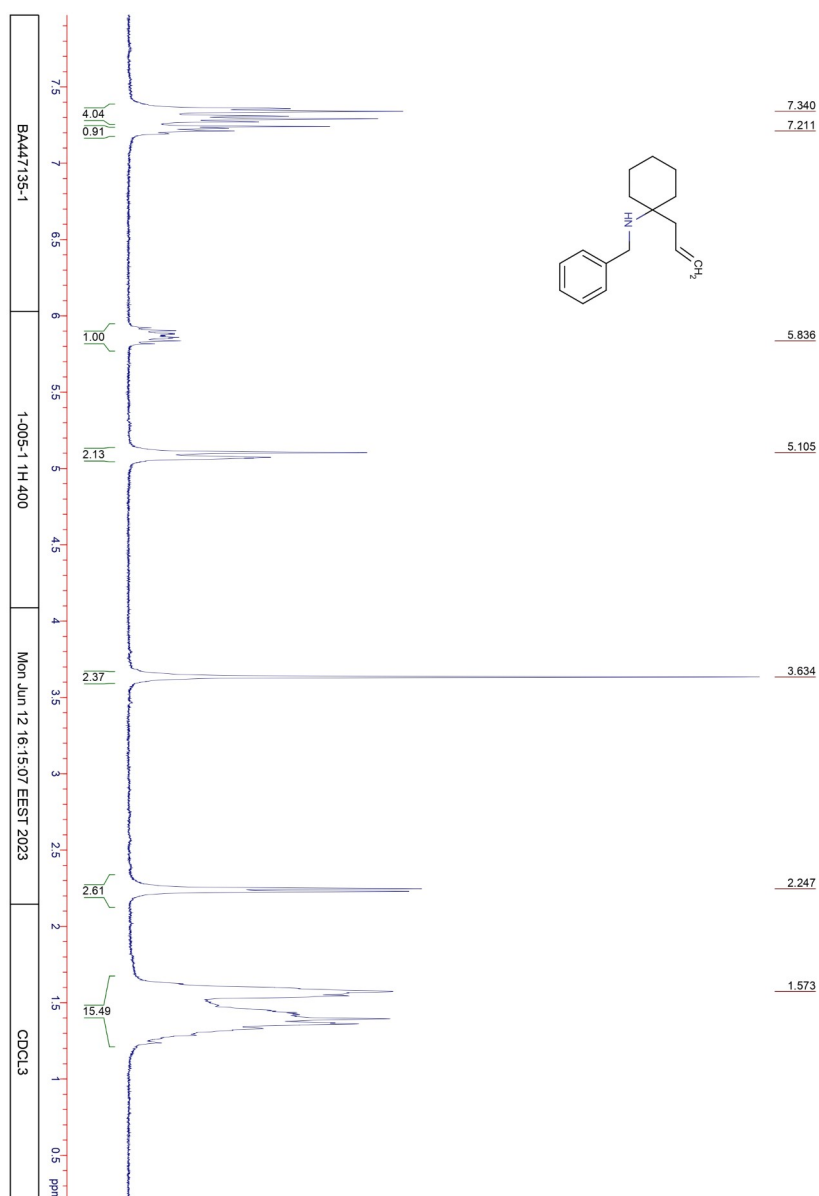
Додаток. D: Спектр продукту 1-НСІ, знятий методом ЯМР на ядрах ¹³С



Додаток. Е: Спектр продукту 1-НСІ, знятий методом ЯМР на ядрах ^1H



Додаток. F: Спектр продукту 7, знятий методом ЯМР на ядрах ^{13}C



Додаток. G: Спектр продукту 7, знятий методом ЯМР на ядрах 1H

MaxPeak: 79.53%
Ret_Time: 0.479 min

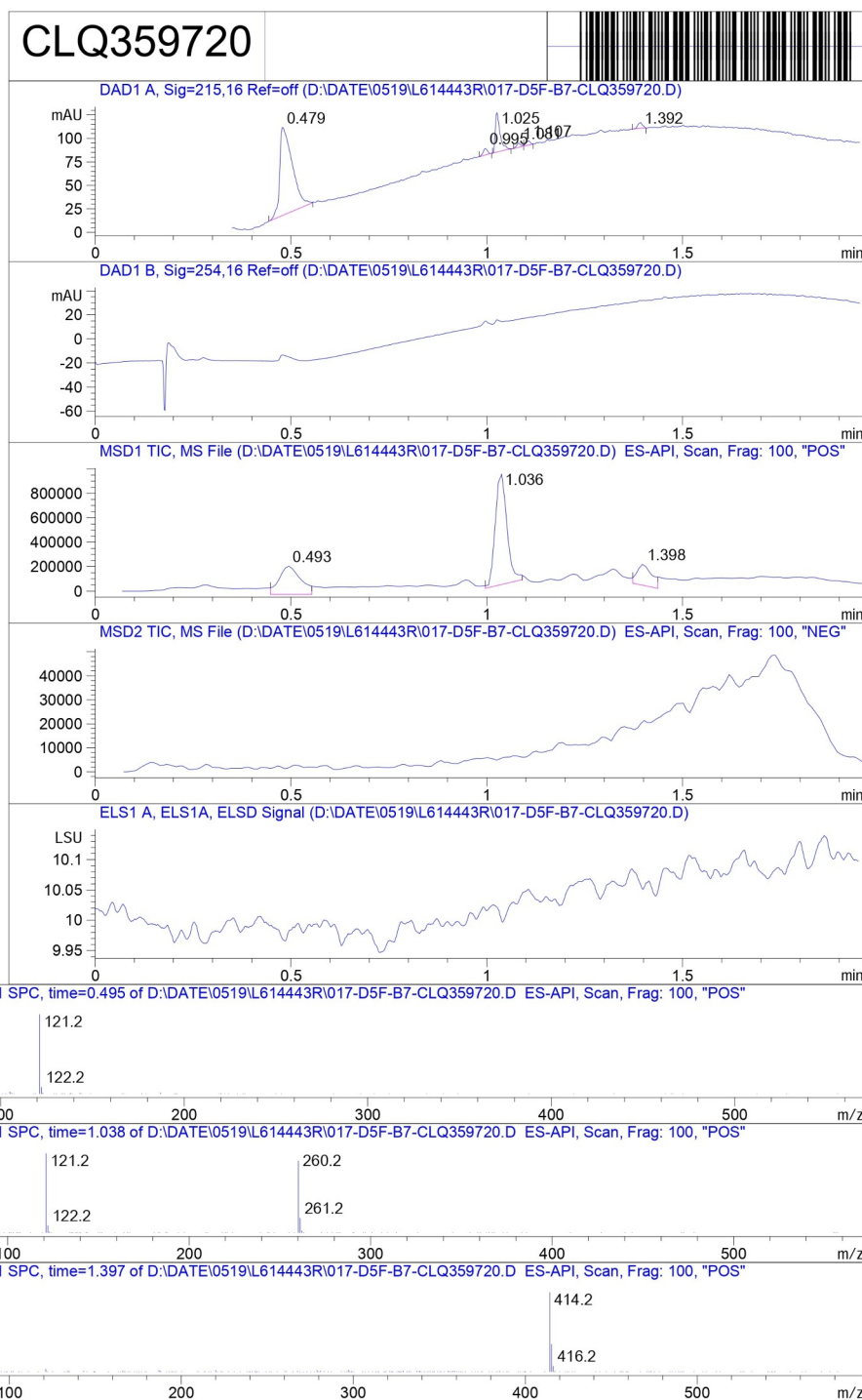
CLQ359720



Mol Wt **0**

Exact Mass

#	Time	Area%
1	0.479	79.53
2	0.995	2.14
3	1.025	13.60
4	1.081	1.33
5	1.107	1.40
6	1.392	2.01



Inj.Date 5/19/2023

E

-15-

Acq. Method C:\Chem32\ -> ->

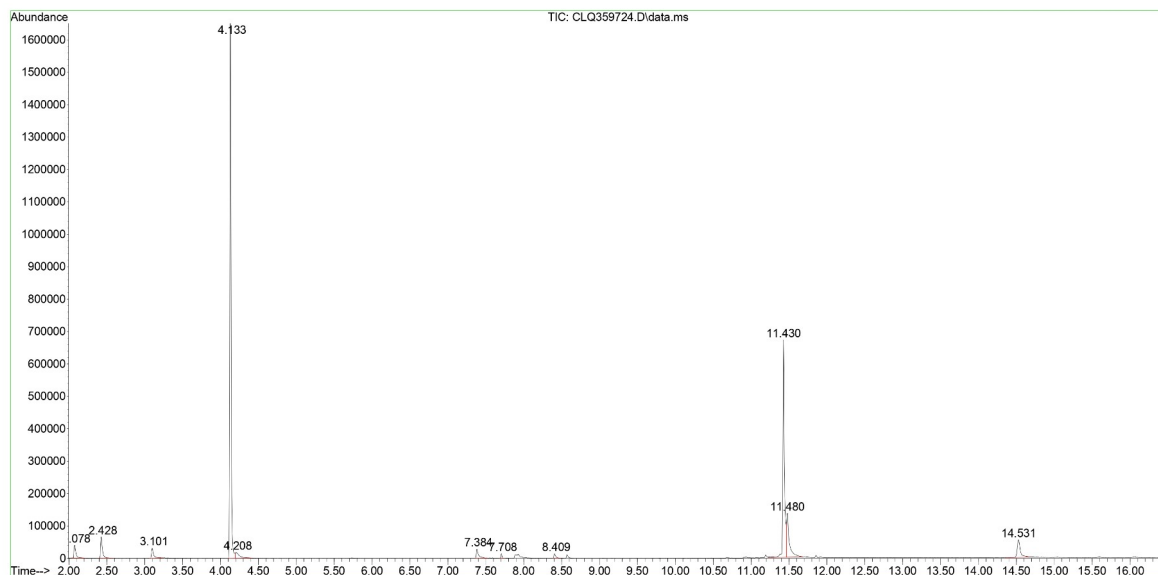
Додаток. Н: Дослідження методом LCMS аліквоти з реакційної суміші реакції утворення продукту 8

Library Search Report

Data Path : C:\msdchem\1\data\05_25\
 Data File : CLQ359724.D
 Acq On : 25 May 2023 11:10
 Operator :
 Sample : CLQ359724
 Misc : CH3CN
 ALS Vial : 63 Sample Multiplier: 1

Search Libraries: C:\Database\EMPTY.L Minimum Quality: 0

Unknown Spectrum: Apex
 Integration Events: ChemStation Integrator - autoint1.e



GCMS-4.M Thu May 25 12:05:47 2023

Page: 1

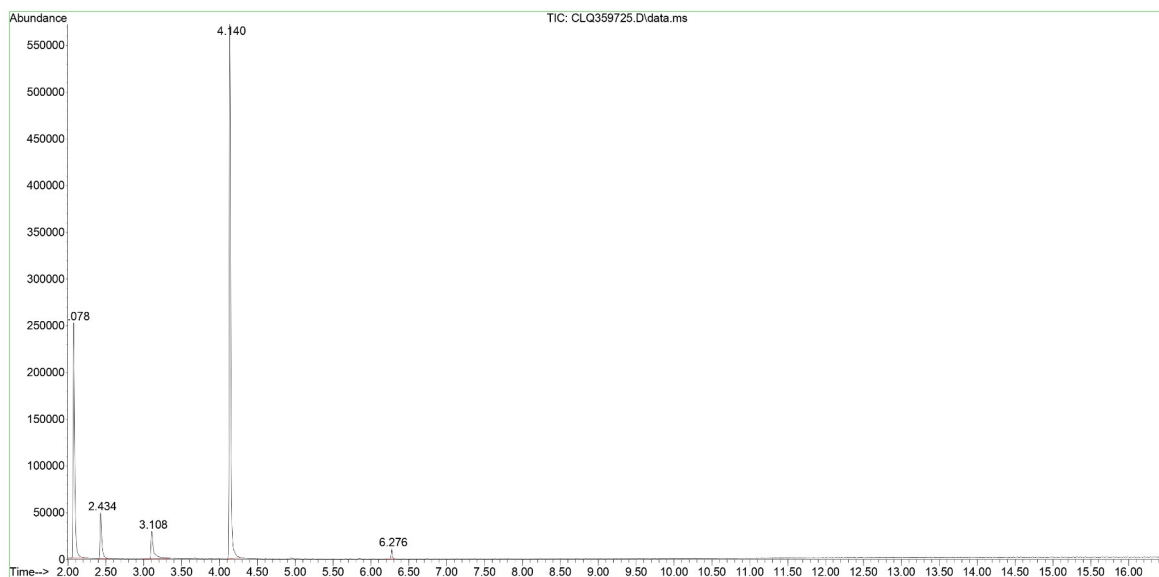
Додаток. І: Дослідження методом GCMS аликвоти з реакційної суміші реакції утворення продукту 3 (слідів продукту не виявлено)

Library Search Report

Data Path : C:\msdchem\1\data\05_25\
 Data File : CLQ359725.D
 Acq On : 25 May 2023 9:52
 Operator :
 Sample : CLQ359725
 Misc : CH3CN
 ALS Vial : 61 Sample Multiplier: 1

Search Libraries: C:\Database\EMPTY.L Minimum Quality: 0

Unknown Spectrum: Apex
 Integration Events: ChemStation Integrator - autoint1.e



GCMS-4.M Thu May 25 10:51:50 2023

Page: 1

Додаток. J.1: Дослідження методом GCMS аликвоти з реакційної суміші реакції утворення продукту 2 (є пік, що може належати продукту у слідових кількостях)



GCMS-4.M Thu May 25 10:51:51 2023

Page: 5

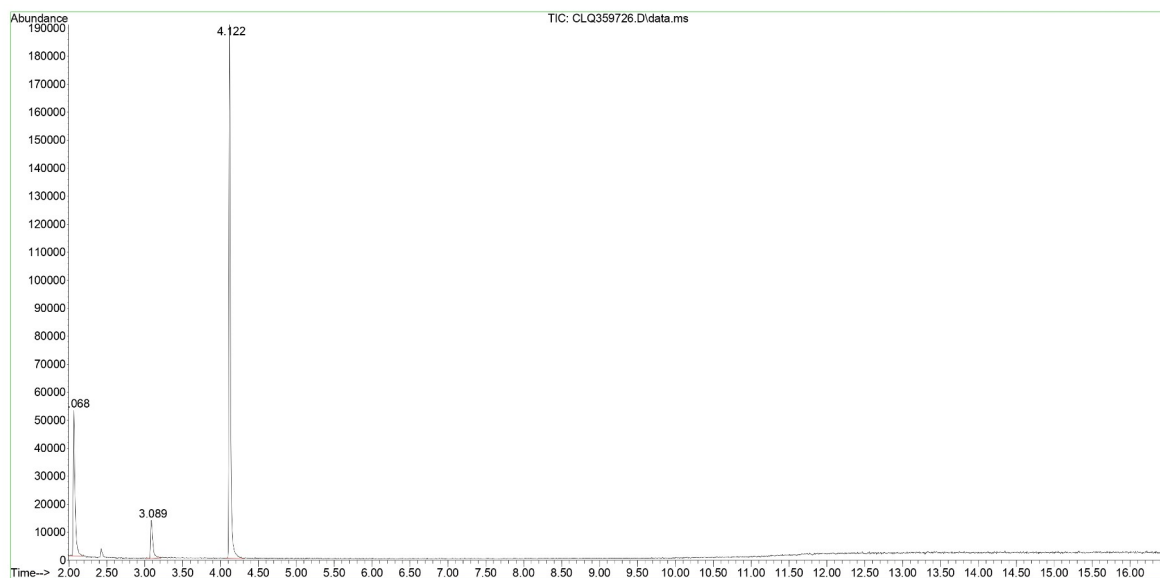
Додаток. J.2: Дослідження методом GCMS аликвоти з реакційної суміші реакції утворення продукту 2 (ε пік, що може належати продукту у слідових кількостях)

Library Search Report

Data Path : C:\msdchem\1\data\05_25\
Data File : CLQ359726.D
Acq On : 25 May 2023 12:39
Operator :
Sample : CLQ359726
Misc : CH3CN
ALS Vial : 67 Sample Multiplier: 1

Search Libraries: C:\Database\EMPTY.L Minimum Quality: 0

Unknown Spectrum: Apex
Integration Events: ChemStation Integrator - autoint1.e



GCMS-4.M Thu May 25 13:49:46 2023

Page: 1

Додаток. К: Дослідження методом GCMS аликвоти з реакційної суміші реакції утворення продукту 9 (продукту не виявлено)