

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

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії
проф. Рябухін Сергій Вікторович
Протокол № ____ засідання кафедри
від « ____ » _____ 2022 р.

**ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО МУЛЬТИГРАМОВОГО МЕТОДУ
СИНТЕЗУ ТЕРМІНАЛЬНИХ АЛКІНІВ**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра
студента спеціальності
102 Хімія
ОП «Хімія (високі технології)»
Васильчук Марини Олександрівни

Науковий керівник, доктор хімічних наук
проф. Рябухін Сергій Вікторович

Оцінка захисту роботи _____

Київ-2022 р.

АНОТАЦІЯ

Ключові слова: термінальні алкіни, реакція Соногашири, реактив Охіри-Бестмана, органічний синтез.

В даній роботі описано два основних метода синтезу термінальних алкінів: реакція Сейферта-Гілберта за модифікації Охіри-Бестмана та реакція Соногашири. Було виявлено недоліки даних способів синтезу та проаналізовано літературно описані методики. Було розроблено масштабовані методики синтезу обома методами для широкого кола субстратів. В ході дослідження обидві реакції були використані для різних субстратів із донорними та акцепторними замісниками, а також азогетероциклах, що дозволило виявити два критерія вибору оптимального методу синтезу. У ході експериментів було виявлено, що акцепторні замісники та наявність гетероциклу сприяє реакції Соногашири, а для субстратів з донорними замісниками краще йде реакція з реактивом Охіри-Бестмана.

ANNOTATION

Key words: terminal alkynes, Sonogashira reaction, Ohira-Bestmann reagent, organic synthesis.

This paper describes two main methods for the synthesis of terminal alkynes: the Seifert-Gilbert reaction with the Ohira-Bestmann modification and the Sonogashira reaction. The shortcomings of these methods of synthesis were identified and the literature described methods were analyzed. Scalable methods of synthesis by both methods for a wide range of substrates have been developed. In the study, both reactions were used for different substrates with donor and acceptor substituents, as well as azoheterocycles, which revealed two criteria for selecting the optimal method of synthesis. Experiments have shown that acceptor substituents and the presence of a heterocycle promote the Sonogashira reaction,

and for substrates with donor substituents, the reaction with the Ohira-Bestmann reagent is better.

Зміст

ВСТУП	5
Розділ 1. Огляд літератури	7
1.1. Метод синтезу термінальних алкінів з альдегідів з використанням реагенту Охіри-Бестмана	7
1.2. Метод синтезу термінальних алкінів з використанням реакції Соногашири за участі (триметилсиліл)ацетилену	10
Розділ 2. Обговорення експериментальних даних.....	16
Розділ 3. Експериментальна частина	22
3.1. Синтез термінальних алкінів з альдегідів з використанням реагенту Охіри-Бестмана.....	22
3.1.1. Синтез 4-етиніл-1-метил-1Н-імідазола.....	22
3.1.2. Синтез 2-етиніл-1-циклопропіл-1Н-імідазола	22
3.1.3. Синтез 2-бром-4-етиніл-1-хлорбензену.....	23
3.1.4. Синтез 1,2-дибром-4-етинілбензену	23
3.1.5. Синтез 2,4-дифлуор-1-етиніл-3-метоксибензену	23
3.1.6. Синтез 1-(бензилокси)-2-етинілбензену.....	24
3.1.7. Синтез 2-бром-1-етиніл-4-метоксибензену.....	24
3.1.8. Синтез 1,3-дибром-2-етинілбензену	25
3.1.9. Синтез 3-(трифлуорометил)-2-етиніл-1-хлорбензену.....	25
3.1.10. Синтез 2-етиніл-5-хлорпіридину.....	26
3.1.11. Синтез 4-етиніл-1-метил-1Н-піразолу	26
3.1.12. Синтез метил-2-етиніл-4,5-диметоксибензоату	26
3.2. Синтез термінальних алкінів з використанням реакції Соногашири за участі (триметилсиліл)ацетилену	27
3.2.1. Синтез 2-етиніл-5-хлорпіридину.....	27

3.2.2. Синтез 5-етиніл-2-хлорпіримідину	27
3.2.3. Синтез 4-етиніл-1-метил-1Н-піразолу	28
3.2.4. Синтез 4-етиніл-1,3-диметил-1Н-піразолу	28
3.2.5. Синтез 1-(5-етинілфеніл-2-хлор)етан-1-ону	29
3.2.6. Синтез метил-2-етиніл-4,5-диметоксибензоату	29
3.2.7. Синтез 1-(3-етиніл-4-метоксифеніл)етан-1-ону	30
3.2.8. Синтез 5-етиніл-2,3-диметилпіридину	30
3.2.9. Синтез 4-етиніл-N,N-диметилбензенсульфонаміду	31
3.2.10. Синтез 1-(дифлуорметокси)-3-етинілбензену	31
3.2.11. Синтез 1-етиніл-2-метокси-4-нітробензену	32
3.2.12. Синтез 2-бром-1-етиніл-4-метоксибензену.....	32
3.2.13. Синтез 2-бром-4-етиніл-1-хлорбензену.....	32
ВИСНОВОК.....	34
Список використаних джерел	35

ВСТУП

Актуальність теми.

Сьогодні потрійний зв'язок є важливою функціональною групою в багатьох органічних перетвореннях та дозволяє синтезувати широкий спектр різноманітних сполук з корисними властивостями. Особливо цікавими з цієї точки зору є термінальні алкіни. Так вони легко перетворюються на літійорганічні сполуки або реактиви Гриньяра, що дозволяє використовувати останні в багатьох реакціях крос-сполучення. Власне таких як реакція Соногашири, реакція Кадіо-Ходкевича, сполучення Кастро-Стівенса, реакція Еглінтонна. Проте набагато більш важливою є придатність термінальних алкінів до використання в якості C2-сінтонів в різноманітних реакціях гетероциклізації, а саме утворення азоциклів (піразолу, імідазону, триазолу та тетразолу), що є потенційно біологічно активними сполуками та використовуються далі в медичній хімії.

Темою даної роботи став вибір мультиграмового синтезу термінальних алкінів.

Незважаючи на переваги у використанні цих сполук для формування нових C-C зв'язків, методи синтезу термінальних алкінів недостатньо досліджені. На сьогоднішній час відсутня загальна масштабована методика цих реакцій для широкого кола субстратів. Кожна методика для реакції Соногашири та реакції з реагентом Охіри-Бестмана є або індивідуальною, або охоплює лише малий круг схожих за будовою субстратів. Тому для кожного нового субстрату необхідно підбирати індивідуальну методику.

Таким чином нашою метою стало саме розробити такі загальні методики синтезу термінальних алкінів, які б охоплювали максимально широке коло субстратів та, порівнявши методи, визначити критерії вибору методики, що є актуальним на цей час.

Мета дослідження: Розробка загальних методик мультиграмового синтезу термінальних алкінів, що охоплювали б велике коло субстратів,

визначення критеріїв вибору методу та порівняння сполучення Соногашири та реакції Сейферта-Гілберта за модифікації Охіри-Бестмана.

Об'єкт дослідження: термінальні алкіни, .

Предмет дослідження: реакції мультиграмового синтезу термінальних алкінів типу сполучення Соногашири та реакції Сейферта-Гілберта за модифікації Охіри-Бестмана, порівняння двох методів.

Методи дослідження: органічний синтез, спектроскопія ядерного магнітного резонансу, хроматомас спектрометрія.

Особистий внесок здобувача.

Систематизація та аналіз літературних джерел з даної теми, проведення органічного синтезу усіх сполук, підбір речовин для експерименту, узагальнення та оформлення отриманих результатів, аналіз спектральних даних та встановлення будови одержаних термінальних алкінів було проведено здобувачем особисто. Постановка завдання дослідження та обговорення результатів проводились разом з науковим керівником д. х. н., проф. Рябухіним С.В.

Структура та обсяг роботи.

Дипломна робота викладена на 37 сторінках і складається зі вступу, трьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (28 найменувань). Перший розділ присвячений літературному огляду відомих методів синтезу термінальних алкінів: реакція за використання реактиву Охіри-Бестмана та реакція Соногашири. У другому розділі порівнюються обидва методи, визначаються критерії вибору та розробляються загальні масштабовані методики синтезу. Третій розділ є описом експериментальної частини дипломної роботи.

Розділ 1. Огляд літератури

1.1. Метод синтезу термінальних алкінів з альдегідів з використанням реагенту Охіри-Бестмана

Поширеним підходом до синтезу термінальних алкінів є метод за участі аніону диметилдіазометилфосфонату. Реакція з альдегідом проходить по типу реакції Хорнера-Водсворта-Еммонса. У результаті отримуємо алкін, що утворюється шляхом перебудови вініліденкарбену. Однак проблема такого підходу полягає в тому, що аніон диметилдіазометилфосфонату потрібно синтезувати безпосередньо перед самою реакцією та дотримуватися температурі -78°C при його виділенні з реакційної суміші.[1] [2] [3]

С. Охіра [4] у 1989 році запропонував перетворювати альдегід в алкін з використанням аніону диметилдіазометилфосфонату, що генерується *in situ* з диметил-1-діазо-2-оксопропілфосфонату. (Схема 1) Цей реагент назвали на честь вчених, які знайшли йому застосування, - реагент Охіри-Бестмана. [5] Описаний метод дозволив уникнути використання сильних основ (як $n\text{BuLi}$), забезпечення низьких температур, інертної атмосфери та багатокомпонентних установок. Реакцію можна проводити в колбі при перемішуванні.

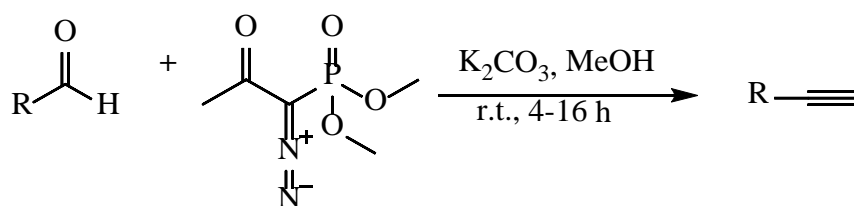


Схема 1. Загальна схема реакції перетворення альдегіда в алкін за участі реагенту Охіри-Бестмана.

Власне реакція полягає в дії реагенту Охіри-Бестмана на альдегід в присутності калій карбонату. У якості розчинника зазвичай використовують метанол або ацетонітрил.

В огляді Ф. Савіньяка [6] в 2000 р. та Д. Хабранта [7] в 2010р була описана загальна схема проходження реакції Сейферта-Гілберта за модифікації Охіри-Бестмана. Механізм реакції полягає у наступному. У випадку, коли в

ролі розчинника береться метанол, перша стадія – це обмін між K_2CO_3 та метанолом [8] (Схема 2):



Схема 2. Взаємодія метанолу з калій карбонатом

Константа рівноваги даного процесу при $25^\circ C$ дорівнює $3.7 \cdot 10^{-5}$. Збільшення температури на $10^\circ C$ зменшує константу до $2.6 \cdot 10^{-5}$.

Утворений алкоксид атакує карбонільну групу в диметил-1-діазо-2-оксопропілфосфонаті, утворюючи аніон диметилдіазометилфосфонату. Дана реакційноздатна частинка реагує з альдегідом з утворенням оксафосфетану. Видалення диметилфосфату дає вінілдіазопроміжні сполуки. Утворення газоподібного азоту призводить до утворення вінілкарбену, який шляхом 1,2-міграції утворює потрібний термінальний алкін. [9] (Схема 3)

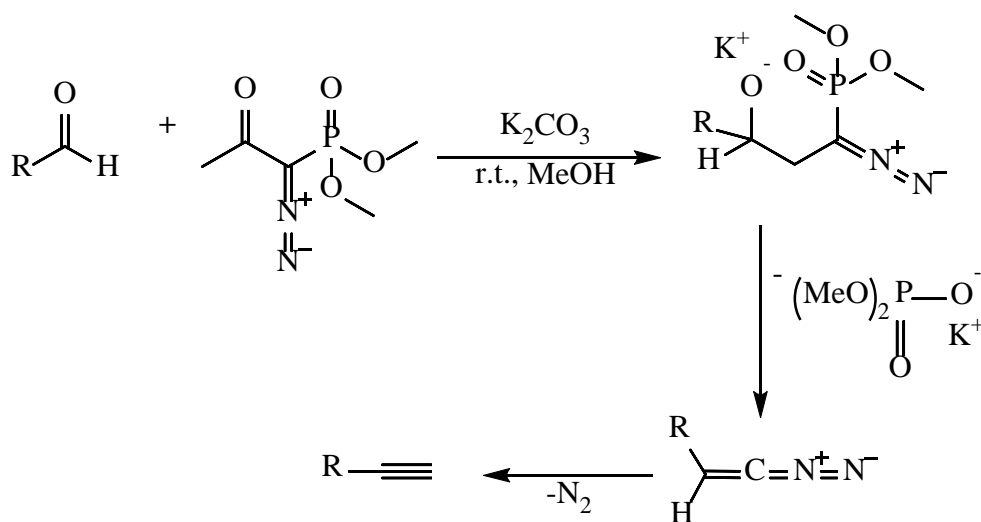


Схема 3. Механізм реакції Сейферта-Гілберта за модифікації Охіри-Бестмана.

Використання саме K_2CO_3 є вигідним через те, що допомагає уникнути великої концентрації реакційноздатного катіону калію. При використанні $NaOH$ в водному ацетонітрилі продукту не було отримано взагалі або лише у слідовій кількості. Ймовірно це відбулося через розпад відповідного нестабільного аніона, що утворився у великій концентрації. [9]

Методика була перевірена на багатьох альдегідах та кетонах і бажані алкіни були отримані з високими виходами.

В огляді [7] дослідили таку ж методику і виявили, що аніон диметилдіазометилфосфонату утворюється з 90% виходом. Методика була перевірена на ряді ароматичних та алкільних сполук. (Схема 4)

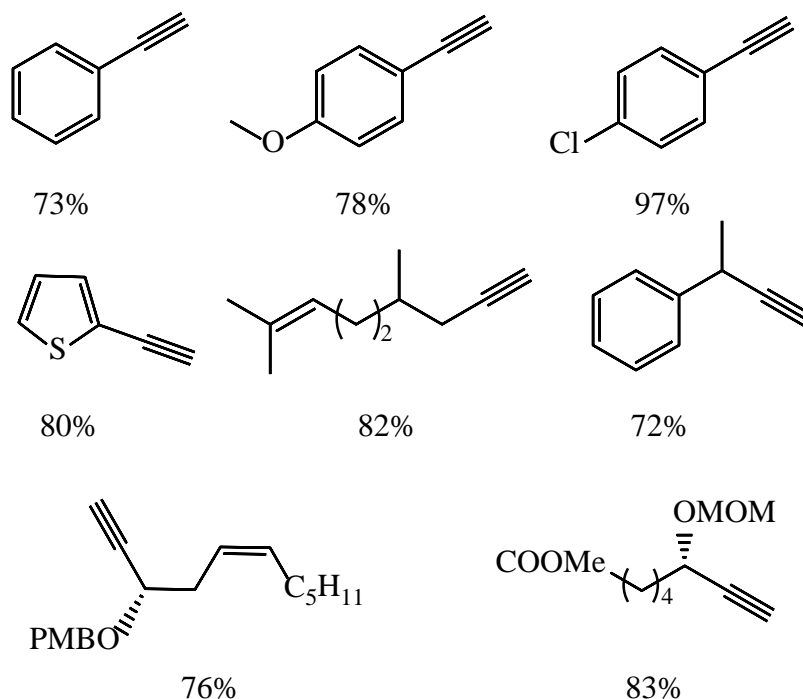


Схема 4. Синтез алкінів за Бестманом

Реакція проходить з арил- та алкілзаміщеними альдегідами, а також із ускладненими субстратами. Не заважає проходженню реакції навіть наявність різноманітних функціональних груп, такі як прості ефіри, некон'юговані подвійні зв'язки. У випадку лактолів необхідно забезпечити специфічні умови проведення синтезу (температура 36°C, 5 днів, надлишок K_2CO_3). Вихід таких альдегідів нижчий (<61%) через лактол-альдегідну рівновагу. [10] (Схема 5)

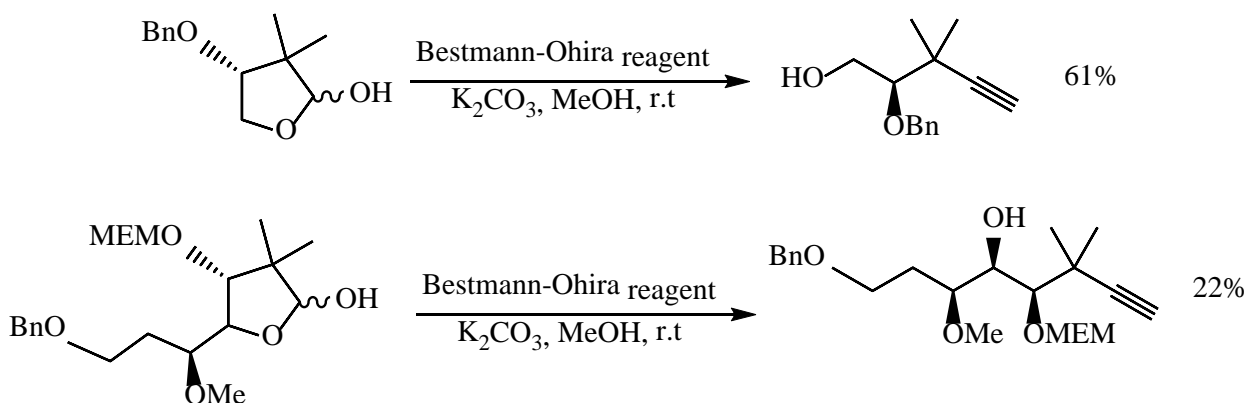


Схема 5. Вплив лактол-альдегідної рівноваги

Також було виявлено, що в реакцію можуть вступати сполуки, які містять комплекси металів.

Крапф та його команда вчених у своїй статті [11] повідомили, що змогли синтезувати радіофторований фенілацетилен з виходом 40-60% з радіохімічною чистотою 98% з [18F]-фторбензальдегіду. (Схема 6)

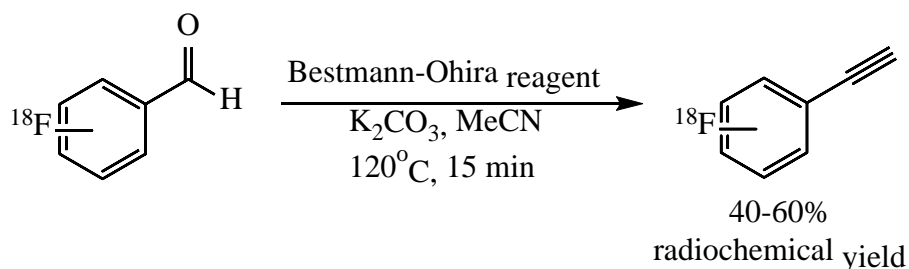


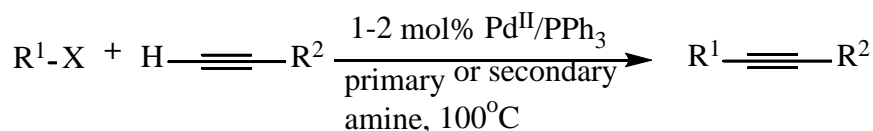
Схема 6. Синтез радіофторованого фенілацетилену

1.2. Метод синтезу термінальних алкінів з використанням реакції Соногашири за участі (триметилсиліл)ацетилену

Каталізоване паладієм перехресне сполучення sp^2 -гібридизованого атома Карбону арил-, гетероарилгалогенідів та sp -гібридизованого атома Карбону термінальних алкінів є досить потужним методом отримання алкінів.

Наукові роботи таких вчених, як Дік та Хек (1975) [12], Кассар (1975) [13], Соногашира, Тохда і Хагіхара (1975) [14] визначили експериментальні умови для проведення реакції крос-каплінгу за участі різних субстратів. (Схема 7)

Dieck-Heck conditions

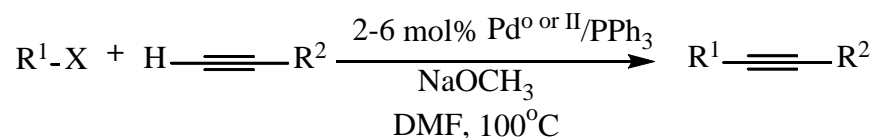


R¹ = aryl, vinyl, heteroaryl

R² = aryl, alkyl

X = Br, I

Cassar conditions

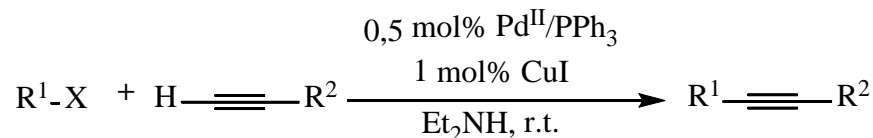


R¹ = aryl, vinyl

R² = aryl, alkyl

X = Br, I

Sonogashira-Tohda-Hagihara conditions



R¹ = aryl, vinyl, heteroaryl

R² = aryl, alkyl

X = Br, I

Схема 7. Умови проведення реакцій алкілювання C(sp²) галогенідів

Умови проведення реакції перехресного каплінгу сильно залежать від стеричних та електронних особливостей замісників при алкінах та арилгалогенідах. Природа галогеніду, наявність співкаталізатора, природа розчинника та основи, а також температура – є вирішальними параметрами проведення реакції.

Під час перших експериментів у ролі розчинника використовували аміни (Et₃N або піролідин). Вони давали високі виходи з арилбромідами та арийдодидами. Потім було виявлено, що проведення реакції в ТГФ, толуолі, ксилолі, ДМФА, ацетонітрилі або ДМСО сприяє крос-сполученню алкіна з арилхлоридами.

Використання Et₃N, iPr₂NH, DABCO або K₂CO₃ у якості основ дозволяє досягти високих виходів продукту каплінгу арилгалогенідів.

Реакцію Соногашири можна проводити при кімнатній температурі, особливо якщо субстратом є йодид. Для активації бромідів та хлоридів може знадобитися встановлення температурного режиму в діапазоні 70-140°C.

Структура вихідного субстрату теж вносить поправки до методики проведення синтезу. [15] А саме аридйодиди є найбільш реакційноздатними, замісники при бензеновому кільці незначно впливають на проходження каплінгу. Арилброміди є менш реакційноздатними, тому наявність донорних замісників значно знижує вихід продукту. Арилхлориди, особливо збагачені електронами, є майже nereакційноздатними субстратами. [16] Їх можна активувати об'ємними електронодонорними фосфанами, такі як дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфан, PtBu₃, PCy₃ або (1-Ad)₂PBn. [17]

Дослідження реакції Соногашири були зібрані та проаналізовані у декількох відповідних оглядах. У роботі Соногашири в 2002 році [18] описано два можливих способи проведення реакції: за участі тільки паладієвого каталізатора та з використанням двох каталізаторів (за основі Паладію та Купруму). Ідея використання CuI була розроблена в ході дослідження хімії ацетилідів перехідних металів (Схема 8). Таким чином, за допомогою цього методу був успішно синтезований перший розчинний високомолекулярний полімер. Другим успішним прикладом стало крос-сполучення арилгалогеніду з ацетиленом. [19] [20]

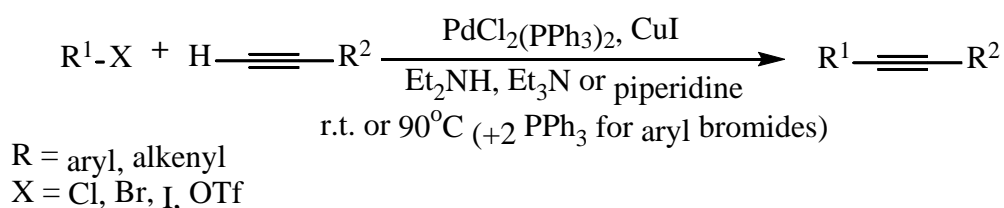


Схема 8. Стандартні умови для Pd-Cu каталізованих крос-сполучень C(sp²)-галогенідів та термінальних алкінів

Перевагою даної методики є: досить м'які умови проведення (температура rt – 90°C), використання доступних та поширених основ (Et₃N, iPr₂NH, піпіридин та ін.). Недоліком реакції є потреба у досить великій кількості

катализатора (3–5 мол.% Pd і 3–10 мол.% CuI) та постійна адаптація умов проведення крос-сполучення.

Механізм реакції в цілому відомий та складається з трьох каталітичних циклів. Однак структура каталітично активних частинок та роль катализатора CuI досі

залишаються невідомими [18]. (Схема 9)

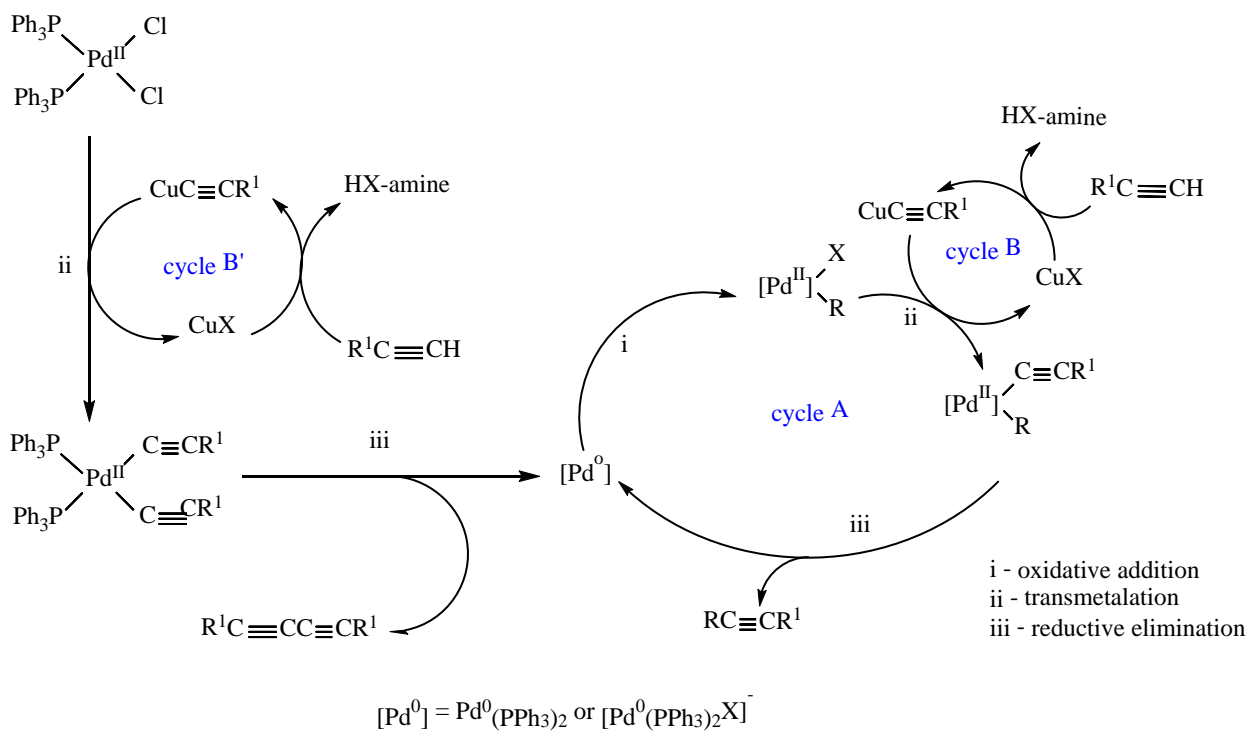


Схема 9. Механізм Pd-Cu каталізованого крос-сполучення C(sp²)-галогеніда та термінального алкіна

У 1980 році серію експериментів з отримання термінальних алкінів на основі арилгалогенідів провела наукова група С. Такахаші [21]. Вони помітили, що при використанні ацетилену за рахунок великого надлишку газу, основним продуктом є двозаміщена ацетиленова сполука. Аби уникнути цього, вони вирішили використовувати захисну групу для потрібного зв'язку, а саме SiMe₃. Розроблену методику описали на прикладі синтезу п-нітроетинилбензену.

До суміші (триметилсиліл)ацетилену (1.2 екв) і п-бромонітробензолу (1 екв) у Et₂NH додають Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.02 екв) і CuI (0.01 екв). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин в інертній

атмосфері N₂. Потім розчинник випаровують при низькому тиску. Залишок екстрагують бензолом і очищають хроматографією на оксиді алюмінію, використовуючи гексан/бензол (3/2) як елюент. Сполуку перекристалізують з гексану з одержанням безбарвних голок.

Отримані кристали розчиняють в метанолі та додають 1н водний розчин КОН. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Після випаровування метанолу при низькому тиску та низькій температурі продукт двічі екстрагують ефіром та очищають хроматографією на оксиді алюмінію з використанням бензолу/гексану (1/1). Внаслідок перекристалізації з етанолу отримують блідо-жовті кристали. Вихід кінцевого продукту 80%.

У 1993 році на підтвердження цієї методики був здійснений експеримент із синтезу 1,2,4,5-тетраетинилбензену з 1,2,4,5-тетрайодидбензену та 1,2,3,4,5,6-гексаетинилбензен з 1,2,3,4,5,6-гексабромідбензену.[22] (Схема 10 та Схема 11)

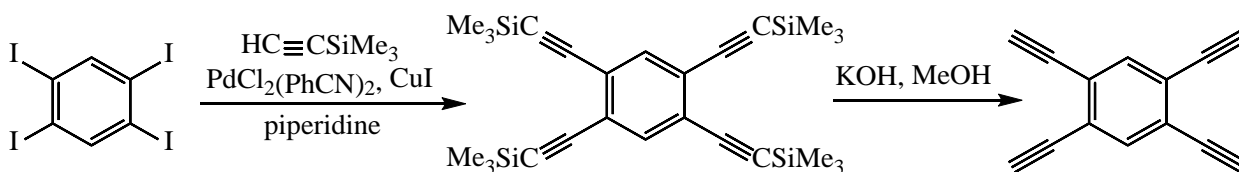


Схема 10. Синтез 1,2,4,5-тетраетинилбензену з 1,2,4,5-тетрайодидбензену

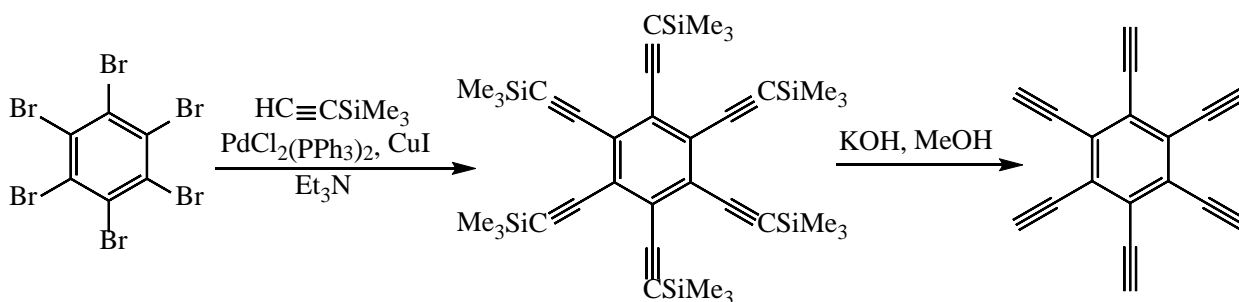


Схема 11. Синтез 1,2,3,4,5,6-гексаетинилбензену з 1,2,3,4,5,6-гексабромідбензену

Згідно з експериментами, що описали С. Торанд та Н. Клаус у 1998 році [23], арилброміди, що мають електронноакцепторну групу в орто- чи пара-положенні, вступають в реакцію з (триметилсиліл)ацетиленом з

використанням Et₃N в тетрагідрофурані при кімнатній температурі. [24] [25]
(Схема 12)

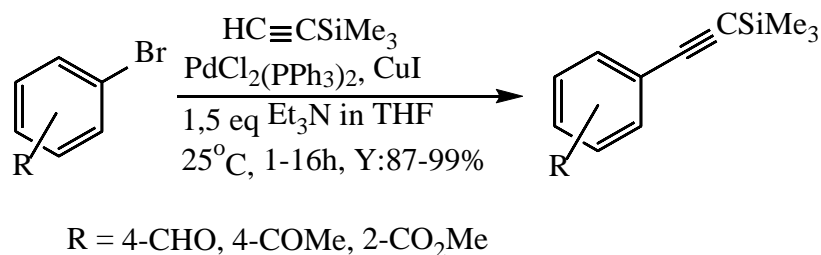


Схема 12. Реакція арилбромідів, що мають електронноакцепторну групу в орто- чи пара-положенні, з триметилсилілацетиленом

У 2000 році Т. Хундетмарком, А.Ф. Літтке, С.Л. Бухвальдом була розроблена методика для менш реакційноздатних арилбромідів. (Схема 13) До арилалогеніду додавалась еквімолярна кількість термінального алкіну. Реакція протікає в іPr₂NH–діоксан в наявності PdCl₂(PhCN)₂ (3%) CuI (2%) і ^tBu₃P (6%) протягом 0,5–15 год при кімнатній температурі з кількісним виходом. [26] [27] [28]

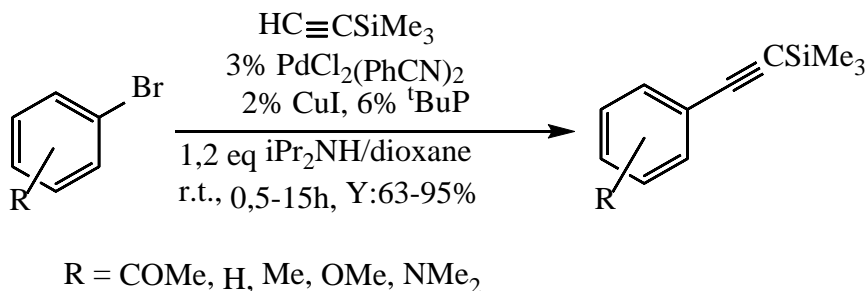


Схема 13. Умови для проведення реакції з триметилсилілацетиленом для менш реакційноздатних арилбромідів

Розділ 2. Обговорення експериментальних даних

Проаналізувавши літературні джерела, автором було відзначено два основних методи синтезу термінальних алкінів – реакція Сейферта-Гілберта за модифікації Охіри-Бестмана (Схема 14) та реакція Соногашири (Схема 15).

Обидві методики були випробуванні на 5 різних субстратах, що дало змогу оцінити та порівняти виходи двох методів синтезу термінальних алкінів.

(Таблиця 1)

Методика 1:

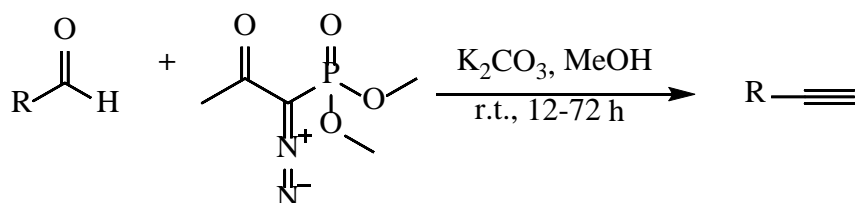


Схема 14. Умови реакції перетворення альдегіда в алкін за участі реактиву Охіри-Бестмана

Методика 2:

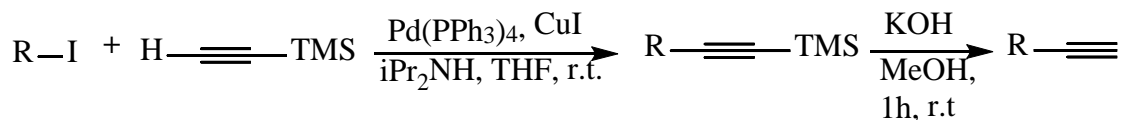
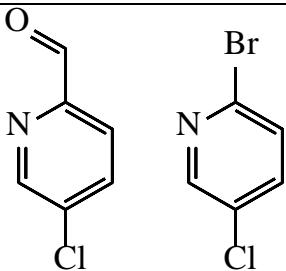
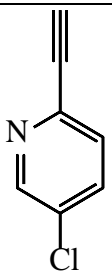
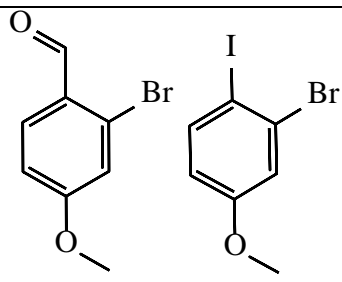
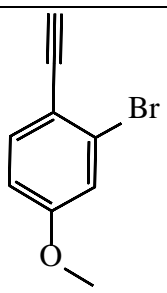
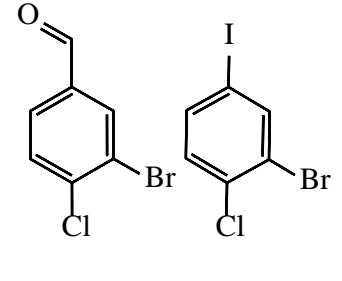
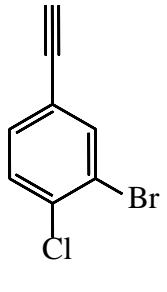
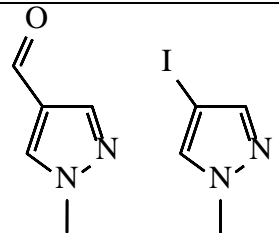
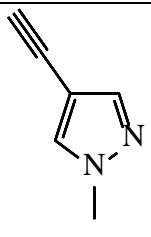
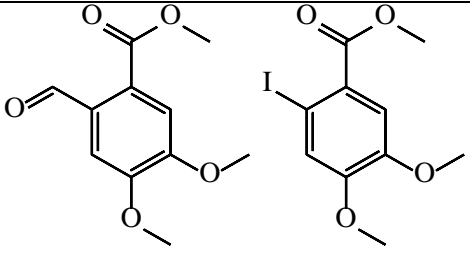
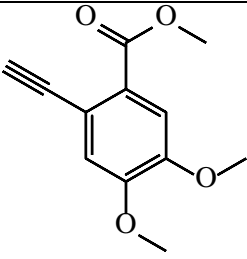


Схема 15. Умови реакції перетворення галогеніда в алкін

Результати дослідження наведені нижче.

Субстрат (для методики 1, для методики 2)	Отриманий термінальний алкін	Вихід за методикою 1, %	Вихід за методикою 2, %
		0% (реакція не пройшла)	86%

		70%	57%
		56%	59%
		41%	65%
		74%	44%

Таблиця 1. Порівняння виходів синтезу термінальних алкінів за різними методиками

Отже, виходячи з порівняльної таблиці, можна виділити два основних критерія для вибору методу – електронні властивості замісників та будова циклу.

Як можна побачити у таблиці, методика за участі реагенту Охіри-Бестмана має перевагу в реакціях зі субстратами, що містять донорні замісники на бензеновому кільці (наприклад, метокси-групу). Однак синтез термінальних алкінів на гетероциклах не є таким успішним, перетворення не проходить повністю, або взагалі продукт не утворюється. А метод з використанням

реакції Соногашири навпаки дає вищі виходи з азогетероциклами (піридин, піразол, імідазол), але нижчі із субстратами, що мають донорні замісники.

У ході роботи було перевірено наші припущення на інших субстратах.

Згідно з першою частиною літературного огляду у знайдених методиках були присутні такі недоліки:

- 1) використання сильних основ (як $n\text{BuLi}$);
- 2) генерація аніону диметилдіазометилфосфонату *in situ* та його складне виділення для подальшого використання;
- 3) забезпечення специфічного температурного режиму (-78°C);
- 4) забезпечення інертної атмосфери (Ar чи N_2);
- 5) використання багатокомпонентних складних установок.

Тому для подальшого дослідження була обрана методика описана С. Охірою [4] у 1989 році. Саме методика з використанням диметил-1-діазо-2-оксопропілфосфонату дозволила вирішити більшість із представлених проблем. Сильну основу можна замінити на доступний та безпечний K_2CO_3 , основності якого буде достатньо для генерування аніону з виходом 90%. Температуру можна підвищити до кімнатної та проводити реакцію в атмосфері повітря. Установка спрощується до колби із якорем для магнітного перемішування та крапельною воронкою.

Автором дипломної роботи було оптимізовано еквівалентне співвідношення реагентів для повного перетворення альдегіду на термінальний алкін: субстрат (1 екв.), K_2CO_3 (2 екв.) та реагент Охіри-Бестмана (1,2 екв), виходячи з того, що реакція утворення реакційноздатного аніону проходить на 90%.

Методика була перевірена на ряді сполук, що представлені на схемі, із зазначенням виходів. (Схема 16)

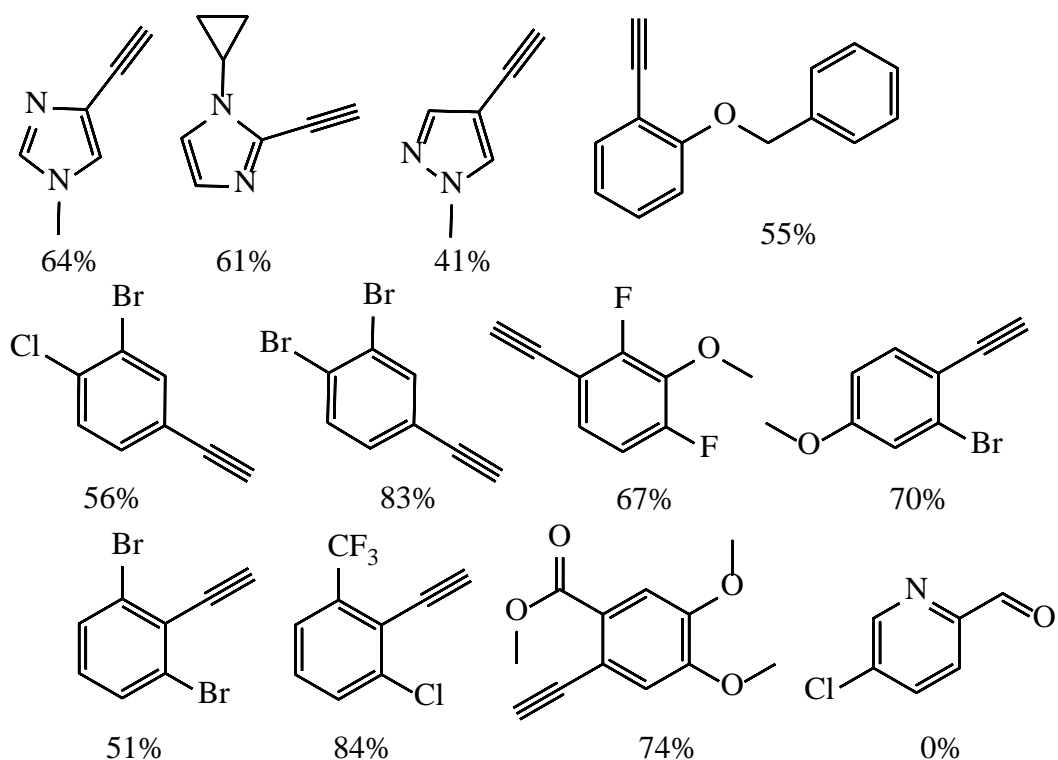


Схема 16. Виходи термінальних алкінів, що синтезовані з альдегідів

Аналізуючи літературні джерела про реакцію Соногашири автором була виявлена основна проблема цього методу: велика варіативність умов проведення синтезу та відсутність критеріїв їх систематизації. Для дослідження та оптимізації була обрана методика запропонована Такаші [21] у 1980 році. Ця модифікація реакції мала низку переваг в порівнянні з іншими, але залишається ряд проблем, а саме:

- 1) постійна адаптація умов проведення крос-сполучення;
- 2) потреба у великій кількості каталізатора.

Автором роботи була проведено дослідження реакції Соногашири на ряді сполук та було виявлено, що при однакових умовах субстрати-йодиди та субстрати-броміди реагують з різною інтенсивністю. Саме реакція за участі йодиду проходить бурхливо з швидким та сильним нагріванням, що важко контролювати. Тому було вирішено оптимізувати умови проведення синтезу окремо для йодидів та бромідів. Для йодидів власне було вирішено обрати слабшу основу та каталізатор на основі Паладію, а також встановити м'якший температурний режим. Автором дипломної роботи також було

оптимізовано еквівалентне співвідношення реагентів для реакції, що можна побачити в Таблиці 2.

Автором була розроблена оптимізаційна таблиця для методик синтезу термінальних алкінів з йодидів та бромідів. (Таблиця 2)

Субстрат	Йодид	Бромід
Основа	Диізопропіламін (або триетиламін)	Диізопропіламін
Каталізатор на основі Паладію	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ або $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	$\text{Pd}(\text{pddf})\text{Cl}_2$
Температура	r.t. (можливе охолодження рідким азотом до кімнатної температури)	60-70°C
Розчинник	ТГФ	ТГФ
Еквівалентні співвідношення	Субстрат (1 екв) Триметилсилілацетилен (1,2 екв) Основа (3 екв) Каталізатор на основі Pd (0,03 екв) Каталізатор на основі Cu (0,05 екв)	Субстрат (1 екв) Триметилсилілацетилен (1,2 екв) Основа (3 екв) Каталізатор на основі Pd (0,03 екв) Каталізатор на основі Cu (0,05 екв)
Атмосфера	Ar	Ar
Час проходження реакції	2-12 год.	12-72 год.

Таблиця 2. Оптимізовані умови проведення реакції Соногашири для бромідів та йодидів.

У ході експериментів було виявлено, що сполуки з великою кількістю донорних замісників потребують жорсткіших умов проведення реакції ($i\text{Pr}_2\text{NH}$, $\text{Pd}(\text{pddf})\text{Cl}_2$, 60-70°C).

Методики були перевірені на ряді сполук, що представлені на схемі, із зазначенням виходів. (Схема 17 та Схема 18)

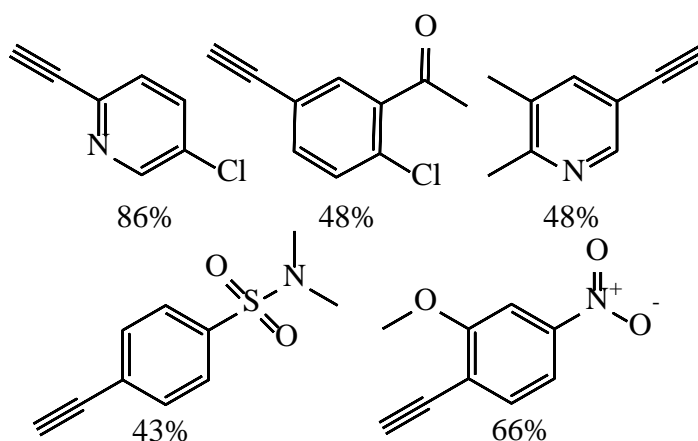


Схема 17. Виходи термінальних алкінів, що синтезовані з бромідів

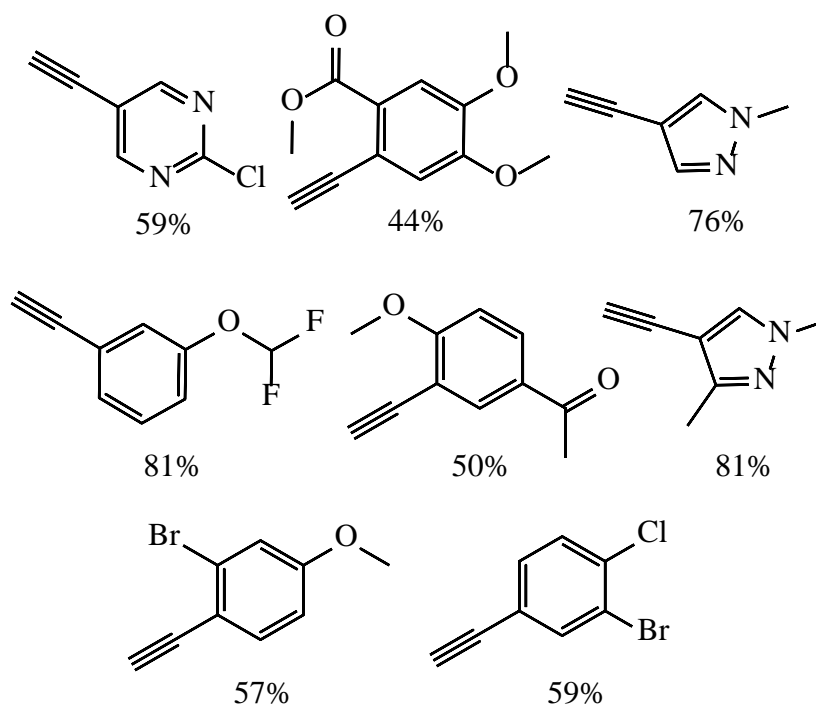


Схема 18. Виходи термінальних алкінів, що синтезовані з йодидів.

Розділ 3. Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H записували у розчинах сполук в DMSO на спектрометрі з частотою 400 МГц при температурі навколишнього середовища. Хімічні зсуви δ (м.ч.) відносяться до TMS ($\delta = 0,00$ м.ч.), як внутрішнього стандарту. Чистоту всіх сполук перевіряли за допомогою спектрів ЯМР ^1H .

3.1. Синтез термінальних алкінів з альдегідів з використанням реагенту Охіри-Бестмана

3.1.1. Синтез 4-етиніл-1-метил-1H-імідазола

1-метил-1H-імідазол-4-карбальдегід (90 гр, 0,82 моль) розчиняємо в MeOH (1400 мл). Охолоджуємо в бані з льодом. Додаємо K_2CO_3 (225,92 гр, 1,63 моль) та перемішуємо 10 хв. Реактив Охіри-Бестмана (188,42 гр, 0,99 моль) розбавляємо MeOH та прикапуємо в реакційну суміш. Перемішуємо 28 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтруємо, MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C . Заливаємо МТБЕ, кип'ятимо, фільтруємо через шар силікагелю товщиною 5 см. Розчин охолоджуємо. Осад, що утворюється, фільтруємо. Отримуємо жовтий порошок. Вихід 64%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ , ppm: 3.02 (s, 1H, $\text{CH}\equiv$); 3,71 (s, 3H, CH_3); 7.12 (s, 1H, CH); 7.42 (s, 1H, CH).

3.1.2. Синтез 2-етиніл-1-циклопропіл-1H-імідазола

1-циклопропіл-1H-імідазол-2-карбальдегід (55 гр, 0,40 моль) розчиняємо в MeOH (750 мл). Охолоджуємо в бані з льодом. Додаємо K_2CO_3 (111,68 гр, 0,81 моль) та перемішуємо 10 хв. Реактив Охіри-Бестмана (93,14 гр, 0,48 моль) розбавляємо MeOH та прикапуємо в реакційну суміш. Перемішуємо 28 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтруємо, MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C . Заливаємо МТБЕ, кип'ятимо, фільтруємо через шар силікагелю товщиною 5 см. Розчин охолоджуємо. Кристали, що утворюються, фільтруємо. Отримуємо жовті кристали. Вихід

61%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, ppm: 1,05 (m, 4H, CH₂); 3,15 (s, 1H, CH≡); 3,21 (m, 1H, CH); 6,85 (s, 1H, CH); 7,05 (s, 1H, CH).

3.1.3. Синтез 2-бром-4-етиніл-1-хлорбензену

3-бром-4-хлорбензальдегід (85 гр, 0,39 моль) розчиняємо в MeOH (700 мл). Охолоджуємо в бані з льодом. Додаємо K₂CO₃ (107,06 гр, 0,77 моль) та перемішуємо 10 хв. Реактив Охіри-Бестмана (89,29 гр, 0,46 моль) розбавляємо MeOH та прикапуємо в реакційну суміш. Перемішуємо 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтруємо, MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Заливаємо МТБЕ, нагріваємо та фільтруємо через шар силікагелю товщиною 5 см. МТБЕ випаровуємо і заливаємо гексаном. Суміш кип'ятимо, фільтруємо через шар силікагелю товщиною 4 см. Розчин охолоджуємо. Осад, що утворюються, фільтруємо. Отримуємо жовтий порошок. Вихід 56%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, ppm: 4,55 (s, H, CH≡); 7,50 (d, 1H, ArH); 7,64 (d, 1H, ArH); 7,91 (s, 1H, ArH); 7,05.

3.1.4. Синтез 1,2-дибром-4-етинілбензену

3,4-дибромбензальдегід (95 гр, 0,36 моль) розчиняємо в MeOH (650 мл). Охолоджуємо в бані з льодом. Додаємо K₂CO₃ (99,51 гр, 0,72 моль) та перемішуємо 10 хв. Реактив Охіри-Бестмана (82,99 гр, 0,43 моль) розбавляємо MeOH та повільно прикапуємо в реакційну суміш. Перемішуємо 10 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтруємо, MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Заливаємо МТБЕ, суміш нагріваємо та фільтруємо через шар силікагелю товщиною 5 см. МТБЕ випаровуємо і заливаємо гексаном. Суміш кип'ятимо, фільтруємо через шар силікагелю товщиною 4 см. Розчин охолоджуємо. Осад, що утворюються, фільтруємо. Отримуємо жовтий порошок. Вихід 83%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, ppm: 4,42 (s, 1H, CH≡); 7,41 (m, 1H, ArH); 7,77 (m, 1H, ArH); 7,87 (s, 1H, ArH).

3.1.5. Синтез 2,4-дифлуор-1-етиніл-3-метоксибензену

2,4-дифлуор-3-метоксибензальдегід (55 гр, 0,32 моль) розчиняємо в MeOH (600 мл). Охолоджуємо в бані з льодом. Додаємо K_2CO_3 (88,18 гр, 0,64 моль) та перемішуємо 10 хв. Реактив Охіри-Бестмана (73,96 гр, 0,38 моль) розбавляємо MeOH та повільно прикапуємо в реакційну суміш. Перемішуємо 14 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтруємо, MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Заливаємо МТБЕ, нагріваємо та фільтруємо через шар силікагелю товщиною 5 см. МТБЕ випаровуємо і заливаємо гексаном, перемішуємо та чекаємо доки суміш розшарується. Гексан зливаємо, нижній шар заливаємо МТБЕ та знову фільтруємо через шар силікагелю 7-8 см. МТБЕ випаровуємо. Отримуємо рідину жовтогарячого кольору. Вихід 67%. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ , ppm: 3,90 (s, 3H, CH₃); 4,55 (s, 1H, CH \equiv); 7,21 (m, 1H, ArH); 7,30 (m, 1H, ArH).

3.1.6. Синтез 1-(бензилокси)-2-етинілбензену

2-(бензилокси)бензальдегід (55 гр, 0,26 моль) розчиняємо в MeOH (480 мл). Охолоджуємо в бані з льодом. Додаємо K_2CO_3 (71,62 гр, 0,52 моль) та перемішуємо 10 хв. Реактив Охіри-Бестмана (59,73 гр, 0,31 моль) розбавляємо MeOH та повільно прикапуємо в реакційну суміш. Перемішуємо 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтруємо, MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Заливаємо МТБЕ, нагріваємо та фільтруємо через шар силікагелю товщиною 5 см. МТБЕ випаровуємо і заливаємо гексаном, перемішуємо, охолоджуємо та чекаємо доки суміш розшарується. Гексан зливаємо, нижній шар заливаємо МТБЕ та знову фільтруємо через шар силікагелю 7-8 см. МТБЕ випаровуємо. Отримуємо рідину жовтого кольору. Вихід 55%. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ , ppm: 4,25 (s, 1H, CH \equiv); 5,2 (s, 2H, CH₂); 6,94 (m, 1H, ArH); 7,12 (m, 1H, ArH); 7,40 (s, 1H, ArH).

3.1.7. Синтез 2-бром-1-етиніл-4-метоксибензену

2-бром-4-метоксибензальдегід (90 гр, 0,42 моль) розчиняємо в MeOH (780 мл). Охолоджуємо в бані з льодом. Додаємо K_2CO_3 (115,68 гр, 0,84 моль) та

перемішуємо 10 хв. Реактив Охіри-Бестмана (96,48 гр, 0,50 моль) розбавляємо MeOH та повільно прикапуємо в реакційну суміш. Перемішуємо 10 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтруємо, MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Заливаємо МТБЕ, нагріваємо та фільтруємо через шар силікагелю товщиною 5 см. МТБЕ випаровуємо і заливаємо гексаном. Суміш кип'ятимо, фільтруємо через шар силікагелю товщиною 4 см. Розчин охолоджуємо. Кристали, що утворюються, фільтруємо. Отримуємо білі кристали. Вихід 70%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, ppm: 3,80 (s, 3H, CH₃); 4,36 (s, 1H, CH≡); 6,95 (m, 1H, ArH); 7,27 (s, 1H, ArH); 7,51 (m, 1H, ArH).

3.1.8. Синтез 1,3-дибром-2-етинілбензену

2,6-дибромбензальдегід (85 гр, 0,32 моль) розчиняємо в MeOH (600 мл). Охолоджуємо в бані з льодом. Додаємо K₂CO₃ (89,03 гр, 0,64 моль) та перемішуємо 10 хв. Реактив Охіри-Бестмана (74,25 гр, 0,39 моль) розбавляємо MeOH та повільно прикапуємо в реакційну суміш. Перемішуємо 10 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтруємо, MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Заливаємо МТБЕ, нагріваємо та фільтруємо через шар силікагелю товщиною 5 см. МТБЕ випаровуємо і заливаємо гексаном. Суміш кип'ятимо, фільтруємо через шар силікагелю товщиною 4 см. Розчин охолоджуємо. Осад, що утворюється, фільтруємо. Отримуємо осад жовтогарячого кольору. Вихід 51%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, ppm: 3,73 (s, 1H, CH≡); 7,61 (m, 2H, ArH); 7,05 (m, 1H, ArH).

3.1.9. Синтез 3-(трифлуорометил)-2-етиніл-1-хлорбензену

6-(трифлуорометил)-2-хлорбензальдегід (100 гр, 0,48 моль) розчиняємо в MeOH (900 мл). Охолоджуємо в бані з льодом. Додаємо K₂CO₃ (132,55 гр, 0,96 моль) та перемішуємо 10 хв. Реактив Охіри-Бестмана (110,54 гр, 0,57 моль) розбавляємо MeOH та повільно прикапуємо в реакційну суміш. Перемішуємо 11 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтруємо, MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Заливаємо

МТБЕ, нагріваємо та фільтруємо через шар силікагелю товщиною 8 см. МТБЕ випаровуємо. Отримуємо легкоплавкі кристали жовтогогарячого кольору. Вихід 84%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, ppm: 4,98 (s, 1H, CH≡); 7,58 (m, 1H, ArH); 7,75 (m, 1H, ArH); 7,86 (m, 1H, ArH).

3.1.10. Синтез 2-етиніл-5-хлорпіридину

5-хлорпінаколінальдегід (50 гр, 0,35 моль) розчиняємо в MeOH (800 мл). Охолоджуємо в бані з льодом. Додаємо K₂CO₃ (97,63 гр, 0,71 моль) та перемішуємо 10 хв. Реактив Охіри-Бестмана (81,42 гр, 0,42 моль) розбавляємо MeOH та повільно прикапуємо в реакційну суміш. Перемішуємо 48 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтруємо, MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. За допомогою спектроскопії було виявлено, що термінальний алкін у реакційній суміші відсутній.

3.1.11. Синтез 4-етиніл-1-метил-1H-піразолу

1-метил-1H-піразол-4-карбальдегід (50 гр, 0,45 моль) розчиняємо в MeOH (900 мл). Охолоджуємо в бані з льодом. Додаємо K₂CO₃ (125,53 гр, 0,91 моль) та перемішуємо 10 хв. Реактив Охіри-Бестмана (104,68 гр, 0,54 моль) розбавляємо MeOH та повільно прикапуємо в реакційну суміш. Перемішуємо 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтруємо, MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Заливаємо МТБЕ, нагріваємо та фільтруємо через шар силікагелю товщиною 8 см. МТБЕ випаровуємо. Отримуємо жовту рідину. Вихід 41%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, ppm: 3,78 (s, 3H, CH₃); 3,97 (s, 1H, CH≡); 7,60 (s, 1H, CH); 8,00 (s, 1H, CH).

3.1.12. Синтез метил-2-етиніл-4,5-диметоксибензоату

Метил-2-форміл-4,5-диметоксибензоат (60 гр, 0,27 моль) розчиняємо в MeOH (600 мл). Охолоджуємо в бані з льодом. Додаємо K₂CO₃ (73,97 гр, 0,54 моль) та перемішуємо 10 хв. Реактив Охіри-Бестмана (61,69 гр, 0,32 моль) розбавляємо MeOH та повільно прикапуємо в реакційну суміш. Перемішуємо 10 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтруємо, MeOH

випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Заливаємо МТБЕ, нагріваємо та фільтруємо через шар силікагелю товщиною 8 см. Розчин охолоджуємо та фільтруємо. Отримуємо світло-коричневий порошок. Вихід 74%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, ppm: 3,39 (s, 1H, CH≡); 3,95 (s, 3H, COOCH₃); 3,96 (s, 6H, OCH₃); 7,07 (m, 1H, ArH); 7,49 (m, 1H, ArH).

3.2. Синтез термінальних алкінів з використанням реакції Соногашири за участі триметилсилілацетилену

3.2.1. Синтез 2-етиніл-5-хлорпіридину

До суміші 2-бром-5-хлорпіридину (60 гр, 0,31 моль), (триметилсиліл)ацетилену (36,75 гр, 0,37 моль) та *i*Pr₂NH (94,66 гр, 0,94 моль) в ТГФ (1100 мл) додаємо Pd(PPh₃)₄ (10,90 гр, 0,0094 моль) та CuI (3,56 гр, 0,0187 моль). Перемішуємо 3 години в інертній атмосфері, охолоджуючи рідким N₂ до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтруємо, ТГФ випарюємо при низькому тиску. Суміш кип'ятимо в гексані та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин охолоджуємо, осад фільтруємо. Потім розчиняємо осад в MeOH, додаємо 0,5 гр КОН та перемішуємо при кімнатній температурі годину. MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Суміш кип'ятимо в гексані та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин охолоджуємо, утворений осад фільтруємо. Отримуємо світло-коричневий порошок. Вихід 86%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, ppm: 4,44 (s, 1H, CH≡); 7,62 (m, 1H, CH); 7,98 (m, 1H, CH); 8,61 (s, 1H, CH).

3.2.2. Синтез 5-етиніл-2-хлорпіримідину

До 5-йод-2-хлорпіримідину (95 гр, 0,40 моль), (триметилсиліл)ацетилену (46,54 гр, 0,48 моль) та Et₃N (119,72 гр, 1,19 моль) в ТГФ (1150 мл) додаємо PdCl₂(PPh₃)₂ (8,35 гр, 0,0119 моль) та CuI (4,51 гр, 0,0237 моль). Перемішуємо 3 години в інертній атмосфері, охолоджуючи рідким N₂ до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтруємо, ТГФ випарюємо при низькому тиску. Суміш кип'ятимо в МТБЕ та фільтруємо через шар силікагелю.

Розчин охолоджуємо, осад фільтруємо. Потім розчиняємо осад в MeOH, додаємо 0,5 гр КОН та перемішуємо при кімнатній температурі годину. MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Суміш кип'ятимо в МТБЕ та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин охолоджуємо, утворений осад фільтруємо. Отримуємо коричневий порошок. Вихід 59%. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ , ppm: 3,48 (s, 1H, CH \equiv); 8,74 (m, 2H, CH).

3.2.3. Синтез 4-етиніл-1-метил-1H-піразолу

До суміші 4-йод-1-метил-1H-піразолу (100 гр, 0,48 моль), (триметилсиліл)ацетилену (56,65 гр, 0,58 моль) та $iPr_2NC_2H_5$ (186,03 гр, 1,44 моль) в ТГФ (1350 мл) додаємо $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10,11 гр, 0,0144 моль) та CuI (5,49 гр, 0,0288 моль). Перемішуємо 12 годин в інертній атмосфері при 60°C. Реакційну суміш фільтруємо, ТГФ випарюємо при низькому тиску. Суміш кип'ятимо в МТБЕ та гексаном 1:1 та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин охолоджуємо, осад фільтруємо. Потім розчиняємо осад в MeOH, додаємо 0,5 гр КОН та перемішуємо при кімнатній температурі годину. MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Суміш заливаємо МТБЕ та гексаном 1:1 та фільтруємо через шар силікагелю. Отримуємо жовту рідину. Вихід 65%. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ , ppm: 3,78 (s, 3H, CH $_3$); 3,97 (s, 1H, CH \equiv); 7,60 (s, 1H, CH); 8,00 (s, 1H, CH).

3.2.4. Синтез 4-етиніл-1,3-диметил-1H-піразолу

До суміші 4-йод-1,3-диметил-1H-піразолу (90 гр, 0,41 моль), (триметилсиліл)ацетилену (47,78 гр, 0,49 моль) та iPr_2NH (123,07 гр, 1,22 моль) в ТГФ (1000 мл) додаємо $PdCl_2(PPh_3)_2$ (8,56 гр, 0,0122 моль) та CuI (4,63 гр, 0,0243 моль). Перемішуємо 12 годин в інертній атмосфері при 60°C. Реакційну суміш фільтруємо, ТГФ випарюємо при низькому тиску. Суміш кип'ятимо в МТБЕ та гексані 1:1 та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин охолоджуємо, осад фільтруємо. Потім розчиняємо осад в MeOH, додаємо 0,5 гр КОН та перемішуємо при кімнатній температурі годину. MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Суміш заливаємо МТБЕ та

гексаном 1:1 та фільтруємо під вакуумом через шар силікагелю. Отримуємо коричневу рідину. Вихід 81%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ , ppm: 2,25 (s, 3H, CH_3); 3,07 (s, 1H, $\text{CH}\equiv$); 3,76 (s, 3H, CH_3); 7,41 (s, 1H, CH).

3.2.5. Синтез 1-(5-етинілфеніл-2-хлор)етан-1-ону

До 1-(5-бром-2-хлорфеніл)етан-1-ону (90 гр, 0,39 моль), (триметилсиліл)ацетилену (46,21 гр, 0,47 моль) та $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (117,00 гр, 1,16 моль) в ТГФ (950 мл) додаємо $\text{Pd}(\text{pddf})\text{Cl}_2$ (9,47 гр, 0,0116 моль) та CuI (4,40 гр, 0,0231 моль). Перемішуємо 12 годин в інертній атмосфері при 60°C . Реакційну суміш фільтруємо, ТГФ випаруємо при низькому тиску. Суміш кип'ятимо в гексані та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин охолоджуємо, осад фільтруємо. Потім розчиняємо осад в MeOH , додаємо 0,5 гр KOH та перемішуємо при кімнатній температурі годину. MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C . Суміш кип'ятимо в гексані та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин охолоджуємо, утворений осад фільтруємо. Отримуємо світло-коричневий порошок. Вихід 48%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ , ppm: 2,67 (s, 3H, CH_3); 3,23 (s, 1H, $\text{CH}\equiv$); 7,40 (m, 1H, ArH); 7,52 (m, 1H, ArH); 7,68 (s, 1H, ArH).

3.2.6. Синтез метил-2-етиніл-4,5-диметоксибензоату

До метил-2-йод-4,5-диметоксибензоату (70 гр, 0,22 моль), (триметилсиліл)ацетилену (25,81 гр, 0,26 моль) та $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (65,97 гр, 0,65 моль) в ТГФ (550 мл) додаємо $\text{Pd}(\text{pddf})\text{Cl}_2$ (5,31 гр, 0,0065 моль) та CuI (2,48 гр, 0,013 моль). Перемішуємо 72 години в інертній атмосфері при 67°C . Реакційну суміш фільтруємо, ТГФ випаруємо при низькому тиску. Суміш заливаємо гексаном, фільтруємо, осад заливаємо МТБЕ та фільтруємо через шар силікагелю. МТБЕ випаруємо. Сполуку розчиняємо в MeOH , додаємо 0,5 гр KOH та перемішуємо при кімнатній температурі 2 години. MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C . Суміш заливаємо гексаном, фільтруємо, осад кип'ятимо в МТБЕ та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин охолоджуємо, осад фільтруємо. Отримуємо світло-коричневий

порошок. Вихід 44%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, ppm: 3,39 (s, 1H, CH≡); 3,95 (s, 3H, COOCH₃); 3,96 (s, 6H, OCH₃); 7,07 (m, 1H, ArH); 7,49 (m, 1H, ArH).

3.2.7. Синтез 1-(3-етиніл-4-метоксифеніл)етан-1-ону

До 1-(3-йод-4-метоксифеніл)етан-1-ону (100 гр, 0,36 моль), (триметилсиліл)ацетилену (42,50 гр, 0,43 моль) та *i*Pr₂NH (109,99 гр, 1,09 моль) в ТГФ (950 мл) додаємо Pd(PPh₃)₄ (12,64 гр, 0,0108 моль) та CuI (4,13 гр, 0,0217 моль). Перемішуємо 12 годин в інертній атмосфері при 60°C. Реакційну суміш фільтруємо, ТГФ випаруємо при низькому тиску. Отриману суміш кип'ятимо в гексані та МТБЕ 2:1 та фільтруємо через шар силікагелю. МТБЕ випаруємо. Сполуку розчиняємо в MeOH, додаємо 0,5 гр КОН та перемішуємо при кімнатній температурі 1 годину. MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Суміш кип'ятимо в гексані та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин охолоджуємо, фільтруємо. Отримуємо рожевий порошок. Вихід 50%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, ppm: 2,52 (s, 3H, CH₃); 3,95 (s, 3H, CH₃); 4,36 (s, 1H, CH≡); 7,20 (m, 1H, ArH); 7,98 (s, 1H, ArH); 8,00 (m, 1H, ArH).

3.2.8. Синтез 5-етиніл-2,3-диметилпіридину

До 5-бром-2,3-диметилпіридину (130 гр, 0,70 моль), (триметилсиліл)ацетилену (82,37 гр, 0,84 моль) та *i*Pr₂NH (212,17 гр, 2,10 моль) в ТГФ (1870 мл) додаємо Pd(dppf)Cl₂ (17,15 гр, 0,021 моль) та CuI (7,98 гр, 0,0419 моль). Перемішуємо 24 години в інертній атмосфері при 65°C. Реакційну суміш фільтруємо, ТГФ випаруємо при низькому тиску. Суміш кип'ятимо в МТБЕ та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин охолоджуємо, осад фільтруємо. Потім розчиняємо осад в MeOH, додаємо 0,5 гр КОН та перемішуємо при кімнатній температурі годину. MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Суміш кип'ятимо в МТБЕ та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин охолоджуємо, фільтруємо. Отримуємо коричневий порошок. Вихід 64%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)

δ , ppm: 2,21 (s, 3H, CH₃); 2,43 (s, 3H, CH₃); 4,31 (s, 1H, CH \equiv); 7,62 (s, 1H, ArH); 8,35 (s, 1H, ArH).

3.2.9. Синтез 4-етиніл-N,N-диметилбензенсульфонаміду

До 4-бром-N,N-диметилбензенсульфонаміду (80 гр, 0,30 моль), (триметилсиліл)ацетилену (35,11 гр, 0,36 моль) та $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (91,95 гр, 0,91 моль) в ТГФ (770 мл) додаємо $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (7,43 гр, 0,0091 моль) та CuI (3,47 гр, 0,0182 моль). Перемішуємо 10 годин в інертній атмосфері при 60°C. Реакційну суміш фільтруємо, ТГФ випаруємо при низькому тиску. Суміш кип'ятимо в гексані та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин охолоджуємо, осад фільтруємо. Потім розчиняємо осад в MeOH, додаємо 0,5 гр KOH та перемішуємо при кімнатній температурі годину. MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Суміш кип'ятимо в гексані та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин випаруємо. Отримуємо коричневий порошок. Вихід 43%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ , ppm: 2,64 (s, 6H, CH₃); 4,38 (s, 1H, CH \equiv); 7,65 (m, 4H, ArH).

3.2.10. Синтез 1-(дифлуорметокси)-3-етинілбензену

До 1-(дифлуорметокси)-3-йодбензену (85 гр, 0,32 моль), (триметилсиліл)ацетилену (37,46 гр, 0,38 моль) та $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (96,48 гр, 0,95 моль) в ТГФ (1200 мл) додаємо $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11,02 гр, 0,0095 моль) та CuI (3,64 гр, 0,0191 моль). Перемішуємо 4 години в інертній атмосфері, охолоджуючи рідким N₂ до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтруємо, ТГФ випаруємо при низькому тиску. Суміш заливаємо гексаном та фільтруємо під вакуумом через шар силікагелю. Розчин випаруємо. Сполуку розчиняємо в MeOH, додаємо 0,5 гр KOH та перемішуємо при кімнатній температурі годину. MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Суміш заливаємо гексаном та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин випаруємо. Отримуємо жовту рідину. Вихід 81%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ , ppm: 4,12 (s, 1H, CH \equiv); 6,93 (m, 1H, ArH); 7,21 (m, 1H, ArH); 7,34 (m, 1H, ArH); 7,36 (m, 1H, CF₂H); 7,49 (m, 1H, ArH).

3.2.11. Синтез 1-етиніл-2-метокси-4-нітробензену

До 1-бром-2-метокси-4-нітробензену (45 гр, 0,19 моль), (триметилсиліл)ацетилену (22,46 гр, 0,23 моль) та Et_3N (58,75 гр, 0,58 моль) в ТГФ (420 мл) додаємо $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4,74 гр, 0,0058 моль) та CuI (2,21 гр, 0,0116 моль). Перемішуємо 10 годин в інертній атмосфері при 60°C . Реакційну суміш фільтруємо, ТГФ випарюємо при низькому тиску. Отриману суміш кип'ятимо в гексані та фільтруємо через шар силікагелю. Випарюємо гексан, сполуку розчиняємо в MeOH , додаємо 0,5 гр KOH та перемішуємо при кімнатній температурі годину. MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C . Суміш кип'ятимо в гексані та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин охолоджуємо, утворений осад фільтруємо. Отримуємо жовтий порошок. Вихід 66%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ , ppm: 3,88 (s, 3H, CH_3); 4,71 (s, 1H, $\text{CH}\equiv$); 7,68 (m, 1H, ArH); 7,81 (m, 2H, ArH).

3.2.12. Синтез 2-бром-1-етиніл-4-метоксибензену

До 2-бром-1-йод-4-метоксибензену (45 гр, 0,14 моль), (триметилсиліл)ацетилену (15,54 гр, 0,16 моль) та Et_3N (43,65 гр, 0,43 моль) в ТГФ (650 мл) додаємо $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,99 гр, 0,004 моль) та CuI (1,64 гр, 0,008 моль). Перемішуємо 4 години в інертній атмосфері, охолоджуючи рідким N_2 до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтруємо, ТГФ випарюємо при низькому тиску. Суміш заливаємо гексаном та фільтруємо під вакуумом через шар силікагелю. Розчин випарюємо. Сполуку розчиняємо в MeOH , додаємо 0,5 гр KOH та перемішуємо при кімнатній температурі годину. MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C . Суміш заливаємо гексаном, нагріваємо та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин охолоджуємо та фільтруємо. Отримуємо білі кристали. Вихід 57%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ , ppm: 3,80 (s, 3H, CH_3); 4,36 (s, 1H, $\text{CH}\equiv$); 6,95 (m, 1H, ArH); 7,27 (s, 1H, ArH); 7,51 (m, 1H, ArH).

3.1.13. Синтез 2-бром-4-етиніл-1-хлорбензену

До 2-бром-1-хлор-4-йодобензену (55 гр, 0,17 моль), (триметилсиліл)ацетилену (18,72 гр, 0,19 моль) та Et₃N (52,61 гр, 0,52 моль) в ТГФ (790 мл) додаємо Pd(PPh₃)₄ (6,03 гр, 0,0052 моль) та CuI (1,98 гр, 0,0104 моль). Перемішуємо 4 години в інертній атмосфері, охолоджуючи рідким N₂ до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтруємо, ТГФ випарюємо при низькому тиску. Суміш заливаємо гексаном та фільтруємо під вакуумом через шар силікагелю. Розчин випарюємо. Сполуку розчиняємо в MeOH, додаємо 0,5 гр КОН та перемішуємо при кімнатній температурі годину. MeOH випаровуємо при низькому тиску та за 33°C. Суміш заливаємо гексаном та фільтруємо через шар силікагелю. Розчин охолоджуємо та фільтруємо. Отримуємо жовтий порошок. Вихід 59%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, ppm: 4,55 (s, H, CH≡); 7,50 (d, 1H, ArH); 7,64 (d, 1H, ArH); 7,91 (s, 1H, ArH); 7,05.

ВИСНОВОК

- 1) Розроблено масштабовані методики реакції за участі реагенту Охіри-Бестмана та реакції Соногашири.
- 2) Виявлено критерії, що впливають на вибір методики мультиграмового синтезу термінальних алкінів. Такими критеріями стали будова циклу та електронні властивості замісників. Саме методика за участі реагенту Охіри-Бестмана має перевагу в реакціях зі субстратами, що містять електронодонорні замісники на бензеновому кільці. А метод з використанням реакції Соногашири навпаки дає вищі виходи з азогетероциклами (піридин, піразол, імідазол), але гірші із субстратами, що мають донорні замісники.
- 3) Перевірено знайдені закономірності на прикладі синтезу 20 термінальних алкінів.

Список використаних джерел

1. Muller S., Liepold B., Roth G. J., Bestmann H.J., An improved one-pot procedure for the synthesis of alkynes from aldehydes, *Synlett*, 1996, 1996(6), 521-522.
2. Colvin E. W., Hamill B. J., A Simple Procedure for the Elaboration of Carbonyl Compounds into Homologous Alkynes, *J.S.C.*, 1977, 869.
3. Regitz M., Anschütz W., Reaktionen CH-aktiver Verbindungen mit Aziden, XXVII1) Diäthylphosphono-diazomethan, *Liebigs Ann. Chem.*, 1969, 730, 194.
4. Ohira S., *Synth. Commun.*, 1989, 19, 561.
5. Dickson H. D., Smith S. C., Hinkle K. W., K. W. A convenient scalable two step one-pot conversion of esters and amides to terminal alkynes, *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 5597.
6. Eymery F., Iorga B., Savignac P., The Usefulness of Phosphorus Compounds in Alkyne Synthesis, *Synthesis*, Georg Thieme Verlag, 2000, 2000 (02), 185-213.
7. Habrant D., Rauhala V., Koskinen A. M. P., Conversion of carbonyl compounds to alkynes: general overview and recent developments, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, 39, 2007–2017.
8. Evdokimov A. N., Kurzin A. V., Platonov A. Yu., Maiorova E. D., Chistokletov V.N., Acid-Base Equilibrium in the K_2SO_3 -Methanol System, *Russian Journal of General Chemistry*, 2002, 72, 979.
9. M. Schlosser, H. B. Tuong and C. Tarchini, *Chimia*, 1977, 31, 219–220.
10. Rauhala V., Nevalainen M., Koskinen A. M. P., An expedient synthesis of spiroketals: model studies for the calylucin C16-C25 fragment, *Tetrahedron*, 2004, 60, 9199–9204.
11. Krapf P., Richarz R., Urusova E. A., Neumaier B., Zlatopolskiy B. D., Seyferth–Gilbert homologation as a route to ^{18}F -labeled building blocks: Preparation of radiofluor-inated phenylacetylenes and their application in PET chemistry, *Eur. J. Org. Chem.*, 2016, 3, 430-433.

12. Dieck H. A., Heck F. R., Palladium Catalyzed Synthesis of Aryl, Heterocyclic, and Vinylic Acetylene Derivatives, *J. Organomet. Chem.*, 1975, 93, 259–263.
13. Cassar L., Synthesis of Aryl-and Vinyl-substituted Acetylene Derivatives By the Use of Nickel and Palladium Complexes., *J. Organomet. Chem.*, 1975, 93, 253-257.
14. Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N., A convenient synthesis of acetylenes: Catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkanes, iodoalkanes and bromopyridines, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 4467 – 4470.
15. Leonard, K. A., Nelen, M. I., Anderson, L. T., Gibson, S. L., Hilf, R., Detty, M. R. J., *Med. Chem.*, 1999, 42, 3942.
16. Cai L., Yang D., Sun Z., Tao X., Cai L., Pike V. W., Palladium-catalyzed Coupling between Aryl Halides and Trimethylsilylacetylene Assisted by Dimethylaminotrimethyltin, *Chinese Journal of Chemistry*, 2011, 29, 1059-1062.
17. Doucet H., Hierso J.-C., Palladium-Based Catalytic Systems for the Synthesis of Conjugated Enynes by Sonogashira Reactions and Related Alkynylations, *Angewandte Chemie International*, 2007, 46, 834-871.
18. Sonogashira K., Development of Pd–Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides, *J. Organomet. Chem.*, 2002, 653, 46-49.
19. Sonogashira K., Stang P.J., F. Diederich (Eds.), *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, 203–229.
20. B. Campbell, *Organocopper Reagents*, 1994, 217.
21. Takahashi S., Kuroyama Y., Sonogashira K., Hagihara N., A Convenient Synthesis of Ethynylarenes and Diethynylarenes, *Synthesis*, 1980, 1980(8), 627-630.
22. Sonogashira K., Takahashi S., Palladium—catalyzed Coupling Reactions between sp and sp² Carbon Centers, *Journal of Synthetic Organic Chemistry*, 1993, 51, 1053-1063.

23. Thorand S., Krause N., Improved Procedures for the Palladium-Catalyzed Coupling of Terminal Alkynes with Aryl Bromides (Sonogashira Coupling), *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 8551 – 8553.
24. Herrmann W.A., Böhm V.P.W., Reisinger C.-P., *J. Organomet. Chem.*, 1999, 576, 23.
25. Herrmann W.A., Reisinger C.-P., Spiegler M., *J. Organomet. Chem.*, 1998, 557, 93.
26. Hundertmark T., Littke A. F., Buchwald S. L., Fu G. C., Pd(PhCN)₂Cl₂/P(*t*-Bu)₃: A Versatile Catalyst for Sonogashira Reactions of Aryl Bromides at Room Temperature, *Org. Lett.*, 2000, 2, 1729 – 1731.
27. Nishiyama, M., Yamamoto, T., Koie, Y., *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 617-620.
28. Sonogashira, K. ,In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: New York, 1991, 3, Chapter 2.4.