

Сумський державний педагогічний університет імені А.С. Макаренка
Природничо-географічний факультет
Кафедра хімії та методики навчання хімії

Фіголь Марина Петрівна

**ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ КЕТЕНАМІНАЛЕЙ ТА ЇХ ВЗАЄМОДІЇ З
 α -БРОМОКЕТОНАМИ**

Спеціальність: 014 Середня освіта (Хімія)

Галузь знань: 01 Освіта/Педагогіка

Кваліфікаційна робота
на здобуття освітнього ступеню магістра

Науковий керівник

_____ Ю.В. Харченко

кандидат хімічних наук, ст. викладач
кафедри хімії та МНХ

« ___ » _____ 2020 року

Виконавець

_____ М.П.Фіголь

« ___ » _____ 2020 року

Суми 2020

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	7
1.1. Загальна характеристика кетенаміналей	7
1.1.1. Особливості будови кетенаміналей	7
1.1.2. Біологічна активність кетенаміналей та їх похідних	8
1.2. Методи отримання кетенаміналей	11
1.3. Хімічні властивості кетенаміналей	15
1.3.1. Реакційна здатність α -атома Карбону.....	16
1.3.2. Реакційна здатність атома Нітрогену	21
1.3.3. Реакційна здатність атома Оксигену	23
1.3.4. Реакції циклокондесації кетенових аміналей.....	23
1.3.4. Реакції кетенаміналей з α -бромокетонами.....	27
1.4. Загальна характеристика тіолів	27
1.5. Біологічна дія тіолів.....	30
1.6. Методи знешкодження тіолів	31
1.7. Використання ультразвукового випромінювання в хімії	33
РОЗДІЛ 2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	35
2.1. Правила техніки безпеки.....	35
2.2. Методика «solvent-free» синтезу 1-феніл-3,3-бісметилтіопроп-2-ен-1-ону.....	39
2.3. Методика синтезу імідазолідин-2-іліденацетофенонів.....	39
2.4. Методика синтезу 2-бromo-1-(4'-нітрофеніл)-етан-1-ону	39
2.5. Методика синтезу 2,3-дигідро-1 <i>H</i> -піроло[1,2- <i>a</i>]імідазолів.....	40
2.6. Умови вимірювання фізико-хімічних та спектральних характеристик одержаних сполук	40
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	41
3.1. «Solvent-free» синтез 1-феніл-3,3-бісметилтіопроп-2-ен-1-ону	41
3.2. Синтез 2-(імідазолідин-2-іліден)-1-фенілетан-1-ону.....	43

3.3. Особливості взаємодії імідазолідин-2-іліденацетофенону з α - бромокетоном	48
ВИСНОВКИ	52
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	53

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГКА – гетероциклічні кетенові амінали

ДМАД - диметилацетилендикарбоксилат

ДМФА – диметилформаїд

ТГФ – тетрагідрофуран

АСN – ацетонітрил

MW – мікрохвильове випромінювання

PhMe – толуен

ВСТУП

Актуальність теми.

Нітрогеновмісні гетероциклічні системи привертають значну увагу вчених, оскільки такі структури є потенційно біологічно активними. Гетероциклічні кетенові аміналі – клас органічних речовин, які також називають кетен-N,N-ацеталами або циклічними 1,1-ендіаминами. Вони є потужними та універсальними синтонами в сучасній органічній хімії. Завдяки їх особливій структурі, ці сполуки є будівельними елементами для отримання нових гетероциклів. Останнім часом хімія ГКА дуже активно розвивається. Використовуючи синтетичні можливості кетенових аміналей, на основі їх скелету отримують сполуки, котрі виявляють антимікробні, протипухлинні, протитуберкульозні, протизапальні, протигрибкові, протиракові, антибіотичні протималарійні властивості.

Оскільки сьогодні спостерігається тенденція застосування екологічно дружніх та безпечних шляхів синтезу, пошук оптимальних умов отримання та дослідження реакційної здатності речовин з практично важливими властивостями залишаються перспективними та актуальними.

Мета дипломної роботи: пошук шляхів оптимізації синтезу кетенаміналей та взаємодії 2-(імідазолідин-2-іліден)-1-фенілетан-1-ону та 2-бromo-1-(4'-нітрофеніл)-етан-1-ону.

Об'єкт дослідження: імідазолідин-2-іліденацетофенони.

Предмет дослідження: особливості синтезу імідазолідин-2-іліденацетофенонів та реакційна здатність імідазолідин-2-іліденацетофенонів в реакції з α -бромокетонами.

Завдання дослідження:

1. Синтез бісметилтіопрор-2-ен-1-ону із застосуванням «solvent-free» підходу.
2. Синтез імідазолідин-2-іліденацетофенонів та знешкодження побічного продукту реакції.
3. Дослідження оптимальних умов взаємодії 2-(імідазолідин-2-іліден)-1-

фенілетан-1-ону та 2-бромо-1-(4`-нітрофеніл)-етан-1-ону.

4. З'ясування впливу ультразвукового випромінювання на швидкість реакції алкілювання 2-(імідазолідин-2-іліден)-1-фенілетан-1-ону.

Методи дослідження: кристалізація, перекристалізація, органічний синтез, тонкошарова хроматографія, ЯМР аналіз.

Наукова новизна: вперше проведений синтез 1-феніл-3,3-бісметилтіопроп-2-ен-1-ону із застосуванням «solvent-free» підходу; з'ясовано, що використання нітратної кислоти, калій йодату та натрій гідроксиду є ефективним для знешкодження тіолів, які утворюються при синтезі імідазолідин-2-іліденацетофенонів; досліджена реакція 2-(імідазолідин-2-іліден)-1-фенілетан-1-ону та 2-бромо-1-(4`-нітрофеніл)-етан-1-ону в лужному середовищі та із використанням ультразвукового випромінювання.

Практичне значення: можливість використання одержаних речовин для подальшого дослідження реакційної здатності та отримання нових похідних; можливість використання теоретичного матеріалу при викладанні відповідних тем у ВНЗ.

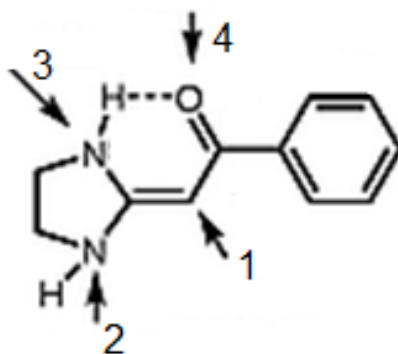
Апробація результатів: матеріали роботи опубліковані у збірнику наукових праць «Природничі науки» у кількості 2 статті [1, 2].

РОЗДІЛ 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Загальна характеристика кетенаміналей

1.1.1. Особливості будови кетенаміналей

Імідазолідиніліденацетофенони - гетероциклічні кетенаміналі (ГКА), відомі також як циклічні 1,1-єндіаміни. Вони є універсальними проміжними сполуками в органічному синтезі. Цікавою особливістю цих сполук є їх будова. В молекулах кетенаміналей є 4 нуклеофільні центри: два атоми Нітрогену аміногруп, атом Оксигену карбонільної групи та α -атом Карбону (рис.1.1). Супряження електронно-донорних аміногруп та електронно-акцепторної карбонільної групи призводить до значного підвищення електронної густини на α -карбонівому атомі та сильної поляризації подвійного зв'язку $C=C$, внаслідок чого нуклеофільність α -атома Карбону набагато вища, ніж на атомах Нітрогену аміногруп [3].



1-4 – нуклеофільні центри

Рис. 1.1. Структура імідазолідиніліденацетофенонів

Внаслідок особливостей будови, ці сполуки є високореакційноздатними. Оскільки крім α -атома Карбону в реакцію може вступати і вторинна аміногрупа, ГКА можуть служити бінуклеофілами і при взаємодії з біелектрофілами можуть утворювати конденсовані гетероцикли різних типів, які важкодоступні іншими синтетичними методами [4]. Специфічні хімічні

властивості даного класу сполук викликають неабиякий інтерес у хіміків-синтетиків, тому наразі хімія ГКА дуже активно розвивається.

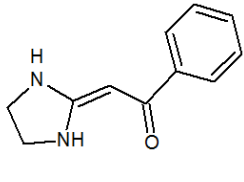
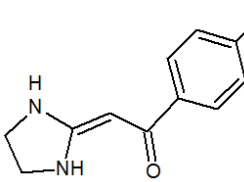
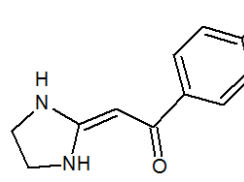
Зокрема, на основі ГКА отримували біциклічні піридини, піримідини, піроли, трициклічні індоли, піридони, ізохінолінони, а тетрацикли представлені нафтиридинами, спірооксиндолами та ін. [5].

Щодо фізичних властивостей, кетенаміналі зазвичай представляють собою тверді кристалічні речовини білого, жовтого або коричневого кольору в залежності від будови. Як видно з табличних даних (табл. 1.1), із введенням електронодонорних замісників в їх структуру спостерігається тенденція до збільшення температур топлення та кипіння.

Фізичні характеристики деяких кетенаміналей представлені у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1.

Фізичні характеристики деяких кетенаміналей

Представник			
Константа			
Температура плавлення, °С	206	245	275
Температура кипіння, °С	342,5	370,1	402,1
Густина, г/см ³	1,195	1,164	1,538
pK _a	6,63	6,67	6,55
Розчинність	Хлороформ, гексан	Етанол, вода	ДМФА, етанол

1.1.2. Біологічна активність кетенаміналей та їх похідних

Варто зазначити, що деякі ГКА та їх похідні мають певну біологічну активність, що привернуло увагу хіміків та агрохіміків. Сполуки, котрі отримують на основі гетероциклічних кетенаміналей часто ідентифікуються як

фармакофори. Вони використовуються для синтезу лікарських засобів, пестицидів та в інших галузях, що стосуються біологічно активних сполук. Зокрема, похідні тiazолопiридину мають протиракові, антимікробні, антиініціаторні, протигрибкові властивості. Похідні оксазолопiридинів на їх основі проявляють антимікробну, протизапальну, анальгетичну та антикоагулянтну активність. Хіноліни виявляють антибактеріальні та протимікробні властивості. Конденсовані похідні хіназоліндіону, окрім цих властивостей, є ще й антилейшманіальними агентами (рис.1.2) [6].

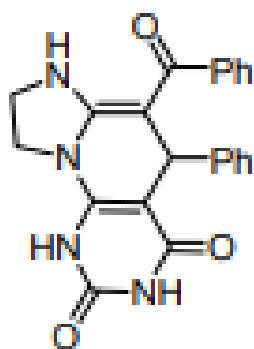


Рис. 1.2. Похідне хіназоліндіону на основі ГКА

Відомо, що на основі кетенаміналей були отримані спірооксиндоли. Ці сполуки проявляють також антимікробні, протипухлинні, протитуберкульозні, протизапальні, протигрибкові, протиракові, антибіотичні та протималярійні властивості. У 2013 році був розроблений метод отримання спірооксиндолу (рис. 1.3) шляхом взаємодії етилтрифлуороацетату, гетероциклічного кетенаміналю та різних ізатинів в присутності піперидину в етанолі. У 2019 році шляхом чотирьохкомпонентної конденсації діаміну, 1,1-бісметилтіо-2-нітроетилену, ізатину і кислоти Мельдрума в присутності каталізатора – п-толуолсульфокислоти в етанолі було отримане похідне спіропiридиноксиндолу [7].

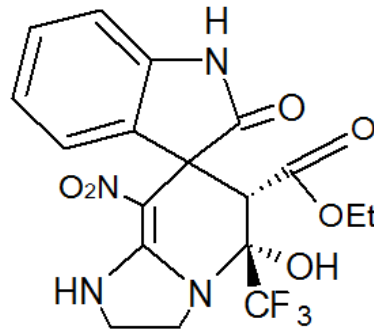


Рис. 1.3. Спірооксиндол, отриманий на основі гетероциклічних кетенаміналей.

Значне зацікавлення викликають і бісіндольні похідні, оскільки мають потужну біологічну активність, зокрема є метицилін-резистентні інгібітори піруваткінази золотистих стафілококів, протипухлинні агенти, антигістамінні, антимікробні, протизапальні та антибактеріальні засоби (рис.1.4) [8].

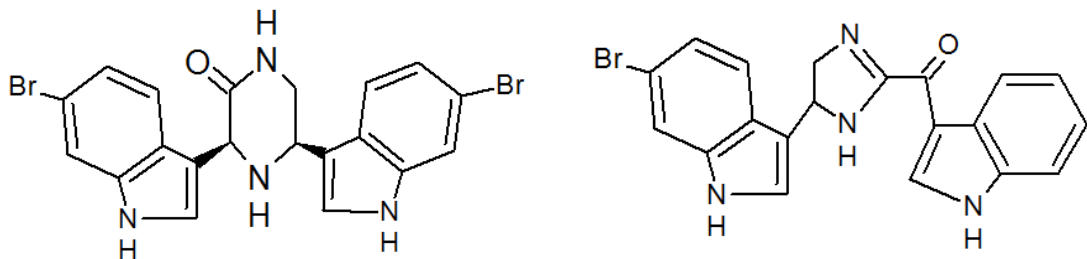
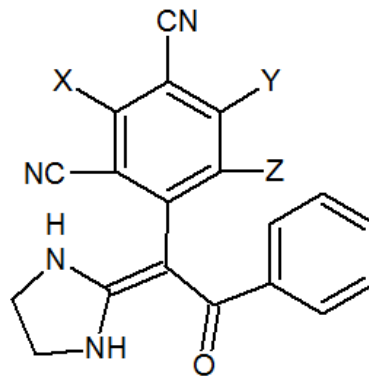


Рис. 1.4. Біологічно активні бісіндольні похідні

Активними антиканцерогенними агентами є полігалогено гетероциклічні кетенамінали (рис.1.5). Найсильніші протипухлинні властивості виявив продукт взаємодії метоксизаміщеного кетенаміналю та 1,3-диціано-2,4,5,6-тетрафлуоробензену – трифлуоро-ГКА. В свою чергу трихлоро-ГКА були більш сильними проти ліній пухлинних клітин Skov-3, Hep-2, K562, A431 ніж дифлуоро-ГКА [9].



X,Y,Z – Hal (-F, -Cl)

Рис. 1.5. Структура полігалогено гетероциклічних кетенаміналей

Біциклічні піридоні також знаходять застосування в фармацевтичній галузі як основа для анальгетиків та протизапальних засобів (рис.1.6) [10].

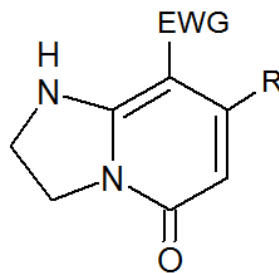


Рис. 1.6. Структура біциклічних піридонів

З'ясовано, що 4-метоксифенілзаміщений 1,3-оксазогетероцикл, конденсований з 1,2,3-триазолом є сильним протипухлинним агентом відносно лінії пухлинних клітин А 431. Концентрація напівмаксимального інгібування (IC_{50}) становила 1,6 мг/мл (рис.1.7) [11].

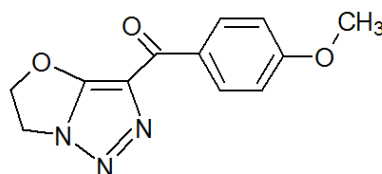


Рис. 1.7. Структура конденсованого похідного 1,2,3-триазолу

1.2.Методи отримання кетенаміналей

Аналіз літературних даних показав, що кетенаміналі можуть бути отримані різними способами. Один із методів синтезу базується на основі

2-(1'-трет-бутоксикарбонілімідазолідин-2-іліден)-ацетофенону. Реакція проводиться за участю 2,2,2-трифлуороетанової кислоти в середовищі дихлорометану (рис.1.8) [12].

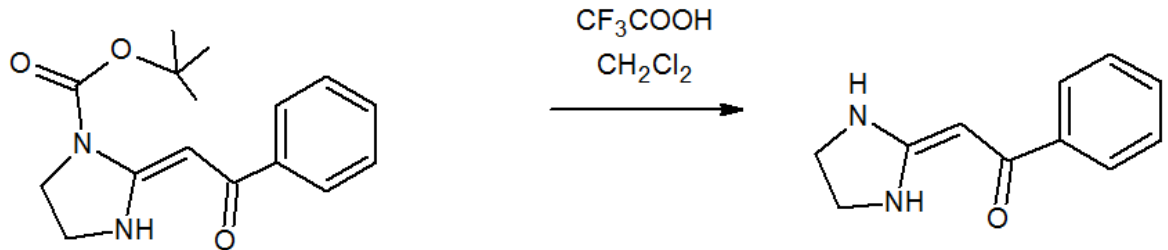


Рис. 1.8. Синтез кетенаміналей на основі 2-(1'-трет-бутоксикарбонілімідазолідин-2-іліден)-ацетофенону

В роботі [13] описаний синтез імідазоліденіліденацетофенонів шляхом конденсації етилбензоїлацетімідату гідрохлориду з етан-1,2-діаміном. Даний синтез двостадійний. Спершу отримують етилбензоїлацетімідат гідрохлорид, пропускаючи водень хлорид через розчин бензоїлацетонітрилу і абсолютного етанолу в хлороформі до припинення поглинання газу. Суміш витримують протягом 20 годин в холодильнику. Отримують продукт з виходом 70%. Реакція етилбензоїлацетімідату гідрохлориду з етан-1,2-діаміном відбувається в абсолютному етанолі шляхом кип'ятіння зі зворотнім холодильником протягом 10 годин. Оскільки продукт не виділяється при охолодженні, то розчинник видаляють, залишок розчиняють у воді і додають 10%-ий розчин натрій гідроксиду, створюючи слабо лужне середовище, після чого екстрагують хлороформом. Екстракт сушать натрій сульфатом, продукт перекристалізують з етанолу. Вихід продукту – 40%. (рис.1.9).

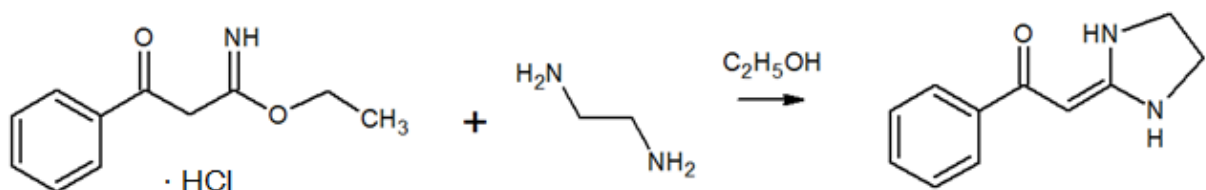


Рис. 1.9. Синтез кетенаміналей на основі етилбензоїлацетімідат гідрохлориду

Відомий також метод отримання кетенаміналей взаємодією 1-трет-бутоксикарбоніл-2-метилімідазоліну з метилбензоатом. Синтез проходить за участю 1,2-біс-(диметиламіно)етану та вторбутиллітію в середовищі тетрагідрофурану (рис.1.10) [12].

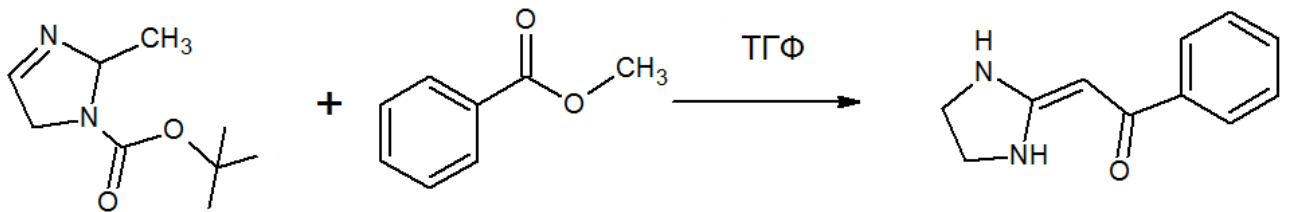


Рис. 1.10. Синтез кетенаміналей на основі 1-трет-бутоксикарбоніл-2-метилімідазоліну

Найбільш широко вживаним є метод отримання кетенаміналей з бісметилтіометиленових похідних карбонільних сполук шляхом їх взаємодії з відповідними діамінами, зокрема етан-1,2-діаміном. Синтез проходить в два етапи. На першому отримують відповідні бісметилтіопохідні. Їх отримують різними шляхами, наприклад, розкладом 2-бісметилтіометиліден-1,3-дифенілпропан-1,3-діону (рис.1.11) [12].

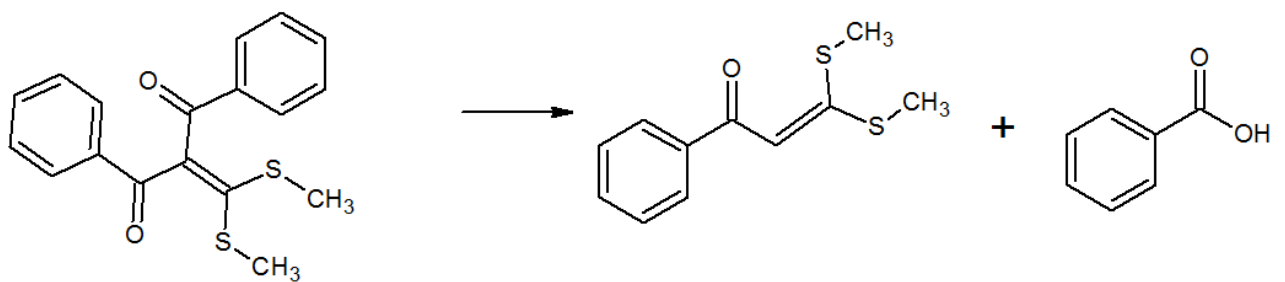


Рис. 1.11. Синтез бісметилтіопроп-2-ен-1-онів на основі 2-бісметилтіометиліден-1,3-дифенілпропан-1,3-діону

При взаємодії 3,3-дихлоро-1-фенілпроп-2-ен-1-ону з метилімідотіокарбаматом в присутності сульфатної кислоти утворюється бісметилтіопроп-2-ен-1-он (рис. 1.12) [12].

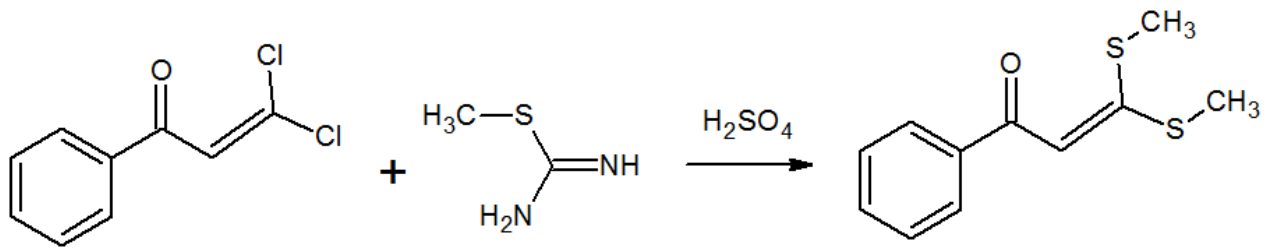


Рис. 1.12. Синтез бісметилтіопрор-2-ен-1-онів на основі 3,3-дихлоро-1-фенілпрор-2-ен-1-ону

Бісметилтіопохідні одержують також взаємодією ацетофенону, карбон (IV) сульфідом та йодометану за участі натрій гідриду. Присутність жорсткої основи є обов'язковою, оскільки ароматичні кетони є не дуже реакційно здатними, внаслідок впливу ароматичного ядра. Спершу, під дією натрій гідриду за участі карбон (IV) сульфідом ароматичні кетони перетворюються на ароїлдитіоляти, а під дією алкілюючого агента утворюються кетен дитіоацеталі. В літературі можна зустріти дані щодо її проведення із використанням таких розчинників: ДМФА, суміші ДМФА та толуену у співвідношенні 1:10, тетрагідрофурану, суміші ДМФА та бензену. Також бісметилтіопохідні можна отримувати і на основі інших ароматичних кетонів, зокрема 2-ацетилпіридину (рис. 1.13) [14].

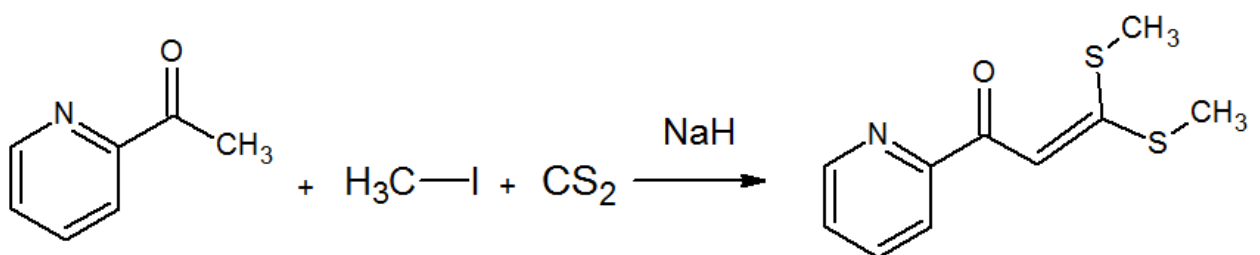
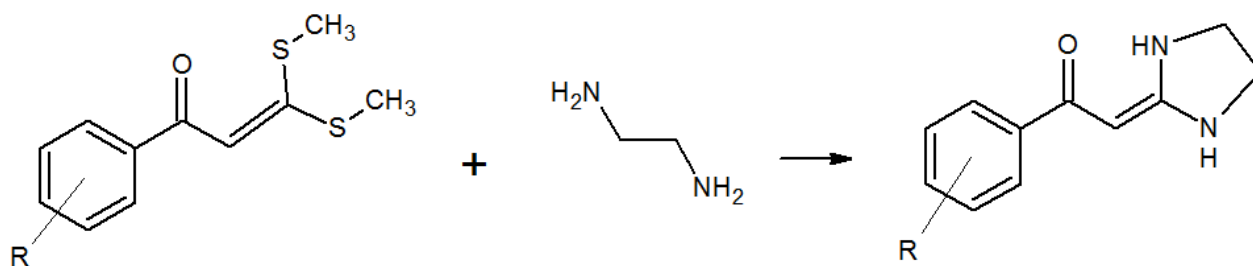


Рис. 1.13. Синтез бісметилтіопрор-2-ен-1-онів взаємодією 2-ацетилпіридину з карбон (IV) сульфідом та йодометаном

Друга стадія - безпосередньо отримання кетенаміналю, що протікає шляхом взаємодії бісметилтіопохідних карбонільних сполук із етан-1,2-діаміном (рис.1.14). Ця реакція успішно проводилась багатьма дослідниками за участі різних розчинників. Авторами [15] було отримано незаміщений імідазолідиніліденацетофенон в етанолі з виходом 50%. А в роботі [16] описаний синтез цього кетенаміналю в середовищі толуену з виходом 86%.

Зважаючи на те, що останнім часом доволі поширеним є підхід «зелена хімія», який передбачає планування та ведення синтезу, спрямовані на скорочення або повну відмову від використання небезпечних і токсичних хімічних речовин, авторами [17] був здійснений синтез у водному середовищі з чудовим виходом 95%. Окрім діамінів в даній реакції можна використовувати також аміноспирти або амінотіоли, отримуючи відповідні гетероциклічні кетенові амінали.



R: H, -NO₂, -CH₃, -Cl, -Br і т.д.

Рис. 1.14. Синтез імідазолідин-2-іліденацетофенонів на основі бісметилтіопрор-2-ен-1-онів

Отже, аналіз літературних джерел показав, що багато дослідників робили спроби розробити нові методи синтезу кетенаміналей, але на даний момент синтез шляхом конденсації бісметилтіопохідних та діамінів залишається найбільш ефективним і зручним методом. А подальші дослідження будуть пов'язані із оптимізацією цих синтезів з метою збільшення виходу цільових кетенаміналей та підбором менш шкідливих умов синтезу.

1.3. Хімічні властивості кетенаміналей

Як відомо, реакційна здатність сполук залежить від їх будови. Внаслідок специфічної будови кетенаміналей вони містять декілька реакційних центрів, тому для них характерні різноманітні хімічні властивості. На сьогодні відомо про синтез на основі гетероциклічних кетенаміналей діазогетероциклів, біциклічних піридинів, піридонів, ізокумариновмісних гетероциклів, імідазопіролохінолінів і т.д. Унікальні реакційні властивості даного класу речовин призводять до інтригуючої регіоселективності в реакціях з

моноелектрофілами і біелектрофілами для отримання різних типів гетероциклічних сполук [18].

1.3.1. Реакційна здатність α -атома Карбону

Зміщення електронної густини до α -атома Карбону робить його реакційно здатним по відношенню до електрофілів. Підтвердженням цього є реакція алкілювання 3-бромпроп-1-еном (рис.1.15), яка відбувається шляхом заміщення атому Гідрогену при α -карбонівому атомі при кип'ятінні в ацетонітрилі [19]. С-алкільований продукт отримують з виходом 82%.

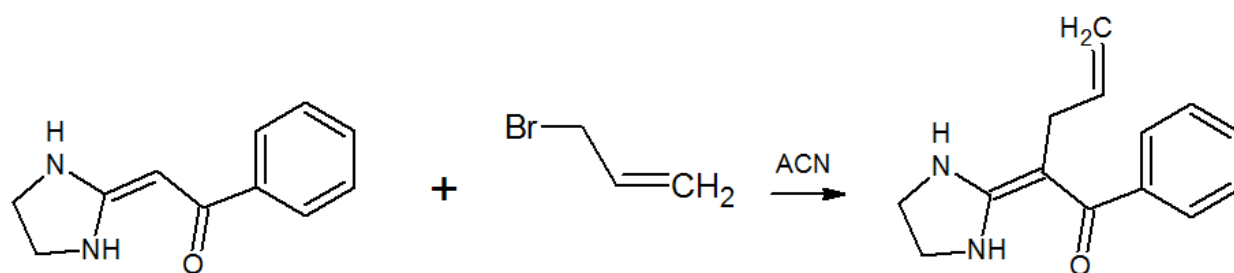


Рис.1.15. Взаємодія кетенаміналю з 3-бромпроп-1-еном

Реакція ацилювання пропіоніл хлоридом також призводить до заміщення атому Гідрогену при α -атомі Карбону (рис.1.16), котра як і алкілювання, відбувається в середовищі ацетонітрилу [20]. Вихід продукту – 20%.

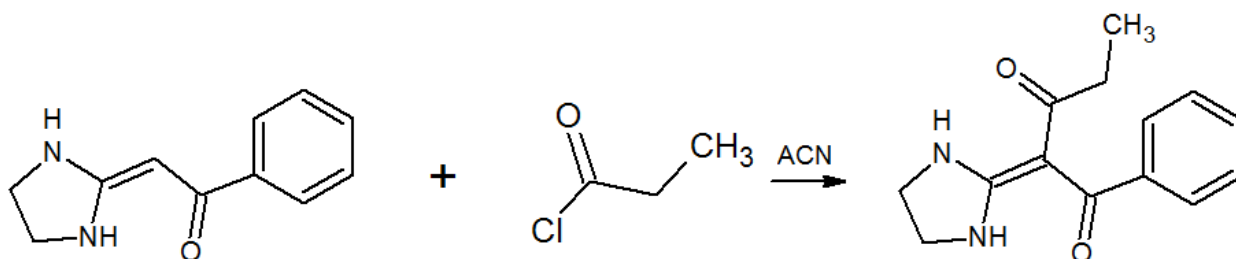


Рис.1.16. Взаємодія кетенаміналю з пропіоніл хлоридом

Реакційну здатність цього активного центру ілюструють також і наступні реакції. Взаємодія кетенаміналю з диарилдихалькогенідами відбувається шляхом кип'ятіння в 1,4-діоксані протягом 4 годин за участі каталізатора аргентум етаноату (рис.1.17) [21]. Продукти утворюються з високими виходами.

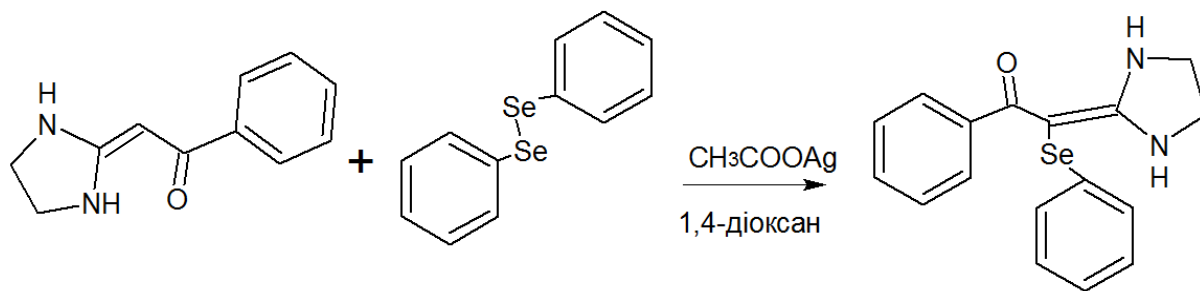


Рис.1.17. Взаємодія кетенаміналю з диарилдиселенідом

Взаємодія незаміщеного кетенаміналю з бензилхлоридом в середовищі акрилонітрилу призводить до отримання продукту С-арилування з виходом 42% (рис.1.18) [22].

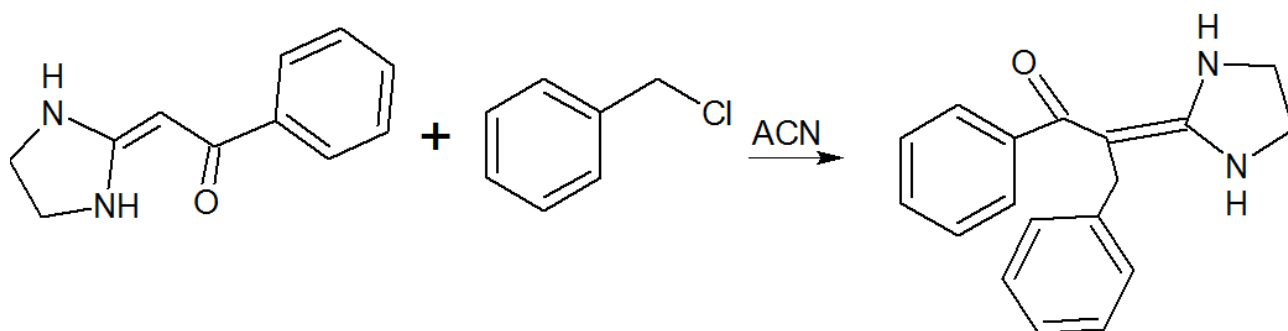


Рис.1.18. Взаємодія кетенаміналю з бензилхлоридом

Реакція з акрилонітрилом відбувається шляхом кип'ятіння реакційної суміші протягом 12 годин (рис.1.19). Вихід продукту – 90% [23].

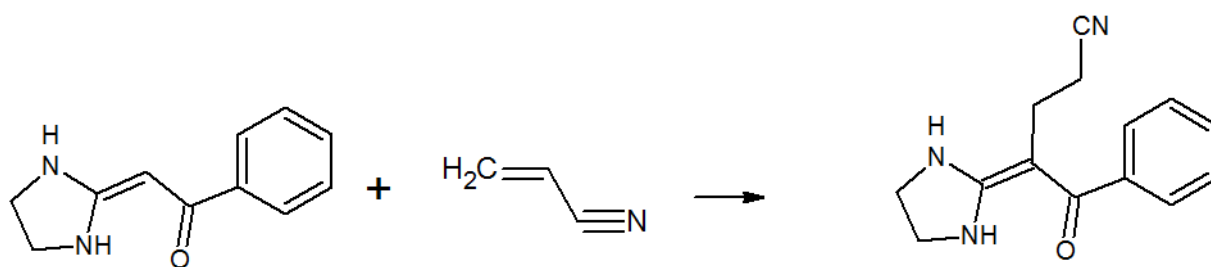


Рис.1.19. Взаємодія кетенаміналю з акрилонітрилом

Авторами [24] описана реакція між кетеновим аміналем та 1-нітро-4-(2-нітроетеніл)бенzenом. Взаємодія відбувається шляхом кип'ятіння в діоксані. Основним продуктом є 2-(імідазолідин-2-іліден)-2-нітрозо-1-фенілетан-1-он. Вихід – 51% (рис.1.20).

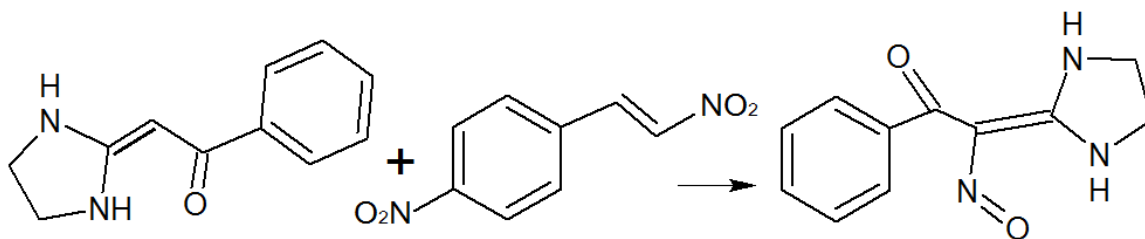


Рис.1.20. Взаємодія кетенаміналю з 1-нітро-4-(2`-нітроетеніл)бенzenом

В роботі [22] описано реакцію кетенаміналю з етилбромоестаноатом, котра відбувається шляхом кип'ятіння в середовищі ацетонітрилу (рис.1.21). Вихід продукту – 60%.

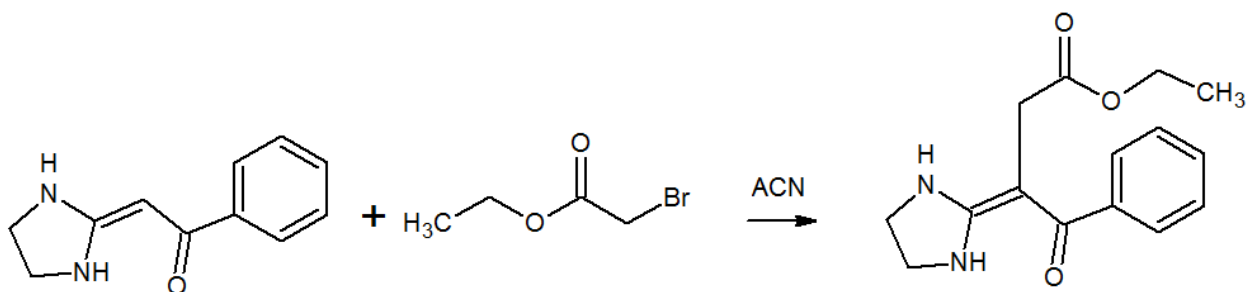


Рис.1.21. Взаємодія кетенаміналю з етилбромоестаноатом

Взаємодія з пірокатехінами описана в роботі [25]. У даній роботі досліджено їх анодне окиснення у присутності кетенаміналю за допомогою циклічної вольтамперометрії та методу електролізу (рис.1.22). Вихід продукту реакції з незаміщеним пірокатехіном склав 21%, з 3-метилпірокатехіном - 27%, 4-метилпірокатехіном – 79%, 4-третбутилпірокатехіном – 50%.

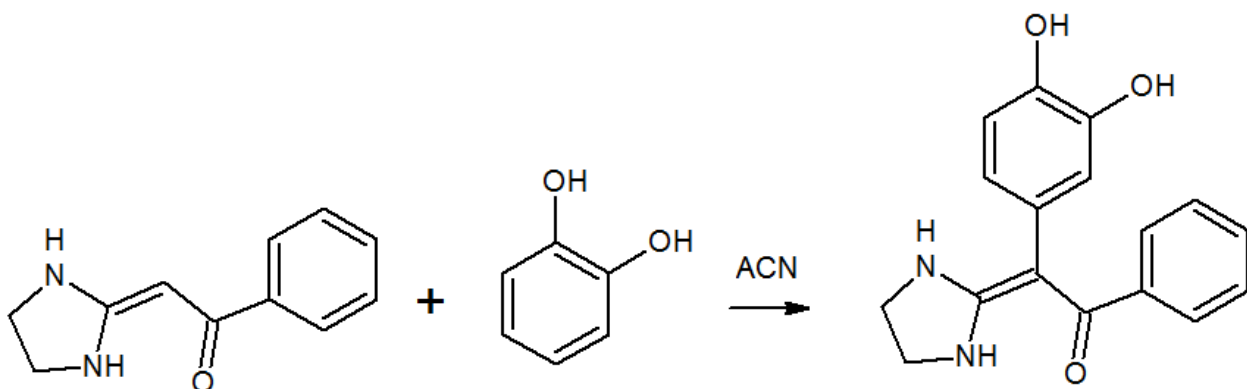


Рис.1.22. Взаємодія кетенаміналю з 1,2-дигідроксибенzenом

Методом електролізу здійснена реакція також з 3,4-діоксикоричною кислотою з виходом 48% (рис.1.23).

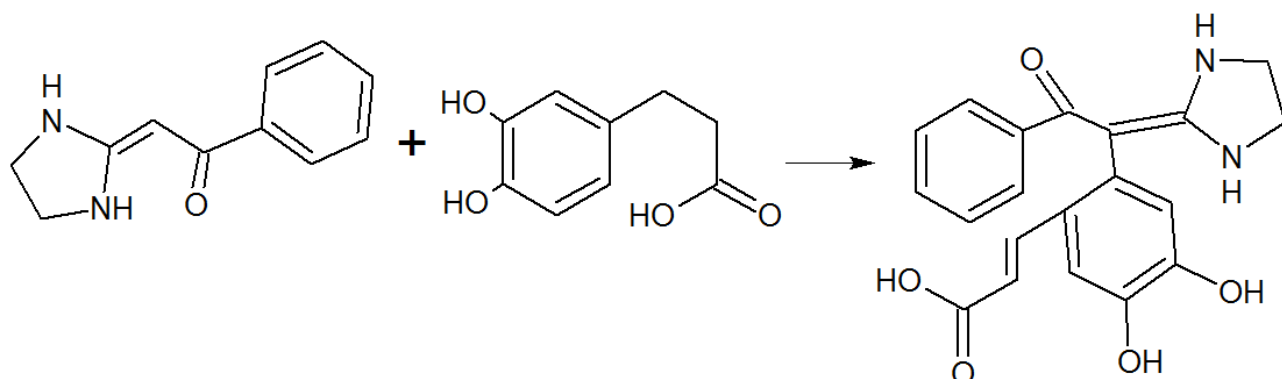


Рис.1.23. Взаємодія кетенаміналю з 3,4-оксикоричною кислотою

В роботі [26] описано взаємодію кетенаміналю з ароматичними амінами за участі етанової кислоти (рис.1.24). В результаті авторам вдалося ввести в структуру кетенаміналю азогрупу. Вихід продукту при взаємодії з аніліном склав 40%, при взаємодії з п-броманіліном – 67%, п-нітроаніліном – 35%, 2,4-динітроаніліном – 50%.

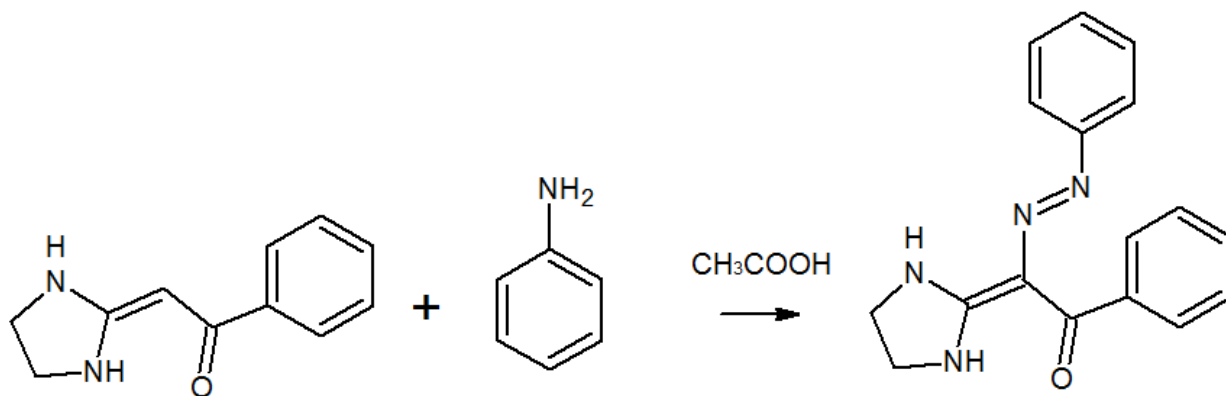


Рис. 1.24. Взаємодія кетенаміналю з аніліном

Реакція арилювання 1-бромо-2,4-динітробенzenом відбувається в середовищі диметилформаміду за механізмом радикального нуклеофільного заміщення (рис.1.25). Вихід склав 30% [27].

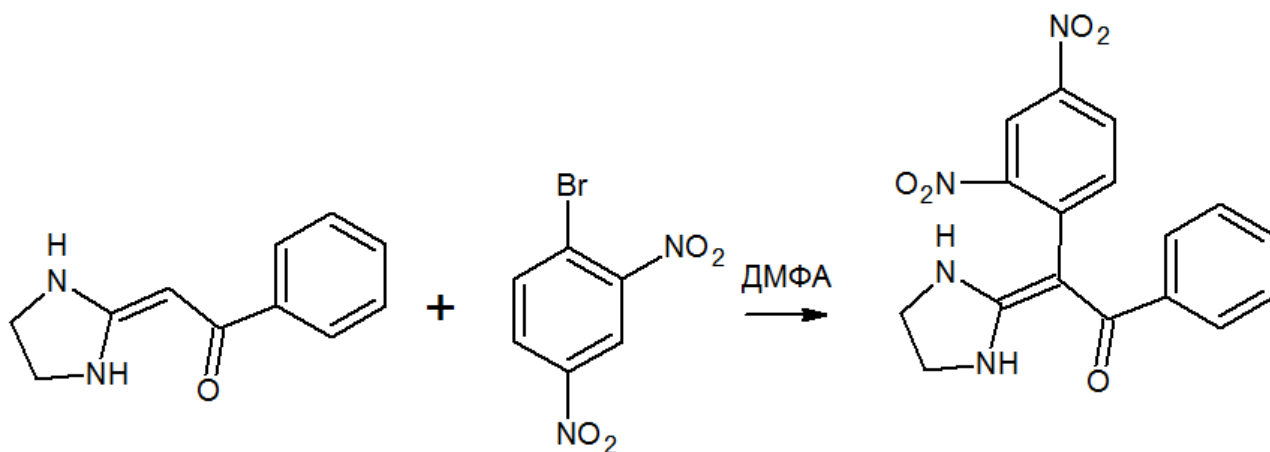


Рис. 1.25. Взаємодія кетенаміналю з 1-бромо-2,4-динітробенzenом

Особливе зацікавлення викликає реакція з 1,3-диціано-2,4,5,6-тетрафлуоробенzenом, оскільки продукт – полігалогеногетероциклічний кетенаміналь проявляє потужну біологічну активність, зокрема антибактеріальну та протипухлинну. Дана реакція відбувається без участі розчинника, тобто з застосуванням «solvent-free» підходу в умовах мікрохвильового опромінення потужністю 200 Вт. Використання мікрохвильового опромінення дозволяє значно зменшити тривалість реакції. Реакція протікає при температурі 120°C протягом 12 хв. Вихід продукту – 98% (рис.1.26) [9].

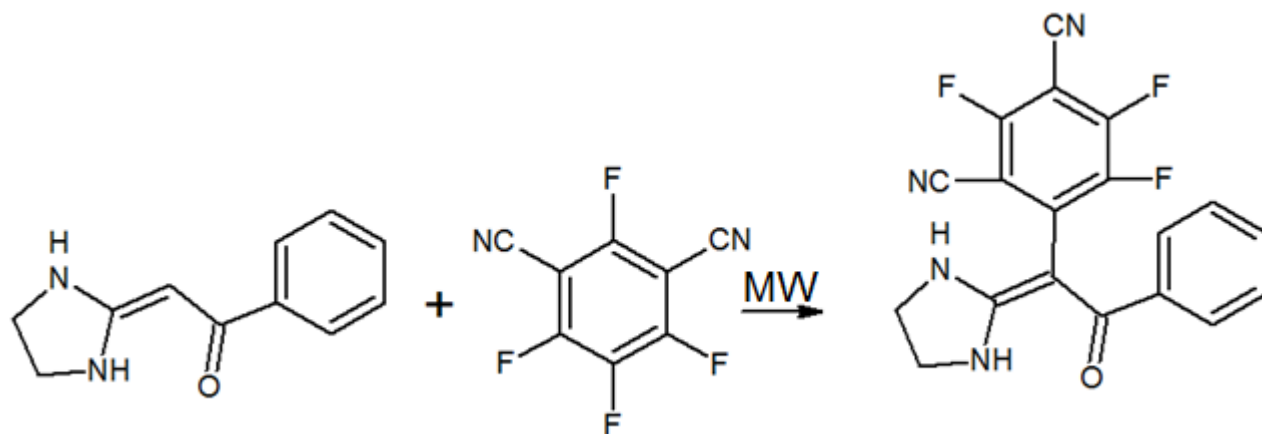


Рис. 1.26. Взаємодія кетенаміналю з 1,3-диціано-2,4,5,6-тетрафлуоробенzenом

1.3.2. Реакційна здатність атома Нітрогену

Нуклеофільними центрами є також вторинні атоми Нітрогену. Тому за цим положенням кетенаміналі також вступають в реакції з електрофілами.

Наприклад, у роботі [28] описана реакція імідазолідиніліденацетофенонів з ацетилхлоридом (рис.1.27). N-ацильовані продукти утворюються в присутності натрій гідриду в бензені з гарними виходами. Реакція відбувається за температури -10°C . Якщо ж проводити реакцію за участі триетиламіну та гідраргіум (II) ціаніду, використовуючи як розчинник ацетонітрил, то утворюється суміш ацильованих продуктів, причому переважно утворюються C-ацильовані.

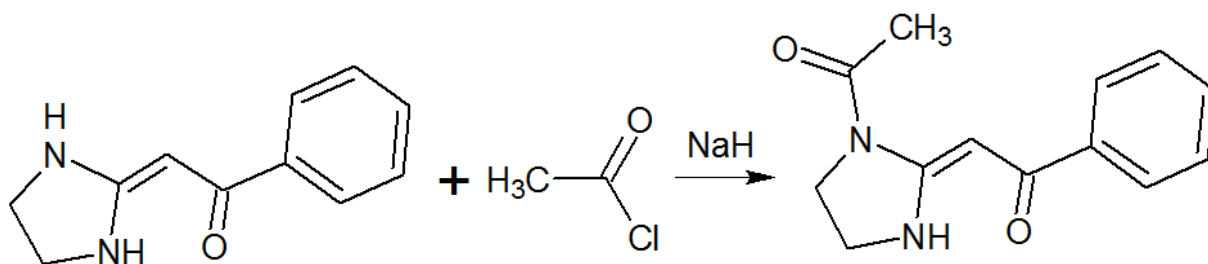


Рис. 1.27. Взаємодія кетенаміналю з ацетилхлоридом

У випадку взаємодії з N- ацетилсульфанілхлоридом реакція протікає за участі натрій гідриду в ДМФА при температурі 0°C протягом 1 години з утворенням N-сульфанільованих продуктів (рис.1.28). Вихід продукту – 62% [29].

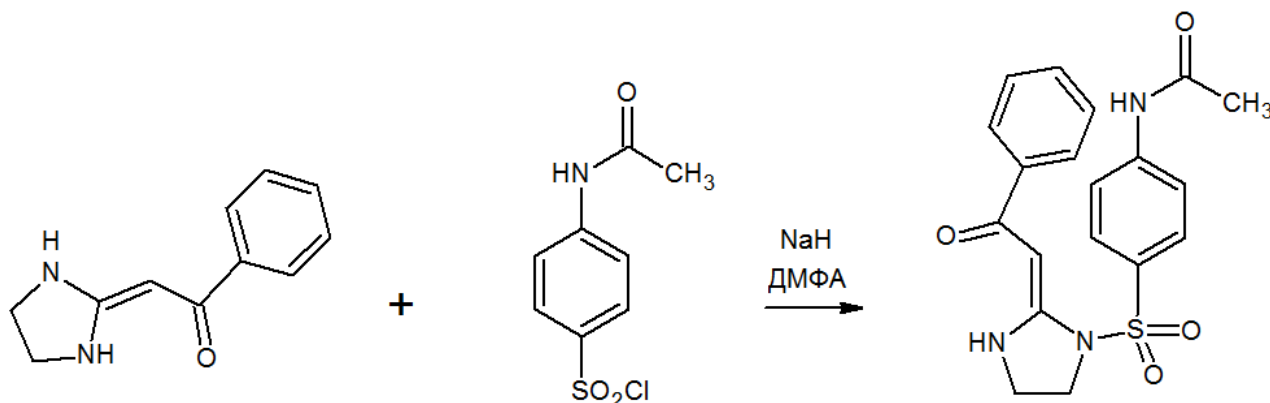


Рис. 1.28. Взаємодія кетенаміналю з N- ацетилсульфанілхлоридом

Слід відмітити, що в реакціях кетенаміналей, зокрема з алкілюючими, ацилюючими агентами реакція може проходити також і по аміногрупі. Проте в даному випадку взаємодія відбувається в більш жорстких умовах, в присутності натрій гідриду та в середовищі диметилформаміду .

В роботі [30] описаний синтез N-арильованого кетенаміналю з виходом 54% (рис.1.29).

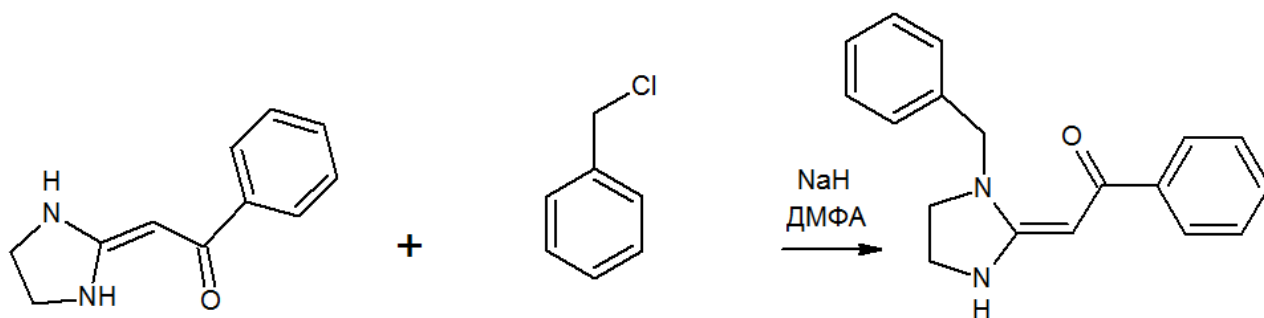


Рис.1.29. Взаємодія кетенаміналю з бензилбромідом

Імідазолідиніліденарилетанони при взаємодії з етилброметаноатом в присутності натрій гідриду та ДМФА утворюють N-алкільовані продукти (рис.1.30). Вихід – 68%. Автори [31] зазначають, що вибір розчинника, є важливим, оскільки при використанні неполярного розчинника, наприклад, бензену, толуену чи тетрагідрофурану реакція не відбувається. Якщо реакція відбувається в суміші бензену та невеликої кількості ДМФА, то реакція відбувається, проте значно повільніше.

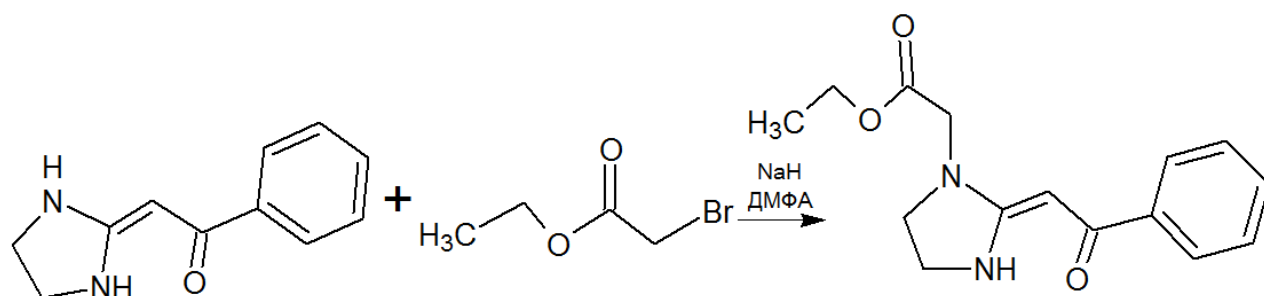


Рис.1.30. Взаємодія кетенаміналю з етилброметаноатом

1.3.3. Реакційна здатність атома Оксигену

Ще одним реакційноздатним центром кетенових аміналей є атом Оксигену. Реакції по атому Оксигену досліджені мало. Авторами [32] синтезовані O-галактозиди. У м'яких умовах, за температури 30°C протягом 4 днів відбувається O-глікозилювання кетенаміналю 2,3,4,6-тетраацетил- α -D-галактопіранозилбромідом за участю кальцій гідриду в середовищі ацетонітрилу з виходом продукту 50%. Внаслідок взаємодії утворюються Z-ізомери. Досліджено, що в даній реакції можна використовувати гідраргіум (II) ціанід або аргентум (I) трифлуорометансульфонат як каталізатори. Причому, в цьому випадку утворюються E-ізомери (рис.1.31) [33].

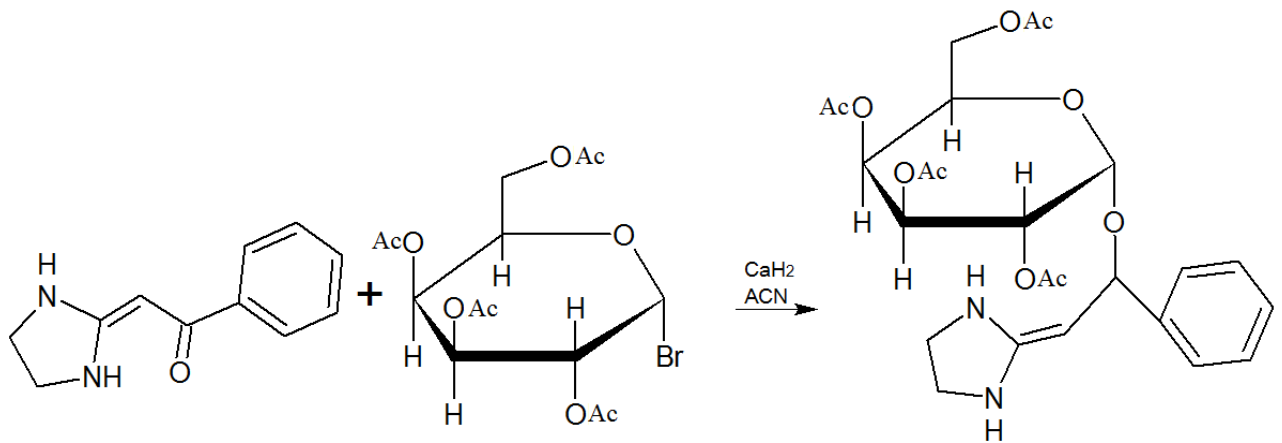
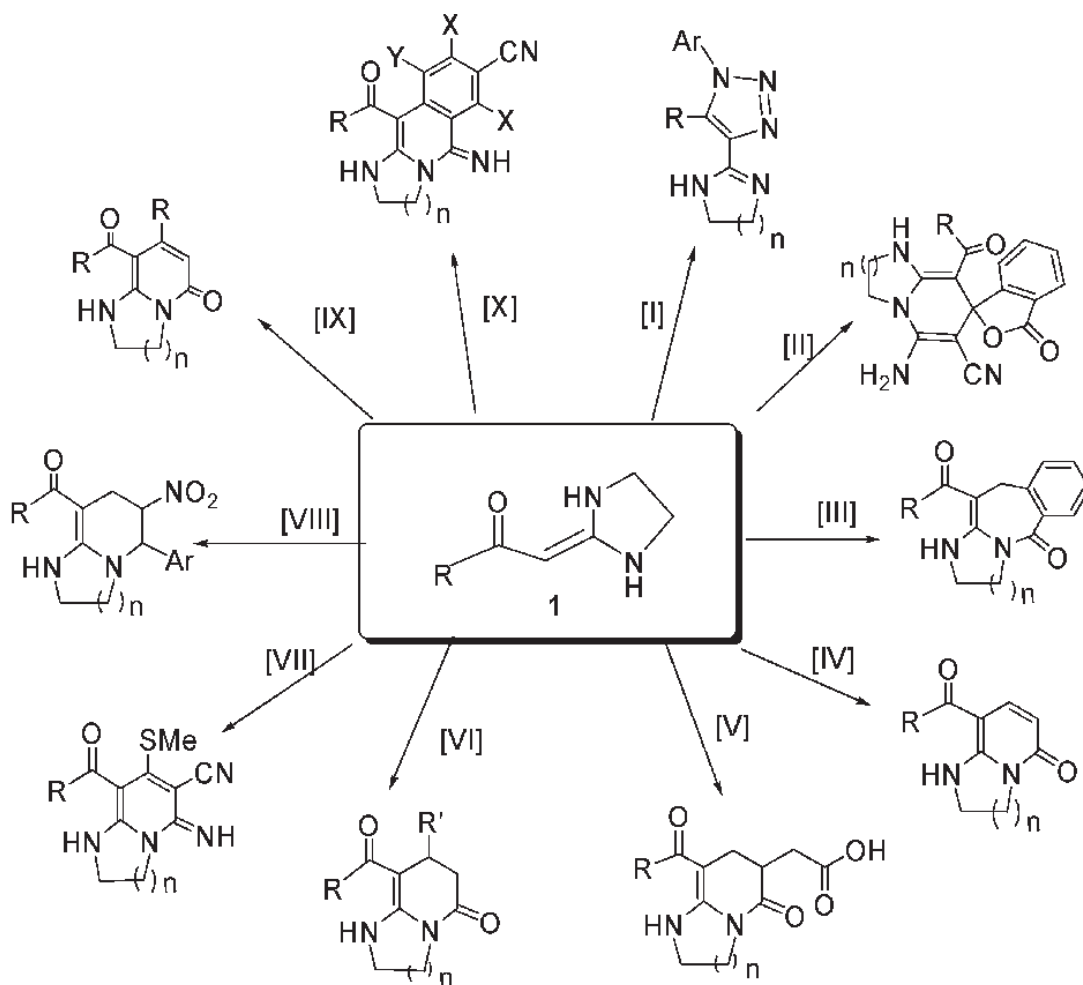


Рис. 1.31. Взаємодія кетенаміналю з 2,3,4,6-тетраацетил- α -D-галактопіранозилбромідом

Анологічно відбувається синтез O-мальтозидів взаємодією кетенаміналей з 2,3,6,2',3',4',6'-гептаацетил α -мальтозилбромідом [34].

1.3.4. Реакції циклокондсації кетенових аміналей

Реакційна активність кетенаміналей дозволяє отримувати велику кількість різноманітних похідних кетенаміналей (рис.1.32) [35].



I – арилазиди; II - 2-(3-оксоізобензофуран-1-(3H) –іліден)малононітрил; III - етил-(2`-бромометил)бензоатом; IV - естери пропіонової кислоти; V - ангідрид метиленбутандіової кислоти; VI – кислота Мельдрума та альдегіди; VII - бісметилтіометиленовий малононітрил; VIII – ацетати Бейліс-Хілмана; IX - полігало ізофталонітрил; X- β-кетоестеренолтозилати

Рис.1.32. Реакційна здатність кетенових аміналей

В роботі [36] досліджені реакції імідазолідиніліденарилетанонів з N-арилмалеїнімідами та диметил-ацитилєндикарбоксилатом (ДМАД) (рис.1.33). Встановлено, що при взаємодії з N-арилмалеїнімідом в киплячому ацетонітрилі утворюються піроло[1,2-а]-імідазоли, а при кип'ятінні з ДМАД в ацетонітрилі або діоксані – з гарними виходами отримані метил-8-ароїл-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідро-імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоксилати.

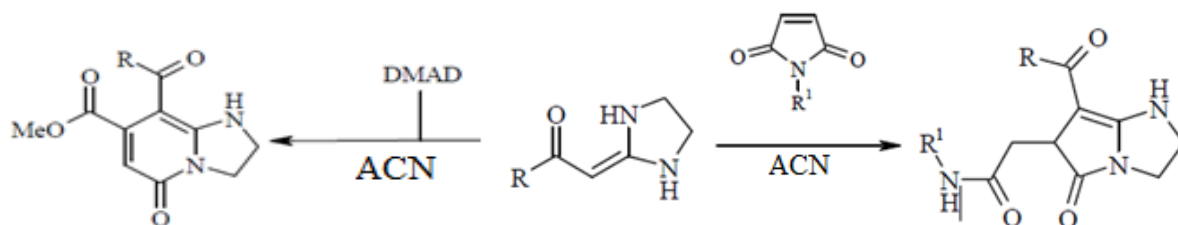


Рис.1.33. Реакції кетенаміналей з N-арилмалеїнімідами та диметил-ацитилендикарбоксилатом (ДМАД)

Синтез тетрагідропіридинових конденсованих 1,3-діазогетерогетероциклів був проведений взаємодією кетенаміналей з ацетатами Бейліс-Хілмана (рис.1.34) [37].

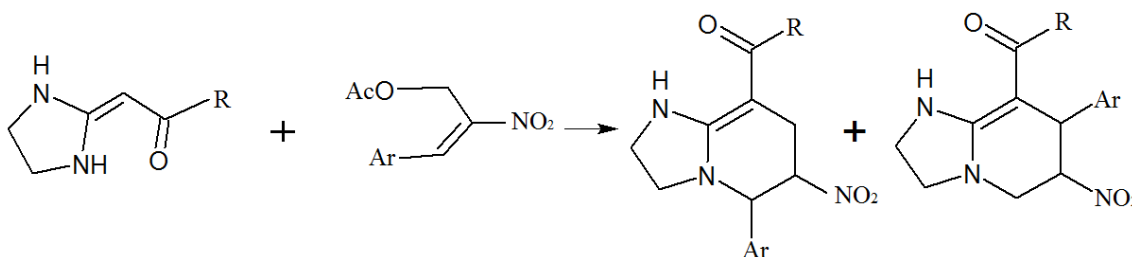


Рис.1.34. Синтез тетрагідропіридинових конденсованих 1,3-діазогетерогетероциклів

Взаємодія кетенаміналів з ізоціанатами перебігає як регіоселективна циклоконденсація, що призводить до утворення імідазо[1,2-с]піримідин-5(1H)-онів та піримідо-[1,6-а]піримідин-6(1H)-онів з виходами 39-75% (рис.1.35). Реакція відбувається при кип'ятінні в толуені в присутності низьконуклеофільної основи – N,N-диізопропіл-N-етиламіну. Автори [38] зазначають, що використання триетиламіну як основи призводить до інгібування процесу, очевидно, за рахунок конкуруючої реакції його алкілування 1-хлоробензилізоціанатом.

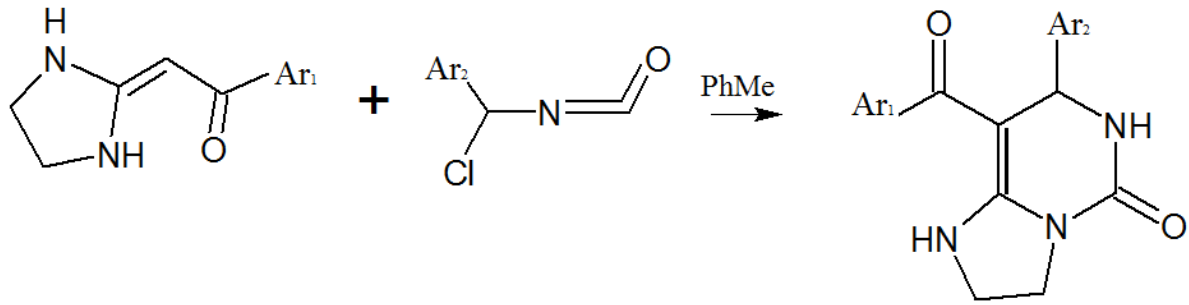


Рис.1.35. Взаємодія кетенаміналів з ізоціанатами

З'ясовано, що трьохкомпонентний синтез на основі кетенаміналю, кислоти Мальдрума та бензальдегіду здійснений шляхом кип'ятіння в ацетонітрилі призводить до утворення конденсованих гетероциклів з тетрагідропіридином з гарними виходами. Досліджений вплив каталізаторів на дану реакцію та виявлено, що присутність триетиламіну підвищує вихід цільового продукту, в той час, як піридин та амоній ацетат його знижує [39]. Авторами [40] досліджено доцільність використання кетонів у даній реакції. За участі ацетону в таких умовах реакція протікала дуже повільно протягом 6 днів, а вихід продукту склав 45%, тому було використано L-пролін як каталізатор, після чого було отримано продукт з виходом 57%.

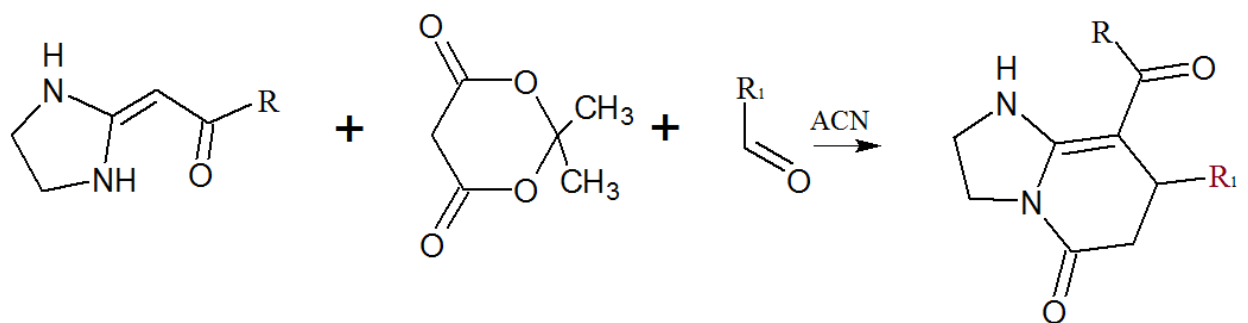


Рис.1.36. Трьохкомпонентний синтез на основі кетенаміналю, кислоти Мальдрума та бензальдегіду

Отже, аналіз існуючих на сьогодні наукових досліджень показав, що синтетична доступність кетенамінелей робить їх об'єктами численних досліджень. Присутність в їх структурі високо поляризованого подвійного зв'язку $C = C$ і підвищеної електронної густини на α -атомі Карбону та нуклеофільних атомів Нітрогену дозволяє залучати їх в реакції з великою

кількістю органічних і неорганічних сполук, отримуючи при цьому речовини, які мають широкий спектр застосування, зокрема в медицині та техніці. Тому подальші дослідження методів синтезу та шляхів модифікації кетенаміналей є важливими.

1.3.4. Реакції кетенаміналей з α -бромокетонами

Взаємодія кетенаміналей з α -бромокетонами призводить до утворення піролконденсованих 1,3-діазогетероциклів. В ході реакції гідроген бромід, який утворюється, здатний взаємодіяти з гетероциклічними кетеновими аміналями з утворенням амідиній броміду. Тому виходи пірол конденсованих гетероциклів є помірними – 41-50%. Однак реакція сильно залежить від розміру гетероциклу. П'ятичленні гетероциклічні кетенамінали піддаються швидкій реакції з α -бromoацетофеноном при кип'ятінні в етанолі і 1,4-діоксані, що призводить до отримання продукту з помірними виходами, тоді як шестичленні аналоги є менш реакційноздатними в тих же умовах і лише після тривалого кип'ятіння в 1,4-діоксані утворюють продукти з низькими виходами. Тому авторами [41] була здійснена спроба покращити вихід реакції за допомогою додавання сполук з основними властивостями, таких як триетиламін, піридин та натрій карбонат, проте це не призвело до бажаного результату. Використання молекулярного сита (4 A) як дегідратаційного агенту дозволило отримати продукти з кращими виходами.

1.4. Загальна характеристика тіолів

Тіолами (застаріла назва меркаптани) називають похідні вуглеводнів, у молекулах яких один або декілька атомів Гідрогену заміщені сульфгідрильною групою $-SH$. Також їх можна розглядати як похідні гідроген сульфїду, у молекулі якого атом Гідрогену заміщений вуглеводневим замісником. Цікавою особливістю є те, що для атома Сульфуру у сульфгідрильній групі є характерним стан гібридизації, що є проміжним між sp^2 і sp^3 . Тіольна група проявляє слабкий $-I$ і $+M$, а також більш сильні кислотні властивості, аніж

гідроксильна. Виявлення кислотних властивостей тіолів пояснюється зростаючою стійкістю тіол-іона RS^- , в якому делокалізація заряду відбувається за допомогою вакантних d-атомних орбіталей атома Сульфуру. Оскільки зв'язок S–H можна вважати слабо полярним, то відповідно дані сполуки будуть менш схильними до утворення водневих зв'язків, що пояснює їх досить низькі температури топлення та кипіння. Також як наслідок, тіоли є погано розчинними у воді, проте добре розчинні в органічних розчинниках [42].

Нижчі гомологи тіолів за звичайних умов представляють собою безбарвні леткі легкозаймісті рідини, за винятком метантіолу, котрий є газоподібним, вищі – тверді речовини. Важливою відмінною властивістю є *дуже* неприємний запах, котрий відчувається навіть при незначних концентраціях. Наприклад, поріг запаху для етантіолу складає $19 \cdot 10^{-4}$ мг/м³. Реакційну здатність тіолів визначає наявність рухливого атому Гідрогену, а також неподілених електронних пар у атома Сульфуру.

Таким чином, тіоли взаємодіють не лише з лужними металами, лугами, а й з оксидами та солями важких металів, у всіх випадках утворюючи тіоляти (рис. 1.37), котрі відрізняються розчинністю, зокрема тіоляти важких металів малорозчинні у воді.

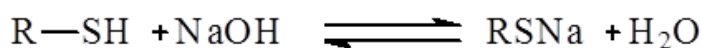


Рис.1.37. Взаємодія тіолів з натрій гідроксидом

Характерною властивістю є здатність легко окиснюватись, утворюючи при цьому дисульфідни за м'яких умов і сульфокислоти при використанні сильних окисників, зокрема $KMnO_4$, HNO_3 і т.д (рис.1.38) [42].

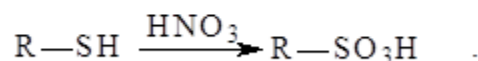


Рис.1.38. Реакції окиснення тіолів

Велике біологічне значення має легкість і зворотність взаємоперетворення сульфгідрильних й дисульфідних груп. Наприклад, тіольну містить одна з

найважливіших сульфурвмісних амінокислот — цистеїн, яка входить до складу білків і утворює при м'якому окисненні свій дисульфідний аналог — цистин.

У білковій молекулі дисульфідні зв'язки $-S-S-$ відіграють роль своєрідних містків, які зв'язують окремі фрагменти поліпептидного ланцюга, внаслідок чого виникає відповідна конфігурація ланцюга, необхідна для виконання білком своїх функцій.

Серед ще не згаданих, найбільш важливими хімічними властивостями тіолів є: ацилювання ацилгалогенідами, ангідридами карбонових кислот з утворенням тіоестерів, алкілювання та арилювання галогеналканами, галогенаренами, диалкілсульфатами, арилсульфонатами, гетеролітичне приєднання до алкенів з орієнтацією проти правила Марковникова, взаємодія з нітрилами з утворенням імінотіоестерів, з альдегідами та кетонами утворюються відповідні тіоацетали й тіокетали. Тіоли здатні розщеплювати оксиранові та тііранові цикли, а при взаємодії з нітрозуючими агентами ($NOCl$, HNO_2) утворюють нестійкі тіонітри $RSNO$, які мають характерне забарвлення, що є кольоровою пробою на тіоли. За температури $300-400^\circ C$ тіоли відновлюються воднем, утворюючи відповідний вуглеводень і гідроген сульфід [42].

Щодо застосування даних сполук, то тіоли та їх похідні використовують як прискорювачі вулканізації натурального і синтетичного каучуку (наприклад, 2-меркаптобензтіазол-каптакс), як регулятори швидкості пластикації каучуків (наприклад, пентахлортіофенол-ренаціт, додекантіол): в синтезі деяких лікарських препаратів (амінокислоти метіоніну, снодійного препарату сульфонала, унітолу - антидоту при отруєнні важкими металами), а також пестицидів, інсектицидів. Також тіоли (етантіол, 2-метилпропан-2-тіол), сульфіді (тетрагідротіофен, диметилсульфід) застосовують для одорації природнього газу, що не володіє запахом для своєчасного виявлення його витоку [43]. Враховуючи, що дані сульфурвмісні органічні сполуки є цінною сировиною для органічного синтезу, тому вважають необхідним виділення їх з нафтових фракцій.

1.5. Біологічна дія тіолів

Враховуючи, що з тіолами людині доводиться зустрічатися в повсякденному житті, слід зазначити, що вони є досить токсичними речовинами. За токсикологічними характеристиками етантіол може бути віднесений до речовин першого класу небезпеки і третього класу токсичності. ГДК етантіолу у повітрі робочої зони становить 1 мг/м^3 , а у повітрі населених пунктів - $9 \cdot 10^{-6} \text{ мг/м}^3$ [43].

Оскільки тіоли є похідними гідроген сульфідів, то їх дія на організм є схожою. Вони проникають в організм через органи дихання, а також через шкіру, викликаючи її сенсibilізацію. В малих кількостях в організмі тіоли перетворюються в сульфати і видаляються з сечею. При незначному перевищенні допустимих концентрацій пари внаслідок неприємного запаху рефлекторно впливають на ряд вегетативних центрів, викликаючи нудоту, блювоту, головний біль, загальне погіршення самопочуття. У більш високих концентраціях діють на центральну нервову систему, викликають судоми, паралічі та смерть від зупинки дихання. Деякі речовини відрізняються збудливим ефектом, впливаючи, головним чином, на кору головного мозку.

Незначна кількість тіолів, що потрапляють в організм різними шляхами, залишає його, не завдаючи йому суттєвої шкоди. Інша частина піддається метаболічним перетворенням [44]. Про перетвореннях меркаптанів в організмі відомо небагато. Вважається, що основну роль у механізмі токсичної дії тіолів відіграють гістотоксичні процеси. Токсичність даних сполук пов'язують з їх реакційною здатністю. Їх сульфгідрильна група є високо реакційною. В організмі утворюються тіолят-іони. Вони мають яскраво виражений нуклеофільний характер і здатні реагувати з багатьма хімічними сполуками та біосубстратами як в навколишньому середовищі, так і в організмі. Енергія дисоціації зв'язку $R - SH$ зменшується зі зростанням довжини вуглеводневого ланцюга. Ймовірно, цим обумовлено зниження токсичності ряду тіолів. Доведено, що найнижчу токсичність мають третинні тіоли, а найвищу – ароматичні тіоли.

1.6. Методи знешкодження тіолів

Внаслідок того, що тіоли є небезпечними та токсичними сполуками доцільно розглянути методи їх нейтралізації. Абсорбційний метод ґрунтується на взаємодії тіолів з 10-15%-ими розчинами лугів з утворенням тіолятів лужних металів. Утворені тіоляти при невеликому нагріванні в присутності водяного пару гідролізують з утворенням тіолу та лугу, тобто ця реакція є зворотною. Для того, щоб уникнути цього, можна збільшити концентрацію розчину лугу або ж контролювати температуру. Потрібно враховувати і ту обставину, що зі збільшенням молекулярної маси тіолів їх розчинність в розчині лугу знижується. Тобто лужний метод ефективний для знешкодження лише нижчих тіолів.

Оскільки розглянутий метод має вищеперераховані недоліки, то наступний є більш вдосконаленим. Після утворення тіолятів, відбувається каталітичне окиснення під дією кисню повітря з утворенням інертних дисульфідів. Як каталізатор пропонується лужний розчин органічних солей кабальту. Утворені дисульфіди можуть окиснюватись далі до сульфокислот, сульфінкових к-т, тіосульфінатів, тіосульфатів, дисульфонів. При жорсткому окисненні тіолів сильними окисниками утворюються сульфенові, сульфінкові та сульфонові кислоти (рис.1.39) [46].

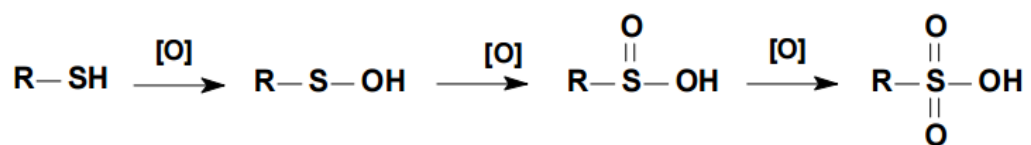


Рис. 1.39. Схема окиснення тіолів.

Якщо ж окрім тіолів присутні сульфідиди, то вони окиснюються до сульфоксидів та сульфонів (рис.1.40).

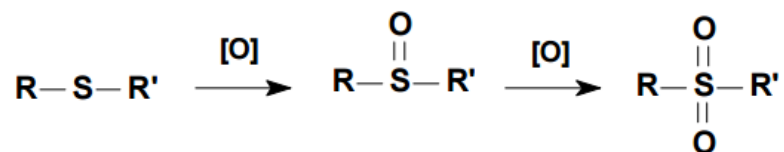


Рис. 1.40. Схема окиснення сульфідів.

У продуктів окиснення відсутній неприємний запах, котрий характерний тіолам та вони є менш небезпечними для організму, оскільки не є високореакційноздатними. Вважається, що токсичність знижується в ряду тіоли > сульфіді > сульфоксиди > сульфони. Сульфоксиди, сульфони і сульфокислоти знаходять застосування як розчинники і екстрагенти металів (таких як золото, платина, срібло та ін.). Сульфіді і сульфоксиди є хорошими інгібіторами корозії металів, застосовуються як флотореагенти, поверхнево-активні речовини, пластифікатори, а також інсектициди, гербіциди та фунгіциди.

Для утилізації тіолів існує також метод гідроочистки. Процес відбувається при високій температурі за участі водню в присутності алюмокобальт- або алюмокобальтмолібденового каталізатору. В результаті реакції відновлення отримують гідроген сульфід, котрий окиснюють для отримання елементарної сірки. Даний метод вимагає великих енерговитрат і використання великої кількості водню. Він є найбільш складним і матеріально затратним серед інших відомих способів [45].

Значною мірою позбавлений зазначених недоліків адсорбційний метод. Ефективну адсорбцію забезпечують різні системи: оксиди металів, іонообмінні смоли, синтетичні і природні цеоліти, активоване вугілля і т.д.

Досліджено, що для хемосорбції тіолів сорбентом можуть виступати алканоламіни (2-аміноетанол та ін.) нанесені на твердий пористий носій органічної чи неорганічної природи (активоване вугілля, силікагель та ін.), хромосорб 104 – кополімер акрилонітрилу та дивінілбензену. Оскільки тіоли реагують з олефінами і інгібують реакцію їх полімерізації, є припущення, що тіоли можуть взаємодіяти з молекулами мономерів в полімерному сорбенті, що не прореагували. Для фізичної адсорбції використовують гранульоване активоване вугілля марки СКТ. Проте найкращими адсорбентами вважають цеоліти. Найчастіше використовують цеоліти типу NaA та NaX. Разом з тим в літературі зазначається, що поряд з незаперечними перевагами адсорбційного методу – м'які умови технологічного процесу, простота апаратурного

оформлення, він володіє і істотними недоліками. Більшість адсорбентів є досить дорогими і дефіцитними. Низька адсорбційна ємність адсорбентів вимагає застосування великих їх кількостей з частою регенерацією. А після декількох циклів регенерації адсорбенти частково піддаються механічному руйнуванню. Це викликає необхідність в періодичній повній заміні адсорбентів.

1.7. Використання ультразвукового випромінювання в хімії

Звукова хвиля в мільйони разів довша від більшості молекул, тому вона, як правило, не взаємодіє з ними безпосередньо. Проте, звук високої частоти впливає на хімічні реакції в рідині. Зв'язок між ними вивчає ультразвукова хімія або сонохімія. Уперше впливом ультразвуку на хімічні процеси зацікавилися американські вчені Роберт Вуд та Альфред Луміс. У 1917 році Вуд брав участь у випробуваннях генератора ультразвуку, який винайшов французький фізик Поль Ланжевен. Виявилось, що при проходженні звуку через рідину в ній утворюються мікроскопічні кавітаційні бульбашки - бульбашки вакууму. Вони існують лише мільйонну частку секунди, а потім лопаються з вибухоподібним ефектом. Температура в точці такого вибуху складає близько 5000°C , а тиск – до 1000 атмосфер [47]. Механізм, який викликає звукохімічні ефекти в рідині – явище акустичної кавітації. Звукохімічні реакції умовно розділяють на наступні класи:

- окисно-відновні реакції, які протікають в водних розчинах між розчиненими речовинами та продуктами ультразвукового розщеплення молекул води всередині кавітаційної бульбашки;
- реакції між розчиненими газами і речовинами з високою пружністю пари, котрі знаходяться всередині кавітаційної бульбашки;
- ланцюгові реакції в розчині, які ініціюються не радикальними продуктами розщеплення води, а іншою речовиною, яка розщеплюється в кавітаційній бульбашці;
- реакції за участі макромолекул;

- ініціювання ультразвуком вибуху в рідких або твердих вибухових речовинах;
- реакції в неводних системах.

Здатність ультразвуку багаторазово збільшувати швидкість реакцій і руйнувати тверді частинки можна використовувати в різних цілях: стимулювати хімічний синтез, створювати суспензії наночастинок або розривати молекули полімерів, щоб комбінувати їхні фрагменти в новому порядку [48].

РОЗДІЛ 2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Правила техніки безпеки

В лабораторії здійснюється робота з хімічними реактивами, скляним посудом, електричними приладами і тому існують відповідні фактори ризику: ушкодження шкіри та очей при роботі зі скляним посудом, сильно діючими хімічними речовинами, отруєння токсичними розчинниками та реагентами, парами розчинників, можливість виникнення пожеж при роботі з вибухонебезпечними продуктами, а також травмування при роботі з електричним обладнанням.

Під час роботи в лабораторії необхідно суворо дотримуватись таких загальних правил техніки безпеки:

Загальні правила:

1. Працювати одному в лабораторії категорично забороняється, оскільки у випадку нещасного випадку буде нікому надати допомогу потерпелому і ліквідувати наслідки аварії.
2. Під час роботи в лабораторії необхідно зберігати чистоту, тишу, порядок і правила техніки безпеки, так як поспішність, часто приводять до нещасних випадків з важкими наслідками.
3. Кожний працюючий повинен знати, де знаходяться в лабораторії засоби проти пожежної безпеки і аптечка, яка містить все необхідне для надання першої медичної допомоги.
4. Категорично забороняється в лабораторії палити, приймати їжу, пити воду.
5. Не можна приступати до роботи, поки дослідник не засвоїть всю техніку її виконання.
6. Досліди потрібно проводити тільки в чистій посудині. Після закінчення експерименту посуд потрібно мити відразу.
7. В процесі роботи необхідно зберігати чистоту, акуратність. Слідити за тим, щоб речовини не попали на шкіру обличчя і рук, так як багато речовин

(галогенопохідні, феноли і інші) викликають подразнення шкіри і слизових оболонок.

8. Ніяких речовин в лабораторії не пробувати на смак. Нюхати речовини можна, тільки обережно направляючи на себе пари або газу рухом руки, а не нахилитися до посуду і не вдихати повними легеньми.

9. На всіх банках, склянках і іншій посуді, де зберігаються реактиви, повинні бути етикетки з вказаними назвами речовин.

10. Склянки з речовинами або розчинами необхідно брати одною рукою за горло, а другою знизу підтримувати за дно.

11. Категорично забороняється затягувати ротом в піпетки речовини і їх розчини.

12. Під час нагрівання рідин або твердих речовин в пробірках і колбах не можна направляти їх отвором на себе і сусідів. Не можна також заглядати зверху у відкриті нагріваючі посудини, щоб уникнути можливого поранення при викиданні горючої маси.

13. Після закінчення роботи необхідно виключити газ, воду, електроенергію.

14. Категорично забороняється виливати в раковину концентровані розчини кислот і лугів, а також різні органічні розчинники, сильно пахучі і вогнебезпечні речовини. Всі ці відходи потрібно зливати у спеціальну посудину.

15. В кожній лабораторії обов'язково повинні бути захисні маски, окуляри, протигази, респіратори.

16. В кожному приміщенні необхідно мати протипожежні засоби: перманганат калію, борна кислота, вата, пластир, мазі від опіків.

17. У випадку припинення роботи вентиляції всі роботи, пов'язані з виділенням шкідливих речовин, газів і парів, негайно припинити.

18. Виходячи з лабораторії, не залишати ввімкнених нагрівних приладів, пальників, що горять, відчинених газових кранів.

19. Слід остерігатися потрапляння токсичних рідин на одяг. У випадку пролиття отруйних рідин на одяг, його треба негайно зняти, прополоскати або випрати. Якщо рідина потрапила на тіло, то ці місця необхідно ретельно промити.

20. Під час роботи в лабораторіях необхідно пам'ятати про можливість утворення вибухонебезпечних сумішей парів, газів і пилу з повітрям.

21. Перед запуском до роботи того чи іншого лабораторного обладнання ретельно перевірити його технічний стан і лише після усунення всіх дефектів, вмикати прилад. Усі електронагрівальні прилади обов'язково встановлювати на листовому азбесті товщиною 8-10 мм.

Правила роботи з кислотами і лугами:

Найчастіше опіки виникають при переливанні кислот і лугів з великих бутилів у більш дрібний посуд. Крім того переливання кислот і лугів нахиланням бутилів завжди зв'язаний з небезпекою перекидання їх, розлиття речовини, тому доцільніше переливати такі рідини за допомогою сифону. Для усунення розбризкування, зливання кислот і лугів необхідно проводити за допомогою лійки.

Концентровану сульфатну кислоту необхідно вливати в чистий та сухий посуд, бо при наявності у посуді води відбувається сильний розігрів, подібно кип'ятінню, і може відбутися викидання кислот, яке може призвести до опіків.

Для розведення концентрованої сульфатної кислоти її слід вливати у воду тонким струменем, перемішуючи розчин скляною паличкою.

1. Всі роботи з кислотами і лугами необхідно проводити в захисних окулярах або масках.

2. Кислоти та луги не можна затягувати ротом в сифони і піпетки.

3. Розбавляти сульфатну кислоту можна, тільки добавляючи її до води в жорсткій посудині, а не навпаки. При цьому очі повинні бути в захисних окулярах.

4. Відпрацьовані кислоти, луги не можна зливати в одну посудину, бо при цьому відбувається нейтралізація, яка супроводжується розігрівом і сильним випаровуванням.

5. Розчинення гідроксидів натрію і калію проводить тільки в захисних окулярах, додаючи до води невеликі порції лугу. Шматки лугу можна брати тільки щипцями, а не руками.

6. Забороняється застосовувати сульфатну кислоту в вакуум-ексикаторах в якості водо поглинаючої речовини, так як в у випадку вибуху ексикатора вилита із нього кислота може попасти на працюючого і викликати сильні опіки.

7. Роботу з плавиковою кислотою проводять в спеціальній посудині і з особливою обережністю у витяжній шафі. Обов'язково слід надівати резинові рукавиці, захисні окуляри або маску.

Правила роботи з вогнебезпечними речовинами:

1. Досліди з вогнебезпечними речовинами проводять подалі від вогню і включених електроплиток.

2. Легкозаймісті речовини можна відганяти в пристрої з водяним холодильником на водяній бані. Не можна упарювати горючі рідини у відкритому посуді.

3. Пристрої чи прилади, в яких містяться легкозаймісті речовини, слід розбирати після того, як будуть відключені газові горілки, які знаходяться поряд.

4. Не виливати вогнебезпечні речовини в каналізацію, відра і ящики для сміття з метою уникнення пожежі від випадково кинутого сірника.

5. Не можна проводити перегонку досуха, так як багато речовин утворюють вогнебезпечні пероксиди при взаємодії з повітрям.

2.2. Методика «solvent-free» синтезу 1-феніл-3,3-бісметилтіопроп-2-ен-1-ону

Обладнання і реактиви: натрій гідрид; ацетофенон; карбон (IV) сульфід; йодометан; конічна колба (250 мл); магнітна мішалка; мірний циліндр (100 мл); піпетка; скляна паличка; електронні терези.

Хід роботи

В колбу, оснащену механічною мішалкою наливають 0,042 моль ацетофенону, додають 0,1 моль натрій гідриду, після чого по краплях додають 0,042 моль карбон (IV) сульфід. Через годину додають 0,084 моль йодометану, перемішують протягом години та виливають реакційну суміш в 20 мл ДМФА. Отриманий жовтий осад фільтрують та сушать на повітрі.

2.3. Методика синтезу імідазолідин- 2-іліденацетофенонів

Обладнання і реактиви: бісметилтіопроп-2-ен-1-он; етан-1,2-діамін; піридин; толуен; натрій гідроксид; калій йодат; електронні терези; скляна паличка; конічна колба (100 мл); зворотній холодильник; електрична плитка; штатив; промивні склянки.

Хід роботи

В шліфну колбу на 100 мл наливають 25 мл піридину та додають 0,0435 моль бісметилтіопроп-2-ен-1-ону, після чого додають 0,0435 моль етан-1,2-діаміну та кип'ячать реакційну суміш протягом 3 годин зі зворотнім холодильником під тягою. Газоподібні продукти реакції пропускають крізь насичений розчин калій йодату або розчин натрій гідроксиду. Після охолодження отриманий жовтий осад відфільтровують і промивають толуеном, залишають сушитись на повітрі.

2.4. Методика синтезу 2-бромо-1-(4`-нітрофеніл)-етан-1-ону

Обладнання і реактиви: п-нітроацетофенон; льодяна оцтова кислота; бром; круглодонна трьохгорла колба; механічна мішалка; електронні терези; крапельна лійка; водяна баня.

Хід роботи

В круглодонну трьохгорлу колбу, оснащену механічною мішалкою та крапельною лійкою наливають 100 мл льодяної оцтової кислоти та додають 0,3 моль п-нітроацетофенону. Суміш нагрівають на водяній бані до 40-50°C, після чого повільно, при інтенсивному перемішуванні додають розчин 0,33 моль бром у 30 мл льодяної оцтової кислоти. Наступні порції додають лише після повного знебарвлення реакційної суміші. Після додавання всієї кількості бром у розчин перемішують ще 2 години без нагрівання. Отриманий продукт – світло-жовті кристали ретельно відфільтровують і промивають холодною водою.

2.5. Методика синтезу 2,3-дигідро-1*H*-піроло[1,2-*a*]імідазолів

Обладнання і реактиви: імідазолідин-2-іліденацетофенон; α -бромокетон; ацетонітрил; електронні терези; конічна колба (100 мл); зворотній холодильник; електрична плитка; штатив.

Хід роботи

В шліфну колбу на 100 мл наливають 25 мл ацетонітрилу, додають 0,002 моль імідазолідин-2-іліденацетофенону та 0,002 моль α -бромокетону та кип'ятять реакційну суміш протягом 15 годин зі зворотнім холодильником під тягою. Отриманий продукт відфільтровують та сушать на повітрі.

2.6. Умови вимірювання фізико-хімічних та спектральних характеристик одержаних сполук

Індивідуальність та чистота одержаних сполук контролювалась методом ТШХ на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ із використанням суміші (СН₃ОН:С₆Н₆) як елюента. Вимірювання ЯМР ¹Н спектрів було проведено на приладі VarianVXR-400 в ДМСО-D₆, внутрішній стандарт – ТМС. Фізико-хімічні характеристики сполук представлені в таблицях розділу 3.

РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. «Solvent-free» синтез 1-феніл-3,3-бісметилтіопроп-2-ен-1-ону

Для вивчення особливостей синтезу кетенових аміналей нами було обрано імідазолідиніліденацетофенони, оскільки будова молекул цих сполук відкриває нові перспективи для одержання нових біологічно активних речовин.

В літературі описані різні синтетичні підходи до даного класу сполук, проте слід відмітити, що найбільш зручним та ефективним є двохстадійний синтез через утворення бісметилтіометиленового похідного карбонільних сполук, яке при взаємодії з етан-1,2-діаміном дає цільові кетенамінали.

Перший крок на шляху до отримання незаміщеного імідазолідиніліденацетофенону – отримання проміжної сполуки – бісметилтіометиленового похідного ацетофенону **1**. Для цього було обрано доступний та поширений метод (рис.3.1).

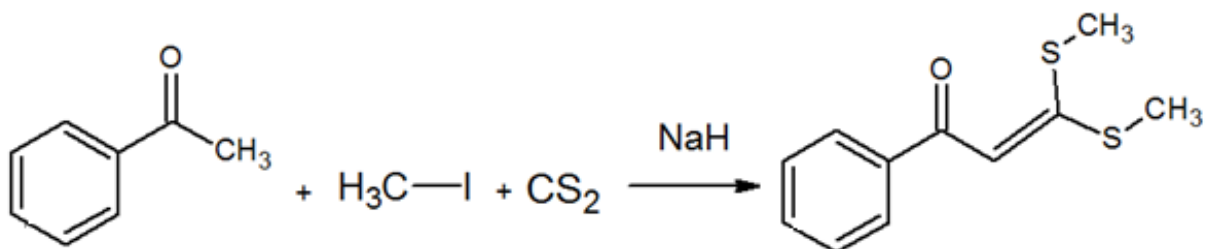


Рис.3.1. Схема синтезу незаміщеного бісметилтіопроп-2-ен-1-ону **1**

Як розчинник в цьому синтезі використовують безводний диметилформамід (ДМФА). Цей полярний апротонний розчинник часто обирають для проведення хімічних реакцій, завдяки його здатності розчиняти як органічні сполуки, так і частково неорганічні. Але варто зазначити, що ДМФА доволі часто містить домішки вологи та продуктів розкладу: диметиламіну, N-метилформаміду, через що вимагає додаткової очистки перед використанням. Саме тому ми обрали «solvent-free» підхід, тобто проведення синтезу без використання розчинника.

Враховуючи низьку реакційну здатність ароматичних кетонів, перебіг реакції потребує присутності жорсткої основи, такої як натрій гідрид. Механізм

утворення бісметилтіометиленового похідного карбонільних сполук включає дві стадії (рис. 3.2).

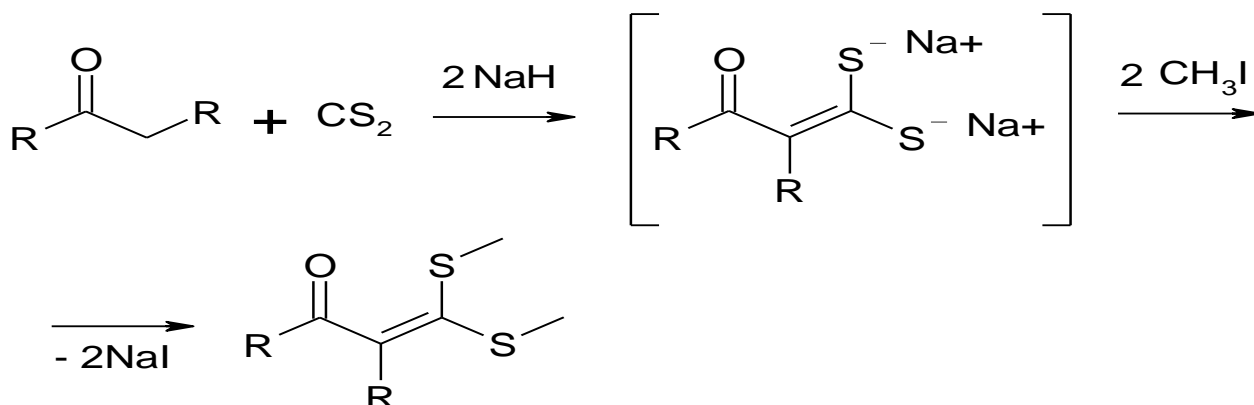


Рис.3.2. Механізм синтезу бісметилтіопрор-2-ен-1-онів

Взаємодія між ацетофеноном, карбон (IV) сульфідом та йодометаном за участі натрій гідриду як основи відбувалась за кімнатної температури при постійному перемішуванні протягом 60 хв. Хід реакції контролювали за допомогою ТШХ. Раніше [49] нами була проведена спроба осадження одержаного продукту водою, проте це призвело до утворення забрудненої маслянистої речовини, що унеможливило подальшу роботу з нею. Тому було вирішено проводити виділення бісметилтіопохідного за допомогою ДМФА. Реакція проводилась згідно методики, наведеної в пункті 2.2. В результаті було отримано 1-феніл-3,3-бісметилтіопрор-2-ен-1-он **1**. Вихід готового продукту становив 18%. Вважаємо, що причиною низького виходу продукту могла стати недостатня чистота вихідних реагентів. Але безсумнівним плюсом такого підходу є суттєве зменшення кількості використаного розчинника. Проведені розрахунки показали, що витрати ДМФА як розчинника при цьому зменшуються у 15 разів порівняно зі стандартною методикою.

Одержане бісметилтіопохідне **1** було проаналізовано за допомогою методу ЯМР ^1H спектроскопії. Так, в спектрі одержаного бісметилтіопохідного **1** (рис.3.3) можна спостерігати сигнали ароматичних протонів, що знаходяться в характерній для них області 7,35-7,72 м.д. Протон метинової групи

знаходяться при 5,26 м.д. Сигнали 6 протонів метильних груп знаходяться в області 3,35-3,62 м.д., що є характерним для такого типу протонів.

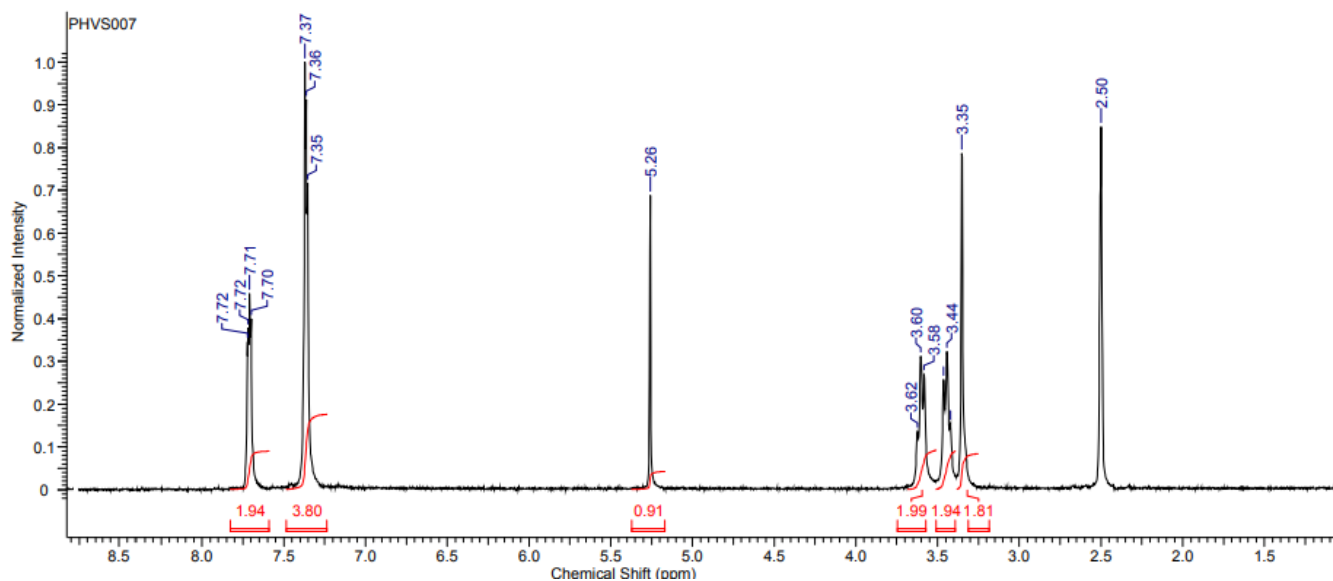


Рис. 3.3. ЯМР ^1H спектр 1-феніл-3,3- бісметилтіопроп-2-ен-1-ону.

3.2. Синтез 2-(імідазолідин-2-іліден)-1-фенілетан-1-ону

Вихідним матеріалом для синтезу імідазолідиніліденацетофенонів є бісметилтіопроп-2-ен-1-они. Конденсація з етан-1,2-діаміном в середовищі піридину призводить до утворення цільових гетероциклічних систем (рис.3.4)

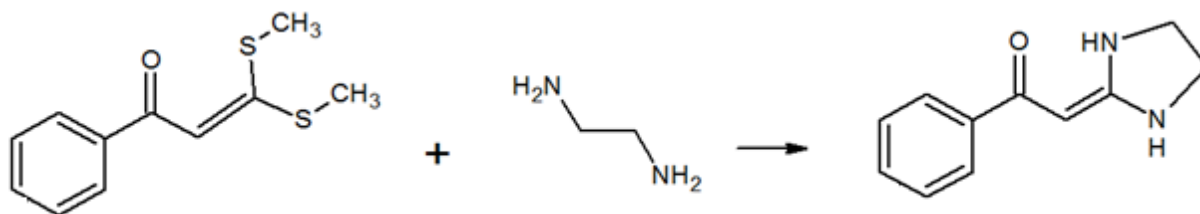


Рис. 3.4. Схема синтезу імідазолідин-2-іліденацетофенонів

Кетеновий аміналь **2** – 2-(імідазолідин-2-іліден)-1-фенілетан-1-он отримували шляхом кип'ятіння реакційної суміші протягом 3 годин зі зворотнім холодильником. Як розчинник в даному синтезі ми використовували піридин. Вихід продукту склав 40%.

Слід зазначити, що обраний нами метод синтезу кетенаміналей супроводжується утворенням побічного продукту – токсичного газу з різким неприємним запахом – метантиолу (рис.3.4), який може ускладнювати

проведення синтезу кетенаміналей, особливо за відсутності тяги в лабораторії або недостатньої її потужності. Аналіз літературних джерел, в яких досліджувались умови синтезу ГКА показав, що шляхам утилізації метантиолу дослідники уваги не приділяли, і інформація щодо способів його знешкодження відсутня. Для уловлювання побічного продукту нами було зібрано прилад, зображений на рис. 3.5, який складався із реакційної колби, з'єднаної зі зворотнім холодильником, під'єднаної до нього газовідвідної трубки, по якій метантиол, що утворювався в реакційній суміші, подавався послідовно до двох промивних склянок, заповнених речовинами-поглиначами.

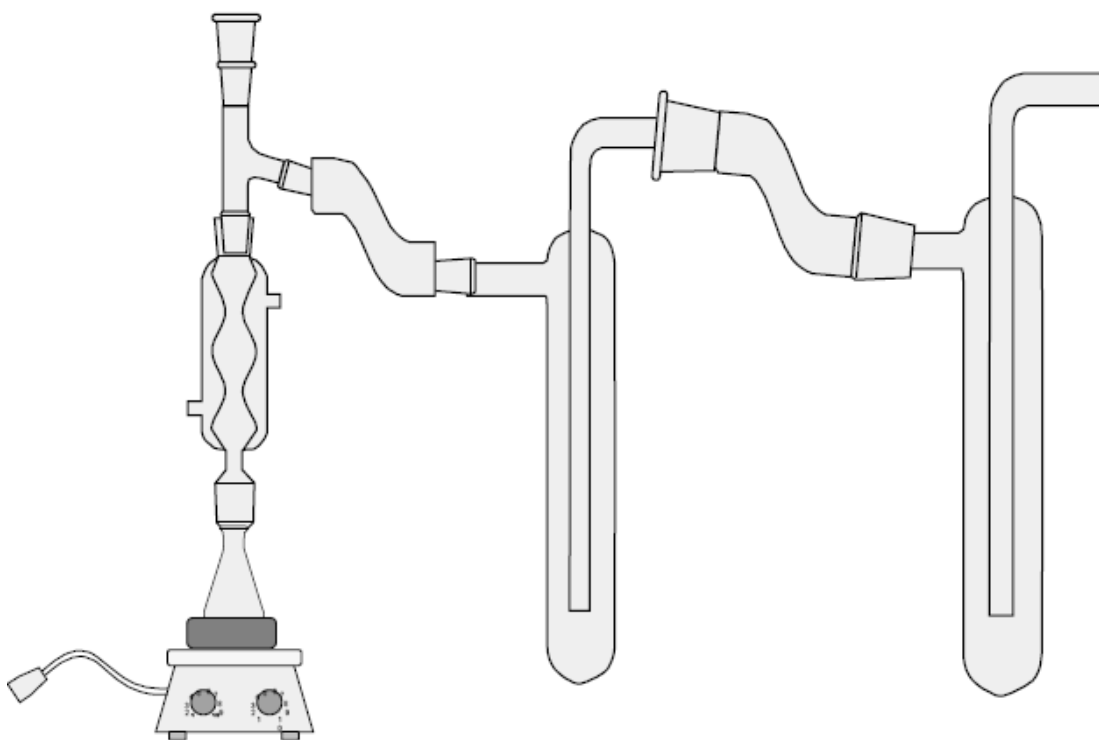


Рис. 3.5. Прилад для синтезу кетенаміналей.

Ефективність речовин визначали органолептично – за відсутністю запаху. Як речовини-поглиначі вирішено було використати: калій йодат, нітратну кислоту, натрій гіпохлорит та натрій гідроксид. Ймовірними продуктами окиснення ними метантиолу можуть бути сульфенова, сульфїнова та сульфонова кислоти, сульфони, сульфоксиди, котрі є менш токсичними в порівнянні з тіолом. Для зв'язування побічних сульфуровмісних продуктів ми

також використали 15% розчин натрій гідроксиду. В результаті хемосорбції утворюються тіюляти, котрі не мають запаху, проте слід зауважити, що ця хімічна реакція є зворотною і навіть при невеликому нагріванні тіюляти в присутності водяного пару гідролізують із утворенням тіюлу та лугу.

При використанні натрій гіпохлориту повного окиснення метантіюлу не відбувалось, оскільки його різкий запах відчувався досить сильно. А от інші більш сильні окисники – калій йодат та нітратна кислота із поставленою задачею справилися і запаху тіюлу не було відчутно. Також не відчувався запах і при пропусканні газу крізь натрій гідроксид. Однак, слід зазначити, що вартість калій йодату, котрий ми використали, становить 30 грн, нітратної кислоти – 32 грн, а натрій гідроксиду 7 грн. Отже, з економічної точки зору більш вигідним є використання лугу.

Отриманий кетенаміналь **2** було проаналізовано методом ЯМР ^1H . Аналіз ЯМР ^1H спектральних даних кетенаміналя (рис. 3.5) показав, що в спектрі з'являються сигнали чотирьох протонів імідазолільного фрагмента при 3.70 та 3.52 м.д. та протони аміногруп 9.42 м.д. та 7.16 м.д.

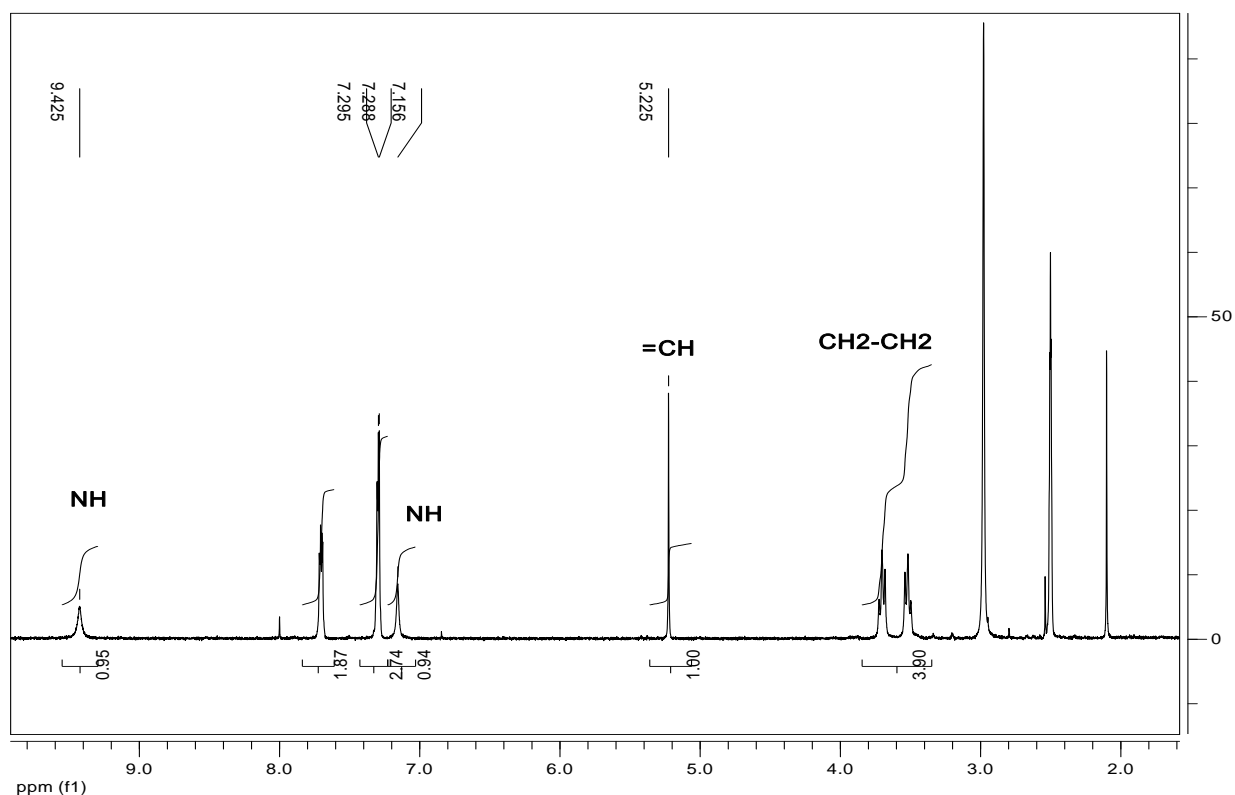


Рис. 3.6. ЯМР ^1H спектр 2-(імідазоліден-2-іліден)-1-фенілетан-1-ону

Отже, аналіз ЯМР¹H спектральних даних підтверджує структуру та чистоту одержаних вихідного бісметилтіопохідного **1** та кетенаміналю **2**. Результати наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

Спектральні дані ЯМР ¹H бісметилтіопохідного **1** та кетенаміналю **2**

№	Брутто-формула	ЯМР ¹ H, δ м.д. (ДМСО)
1	C ₁₁ H ₁₂ S ₂ O	5.26 (с. 1H)(=CH), 3,35-3,62 (6H)(2CH ₃)
2	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O	9.42 (с. 1H)(NH), 7.16 (с. 1H)(NH), 5.22 (с. 1H)(=CH), 3.70, 3.52 (м. 4H)(CH ₂ -CH ₂)

Повноту перебігу реакції, ідентифікацію та контроль чистоти отриманого бісметилтіопохідного та кетенаміналю перевіряли також за допомогою методу тонкошарової хроматографії. В обох випадках реакція пройшла успішно. ТШХ аналіз підтвердив утворення продуктів реакції, для яких були визначені R_f, за формулою 3.1.

$$R_f = \frac{a}{b},$$

(3.1)

де *a* — відстань від точки нанесення плями («старту») до середини плями після хроматографування;

b — відстань фронту рухомої фази від «старту».

Значення R_f (табл. 3.4) для вихідних сполук і одержаних продуктів відрізняються, що дозволяє зробити висновок про їх індивідуальність.

Таблиця 3.4.

Значення показників Rf

Бісметилтіопохідне	Rf бісметилтіо- похідного	Кетенаміналь	Rf кетенаміналю
1-феніл-3,3- бісметилтіопроп-2- ен-1-он 1	0,935	2-(імідазолідин-2- іліден)-1- фенілетан-1-он 3	0,154

Фізико-хімічні характеристики отриманих сполук представлені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5.

Фізико-хімічні характеристики проміжної сполуки **1** та кетенаміналю **2**

Продукт		Зовнішній вигляд продукту	T _{топл.} продукту, °C	Вихід, %
1	1-феніл-3,3- бісметилтіопроп-2- ен-1-он C ₁₁ H ₁₂ S ₂ O	Кристалічна речовина жовтого кольору	165-168	18
2	2-(імідазолідин-2- іліден)-1-фенілетан- 1-он C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O	Кристалічна речовина білого кольору	205-207	40

3.3. Особливості взаємодії імідазолідин-2-іліденацетофенону з α -бромокетоном

Дослідження реакційної здатності кетенових аміналей по відношенню до електрофільних реагентів здійснювали на прикладі реакції 2-(імідазоліден-2-іліден)-1-фенілетан-1-ону та 2-бromo-1-(4'-нітрофеніл)-етан-1-ону. Як показав аналіз літературних джерел, взаємодія імідазолідин-2-іліденацетофенонів із α -бромокетонами призводить до утворення піролконденсованих 1,3-діазагетероциклів. Синтез вихідного незаміщеного кетенаміналю **2** здійснювали згідно методики 2.3. Нітрозаміщений α -бromoацетофенон **3** отримували бромованням відповідного нітропохідного ацетофенону за схемою, що зображена на рис. 3.7.

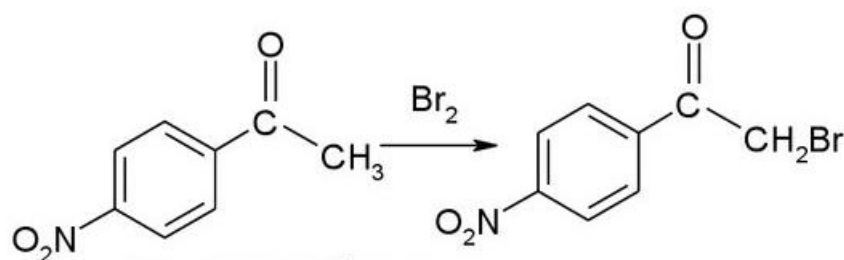


Рис. 3.7. Схема синтезу 2-бromo-1-(4'-нітрофеніл)-етан-1-ону **3**.

Наступний етап - реакція між кетеновим аміналем **2** та нітрозаміщеним α -бромокетоном **3** проходила шляхом кип'ятіння реакційної суміші зі зворотнім холодильником в середовищі ацетонітрилу протягом 15 годин (рис.3.8). Метод тонкошарової хроматографії, який ми використовували для контролю повноти перебігу реакції, виявив утворення нових продуктів, але виділити достатню кількість цільового продукту для подальшого аналізу не вдалося.

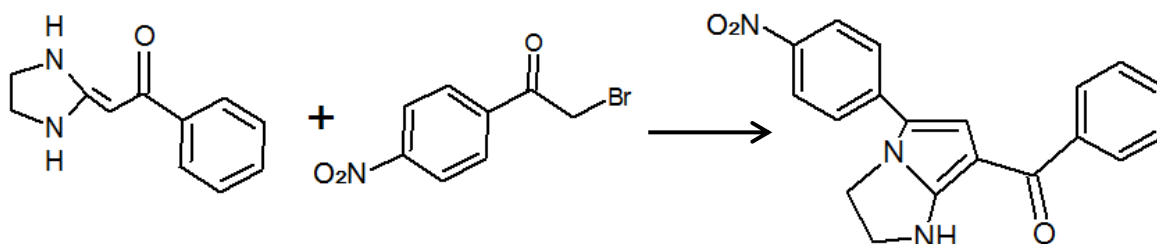


Рис. 3.8. Схема синтезу 2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-*a*]імідазолу **4**

Під час аналізу літературних джерел було з'ясовано, що при алкілюванні на першому етапі в ході реакції заміщення окрім С-алкілюваного кетенаміналю також утворюється і гідроген бромід, котрий є побічним продуктом цієї взаємодії (рис.3.9) [41].

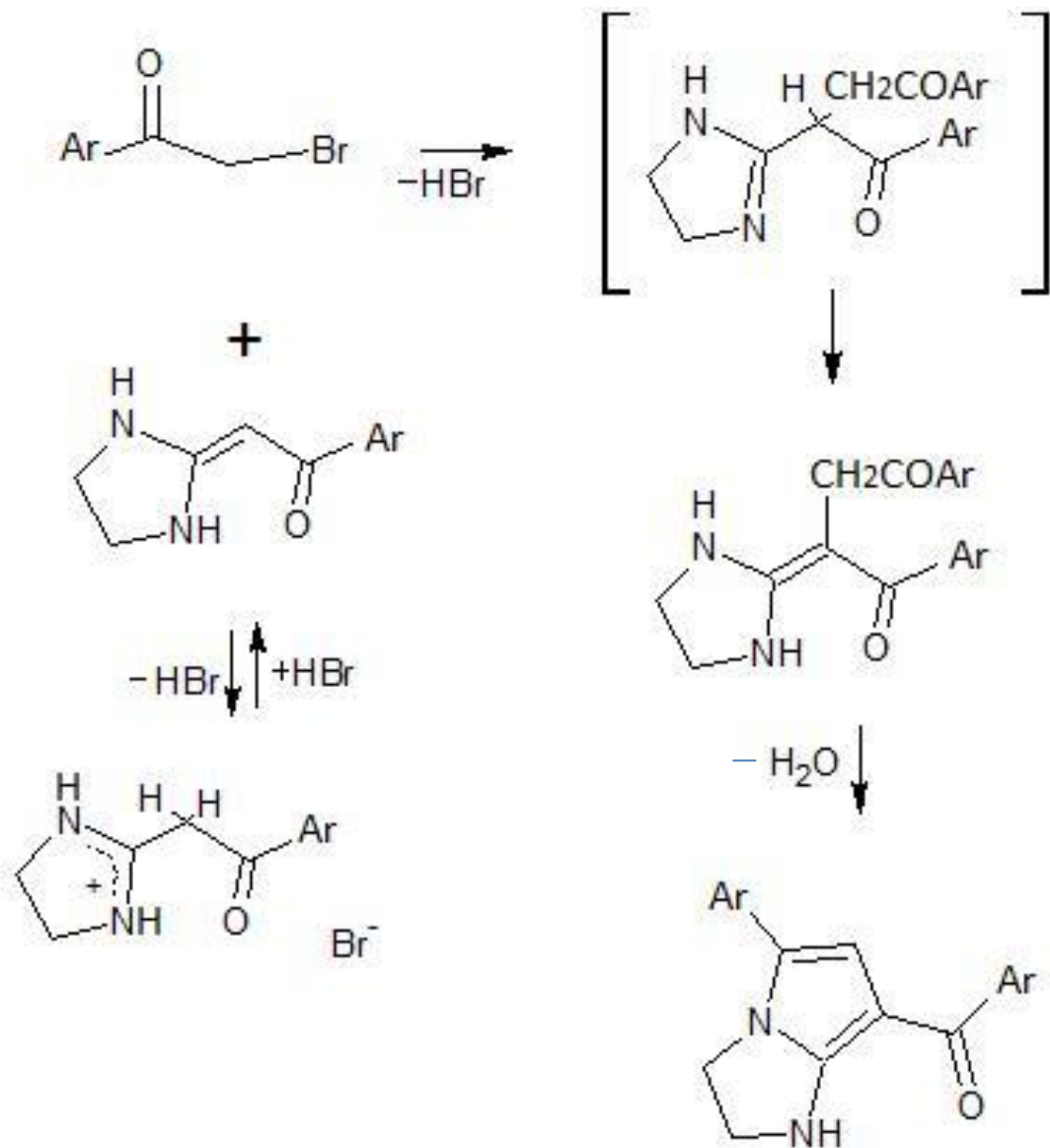


Рис.3.9. Механізм взаємодії кетенових аміналей з α -бромокетонами.

Оскільки гідроген бромід здатний взаємодіяти з вихідним імідазолідиніліденацетофеноном із утворенням солеподібної сполуки, то вихід цільових продуктів помітно знижується. Для того, щоб вирішити цю проблему, необхідно виводити побічний продукт з реакційної суміші. Враховуючи це, нами було вирішено проводити реакцію в присутності основи з міркувань, що це дозволить нейтралізувати гідроген бромід, що в свою чергу може сприяти

підвищенню виходу цільового продукту. Аналіз літературних джерел показав, що використання із цією метою таких основних реагентів, як триетиламін, натрій карбонат та піридин виявилось неефективним. Тому наступним етапом нашого дослідження стало проведення алкілювання в присутності натрій гідроксиду. Це дозволило отримати цільовий продукт з кращим виходом, проте все ж він був помірним, що дозволяє вважати подальші дослідження цього напрямку цілком доцільними.

Фізико-хімічні характеристики та значення показнику R_f вихідного кетенаміналю і продукту представлені в табл. 3.6.

Таблиця 3.6.

Фізико-хімічні характеристики вихідного кетенаміналю та продукту

Назва		Зовнішній вигляд	$T_{\text{топл.}}$, °C	R_f
2	2-(імідазолідин-2-іліден)-1-фенілетан-1-он $C_{11}H_{14}N_2O$	Кристалічна речовина білого кольору	205-207	0,154
4	2,3-дигідро-1 <i>H</i> -піроло[1,2- <i>a</i>]імідазол $C_{19}H_{15}N_3O_3$	Кристалічна речовина чорного кольору	175-177	0,382

В сучасній синтетичній органічній хімії для пришвидшення перебігу хімічних реакцій часто застосовують різні способи активації речовин, зокрема проводять взаємодію між реагентами в умовах ультразвукового опромінювання. Тому нами було вирішено з'ясувати вплив ультразвуку на швидкість реакції алкілювання кетенаміналей. Дослідження проводили в ацетонітрилі із застосуванням ультразвукового диспергатора. Протягом 40

хвилин суміш піддавали впливу ультразвукових хвиль. Контроль перебігу реакції здійснювали за допомогою тонкошарової хроматографії, яка показала утворення продукту, але і присутність вихідних сполук, що свідчило про те, що взаємодія відбулась неповністю. Збільшення часу перебігу реакції на результат суттєво не вплинуло і виділити цільовий продукт у чистому вигляді із задовільними виходами не вдалося. Це дозволяє зробити висновок, що використання ультразвукового випромінювання не є раціональним для даного синтезу.

ВИСНОВКИ

1. Проведено синтез 1-феніл-3,3-бісметилтіопроп-2-ен-1-ону із використанням «solvent-free» підходу. З'ясовано, що для виділення продукту реакції із задовільними виходами можна використовувати ДМФА. Витрати розчинника при такому підході зменшуються у 15 разів порівняно зі стандартною методикою.
2. Встановлено, що пропускання метантиолу крізь нітратну кислоту, калій йодат та натрій гідроксид є ефективним способом його знешкодження. А проведені розрахунки показали економічну доцільність використання лугу.
3. З'ясовано, що проведення взаємодії кетенаміналей з α -бромокетонами в присутності лугу дозволяє збільшити вихід продукту реакції.
4. Встановлено, що використання ультразвукового випромінювання для взаємодії 2-(імідазоліден-2-іліден)-1-фенілетан-1-ону та 2-бромо-1-(4'-нітрофеніл)-етан-1-ону не є ефективним.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фіголь М.П., Харченко Ю.В. Особливості синтезу кетенаміналей. *Природничі науки*. 2019. Вип. 16. С. 86-89.
2. Фіголь М.П., Харченко Ю.В. Кетенаміналі в реакції з α -бромокетонами. *Природничі науки*. 2020. Вип. 17. С. 124-127.
3. Huang Z. T., Wang M. X. Heterocyclic Ketene Aminals: Scaffolds for Heterocycle Molecular Diversity. *EurJOC*. 1994. № 2. P. 1233-1262.
4. Huang Z. T., Wang M. X. Advances in Heterocyclic Ketene Aminals. *Prog. Nat. Sci.* 2002. № 12. P. 249-257.
5. Yang P. H. Recent developments in heterocyclic ketene aminal – based synthesis of heterocycles. *ResChemIntermed.* 2016. № 6. P. 5617-5637.
6. Arif N., Batool J., Perveen R., Yaqub M. One-pot Three Component Cascade Synthesis of fused ring quinazoline-2,4-dione derivatives employing heterocyclic ketene aminals as a versatile synthon. *Asian J. Chem.* 2015. № 3. P. 1013-1018.
7. Bayat M., Hosseini H., Rahimi F. Synthesis of spiroimidazopyridineoxindole, spiropyridopyrimidineoxindole and spiropyridodiazepineoxindole derivatives based on heterocyclic ketene aminals via a four-component reaction. *RSC Adv.* 2019. № 9. P. 16384-16389.
8. Zhu H.-Y., Luo D.-Y., Teng L., Lin J., Yan S.-J. A Convenient Synthesis of 3,7'-Bisindole Derivatives. *Molecules.* 2016. № 21. P. 638.
9. Wang M.X., Huang Z.T. Solvent-free, microwave assisted synthesis of polyhalo heterocyclic ketene aminals as novel anti-cancer agents. *Bioorg. and Medical Chem. Letters.* 2010. № 1. P. 48-51.
10. Huang R., Lin J., Yan S.- J. Synthesis of Bicyclic Pyridones via Cyclocondensation of Heterocyclic Ketene Aminals with β -Ketoester Enol Tosylates. *Synlett.* 2009. № 17. P. 2821-2824.
11. Lin J., Lin L., Yan S.-J. An efficient one-pot synthesis of heterocycle-fused 1,2,3-triazole derivatives as anti-cancer agents. *Bioorg. and Medical Chem. Letters.* 2010. № 17. P. 5225-5228.

12. Raymond C.F. Jones. A New Protocol for the Synthesis of *N*(1)-Unsubstituted 2-Substituted 2-Imidazolines. *Tetrahedron*. 2000. № 14. P. 2061-2074.
13. Liu Z.R., Huang Z.T. Synthesis of 2-(benzoylmethylene)imidazolidines and hexahydropyrimidines by condensation of ethyl benzoylacetimidates with 1,2-ethanediamine or 1,3-propandiamine, and some addition reactions. *Synthesis*. 1987. № 4. P. 357-362.
14. Kuwoyama Y., Kataoka S. Reactions of ketene thioacetals. *Yakugaku Zasshi*. 1965. № 5. P. 387-390.
15. Liu Z.R., Huang Z.T. Synthesis of benzoyl substituted heterocyclic ketene amins by condensation of benzoyl ketene mercaptals with diamines, *Synth. Commun.* 1989. № 5-6. P. 943-958.
16. Huang Z. T., Wang M. X. A new route to 3H-1,5-benzodiazepines and heterocyclic ketene amins from benzoyl substituted ketene dithioacetals and diamines. *Synthesis*. 1992. № 12. P. 1273-1276.
17. Chanu L. G., Jang S. H., Lee S. G., Singh O. M. Regioselective Synthesis of Heterocyclic Ketene N,N -, N,O - and N,S -acetals in Aqueous Medium. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2010. № 4. P. 859-862.
18. Yang L. F. Heterocyclic Ketene Amins. *Synlett*. 2014. № 25. P. 2964-2965.
19. Huang Z. T., Wang M. X. Regiospecific Allylation of Benzoyl-Substituted Heterocyclic Ketene Amins and Their Zinc Chloride-Promoted 3-Aza-Cope Rearrangement. *J. Org. Chem.* 1995. P. 2807-2811.
20. Huang Z.T., Wang J.C., Wang L.B. Acylation of heterocyclic ketene amins with propionyl chloride. *Synth. Commun.* 1996. №38. P. 2285-2296.
21. Jiang X. Y., Liu Z. C., Li Fang. Construction of C(sp²)-S and C(sp²)-Se bonds via a silver(I)-mediated coupling reaction of heterocyclic ketene amins with diaryl dichalcogenides. *RSC Adv.* 2014. № 50. P. 4782-4785.
22. Huang Z.T., Liu Z.R. Alkylation of Heterocyclic Ketene Amins with Benzyl Chloride and Ethyl Bromoacetate. Synthesis of Heterobicycles Containing γ -Lactam-Fused Diazaheterocycles. *Chem.Ber.* 1989. №1. P. 2518-2522.

23. Zhao M.X., Zeng A. Reactions of heterocyclic ketene amins with acrylonitrile: an efficient synthesis of dihydropyridine-fused 1,3-diazaheterocycles. *Heterocycles*. № 1. 2010. P. 82.
24. Yo F. C., Hao X.P., Huang R., Yan S. J. Synthesis of 2-nitroso heterocyclic ketene amins with (E)-1-nitro-4-(2-nitrovinyl)benzene as the nitrosating agent. *Tetrahedron*. 2015. № 15. P. 2306-2312.
25. Zeng C. C., Ping D. W., Xu Y.S., Hu L. M. A Facile Synthesis of α -Aryl α -Oxoheterocyclic Ketene N,N-Acetals Bearing an Electron-Rich Catechol Subunit-An Electrochemical Oxidative Approach. *EurJOC*. 2009. № 33. P. 5832-5840.
26. Min De, Ruan. Synthesis of 2-[1-(arylcarbonyl)-1-(aryloxy)methylidene]imidazolidines by the reaction of 2-(arylcarbonylmethylidene)imidazolidines with aryldiazonium salts. *Synth. Commun.* 1991. №15. P.1307-1313.
27. Tang Z.X., Huang Z.T. Arylation of heterocyclic ketene amins with 2,4-dinitrohalobenzenes by a radical nucleophilic substitution mechanism. *J.Chem.Society*. 1991. № 12. P. 1967-1970.
28. Yu Ch.Y., Huang Z.T., Wang L.B. Regioselective Acylation of Heterocyclic Ketene Amins with Acetyl Chloride. *J. Chem. Res., Miniprint*. 1996. № 9. P. 2375-2386.
29. Huang Z. T., Ren Z. X., Li Z. J. Regiospecific synthesis of N-sulfanyl heterocyclic ketene amins. *Synth. Commun.* 1998. № 28. P. 4241-4247.
30. Huang Z.T., Wang M. X., Wang L.B. The regiospecific N-benylation of heterocyclic ketene amins. *Synth. Commun.* 1995. № 3. P. 343-349.
31. Huang Z.T., Wang L.B., Yu Ch.Yu. The regiospecific N-alkylation of heterocyclic ketene amins with ethyl bromoacetate: a facile route to 3-pyrrolidinone fused diazaheterocycles. *Synthesis*. 1994. № 12. P. 1441-1444.
32. Huang Z. T., Wang L.B., Ren Z. X., Li Z. J. Stereoselective synthesis of O-galactosides of benzoyl-substituted heterocyclic ketene amins. *Carbohydr. Res.* 1998. № 3. P. 251-259.

33. Huang Z. T., Wang L.B., Li Z. J. Synthesis of O-glycopyranosyl heterocyclic ketene amins and their use as glycosyl donors. *Carbohydr. Res.* 1996. № 13. P. 77-89.
34. Huang Z. T., Xu Z. H. O-Maltosylation of Heterocyclic Ketene Amins. *Chine. J. Chem.* 2010. № 10. P. 885-888.
35. Li M., Zhou Z. M., Wen L. R. Chemistry of heterocyclic ketene amins: construction of imidazo(pyrido)[1,2-a]pyridines and imidazo(pyrido)[3,2,1-ij][1,8]naphthyridines via DABCO-catalyzed tandem annulations. *J. Org. Chem.* 2011. № 9. P. 3054-3063.
36. Орлов В. Д., Харченко Ю. В., Гелла И. М. Реакции кетенаминов с п-арилмалеимидами и диметилацетилендикарбонатом – прямой путь к производным пирроло[1,2-а]имидазола и имидазо[1,2-а]пиридина. *Химия гетероциклических соединений.* 2012. № 8. С. 1292-1300.
37. Yaqub M., Yu Chu-Yi, Huang Z. T. Reactions of Heterocyclic Ketene Amins with Baylis-Hillman Acetates: A Novel Synthesis of Tetrahydropyridine-Fused 1,3-Diazaheterocycles. *Synlett.* 2008. № 9. P. 1357-1360.
38. Кушнір О. В., Сукач В. А., Вовк М. В. Циклічні кетенамінали в синтезі нових піримідоанельованих 1,3-діазагетероциклів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* 2010. № 2. С. 61-63.
39. Huang Z. T., Zhao M.X., Yu Chu-Yi. A Novel One-Pot Reaction of Heterocyclic Ketene Amins: Synthesis of a Small Library of Tetrahydropyridinone-Fused 1,3-Diazaheterocycles. *Synlett.* 2006. № 12. P. 1835-1840.
40. Wang W., Penghui Y., Duan Y. One-pot synthesis and crystal structure of an unusual amidine derived from heterocyclic ketene aminal derivative. *Heterocycl. Commun.* 2013. № 3. P. 167-169.
41. Huang Z. T., Wang M. X., Nie X. P. Reaction of Heterocyclic Ketene Amins with α -Bromoketones: A Convenient Synthesis of Pyrrole-Fused 1,3-Diazaheterocycles. *Synthesis.* 2000. № 10. P. 1439-1443.
42. Ластухін Ю.О., Воронов С. А. Органічна хімія: підручник. Львів, 2006. 864 с.

43. McAlpine C. C. Thiols: Structure, Properties and Reactions: New York, 2019. 125 p.
44. Munday R. Toxicity of thiols and disulphides: involvement of free-radical species. *Adv. Free Radic. Biolog. & Medic.* 1989. № 6. P. 659-673.
45. Steenkamp D. J., Vogt R. N. Preparation and utilization of a reagent for the isolation and purification of low-molecular-mass thios. *Analitic. Biochem.* 2004. № 1. P. 21-27.
46. Вержичинская С.В., Мостовая У.Л. Процесс каталитического окисления меркаптанов. *Успехи в химии и хим. технологии.* 2012. № 5. С. 53-56.
47. Nomura H., Koda Sh. What is Sonochemistry? *Sonochem. Acoustic Bubble.* 2015. № 5. P. 1- 9.
48. Crawford D. E. Solvent-free sonochemistry: Sonochemical organic synthesis in the absence of a liquid medium. *Beilst. J. Org. Chem.* 2017. № 1. P. 1850 – 1856.
49. Фіголь М.П., Харченко Ю.В. Реалізація підходу «зелена хімія» при синтезі кетенаміналей. *Актуальні питання дослідження довкілля: матеріали VIII міжнар. наук. конф., м. Суми, 25 листопада 2019 р., Суми, 2019.* С. 226-229.