

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ  
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ  
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

**Хіміко-технологічний факультет  
Кафедра технології електрохімічних виробництв**

«На правах рукопису»  
УДК \_\_\_\_\_

До захисту допущено:  
В.о. зав. кафедри  
\_\_\_\_\_ Юрій ГЕРАСИМЕНКО  
«\_\_» \_\_\_\_ 12 \_\_\_\_\_ 2021 р.

**Магістерська дисертація**

**на здобуття ступеня магістра**

**за освітньо-професійною програмою**

**«Електрохімічні технології неорганічних і органічних матеріалів»**

**зі спеціальності 161 «Хімічні технології та інженерія»**

**на тему: «Електрохімічний синтез метил-2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-  
карбоксилату»**

Виконав:  
студент II курсу, групи ХЕ-91 мн  
Бурлачук Артур Руслановч \_\_\_\_\_

Керівник:  
доц., к.т.н.,  
Косогін Олексій Володимирович \_\_\_\_\_

Рецензент \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Засвідчую, що у цій магістерській дисертації немає запозичень з праць інших авторів без відповідних посилань.  
Студент \_\_\_\_\_

Київ – 2021

**Національний технічний університет України**  
**«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»**

Хіміко-технологічний факультет

Кафедра технології електрохімічних виробництв

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Спеціальність – 161 Хімічні технології та інженерія

Освітньо-професійна програма Електрохімічні технології неорганічних і органічних матеріалів

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. зав. кафедри

\_\_\_\_\_ Юрій ГЕРАСИМЕНКО

«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**ЗАВДАННЯ**  
**на магістерську дисертацію студенту**

**Бурлачука Артура Руслановича**

1. Тема дисертації «Електрохімічний синтез метил-2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбоксилату», науковий керівник дисертації Косогін Олексій Володимирович к.т.н., доц., затверджені наказом по університету від «08» 04 2021 р. №981-с
2. Термін подання студентом дисертації: 10 травня 2021 року.
3. Об'єкт дослідження: електрохімічні закономірності електродних реакцій за участю фурану.
4. Предмет дослідження: вплив умов проведення електролізу на вихід за струмом кінцевого продукту.
5. Перелік завдань, які потрібно розробити:
  - провести аналіз і узагальнення літературних даних по темі роботи;
  - підібрати розчини електролітів та перевірити їх електропровідність;

- дослідження електрохімічних властивостей метил-2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбоксилату, шляхом зняття циклічних поляризаційних кривих;
- перевірка впливу параметрів електролізу та масштабний синтез продукту.

6. Орієнтовний перелік графічного (ілюстративного) матеріалу: Презентація до доповіді

7. Орієнтовний перелік публікацій

8. Консультанти розділів дисертації\*

| Розділ                   | Прізвище, ініціали та посада консультанта | Підпис, дата   |                  |
|--------------------------|-------------------------------------------|----------------|------------------|
|                          |                                           | завдання видав | завдання прийняв |
| Теоретична частина       | Косогін О.В.<br>Доцент                    |                |                  |
| Експериментальна частина | Синчук Д.В.                               |                |                  |
|                          |                                           |                |                  |

9. Дата видачі завдання 17 листопада 2020 року.

#### Календарний план

| № з/п | Назва етапів виконання магістерської дисертації | Термін виконання етапів магістерської дисертації | Примітка |
|-------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------|
| 1     | Пошук літератури                                | 08.03.2021-21.03.2021                            |          |
| 2     | Планування експериментів                        | 22.03.2021-04.04.2021                            |          |
| 3     | Проведення експериментів                        | 05.04.2021-25.04.2021                            |          |
| 4     | Обробка результатів                             | 26.04.2021-02.05.2021                            |          |
| 5     | Оформлення дисертації                           | 03.05.2021-09.05.2021                            |          |

Студент

Артур БУРЛАЧУК

Науковий керівник

Олексій КОСОГІН

---

## РЕФЕРАТ

Електрохімічний синтез метил-2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбоксилату. Бурлачук А.Р. – Київ: «КПІ ім. Ігоря Сікорського», ХТФ, гр. ХЕ—91мп Магістерська дисертація, 2021 рік, кількість сторінок – 90, рисунків – 39 , таблиць –3, літературних джерел –36

В магістерській дисертації проведено літературний пошук існуючих способів створення і розробку ліків. Розглянуто, на прикладі піролу та придазину, основні будівельні блоки для синтезу ліків. Описано їх властивості, функціоналізація та різні методи синтезу. Проведено дослідження по стабільності продукту реакції в різних умовах електролізу. Обрано підходящі параметри електролізу, для максимального спрощення процесу. Продукт електрохімічної реакції – метил-2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбоксилат, був віднолений до метил-2,5-диметокситетрагідрофуран-2-карбоксилату, для підтвердження гіпотетичних припущень щодо застосування продукту електролізу.

Всі продукти реакцій досліджувались за допомогою ЯМР на потужностях ТОВ «НВП «УКРОРГСИНТЕЗ».

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ОКИСНЕННЯ ФУРАНУ, ЕЛЕКТРОДНІ МАТЕРІАЛИ, МЕТИЛ-2,5-ДИМЕТОКСИ-2,5-ДИГІДРОФУРАН-2-КАРБОКСИЛАТ, КАТАЛІТИЧНЕ ВІДНОВЛЕННЯ, ПІРОЛ, ПРИДАЗИН, ЯМР.

## ABSTRACT

Electrochemical synthesis of methyl 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-carboxylate. Burlachuk AR - Kyiv: "KPI them. Igor Sikorsky », CTF, gr. ChE — 91mp Master's dissertation, 2021, number of pages - 90, figures - 39, tables –3, sources –36

In the master's dissertation the literary search of existing ways of creation and development of medicines is carried out. The main building blocks for drug synthesis are considered, on the example of pyrrole and pyridazine. Their properties, functionalization and various methods of synthesis are described. A study on the stability of the reaction product in different conditions of electrolysis. Appropriate electrolysis parameters have been selected to maximize process simplification. The product of the electrochemical reaction, methyl 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-carboxylate, was reduced to methyl 2,5-dimethoxytetrahydrofuran-2-carboxylate to confirm hypothetical assumptions regarding the use of the electrolysis product.

All reaction products were investigated by NMR at the facilities of LLC RPE "UKRORGSYNTEZ".

**KEYWORDS:** FURAN OXIDATION, ELECTRODE MATERIALS, METHYL-2,5-DIMETHOXY-2,5-DYHYDROFURAN-2-CARBOXYLATE, CATALYTIC PYLADINE, PYRROLE.

## ЗМІСТ

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВСТУП.....                                                                                                            | 8  |
| 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....                                                                                             | 10 |
| 1.1 Конструювання та відкриття ліків.....                                                                             | 10 |
| 1.1.2 Цілі відкриття ліків.....                                                                                       | 11 |
| 1.1.3 Віртуальний скрінінг та дизайн ліків.....                                                                       | 12 |
| 1.1.4 Методи віртуального скрінінгу.....                                                                              | 16 |
| 1.1.2.1 На основі лігандів.....                                                                                       | 18 |
| 1.1.2.2 На основі структури.....                                                                                      | 18 |
| 1.1.2.3 Гібридні методи.....                                                                                          | 19 |
| 1.1.5 Обчислювальна інфраструктура.....                                                                               | 20 |
| 1.1.5.1 На основі лігандів.....                                                                                       | 20 |
| 1.1.5.2 На основі структури.....                                                                                      | 20 |
| 1.1.6 Точність віртуального скрінінгу.....                                                                            | 21 |
| 1.1.7 Застосування віртуального скрінінгу для відкриття ліків.....                                                    | 22 |
| 1.1.7.1 Фармакофорні моделі.....                                                                                      | 22 |
| 1.1.7.2 Машинне навчання.....                                                                                         | 23 |
| 1.2 Будівельні блоки для медичної хімії.....                                                                          | 23 |
| 1.2.1 Віртуальні будівельні блоки.....                                                                                | 24 |
| 1.2.2 Хімічні реагенти як будівельні блоки.....                                                                       | 24 |
| 1.2.2 Будівельні блоки і хімічна індустрія.....                                                                       | 25 |
| 1.3 Властивості та методи синтезу піролу та його похідних.....                                                        | 25 |
| 1.3.1 Функціоналізація піролкарбоксилату.....                                                                         | 27 |
| 1.3.1.1 Формілювання метил-2-пірол карбоксилату.....                                                                  | 27 |
| 1.3.1.2 Бромовання метил-2-пірол карбоксилату.....                                                                    | 28 |
| 1.4 Властивості та методи синтезу піридазину та його похідних.....                                                    | 30 |
| 1.4.1 Функціоналізація піридазину.....                                                                                | 31 |
| 1.4.1.1 Бромовання піридазину.....                                                                                    | 31 |
| 1.4.1.2 Формілювання піридазину.....                                                                                  | 32 |
| 1.4.1.3 Хлорсульфонування піридазину.....                                                                             | 33 |
| 1.7 Отримання піридазину з диметоксидигідрофурану.....                                                                | 33 |
| 1.8 Отримання піролу з диметокситетрагідрофурану.....                                                                 | 34 |
| 1.8.1 Альтернативний спосіб отримання піролу з диметоксидигідрофурану.....                                            | 36 |
| 1.9 Отримання диметокситетрагідрофурану.....                                                                          | 38 |
| 1.10 Отримання цільових піролу та піридазину хімічним шляхом.....                                                     | 41 |
| 1.10.1 Хімічний синтез метил n-r-піролкарбоксилату.....                                                               | 41 |
| 1.10.2 Хімічний синтез метил піразидин карбоксилату.....                                                              | 43 |
| 1.11 Синтез метил піразидин карбоксилату та метил N-R-піролкарбоксилату з використанням електрохімічного процесу..... | 44 |
| 1.12 Електрохімічний синтез диметоксидигідрофурану.....                                                               | 45 |

|                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.12.1 Методика синтезу диметоксидигідрофурану.....                                                     | 48        |
| <b>2 МЕТОДИКА ЕКСПЕРИМЕНТУ .....</b>                                                                    | <b>49</b> |
| 2.1 Об'єкт дослідження.....                                                                             | 49        |
| 2.1.1 Вибір матеріалів, приладів та реактивів .....                                                     | 49        |
| 2.1.2 Вибір розчинника .....                                                                            | 50        |
| 2.1.3 Вибір електролітів.....                                                                           | 50        |
| 2.1.4 Вибір матеріалу електродів.....                                                                   | 51        |
| 2.2 Отримання хлороводневого діоксану.....                                                              | 51        |
| 2.3 Отримання абсолютного метанолу.....                                                                 | 52        |
| 2.4 Розробка електрохімічної комірки .....                                                              | 52        |
| 2.5 Спектрографічні методи дослідження сполуки .....                                                    | 55        |
| <b>3 РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....</b>                                                              | <b>56</b> |
| 3.1 Створення електрохімічної комірки та приготування розчинів електролітів .....                       | 56        |
| 3.2. Визначення електропровідності розчинів.....                                                        | 57        |
| 3.3 Отримання вольт-амперних характеристик .....                                                        | 58        |
| 3.4 Оптимізація синтезу метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти .....     | 64        |
| 3.4.1 Вибір електроліту .....                                                                           | 64        |
| 3.4.2 Вибір матеріалу електроду .....                                                                   | 68        |
| 3.4.3 Перевірка впливу температури на чистоту проходження реакції.....                                  | 72        |
| 3.4.4 Перевірка впливу густини струму на чистоту проходження реакції .....                              | 77        |
| 3.5 Масштабування синтезу для отримання чистої речовини .....                                           | 80        |
| 3.6 Каталітичне відновлення метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти ..... | 83        |
| <b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ .....</b>                                                                          | <b>88</b> |
| <b>ДОДАТКИ .....</b>                                                                                    | <b>93</b> |

## ВСТУП

Фармацевтична промисловість, не дивлячись на всі нові технології, залишається надзвичайно неефективною з фінансової точки зору. Розробка ефективної та дешевої електрохімічної технології виробництва дозволить зменшити фінальну вартість продукції та її виробництва.

Метою даної роботи є розробка електрохімічної технології виробництва 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуранів, на прикладі метил-2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбоксилату.

Задачою роботи, було перевірити вплив параметрів електролізу на можливість і чистоту синтезу метил-2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбоксилату та дослідити його електрохімічні властивості.

Об'єктом дослідження даної праці є електрохімічні закономірності електродних реакцій за участю фурану.

Предметом дослідження цієї роботи є вплив умов проведення електролізу на вихід за струмом кінцевого продукту.

Методами дослідження роботи є ядерно-магнітно резонансна спектроскопія, мас-спектроскопія та полярографічні методи.

Ця робота відкриває та оптимізує електрохімічний метод одержання диметоксидигідрофуранів. Режим електролізу дозволяє проводити синтез при кімнатній температурі, відмовитись від платини, використовуючи графітові та залізні електроди, таким чином економічно обґрунтовуючи вибір саме цього, методу.

Продукт електролізу є цінною речовиною, яка може безпосередньо застосовуватись для синтезу піридазинів. Також продукт може бути відновлений, шляхом каталітичного гідрування до метилового естеру 2,5-

**Примітка [01]:** Обов'язкова структура вступу:  
Актуальність  
Мета дослідження  
Задачі дослідження  
Об'єкт дослідження  
Предмет дослідження  
Методи досліджень  
Наукова новизна  
Практичне значення отриманих результатів  
Структура та обсяг роботи

диметокситетрагідрофуран-2-карбонової кислоти, який відкриває примий шлях до синтезу метилових естерів N-заміщених пірол-2-карбонових кислот.

## 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

### 1.1 Конструювання та відкриття ліків

У галузі медицини, біотехнології та фармакології відкриття ліків - це процес, за допомогою якого відкриваються нові ліки-кандидати.

Історично склалося так, що лікарські препарати були виявлені шляхом вилучення діючої речовини з традиційних засобів або шляхом випадкового відкриття, як у випадку з пеніциліном. Зовсім недавно хімічні бібліотеки синтетичних малих молекул, природних продуктів або екстрактів проходили скринінг в живих клітинах або цілих організмах для виявлення речовин, які мали бажаний терапевтичний ефект, у процесі, відомому як класична фармакологія. Після того, як дослідження геному людини дозволило швидке клонування та синтез великих кількостей очищених білків, стало загальноприйнятою практикою використовувати скринінг великої пропускну здатності, великих бібліотек сполук в якості ізольованих біологічних мішеней, які, як припускають, модифікують захворювання у процесі, відомому як зворотна фармакологія. Потім звернення з цих досліджень перевіряють на ефективність у клітинах, а потім і на тваринах[1].

Сучасне відкриття ліків включає ідентифікацію скринінгових цілей, лікарської хімії та оптимізацію цих цілей для збільшення спорідненості, селективності (для зменшення потенціалу побічних ефектів), ефективності та потенції, метаболічної стабільності (для збільшення наполовину -життя) та пероральної біодоступності. Як тільки сполука, яка відповідає всім цим вимогам, буде визначена, процес розробки лікарських засобів може продовжуватися. У разі успіху розробляються клінічні випробування[2].

Таким чином, сучасне відкриття ліків, як правило, є капіталомістким процесом, що передбачає великі інвестиції корпорацій фармацевтичної промисловості, а також національних урядів (які надають гранти та гарантії позик). Незважаючи на досягнення в галузі технологій та розуміння біологічних систем, відкриття ліків все ще є тривалим, "дорогим, складним та неефективним процесом" з низьким рівнем нових терапевтичних відкриттів[3].

У 2010 р. Вартість досліджень і розробок кожного нового молекулярного об'єкта становила близько 1,8 млрд. доларів США. У 21 столітті основні дослідження відкриттів фінансуються в основному урядами та благодійними організаціями, тоді як розвиток на пізніх стадіях фінансується переважно фармацевтичними компаніями або венчурними капіталістами. Щоб ліки мали змогу вийти на ринок, вони повинні пройти кілька успішних фаз клінічних випробувань та досліджень і пройти новий процес затвердження лікарських засобів, який називається New Drug Application у США [4].

Виявлення ліків, які можуть бути комерційними або успіхами в галузі охорони здоров'я, передбачає складну взаємодію між інвесторами, промисловістю, науковими колами, патентним законодавством, ексклюзивністю синтезованих структур, маркетингом та необхідністю збалансувати секретність із комунікацією. Тим часом, щодо неудач, рідкість яких означає, що не можна очікувати великого комерційного успіху чи наслідків для здоров'я громадян, процес фінансування сиротських препаратів гарантує, що люди, які переживають ці розлади, можуть сподіватися на досягнення у фармакотерапії [5].

### **1.1.2 Цілі відкриття ліків**

"Ціль" виробляється у фармацевтичній промисловості. Як правило, "мішень" - це природно існуюча клітинна або молекулярна структура, яка бере участь у патології, що представляє інтерес, де препарат, що перебуває у розробці, повинен діяти. Однак різницю між "ною" та "встановленою" ціллю можна провести без повного розуміння того, що таке "ціль". Зазвичай цю різницю роблять фармацевтичні компанії, які займаються відкриттям та розробкою терапевтичних засобів. За підрахунками 2011 року, 435 продуктів геному людини були визначені терапевтичними цілями лікарських засобів, схвалених FDA. "Встановлені цілі" - це ті, для яких існує хороше наукове розуміння, підкріплене тривалою історією публікацій, як функціонування цілі в нормальній фізіології, так і участі в патології людини. Це не означає, що механізм дії ліків, які, як вважають, діють через певну встановлену ціль, повністю зрозумілий. Швидше, "встановлений" стосується безпосередньо обсягу вихідної інформації, доступної для цілі, зокрема функціональної інформації. Загалом, "нові цілі" - це всі цілі, які не є "встановленими цілями", але які були або є предметом зусиль щодо розкриття наркотиків. Більшість цілей, обраних для пошуку лікарських засобів, - це білки, такі як G-білкові рецептори (GPCR) та протейнінази [6].

### **1.1.3 Віртуальний скринінг та дизайн ліків**

Віртуальний скринінг (VS) - це обчислювальна техніка, яка використовується для виявлення лікарських засобів для пошуку бібліотек малих молекул з метою виявлення тих структур, які найімовірніше зв'язуються з ціллю лікарського засобу, як правило, з білковим рецептором чи ферментом. Віртуальний скринінг був визначений як "автоматична оцінка дуже великих бібліотек сполук" за допомогою комп'ютерних програм. Як впливає з цього

визначення, VS - це, в основному, цифрова гра, що фокусується на тому, як величезний хімічний простір із понад 1060 вигаданих сполук може бути відфільтрований до прийнятного числа, яке можна синтезувати, купувати та тестувати. Хоча пошук у цілому хімічному всесвіті може бути теоретично цікавою проблемою, більш практичні сценарії VS зосереджені на розробці та оптимізації цільових комбінаторних бібліотек та збагаченні бібліотек доступними сполуками із власних сховищ сполук або пропозицій постачальників. Оскільки точність методу зросла, віртуальний скринінг став невід'ємною частиною процесу виявлення ліків. Віртуальний скринінг можна використовувати для вибору у власній базі даних сполук для скринінгу, вибору сполук, які можна купити на продажі, та вибору, яку сполуку слід синтезувати далі[7].

Процес пошуку нового препарату проти обраної мішені для конкретного захворювання, як правило, включає скринінг з високою пропускнуою здатністю (HTS), при якому великі бібліотеки хімічних речовин перевіряють на здатність модифікувати ціль. Наприклад, якщо мішень є новим GPCR, сполуки будуть перевірені на їх здатність інгібувати або стимулювати цей рецептор, якщо мішень є протеїнкіназа, хімікати будуть перевірені на їх здатність інгібувати кіназу. Ще однією важливою функцією HTS є показати, наскільки селективні сполуки для обраної мішені, оскільки хочеться знайти молекулу, яка буде заважати лише обраній мішені, але не іншим, пов'язаним цілям. З цією метою інші будуть проведені скринінгові пробіги, щоб побачити, чи не заважатимуть "потрапляння" проти вибраної цілі іншим суміжним цілям - це процес перехресного відбору. Перехресний скринінг важливий, оскільки чим більше не пов'язаних цілей попадає складений об'єкт, тим більше ймовірність виникнення небажаної токсичності з цією сполукою, як тільки вона потрапить у клініку. Навряд чи під час цих ранніх скринінг-перевірок з'явиться ідеальний кандидат

для ліків. Одним із перших кроків є пошук сполук, які навряд чи будуть перероблені в ліки; наприклад, сполуки, які є результатами майже кожного аналізу, класифіковані медичними хіміками як "сполуки, що впливають на аналіз", на цьому етапі видаляються, якщо вони ще не були вилучені з хімічної бібліотеки. Часто спостерігається, що виявляється, що кілька сполук мають певний ступінь активності, і якщо ці сполуки мають спільні хімічні ознаки, тоді може бути розроблена одна або кілька фармакофор. На цьому етапі медичні хіміки намагатимуться використовувати взаємозв'язок між структурою та активністю (SAR) для покращення певних особливостей сполуки свинцю: збільшити активність щодо обраної цілі зменшити активність щодо непов'язаних цілей поліпшити подібність препарату або ADME властивості молекули [8].

Цей процес вимагатиме декількох повторних скринінгових циклів, під час яких, як сподіваємося, властивості нових молекулярних утворень покращатимуться і дозволять сполученим сполукам пройти тестування *in vitro* та *in vivo* на активність за обраною моделлю захворювання. Серед фізико-хімічних властивостей, пов'язаних з абсорбцією лікарських засобів, є іонізація (pKa) та розчинність; проникність може бути визначена за допомогою PAMPA та Caco-2. PAMPA привабливий як ранній скринінг завдяки низькому споживанню препарату та низькій вартості порівняно з такими тестами, як Caco-2, шлунково-кишковий тракт (GIT) та гематоенцефалічний бар'єр (BBB), з якими існує висока кореляція. Діапазон параметрів може бути використаний для оцінки якості сполуки або серії сполук, як пропонується в «Правилі п'яти Ліпінських». Такі параметри включають розрахункові властивості, такі як LogP для оцінки ліпофільності, молекулярної маси, площі полярної поверхні та вимірюваних властивостей, таких як потенція, вимірювання ферментативного кліренсу *in vitro* тощо. Деякі дескриптори, такі як ефективність ліганду та ліпофільна

ефективність (LiPE) поєднують такі параметри для оцінки подібності до наркотиків. Хоча ВТС є загальноновживаним методом для відкриття нових наркотиків, це не єдиний метод. Часто можна почати з молекули, яка вже має деякі бажані властивості. Така молекула може бути витягнута з природного продукту або навіть бути наркотиком на ринку, який можна вдосконалити (так звані препарати "я теж"). Також часто використовуються інші методи, такі як віртуальний скринінг з високою пропускнуою здатністю, коли скринінг здійснюється за допомогою комп'ютерних моделей та намагається "прив'язати" віртуальні бібліотеки до мішені. Іншим важливим методом виявлення лікарських засобів є розробка нових препаратів, коли передбачається прогнозування видів хімічних речовин, які можуть поміститися в активному місці цільового ферменту. Наприклад, віртуальний скринінг та автоматизоване проектування ліків часто використовуються для виявлення нових хімічних компонентів, які можуть взаємодіяти з цільовим білком. Молекулярне моделювання та моделювання молекулярної динаміки можуть бути використані як орієнтир для покращення потенції та властивостей нових ліків. Також у спільноті з пошуку наркотиків спостерігається зміна парадигми, щоб перейти від HTS, який є дорогим і може охоплювати лише обмежений хімічний простір, до скринінгу менших бібліотек (максимум кілька тисяч сполук). Сюди входять відкриття лідерів на основі фрагментів та динамічна комбінаторна хімія, спрямована на білки. У цих підходах ліганди, як правило, набагато менші, і вони зв'язуються з цільовим білком зі слабшою спорідненістю до зв'язування, ніж мішені, які ідентифікуються з HTS. Часто потрібні подальші модифікації шляхом органічного синтезу в сполуки свинцю. Такі модифікації часто керуються білковою рентгенівською кристалографією білково-фрагментного комплексу. Переваги цих підходів полягають у тому, що вони дозволяють проводити більш ефективний скринінг, а складова бібліотека, хоча і невелика,

як правило, охоплює великий хімічний простір порівняно з ВТС. Фенотипові екрани також дали нові хімічні відправні точки у відкритті наркотиків. Були використані різноманітні моделі, включаючи дріжджі, глисти, увічнені клітинні лінії, первинні клітинні лінії, клітинні лінії, отримані пацієнтом, та цілі тваринні моделі. Ці сканування призначені для пошуку сполук, які зворотний фенотип захворювання, такий як смерть, агрегація білка, експресія мутантного білка або проліферація клітин, як приклади в більш цілісній клітинній моделі або організмі. Для цих екранів часто використовують менші набори екранування, особливо коли моделі дорогі або трудомісткі для роботи. У багатьох випадках точний механізм дії звернень з цих екранів невідомий, і для його встановлення можуть знадобитися великі експерименти з деконволюції цілі. Після встановлення серії приведених сполук з достатньою цільовою потужністю та селективністю та сприятливими властивостями, подібними до ліків, буде запропоновано одне або два сполуки для розробки ліків. Найкращий із них зазвичай називають сполукою свинцю, тоді як інший буде позначатися як "резервний". Ці важливі рішення, як правило, підтримуються інноваціями в обчислювальному моделюванні [9].

#### **1.1.4 Методи віртуального скрінінгу**

Існують два основні підходи до пошуку нових біоактивних хімічних речовин із природних джерел. Перший іноді називають випадковим збором та відбором матеріалу, але збір далеко не випадковий. Біологічні (часто ботанічні) знання часто використовуються для виявлення сімей, які виявляють перспективу. Такий підхід ефективний, оскільки лише невелика частина біорізноманіття Землі колись була перевірена на фармацевтичну діяльність.

Крім того, організми, що живуть у багатому на види середовищі, повинні розвивати захисні та конкурентні механізми, щоб вижити. Ці механізми можуть бути використані при розробці корисних ліків. Колекція зразків рослин, тварин та мікробів з багатих екосистем потенційно може призвести до нових біологічних видів діяльності, які варто використати в процесі розробки наркотиків. Одним із прикладів успішного використання цієї стратегії є скринінг протипухлинних агентів Національним інститутом раку, який розпочався в 1960-х роках. Паклітаксел був ідентифікований з тисового тисового дерева *Taxus brevifolia*. Паклітаксел демонстрував протипухлинну активність за раніше не описаним механізмом (стабілізація мікротрубочок) і зараз схвалений для клінічного використання для лікування раку легенів, молочної залози та яєчників, а також для саркоми Капоші.

На початку XXI століття Кабазитаксел (виготовлений французькою фірмою Санофі), інший родич таксолу, виявився ефективним проти раку передміхурової залози, ще й тому, що діє, запобігаючи утворенню мікротрубочок, які розривають хромосоми в клітинах, що діляться (наприклад, як ракові клітини). Інші приклади: 1. Камптотека (Камптотецин · Топотекан · Іринотекан · Рубітекан · Белотекан); 2. Подофіллум (Етопозид · Теніпозид); 3а. Антрацикліни (Акларубіцин · Даунорубіцин · Доксорубіцин · Епірубіцин · Ідарубіцин · Амрубіцин · Пірарубіцин · Вальрубіцин · Зорубіцин); 3б. Антрацендіони (Мітоксантрон · Піксантрон). Другий основний підхід включає етноботаніку, вивчення загального використання рослин у суспільстві та етнофармакологію, область всередині етноботаніки, яка орієнтована конкретно на лікарські цілі. Артемезинін, протималярійний засіб із солодкого черв'яка *Artemisia annua*, що застосовується в китайській медицині з 200 року до н. Е., Є одним із препаратів, що використовується як частина комбінованої терапії багатостійкого плазмодієвого фальципаруму [10].

Існує три широкі категорії скринінгових методів на основі:

- лігандів;
- структури;
- гібридні методи;

#### **1.1.2.1 На основі лігандів**

Враховуючи набір структурно різноманітних лігандів, який зв'язується з рецептором, модель рецептора може бути побудована шляхом використання колективної інформації, що міститься в такому наборі лігандів. Вони відомі як фармакофорні моделі. Потім кандидат-ліганд можна порівняти з фармакофорною моделлю, щоб визначити, чи він сумісний з ним і, отже, може зв'язуватися. Іншим підходом до віртуального скринінгу на основі лігандів є використання методів двовимірного аналізу хімічної подібності для сканування бази даних молекул проти однієї або декількох активних структур ліганду. Популярний підхід до віртуального скринінгу на основі лігандів заснований на пошуку молекул з формою, подібною до форми відомих активних речовин, оскільки такі молекули будуть відповідати місцю зв'язування мішені, а отже, ймовірно, будуть зв'язувати ціль. У літературі існує ряд перспективних застосувань цього класу методів. Фармакофорні розширення цих 3D-методів також є у вільному доступі як веб-сервери.[11]

#### **1.1.2.2 На основі структури**

Структурний віртуальний скринінг включає стикування кандидатів-лігандів з білком-мішенню з подальшим застосуванням підрахункової функції для оцінки ймовірності зв'язування ліганду з білком з високою спорідненістю.

Веб-сервери, орієнтовані на перспективний віртуальний показ, доступні всім [12].

### 1.1.2.3 Гібридні методи

Для подолання обмежень традиційних підходів VLS також були розроблені гібридні методи, які покладаються на структурну та подібність лігандів. Ця методологія використовує інформацію про зв'язування лігандів на основі еволюції для прогнозування зв'язуючих речовин малих молекул і може використовувати як загальну структурну подібність, так і кишенькову подібність. Підхід, заснований на глобальній структурній подібності, використовує як експериментальну структуру, так і прогнозовану білкову модель, щоб знайти структурну подібність з білками в бібліотеці голограм-шаблонів PDB. Виявивши значну структурну схожість, метрика коефіцієнта Танімото на основі відбитків пальців застосовується для скринінгу малих молекул, подібних до лігандів, вилучених із вибраних шаблонів голо PDB. Прогнози цього методу були експериментально оцінені і показують гарне збагачення при виявленні активних малих молекул. Вищезазначений метод залежить від загальної структурної подібності і не може апріорі вибрати певний сайт, що зв'язує ліганд, у цікавому білку. Крім того, оскільки методи покладаються на оцінку 2D-подібності лігандів, вони не здатні визнати стереохімічну подібність малих молекул, які суттєво відрізняються, але демонструють схожість геометричної форми. Для вирішення цих проблем був розроблений та експериментально оцінений новий підхід, орієнтований на кишеньку, PoLi, здатний орієнтувати конкретні кишенькі зв'язування в шаблонах глобобілів [13].

### **1.1.5 Обчислювальна інфраструктура**

Обчислення парних взаємодій між атомами, що є необхідною умовою для роботи багатьох програм віртуального скринінгу, є складним обчислювальним процесом, де  $N$  - кількість атомів у системі. Через квадратичне масштабування щодо кількості атомів обчислювальна інфраструктура може варіюватися від портативного комп'ютера для методу, що базується на ліганді, до мейнфрейма для методу, заснованого на структурі [14].

Існує також декілька методів обчислювання на основі:

- лігандів
- структури

#### **1.1.5.1 На основі лігандів**

Методи, засновані на лігандах, зазвичай вимагають частки секунди для однієї операції порівняння структури. Одного центрального процесора достатньо, щоб протягом декількох годин здійснити великий показ. Однак можна зробити кілька порівнянь паралельно, щоб прискорити обробку великої бази даних сполук[15].

#### **1.1.5.2 На основі структури**

Розмір завдання вимагає паралельної обчислювальної інфраструктури, наприклад, кластера систем Linux, що запускає процесор пакетної черги для роботи, наприклад Sun Grid Engine або Torque PBS. Потрібні засоби обробки вхідних даних із великих складених бібліотек. Для цього потрібна форма бази даних складених, яку можна запитувати паралельним кластером, доставляючи

сполуки паралельно до різних обчислювальних вузлів. Комерційні двигуни баз даних можуть бути занадто важкими, і швидкісний механізм індексації, такий як Berkeley DB, може бути кращим вибором. Крім того, може бути неефективно запускати одне порівняння для кожного завдання, оскільки час нарощування вузлів кластера може легко перевершити обсяг корисної роботи. Щоб обійти це, необхідно обробити партії сполук у кожному завданні кластера, агрегуючи результати у якийсь файл журналу. Потім може бути запущений вторинний процес видобування файлів журналів та вилучення кандидатів із високим рейтингом після завершення всього експерименту[16].

#### **1.1.6 Точність віртуального скринінгу**

Метою віртуального скринінгу є виявлення молекул нової хімічної структури, які зв'язуються з макромолекулярною цілью, що представляє інтерес. Таким чином, успіх віртуального екрану визначається з точки зору пошуку цікавих нових лісів, а не загальної кількості звернень. Тому тлумачення точності віртуального скринінгу слід розглядати з обережністю. Низькі показники потрапляння цікавих будівельних блоків явно кращі, ніж високі показники вже відомих будівельних юлоків. Більшість тестів віртуальних скринінгових досліджень у літературі є ретроспективними. У цих дослідженнях ефективність методики VS вимірюється його здатністю отримувати невеликий набір відомих раніше молекул зі спорідненістю до цікавить цілі (активні молекули або просто активні речовини) з бібліотеки, що містить набагато більшу частку передбачуваних неактивних або приманки. Існує декілька різних способів відбору манок за допомогою збігу властивостей відповідної активної молекули, а нещодавно манки також відбираються неперевершеними властивостями. Також обговорювався фактичний вплив відбору манок як для

тренувань, так і для тестування. Навпаки, у перспективних додатках віртуального скринінгу отримані результати потрапляють на експериментальне підтвердження (наприклад, вимірювання IC50). Існує консенсус щодо того, що ретроспективні орієнтири не є добрими предикторами перспективних показників, а отже, лише проспективні дослідження є безумовним доказом придатності методики для конкретної мішені[17].

#### **1.1.7 Застосування віртуального скринінгу для відкриття ліків**

Віртуальний скринінг є дуже корисним додатком, коли йдеться про ідентифікацію потрапляючих молекул як початку медичної хімії. Оскільки підхід до віртуального скринінгу стає все більш важливим і суттєвим методом у галузі медичної хімії, цей підхід швидко зростає[18].

##### **1.1.7.1 Фармакофорні моделі**

Ця методика використовується при об'єднанні результатів пошуку, використовуючи на відміну від еталонних сполук, однакові дескриптори та коефіцієнт, але різні активні сполуки. Цей прийом є вигідним, оскільки він є більш ефективним, ніж просто використання однієї опорної структури, а також найточніших показників, коли йдеться про різноманітні засоби. Фармакофор - це сукупність стеричних та електронних характеристик, необхідних для оптимального надмолекулярного взаємодії або взаємодії з біологічною структурою-мішенню, щоб прискорити його біологічну реакцію. Виберіть представника як набір активів, більшість методів шукатимуть подібні прив'язки. Переважно мати декілька жорстких молекул, і ліганди повинні бути диверсифікованими, іншими словами, забезпечувати наявність різних особливостей, які не виникають під час фази зв'язування[19].

### **1.1.7.2 Машинне навчання**

Для того, щоб використовувати машинне навчання для цієї моделі віртуального скринінгу, повинен бути навчальний набір з відомими активними та відомими неактивними сполуками. Існує також модель активності, яка потім обчислюється за допомогою субструктурного аналізу, рекурсивного розділення, підтримки векторних машин та нейронних мереж. Останнім кроком є пошук ймовірності активності сполуки, а потім класифікація кожної сполуки на основі її ймовірності бути активною[20].

## **1.2 Будівельні блоки для медичної хімії**

Будівельний блок - це термін у хімії, який використовується для опису віртуального молекулярного фрагмента або справжньої хімічної сполуки, молекули якої мають реактивні функціональні групи. Будівельні блоки використовуються для модульної збірки молекулярних архітектур знизу вгору: наночастинки, металоорганічні каркаси, органічні молекулярні конструкції, надмолекулярні комплекси. Застосування будівельних блоків забезпечує суворий контроль того, якою буде кінцева сполука або молекулярна конструкція.

У медичній хімії цей термін визначає або уявні, віртуальні молекулярні фрагменти, або хімічні реагенти, з яких можуть бути сконструйовані або синтетичні препарати або препарати-кандидати [21].

### **1.2.1 Віртуальні будівельні блоки**

Віртуальні будівельні блоки використовуються при виявленні лікарських засобів для розробки лікарських засобів та віртуального скринінгу, враховуючи бажання мати контрольовані молекулярні морфології, які взаємодіють з біологічними цілями. Для цього особливий інтерес становлять будівельні блоки, загальні для відомих біологічно активних сполук, зокрема, відомих ліків або природних продуктів. Існують алгоритми *de novo* проектування молекулярних архітектур шляхом складання віртуальних будівельних блоків, отриманих з лікарських засобів[22].

### **1.2.2 Хімічні реагенти як будівельні блоки**

Органічні функціоналізовані молекули (реагенти), ретельно відібрані для використання в модульному синтезі нових кандидатів на ліки, зокрема, комбінаторною хімією, або для реалізації ідей віртуального скринінгу та дизайну ліків також називаються будівельними блоками. Щоб бути практично корисними для модульного збору лікарських засобів або кандидатів на наркотики, будівельні блоки повинні бути або монофункціональними, або мати селективно хімічно адресні функціональні групи, наприклад, ортогонально захищені. Критерії відбору, що застосовуються до органічних функціоналізованих молекул для включення до колекцій будівельних блоків для лікарської хімії, як правило, базуються на емпіричних правилах, спрямованих на властивості, подібні до ліків, кінцевих кандидатів на препарат. Біоізостеричні заміни молекулярних фрагментів у кандидатів на наркотики можуть бути здійснені з використанням аналогічних будівельних блоків [23].

### 1.2.2 Будівельні блоки і хімічна індустрія

Основний підхід до відкриття ліків змінив ландшафт хімічної промисловості, яка підтримує медичну хімію. Основні постачальники хімічних речовин для лікарської хімії, такі як Maybridge, Chembridge, Enamine, скорегували свій бізнес відповідно. До кінця 1990-х використання колекцій будівельних блоків, підготовлених для швидкого та надійного побудови наборів малих молекул сполук (бібліотек) для біологічного скринінгу, стало однією з основних стратегій фармацевтичної промисловості, що займається відкриттям ліків; Модульний, як правило, одностадійний синтез сполук для біологічного скринінгу з будівельних блоків виявився в більшості випадків швидшим та надійнішим, ніж багатоступеневий, навіть конвергентний синтез цільових сполук [24].

Типовими прикладами колекцій будівельних блоків для лікарської хімії є бібліотеки фторвмісних будівельних блоків. Введення фтору в молекулу виявилось корисним з точки зору його фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей, отже, заміщені фтором будівельні блоки в конструкції лікарських засобів збільшують ймовірність пошуку лідів. Інші приклади включають бібліотеки природних та неприродних амінокислот, колекції конформаційно обмежених біфункціоналізованих сполук та колекції будівельних блоків, орієнтовані на різноманітність [25].

### 1.3 Властивості та методи синтезу піролу та його похідних

Піро́л — це гетероциклічна ароматична органічна сполука з п'ятичленним кільцем, що охарактеризовується формулою  $C_4H_4NH$ . Вперше пірол було

отримано Фрідлібом Рунге у 1834 році, а виділено у чистому вигляді приблизно через 20 років при сухій перегонці рогів та копит. Пізніше його було синтезовано нагріванням амонійної солі слизової кислоти[26].

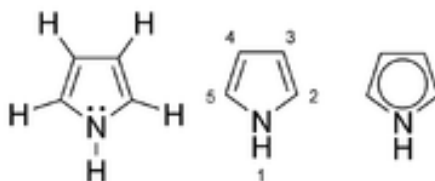


Рис.1.1 Структурні формули піролу.

Пірол також отримують амінуванням ацетилену або бут-2-ин-1,4-діолу, який утворюється при взаємодії ацетилену з формальдегідом:

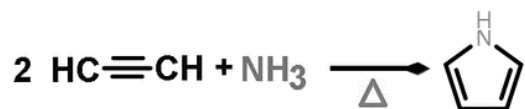


Рис.1.2 Синтез піролу з ацетилену.

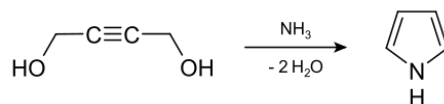


Рис.1.3 Синтез піролу з бутиндіолу.

### **1.3.1 Функціоналізація піролкарбоксилату**

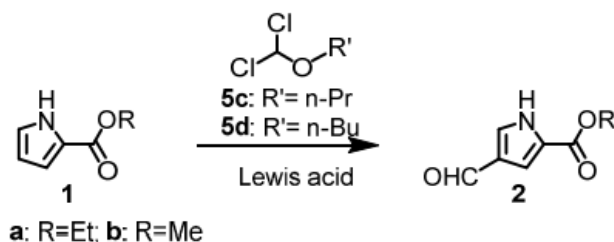
Дифункціональні похідні пірола – дуже важливі білдінг-блоки для синтезу новітніх ліків.

Задля спрощення сприйняття, всі реакції функціоналізації проведено на метил пірол-2-карбоксилаті[27].

#### **1.3.1.1 Формілювання метил-2-пірол карбоксилату**

Альдегіди – одні з найважливіших функціональних груп, для конструювання ліків через їх високу реакційну здатність

Порошкоподібний хлорид алюмінію порційно додавали до перемішаного розчину метил-2-піролкарбоксилату (511,6 мг, 4,09 ммоль) в сухий  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (14 мл, 1: 1), а потім додали 5с (870 мг, 6,08 ммоль) по краплях при  $-15^\circ\text{C}$  протягом 10 хв. Всю суміш одночасно перемішували протягом 2 год температури. Після повного перетворення вихідного матеріалу, як підтверджено GCMS суміш гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) і екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 30$



мл). Органічний шар послідовно промивали насиченим розчином. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл) і розсіл (30 мл), сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрують у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії силікагель (циклогексан /  $\text{AcOEt}$ , 8: 1 - 2: 1), отримуючи чистий метил 4-формил-1H-пірол-2-карбоксилат (520,0 мг, вихід 83%)[28]

Рис.1.4 Формілювання метилового естеру піролкарбонової кислоти

### 1.3.1.2 Бродування метил-2-пірол карбоксилату

Броміди (та йодиди) також цінні функціональні групи, які набули високого значення після відкриття реакції Сузукі - каталітичного схрещення на основі палладієвих каталізаторів.

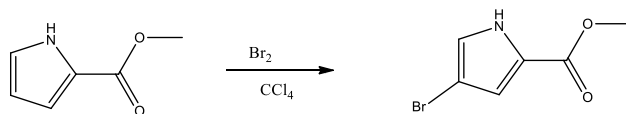


Рис.1.5 Бромовання метилового естеру піролкарбонової кислоти

До тригорлового круглодонного реактору на 100 мл, з герметичною мішалкою, холодильником та крапельною лійкою, додали 0,004 моль вихідної речовини розчиненого в 30 мл  $\text{CCl}_4$ . По краплях додавали розчин бром у 10 мл  $\text{CCl}_4$ , з постійним перемішуванням. Суміш нейтралізували 20% розчином карбонату натрію, шари розділяли. Водний шар, екстрагований ефіром. Об'єднані органічні шари сушили сульфатом натрію, розчинники були випаровані на роторному випарювачі.

### 1.3.1.3 Хлорсульфування метил-2-пірол карбоксилату

Сульфохлоридні похідні піролу також мають високу реакційну здатність та широко використовуються в конструюванні ліків, в основному – антибіотиків.

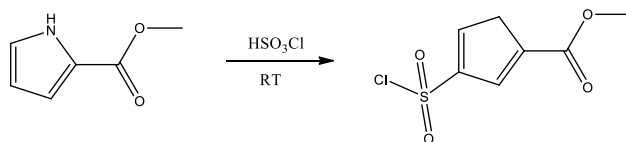


Рис.1.6 Хлорсульфування метилового естеру піролкарбонової кислоти

Синтез метил 4-сульфохлоропірол-2-карбоксилату проводиться шляхом повільного додавання метил пірол-2-карбоксилату в охолоджену

хлорсульфонову кислоту, після чого суміш виливається на лід. Осад, що випав – фільтрується.

#### 1.4 Властивості та методи синтезу піридазину та його похідних

Піридазин являє собою безбарвну рідину, розчинну у воді, діетиловому ефірі, бензолі і спиртах, але нерозчинну в насичених вуглеводнях.

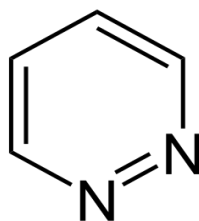


Рис. 1.7 Структурна формула піридазину

Піридазин є більш слабкою основою ( $pK_B = 2,33$ ), ніж піридин ( $pK_B = 5,23$ ), внаслідок електроноакцепторні впливу другого атома азоту. Зазвичай протонується тільки один атом азоту молекули піридазин, другий атом азоту може протонувати тільки в концентрованих розчинах кислот.

В реакції електрофільного заміщення піридазин вступає з великими труднощами, в реакції нітрування, сульфування, галогенування і ацилювання практично не вступає. З алкілгалогенідами утворює відповідні N-солі[28].

Аналогічним способом отримують також похідні піридазин.

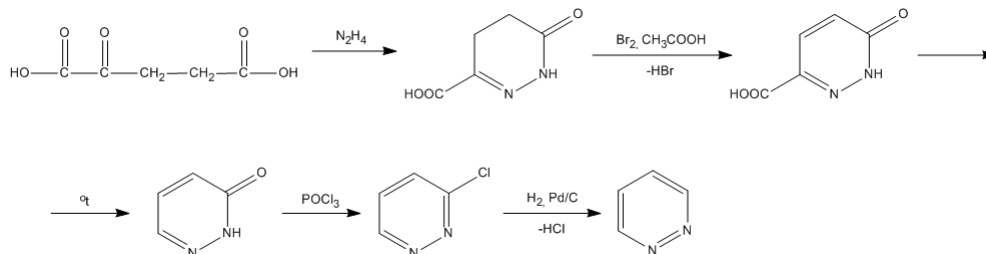


Рис.1.8 Схема синтезу піридазину

Піридазин і його похідні використовуються в органічному синтезі. Вони використовуються як гербіциди, антивірусні і антибактеріальні засоби.

#### **1.4.1 Функціоналізація піридазину**

Піридазин мало активний до електрофільного заміщення, тому для його функціоналізації використовують процес літіювання. Суть процесу – заміна активних атомів водню на атом літію за допомогою літіювальних реагентів. Такий літєвий субстрат має здатність замінювати літій на інші функціональні групи. В розділах нижче приведено три найпоширеніші функціональні групи: галогенідна, сульфохлоридна та формільна.

##### **1.4.1.1 Бромкування піридазину**

Синтез бромпохідних піридазину проводиться наступним чином: до тригорлового реактора додається тетраметил піпіридин, розчиняється в ТГФ охолоджується до  $-80^{\circ}\text{C}$ . Після охолодження, повільно додається бутиллітій. Коли утвориться літій тетраметилпіпіридин, додається піридазин та вимішується при тій же температурі годину. Останнім додається бромувальний агент. Коли реакція завершується, суміш виливається у воду, екстрагується та переганяється.

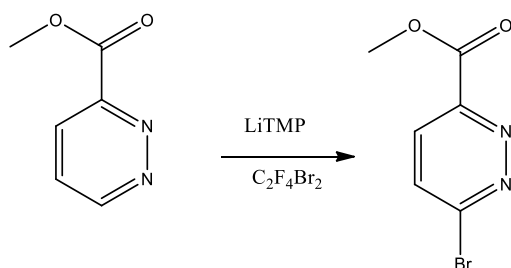


Рис.1.9 Бромовання метилового естеру піридазинкарбонової кислоти

#### 1.4.1.2 Формілювання піридазину

Формілювання похідних піридазину, відбувається за наступною метою. До тригорлового реактора додається тетраметил піридин, розчиняється в ТГФ охолоджується до -80. Після охолодження, повільно додається бутиллітій. Коли утвориться літій тетраметилпіридин, додається піридазин та вимішується при тій же температурі годину. Останнім додається диметилформамід. Суміш нагрівається до кімнатної температури, виливається в кислоту та екстрагується.

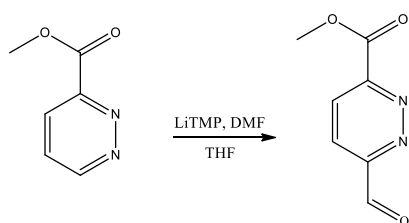


Рис.1.10 Формілювання метилового естеру піридазинкарбонової кислоти

### 1.4.1.3 Хлорсульфування піридазину

До тригорлового реактора додається тетраметил піпіридин, розчиняється в ТГФ охолоджується до -80. Після охолодження, повільно додається бутиллітій. Коли утвориться літій тетраметилпіпіридин, додається піридазин та вимішується при тій же температурі годину. Готується насичений розчин діоксиду сірки в тетрагідрофурані, після чого повільно додається. Коли весь субстрат прореагував із діоксидом сірки, додається хлористий сульфурил. Суміш нагрівається до кімнатної температури, виливається в кислоту та екстрагується.

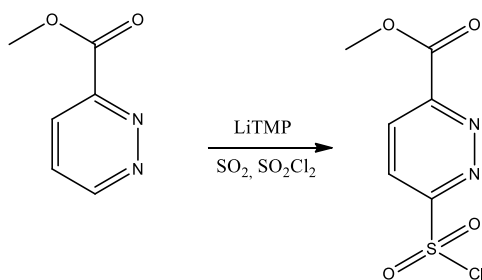


Рис.1.11 Хлорсульфування метилового естеру піридазинкарбонової кислоти

## 1.7 Отримання піридазину з диметоксидигідрофурану

Піридазин можна отримувати шляхом гідролізу диметоксидигідрофурану з подальшою циклізацією отриманого кетоальдегіду.

Диметоксидігідрофуран розчиняється в 10% сульфатній кислоті та вимішується при кімнатній температурі годину для гідролізу до кетоальдегіду. Коли гідроліз завершений, а розчин став гомогенний, реактор охолоджують на льодяній бані та додають розчин гідроксиду натрію для нейтралізації кислоти. До реакційної суміші додається водний розчин гідразину та залишається перемішуватись протягом ночі при кімнатній температурі. Після чого реакційна суміші кип'ятиться протягом 30 хвилин. Після кип'ятіння, додається хлоридна кислота для нейтралізації луку та надлишку гідразину. Реакційна суміш випаровується на роторному випаровувачі до втрати 3/4 всієї води для осадження сульфатів та хлоридів, які відфільтровуються. До концентрованого водного розчину піридазину додається карбонат натрію, поки піридазин не випаде та екстрагується. Для очищення, піридазин був перегнаний під вакуумом[29].

### **1.8 Отримання піролу з диметокситетрагідрофурану**

Диметоксидігідрофуран здатен відновлюватись воднем в автоклавах на нікелевих та палладієвих каталізаторах до диметокситетрагідрофурана (отримання якого описано в розділі 1.9). Використовуючи реакцію Клауса Кааса отримують N-заміщені піроли.

У 1952 році Клаусон-Каас та колеги розробили ефективний спосіб отримання N-R піролів, через реакцію 2,5-диметокситетрагідрофурану з широким переліком аліфатичних та ароматичних аміні (Рис.1.12).

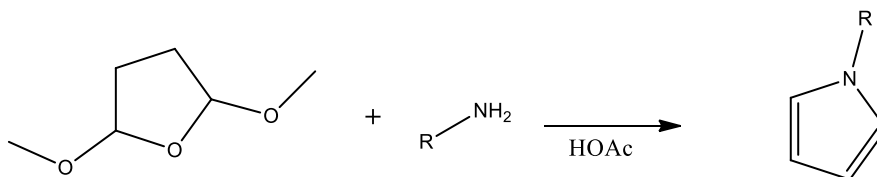


Рис. 1.12 Синтез піролу із 2,5-диметокситетрагідрофурану

Ця реакція має надзвичайно високу цінність через часту неможливість заміни NH піролу на деякі алкільні замісники та повну неможливість на арильні через стеричні затруднення.

2,5-диметокситетрагідрофурани, необхідні для синтезу піролів, були синтезовані данськими робітниками електролітом алкоксилювання фурану та його похідних та підпоследовне каталітичне відновлення отриманих 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран. Більш зручний шлях до останніх сполук описаний у нещодавно опублікованій процедурі приготування 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран з фурану, бромистого метанолу і застосували реакцію Клаусона-Кааса в легкий синтез гетероциклічного кетону за наступною схемою Конденсація 2,5-диметокситетрагідрофурану з метил антранілатом дозволяє з високим виходом (80%) отримувати піррол. Опублікована процедура описує отримання 2,5-диметокси-2,5-дигідрофурану і цю речовину можна легко отримати та відновити до тетрагідрофурану. В тригорловий реактор з магнітною мішалкою було додано 2,5-диметокситетрагідрофуран (95,5 г, 0,59 моль). 90 г (0,59 моль) метил антранілату було розчинено в 270 мл крижаної оцтової кислоти. При додаванні виділяється багато тепла і з'являється насичений бордовий колір. Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 2 годин. Після завершення реакції, оцтова кислота

була випарувана на роторному випарювачі при зниженому тиску. Після перегонки було отримано 95,8 г світло-жовної рідини з виходом 80% [30].

### 1.8.1 Альтернативний спосіб отримання піролу з диметоксидигідрофурану

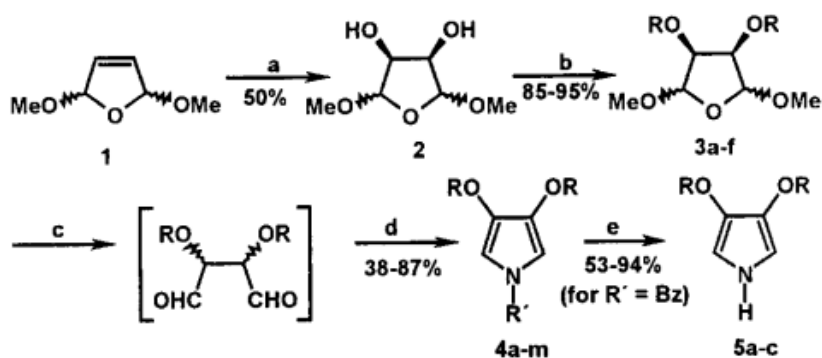


Рис.1.13 Схема синтезу симетричних 3,4-діалкоксипіролів, виходячи з 2,5-диметокси-2,5-дигідрофурану

Комерційний 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран є суміш ахіральної цис-рацемічної транс-форми різні композиції залежно від вихідної речовини. Окислення 1 за допомогою  $\text{KMnO}_4$  дає 2 приблизно за однаковим діастереомерним співвідношенням ізомерів, хоча повідомляється, що цис-1 утворюється швидше. В нашому випадку цис-ізомер 2 має вищу температуру кипіння і після перегонки під вакуумом, містить майже з чистого ізомеру. Третій ізомер з усіма цис-схемами всіх чотирьох замісників, ніколи не був отриманий. Залежно від природи алкілятора, розроблені різні методики для стадії алкілювання. Через те, що реакція алкілювання має високий вихід,

конфігурація отриманих 3,4-діалкокси-2,5-диметокситетрагідрофуранів 3, насправді не мала значення, оскільки на завершальному етапі синтезу всі стереоцентри загублюються через набуття піролом ароматичності. При цьому реакція 2,5-диметокситетрагідрофурану з первинними амінами в оцтовій кислоті, відома як синтез Елмінга-Клауса-Кааса, дають достатнього до майже кількісного виходу N-заміщених піролів.

З іншого боку, діастереомери 2 і 3 успішно використовуються як прекурсори для тропінонових структур у синтезі Робінзона – Шепфа. У цих випадках похідні тетрагідрофурану спочатку гідролізувались у водному розчині неорганічних кислот, з отриманням відповідних вільних або метильованих винних альдегідів, які потім реагували з гідрохлоридом метиламіну і ацетондикарбонову кислоту у буферному водному розчині. Під час цієї роботи 4-метоксипіридазин отримували обробкою розчину гідразину гідратом. Додаючи лише гідрохлорид метиламіну до розчину діальдегіду, 3,4-диметокси-N-метилпірол був виділений з виходом 20%. Подальша оптимізація даної процедури, з використанням двофазної система з хлороформом, нарешті змогла підняти вихід від 20% до прийнятного та високого виходу чистих N-заміщених діалкоксипіролів 4. Бажане пряме утворення N-незаміщених діалкоксипіролів 5 з використанням аміаку замість первинних амінів, ще не було розроблено, тому для отримання N-H діалкоксипіролів 5 необхідно знайти N-заступники, які легко відщеплюються від пірольного атому нітрогену. У попередньому приготуванні діалкоксипіролів 5, атом нітрогену 3,4-діетоксипірол був захищений бензильною захисною групою, яка після синтезу піролу, розщеплюється будь-яким каталітичним гідруванням або сольволизом у  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  чи  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Також є альтернативний спосіб відновлювального N-дебензилювання шляхом розчинення натрію в рідкому аміаку з подальшою

нейтралізацією водним розчином нашатирю, вдавалось отримувати NH-піроли 5 з кількістними виходами[31].

Підсумовуючи, було представлено прямий шлях синтезу симетричних 3,4-діалкоксипіроли.

### 1.9 Отримання диметокситетрагідрофурану

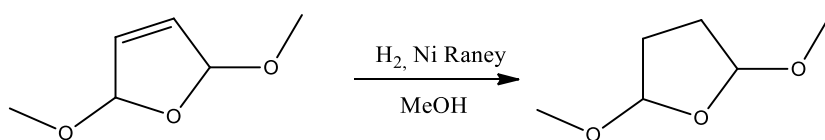


Рис.1.14 Каталітичне відновлення 2,5-диметокси-2,5-дигідрофурану

Раніше дослідження показували, що каталітичний гідрювання призведе не до продуктів гідрювання, а продуктів гідрогенолізу, тобто з руйнуванням структури. Описана процедура в цьому є модифікацією процесу Мейнела, який має багато в спільного каталітичним відновленням з палладієм.

Використовуючи нікелевий каталізатор Ренея при кімнатній температурі, диметоксидигідрофуран, дипропоксидигідрофуран, дибутоксидигідрофуран, діетоксидигідрометилфуран, та етилацеталь діетоксидигідрофурфуралу гідрували до відповідних тетрагідрофуранів. Продукти гідрювання є безбарвними рідинами, які можна без складнощів переганяти у вакуумі. Нижні члени тетрагідрофуранового ряду, мають приємні квіткові запахи. Вони значно стійкіші до дії води і кислот, ніж діалкоксидигідрофуран. Однак вони гідролізуються кип'ятінням у воді, розчинах неорганічних кислот та

гідролізуючи, легко вступають у реакцію з карбонільними реагентами, забезпечуючи отримання похідних відповідних 1,4-дикарбонільних сполук.

Гідрування низького тиску проводили в апараті гідрування, який по суті є одnogорловою колбою. Для роботи під високим тиском встановлюють апарат - автоклав із загальним об'ємом 310 мл. Було використано каталізатори Нікель Ренея та палладій на сульфаті барію (6%).

Нікель Ренея готували у звичайним способом. З 125 г сплаву після травлення, отримують 50 г, промивають 18 разів декантацією літровими порціями води.

Палладій (6% на сульфаті барію) готували наступним чином: Свіжоосаджений сульфат барію був диспергований в гарячій воді, в яку був доданий хлорид палладію. Перед додаванням, його розчиняли в хлоридній кислоті. Суспензію нейтралізували 10% гідроксидом натрію та отриманий оксид палладію осаджували. Після фільтрування, осад промивали від хлоридів, сушили безпосередньо перед використанням.

Каталізатор оксиду платини був придбаним матеріалом і використовувався в товарному вигляді або відновлений безпосередньо перед використанням.

Загальна процедура гідрування проводили на 0,1- або 0,2-мольних зразках діалкоксидигідрофуранів з розчинником, яким був спирт, сушений над магнієм або діоксаном, сушений над гідроксидом калію та силікагелем, або без розчинників. У випадках, з використанням розчинників, суміш гідрування складала до загальної кількості об'ємом 150 мл. Після гідрування реакційні суміші осушували невеликою кількістю осушувача, щоб усунути будь-яку можливість гідролізу протягом подальшого гідрування. Діметоксидигідрофуран, дипроокси- та дибутоксидигідрофурани гідрували при низькому тиску, заміщені діалкоксидигідрофурани гідрувались при

високому тиску та кімнатній температурі. Гідрогеноліз діетоксидигідрофурану над платиновими і паладієвими каталізаторами проводили при початковому тиску близько 50 атм, при кімнатній температурі. Над нікелем Ренея і хромітом міді при початковому тиску близько 20 атм і при температурах від 100°C до 200°C[32].

### 1.10 Отримання цільових піролу та піридазину хімічним шляхом

Оскільки досліджувана речовина дозволяє отримати метил піридазин-3-карбоксилат та метил N-R-пірол-2-карбоксилат, необхідно описати альтернативний шлях синтезу даних сполук.

#### 1.10.1 Хімічний синтез метил n-r-піролкарбоксилату

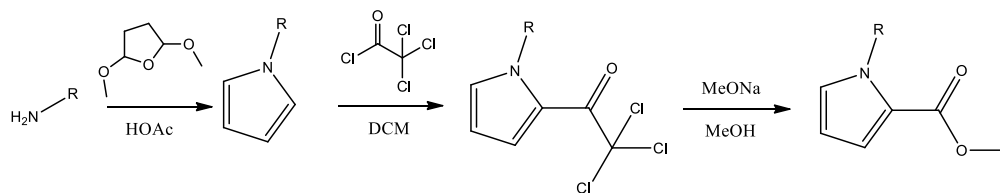


Рис.1.15 Схема синтезу N-R-пірол-2-карбоксилату виходячи з R-аміну.

Цей спосіб включає три стадії: гетероциклізацію пірола, ацилювання та метаноліз трихлорацетильної групи.

#### Гетероциклізація піролу

В реактор наливається 100% оцет, до якого додається повільно амін та диметоксиоксолан. В реакторі створюється атмосфера аргону та нагрівається до 90°C протягом 2-3 годин. Після завершення реакції, оцет максимально випаровується на ротаторному випаровувачі та виливається в холодну воду. Після чого екстрагується етилацетатом чи метилтретбутиловим ефіром, промивається насиченим розчином соди та водою, щоб позбутись надлишку оцту, який може

заважати наступним стадіям. Органічний шар висушується сульфатом натрію, випаровується та переганяється для очищення.

### **Ацилювання піролу**

Трихлорацетилхлорид, під атмосферою аргону, розчиняється в дихлорметані, додається до реактору та охолоджується на льодяній бані. Вихідний пірол теж розчиняється в дихлорметані та повільно вкапується до розчину трихлорацетилхлориду. Реакція продовжується протягом ночі. Після завершення реакції, реакційна суміш промивається холодною водою та насиченим розчином соди, щоб позбавитись хлоридної кислоти. Органічний шар сушиться сульфатом натрію та випаровується повністю на роторному випаровувачі. Після випаровування розчинника пірол кристалізується. Додаткове очищення не вимагається.

### **Метаноліз трихлорацетильної групи**

До реактору додається метанол та метилат натрію при кімнатній температурі. Після чого додається трихлорацетилпірол та суміш кип'ятиться протягом години. Коли виділення хлороформу завершується, реакційна суміш повністю випаровується на роторному випаровувачі поки метил пірол карбоксилат не кристалізується. Кристалічний осад, який складається з пірол карбоксилату та метилату натрію, промивають водою, для отримання чистого продукту без метилату натрію.

### **Оцінка способу**

Даний спосіб вигідний з економічної точки зору. Іншими позитивними моментами є високий вихід продукту на другій та третій стадії.

Недоліками є робота з токсичним трихлорацетилхлоридом та більша кількість стадій, що в промисловому відтворення значною збільшує кількість обладнання та ціну отриманого продукту.

### 1.10.2 Хімічний синтез метил піридин карбоксилату

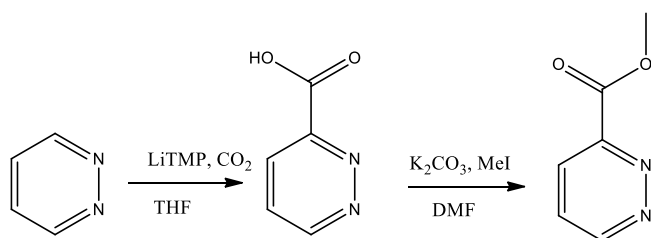


Рис.1.16 Схема синтезу піридин-3-карбоксилату виходячи з піридину.

Альтернативний хімічний спосіб синтезу метил піридинкарбоксилату складається із літіювання піридазину на сухий лід та естерифікацією отриманої кислоти. В цій схемі лімітуючою є стадія літіювання через високу небезпечність та дороговизну літіюючого агенту.

### Літіювання піридазину

Піридазин розчиняється в тетрагідрофурані та охолоджується до  $-80^\circ\text{C}$  під атмосферою аргону, після чого повільно додається бутиллітій. Реакційна суміш вимішується протягом 1 години, після чого повільно виливається на поверхню подрібненого сухого льоду та при цьому перемішується протягом кількох хвилин, поки сухий лід повністю не сублімується. Коли температура суміші

піднімається до кімнатної температури, додається вода, для екстракції літєвої солі піридазиннкарбонової кислоти. До води додається хлоридна кислота, продукт, що випав екстрагується дихлорметаном. Додаткове очищення, зазвичай, не вимагається.

### 1.11 Синтез метил піразидин карбоксилату та метил N-R-піролкарбоксилату з використанням електрохімічного процесу

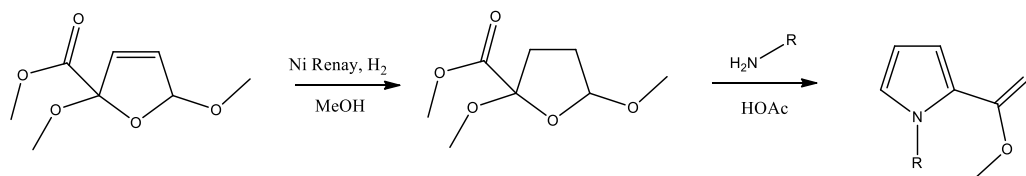


Рис.1.17 Схема синтезу N-R-пірол-2-карбоксилату виходячи з метил-2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбоксилату

Для синтезу піразидин карбоксилату та піролкарбоксилату коротшим способом, необхідно синтезувати метил 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбоксилат.

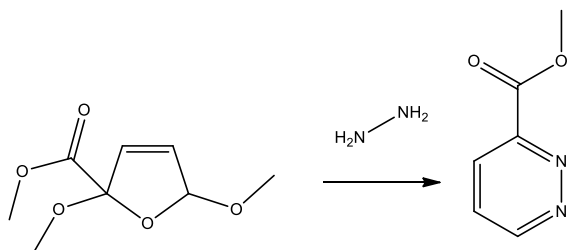


Рис.1.18 Схема синтезу піразидин-3-карбоксилату виходячи з метил-2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбоксилату

Одна з основних переваг приведених схем – гетероциклізація продукту відразу з наявністю складноефірної групи. Не має потреби описувати методики гетероциклізацій, так як вони загальновідомі та описані у попередніх розділах.

Вторинні переваги – відсутність токсичного трихлорацетилхлориду для модифікації піролу та надзвичайно пожежонебезпечного бутиллітію для модифікації пірідазину.

Також, якщо говорити про синтез N-R-піролу, деякі замісники можуть не витримати дії трихлорацетилхлориду при модифікації піролу та заполімеризуватись.

Відсутність коштовних реагентів також надає цінності даній реакції, яка дозволяє «одягати» пірол на дуже цінні субстрати, які використовуються для створення ліків.

### **1.12 Електрохімічний синтез диметоксидигідрофурану**

Ефективні реакції окислення електрохімічно відмовляються від потреби в реакційноздатних та потенційно токсичних реагентах, але бар'єри залишаються на шляху широкого прийняття методики, частково через негативний попередній досвід реакцій в режимі партії. Електрохімічні налаштування потоку фіксують електроди, щоб підтримувати рівномірно вузький зазор, і можуть працювати постійно, поки не буде оброблена потрібна кількість субстрату. Описано виготовлення електрохімічної проточної комірки та її застосування при перетворенні фурфурілових спиртів у гідроксипірони. Камера проста в експлуатації з недорогим обладнанням в режимі постійного струму, швидкість потоку контролюється стандартним лабораторним шприц-насосом. З

додаванням сліду  $\text{NaClO}_4$  в якості електроліту для забезпечення стабільного поточного струму окислення протікають звичайно з ефективністю струму близько 60%.

Окислювальні перебудови фуранів широко використовуються в синтезі природних продуктів. Серед них реакція Achmatowicz перетворює фурфурілові спирти в гідроксипірони на шляху до циклічних ефірів, вуглеводів та попередників оксидопірилієвих циклічних навантажень.

Запропонований механізм анодного окислення фуранів у метанолі, зображеному на Рис, передбачає одноелектронне окислення фурану на аноді, захоплення молекулою розчинника, далі окислення та захоплення другою молекулою розчинника; паралельно, відновлення на катоді генерує водень. Електрохімічно генеровані 2,5-диметокси-дигідрофурфурілові спирти пізніше були використані в реакціях Ахматовіча для синтезу мальтолу та аналогів процесу, здійсненого в багатотонному масштабі компанією Otsuka Chemical Company. Про застосування цього процесу ширше не повідомлялося, можливо, це відображає відносно низьке прийняття електрохімічних методів у середовищі основного синтезу. Це, в свою чергу, може бути пов'язано з усвідомленою потребою в спеціалізованому обладнанні та недостатньою ознайомленістю з деякими менш відчутними експериментальними параметрами, які часто мають вирішальне значення для успіху в синтетичній електрохімії.

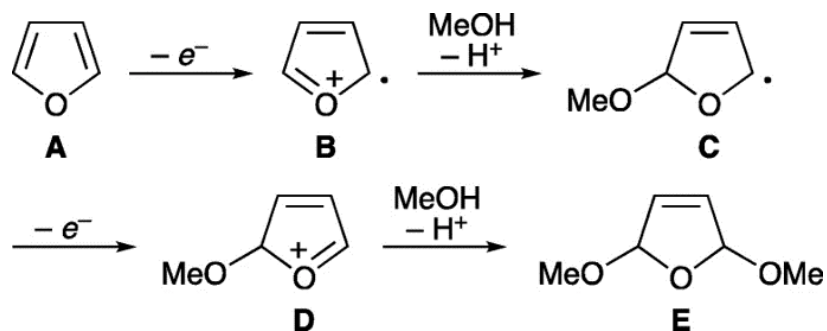


Рис. 1.19 Запропонований механізм електроокиснення фурану

Прогрес технології реакцій зробив електрохімічні синтетичні методології більш доступними, і останні гучні огляди допоможуть підходити до отримання тяги серед основних хіміків-синтетиків. У цьому контексті хімія потоку стала головною умовною технологією органічного синтезу, а побудова електрохімічних проточних комірок дозволяє проводити реакції за відсутності доданих електроліт завдяки дуже близькій близькості двох електродів. Крім того, реакції можна проводити за допомогою простого обладнання в режимі постійного струму без необхідності значно дорожчого потенціостату[33].

На сьогодні найбільш актуальним є метод, заснований на ступінчастих етапах передачі електронів та протонів, опосередкованих DDQ. Було виявлено, що розширені алкиліден-спіроацетали, що утворюються в цій реакції, погано стабільні в присутності окислювача, а прийнятні результати можна отримати лише за допомогою реакції при температурі  $-90^{\circ}\text{C}$  і утримуючи короткий час реакції; Тоді реакції були чистими, але неповними. Електрохімічний варіант потоку цього процесу, в принципі, може досягти повного окислення за допомогою тонкого контролю швидкості потоку / часу перебування. У відповідній роботі ми описали утворення бутенолід-спіроацеталів із 2- (4-гідроксибутил) похідних фурану або безпосередньо, із застосуванням надлишку МХБК, або в два етапи, використовуючи послідовне окислення МХБК, із загальним виходом 60–65%. Знову ж таки, електрохімічний варіант цієї реакції усуне необхідність використання хімічно активних окислювачів, а потім відокремив відпрацьований реагент від потрібного продукту. Описаний попередній проект по створенню відповідного пристрою, який можна було б розгорнути в будь-якій лабораторії органічної хімії, та проілюстровано його ефективність у перетворенні цінності на синтетичних хіміків. Метою було

розробити проточний метод анодного окислення похідних фурфурилового спирту при постійних поточних умовах, використовуючи комерційне джерело живлення, а потім визначити синтетичний потенціал підходу для доступу до функціоналізованих бічних ланцюгів похідних гідроксипірону.

### 1.12.1 Методика синтезу диметоксидигідрофурану

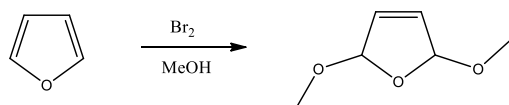


Рис.1.20 Схема реагентного синтезу 2,5-диметокси-2,5-дигідрофурану, виходячи з фурану

Альтернативним до електрохімічного методу окиснення є метод синтезу 2,5-диметокси-2,5-дигідрофурану дією галогенів на фуран в середовищі метанолу. Який після завершення реакції, реакційна суміш нейтралізується з виділенням цільового продукту. З метою підвищення безпеки процесу, спрощення технології та збільшення виходу цільового продукту, як галоїдовмісних агента використовують молекулярний (хлор чи бром) і його вводять в метанольний розчин фурану при температурі  $-20 - 0^{\circ}\text{C}$  зі невеликою швидкістю. Нейтралізацію реакційної суміші проводять водним розчином аміаку або карбонату лужного металу з подальшим виділенням цільового продукту шляхом екстракції органічним хлоромісних розчинником.

## 2 МЕТОДИКА ЕКСПЕРИМЕНТУ

### 2.1 Об'єкт дослідження

Об'єктом дослідження є електродні реакції під час синтезу метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбоксанової кислоти.

#### 2.1.1 Вибір матеріалів, приладів та реактивів

Найважливішою частиною електрохімічної системи є джерело струму, яке придбане на кошти ТОВ «НВП «Укроргсинтез» - лабораторний блок живлення ZHAOXIN RXN-305D 30V5A. Та для зняття електрохімічних характеристик використовувався потенціостат – гальваностат Р-2Х.

В якості основи електрохімічних комірок для дослідів були хімічні склянки об'ємом 50 мл. Синтез фінальної речовини відбувався в тригорловому реакторі об'ємом 250 мл.

Електродні матеріали – графітові стрижні, що використовуються в стандартних та крупногабаритних марганцево-цинкових елементах живлення, були вийняті з корпусу та очищені. Також в експериментах були використані нікелеві електроди, виготовлені з катодного нікелю.

Оскільки метиловий естер 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбоксанової кислоти отримується з метилового естеру 2-фуранкарбоної кислоти – він є основною вихідною сполукою.

### 2.1.2 Вибір розчинника

Синтез відбувається в розчині абсолютного метанолу, очищення якого, описано в розділі. Для проходження досліджуваної реакції необхідна наявність протонного розчинника. Обраний розчинник має містити протон з достатньою кислотністю, для забезпечення проходження катодної реакції завдяки, утворенню аніона або аніон-радикала. Майже всі низькомолекулярні спирти задовільняють дану потребу.

Оскільки, дослідження впливу розчинника не є метою дисертації, а з літературних джерел відомо про стабільність метанолу в аналогічних реакціях, було прийнято рішення використовувати як розчинник метанол.

### 2.1.3 Вибір електролітів

Оскільки метиловий естер фуран-2-карбонової кислоти не є електролітом, для збільшення електропровідності розчину, необхідно ввести електроліт.

В літературних джерелах вказують 98% сульфатну кислоту як електроліт. Одна із основних заавдань дисертації – вибрати найкращий електроліт для проходження реакції. Було прийнято рішення висунути два альтернативних електроліти: діоксан, насичений хлороводнем та 70% водний розчин перхлоратної кислоти. Хлороводневий діоксан запропонований через можливість виділення елементарного хлору в прианодному просторі і буде виконуватись хімічний механізм реакції. Перхлоратна кислота, навпаки має стабільний хлорат-йон, який стійкий як в прианодному, так і прикатодному просторі.

### 2.1.4 Вибір матеріалу електродів

В літературних джерелах, в якості електродного матеріалу використовують платинові електроди, тому через їх очевидно високу вартість, прийнято рішення дослідити вуглецеві та нікелеві електроди. Вуглецеві електроди майже інертні при анодній поляризації в кислому середовищі. Нікель має міцну оксидну плівку, яка теоретично має захищати нікель від руйнівної дії анодної поляризації.

### 2.2 Отримання хлороводневого діоксану

Для приготування електроліту на основі хлороводню, необхідно приготувати розчин хлороводневої кислоти, який не містить води. Оскільки товарна хлороводнева кислота є 36% розчином хлороводню у воді, вона не підходить для експерименту, оскільки викликає гідроліз метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти за реакцією:

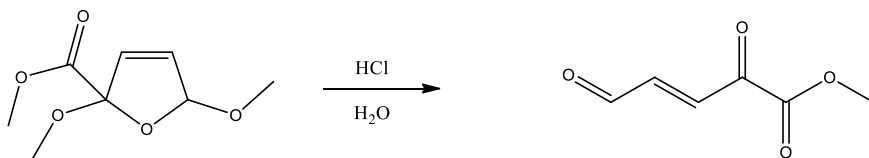


Рис.2.1 Реакція кислотного гідролізу продукту електролізу

Альтернативою є розчин хлороводню в абсолютному діоксані, який хотується в лабораторних умовах шляхом додавання 98% сульфатної кислоти

до кристалічного хлориду натрію та розчиненням хлороводню, що виділяється в діюксані.

### 2.3 Отримання абсолютного метанолу

Товарний метанол дуже часто містить воду, яка може також призвести до гідролізу метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбокбонової кислоти, тому метанол необхідно максимально висушити. Найпростіше це зробити, додавши пентаоксиду дифосфору до вологого метанолу, залишити на перемішування, поки вся вода не перетвориться на поліфосфорну кислоту. Після чого метанол переганється при атмосферному тиску.

### 2.4 Розробка електрохімічної комірки

Дослідження електрохімічного окиснення метил фураноату проводили за допомогою потенціостата в трьохелектродній електрохімічній комірці з нероздільними катодним на анодним простором. Принципова схема електричного кола та електрохімічної комірки приведена на рис. 2.2.

Для зняття циклічних кривих, використовується цифровий поенціостат. До його виходу підключена електрохімічна комірка.

В усіх експериментах як електрод порівняння (ЕП) використовували хлор-срібний електрод, заповнений насиченим розчином KCl, як робочий електрод (анод) (РЕ) – вуглецевий або нікелевий електрод, вкритий шаром гуми, допоміжний електрод (катод) (ДЕ) – виконаний з відповідних до

анодного матеріалу (вулець чи нікель, відповідно), який має на порядок більшу площу. Потенціал електроду порівняння дорівнює  $E = 0,22$  В відносно насиченого водневого електроду (н.в.е.).

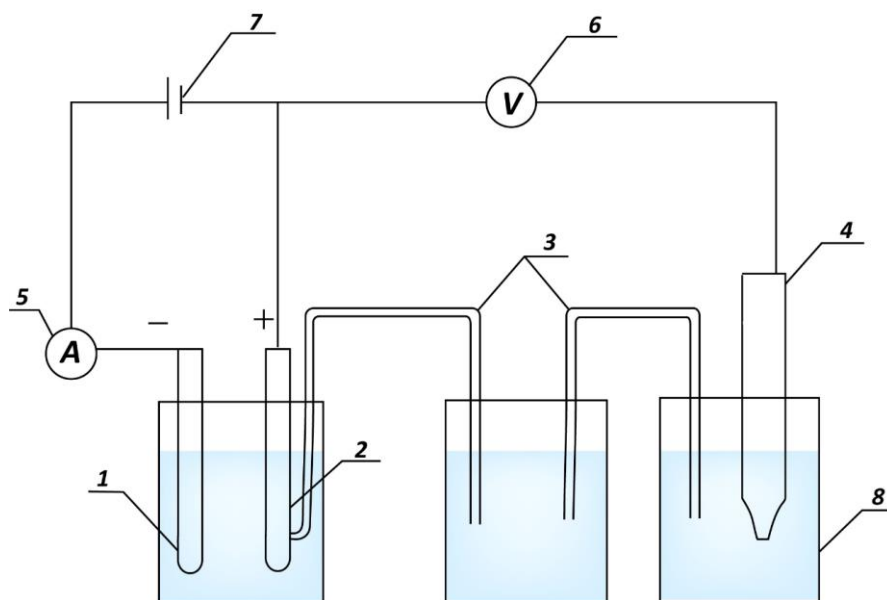


Рис.2.2 Принципова схема електричного кола та електрохімічної комірки,

де:  
1 – катод, 2 – анод, 3 – сольові мости, 4 – електрод порівняння, 5 – амперметр, 6 – вольтметр, 7 – джерело струму, 8 – хімічна склянка.

Електрохімічний синтез метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти та дослідження електрохімічних властивостей при окисненні метилового естеру фуран-2-карбонової кислоти на робочих електродах проводили в режимі циклювання потенціалу.

Потенціодинамічні криві знімали зі швидкістю 10 мВ/с в діапазоні потенціалів від -1,5 В до 2 В. Такий діапазон напруг вибраний, тому що метанол стабільний в такому діапазоні напруг.

Дослідження електрохімічного окиснення метилового естеру фуран-2-карбонової кислоти в потенціодинамічному режимі при швидкостях розгортки потенціалу 10 мВ/с в діапазоні потенціалів  $-1,0..1,7$  В. Обмеження робочого діапазону потенціалів значенням 2,7 В обумовлено тим фактом, що при циклюванні до більш позитивних та негативних значень потенціалів система довго досягала стану рівноваги.

Реєстрацію циклічних вольтамперограм здійснювали за допомогою програмного забезпечення та зберігались на комп'ютері, який контролював потенціостат – гальваностат Р-2Х.

Перед початком зняття кривих електрохімічну комірку промивали робочим розчином змінного складу для кожного з експериментів. Електрод порівняння був підключений до електрохімічної комірки за допомогою двох електрохімічних ключів. Один з ключів – капіляр Габера-Луггіна (який притулявся до поверхні робочого електрода) заповнювали робочим розчином та вставляли в стакан з таким же робочим розчином, який, в свою чергу, був підключений іншим ключем до ємності з насиченим КСІ. Коли комірка повністю збиралась, відбувалось заповнення електрохімічних ключів.

Циклічні криві починали знімати після нетривалої витримки робочого електрода в розчині для встановлення стаціонарного потенціалу робочого електрода, тобто до того моменту, поки потенціал робочого електрода змінювався не більше, ніж на 3 мВ на протязі 5 хвилин. Всі дослідження де знімалися криві, проводили при кімнатній температурі ( $+ 18$  С).

Електрохімічний синтез метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбокбонової кислоти та дослідження електрохімічних властивостей на робочих електродах проводили в режимі циклювання потенціалу.

Опрацювання отриманих експериментальних даних здійснювали на комп'ютері за допомогою програми Microsoft Excel.

## 2.5 Спектрографічні методи дослідження сполуки

Протонний ядерно-магнітний резонанс (ЯМР протону, ЯМР водню-1 або ЯМР  $^1\text{H}$ ) - це застосування ядерно-магнітного резонансу в ЯМР-спектроскопії щодо ядер водню-1 у молекулах речовини для того, щоб визначити структуру його молекул. У зразках, де використовується природний водень (H), практично весь водень складається з ізотопу  $^1\text{H}$  (водень-1; тобто має протон для ядра). Прості ЯМР-спектри реєструються в розчині, і протонам розчинників не можна дозволяти втручатися. Переважними є дейтеровані (дейтерій =  $^2\text{H}$ , часто символізовані як D) розчинники, особливо для використання в ЯМР, наприклад дейтерована вода,  $\text{D}_2\text{O}$ , дейтерований ацетон,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , дейтерований метанол,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , дейтерований диметилсульфоксид,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  та дейтерований хлороформ,  $\text{CDCl}_3$ . Однак розчинник без водню, такий як тетрахлорид вуглецю,  $\text{CCl}_4$  або дисульфід вуглецю,  $\text{CS}_2$ , також може бути використаний. Історично склалося так, що дейтеровані розчинники отримували невелику кількість (зазвичай 0,1%) тетраметилсилану (TMS) як внутрішній стандарт для калібрування хімічних зрушень кожного аналізованого протона. TMS - це тетраедрична молекула, при цьому всі протони є хімічно еквівалентними, подаючи один єдиний сигнал, який використовується для визначення хімічного зсуву = 0 ppm. Він нестабільний, що також полегшує відновлення зразків [34].

Сучасні спектрометри здатні посилатися на спектри на основі залишкового протону в розчиннику (наприклад,  $\text{CHCl}_3$ , 0,01% в 99,99%  $\text{CDCl}_3$ ). Дейтеровані розчинники зараз зазвичай постачаються без TMS. Дейтеровані розчинники дозволяють використовувати блокування частоти поля дейтерію

(також відоме як блокування дейтерію або блокування поля) для компенсації ефекту природного дрейфу магнітного поля ЯМР. Для забезпечення блокування дейтерію ЯМР постійно контролює резонансну частоту сигналу дейтерію від розчинника та вносить зміни, щоб підтримувати постійну частоту резонансу. Крім того, сигнал дейтерію може бути використаний для точного визначення 0 ppm, оскільки резонансна частота блокувального розчинника та різниця між блокуючим розчинником та 0 ppm (TMS) добре відомі. Спектри ЯМР протонів більшості органічних сполук характеризуються хімічними зсувами в діапазоні від +14 до -4 ppm та спін-спіновим зв'язуванням між протонами. Крива інтегрування для кожного протона відображає велику кількість окремих протонів. Разом з ЯМР вуглецю-13 ЯМР протону є потужним інструментом для характеристики молекулярної структури[35].

### **3 РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

#### **3.1 Створення електрохімічної комірки та приготування розчинів електролітів**

Приготування розчинів електролітів на основі метанолу для перевірки їх електропровідності та виявлення придатних для електросинтезу.

Вирішено приготувати по 3 розчини концентрацією: 0,05; 0,25; 0,5 моль/л для різних кислот. Сульфатна кислота обрана з попереднього досвіду хіміків.

Насичений хлороводнем діоксан, обраний як безводний еквівалент сульфатної кислоти. У зв'язку з можливою нестабільністю хлорид- та сульфат-іонів в прианодному просторі, альтернативою є 70% водний розчин перхлоратної кислоти.

Для вимірювання електропровідності використовувалась спеціальна комірка з електродами відомої площі та зі змінним струмом високої чистоти.

Таблиця 3.1 Параметри для приготування розчинів

| Одиниці вимірювання | Кислота                 | Концентрація 0,05 | Концентрація 0,25 | Концентрація 0,5 |
|---------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| п, моль             | $\text{H}_2\text{SO}_4$ | 0,005             | 0,025             | 0,05             |
| т, г                |                         | 0,49              | 2,5               | 5                |
| п, моль             | $\text{HCl Diox}$       | 0,005             | 0,025             | 0,05             |
| т, мл               |                         | 1,66              | 8,8               | 16,6             |
| п, моль             | $\text{HClO}_4$<br>70%  | 0,005             | 0,025             | 0,05             |
| т, г                |                         | 0,71              | 0,35              | 7,1              |

### 3.2. Визначення електропровідності розчинів

Для визначення електропровідності використовувалась спеціальна комірка з платиновими електродами площею  $4 \text{ см}^2$  та міжелектродною відстанню 1 мм.

Таблиця 3.2 Електричний опір розчинів

| Розчин                              | Опір R, Ом       | Питомий опір $\rho$ , Ом·м | Електропровідність $\sigma$ , См/м |
|-------------------------------------|------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Метанол                             | $2,3 \cdot 10^8$ | $9,2 \cdot 10^{10}$        | $1,08 \cdot 10^{-9}$               |
| $\text{H}_2\text{SO}_4$ 0,25 моль/л | 3,5              | $1,4 \cdot 10^3$           | $7,14 \cdot 10^{-4}$               |
| $\text{H}_2\text{SO}_4$ 0,5 моль/л  | 1,48             | $5,92 \cdot 10^2$          | $1,7 \cdot 10^{-3}$                |
| $\text{HCl}$ 0,25 моль/л            | 3,24             | $1,3 \cdot 10^3$           | $7,71 \cdot 10^{-4}$               |
| $\text{HCl}$ 0,5 моль/л             | 2,71             | $1,08 \cdot 10^3$          | $9,25 \cdot 10^{-4}$               |
| $\text{HClO}_4$ 0,25 моль/л         | 1,07             | $4,3 \cdot 10^2$           | $2,32 \cdot 10^{-3}$               |

|                              |      |                   |                      |
|------------------------------|------|-------------------|----------------------|
| HClO <sub>4</sub> 0,5 моль/л | 0,68 | $2,72 \cdot 10^2$ | $9,25 \cdot 10^{-3}$ |
|------------------------------|------|-------------------|----------------------|

Через неінформативність поляризаційних кривих в 0,05 моль/л розчинах, було прийнято рішення не вимірювати їх електропровідність через подальшу непристосовність до експериментів.

Для того, щоб розрахувати електропровідність, необхідно розрахувати питомий опір для кожного з розчину за формулою:

$$\rho = \frac{RS}{l}; \text{ Ом} \cdot \text{м}$$

Проводяться розрахунки для кожного електроліту та заносяться в таблицю 3.2.

Розрахувавши питомий опір для кожного з розчинів електролітів, розраховується електропровідність за формулою:

$$\sigma = \frac{1}{\rho}; \text{ См/м}$$

Розраховується електропровідність для всіх розчинів електролітів та заносяться до таблиці 3.2

### 3.3 Отримання вольт-амперних характеристик

В цьому розділі досліджуються електрохімічні характеристики процесу, приведенного нижче:

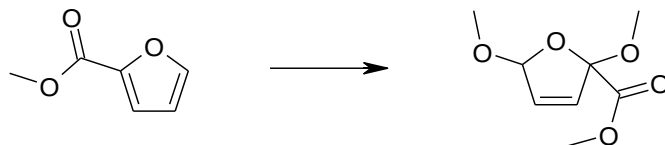


Рис.3.1 Анодна реакція окиснення фурану.

Суть процесу – анодне окиснення фурану до диметоксифурану. Головна задача, зрозуміти при якому потенціалі відбувається окиснення сполуки.

Зняття поляризаційної кривої в межах потенціалу від 0 В до +3 В, використовуючи на найбільш електропровідному розчині для зменшення впливу опору розчинника, щоб дослідити вікно стабільності розчину під час анодної поляризації.

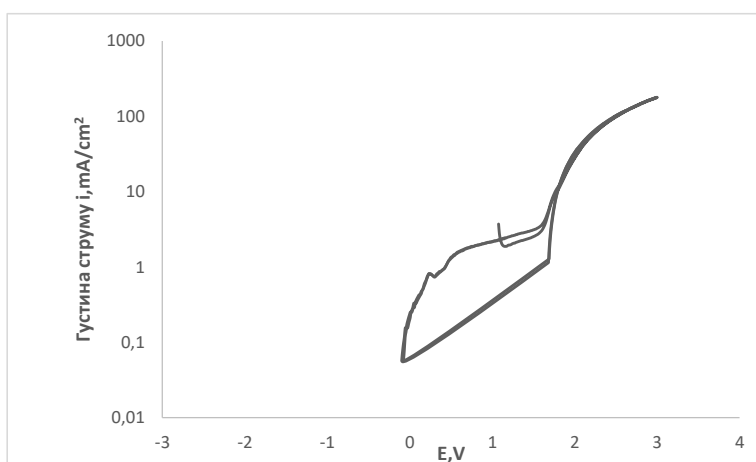


Рис.3.2 Циклічна поляризаційна крива, знята в метанольному розчині 0,5M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> на графітовому електроді зі швидкістю розгортки 10мВ/с.

На рисунку 3.2 видно, що при потенціалі 1,6 В, відбувається різке зростання сили струму, що може свідчити про розкладання метанолу або сірчаної кислоти на аноді.

Помітивши потенціал, при якому електроліт починає розкладатись, було прийнято рішення обмежити потенціал анодної поляризації до 1,7 В.

Зняття поляризаційних кривих в розчинах, для виявлення можливих побічних процесів.

Після зняття поляризаційних кривих в 0,25М (Рис.3.3) та 0,5М (Рис.3.4) розчинах сульфатної кислоти в метанолі, видно зростання потенціалу окиснення розчинника, що дає більший запас для встановлення потенціалу окиснення фурану, який буде доданий в розчин.

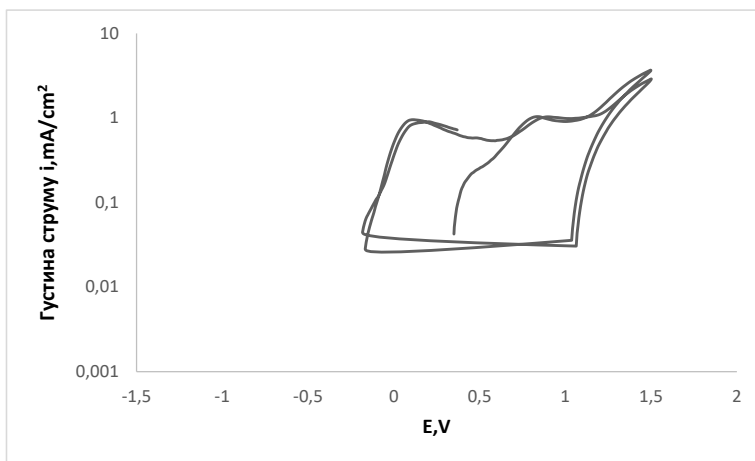


Рис.3.3 Циклічна поляризаційна крива в 0,25М сульфатної кислоти в метанолі



Рис.3.4 Циклічна поляризаційна крива в 0,5М сульфатної кислоти в метанолі

На кривій, що зображена на рисунку 3.4, значно зменшилась швидність невідомого процесу при потенціалі 0 В. Також спостерігається менш стрімке зростання струму при потенціалі 1,5 В. Це явище дозволяє припустити, що потенціал розкладу електроліту є вищим, що дозволить більш ефективніше окиснювати фуран.

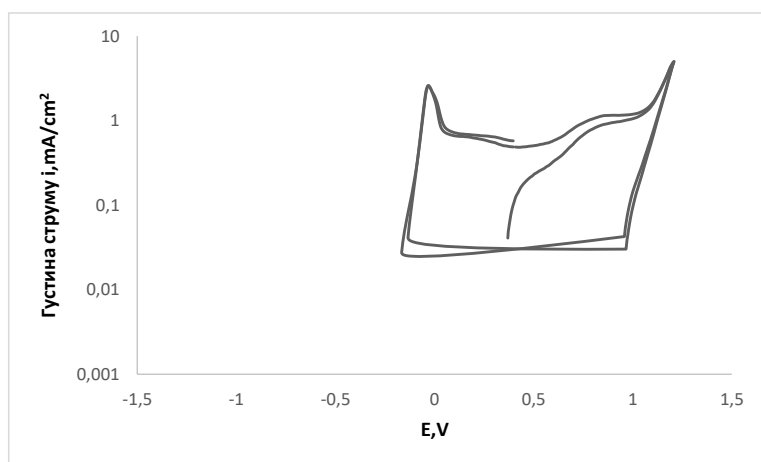


Рис.3.5 Циклічна поляризаційна крива в 0,5М хлоридної кислоти в метанолі

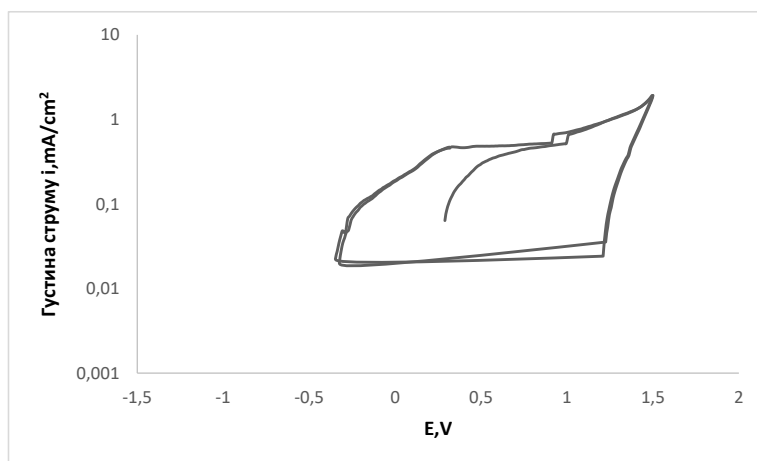


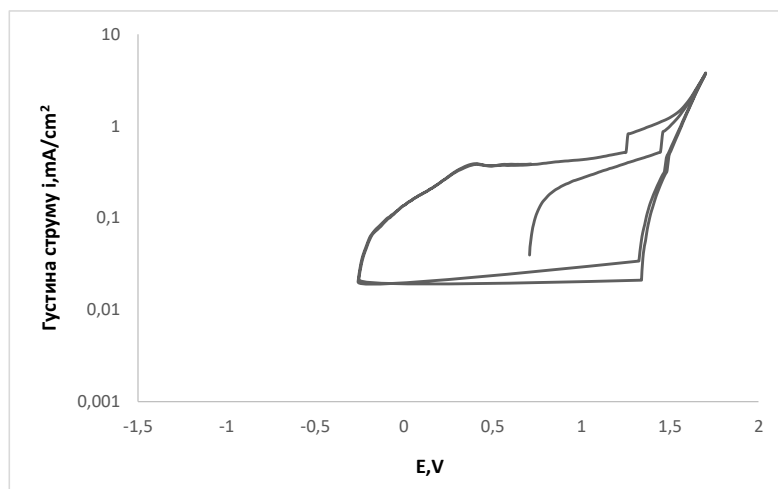
Рис.3.6 Циклічна поляризаційна крива в 0,5М перхлоратної кислоти в метанолі

Переконавшись на прикладі сульфатної кислоти, що система адекватно себе веде при концентрації сульфатної кислоти 0,5 моль/л, прийнято рішення знімати криві для хлоридної та перхлоратної кислот теж на концентрації 0,5 моль/л.

На рисунку 3.5 видно, що крива для хлоридної набуває значного експоненціального росту при потенціалі близько 1,2 В, що є значно нижче, ніж в попередніх експериментах. Гіпотетично, 1,4-діоксан, що присутній в розчині електроліту, окиснюється при значно меншому потенціалі. Також спостерігається катодний процес, що проходить з аномально високою швидкістю.

На рисунку 3.6, хоч і не спостерігається аномально інтенсивного катодного процесу, але потенціал анодного процесу також набуває меншого значення. В купі з наявністю води в електроліті є ризик перетікання звичайного процесу розкладу води, замість анодного окиснення фурану.

Виходячи з вище описаного, знаття поляризаційних кривих з додаванням фурану для дослідження потенціалу, при якому проходить процес,



виконуватиметься без перхлоратного електроліту.

Рис.3.7 Циклічна поляризаційна крива для 10% розчину фурану в 0,25M метанольній сульфатній кислоті.

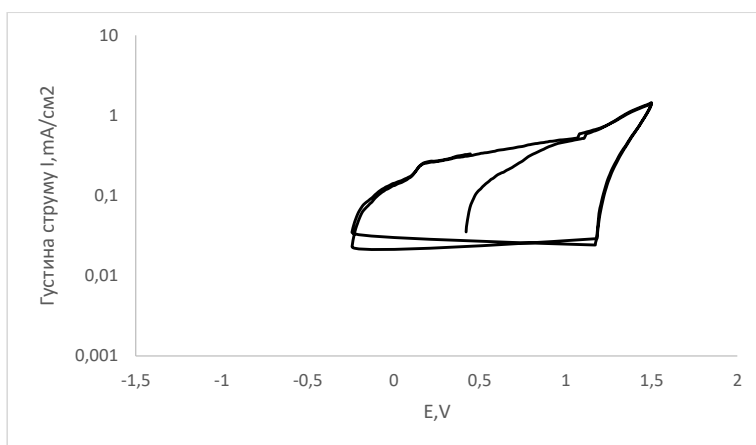


Рис.3.8 Циклічна поляризаційна крива для 10% розчину фурану в 0,5M метанольній сульфатній кислоті

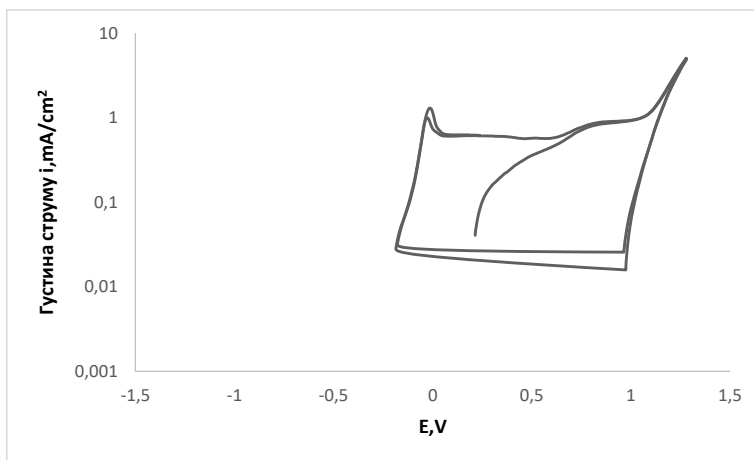


Рис.3.9 Циклічна поляризаційна крива для 10% розчину фурану в 0,5М метанольній хлоридній кислоті.

Провівши експерименти зі зняття циклічних кривих, абсолютно точно і чітко, неможливо ідентифікувати, при якому потенціалі проходить цільовий процес. Але можна точно сказати, що 10% вмісту фурану може не вистачити, щоб було помітно процес, який вірогідно накладається на пік розкладання розчинника.

### 3.4 Оптимізація синтезу метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти

#### 3.4.1 Вибір електроліту

Для синтезу метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти, враховуючи хімічні, фізичні та економічні властивості

кислот, було прийнято рішення синтезувати продукт в двох електролітах: метанольні розчини 0,5 моль/л сульфатної та хлоридної кислот.

### 0,5M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

До 50 мл круглодонної колби додається додається 1 г метилового естеру фуранкарбонової кислоти, який розчиняється в 10 мл електроліту. Два графітові електроди, які закріплені в гумовій септі, були занурені в електроліт на площу, приблизно 1 см<sup>2</sup>.

Перед початком електролізу, розраховується площа анода та робоча густина струму:

$$S = 1 \text{ см}^2$$

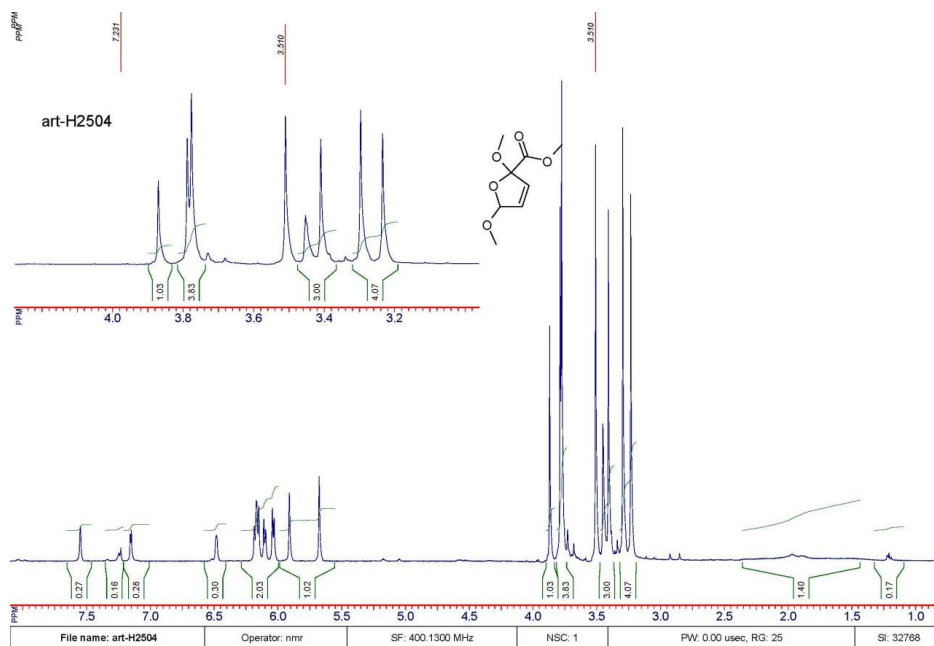
$$I = S * i = 0,01 * 1 = 0,01 \text{ A}$$

Розраховується електрохімічний коефіцієнт та теоретичний час електролізу для графітового електроду:

$$K_{E/X} = \frac{M}{nF} = \frac{188}{2 * 26,8} = 3,5 \frac{\text{г}}{\text{А} * \text{год}}$$

$$\tau = \frac{m}{K_{E/X} * I} = \frac{1}{3,5 * 0,01} = 28 \text{ год}$$

Після проходження електролізу, система розбирається, до метанолу додається метилат натрію до лужної реакції універсального папірця. Отриману суспензію, було профільтровано через силікагель, щоб позбутися осаду та можливих продуктів осмолення. Фільтрат був випарений на роторному випарювачі та відбраний на спектр ЯМР.



Отриманий спектр представлено на рисунку 3.10

Рис.3.10 ЯМР-спектр сирого продукту, отриманого електролізом вихідного фурану в 0,5М  $\text{H}_2\text{SO}_4$

На рисунку 3.10, видно бажаний продукт (представлений двома діастереоізомерами), вихідну сполуку та домішки невідомої природи. На спектрі в різних областях хімічного зсуву, зображені електронодифіцитні  $\text{sp}^2$ -протони (5,5-6,5 мч) та електронозбагачені протони метокси-груп (3,2-3,75 мч), характерні для продукту. В області (7,25-7,75 мч) зображені ароматичні  $\text{sp}^2$ -протони вихідного фурану. Червоними позначками, відмічені розчинники метанол (3,45 мч) та хлороформ (7,26 мч), в якому був знятий спектр.

**0,5 М HCl**

Для синтезу продукту з електроліту на основі хлоридної кислоти, концентрацією 0,5 моль/л була використана така ж комірка з такими ж параметрами електролізу ( $I=0,01$  А;  $\tau=1$  год). Процес виділення сполуки відбувалось шляхом нейтралізації хлоридної кислоти метилатом натрію до появи лужної реакції універсального папірця. Розчин був відфільтрований через силікагель, випарений та відібраний на спектр, що зображений на рисунку 3.11.

На рисунку 3.11 спостерігається схожа картина, більшість продукту, вихідна сполука, більша кількість побічних біпродуктів невідомого складу та значна кількість діоксану (хімічний зсув 3,71 мч), який не випарувався на роторному випарювачі.

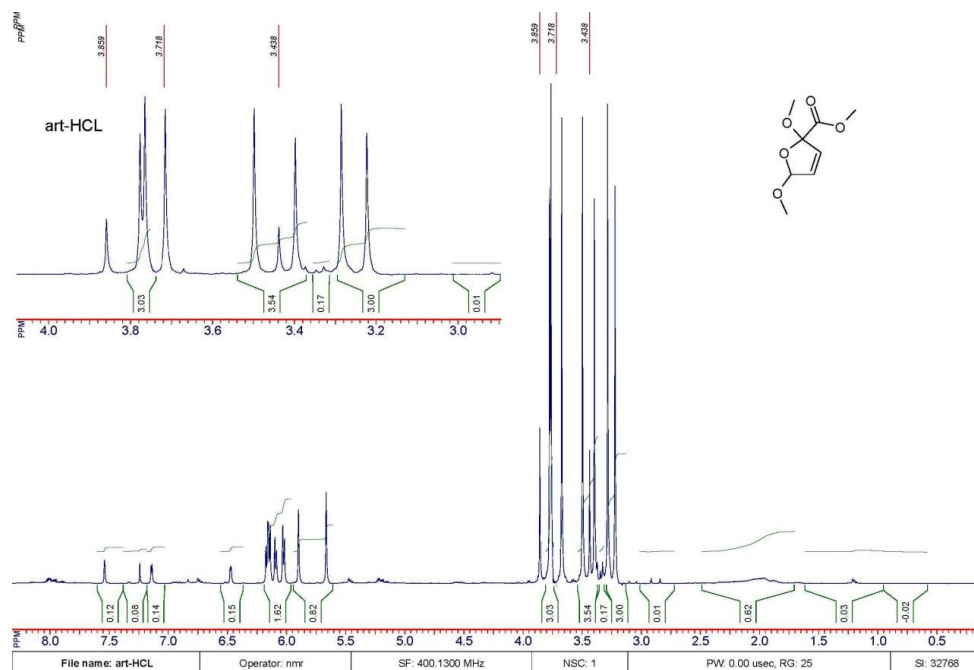


Рис.3.11 ЯМР-спектр осмоленого сирого продукту, отриманого електролізом вихідного фурану в 0,5М HCl.

Провівши експерименти, можна зробити висновок, що природа двох взятих для експерименту кислот, майже не впливає на проходження реакції. Але вища складність приготування електроліту, більша кількість домішок та постійна наявність діоксану при виділенні – є недоліками електроліту на основі хлоридної кислоти. З розділу 3.2 експериментально перевірено вищу електропровідність, що схиляє вибір до електроліту на основі сульфатної кислоти.

### **3.4.2 Вибір матеріалу електроду**

Вибравши і переконавшись в тому, що електроліт на основі сульфатної кислоти задовільняє вимоги, для синтезу метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти, необхідно вибрати матеріал електроду.

Було вирішено перевірити проходження процесу на інертних вуглецевих електродах та нікелевих електродах, які потенційно можуть бути стійкими в метанолі.

#### **Графітовий електрод**

В першому досліді, в якості аноду, використовується графітовий стрижень, промочений льоновою олією, яку необхідно вимити гексаном та метанолом. Катодом виступає такий самий графітовий електрод.

Для синтезу метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти, із використанням графітового електроду, повністю повторюється попередня експериментальна методика. До 50 мл круглодонної колби додається додається 1 г метилового естеру фуранкарбонової кислоти, який розчиняється в 10 мл електроліту. Два графітові електроди, які закріплені в гумовій септі, були занурені в електроліт на площу, приблизно 1 см<sup>2</sup>.

Перед початком електролізу, розраховується площа анода та робоча густина струму:

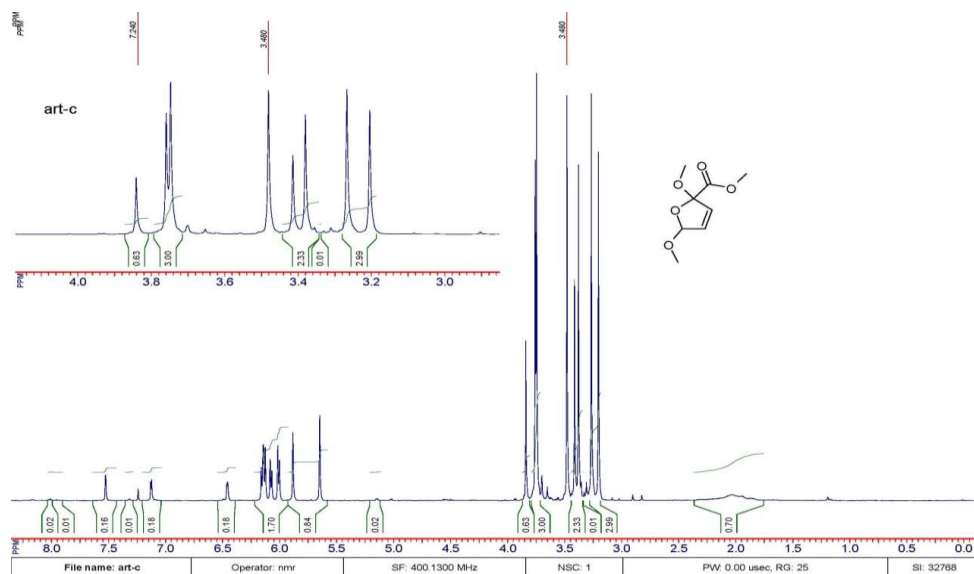
$$S = 1 \text{ см}^2$$

$$I = S * i = 0,01 * 1 = 0,01 \text{ A}$$

Розраховується теоретичний час електролізу.

$$\tau = \frac{m}{K_{E/X} * I} = \frac{1}{3,5 * 0,01} = 28 \text{ год}$$

Після проходження доби електролізу, система розбирається, до метанолу



додається метилат натрію до лужної реакції універсального папірця. Отриману суспензію, було профільтровано через силікагель, щоб позбутися осаду та можливих продуктів осмолення. Фільтрат був випарений на роторному випарювачі та відібраний на спектр ЯМР, зображений рисунку 3.12.

Рис.3.12 ЯМР-спектр сирого продукту, отриманого електролізом вихідного фурану в 0,5M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, використовуючи графітові електроди.

Оскільки експеримент не змінився, а відтворений заново, на спектрі видно піки з хімічним зсувом, характерним для вихідної речовини і для продукту. Також є сліди невідомих біпродуктів з хімічними зсувами в ароматичній та аліфатичній зонах спектра.

### **Нікелевий електрод**

Для проведення синтезу метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти з використовуючи нікелеві електроди, необхідно заново розрахувати площу електроду та робочу густину струму:

$$S = 4,5 \text{ см}^2$$

$$I = S * i = 0,045 * 1 = 0,045 \text{ A}$$

До 50 мл круглодонної колби додається додається 4 г метилового естеру фуранкарбонової кислоти, який розчиняється в 40 мл електроліту. Два нікелеві електроди, були занурені в електроліт на всю свою площу.

Збільшений об'єм електроліту необхідний, щоб покрити повністю електроди.

Розраховується теоретичний час електролізу для нікелевого електроду при густині струму 1 А/дм<sup>2</sup>.

$$\tau = \frac{m}{K_{E/X} * I} = \frac{4}{3,5 * 0,045} = 25 \text{ год}$$

Після завершення електролізу, виявлено зміну кольору на яскраво-зелений та наявність дендритів нікелю на катоді, що свідчить про розчинення аноду, втрату маси якого, видно неозброєним оком. Комірка розбирається, а розчин переноситься до з реактору в інший посуд, де відбувається нейтралізація сульфатної кислоти метилатом натрію. Після додавання метилату натрію, випала велика кількість осаду зеленого кольору, який перетворив розчин в драглисте желе, яке неможливо відфільтрувати. Через те, що осад містить нікель, це унеможливує зняття спектру ЯМР, тому його потрібно позбутись. Для цього, суспензія заливається метилтретбутиловим ефіром, осад коагулює, відфільтровується через силікагель, фільтрат концентрується на роторному випарювачі для отримання інформативного спектру, зображеного на рисунку 3.13 (наявність ферромагнітних частинок, не дозволяє отримати інформативні спектри).

На спектрі чітко видно наявність лише вихідного метил фурануату та слідових кількостей невідомих домішок. З цього, можемо зробити очевидний висновок, що нікелевий електрод не витримує анодної поляризації і отже не підходить для синтезу цільового продукту. Залишається використовувати єдиний підходящий електрод – графітовий.

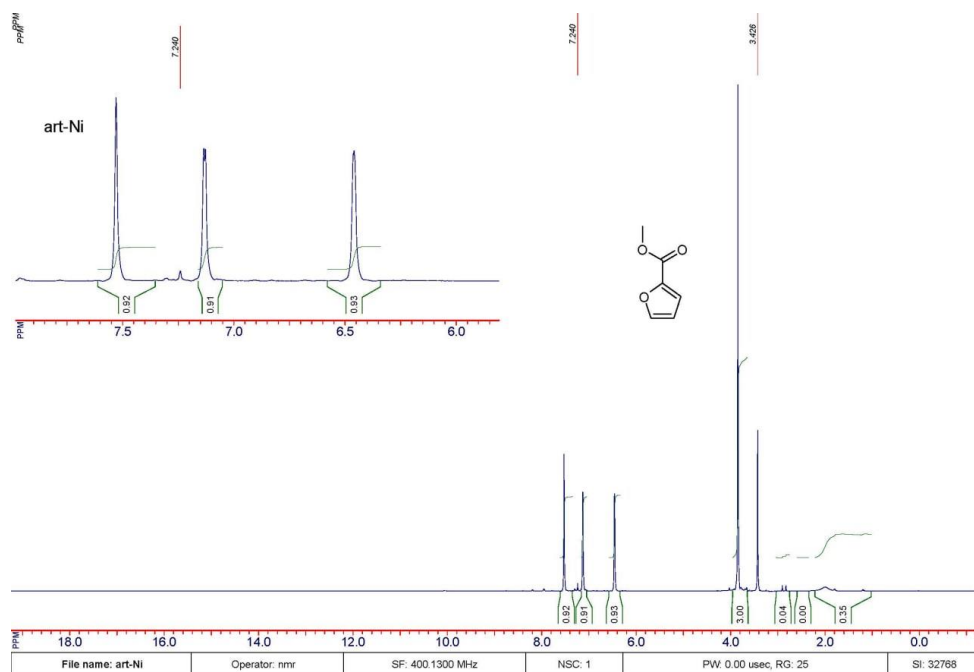


Рис.3.13 ЯМР-спектр виділеної вихідної речовини після електролізу із застосуванням нікелевого аноду.

### 3.4.3 Перевірка впливу температури на чистоту проходження реакції

В літературних джерелах описується необхідність синтезу цільового продукту при температурі  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  [36]. Якщо говорити про масове чи промислове

виробництво продукту, підтримувати настільки низьку температуру досить важко і економично невигідно. Тому було прийнято рішення перевірити, як відбувається реакція при значно вищих температурах  $0^{\circ}\text{C}$  та при кімнатній температурі ( $\sim 20^{\circ}\text{C}$ ).

### Перевірка синтезу продукту при $0^{\circ}\text{C}$

Для синтезу метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти, необхідно перевірити вплив температурного режиму електролізу. Обравши електроліт та електроди, збирається така ж електрохімічна система, як у попередніх дослідях до якої додається ртутний термометр, для моніторингу температури.

Знову до 50 мл круглодонної колби додається додається 1 г метилового естеру фуранкарбонової кислоти, який розчиняється в 10 мл електроліту. Два графітові електроди, які закріплені в гумовій септі, занурюються в електроліт на площу, приблизно  $1\text{ см}^2$ .

Перед початком електролізу, розраховується площа анода та робоча густина струму:

$$S = 1\text{ см}^2$$

$$I = S * i = 0,01 * 1 = 0,01\text{A}$$

Розраховується теоретичний час електролізу.

$$\tau = \frac{m}{K_{E/X} * I} = \frac{1}{3,5 * 0,01} = 28\text{ год}$$

Для того, щоб тримати температуру низькою, протягом доби, електрохімічну комірку було завчасно охолоджено та поміщено в льодяну баню. Для збільшення часу охолодження, лід було змочено метанолом для зниження

температури фазового переходу, нижче нуля. Сама ж охолоджувальна баня з коміркою, були додатково укутані склотканиною, для кращої теплоізоляції.

Після доби електролізу, температура піднялась до 10°C. Не чекаючи проходження теоретичного часу реакції, система розбирається, до абсолютного метанолу додається метилат натрію до лужної реакції універсального папірця. Отриману суспензію, було профільтровано через силікагель, щоб позбутися осаду та можливих продуктів осмолення. Фільтрат був випарений на роторному випарювачі та відібраний на спектр ЯМР, зображений на рисунку 3.14.

З отриманого спектру (Рис.3.14) видно піки протонів з хімічним зсувом, характерним, як для продукта, так і для вихідної речовини. Через те, що синтез не витримувався напротязі всього теоретичного часу реакції, видна більша кількість вихідної речовини. Окрім продуктів осмолення, які з'являються в попередніх експериментах при анадному окисненні, на шкалі хімічного зсуву на 1,23 мч, видно триплет, який характерний для етильної групи, природа і поява якої – невідомі

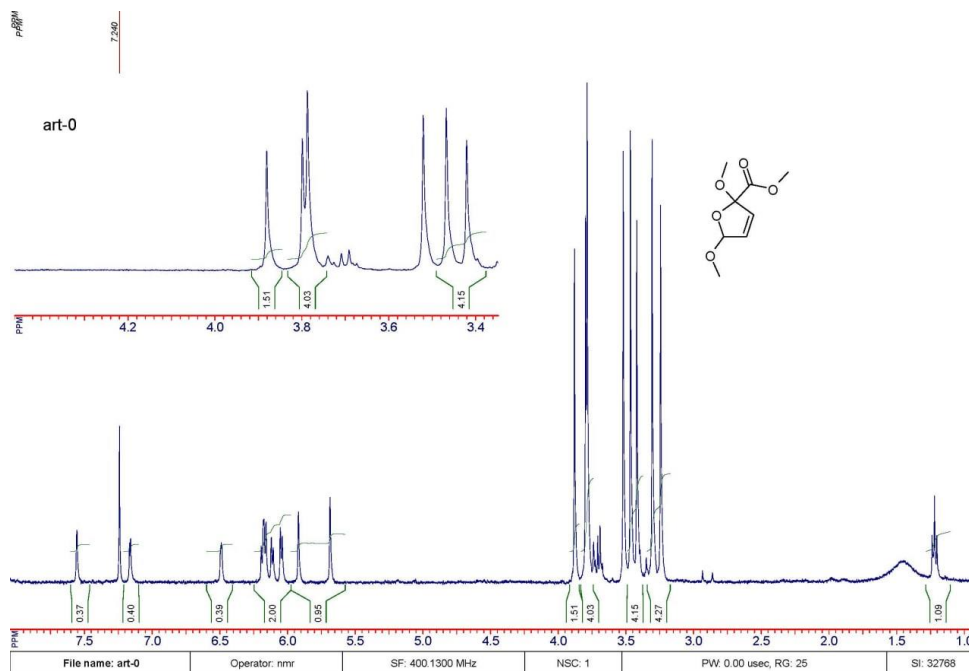


Рис.3.14 ЯМР-спектр продукту отриманого при температурі 0°C з використанням графітових електродів та метанольного 0,5М розчин H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

### Перевірка синтезу продукту при кімнатній температурі

Для синтезу продукту при кімнатній температурі, було використано такі ж розрахунки та кількість вихідної речовини, як в попередньому експерименті.

Оскільки під час синтезу продукту, на комірці напруга приблизно 15-20 В, необхідно, все-одно, використовувати охолоджувальну баню. Тепловиділення не перевищує 5 ват, тому в баню достатньо налити холодної, щоб температура не піднімалась вище кімнатної. Без охолоджувальної бані, джоулеве тепло

розігріває електроліт, поки його температура не урівноважиться з поглинанням тепла від випаровування метанолу.

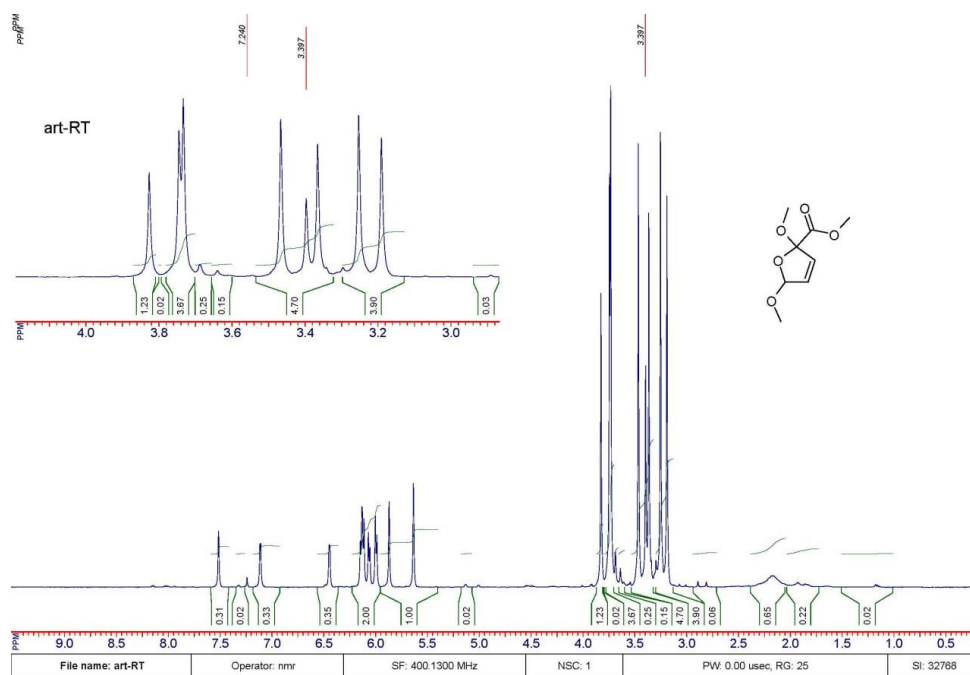


Рис.3.15 ЯМР-спектр сирого продукту, синтезованого при кімнатній температурі з використанням графітових електродів та метанольного 0,5M розчину  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Реакція була припинена після проходження 22 годин електролізу, щоб уникнути утворення продукту переокиснення. Реакційна суміш була нейтралізована метилатом натрію, профільтрована через силікагель, випарена на роторному випарювачі та відібрана на спектр. На спектрі (Рис. 3.15.) завищена кількість вихідної сполуки. Також на спектрі видно незначне зростання домішок, якими можна знехтувати.

Можна зробити висновок, що витримання розчину на льодяній бані під час електролізу, зменшує напругу на комірці, але не дало помітного покращення, наявність (хоч і меншої) кількості продуктів осмолення не дозволяє отримувати чисту речовину без процесу дистиляції. Збільшення чистоти не виправдовує кількість затрачених ресурсів. Тому замість льодяної бані, яку потрібно постійно оновлювати, в якості охолодження можна використовувати водяну баню, яка буде утримувати температуру на рівні кімнатної.

#### **3.4.4 Перевірка впливу густини струму на чистоту проходження реакції**

Після проведення попередніх експериментів проявилась проблема значної тривалості синтезу. Вирішено перевірити вплив густини струму на процес. Для збільшення швидкості процесу, необхідно перевірити, як проходить процес за різних густин струму. Прийнято рішення провести електроліз за густини струму 1 та 2 А/дм<sup>2</sup>.

##### **Перевірка синтезу продукту при 1 А/дм<sup>2</sup>**

Для синтезу метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти за густини струму 1 А/дм<sup>2</sup>, в електрохімічну комірку, якою є 50 мл колба з графітовими електродами, додається 1 г метил 2-фураноату та розчиняється в 10 мл сульфатного електроліту.

Безпосередньо для синтезу використовуються ті ж самі параметри електролізу, що і в попередньому досліді. Густира струму 1А/дм<sup>2</sup>, стум 10 мА, 28 годин електролізу, при кімнатній температурі.

Результат електролізу приведено на рисунку 3.16. На спектрі є суміш вихідної сполуки та продукту, також в наявності незначна кількість продуктів осмолення.

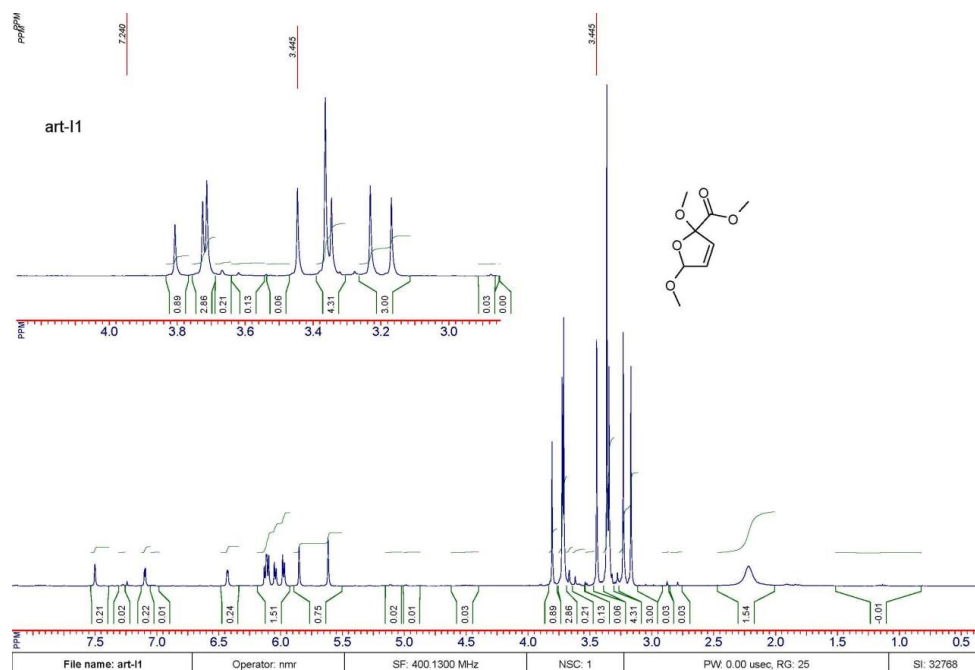
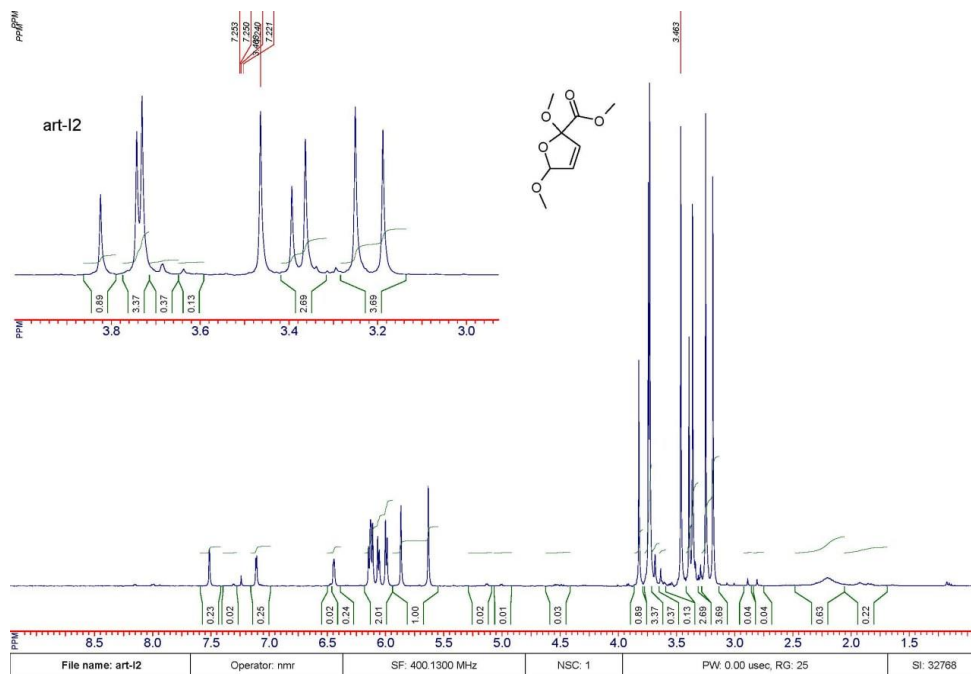


Рис.3.16 ЯМР-спектр сирого продукту, отриманого електролізом при густині струму  $1 \text{ А/дм}^2$ .

### Перевірка синтезу продукту при 2 А/дм<sup>2</sup>

Для синтезу метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти за густини струму 2 А/дм<sup>2</sup>, в електрохімічну комірку, якою є 50 мл колба з графітовими електродами, додається 1 г метил 2-фураноату та розчиняється в 10 мл сульфатного електроліту. Використовуються такі параметри електролізу такі параметри електролізу використовуються ті ж самі параметри електролізу, що і в попередньому досліді. Густира струму 2А/дм<sup>2</sup>, стум 20 мА, 14 годин електролізу, при кімнатній температурі. Після електролізу



було отримано спектр, що зображений на рисунку 3.17.

Рис.3.17 ЯМР-спектр сирого продукту, отриманого електролізом при збільшеній густині струму до 2 А/дм<sup>2</sup>.

На рисунку 3.17 зображені піки характерні для продукту і вихідної сполуки. При збільшенні густини струму вдвічі, також збільшилась кількість домішок та продуктів осмолення.

Чистота сирого продукту при різних густинах струму відрізняється на рівні похибки. Тому можна зробити висновок, що доцільніше проводити електроліз при густині  $2 \text{ А/дм}^2$  для зменшення тривалості електролізу.

### 3.5 Маштабування синтезу для отримання чистої речовини

Вибравши оптимальні параметри із запропонованих, прийшов час синтезувати максимальну кількість продукту. Так як провівши всі експерименти, залишалось майже 40 г вихідного метилового естеру фуранкарбонової кислоти, було прийнято рішення відтворити синтез, використавши всю масу вихідної речовини.

До електрохімічної комірки, якості якої виступала ґорлова колба, було доданого 250 мл 0,5 молярного метанольного розчину сульфатної кислоти та розчинено 40 г метилового естеру фуранкарбонової кислоти. Два графітові електроди були вставлені через бокові горла та занурені в електроліт на площу  $10 \text{ см}^2$ .

Перед початком електролізу, знаючи площу аноду, розраховується робочий струм електрохімічної комірки:

$$S = 10 \text{ см}^2$$

$$I = S * i = 0,1 * 2 = 0,2 \text{ А}$$

Розраховується електрохімічний коефіцієнт, теоретичний час електролізу та теоретичну вагу отриманої сполуки:

$$K_{E/X} = \frac{M}{nF} = \frac{188}{2 * 26,8} = 3,5 \frac{\text{г}}{\text{А} * \text{год}}$$

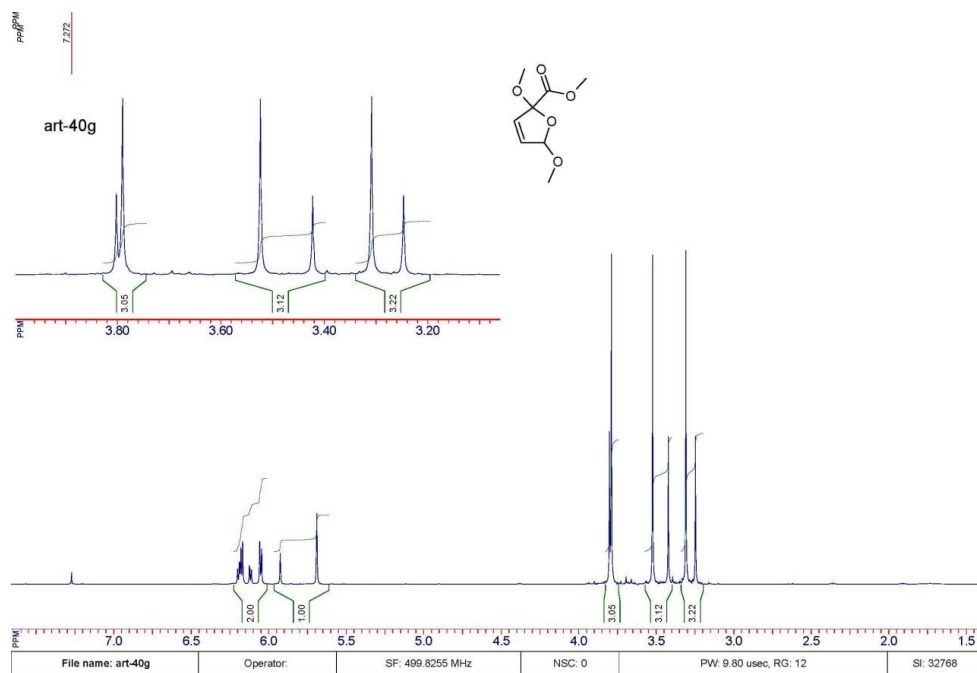
$$\tau = \frac{m}{K_{E/X} * I} = \frac{40}{3,5 * 0,2} = 57 \text{ год}$$

$$m_{\text{т}}^{\text{пр}} = \frac{m^{\text{вих}} \cdot M^{\text{пр}}}{M^{\text{вих}}} = \frac{40 \cdot 188}{126} = 59,6 \text{ г}$$

Після сустановки електрохімічної комірки в водяну баню, вона підключається до джерела струму. Синтез проводиться точно вказаний час, щоб не було переокиснення сполуки і було максимальне перетворення вихідного метилфураноату.

По завершенню електролізу, розчин з електрохімічної комірки був перелитий до хімічного стакану, до якого повільно додавався метилат натрію. Після додавання всієї маси метилату, коли середовище набуло слабколужної реакції, суспензія була відфільтрована на фільтрі Шотта. Фільтрат був випарений на роторному випарювачі в колбі об'ємом 250 мл, на якій була зібрана установка для вертикальної перегонки під низьким тиском. Створивши в системі тиск 1 мм.рт.ст та нагрів 120°C, за температури ~55°C був відібраний предвдгін, який у своєму складі містив вихідну речовину. Цілева речовина почала переганятись в діапазоні температур 85-95°C. Така різниця температури перегонки пояснюється наявністю двох діастереоізомерів, які переганяються за різних температур. Розділити отримані ізомери не є однією з цілей даної роботи, тому перегнана речовина не ділилась на фракції, а була зібрана повністю, окрім передвдгону.

Отриманий метиловий естер 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти, був відібраний на ЯМР-спектр в дейтерованому хлороформі, який зображений на рисунку 3.18 На спектрі видно лише цільовий



продукт, який представлений двома діастереоізомерами та відсутність сторонніх домішок.

Рис.3.18 ЯМР-спектр чистого продукту, отриманого електролізом з використанням

Також з продукту електролізу був знятий LCMS мас-спектр, результати якого не приведені, так як речовина розкладається під час його зняття.

Після перегонки було отримано 38,5 г метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти, чистотою 95% за ЯМР.

Розраховується вихід речовини:

$$B_m = \frac{m_{\text{пр}}}{m_{\text{теор}}} \cdot 100\% = \frac{38,5}{59,6} \cdot 100\% = 64,6\%$$

Провівши синтез метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти із заміною платинових електродів на графітові та підібравши власні умови, було отримано 38,5 г продукту, чистотою 95% за ЯМР з виходом 64,6%. Значення виходу продукту хоч і менше, ніж заявлено в літературних джерелах, все-одно вважається досить задовільним, особливо в рамках органічного синтезу

### **3.6 Каталітичне відновлення метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбонової кислоти**

В розділі 1.11 пропонується альтернативна методика синтезу метилових естерів піролкарбонових кислот, для підтвердження життєздатності якої, було прийнято рішення каталітично відновити метиловий естер 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбокбонової кислоти до метилового естеру 2,5-диметокситетрагідрофуран карбонової кислоти, використовуючи каталізатор нікель Ренея. (див. Рис. 3.19)

Відновлення подвійного C=C зв'язку в продукті анодного окиснення, можливе лише в реакторі високого тиску воднем при тиску в системі понад 80 атмосфер.

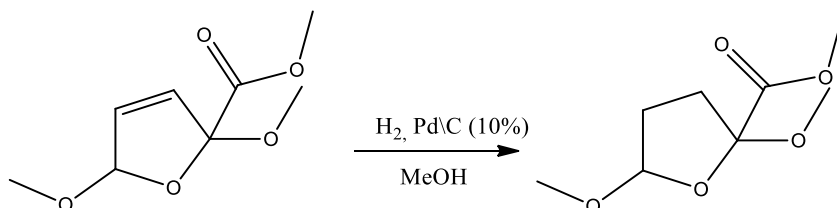


Рис.3.19 Реакція каталітичного відновлення метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбокбонової кислоти.

В спеціально обладнаній лабораторії високого тиску, було проведена реакцію, за власною методикою:

До тefлонового стакану, було кількісно перенесено метиловий естер 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбокбонової кислоти (25 г), розчинивши в метанолі (250 мл). Тefлоновий стакан був поміщений в реактор високого тиску, виготовлений з нержавіючої сталі марки BergHOFF, яка здатна витримувати тиск водню до 350 атмосфер, для проведення реакції відновлення подвійного зв'язку шляхом каталітичного гідрування з використанням у якості каталізатору палладію, нанесеного на активоване вугілля (масова частка паладію - 10%). Заповнивши реактор воднем до тиску 100 атм, був ввімнений нагрів 60°C на нагрівальній поверхні (температура в реактоці не перевірялась). Через добу, відібравши аліквоту та переконавшись, що реакція дійшла до кінця – водень був стравлений, а палладій, осаджений на активованому вугіллі був відфільтрований та відправлений на переробку. Метанольний розчин був випарений на роторному випарювачі. Було отримано продукт масою 22 г, який був очищений шляхом перегонки під низьким тиском (1 мм.рт.ст.). Продукт – прозора рідина з неприємним запахом, ЯМР-спектр якої, представлений на рис.3.20

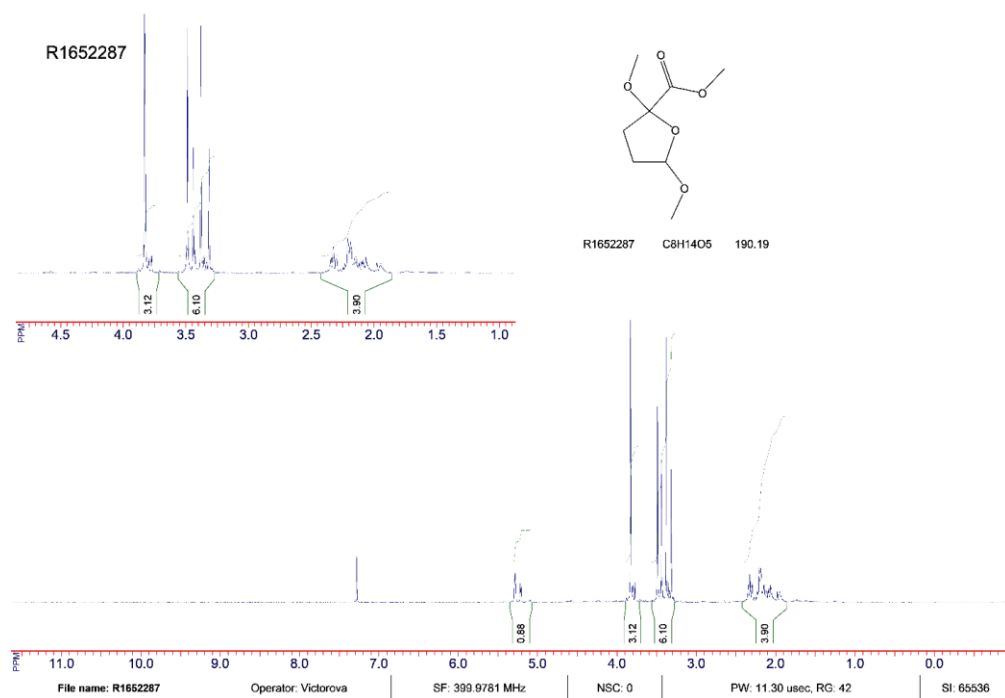


Рис. 3.20 ЯМР-спектр очищеного продукту каталітичного відновлення метилового естеру 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбокбонової кислоти.

## ВИСНОВКИ

Досліджено наукову літературу, з чого вияснено, необхідність оптимізації методики синтезу сполук-похідних 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуранів.

Показано, що для синтезу продукту шляхом електролізу, необхідний електроліт, який має достатньо високу електропровідність і при цьому не містити води. Підібрано експериментальний шляхом найбільш підходящі розчини електролітів.

Виявлено, що важливим фактором, який впливає на інформативність поляризаційних кривих, це концентрація фурану в електроліті. Для отримання якісних інформативних кривих, необхідно дослідити вплив концентрації фурану в електроліті.

Показано, що заміна вуглецевих електродів на нікелеві, не дозволяє встановити потенціалу окиснення фурану.

Виявлено, що попри незадовільні первинні результати, що були отримані з аналізу поляризаційних кривих електроліту з хлороводневою кислотою, в ньому вдалось синтезувати диметоксифуран. Але в хлороводневому електроліті чистота продукту гірша, а працювати з ним важче.

На прикладі метилового естер 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-2-карбокбонової кислоти було показано, що збільшення густини струму до 2 А/дм<sup>2</sup>, окиснення фурану відбувається майже з незмінною чистотою. Також, досліджено, що температурний режим не впливає на чистоту продукту і реакція виявилось не прихотливою до параметрів електролізу, що є перевагою даної методики.

Методами ЯМР та мас – спектроскопії вивчені спектральні властивості продукту та їх зміна в процесі синтезу.

Можна зробити загальний висновок, що була розроблена технологія виробництва 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуранів, які мають застосування у фармацевтичній промисловості.

На момент написання дипломної роботи, продукт, який був отриманий під час наукової практики, був замовлений Biogen в кількості 6 г. Тільки цей факт говорить про потребу в речовині та актуальності методики синтезу.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Gillet V (2013). "Ligand-Based and Structure-Based Virtual Screening" (PDF). The University of Sheffield.
2. Rester U (July 2008). "From virtuality to reality - Virtual screening in lead discovery and lead optimization: a medicinal chemistry perspective". *Current Opinion in Drug Discovery & Development*. **11** (4): 559–68. PMID 18600572.
3. Rollinger JM, Stuppner H, Langer T (2008). "Virtual screening for the discovery of bioactive natural products". *Natural Compounds as Drugs Volume I. Progress in Drug Research. Fortschritte der Arzneimittelforschung. Progrès des Recherches Pharmaceutiques. Progress in Drug Research*. **65**. pp. 211, 213–49. doi:10.1007/978-3-7643-8117-2\_6. ISBN 978-3-7643-8098-4. PMC 7124045. PMID 18084917.
4. Walters WP, Stahl MT, Murcko MA (1998). "Virtual screening – an overview". *Drug Discov. Today*. **3** (4): 160–178. doi:10.1016/S1359-6446(97)01163-X.
5. Bohacek RS, McMartin C, Guida WC (1996). "The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective". *Med. Res. Rev.* **16** (1): 3–50. doi:10.1002/(SICI)1098-1128(199601)16:1<3::AID-MED1>3.0.CO;2-6. PMID 8788213.
6. McGregor MJ, Luo Z, Jiang X (June 11, 2007). "Chapter 3: Virtual screening in drug discovery". In Huang Z (ed.). *Drug Discovery Research. New Frontiers in the Post-Genomic Era*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany. pp. 63–88. ISBN 978-0-471-67200-5.

7. McInnes C (October 2007). "Virtual screening strategies in drug discovery". *Current Opinion in Chemical Biology*. **11** (5): 494–502. doi:10.1016/j.cbpa.2007.08.033. PMID 17936059.
8. Sun H (2008). "Pharmacophore-based virtual screening". *Current Medicinal Chemistry*. **15** (10):101824. doi:10.2174/092986708784049630. PMID 18393859.
9. Willet P, Barnard JM, Downs GM (1998). "Chemical similarity searching". *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. **38** (6): 983–996. CiteSeerX 10.1.1.453.1788. doi:10.1021/ci9800211.
10. H.H. Szmant (1989). *Organic Building Blocks of the Chemical Industry*. New York: John Wiley & Sons.
11. Zang; Y. Che; J.S. Moore (2008). "One-Dimensional Self-Assembly of Planar  $\pi$ -Conjugated Molecules: Adaptable Building Blocks for Organic Nanodevices". *Acc. Chem. Res.* **41** (12): 1596–1608. doi:10.1021/ar800030w. PMID 18616298.
12. J.M.J. Fréchet (2003). "Dendrimers and other dendritic macromolecules: From building blocks to functional assemblies in nanoscience and nanotechnology". *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **41** (23): 3713–3725. Bibcode:2003JPolSA..41.3713F. doi:10.1002/pola.10952.
13. O. K. Farha; C. D. Malliakas; M.G. Kanatzidis; J.T. Hupp (2010). "Control over Catenation in Metal–Organic Frameworks via Rational Design of the Organic Building Block". *J. Am. Chem. Soc.* **132** (3): 950–952. doi:10.1021/ja909519e. PMID 20039671.
14. Garcia, J. C.; Justo, J. F.; Machado, W. V. M.; Assali, L. V. C. (2009). "Functionalized adamantane: building blocks for nanostructure self-assembly". *Phys. Rev. B*. **80** (12):

125421. arXiv:1204.2884. Bibcode:2009PhRvB..80l5421G. doi:10.1103/PhysRevB.80.125421.
- 15.A.J. Cairns; J.A. Perman; L. Wojtas; V.Ch. Kravtsov; M.H. Alkordi; M.Eddaoudi; M.J. Zaworotko (2008). "Supramolecular Building Blocks (SBBs) and Crystal Design: 12-Connected Open Frameworks Based on a Molecular Cubohemioctahedron". J. Am. Chem. Soc. **130** (5): 1560–1561. doi:10.1021/ja078060t. PMID 18186639.
  - 16.R.S. Tu; M. Tirrell (2004). "Bottom-up design of biomimetic assemblies". Adv. Drug Deliv. Rev. **56** (11): 1537–1563. doi:10.1016/j.addr.2003.10.047. PMID 15350288.
  - 17.G. Schneider; M.-L. Lee; M. Stahl; P. Schneider (2000). "De novo design of molecular architectures by evolutionary assembly of drug-derived building blocks". J. Comput.-Aided Mol. Des. **14** (5): 487–494. Bibcode:2000JCAMD..14..487S. doi:10.1023/A:1008184403558. PMID 10896320.
  - 18."The drug development process". US Food and Drug Administration. 4 January 2018. Retrieved 18 December2019.
  - 19."The drug development process: Step 1: Discovery and development". US Food and Drug Administration. 4 January 2018. Retrieved 18 December 2019.
  - 20.Електронне джерело:  
<http://www.xiuzhengrd.com/ejournals/pdf/synthesis/doi/10.1055/s-1999-3687.pdf>
  - 21.Loudon, Marc G. (2002). Chemistry of Naphthalene and the Aromatic Heterocycles.. Organic Chemistry (вид. Fourth Edition). New York: Oxford University Press. c. 1135–1136. ISBN 0-19-511999-1.

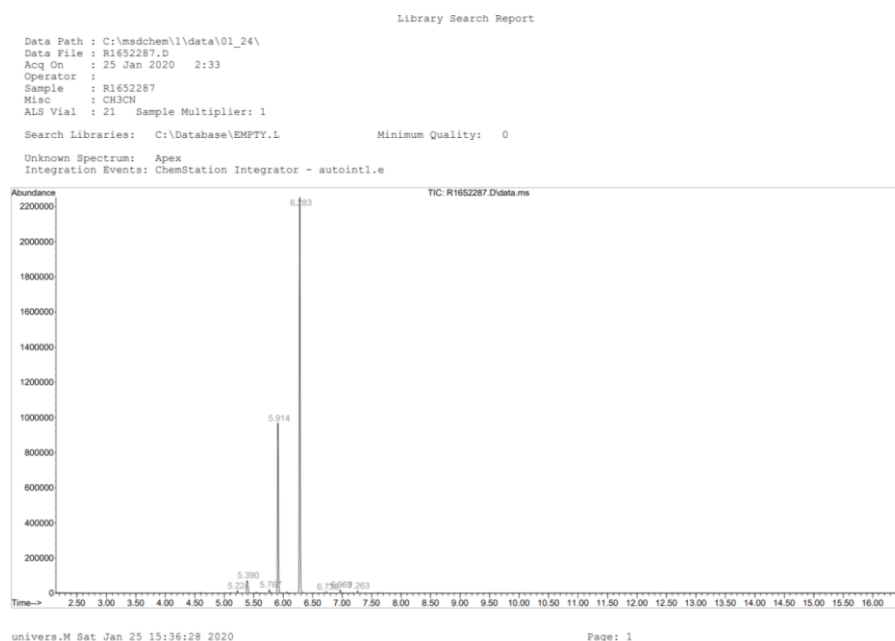
22. The hydrolysis of  $\alpha,\alpha'$ -dimethoxydihydrofurans - Hirsch - 1972 - Journal of Heterocyclic Chemistry - Wiley Online Library
23. Josey, A. D., & Jenner, E. L. (1962). N-Functionally Substituted Pyrroles. The Journal of Organic Chemistry, 27(7), 2466–2470. doi:10.1021/jo01054a042 (<https://doi.org/10.1021/jo01054a042>)
24. Fakstorp, J., Raleigh, D., & Schniepp, L. E. (1950). Preparation and Reactions of Dialkoxytetrahydrofurans<sup>2</sup>. Journal of the American Chemical Society, 72(2), 869–874. doi:10.1021/ja01158a058 (<https://doi.org/10.1021/ja01158a058>)
25. Ластухін, Воронов (2006). Органічна хімія. с. 781–782. ISBN 966-7022-19-6.
26. Helleboid S, Haug C, Lamottke K, et al. The Identification of Naturally Occurring Neoruscogenin as a Bioavailable, Potent, and High-Affinity Agonist of the Nuclear Receptor ROR $\alpha$  (NR1F1). Journal of Biomolecular Screening. 2014;19(3):399-406. <https://doi.org/10.1177/1087057113497095>.
27. Herrmann, A., Roesner, M., Werner, T. et al. Potent inhibition of HIV replication in primary human cells by novel synthetic polyketides inspired by Aureothin. Sci Rep 10, 1326 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57843-9>.
28. "The drug development process: Step 3: Clinical research". US Food and Drug Administration. 4 January 2018. Retrieved 18 December 2019.
29. Anson D, Ma J, He JQ (1 May 2009). "Identifying Cardiotoxic Compounds". Genetic Engineering & Biotechnology News. TechNote. 29 (9). Mary Ann Liebert. pp. 34–35. ISSN 1935-

- 472X. OCLC 77706455. Archived from the original on 21 September 2012. Retrieved 25 July 2009.
30. Josey, A. D., & Jenner, E. L. (1962). N-Functionally Substituted Pyrroles. *The Journal of Organic Chemistry*, 27(7), 2466–2470. doi:10.1021/jo01054a042 (<https://doi.org/10.1021/jo01054a042>)
31. Current Model for Financing Drug Development: From Concept Through Approval. Institute of Medicine (US), Forum on Drug Discovery, Development, and Translation, National Academies Press, Washington (DC). 2009.
32. Warren J (April 2011). "Drug discovery: lessons from evolution". *British Journal of Clinical Pharmacology*. **71** (4): 497–503. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03854.x. PMC 3080636. PMID 21395642.
33. Takenaka T (September 2001). "Classical vs reverse pharmacology in drug discovery". *BJU International*. 88 Suppl 2: 7–10, discussion 49–50. doi:10.1111/j.1464-410X.2001.00112.x. PMID 11589663.
34. Balci, M., in "Basic <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR Spectroscopy" (1st Edition, Elsevier), ISBN 978-0444518118.
35. R. M. Silverstein, G. C. Bassler and T. C. Morrill, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 5th Ed., Wiley, 1991.

## ДОДАТКИ

## ДОДАТОК А

## GCMS – спектр метилового естеру 2,5-диметокситетрагідрофуран-2-



карбонової кислоти.

