

УДК 542.958.3(075.5)+542.2

Восстановительное аминирование со скавенджером: самая «комбинаторная» из двухкомпонентных реакций

Н. В. Иванова, Н. В. Ткач, Е. Н. Белых, И. В. Длинных, Е. В. Бабаев

НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА ИВАНОВА — кандидат химических наук, заведующая лабораторией московского отделения компании ChemBridge Corporation. Область научных интересов: комбинаторная химия, параллельный синтез.

НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА ТКАЧ — ведущий инженер Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева (РХТУ им. Менделеева), в 2000—2004 гг. сотрудница Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Область научных интересов: органическая и комбинаторная химия.

ЕВГЕНИЙ НИКОЛАЕВИЧ БЕЛЫХ — менеджер холдинга Евразия, в 2001—2006 гг. сотрудник Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Область научных интересов: органическая химия, логистика.

ИЛЬЯ ВЛАДИМИРОВИЧ ДЛИННЫХ — кандидат химических наук, сотрудник ЗАО «Исследовательский институт химического разнообразия» (г. Химки), в 1999—2008 гг. сотрудник Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Область научных интересов: органическая химия.

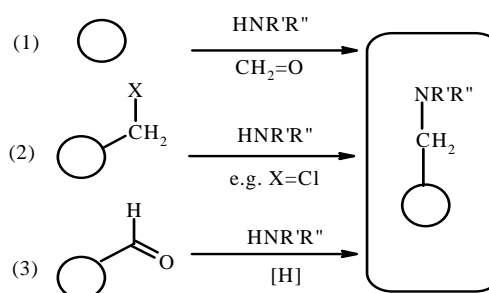
ЕВГЕНИЙ ВЕНИАМИНОВИЧ БАБАЕВ — доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории органического синтеза Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Область научных интересов: методология химии и органического синтеза.

119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, Химический факультет МГУ, тел. (495)939-30-20,
E-mail babaev@org.chem.msu.ru

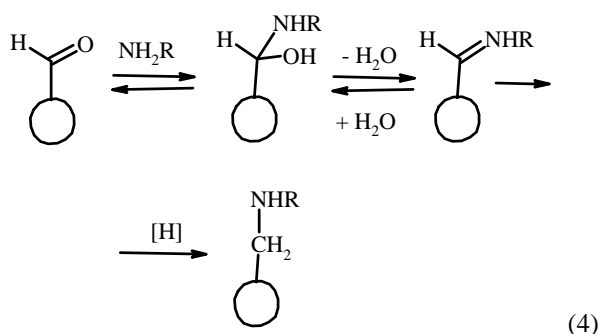
Введение

К реакциям жидкофазного параллельного синтеза предъявляются весьма жесткие требования по совершенно разным критериям. Коллекции исходных реагентов должны быть дешевыми и разнообразными, условия реакций — простыми и мягкими, с достаточно высокими выходами получаемых веществ без затруднительной очистки. Для биологических тестов желательно появление в конечной молекуле заведомо «фармакофорного» фрагмента. Многие реакции таким критериям не удовлетворяют; например, заведомо плохими считаются некоторые процессы образования С–С связи (реакции Дильса—Альдера и даже конденсации приводят к образованию множества примесей, кросс-сочетание требует малодоступных реагентов и т.д.). Гораздо более приемлемы реакции с участием нуклеофильного атома азота (образование амидов, сульфамидов, гидразидов, гидразонов), наилучшая из которых — образование соединений с аминокильной группой.

Замещенная аминокильная группа (NHRCH₂– или NR₂CH₂–) — хорошо известная фармакофорная группа в молекулах многих лекарственных веществ и природных соединений. Для ее введения в желаемый субстрат химики-синтетики используют несколько стратегий, включающих реакцию Манниха (1), N-алкилирование (2) и восстановительное аминирование (3).



Первые две имеют естественные ограничения, поскольку не каждый субстрат можно ввести в реакцию Манниха, и не любое сочетание амина с алкилирующим агентом приведет к однозначному моноалкилированию. Лишь третья стратегия — конверсия карбонильной группы в аминоалкильную — носит практически универсальный характер, что подробно отражено в ряде обзоров [1—4]. В немалой степени популярность этой реакции связана с распространенностью и доступностью альдегидов, поскольку существует большое число способов ввести альдегидную группу в самые разнообразные субстраты. Ключевой особенностью механизма реакции (3) является промежуточное образование имина (основания Шиффа).



Эта стадия обратима. Если удастся селективно восстановить имин в амин (в присутствии альдегида), реакцию можно довести до конца и получить конечный амин с высоким выходом. В случае реакции альдегидов со вторичными аминами восстановлению подвергается равновесно образующаяся иминовая соль. Проблема состоит лишь в подборе селективного восстановителя, быстро реагирующего с имином и не реагирующего (или медленно реагирующего) с альдегидом [5]. Наилучшими реагентами [6] зарекомендовали себя $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$ и $\text{Na}[\text{BH}_3\text{CN}]$.

Стандартными примесями в этой реакции оказываются следы спирта (из-за побочного восстановления альдегида), а также непрореагировавшие исходные вещества. Процесс протекает гетерогенно в хлористом метиле или дихлорэтано и главное условие проведения реакции до конца — хорошее встряхивание гетерогенной смеси.

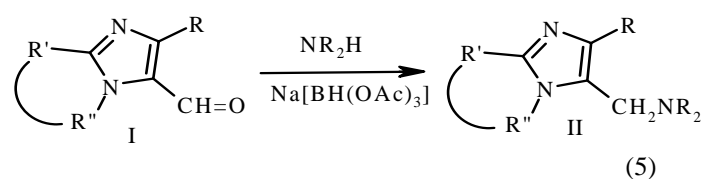
Для очистки продукта можно использовать простейший сквенджер — ионообменную смолу Дауэкс (Dowex). Эта смола представляет собой сополимер стирола и дивинилбензола, в который введены кислые сульфогруппы, связывающие амин в соль. В итоге альдегид фильтруется сквозь смолу и удаляется с фильтратом. Для вытеснения с катионита связанного амина используется другой амин, как правило, более основной диэтиламин (в растворе метанола). Понятно, что для реакции «альдегид + амин 1 = амин 2» такой способ не позволяет очистить конечный продукт (амин 2) от начального реагента (амина 1) и смываемый со смолы раствор требует дополнительной очистки.

Назвав реакцию восстановительного аминирования самой «комбинаторной», мы хотели бы остановиться на некоторых деталях ее проведения в параллельном режиме. Такие детали редко отражаются в научных публикациях. Между тем, именно в России этой реакции уделялось достаточно большое внимание. Реакция была одной из наиболее популярных в московских исследовательских лабораториях компании ChemBridge, в результате чего десятки (если не сотни) тысяч веществ на мировом рынке среди соединений для тестирования имеют именно этот структурный мотив. В силу простоты выполнения реакцию удобно использовать для обучения студентов основам жидкофазного параллельного синтеза, она не требует сложного оборудования, и использовать ее для обучения могут даже малобюджетные практикумы.

По этой причине данная статья построена в виде учебной задачи (с методиками и инструкциями для студентов), как она давалась в практикуме студентам МГУ на протяжении ряда лет. Задача дана в трех вариантах. Первый вариант — наиболее простой и практически не требующий оборудования. Второй вариант задачи основан на реальной практике проведения этой работы в лабораториях компании ChemBridge с использованием весьма интересных приемов. И наконец, третий вариант — адаптация этой задачи на аппарате SynCore, проведенная в МГУ по просьбе компании-производителя Buchi. Этот синтез был высоко оценен швейцарской компанией, а наши методики были включены в буклет «Best at Buchi» [7]. Проведение в МГУ реакции по простейшему первому варианту (5) и последующие тесты *in vivo* привели к обнаружению нового семейства анксиолитиков [8].

Синтез без использования специального оборудования

Учебная реакция восстановительного аминирования (как и реакция Уги [9]) является простым и наглядным примером, демонстрирующим особенности параллельного синтеза органических соединений. Предлагаемая студенческая задача была отработана учебной группой студентов в спецпрактикуме по комбинаторной химии в МГУ в 2002—2004 гг. По своей химической сути это одностадийная реакция восстановительного аминирования между серией гетероциклических альдегидов и серией алифатических аминов, где в качестве восстановителя используется $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$. Задача включает стадию параллельной очистки получаемых продуктов с помощью простейшего сквенджера — ионообменной смолы.



Каждый студент проводил шесть опытов по синтезу четырех целевых соединений реакцией восстановительного аминирования (из расчета 1 альдегид + 4 амина), причем в трех случаях молярное соотношение альдегида и амина варьировалось. В течение шести занятий (2—3 ч каждое) каждый студент проводил шесть параллельных реакций, предварительную очистку реакционной смеси на катионообменной смоле Dowex и хроматографическую очистку продуктов. Для очищенных продуктов регистрировались спектры ЯМР. На заключительном занятии студенты делали выводы об оптимальных условиях проведения реакций, анализировали выходы продуктов и их чистоту.

Реактивы и растворители:

1) дихлорэтан (ДХЭ), хлористый метилен, изопропанол, карбонат калия, сульфат натрия безводный, силикагель для хроматографии, запас пластинок силуфола;

2) триацетоксиборгидрид натрия $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$ в качестве восстановителя, безводная щавелевая кислота для осаждения оксалатов;

3) ионообменная смола Dowex для очистки продуктов от примесей альдегида;

4) набор из 5—10 вторичных алифатических аминов, например, циклических (пирролидин, пиперидин, морфолин и т.д.). Нами дополнительно использовался набор аминов на основе 4-замещенных пиперазинов (4-алкил- и 4-ацилпроизводных) и амидов пиперидин-4-карбоновой (изонипекотовой) кислоты (для этих аминов вариация заместителей легко достигается при наличии запаса 1-Вос-пиперазина или N-Вос-изонипекотовой кислоты);

5) набор из 5—10 ароматических альдегидов. В нашем случае использовался специфический набор гетероциклических альдегидов имидазольного ряда общей формулы **I**, где радикалы R' и R'' образуют другое гетероциклическое кольцо (схема 1): пиридиновое (**IA**), пиримидиновое (**IB**), тиазольное (**IC**), либо бензотиазольное (**ID**). Такие альдегиды **I** весьма легко получить по реакции Вильсмайера формилированием соответствующих конденсированных имидазолов **III** (схема 1*в*).

Исходные мостиковые гетероциклы **III** элементарно получать по классической схеме Чичибабина из аминокетероциклов и фенацилбромидов (см. пример для подкласса **IIIА** на схеме 1*г*). Выходы на всех стадиях достаточно высоки, и методики синтеза альдегидов **I** [10] и их предшественников **III** [11] можно найти в литературе.

В итоге короткая последовательность синтеза альдегидов **I** позволяет гибко варьировать природу гетероциклического и арильного остатка в альдегиде, а образующиеся в реакции восстановительного аминирования вещества **II** имеют отчетливое структурное родство (drug-likeness) с известными лекарственными препаратами **IVa** (зольпидем) и **IVb** (альпидем) (схема 1*д*).

Требуемое оборудование:

1) набор автоматических одноканальных пипеток различного объема с набором наконечников к ним;



Рис. 1. Компактный крепеж шприцов-колонок на гребенке.

2) набор завинчивающихся стеклянных флаконов с крышками (тройной запас по числу реакций) и любой шейкер для встряхивания;

3) набор пластиковых шприцов с пористой перегородкой (рис. 1) для пропускания реакционных смесей через катионит. Шприцы можно использовать и в качестве мини-колонок для хроматографирования, однако предпочтительнее пропускать смесь через обычный короткий стеклянный фильтр с силикагелем. Следует тщательно продумать удобный и компактный крепеж шести шприцов (фильтров) на одном рабочем месте, например, используя простую металлическую гребенку (рис. 1);

4) стандартный набор посуды с большим числом стаканчиков (60—100 мл).

Приобретаемые навыки

В ходе работы студенты знакомятся с деталями реакции восстановительного аминирования и оптимизируют ее условия, осваивают навыки простого параллельного синтеза и очистки, знакомятся с практикой использования сквенджера. Для знакомства с технологическими аспектами параллельного синтеза полезно повторить эту же задачу в варианте работы в плашках.

Занятие 1. Загрузка реактивов

Студентам выдается вариант задачи получения четырех целевых соединений реакцией восстановительного аминирования. Требуется получить три целевых соединения в одинаковых условиях (1 альдегид плюс три амина) и одно целевое соединение при различных соотношениях реагентов (тот же альдегид плюс четвертый амин в соотношении 1,2:1, 1:1, 1:2). Пример возможной загрузки реагентов приведен в табл. 1.

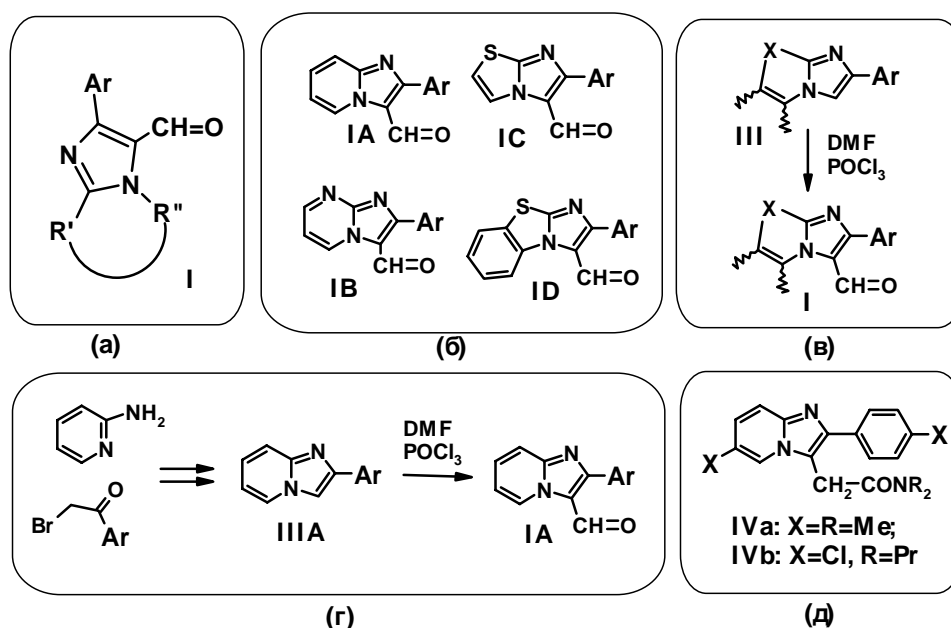


Схема 1

Преподаватель поясняет, что в данном случае (вариант F) для всех опытов берется один и тот же альдегид №5 из набора альдегидов (код CO5), который комбинируется с четырьмя аминами с кодами от NR09 до NR12. Растворы альдегидов и аминов приготовлены и пронумерованы заранее, поэтому студенты выполняют следующие несложные операции.

1. На каждый флакон наклеить этикетку согласно полученному варианту. Например, 1F, 2F, 3F, 4F, 5F, 6F (F — вариант задания, число — номер опыта).

2. В каждый флакон пипеткой перенести 2 мл раствора альдегида в дихлорэтано (0,343 моль/л) или (для малорастворимого альдегида) добавить 2 мл ДХЭ к навеске, соответствующей 0,69 ммоль альдегида.

3. В каждый флакон пипеткой перенести раствор требуемого амина в дихлорэтано. Растворы приготовлены заранее.

В опытах 1—4 добавить к раствору альдегида по

1,66 мл растворов каждого из четырех аминов (соотношение альдегид:амин равно 1,2:1). В опыте 5 добавить к раствору альдегида 2 мл раствора четвертого амина (соотношение альдегид:амин 1:1). В опыте 6 добавить к раствору альдегида 4 мл раствора четвертого амина (соотношение альдегид:амин 1:2).

Флаконы закрыть крышками и поставить на шейкер для встряхивания.

На данном этапе рекомендуется закончить занятие, поскольку установление равновесия между реагентами с образованием промежуточного имина требует определенного времени. Наилучшие результаты достигаются, если последующее добавление восстановителя проводить через 12—24 ч.

Занятие 2. Восстановление имина

4. В каждый флакон пипеткой добавить 2 мл суспензии восстановителя (Na[BH(OAc)₃]) в дихлорэтано. Флаконы неплотно (выделяется водород!) закрыть крышками и поставить на шейкер. Реакция обычно завершается за 24—48 ч.

Таблица 1

Маркировка и загрузка реагентов, кодировка продуктов в варианте F

Номер опыта	Маркировка реагентов		Загрузка реагентов		Код продукта
	альдегид	амин	альдегид, мл	амин, мл	
1F	CO5	NR09	2,0	1,66	1F-CO5-NR09
2F	CO5	NR10	2,0	1,66	2F-CO5-NR10
3F	CO5	NR11	2,0	1,66	3F-CO5-NR11
4F	CO5	NR12	2,0	1,66	4F-CO5-NR12
5F	CO5	NR12	2,0	2,0	5F-CO5-NR12
6F	CO5	NR12	2,0	4,0	6F-CO5-NR12

Занятие 3. Выделение целевого продукта

5. В каждый реакционный флакон добавить 10 мл 20% водного раствора карбоната калия. Флаконы неплотно прикрыть крышками и поставить на устройство для встряхивания на 30 мин.

6. Следует подготовить шесть пустых флаконов с такими же этикетками, как на реакционных флаконах. Из каждого реакционного флакона шприцом отобрать нижний (органический) слой и перенести его в пустой флакон. Водный слой однократно экстрагировать 5 мл хлористого метилена. Органические слои объединить.

7. Поставить хроматограмму органического слоя, сравнив с исходными альдегидом и амином (элюент $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 8:1 или $\text{C}_6\text{H}_6/\text{EtOAc}$ 2:1). Рекомендуется поставить на первой хроматограмме три первые реакционные смеси плюс три исходных амина и альдегид, а на второй хроматограмме — другие три реакционные смеси плюс четвертый исходный амин и альдегид.

8а. Если в смесях нет исходного альдегида, то к раствору следует добавить безводный Na_2SO_4 в качестве осушителя. Флаконы закрыть крышками и оставить на ночь.

Занятие 4. Очистка продукта

8б. При наличии в смеси исходного альдегида следует провести дополнительную очистку. Первый способ — провести встряхивание органического слоя с водным раствором бисульфита натрия и проверить по ТСХ степень чистоты получаемых продуктов. Второй способ — нанести органический слой на колонку (рис. 2), содержащую смолу Dowex, насыщенную пиридином. Смола хорошо сорбирует продукт, но плохо сорбирует исходный альдегид. Колонку со смолой промыть метанолом до отсутствия следов альдегида в выходящем растворе. Конечный продукт смывать с колонки, пропуская через смолу метанольный раствор диэтиламина. Метанольный раствор оставить под тягой для упаривания. Для дополнительной очистки требуется хроматография (см. п. 9).

9. При отсутствии в смеси исходного альдегида и наличии исходного амина нужно провести хроматографическую очистку на силикагеле (элюент $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 8:1). Как правило, исходный алифатический амин имеет малую величину R_f , поэтому от его следов легко избавиться, пропуская смесь через короткий стеклянный фильтр, заполненный силикагелем.

10. Конечные продукты восстановительного аминирования (после хроматографической очистки) можно дополнительно очистить осаждением их в виде оксалатов. Для этого к растворам продуктов следует добавить раствор щавелевой кислоты в изопропанол и оставить до выпадения осадка.



Рис. 2. Нанесение суспензии ионообменной смолы на колонки с помощью дозатора и последующее промывание колонок

Занятия 5, 6. Фильтрация осадков и определение выхода продуктов

11. Осадки полученных оксалатов отфильтровать, промыть эфиром и высушить.

12. На флаконы следует наклеить этикетки с кодом продукта, например, 1F-CO5-NR12, где 1F — номер опыта, CO5 — номер альдегида, NR12 — номер амина (см. табл. 1). Взвесить пустые флаконы, определить массу продуктов и рассчитать выход. Один из образцов подготовить для съемки спектра ПМР.

На итоговом занятии подводятся итоги исследования влияния соотношения реагентов на выход и чистоту продуктов. Как правило, степень превращения при избытке одного из реагентов повышается, однако «расплата» за это является необходимостью отделения оказавшихся в избытке альдегида (скавенджером) или амина (хроматографией).

Технология микросинтеза в плашках

Для получения больших библиотек соединений в варианте жидкофазного параллельного синтеза используются специальные технологии и оборудование. Такое оборудование, как правило, имеют компании, специализирующиеся на синтезе комбинаторных библиотек. После отработки предыдущей задачи в спецпрактикуме МГУ для студентов, желающих ознакомиться с современной технологией параллельного жидкофазного микросинтеза в плашках, были организованы три четырехчасовых занятия в лаборатории компании ChemBridge в Москве. В качестве субстратов были взяты те же гетероциклические альдегиды, что и на занятиях в МГУ, а набор аминов был существенно расширен.

В занятиях приняли участие 10 человек. В лаборатории ChemBridge каждый студент провел в параллельном режиме в плашке 48 реакций восстановительного аминирования (1 альдегид с 48 аминами). Всего было получено 332 продукта. Предлагаемая методика служит основой для выполнения этой задачи.

Практическое выполнение работы

Для упрощения работ по жидкофазному параллельному синтезу существует несколько простых приемов. Во-первых, используются металлические блоки-штативы для работы с 48 пробирками (формат 6×8) (рис. 3). Добавление реагентов и растворителей осуществляется с помощью многоканальных пипеток (6 или 8 носиков). Герметизация всего блока проводится единой тефлоновой прокладкой, причем для упрочнения контакта прокладки с пробирками используется дополнительная металлическая крышка с винтами. Перемешивание осуществляется в барабане, на который устанавливаются сразу несколько блоков.

Этап 1

В блок на 48 стеклянных пробирок (6 мл) загружают суспензию тонко растертого триацетоксиборгидрида натрия в хлористом метиле (по 800 мкл, 3,6 мг, 0,17

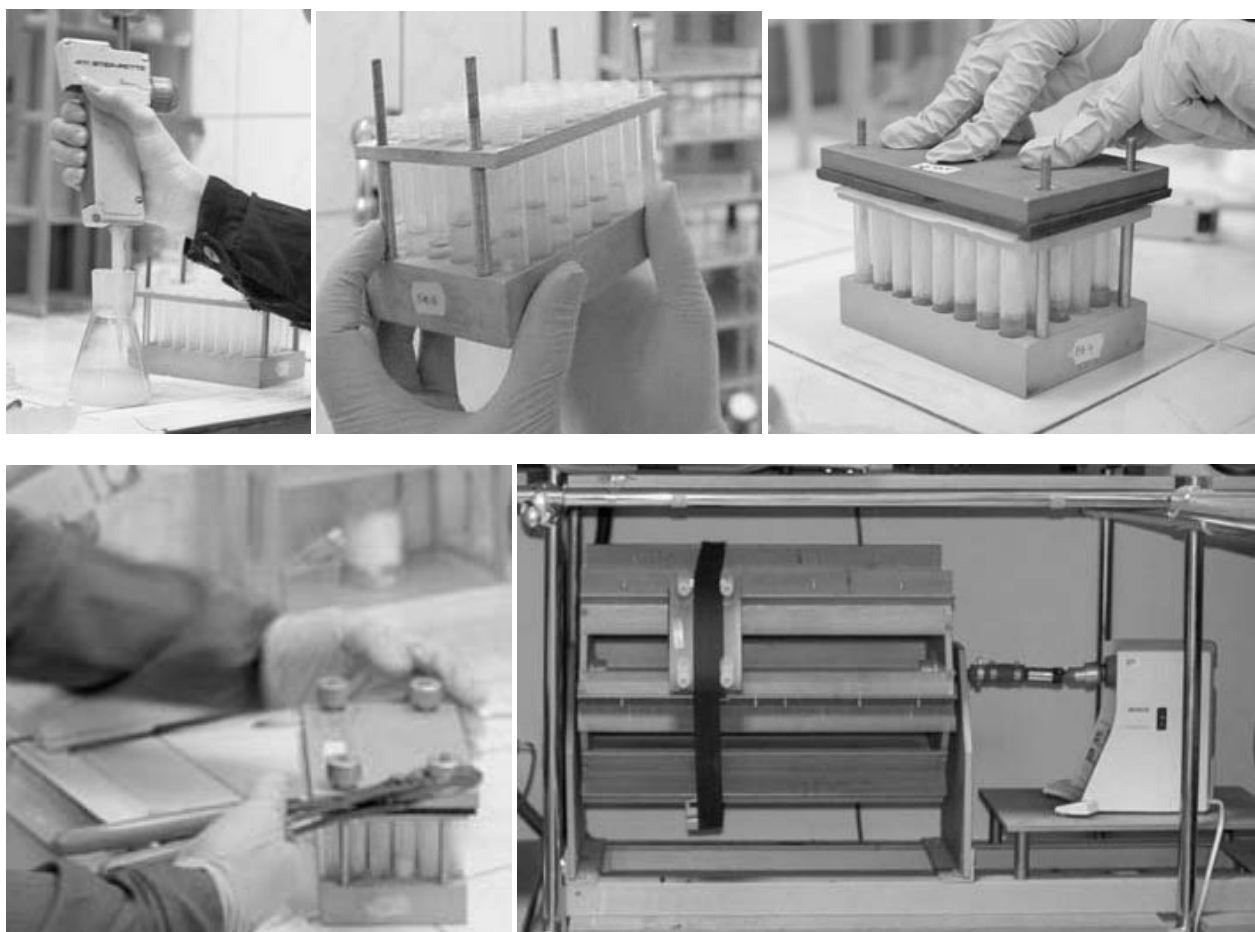


Рис. 3. Загрузка исходных реагентов в формате 6x8, герметизация плашки и параллельное перемешивание нескольких плашек.

ммоль на пробирку; 3,6 г/40 мл CH_2Cl_2 на плашку) с помощью диспенсора Step-Pett.

К восстановителю прибавляют по 400 мкл растворов соответствующих аминов (по 0,2 ммоль) и альдегидов (по 0,26 ммоль) в хлористом метиле. В случае изменения порядка загрузки реагентов следует обращать внимание, чтобы в момент загрузки альдегиды не соприкасались с восстановителем.

Если вещество не растворяется, то при необходимости следует увеличить объем раствора. Реагенты загружаются с помощью пипетки на 1000 мкл с длинными носиками Matrix (на 1250 мкл). Носики составляют в соответствующем порядке в специальный штатив и используют далее на всех стадиях выделения данной загрузки, после чего носики рядами моются с помощью восьмиканальной пипетки.

Пробирки закрывают прямоугольной тefлоновой прокладкой, винтами закрепляют дополнительную металлическую крышку и энергично перемешивают в течение 24 ч в барабане типа «гриль». Растворитель удаляют на воздухе или в сушильном шкафу при 40 °С до конечного объема 100 мкл.

На следующем этапе требуется отделить конечный амин от примеси непрорегировавшего альдегида в каждой из реакционных смесей. Для этого, как и в предыдущей задаче, смесь пропускается через ионообменную смолу (катионит) Dowex. При работе с 48 смесями на колонках сложнее отслеживать степень и полноту сорбции для всего массива веществ.

Этап 2

Для очистки реакционной смеси от альдегида упаренные остатки, полученные на 1 этапе эксперимента, растворяют в метаноле и наносят с помощью восьмиканальной пипетки (носики на 5 мл) на колонки с 4 мл суспензии Dowex-Рy. (Для приготовления суспензии 90 г Dowex и 100 мл метанола перемешивают на магнитной мешалке рис. 4а.). Суспензию наносят в колонку с помощью шприцевого восьмиканального дозатора или степ-дозатора на 40 мл (рис. 4б).

Далее нейтральные примеси (альдегиды) смывают метанолом (по 5 мл на колонку) (рис. 4в). Первые 5 мл нейтрального слоя собираются в 48 стеклянных пробирок (на 6 мл), при этом по ТСХ контролируют возможный «проскок» амина. При необходимости подставляется еще одна плашка со смолой и нейтральный слой на-

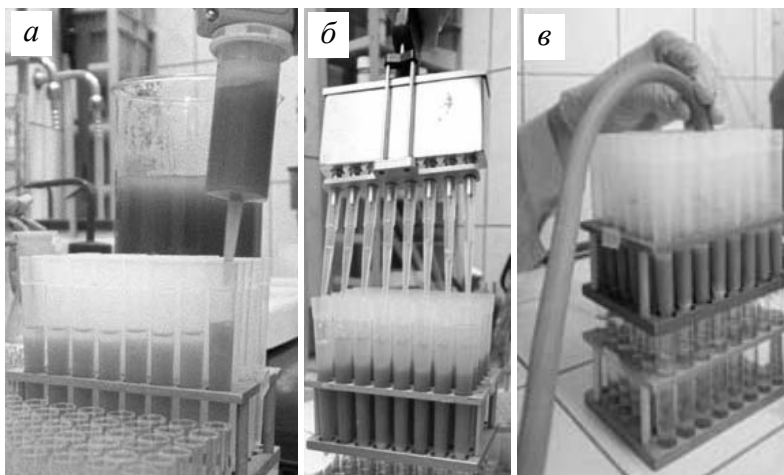


Рис. 4. Предварительная очистка 48 реакционных смесей на катионите Dowex.

Обозначения см. в тексте

носится повторно. Остатки метанола с колонок выдавливают сжатым воздухом.

Конечные продукты смывают с колонок 30% раствором диэтиламина в метаноле в 48 стеклянных пробирок (на 6 мл), размещенных в двух штативах. Наливать раствор амина в фильтрующие колонки надо максимально равномерно, чтобы в конце элюирования все приемники были заполнены доверху. Если при добавлении диэтиламина продукт начинает кристаллизоваться на ионообменной смоле, то после промывки первыми 5 мл смеси метанол/диэтиламин следует перейти на смесь хлороформ/метанол 1:1.

На следующем этапе необходимо полностью избавиться от растворителя и диэтиламина ($T_{\text{кип}} = 56\text{ }^{\circ}\text{C}$). Для этого используется вакуумная центрифуга Savant [12], принцип действия которой основан на вымораживании растворителя в вакууме. Центробежная сила при вращении центрифуги предотвращает вспенивание растворителя, и удается упарить достаточно высококипящие растворители, например диметилсульфоксид.

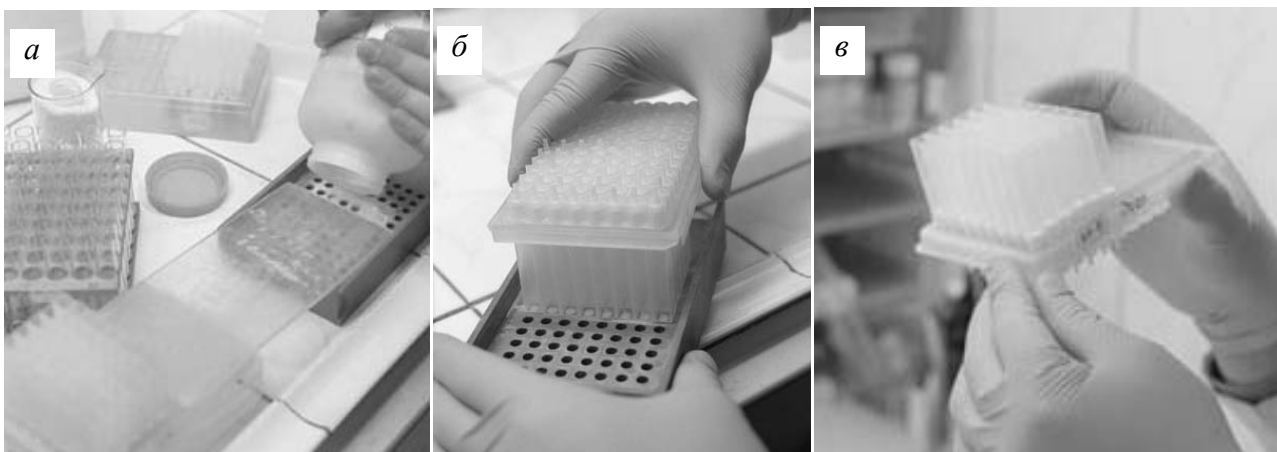


Рис. 5. Подготовка плашки для хроматографического разделения 48 веществ.

Обозначения см. в тексте

Этап 3

Растворитель упаривают досуха при $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в центрифуге Savant в течение 6 ч, продукты растворяют в 200—400 мкл хлороформа, объединяют и анализируют с помощью ТСХ. Продукты, не требующие дополнительной очистки, переносят в заранее взвешенные пластиковые пробирки (6 мл), помеченные баркодами для электронного считывания данных. При этом 10% от каждого раствора отбирают для ЯМР-анализа и переносят в плашку Marsh (96×1,2 мл). Обе плашки подписывают (положение неподписанных пробирок соответствует листу загрузки), растворитель высушивают на воздухе или в сушильном шкафу при $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, остатки растворителя удаляют в сушильном шкафу в вакууме. Лист загрузки и хроматограммы сохраняются в архиве.

Если по данным ТСХ в продуктах обнаружены остатки исходного амина, то продукты растворяют в 300 мкл хлороформа и пропускают через хроматографические колонки. Используют фильтрующие плашки Oros (50 мг силикагеля, что по объему соответствует риску на нижней части колонки).

Этап 4

Силикагель загружают с помощью луночного дозатора. Для этого в блок с высверленными полостями засыпают силикагель и разравнивают для равномерного распределения по лункам (рис. 5а). Затем отверстия в плашке совмещают с лунками (рис. 5б) и переворачивают конструкцию. Как видно (рис. 5в) сорбент равномерно распределяется по 48 (или 96) ячейкам плашки.

Вещества вносят на колонки с помощью пипетки (рис. 6а). Элюаты собирают в штатив на 48 стеклянных пробирок (по 6 мл), промывают силикагель хлороформом (конечный объем элюата ~3 мл) и анализируют с помощью ТСХ. При необходимости продукты пропускают через силикагель повторно, после чего переносят в заранее взвешенные пробирки.

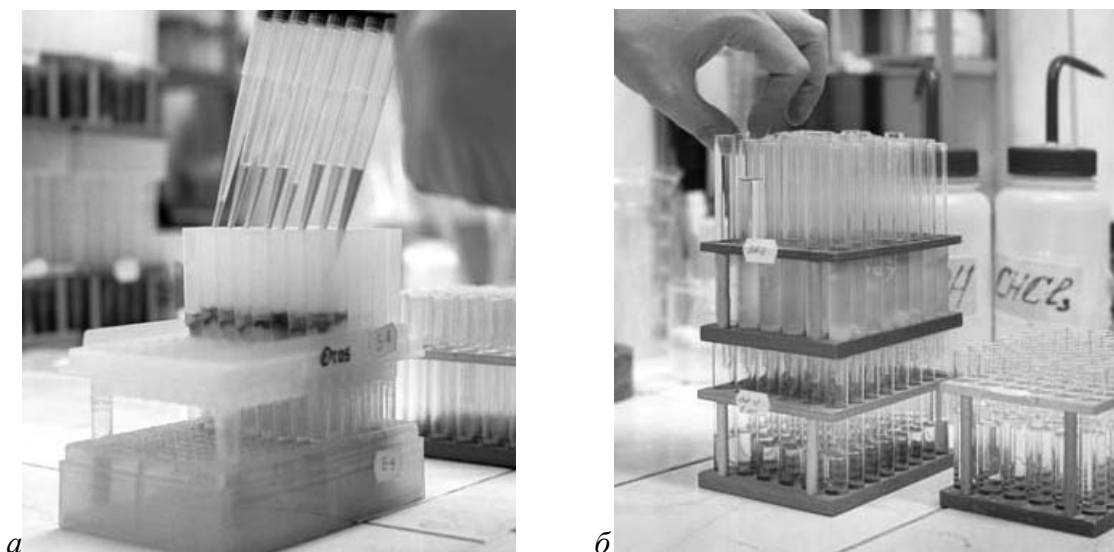


Рис. 6. Параллельная хроматография 48 веществ (в формате 6x8).

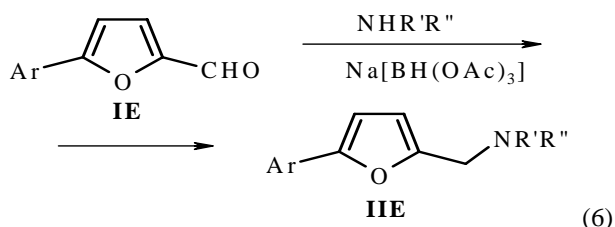
Обозначения см. в тексте

Продукты, требующие препаративной колоночной хроматографии (загрязняющие примеси по R_f выше продукта), собираются отдельно для специальной очистки на стеклянных колонках (рис. 6б).

Жидкофазный параллельный синтез на аппарате SynCore

Следующая задача выполнялась студентами МГУ на аппарате для параллельного синтеза SynCore. Нам хотелось сравнить работу на дорогостоящем оборудовании с предыдущими способами — «обычным» лабораторным методом и технологией микросинтеза в плашках.

В данной задаче, в отличие от двух предыдущих, была использована другая серия гетероциклических альдегидов **IE**. Студенты осуществляли комбинацию серии 5-арилфурфурилов **IE** с вторичными циклическими аминами (реакция 6).



Ацидофобное и чувствительное к окислению кольцо фурана рассматривается как «неудобный» фрагмент в параллельном синтезе, поскольку при использовании фуранов возрастает количество побочных процессов и, соответственно, примесей в продуктах. Подкласс 5-арилфурфурилов — более стабильные вещества, которые получают арилированием фурфура. Арилирующими агентами служат неустойчивые соли диазония, легко получаемые из

разнообразных анилинов. Поэтому синтезировать широкую серию альдегидов **IE** достаточно легко.

Имеются единичные примеры восстановительного аминирования фурфура и альдегидов на его основе (в том числе 5-арилпроизводных **IE** [13—15]), однако систематически эта тема не изучалась. Интересно, что образующиеся соединения содержат фрагмент фурфуриламина, входящего в состав многих лекарственных препаратов (наиболее известный пример — фуросемид), что позволило относиться к получаемым веществам как к «drug-like» молекулам:

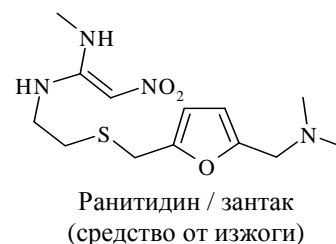




Рис. 7. Аппарат SynCore в разобранном (а) и собранном (б) состоянии и дополнительное оборудование (в-д) для проведения задачи

Реактивы и растворители:

1) хлористый метилен, изопропанол, карбонат калия, сульфат натрия безводный, силикагель для хроматографии, запас пластинок силуфола;

2) триацетоксиборгидрид натрия $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$ в качестве восстановителя, безводная щавелевая кислота для осаждения оксалатов;

3) набор вторичных циклических алифатических аминов (от 3—6 до 20) и серия 5-арилфурфуролов (от 4 до 10). Набор подбирается так, чтобы загрузить все 24 сосуда прибора. При выполнении задачи подбирались выборочные сочетания 9 альдегидов и 18 аминов (4 реакции на одного обучаемого, группа 20 человек).

Оборудование

Аппарат SynCore (модули для встряхивания, упаривания, фильтрования) в комплекте с 24 круглодонными пробирками (рис. 7а, б). Ультразвуковая баня (желательно) (рис. 7г). Металлические штативы-стойки для пробирок с гнездами 3×4 разной высоты (рис. 7в, д). Низкий штатив служит стойкой, и его можно целиком погрузить в ультразвуковую баню (рис. 7в, г). Высокий штатив используется для фильтрования осадков или при

пропускании смесей через фильтры со слоем силикагеля (рис. 7д). Запас стаканчиков (60—100 мл) и пипеток.

Приобретаемые навыки

В данной задаче студенты знакомятся с аппаратом SynCore, который одновременно является устройством для перемешивания, приспособлением для встряхивания при экстракции, фильтровальным аппаратом для отделения 24 растворов от осушителя и аналогом ротора для упаривания 24 сосудов.

Практическое выполнение работы

Каждому студенту выдается вариант задачи получения четырех целевых соединений ПЕ реакцией восстановительного аминирования одного альдегида ИЕ четырьмя различными аминами. Кодировка реагентов и продуктов аналогична приведенной выше (см. табл. 1). Реагенты загружаются в соотношении 1:1. Восстановитель берут в трехкратном избытке.

Занятие 1. Загрузка реагентов

1. На каждую пробирку следует наклеить этикетку согласно полученному варианту, например, F-1, F-2, F-3, F-4 (F — выданный вариант, число — номер опыта).

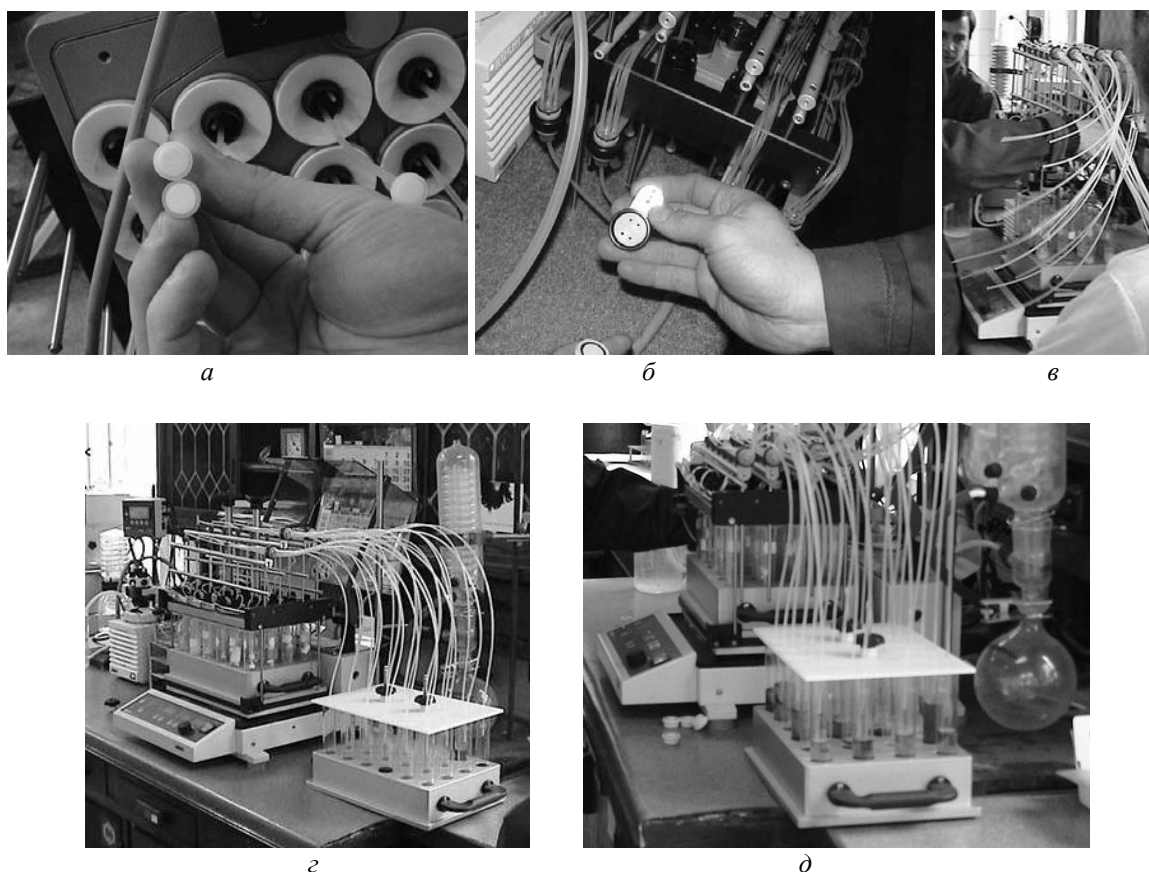


Рис. 8. Параллельное фильтрование от осушителя 24 пробирок:

а — крышка с фильтрами, вдвигаемыми в пробирки; *б* — точка подачи сжатого газа в распределительную систему трубок; *в* — установка крышки с фильтрами и трубками; *г* — вид прибора перед началом переадавливания растворов; *д* — сбор фильтратов

2. В каждую пробирку пипеткой перенести 5 мл раствора альдегида (15 ммоль) в хлористом метилена и затем 2 мл раствора соответствующего амина (15 ммоль) в хлористом метилена. Пробирки поместить в SynCore для встряхивания.

Занятие 2. *Внесение восстановителя*

3. В каждую пробирку пипеткой добавить 3 мл суспензии восстановителя ($\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$) в хлористом метилена. Для гомогенизации следует на 2—3 мин поместить пробирки в ультразвуковую баню. Затем разместить пробирки в SynCore и включить режим встряхивания. Наилучшие результаты достигаются за 2—3 дня (при 20 °С), в редких случаях для малорастворимых веществ реакция может занимать до 5 дней. Реакционные смеси в конце реакции приобретают консистенцию желатина.

Занятие 3. *Обработка реакционных смесей, высушивание экстрактов*

4. В каждую реакционную пробирку добавить 20 мл 20%-ного водного раствора карбоната калия. Пробирки поместить в SynCore и встряхивать в течение 1 ч. За этот период полностью прекращается выделение водорода. Следует подготовить четыре пустые пробирки с такими же этикетками, как на реакционных пробирках.

5. Из каждой реакционной пробирки пипеткой или шприцом отобрать нижний (органический) слой и перенести его в пустую пробирку. Оставшийся водный слой дважды экстрагировать 10 мл хлористого метилена. Органические слои объединить.

6. К органическому слою добавить безводный Na_2SO_4 в качестве осушителя (присыпать осушитель следует аккуратно, чтобы он не попадал на стенки пробирки). Растворы с осушителем встряхивают 30 мин и оставляют на ночь.

Занятие 4. *Параллельное фильтрование от осушителя и упаривание*

7. Пробирки поместить в реакционный модуль SynCore для фильтрования от осушителя. Четыре чистые пробирки с этикетками поместить в приемный модуль SynCore в строгом соответствии с их расположением в реакционном модуле. Провести параллельное фильтрование и дополнительную промывку осушителя новой порцией растворителя при подключении аппарата к вакуумной системе.

На данном этапе студентам демонстрируется эффективная система параллельной очистки и промывки 24 сосудов и фильтров от неорганического осушителя и органических компонент (рис. 8). Полное промывание

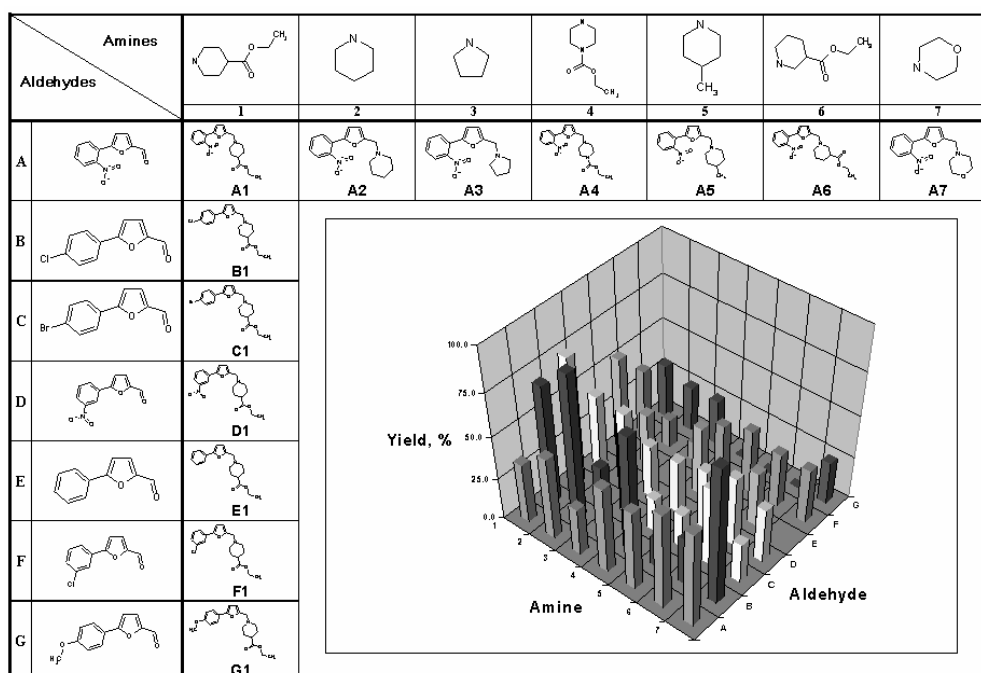


Рис. 9. Выходы продуктов ПЕ

прибора — пробирок и фильтров — достигается за 40 мин двукратным пропусканием воды (2×30 мл), затем ацетона (2×30 мл). Далее система высушивается в токе азота.

8. Приемный модуль с собранными фильтрами установить на штатив SynCore, герметично накрыть крышкой, подсоединить к вакуумному насосу (Buchi) и упаривать растворитель при встряхивании при температуре 30—35 °С и вакууме на уровне 300 мм.рт.ст. для предотвращения вспенивания.

Занятие 5. Хроматография и очистка

9. Поставить хроматограмму полученного остатка, сравнить с исходными альдегидом и амином (элюент СНСl₃/MeOH 8:1 или C₆H₆/EtOAc 2:1). При наличии в полученном остатке исходных альдегида и(или) амина провести хроматографическую очистку, используя стеклянный фильтр со слоем силикагеля (диаметр 25 мм, высота слоя 30 мм), элюенты — хлороформ, затем смесь СНСl₃/MeOH 20:1.

10. Продукт восстановительного аминирования может быть дополнительно очищен осаждением его в виде оксалата. Для этого к раствору продукта без примеси исходного амина в ССl₄ (либо к раствору в хлороформе после хроматографической очистки) следует добавить раствор щавелевой кислоты (15 ммоль) в изопропанол и оставить до выпадения осадка. Осадок отфильтровать через обычный стеклянный фильтр и высушить на воздухе.

Занятие 6. Определение выхода

11. Подготовить пустые флаконы и наклеить на них этикетки с кодом продукта (список кодов — у преподавателя). Пустые флаконы взвесить. Определить массу

продуктов, рассчитать выход (рис. 9). Один из образцов сдать на спектр ПМР.

По результатам работы можно сделать вывод, что реакция восстановительного аминирования в ряду 5-арилфурфуролов **IE** является надежным методом получения замещенных фурфуриламинов **IIЕ**. В данной реакции, в отличие от двух предыдущих задач, дополнительная очистка требуется лишь в редких случаях. При этом выходы, как правило, весьма высоки.

ЛИТЕРАТУРА

- Emerson W.S. *Org. Reactions*, Wiley; 1948, v. 4, p. 174—255.
- Lane C.F. *Synthesis*, 1975, p. 135—146.
- Hutchins R.O., Hutchins M.K. In: *Comprehensive Organic Synthesis*. Eds. B.M. Trost, I. Fleming. Oxford: Pergamon Press, 1991, v. 8, p. 25—78.
- Baxter E.W., Reitz A.B. *Org. Reactions*, Wiley, 2002, v. 59, p. 1.
- Henkel T., Brunne R.M., Mueller H., Reichel F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1999, v. 38, p. 643—647.
- Abdel-Majid A.F., Carson K.G., Harris B.D., Maryanoff C.A., Shah R.D. *J. Org. Chem.*, 1996, v. 61, p. 3849—3862.
- Babaev E., Belykh E., Dlimykh I., Tkach N., Bender W., Shoenerberger G. *Parallel synthesis — reductive amination of aldehyde group*. Best@Buchi Synthesis, 2004, № 34, 4 p.
- Geronikaki A., Babaev E., Dearden J., e.a. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2004, v. 12, p. 6559—6568.
- Миронов М.А., Бабаев Е.В. *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева)*, 2009, т. 53, № 5, с. 133—139.
- Салдабол Н.О., Попелис Ю.Ю., Славинская В.А. *Химия гетероцикл. соед.*, 2001, т. 8, с. 1021.
- Tschitschibabin A.E. *Ber.*, 1926, Bd. 59, S. 2048.
- Бабаев Е.В. *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева)*, 2009, т. 53, № 5, с. 96—104.
- Denis A., Renou C. *Tetrahedron Lett.*, 2002, v. 43(23), p. 4171.
- Alhambra C., Castro J., e.a. *Ibid.*, 2001, v. 42(38), p. 6675.
- Bats J.W., Frost T.M., Hashmi A., Stephen K. *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, 2001, v. 57(9), p. 1081—1083.