

АНАЛІТИЧНА ХІМІЯ. ФІЗИЧНА ТА КОЛОЇДНА ХІМІЯ. НЕОРГАНІЧНА ХІМІЯ. ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

УДК 547.525-39

Н. І. Кінаш, О. І. Гевусь, Л. В. Долинська, Р. П. Скібіцький
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

СИНТЕЗ НОВИХ ТИПІВ СУЛЬФУРОВМІСНИХ ПОХІДНИХ МОНОСАХАРИДІВ

© Кінаш Н. І., Гевусь О. І., Долинська Л. В., Скібіцький Р. П., 2014

Синтезовано нові сахаридовмісні тіосульфоестери на основі сполуки природного походження – гліцидилгалактози. Методики синтезу сахаридовмісних тіоестерів аренсульфонових кислот розроблено та відпрацьовано на основі модельної сполуки – 2-бутоксиметилтіїрану.

Ключові слова: сахарид, тіїрани, синтез, тіосульфоестери, властивості, методики.

The novel sugar-containing thiosulfoesters were prepared from the natural compound – glycidylgalactose. The synthesis techniques of arylsulfonic acids sugar-containing thioesters were developed and worked out on the basis of the model compound – 2-butoxymethylthiirane.

Key words: saccharide, thiiranes, synththesis, thiosulfoesters, properties, techniques.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Сьогодні залишається надзвичайно актуальним питання захисту обладнання, сировини, косметичних та санітарно-гігієнічних композицій від мікроорганізмів, які завдають незворотних біопшкоджень. Усунути їх можна завдяки застосуванням речовин з біоцидними властивостями, що пригнічують ріст шкідливих мікроорганізмів.

Тіосульфоестери, загальної формули RSO_2SR , з різними органічними замісниками @, проявляють високу бактерицидну та фунгіцидну активність. Такі сполуки мають високу біологічну активність та широкий спектр біологічної дії. Однак більшість відомих тіосульфоестерів погано розчинні у водних середовищах. Для забезпечення кращої розчинності у воді і збереження їхніх фунгібактерицидних властивостей доцільним є ввести у молекули цих сполук фрагменти речовин природного походження. На нашу думку, похідні тіосульфоестерів з сахаридними замісниками повинні проявляти властивості, притаманні тіосульфоестерам, і набути нових, що може розширити сферу їх використання.

Також наявність фрагментів вуглеводів визначає їх специфічні хімічні властивості, реакційну здатність та біологічну толерантність або активність. Крім того, такі сахаридні похідні є, зазвичай, біологічно сумісними сполуками із низькою токсичністю. Вони часто проявляють імуностимулюючу активність, що зумовлює інтерес до цих сполук як до потенційних носіїв біологічно-активних речовин.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Сполуки з тіїрановим циклом до недавнього часу вважались лише теоретично цікавим класом сполук. В останні роки, внаслідок нагромадження знань про властивості та реакційну здатність тіїранів, значно розширилась перспектива їх

застосування. Серед похідних тїранів є сполуки, які мають бактерицидні, фунгіцидні, інсектицидні, немацидні, гербіцидні властивості. Крім того, тїрани використовуються для синтезу полімерних речовин, фізіологічно-активних сполук, детергентів, присадок до масел тощо [1, 2].

Одним із найзручніших методів одержання тїранів є реакція оксиранів з такими сульфуровмісними сполуками, як роданіди та тіосечовина. Швидкість реакції залежить як від будови замісника біля атома карбону оксиранового циклу, температури, часу, полярності розчинника, так і від основності сульфуровмісного агенту. Реакція оксиранів з тіосечовиною та калій тіоціанатом використовується для одержання великої кількості епітіосполук, зокрема для заміщених епітіогліциділових етерів [3].

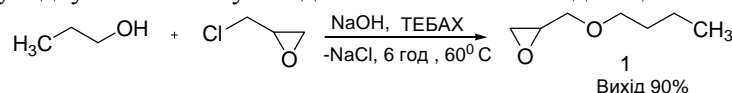
Похідні гліциділових та тіогліциділових етерів та естерів завдяки високій реакційній здатності можуть бути цінними субстратами для одержання біологічно активних сполук: адреноблокаторів, імуномодуляторів, антисептиків, антигіпертензивних і гіпоглікемічних засобів.

У попередніх роботах на основі D-ізопропіліденгалактози було одержано її 6-гліцидилпохідне. Взаємодією епоксисахариду з похідними на 4-амінобензентіосульфанилової кислоти синтезовані сахаридовмісні тіосульфонати, які є вискоєфективними біоцидами вибіркового спектра дії [5].

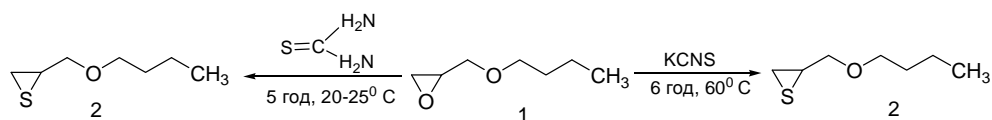
Мета роботи. Розробка методів синтезу нових типів сульфуровмісних похідних моносахаридів, які проявляють біоцидні властивості.

Результати досліджень та їх обговорення. У зв'язку з певними затрудненнями, які можуть виникнути під час проведення реакцій з похідними сахаридів, а також враховуючи їх відносну дороговизну, методики синтезу відпрацьовували на прикладі модельної сполуки – 2-бутоксиметилтїрану (2). Також на цій сполуці були досліджені напрямки перетворення тїранового циклу з бензентіосульфонатами.

Спочатку нами, на основі доступної сировини, *n*-бутанолу та епіхлоргідрину був синтезований вихідний *n*-бутилгліциділовий етер (1) за відомою методикою [7]. Взаємодія первинних спиртів з епіхлоргідрином у присутності порошкоподібного луку та каталізаторів міжфазного переносу відбувається без ускладнень з високим виходом цільового продукту:



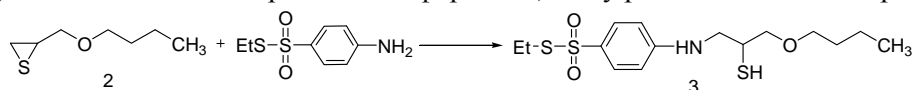
Для синтезу 2-бутоксиметилтїрану (2) було використано 2 тіолюючих агенти [3]. У разі взаємодії гліциділового етеру (1) з калій тіоціанатом, за мольного співвідношення реагентів 1:1, у водно-діоксановому середовищі при 60–65 °С впродовж 6 год, вихід цільового продукту становить 74 %. Під час використання KCNS взаємодія відбувається з високою швидкістю, але супроводжується побічними реакціями, зокрема, утворенням полімерних сульфідів. Причиною цього може бути гідроліз тїрану у водному середовищі з утворенням тіолу і подальша теломеризація тїрану.



Для зменшення частки побічних процесів під час одержання тїранів було використано тіосечовину. Реакцію проводили за мольного співвідношення реагентів 1:1 у воді за кімнатної температури, впродовж 5 год, і вихід становив 70 %.

2-Бутоксиметилтїран (2), завдяки наявності реакційноздатної тїранової групи, є зручним реагентом для одержання похідних тіосульфових кислот. Ми сподівались, що він взаємодітиме з солями 4-амінобензентіосульфових кислот за тіосульфонатною групою, яка є значно сильнішим нуклеофілом порівняно з аміногрупою аренсульфокислоти, а при заблокованій тіосульфонатній групі у реакцію повинна вступати вільна аміногрупа.

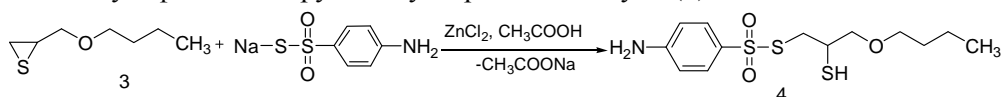
Для одержання бензентіосульфату (3) було проведено ряд синтезів: S-етил-(4-аміно-бензентіосульфату) (есулану) з 2- бутоксиметилтіраном з використанням різних температур, розчинників (бензен, етиловий спирт, диметилформаїд), часу реакції та каталізатора.



У результаті проведених досліджень, встановлено, що найвищий вихід цільового продукту досягається під час проведення реакції в середовищі бензену, за мольного співвідношення реагентів 1:1, температури 60 °С, впродовж 2 год та використання як каталізатора ZnCl₂. Збільшення часу проведення реакції за вказаної температури збільшує частку процесів полімеризації. Під час використання полярних розчинників (диметилформаїду, етанолу) за 60 °С основним продуктом реакції є полімер, а цільовий продукт утворюється в незначній кількості. Без каталізатора реакція практично не відбувається.

Також для одержання сполуки (3) було використано методику меркаптоетилювання амінів з використанням як каталізатора аргентум нітрату [6]. Перевагами цього методу є проведення реакції у м'яких умовах, легкість відділення кінцевого продукту реакції від непрореагованого вихідного реагенту через утворення комплексу срібла та зменшення частки побічних процесів.

Під час взаємодії натрій 4-амінобензентіосульфату з 2-бутоксиметилтіраном приєднання відбувалось за тіосульфатною групою з утворенням сполуки (4):



Реакцію проводили в ДМФА, оскільки сіль добре розчиняється в цьому розчиннику, з додаванням стехіометричної кількості оцтової кислоти. До суміші додавали краплями 2-бутоксиметилтіран за 5–10 °С та каталітичну кількість ZnCl₂, перемішували за кімнатної температури впродовж 2 діб. Після завершення реакції до реакційної маси додавали охолоджену воду, цільовий продукт екстрагували дихлорметаном та відганяли розчинник, вихід становив 60 %.

Таблиця 1

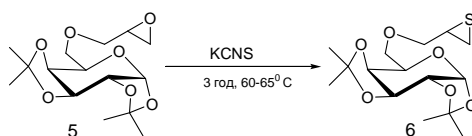
Характеристики бензентіосульфатів на основі 2- бутоксиметилтірану

Сполука, №	Вихід, %	n_{20}^D	d_4^{20}	Обчислено/знайдено, %				Формула	Молекулярна маса
				С		Н			
3	74	1,582	1,258	49,55	49,16	6,93	6,82	C ₁₅ H ₂₅ O ₃ S ₃ N	349,54
4	60	1,581	1,255	46,54	46,35	6,31	6,20	C ₁₃ H ₂₁ O ₃ S ₃ N	335,51

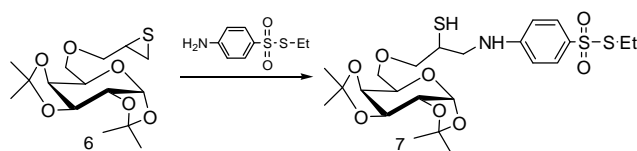
Враховуючи проведені дослідження на основі модельної сполуки 2-бутоксиметилтірану, одержали оптимальні методики синтезів похідних бензентіосульфатів, які були використані для одержання сульфуровмісних моносахаридів.

Як вихідну сполуку для одержання сахаридовмісних тіоестерів аренсульфонових кислот було використано 6-гліцидилдізопропіліденгалактопіранозу (5). Тірановмісний сахарид одержували за відомою методикою під час взаємодії оксиранів з тіоціанатом калію (6) [4].

Завдяки наявності реакційноздатної тіранової групи тіогліцидилгалактопіранозид (6) є зручним реагентом для введення сахаридних замісників у різноманітні сполуки, зокрема у відомі похідні тіосульфонових кислот.

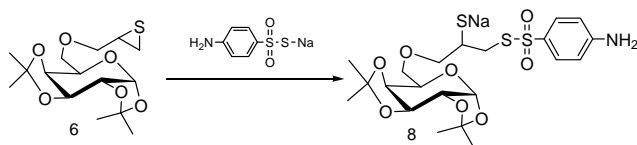


Під час взаємодії сахаридовмісного тіогліцидилового етеру (6) з етил-*para*-амінобензентіосульфатом (есуланом) за мольного співвідношення реагентів 1:1 в ДМФА при 60 °С впродовж 25 год було одержано відповідний сахаридовмісний бензентіосульфат (7) з виходом 60 %. Використовуючи як розчинник дихлорметан, було досягнуто практично кількісного виходу.



Реакція тірановмісного сахариду з 4-амінобензентіосульфوناتом натрію (АБТС) відбувалась неоднозначно. Під час використання ДМФА як розчинника і каталізатора $ZnCl_2$ одержати відповідний продукт реакції (8) з прийнятною чистотою та виходом не вдалося. Основним процесом є полімеризація тірану, ініційована тіолятом натрію, який утворюється як первинний продукт приєднання АБТС до тірану. Це обумовлено значно вищою нуклеофільністю тіоляту порівняно з АБТС.

При використанні як розчинника дихлорметану, каталітичної кількості $ZnCl_2$ і оцтової кислоти за температури кипіння розчинника впродовж 27 год вихід становив 85 %, а після очистки на силікагелі – 60 %.



Таблиця 2

Характеристики бензентіосульфонатів на основі сахаридовмісного тірану

Сполука, №	Вихід, %	M_n	d_4^{20}	Обчислено/знайдено, %				Формула	Молекулярна маса
				С		Н			
7	67	1,548	1,265	50,23	49,8	6,42	6,72	$C_{23}H_{35}NO_8S_3$	549,72
8	60	1,555	1,301	48,35	49,7	5,99	6,72	$C_{21}H_{31}NO_8S_3$	521,67

Будова одержаних сполук підтверджена результатами елементного аналізу, ІЧ спектроскопії. ІЧ спектри знімали на спектрофотометрі "Specord M 80 в тонкій плівці. Чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТШХ на пластинках "Silufol UV 254" та методом газорідинної хроматографії.

Експериментальна частина. 2-(Бутоксиметил)оксиран (1) одержували взаємодією 1-бутанолу з епіхлоргідрином з використанням як акцептора хлороводню порошкоподібного NaOH за методикою [4].

2-(Бутоксиметил)тіран (2) – одержували за двома методами:

Метод А. До 2 г (0,02 моль) калій тіоціанату, висушеного у вакуумі при $100^\circ C$ впродовж 5 год, розчиненого у 10 мл води і 15 мл діоксану, додавали 2,6 г (0,02 моль) 2-(бутоксиметил)оксирану (1), суміш нагрівали до $60-65^\circ C$ і перемішували впродовж 6 год. Після завершення реакції реакційну масу охолоджували до кімнатної температури, додавали 20 мл льодяної води, продукт реакції екстрагували етилацетатом, промивали водою, сушили над K_2CO_3 , відганяли розчинник. Одержали 2,72 г продукту реакції (93 %). Після перегонки у вакуумі вихід становив 74 %, чистота за даними газорідинної хроматографії становила 80 %.

Метод Б. До розчину 1,3 г (0,01 моль) 2-(Бутоксиметил)оксирану (1) в 5,2 г льодяної води додавали порціями 0,8г (0,01моль) тіосечовини і перемішували 0,5 год при температурі $0^\circ C$ і 5 год при $20-25^\circ C$, контролюючи витрату вихідного етеру методом ТШХ. Органічний шар відділяли від водного, водний екстрагували дихлорометаном, сушили над K_2CO_3 . Після відгонки розчинника вихід становив 68 %.

S-Етил-4-[(2-бутокси-2-сульфанілетил)аміно]бензентіосульфонат (3) одержували за двома методами:

Метод А. До розчину 0,1 г (0,0007 моль) 2-(бутоксиметил)тірану (2) і 0,15 г (0,0007 моль) *S*-етил (4-амінобензентіосульфонату) розчиненого у 5 мл бензену додавали каталітичну кількість цинк хлориду. Реакційну масу перемішували за $20^\circ C$ впродовж 48 год. Додавали води, відділяли

органічний шар, водний екстрагували дихлорметаном, об'єднували органічні фази та відганяли розчинник. Вихід 0,12 г (50 %).

Метод Б. До розчину 0,37 г (0,0036 моль) триетиламіну при перемішуванні додавали 0,29 г (0,017 моль) аргентум нітрату (AgNO_3) у 2 мл дистильованої води, утворювалась невелика кількість аргентум оксиду. Температуру доводили до 25°C і додавали 0,47 г (0,0021 моль) есулану та по краплях 0,18 г (0,0012 моль) 2-бутоксиметилтірану, що супроводжувалося утворенням нерозчинного жовтого комплексу срібла. Після перемішування впродовж 1,5 год комплекс відфільтровували, промивали водою, суспенгували у воді. Розкладали суспенгований у воді комплекс пропусканням гідроген сульфід. Одержаний AgS відфільтровували, промивали гарячим етанолом та дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали водою, відганяли розчинник. Одержали 0,38 г (90 %) продукту, після очистки на оксиді алюмінію II ступеня активності вихід цільового продукту реакції становив 0,21 г (50 %).

S-(2-Бутокси-2-сульфонілетил)-4-амінобензентіосульфонат натрію. (4)

До 0,3 г (0,0014 моль) натрій 4-амінобензентіосульфонату у 3 мл ДМФА додавали 0,2 г оцтової кислоти і при $5-10^\circ\text{C}$ прикапували 0,2 г (0,0014 моль) 2-бутоксиметилтірану і додавали каталітичну кількість ZnCl_2 . Реакційну масу перемішували за кімнатної температури впродовж двох діб, контролюючи перебіг реакції за допомогою ТШХ. Після завершення реакції до реакційної маси додавали 1 об'єм льодяної води, відділяли органічний шар, водний екстрагували дихлорметаном, об'єднували органічні фази, сушили молекулярними ситами та відганяли розчинник. Вихід становив 0,28 г (60 %).

6-Тіран-1,2,3,4-ді-О-ізопропіліден- α -D-галактопіраноза (6). Одержували за методикою синтезу 2-(бутоксиметил)тірану—за методом А. Вихід становив 88 % [4].

S-Етил{4-[2-гідрокси-3-(1,2;3,4-ді-О-ізопропіліден- α -D-галактопіранозилмеркапто)пропіламіно]бензенсульфотіонат} (7) До 0,22 г (0,0007 моль) тіогліцидилового етеру ДППГ (4) додавали 0,15 г (0,0007 моль) етил-*пара*-амінобензентіосульфонату (есулану) розчиненого в дихлорметані, додавали кілька кристалів цинк хлориду. Реакційну масу перемішували при 60°C впродовж 27 год. Після додавання двох об'ємів води органічну фазу екстрагували дихлорметаном, сушили над K_2CO_3 , відганяли розчинник. Одержали 0,35 г (практично кількісний вихід). Після очистки на силікагелі вихід цільового продукту становив 0,24 г (67 %).

S-[2-Гідрокси-3-(1,2;3,4-ді-О-ізопропіліден- α -D-галактопіранозилмеркапто) пропіл]-4-амінобензентіосульфонат (8) До 0,3 г (0,0009 моль) тіогліцидилового етеру ДППГ (4) додавали 0,3 г (0,0009 моль) натрієвої солі 4-амінобензентіосульфоїкислоти, розчиненої в ДМФА, і каталітичну кількість цинк хлориду. Реакційну суміш перемішували при температурі 60°C впродовж 36 год. Після додавання двох об'ємів води та стехіометричної кількості оцтової кислоти органічну фазу екстрагували дихлорметаном, сушили над K_2CO_3 , відганяли розчинник. Отримали 0,29 г (90 %). Чистота продукту 80 %.

Висновки. На прикладі взаємодії модельної сполуки (2-бутоксиметилтірану), з похідними 4-амінобензентіосульфових кислот розроблено методи одержання відповідних бензентіосульфонатів. Встановлено найкращі умови проведення реакції: каталізатор, розчинник, температура. Ці методики застосовано для синтезу нових сульфуровмісних похідних моносахаридів.

1. Фокин А. В., Коломиец А. Ф. Химия тиранов. – М., 1978. – 346 с. 2. Фокин А. В., Аллахвердиев М. А., Коломиец А. Ф. Новое в химии тиранов // Журн. “Успехи химии”. – 1990. – Т. 59. – Вып. 5. – С. 705–737. 3. Клен Е. Э., Караулова Е. Н. Синтез сульфидов, тиофенов и тиолов типа соединений, встречающихся в нефтях. – М.: Наука, 1988. – 105 с. 4. Кінаш Н. І., Гладун Т. М. Синтез сахаридовмісних сполук з тірановими групами на основі епоксисахаридів // Вісник Нац. ун-ту “Львівська політехніка” Хімія, технологія речовин та їх застосування”. – 2013. – № 761. – С. 75–78. 5. Вуйцик Л. Б. Синтез мономерів та ініціаторів на основі моно – та полісахаридів: Дис. ...канд. хім. наук. – Львів, 2009. 6. United States Patent. Mercaptoethylation of amines. Inventors: Roberta R. Lohoway, Newton; Frank A. Meneghini, Arlington, both of Mass. 7. Wang Qun, Jonathan S. Dordick, and Robert J. Linhardt Synthesis and Application of Carbohydrate-Containing Polimers. – Chem. – Mater., – 2002. – 14 (8). – pp. 3232–3244.