

УДК 547.525-39

Н.І. Кінаш, Т.М. Гладун

Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра органічної хімії

СИНТЕЗ САХАРИДОВМІСНИХ СПОЛУК З ТІІРАНОВИМИ ГРУПАМИ НА ОСНОВІ ЕПОКСИСАХАРИДІВ

© Кінаш Н.І., Гладун Т.М., 2013

Розроблено методи одержання нових сахаридовмісних сполук з реакційноздатними епокси- та тіірановими групами. На основі таких сполук можна одержувати різноманітні похідні, які мають поверхнево-активні та біоцидні властивості.

Ключові слова: сахарид, тіірани, синтез, властивості, методики.

In this article the methods of synthesis of novel saccharide containing with reactive epoxide and tieranic groups have been developed. Obtained compounds seem to be prospective intermediates for cration of new surface active and biocompatible compounds.

Key words: saccharide, thiiranes, synththesis, properties, methodic.

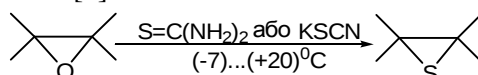
Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Сьогоднішні тіірани зі всіх відомих насичених тричленних гетероциклів найменше досліджені сполуки. Незважаючи на це, наявний експериментальний матеріал про властивості і реакційну здатність тііранів дозволяють бачити їх перспективними реагентами в багатьох галузях хімії. Особливо

цікавими є похідні тіранів, які проявляють фізіологічно-активні, мутагенні, бактерицидні, фунгіцидні властивості [1–3]. Такі сполуки можуть знайти застосування в медицині для створення різноманітних біологічно-активних речовин: адреноблокаторів, імуномодуляторів, антисептиків, антигіпертензивних і гіпоглікемічних засобів.

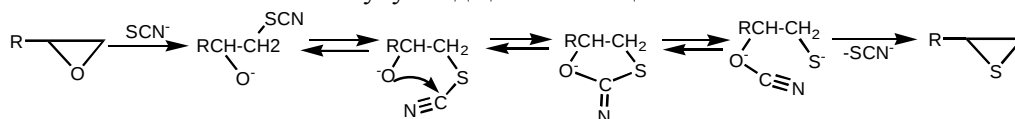
З літератури відомо, що введення у молекули лікарських засобів фрагментів сполук природного походження, зокрема сахаридів, здебільшого підвищує їх ефективність. Це обумовлено їх підвищеною здатністю селективно сорбуватися на мембранах клітин певних типів або проникати через них, що становить інтерес до таких сполук, як до потенційних носіїв біологічно-активних речовин. Крім цього, присутність сахаридних фрагментів у молекулах таких речовин підвищує їх розчинність, знижує токсичність, надає біологічній сумісності, а деякі з них проявляють імуностимулюючу активність [4, 5].

Аналіз останніх досліджень та публікацій. У літературі описано багато реакцій, які ведуть до утворення сполук з тірановим циклом, але мало уваги приділено класифікації методів їх одержання. В огляді А.В.Фокіна та А.Ф.Коломійця були виділені три основні загальні підходи до синтезу тіранів, їх оксидів, діоксидів та похідних. Перший загальний метод базується на гомолітичному замиканні циклу, другий – на гетеролітичному, і третій – на реакціях сполук, що містять тірановий цикл [6].

Зручним є другий метод синтезу, зокрема аніотропне заміщення атому кисню оксиранів на атом сірки. Так, К. Дахлауер і Л. Якель запатентували метод, який полягає у взаємодії оксиранів з калій тіоціанатом або тіосечовиною [7]:



Синтези алкіленсульфідів реакцією оксиранів з тіоціанатами лужних металів і тіосечовиною нині стали класичними і рекомендуються для препаративного використання як найбільш зручний метод отримання тіранів. Це обумовлено доступністю вихідних речовин, простотою оформлення синтезу і високими виходами кінцевих продуктів реакції. Тіоціанати лужних металів легше вступають в реакцію з оксиранами ніж тіосечовина. Механізм реакції епоксисполук з тіоціанатами лужних металів включає нуклеофільне розкриття оксиранового кільця тіоціанат-аніоном, ізомеризації утвореного алкокси-аніона через проміжний циклічний стан в тіолат-аніон і перетворення останнього в епітіосполуку з відщепленням ціанат-аніона:



Швидкість реакції залежить від будови замісника біля атома вуглецю оксиранового циклу, температури, часу, полярності розчинника і від основності сульфуровмісного агента. У разі використання калій тіоціанату і полярного розчинника процес значно полегшується, але одночасно зростає швидкість побічних процесів реакції, зокрема полімеризації.

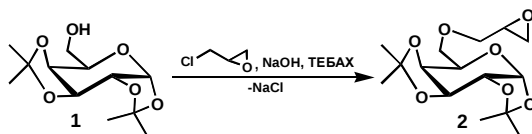
Синтез тіранів є зручним для одержання різноманітних органічних сполук. Зокрема введення реакційноздатної тіранової групи в молекулу сахаридів дозволить одержувати похідні, які мають поверхнево-активні та біоцидні властивості. Для проведення регіоселективних перетворень сахаридів переважно використовують попередній захист (алкілювання або ацилювання) гідроксильних груп. Для захисту чотирьох гідроксильних груп моносахаридів особливо часто використовують діізопропіліденовий захист. Після проведення перетворень захищені гідроксильні групи доволі просто регенеруються зі збереженням введених замісників. Наявність первинної гідроксильної групи діізопропіліденглікозидів дозволяє у м'яких умовах вводити замісники, що містять реакційноздатні функції. Однією з таких функцій, здатних легко взаємодіяти з карбоксильними, гідроксильними, аміно- і тіосульфатними групами, є епоксидна група [6, 7].

У попередніх роботах на основі епоксидовмісного сахариду було синтезовано сахаридовмісні тіосульфати - похідні есулану і встановлено, що положення фрагменту галактози у молекулі

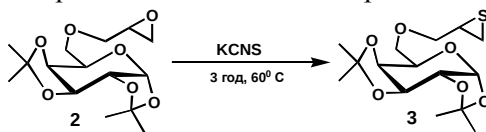
речовини істотно впливає на біоцидні властивості цієї сполуки порівняно з вихідним есуланом. Введення сахаридного фрагменту у тіоалкільну складову дезактивує протигрибкову дію сполуки, в цей же час наявність сахариду у сульфонатному фрагменті підвищує фунгіцидну дію сполуки до деяких грибків порівняно з вихідним есуланом [8].

Мета роботи. Розробка методів синтезу нових сахаридовмісних сполук з тірановими групами на основі епоксисахариду. Введення реакційноздатних сульфуровмісних груп дасть змогу в майбутньому одержати їхні похідні, які мають біоцидні та поверхнево-активні властивості.

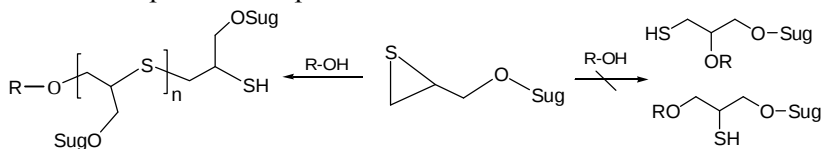
Результати досліджень та їх обговорення. Вихідний епоксидовмісний цукор одержували взаємодією діізопропіліденгалактози з епіхлоргідрином. Реакцію проводили за мольного співвідношення сахарид : епіхлоргідрин, як 1:7 в присутності каталізатора міжфазного переносу за температури 60–70 °С, додаючи порціями луг упродовж 6 год. У результаті реакції одержували цільовий продукт з виходом 80 %:



Сульфуровмісний сахарид одержували за відомою методикою взаємодії оксиранів з тіоціанатом калію [7]. Одержати сахаридовмісний тіран із застосуванням тіосечовини ми не змогли, оскільки присутність в реакційній масі сульфатної кислоти могла призвести до зняття захисту гідроксильних груп сахариду. Синтез проводили у діоксані з додаванням води, оскільки тіоціанат калію погано розчиняється в органічних розчинниках, при мольному співвідношенні епоксисахарид: KCSN як 1:1 при 60–65 °С, впродовж 3,5 год. Вихід тірановмісного сахариду становив 88 %:



Побічним процесом цієї реакції є полімеризація, внаслідок високої нуклеофільності тіольної групи, яка утворюється на першій стадії реакції:



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. 6-Гліцидил-1,2,3,4-ді-О-ізопропіліден-α-D-галактопіраноза (2). Розчин 5,2 г (0,02 моль) сахариду (1) у 13 г (0,14 моль) епіхлоргідрину в присутності триетилбензиламонійхлориду витримували при 60–70°C і перемішували 6 год, додаючи що 2 год порціями 2,4 г (0,06 моль) натрій гідроксид. Реакційну масу охолоджували, додавали подвійний об’єм дихлорометану і фільтрували через тонкий шар алюміній оксиду II ступеня активності. Відганяли розчинник та надлишок епіхлоргідрину. Продукт очищали перекристалізацією з бензену та гексану. Отримали 5 г (80 %) епоксисахариду, який мав такі характеристики. Знайдено, %: С 55,16; Н 7,80; C₁₂H₂₀O₆ Обчислено, %: С 55,37; Н 7,74;. Мол. маса 316,36. В ІЧ-спектрі присутній набір смуг поглинання з характерними частотами у максимумах при 3504, 3450, 1260, 1008, 1380, 1360, 1170 см⁻¹, характерний для вихідної діізопропіліденгалактози, та смуг поглинання епоксидного кільця при 3056 см⁻¹ (ν C-H), 1252 см⁻¹ та 920 см⁻¹ (ν C-C). Однак відсутня смуга поглинання гідроксильної групи.

6-Тіран-1,2,3,4-ді-О-ізопропіліден-α-D-галактопіраноза (3). В колбу, оснащену мішалкою, зворотним холодильником завантажували 0,96 г (0,01 моль) калій тіоціанату, додавали 2 мл

діоксану, 2 мл води і 3,16 г (0,01 моль) епоксисахариду (2), суміш нагрівали до 60–65 °С і при цій температурі перемішували впродовж 3 год. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали 10 мл води, продукт реакції чотири рази екстрагували етилацетатом, екстракти об'єднували, промивали водою, сушили над K₂CO₃, відганяли розчинник. Отримали 2,66 г (88%) цільового продукту, який мав такі характеристики. Знайдено, %: С 54,80; Н 7,70; S 10,51; C₁₅H₂₄O₆. Обчислено, %: С 54,20; Н 7,28; S 9,63. Мол. маса 332,41. ІЧ-спектр, смуги поглинання тіранового кільця, см⁻¹: 3000 (ν C-H); 1450, 1111 (ν C-C); 705, 570 см⁻¹ (ν S-O).

Висновки. На основі D-ізопропіліденгалактози одержано її 6-гліцидилпохідне, яке реакцією з калій тіоціанатом перетворено у сахаридовмісний тіран. Одержані сполуки є вихідними речовинами для синтезу нових поверхнево-активних біоцидів із сахаридними фрагментами.

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., Халиуллин Ф.А., Исхакова Г.Ф. / Реакции тиранов с гетероциклами – новое направление синтеза биологически активных соединений // Третий международный конгресс молодых ученых и специалистов. Сборник статей. – Томск. – 2002. – С. 220. 4. Koßmehl G. Hydrogels based on 3-O-acryloyl-1,2;5,6-di-O-iso-propylidene-α-D(-)-glucofuranose / G Koßmehl, J Volkheimer, H Schäfer // Die Angewandte Makromolekulare Chemie. – 1995. – Vol. 228. – Issue 1. – P. 59 – 72. 5., Klein J. Synthesis and cationic polymerization of 6-O-vinyl-1,2:3,4-di-O-isopropylidene-D-galactopyranose / Joachim Klein, Klaus // Macromolecular Rapid Communications. – 1986. – Vol. 7. – Issue 10. – P. 621-625 6. F.A Khaliullin, E.E. Klen, Yu.V. Shabalina / Thiiranes in dihydrothiazoloazoles synthesis // Chemistry of nitrogen containing heterocycles: V International conference. – Kharcov (Ukraine). – 2009. – P. 75. 7. Караулова Е.Н. Синтез сульфидов, тиофенов и тиолов типа соединений, встречающихся в нефтях. – М.:Наука. – 1988. – 105 с. 8. Вуйцик Л.Б. Синтез мономерів та ініціаторів на основі моно- та полісахаридів: Дис. ... канд. хім. наук. – Львів, 2009.