

М.М. Борзенков, Л.Б. Вуйцик, З.Я. Надашкевич,
Л.В. Долинська, О.І. Гевусь, С.А. Воронов
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

СИНТЕЗ САХАРИДОВМІСНОГО МОНОМЕРА НА ОСНОВІ ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 8-БРОМОКТАНОВОЇ КИСЛОТИ

© Борзенков М.М., Вуйцик Л.Б., Надашкевич З.Я., Долинська Л.В., Гевусь О.І., Воронов С.А., 2011

Кватернізацією диметиламіноетанола етил-8-бромоктаноатом було одержано 5-карбок-си-N-(2-гідроксиетил)-N,N-диметил-1-пентанамоній бромід. Подальшим ацилюванням цієї сполуки малеїновим ангідридом синтезовано проміжний малеїнат. Реакцією останнього з гліцидилдізопропіліденгалактозою одержали цільовий мономер.

Ключові слова: сахаридовмісні мономери, етил-8-бромоктаноат, кватернізація.

Quaternization of N,N'-dimethylaminoethanol with ethyl-8-bromooctanoate followed acylation with maleic anhydride led to formation of mediate maleinate. The aimed monomer was obtained by interaction of mentioned maleinate with 6-glycidyl-diisopropylidene- α -D-galactopyranose.

Key words: saccharide monomers, ethyl-8-bromooctanoate, quaternization.

Постановка проблеми. Надання біосумісних властивостей поверхням різної природи є одним із важливих завдань під час створення матеріалів біомедичного призначення. Для цього використовують різні підходи, зокрема формування на поверхнях прищеплених шарів вуглеводів. З цією метою як модифікатори використовують гепарин [1] та інші реакційноздатні похідні оліго- та полісахаридів [2]. Як було показано останнім часом, ефективними модифікаторами поверхні виявились карболанцюгові поверхнево-активні реакційноздатні олігомери, які містять як замісники у макроланцюзі сахаридні фрагменти [3]. Такі модифікатори одержують прищепленням сахаридів до функціональних олігомерів або кополімеризацією ненасичених похідних сахаридів з традиційними мономерами [4].

На кафедрі органічної хімії Львівської політехніки створено нові типи сахаридовмісних мономерів і пероксидів – похідних глюкози і галактози. Особливістю цих сполук є те, що полімеризаційноздатний або ініціюючий фрагмент перебуває у положенні 6 сахариду, тобто є замісником неглікозидної гідроксильної групи. Тому такі похідні мають підвищену стійкість до гідролізу. Під час кополімеризації синтезованих сахаридних мономерів з іншими функціональними мономерами (ненасиченими кислотами та їхніми похідними, вінілпіроліденом, аміноалкілакрилатами тощо) одержано полімерні частинки з функціоналізованою сахарами поверхнею та поверхнево-активні сахаридовмісні олігомери. Застосування таких поверхнево-активних сахаридовмісних олігомерів як модифікаторів поверхні металевих та металоксидних частинок дозволило одержати золоті та магнітні частинки з біосумісною поверхнею [5].

З іншого боку, ефективними реагентами для одержання “*in situ*” полімерних колоїдних систем з функціонально модифікованою міжфазною поверхнею є застосування як комономерів поверхнево-активних мономерів, так званих ПАРмерів, які містять у гідрофільному або гідрофобному фрагментах молекули відповідні функції [6].

Однак асортимент таких поверхнево-активних мономерів, зокрема сахаридовмісних, є обмеженим. Зокрема не описано катіонні поверхнево-активні сахаридовмісні мономери. Тому питання синтезу нових типів таких мономерів є і надалі актуальним.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. У літературі описано методи синтезу низки типів сахаридовмісних мономерів, які містять полімеризаційноздатний фрагмент як замісник глікозидної гідроксильної групи [7]. Такі мономери одержано під час взаємодії ненасичених карбонових кислот або їхніх гідроксиалкілових естерів з сахарадами у кислому середовищі [8], а також ацилюванням відповідних амінопохідних сахаридів хлорангідридами цих кислот [9]. Крім сахаридних мономерів, у яких гідроксильні групи безпосередньо заміщені на полімеризаційноздатні функції, також описано сахаради, у яких ненасичені фрагменти віддалені від піранозного циклу за допомогою спейсерів різної довжини і природи [10–11].

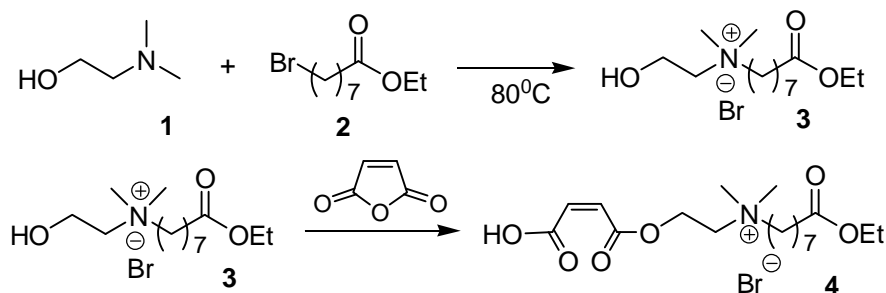
Варто також зазначити, що мономери з фрагментами четвертинних амонійних солей та цвіттер-йонними функціями є перспективними реагентами для одержання модифікаторів негативно заряджених поверхонь та певних типів носіїв лікарських препаратів. З таких мономерів відомі сполуки, одержані під час взаємодії алкілових естерів бромової кислоти і третинних ненасичених амінів [12], а також естери триалкіламонійноетанолу та α,β -ненасичених карбонових кислот [13]. Із сахаридовмісних ПАРмерів катіонного типу описано синтез похідного галактози, одержаного під час взаємодії 6-гліцидил-1,2;3,4-діізопропіліденгалактопіранози з мономалеїнатом N,N-диметиламіноетанолу [14].

Мета роботи. Одержати сахаридовмісні катіонні ПАРмери на основі 6-гліцидил-1,2;3,4-ді-О-ізопропіліден- α -D-галактопіранози та етил-8-бромоктаноату.

Обговорення результатів. Як вихідні сполуки для одержання цільового мономера було використано етил-8-бромоктаноат і 6-гліцидил-1,2;3,4-ді-О-ізопропіліден- α -D-галактопіранозу. Раніше було показано, що цей епоксисахарид є зручним реагентом для одержання різних типів похідних сахаридів. Ця сполука у м'яких умовах у присутності солей четвертинного амонію здатна регіоселективно у положення 3 гліцидильного фрагменту приєднувати карбоксилмісні сполуки. За цією реакцією були синтезовані сахаридовмісні мономери, у яких полімеризаційноздатний фрагмент і піранозний цикл розділені гліцириновим спейсером, тіосульфати, які виявились ефективними біоцидами селективної дії, ряд пероксидних сполук, зокрема нових поверхнево-активних пероксидних мономерів.

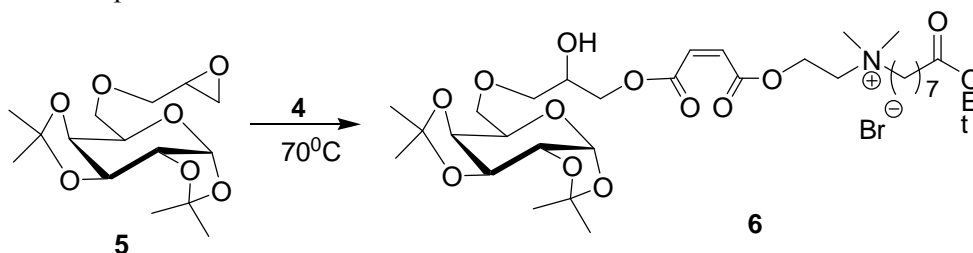
Також необхідно зазначити, що бромокрбонові кислоти та їхні похідні знайшли широке використання в органічному синтезі. Етил-8-бромоктаноат, який можна одержати послідовним обробленням η -каприлолактону HBr і етанолом, завдяки наявності атому бром у η -положенні становить прикладний інтерес для одержання різноманітних похідних каприлової кислоти.

Синтез сахаридовмісного мономера (6) проводили у декілька стадій. На першій з них під час взаємодії N,N-диметиламіноетанолу з етил-8-бромоктаноатом було одержано похідне (3). Кватернізацію проводили у 2-бутаноні при 80°C до повної витрати реагентів впродовж 15 год. Вибір розчинника був зумовлений необхідністю підтримання доволі високої температури для забезпечення прийнятної швидкості процесу. За подальшого ацилювання одержаної сполуки малеїновим ангідридом синтезовано мономалеїнат (4). Реакцію проводили при стехіометричному співвідношенні реагентів за 40 °C у дихлорометані. Як каталізатор використовували триетиламін у слідовій кількості. У цих умовах за 24 год досягалась практично кількісна конверсія реагентів.



Взаємодію епоксисахариду (5) і малеїнату (4) проводили за 70°C при еквімолярному співвідношенні реагентів. Основним напрямком реакції у цих умовах є утворення продукту приєднання до первинного атому карбону оксиранового циклу. Оскільки у малеїнаті 6 наявний четвертинний амонійний фрагмент, зазначену реакцію проводили без додавання каталізатора.

Було встановлено, що впродовж 16–18 год за цих умов відбувається практично повна конверсія вихідних реагентів.



Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного та функціонального аналізу, а також ІЧ-спектрів.

В ІЧ-спектрі сполуки (4) карбоксильна група проявляється поглинанням в діапазоні 3300–2500 cm^{-1} (валентні коливання ОН групи), при 1700 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$), 1220 cm^{-1} (складне коливання $\nu\text{C}=\text{O}$ та δOH) та 920 cm^{-1} (позаплощинні деформаційні коливання ОН). Інтенсивні смуги з максимумами при 1728 cm^{-1} та 1164 cm^{-1} відповідають валентним коливанням груп $\text{C}=\text{O}$ та $\text{C}-\text{O}$ відповідно, причому зсув у низькочастотну область ІЧ-спектра смуги $\nu\text{C}=\text{O}$ свідчить про спряження з групою $-\text{C}=\text{C}-$, яка поглинає при 1640 cm^{-1} . Деформаційні позаплощинні коливання δCH дають поглинання при 975 cm^{-1} [15]. Смуга 1412 cm^{-1} вказує на наявність фрагменту $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$ (ножичне коливання). Четвертинні амонійні солі не мають характеристичних смуг в ІЧ-спектрі [15].

В ІЧ-спектрі мономера (6) наявні смуги поглинання характерні для гліциділізопропіліденгалактози при 3450, 3304, 1380, 1360, 1256, 1212, 1168, 1072, 1004 та 896 cm^{-1} . Крім того, інтенсивними смугами виділяється поглинання естерної групи – це смуги валентних коливань $\nu\text{C}=\text{O}$ (1730 cm^{-1}) та $\nu\text{C}-\text{O}$ (1168 cm^{-1}). Зазначені коливання вказують на те, що реакція відбулась з розкриттям оксиранового циклу. Відмінною особливістю є виникнення слабких смуг у діапазоні 3100–2500 cm^{-1} та інтенсивної смуги з максимумом 1588 cm^{-1} , що може свідчити про утворення внутрішніх комплексних сполук. Наявність малеїнатного фрагменту підтверджується смугою 1640 cm^{-1} та розширенням і зміщенням частоти карбонільного поглинання до 1730 cm^{-1} .

Експериментальна частина. Вихідні реагенти та методи їх очищення

Малеїновий ангідрид використовували кваліфікації “ч. д. а.”, додатково очищений перегонкою у вакуумі. Т. топл. 52–52,6 °С, т. кип. 89 °С/1,59 кПа (Літ. т. топл. 52,8 °С, т. кип. 202 °С [16]).

N,N-диметиламіноетанол (“Merck”) додатково очищали перегонкою. Т. кип. 133 °С, d_4^{20} 0,883, n_D^{20} 1,4329. (Літ. т. кип. 133–134 °С, d_4^{20} 0,887, n_D^{20} 1,4300 [16]).

Триетиламін (“Merck”) додатково очищали перегонкою. Т. кип. 88,8 °С, d_4^{20} 0,7293, n_D^{20} 1,4007. (Літ. т. кип. 89,7 °С, d_4^{20} 0,7293, n_D^{20} 1,4009 [16]).

Етил-8-бромоктаноат використовували фірми “Aldrich”, додатково очищений перегонкою. Т. кип. 123°/3 мм.

α -D-Галактозу використовували кваліфікації “х.ч.” (Літ. т. топ. 167°С [16]).

1,2,3,4-Дізопропіліденгалактозу синтезували за методикою [17]. Характеристики сполуки відповідали літературним [5].

Епіхлогідрин використовували кваліфікації “ч.” додатково очищений перегонкою. Т. кип. 116,1°С, d_4^{20} 1,181, n_D^{20} 1,4381. (Літ. т. кип. 116°С, d_4^{20} 1,181, n_D^{20} 1,4382 [16]).

Розчинники (дихлорометан, бензол, гексан, етилацетат) використовували кваліфікації “х.ч.” після додаткового очищення [18].

Методи аналізу

Індивідуальність синтезованих сполук перевіряли методом тонкошарової хроматографії в кюветі на пластинках Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck), елюент суміш гексан: етилацетат у співвідношеннях

2:1, 1:1 та 1:2; пробіг фронту розчинника 100 мм. Хроматограми проявляли в парах йоду та зрошенням розчинами N,N-диметил-1,4-фенілендіаміну або 2,4-динітрофенілгідразину, які утворюють зафарбовані похідні відповідно з пероксидною та карбонільною групами.

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі "Specord M80" у тонкій плівці (для рідких речовин) або у вазеліновому маслі (для кристалічних речовин).

Вміст карбоксильних груп визначали титруванням 0,1 н. розчином натрій гідроксиду в спиртовому середовищі [19], вміст аміногруп – потенціометричним титруванням 0,1 н. розчином хлоридної кислоти в спиртовому середовищі [19].

Методики синтезу сполук

6-Гліцидил-1,2;3,4-ді-О-ізопропіліден- α -D-галактопіранозу (5) одержували з 5,2 г діізопропіліденгалактози (0,02 моль), 13 г (0,14 моль) епіхлоргідрину та 2,4 г (0,06 моль) натрій гідроксиду у присутності слідів триетилбензиламонійхлориду при 60–70 °С. Продукт очищали перекристалізацією з бензену та гексану. Вихід 5 г (80%). Характеристики сполуки відповідали літературним [5].

5-Карбокси-N-(2-гідроксиетил)-N,N-диметил-1-пентанамоній бромід (3). Суміш 1 г (0,011 моль) диметиламіноетанолу і 2,3 г (0,0091 моль) етил-8-бромоктаноату розчиняли у 5 мл 2-бутанону і витримували впродовж 15 годин при 80 °С. Після відгонки розчинника і надлишку диметиламіноетанолу одержували 2,9 г продукту (вихід 96 %).

Знайдено, %: С 49,81; Н 8,9; N 4,05; Br 23,65. $C_{14}H_{30}O_3NBr$. Вирахувано, %: С 49,41; Н8,82; N 4,12; Br 23,53. Т.топл. 42–43 °С.

(Z)-5-Карбокси-N-[2-(3-карбокси-2-пропенілоксіетил)]-N,N-диметил-1-пентанамоній бромід (4). До розчину 2 г (0,0058 моль) сполуки 2 і 0,58 г (0,0058 моль) малеїнового ангідриду розчиняли у 10 мл дихлорометану, додавали 0,1 мл (0,0007 моль) триетиламіну і перемішували при 40 °С впродовж 24 год. Після відгонки розчинника одержували цільовий малеїнат з кількісним виходом.

Знайдено, %: С 49,45; Н 7,2; N 3,11, Br 18,5. $C_{18}H_{32}O_6NBr$. Вирахувано, %: С 49,31; Н 7,3; N 3,2, Br 18,26. Кислотне число, мг КОН/г 128,2; вирахувано 128.

(Z)-N-{3-[6-(1,2;3,4-Діізопропіліденгалактопіранозил)оксі]-2-гідроксипропокси-4-оксо-2-бутенілоксіетил]-N,N-диметил-1-(5-карбоксипентан)амоній бромід (6). Розчин 2 г (0,0063 моль) епоксисахариду (1) і 2,76 г (0,0063 моль) малеїнату (3) у 6 мл бензену витримували при 70 °С впродовж 16 год. і відганяли розчинник. Одержували 4,55 г (95 %) цільового продукту.

Знайдено, %: С 52,78; Н 7,65; N 1,9; Br 10,92. $C_{33}H_{56}O_{13}NBr$. Вирахувано, %: С 52,52; Н 7,42; N 1.85; Br 10,61.

Висновки. Кватернізацією N,N-диметиламіноетанолу етил-8-бромоктаноатом з подальшим ацилюванням малеїновим ангідридом одержано малеїнат з четвертинним амонійним фрагментом. Взаємодією останнього з епоксисахаридом синтезовано цільовий сахаридовмісний катіонний ПАРмер.

1. Francis C.W., Kaplan K.L. Chapter 21. Principles of antithorombic therapy.// Williams hematology. – 2006. 2. Seeberger P.H., Werz D.B. Synthesis and medical applications of oligosaccharides // Glycochemistry&Glycobiology. – 2007. – Vol. 446–7139. – P. 1046. 3. Boysen M.M. Carbohydrates as synthetic tools in organic chemistry / M.M. Boysen // Chem. Eur. J. – 2007. – Vol. 13. – P. 8648. 4. Basinska T. Hydrophilic Core-Shell Microspheres. / T. Basinska // Macromol Boisc. – 2005. – P. 1145. 5. Вуйцик Л.Б. Синтез мономерів та ініціаторів на основі моно-та полісахаридів: дис. кандидата хім. наук: 02.00.03 / Вуйцик Лідія Богданівна. – Львів, 2009. – 147 с. 6. Dekker M. Surfactants and Polymers in Drug Delivery / M. Dekker // New York. – 2002. 7. Colloidal nanoparticles in biotechnology / John Wiley & Sons // Canada. – 2008. 8. Thomaidis J.S., Petersen P.M. New saccharide-derived monomers and their use in water-treatment polymers/ Specialty Monomers and polymers. – 2000. 9. Takanobu Higashiyama. Novel functions and applications of trehalose. – 2002. – Pure. Appl. Chem. – Vol. 74. – P. 1263–1269. 10. United States Patent US 5939537. Acid-functionalized saccharide monomers / W. Harry, Venkata Garigapati. – Appl. № 08/881, 995. – 1999. 11. Ya A. Cherniak. oligosaccharide-polyacrylamide conjugates of immunological interest. Synthesis and applications. – 1994. – Synthetic

Olygosaccharides. –Chapter 9. – P. 133–156. 12. Nabel A., Salah M., Ismail A. Screening the potential antimicrobial activities of some cationic uracil biocides against wide-spreading bacterial strains // Journal of surfactants and detergents. – 2010. October issue. – P. 135–148. 13. Козум А.М. Синтез і властивості поверхнево-активних пероксидів і мономерів: дис. канд. хім. наук: 02.00.03 / Козум Ананій Михайлович. – Львів, 2006. – 160 с. 14. Lidia Vuitsyk, Orest Hevus, Stanislav Voronov, Zoriana Nadashkevych. Novel saccharide containing monomers for obtaining biocompatible polymers // 5 Polysht-Ukrainian Conference “Polymers of Special Applications”, Radom (Poland), June 17–19, 2008. – P. 82. 15. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, и ЯМР-спектроскопии в органической химии. – М.: Высш. шк., 1971. 16. Свойства органических соединений: Справочник. – Л.: Химия, 1984. 17. Вуйцик Л.Б., Гевусь О.І., Лубенець В.І., Комаровська-Порохнявець О.З., С.А. Воронов. Синтез і властивості сахаридовмісних тіоестерів сульфокислот // Вісник Нац. ун-ту “Львівська політехніка”. – 2008. – № 643: Хімія, технологія речовин та їх застосування. С. 38. 18. Вайсберг А., Проскауер Е. Органические растворители. – М.: Иностранная литература, 1958. 19. Сиггва С., Ханна Дж. Г. Количественный органический анализ по функциональным группам. – М.: Химия, 1984.

УДК 547.525-39

Н.І. Кінаш, О.М. Іжик, Т.М. Гладун
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

СИНТЕЗ НОВИХ ПЕРОКСИДНИХ ПОХІДНИХ БЕНЗИЛУ

© Кінаш Н.І., Іжик О.М., Гладун Т.М., 2011

Розроблено методи одержання нових пероксидних похідних бензилу. Досліджено їхні властивості та підтверджено будову.

Ключові слова: бензил, методики, перокси похідні, властивості, будова.

The methodic of obtaining novel peroxidecontaning derivatives of benzyl was proposed. Their properties were investigated and their structure was confirmed.

Key words: benzyl, methodic, peroxidecontaning, properties, structure.

Постановка проблеми. Властивості багатьох полімерних матеріалів істотно залежать від властивостей ініціаторів, що використовуються для їх одержання. Тому в останні роки проводяться інтенсивні дослідження з метою одержання нових типів ініціаторів вільнорадикальних реакцій, зокрема, ініціаторів, здатних працювати за пониженої температури. Серед таких сполук особливий інтерес становлять фотоініціатори, які містять у молекулі пероксидні групи. Поєднання у одній молекулі фотосенсибілізуючого та енерголабільного фрагментів дає змогу істотно підвищити квантовий вихід фотолізу. Перевагою таких сполук також є їхня здатність ініціювати вільнорадикальні процеси як під час УФ-опромінення, так і термічно. Крім того, такі сполуки здатні певний час ініціювати процес полімеризації і після припинення УФ опромінення системи.

Відомо, що одним із найефективніших типів фотоініціаторів є кеталі бензилу. Тому пероксидні похідні бензилу можуть виявитись ефективними біфункціональними ініціаторами вільнорадикальних реакцій.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Пероксиди здатні генерувати вільні радикали унаслідок розриву зв'язку O–O та ініціювати вільнорадикальні процеси як термічно, так і під час УФ-опромінення. Різні аспекти використання пероксидів як фотоініціаторів полімеризації вінільних мономерів описано у огляді Остера та Янга [1]. З наведених даних випливає, що додаткове введення у систему фотосенсибілізаторів хоч і дає змогу змістити фотоліз пероксидів у близьку ультрафіолетову область, однак такі процеси характеризуються низьким квантовим виходом. Тому