

С.В. Василюк, Г.М. Хоміцька, Г.Б. Шиян, Н.Я. Монька, Д.Б. Баранович, В.І. Лубенець  
 Національний університет "Львівська політехніка",  
 кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

## СИНТЕЗ КАРБОКСИАЛКІЛОВИХ ЕСТЕРІВ 2,3-ДІОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОХІНОКСАЛІН-6-ТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ

© Василюк С.В., Хоміцька Г. М., Шиян Г. Б., Монька Н.Я., Баранович Д.Б., Лубенець В.І., 2012

Досліджено алкілювання натрієвої та калієвої солей 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфоїкислоти циклічними естерами карбонових кислот та одержано нові карбоксиалкілові тіосульфоестери.

**Ключові слова:** солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфоїкислоти, алкілювання, циклічні естери, тіосульфоестер.

The alkylation of sodium and potassium salts of 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-6-thiosulfonic acid with cyclic esters of carboxylic acids have been investigated and carboxyalkyl esters of 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-6-thiosulfonic acid have been obtained.

**Keywords:** salts of 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-6-thiosulfonic acid, alkylation, cyclic esters, thiosulfoester.

### Постановка проблеми, аналіз останніх досліджень і публікацій

S-Естери тіосульфоїкислот – сполуки з широким спектром і високим індексом біологічної активності, зокрема антимікробної [1], проте іноді практичному застосуванню цих речовин перешкоджає їх низька гідрофільність. Наявність фармакофорних груп у тільному фрагменті S-естерів тіосульфоїкислот значно впливає на їх реакційну здатність, фізико-хімічні властивості, а також спектр біологічної дії, що дає можливість розширити межі застосування цих сполук [2]. Перспективним є введення в алкільний фрагмент тіосульфоестерів карбоксильної групи, оскільки це може надати цим органічним сполукам гідрофільності та властивостей поверхнево активних речовин.

Об'єктами наших досліджень є алкілові естери 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфоїкислоти, оскільки вони в своїй структурі поєднують два так звані «привілейовані фрагменти»: хіноксаліновий і тіосульфонатний, що, своєю чергою, може стати позитивним чинником розширення меж застосування як тіосульфоестерів, так і цікавих з погляду створення нових лікарських субстанцій, нітрогеновмісних гетероциклічних систем. Крім того, доцільність вибору цих об'єктів підтверджено прогнозуванням біологічної активності алкілових естерів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфоїкислоти з використанням комп'ютерної програми PASS. Результати прогнозу вказують на перспективність вищезгаданих сполук як антиартритних і знеболювальних субстанцій [3].

У попередніх наших роботах було описано деякі шляхи синтезу карбоксиметилового S-естеру 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфоїкислоти. Зокрема, згаданий тіосульфоестер можна одержати взаємодією солей 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфоїкислоти з натрієвою сіллю бромцтової кислоти або взаємодією солей 2,3-гідроксихіноксалін-6-тіосульфоїкислоти з бромцтовою кислотою [3]. Крім того, нами описана можливість синтезу карбоксиметилового S-естеру 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфоїкислоти з використанням хлорацетонітрилу [4].

У продовженні наших досліджень перспективним є розширення ряду карбоксиалкілових S-естерів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти, а також можливість використання для синтезу цільових тіосульфоестерів нових реагентів.

**Мета роботи** – дослідження реакції алкілування солей лужних металів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти циклічними естерами карбонових кислот та синтез нових карбоксиалкілових тіосульфоестерів.

### Експериментальна частина

ІЧ спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M 80” (запресовка в таблетках з KBr); спектри  $^1\text{H}$  ЯМР записано на спектрометрі “Varian VXR-300”, (хімічні зсуви  $^1\text{H}$  виражені в  $\delta$  – шкалі відносно тетраметилсилану, розчинник DMSO- $\text{D}_6$ , а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням); чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТШХ і елементним аналізом, виконаним на стандартній апаратурі для мікроаналізу.

**Натрієва сіль карбоксиетилового S-естеру 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (4a).** До розчину 15 г (0,05 моль) натрієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (**1a**) у водному ацетоні (1:2) при температурі 0-10°C додавали 3,1мл (0,05 моль)  $\beta$ -пропіолактону (**2**). Реакційну масу витримували 24 год та фільтрували. З фільтрату розчинник видаляли у вакуумі. Осад, що випав, фільтрували і кристалізували з етанолу. Вихід 15,6 г (89%).

Аналогічно із 14,8г (0,05 моль) калієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (**1b**) і 3,1мл (0,05 моль)  $\beta$ -пропіолактону (**2**) отримано калієву сіль карбоксиетилового S-естеру 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (**4b**). Вихід продукту 16,2 г (88 %).

**Натрієва сіль карбоксиметилового S-естеру 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (4a).** До розчину 13 г (0,046 моль) тіосульфонату натрію (**1a**) в 50 мл ацетону та 15 мл при кімнатній температурі додавали 7,47 г (0,046 моль) натрієвої солі бромпропанової кислоти. Витримували 1 добу. Осад, який випав, фільтрували, кристалізували з етанолу. Вихід 14,43 г (92 %).

**Натрієва сіль карбоксипропілового S-естеру 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (5a).** До розчину 15 г (0,05 моль) натрієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (**1a**) в 45 мл води додавали 3,8мл (0,05 моль)  $\gamma$ -бутиролактону (**3**). Реакційну масу витримували при температурі 180–200°C 20 год та фільтрували. З фільтрату розчинник видаляли у вакуумі. Осад, що випав, фільтрували і кристалізували з етанолу. Вихід 13,1 г (72 %).

Аналогічно із 14,8г (0,05 моль) калієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (**1b**) і 3,8мл (0,05 моль)  $\gamma$ -бутиролактону (**3**) отримано калієву сіль карбоксипропілового S-естеру 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (**5b**). Вихід продукту 14,1 г (74 %).

**Загальна методика синтезу карбоксиалкілових S-естерів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (6, 7).** Солі лужних металів карбоксиалкілових тіосульфоестерів розчиняли в мінімальній кількості води при кімнатній температурі, підкисляли розчином HCl. Осад, який випав, фільтрували.

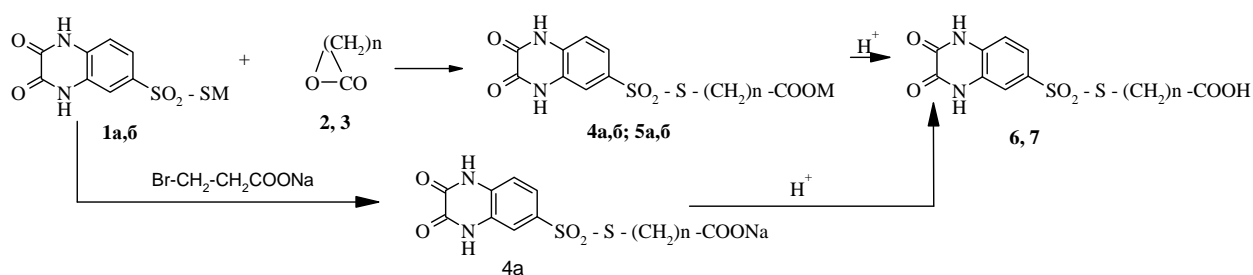
### Обговорення результатів

З метою синтезу функціоналізованих тіосульфоестерів нами досліджувалась взаємодія тіосульфокислот та їх солей з циклічними естерами, зокрема,  $\beta$ -пропіолактоном та  $\gamma$ -бутиролактоном.

Вказані вище лактони, залежно від умов проведення реакції, є як ацилюючими, так і алкілюючими реагентами. Наприклад, за взаємодії пропіолактону з диметиламіном залежно від порядку змішування реагентів під час реакцій в етері при 0°C можна отримати диметиламід  $\beta$ -гідроксипропанової кислоти з 95 % виходом або N,N-диметил- $\beta$ -аланін з 84% виходом [5].  $\beta$ -Пропіолактон проявляє сильну алкілюючу здатність,  $\gamma$ -бутиролактон є менш активним.

Нами вперше досліджено алкілювання тіосульфатної групи циклічними естерами. Взаємодію солей тіосульфокислот з β-пропіолактоном проводили в ацетонводному середовищі при низькій температурі 0-10°C впродовж однієї доби. Одержані солі лужних металів (**4a,б**) підкисляли хлоридною кислотою. Сполука **4a** з виходом 45% була синтезована зустрічним синтезом, а саме алкілюванням солей **1a,б** натрієвої соллю β-бромоцтової кислоти, в ацетонводному середовищі при кімнатній температурі впродовж однієї доби. Карбоксиетилловий тіосульфоестер 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксалин-6-тіосульфокислоти (**6**) одержано з виходом 70 %.

Отже, ефективнішим алкілюючим агентом солей тіосульфокислот є β-пропіолактон, ніж натрієва сіль β-бромоцтової кислоти.



M = Na (a), K (б)

n = 2 ( 2;4a,б; 6), 3 (3; 5a,б; 7)

Взаємодію γ-бутиролактону з водними розчинами солей тіосульфокислот проводили в запаяних ампулах при нагріванні до 180–200°C протягом 20 год. Утворені кристали солей карбоксипропілового естеру тіосульфокислоти (**5a,б**) переводили в кислоту (**7**), як у попередньому експерименті.

Сполуки ( **4a,б**, **5a,б**, **6**, **7**) отримані нами вперше, їх індивідуальність підтверджена даними ТШХ, будова – елементним аналізом (табл. 1) та методами ІЧ, <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопії (табл. 2).

Таблиця 1

Характеристики сполук (**4a,б**, **5a,б**, **6**, **7**)

№ спол.	Вихід, %	Т.топл., °C розч. для кристал.	Знайдено, %		Брутто-формула
			Обчислено, % N	S	
1	2	3	4	5	6
<b>4a</b>	89	> 300 етанол	<u>7,68</u> 7,95	<u>17,98</u> 18,20	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> Na
<b>4б</b>	88	> 300 етанол	<u>7,35</u> 7,60	<u>17,09</u> 17,41	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> K
<b>5a</b>	72	> 300 етанол	7,46 7,65	17,22 17,50	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> Na
<b>5a</b>	74	> 300 етанол	<u>7,08</u> 7,32	<u>16,51</u> 16,77	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> K
<b>6</b>	70	231-232	8,20 8,48	19,17 19,41	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>
<b>7</b>	67	212-213	7,95 8,13	18,39 18,62	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>

Дані ІЧ та  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії сполук (6,7)

№ спол	ІЧ спектр, частота поглинання $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	$^1\text{H}$ ЯМР спектр, хімічний зсув $\delta$ , м.д.
1	2	3
6	1124 <sub>гс</sub> , 1316 <sub>гас</sub> ( $\text{SO}_2$ ); 1576, 1598, 1606 (Ar); 1688, 1700, 1708 (CO); 1628, 3112 (NH)	2,2 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=7,2\text{Гц}$ ), 2,9 т (2H, S- $\text{CH}_2$ , $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,56-7,84 м (3H, Ar), 10,08 м (1H, OH), 11,97 с (1H, NHCO), 12,1 с (1H, NHCO)
7	1128 <sub>гс</sub> , 1312 <sub>гас</sub> ( $\text{SO}_2$ ); 1580, 1592, 1600 (Ar); 1690, 1708, 1712 (CO); 1640, 3122-3128 (NH)	1,9-2,4 м (4H, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,86 м (2H, S- $\text{CH}_2$ ), 7,4-7,96 м (3H, Ar), 10,12 м (1H, OH), 11,84 с (1H, NHCO), 11,96 с (1H, NHCO)

## Висновки

1. Вперше запропоновано як ефективні алкілюючі реагенти циклічні естери карбонових кислот для алкілювання солей тіосульфо кислот з отриманням карбоксиалкілових тіосульфоестерів.

2. Розроблені препаративні методики алкілювання натрієвої та калієвої солей 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксалин-6-тіосульфо кислоти  $\beta$ -пропіолактоном та  $\gamma$ -бутиролактоном.

1. Болдырев Б.Г., Билозор Т.К., Влязло Р.И., Кожарский А.И., Лубенец В.И., Лужецкая О.В., Спас Л.Е., Солонин В.Н. // Биоповреждения в промышленности. – Горький: ГГУ. – 1983. – С. 44–52.  
2. Пат. UA 63325 А. Україна. МПК 7 А01N29/08. 31/14. 33.00. / Новіков В.П., Лубенець В.І., Баранович Д.Б. – № 2003042917; Заявл. 03.04.2003; Опубл. 15.01.2004. – Бюл. № 1. 3. Лубенець В.І., Василюк С.В., Гой О.В., Бут С.О., Чернега О.М., Новіков В.П. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2007. – Т. 5., Вип. 3(19). – С. 56–63. 4. Василюк С.В., Хоміцька Г.М., Шиян Г.Б., Лубенець В.І. // Вісник Нац. ун-ту “Львівська політехніка” “Хімія, технологія речовин та їх застосування”. – 2009. – № 644. – С. 91–96. 5. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии: Пер. с англ. – М.: Химия, 1968. – 944 с.