

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

СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ 6-ГІДРОКСИГЕКСАНОВОЇ КИСЛОТИ

© Борзенков М.М., Долинська Л.В., Надашкевич З.Я., Гевусь О.І., 2010

За взаємодії ϵ -капролактону з малеїноюю і метакриловою кислотами синтезовано нові похідні 6-гідроксигексанової кислоти за гідроксильною групою, а з трет-бутилгідропероксидом – *трет*-бутилперокси-6-гідроксигексаноат. Реакцією циклогексанону з гідрогенпероксидом у присутності NaOH одержано 6-гідропероксигексанову кислоту.

Ключові слова – ϵ -капролактон, 6-гідроксигексанова кислота, похідні 6-гідроксигексанової кислоти.

Novel functional derivatives of 6-hydroxyhexanoic acid have been obtained. Major features of obtained products have been investigated and the ways of further transformations have been proposed.

Keywords – ϵ -caprolactone, 6-hydroxyhexanoic acid, derivatives of 6-hydroxyhexanoic acid .

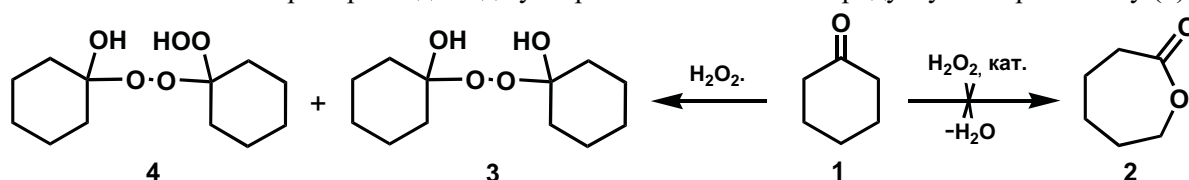
Вступ. В останні роки проводяться інтенсивні дослідження у галузі синтезу функціональних модифікаторів міжфазної поверхні колоїдних систем. Особливо цінними є модифікатори, у яких функціональні групи певної природи віддалені від якірних функцій за допомогою спейсерів різної довжини і природи. Такі модифіковані матеріали з віддаленими від поверхні функціями мають істотні переваги перед традиційними матеріалами під час використання як специфічних сорбентів під час створення імунодіагностикумів, матеріалів для транспортування лікарських субстанцій через клітинні мембрани, зв'язування біополімерів тощо. Як спейсери переважно використовують різноманітні біфункціональні сполуки з заданою природою ланцюга і необхідною віддалю між функціями – поліетиленгліколі певної молекулярної маси, вищі дикарбонові кислоти тощо. Основними завданнями, які доводиться виконувати під час використання таких біфункціональних реагентів, є типові проблеми проведення реакцій із біфункціональними сполуками – селективне проведення перетворень за однією з функцій із збереженням іншої. 6-гідроксигексанова кислота завдяки наявності гідроксильної і карбоксильної груп, які розділені вуглецевим ланцюгом, є привабливим субстратом для синтезу на її основі нових типів мономерів і ініціаторів [1]. Також з цього погляду викликає інтерес ϵ -капролактон – внутрішній естер 6-гідроксигексанової кислоти. Відомо, що напрямки розмикання лактонного циклу залежать від умов проведення перетворення і призводять до утворення ω -заміщених карбонових кислот або їхніх естерів. Це робить лактони цінними реагентами для введення гідрофобних спейсерів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. ω -Гідроксикарбонові кислоти завдяки наявності функцій різної природи є важливими реагентами для одержання біологічно-активних сполук, поверхнево-активних речовин та біодеградабельних і біосумісних полімерних матеріалів [1]. Для синтезу різноманітних похідних цих кислот як вихідну сполуку широко застосовують відповідні

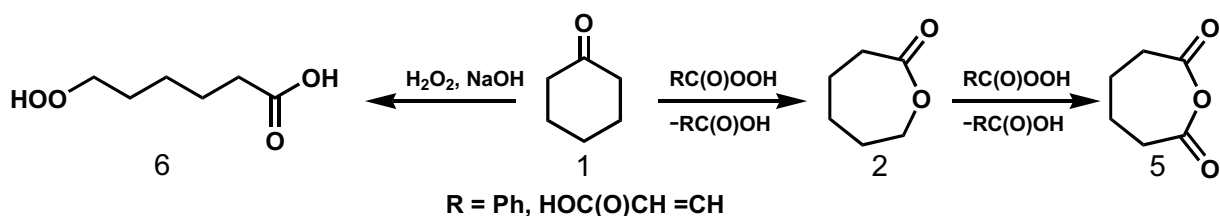
лактони. Останні здатні вступати у взаємодію з нуклеофільними реагентами з розкриванням лактонного циклу. Для нижчих лактонів напрямок приєднання нуклеофілу за розкриття лактонного циклу до атома С₁ карбонільної групи або до С_ω біля окси-групи визначається умовами проведення процесу [2]. Тому, залежно від типу каталізатора, який використовують для проведення реакції, можна одержувати похідні за карбоксильної або гідроксильної груп субстрату. Так, β-пропіолактон за взаємодії із спиртами у присутності галогеноводневих кислот утворює алкоксикислоти, а в умовах лужного каталізу – естери гідроксикарбонових кислот [3]. У цей самий час основними продуктами розмикання циклу у γ-бутиролактоні, незалежно від типу використаного каталізатора, є похідні за карбоксильною групою [3]. В останній час значна увага приділяється одержанню функціональних ініціаторів і мономерів, зокрема карбоксилвмісних пероксидів і карбоксилвмісних мономерів, у яких функціональні групи розділені спейсером певної довжини і природи. Такі сполуки є потрібними для одержання модифікованих полімерних матеріалів на основі сполук природного походження. Для одержання таких похідних, на наш погляд, є перспективним використання для введення ω-карбокси- або ω-гідроксиалкільних замісників лактонів вищих гідроксикислот, зокрема ε-капронової і η-каприлової. Відомо, що β-пропіолактон за взаємодії із трет-бутилгідропероксидом у присутності BF₃ утворює пероксиестери пропанової кислоти [4]. Тому реакція вищих лактонів із гідрогенпероксидом, гідропероксидами та функціональними пероксидами могла б стати перспективним методом одержання нових типів функціональних пероксидних похідних. Варто зазначити, що у літературі даних про напрямки розмикання циклу у таких вищих лактонах за взаємодії із гідропероксидами і гідрогенпероксидом не знайдено.

Мета роботи – синтезувати функціональні похідні 6-гідроксигексанової кислоти за взаємодії ε-капролактону з малеїною, метакриловою кислотами та трет-бутилгідропероксидом.

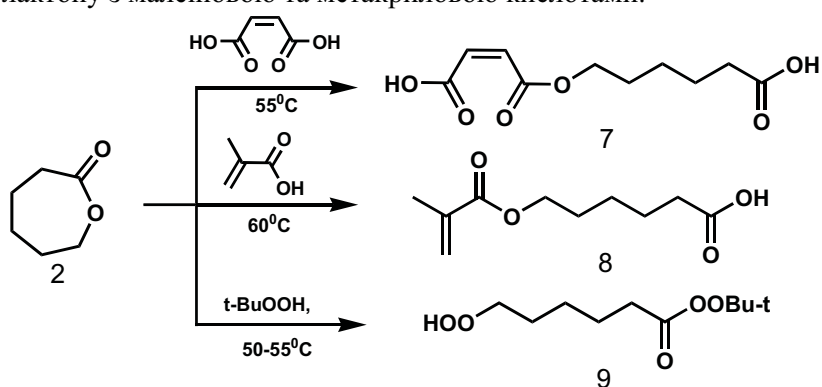
Обговорення результатів. Як вихідну речовину для синтезу функціональних похідних 6-гідроксигексанової кислоти використовували ε-капролактон. В останні роки з'явилися публікації [5–7], у яких стверджувалось, що взаємодія циклогексанону з 30 %-м H₂O₂ у присутності різноманітних каталізаторів призводить до утворення як основного продукту ε-капролактону (2):



Однак, під час відтворення цих методик нам не вдалось одержати цільовий лактон (2). На першій стадії, як і слід було очікувати [4], як основний продукт реакції утворювався 1,1'-дигідрокси-біс(циклоалкіл)пероксид (3). За подальшого підвищення температури реакції до 90 °С згідно з методикою [8] проходив спонтанний розклад цього пероксиду. Однак серед складної суміші продуктів, що при цьому утворились, загальний вміст ε-капролактону (2) і відповідної гідроксикислоти всупереч літературним даним не перевищував 12 %. Аналогічний результат також одержаний за витримування суміші циклогексанону з гідроген пероксидом за температури 70 °С впродовж 6 год у присутності як каталізатора силікагелю з нанесеним на поверхню алюміній хлоридом. Основним продуктом реакції і у цьому випадку виявилась суміш дигідроксипероксиду (3) і гідроксигідропероксиду циклогексанону (4). Натомість, взаємодія циклогексанону з 30 % гідроген пероксидом і водним розчином натрій гідроксиду (мольне співвідношення реагентів 1 : 4 : 4 відповідно) призвела до утворення динатрієвої солі 6-гідропероксигексанової кислоти (6), яка виділяється як індивідуальний продукт за подальшого підкислення реакційної суміші. Тому для одержання ε-капролактону була використана реакція Байєра-Віллігера – окиснення циклогексанону пероксибензойною або монопероксималеїною кислотами. Зазначені кислоти були вибрані через відносну легкість їхнього одержання і подальшого розділення реакційної суміші.



Варто зазначити, що у випадку окиснення циклогексанону монопероксималеїною кислотою основною побічною реакцією є подальше приєднання малеїнової кислоти до цільового лактону. Крім того, також відбувається часткове переокиснення лактону до циклічного ангідриду (5), який за подальшої обробки реакційної суміші перетворюється у відповідну дикарбонову кислоту. Усі ці процеси істотно зменшували вихід цільового лактону. Побічний продукт (7), що утворюється під час синтезу лактону внаслідок моноприєднання лактону до малеїнової кислоти завдяки наявності полімеризаційноздатного подвійного карбон-кабонового зв'язку, може мати самостійний інтерес як функціональний мономер. Тому це було підставою для подальшого дослідження безпосередньої взаємодії ϵ -капролактону з малеїною та метакриловою кислотами.



Взаємодію капролактону з малеїною кислотою проводили за температури 55 °С (мольне співвідношення реагентів 1:3 відповідно). Вказаний надлишок малеїнової кислоти використовували для зменшення утворення продукту диприєднання і полімеризації капролактону. Реакцію капролактону з метакриловою кислотою з проводили аналогічно за температури 55 °С (мольне співвідношення реагентів 1:3). Однак, крім утворення продукту моноприєднання, спостерігалось утворення ди-, тримерів цільової сполуки.

Для одержання функціональних пероксидів – похідних 6-гідроксикапронової кислоти досліджено взаємодію капролактону з *трет*-бутилгідропероксидом. Реакцію проводили за температури 50–55 °С у присутності слідової кількості $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$ як каталізатора і мольного співвідношення реагентів як 1:3. Крім утворення цільового перестеру, відбувалось незначне приєднання *трет*-бутилперокси групи за гідроксильною групою.

Будову синтезованих сполук підтверджено функціональним та елементним аналізом, а також даними ІЧ-спектрів. Метиленові групи в усіх синтезованих сполуках проявляються у вигляді смуг поглинання валентних коливань (νCH_2) в області 2944–2920 та 2872–2864 cm^{-1} ($\nu_{\text{as}}\text{CH}_2$ та $\nu_{\text{s}}\text{CH}_2$ відповідно) та деформаційних (δCH_2) коливань при 1470–1460 та 736–728 cm^{-1} . Смуга з максимумом при 1412 cm^{-1} вказує на суміжність груп CH_2 і $\text{C}=\text{O}$.

В ІЧ-спектрі сполуки (6) гідропероксидна група проявляється у вигляді смуг поглинання при 3450 і 3286 cm^{-1} . Ці смуги відповідають коливанням вільної та зв'язаної міжмолекулярним водневим зв'язком з карбоксильною групою групи OON . Разом зі зміщенням частоти для цієї смуги поглинання спостерігається сильне зростання інтегральної інтенсивності та її розширення. Водночас частота поглинання валентних коливань групи $\text{C}=\text{O}$ не змінюється стосовно поглинання CH_2 груп. Це вказує на те, що остання не бере участі в утворенні міжмолекулярного водневого зв'язку. Зміщення у височастотну область з 1180 до 1232 cm^{-1} смуги деформаційних коливань OH у карбоксильній групі підтверджує участь цих груп у міжмолекулярній взаємодії.

У ІЧ-спектрі сполуки (7) спостерігаються смуги поглинання зв'язку C=C фрагмент малеїнової кислоти при 3006 cm^{-1} – νCH алкенів, 1640 cm^{-1} – $\nu\text{C}=\text{C}$, 1422 cm^{-1} – δCH площинні і 676 cm^{-1} – δCH позаплощинні. Розширена смуга поглинання в області $3200\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$ вказує на наявність карбоксильної групи фрагмента малеїнової кислоти.

У ІЧ-спектрі речовини (8) виявлені смуги поглинання таких груп: карбоксильної – при $3300\text{--}2550\text{ cm}^{-1}$ (νOH), 1710 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$), 1300 cm^{-1} , естерної – при 1724 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$), 1192 cm^{-1} ($\nu\text{C}-\text{O}$), причому інтенсивність смуги $\nu\text{C}=\text{O}$ дуже збільшена, а частота поглинання зменшена внаслідок супряження з подвійним зв'язком C=C. Для групи $\text{CH}_2=\text{CR}_1\text{R}_2$ характерна смуга поглинання при 880 cm^{-1} .

У ІЧ-спектрі сполуки (9) присутні смуги поглинання при 1250 і 1192 cm^{-1} , що характерно для скелетних коливань групи $\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Смуги поглинання з максимумом 1776 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$) є характерними для пероксиестерів. Наявність смуг поглинання при 1736 , 1192 , 1160 та 1076 cm^{-1} підтверджує присутність C=O та C-O груп. Присутність пероксидної групи підтверджується смугою коливань трет-бутоксигрупи з максимумом при 852 cm^{-1} . Слабка смуга при 870 cm^{-1} у вигляді плеча може бути віднесена до O-O зв'язку.

Наявність у сполуках 7 і 8 подвійного карбон-карбонового зв'язку та карбоксильної групи роблять їх перспективними проміжними сполуками для одержання нових типів мономерів. Пероксидовмісні похідні є цікавими напівпродуктами для синтезу поверхнево-активних ініціаторів.

Експериментальна частина. *Вихідні реагенти та методи їх очищення.* Використовували циклогексанон кваліфікації “х.ч.”, додатково очищений перегонкою. Малеїновий ангідрид, бензоїлхлорид, метакрилову кислоту додатково очищали перегонкою безпосередньо перед використанням. Сульфатну кислоту, натрій гідроксид, оцтову кислоту, хлоридну кислоту, малеїнову кислоту, гідроген пероксид використовували кваліфікації “х.ч.”. Розчинники (дихлорометан, 2-пропанол, гексан, етилацетат) використовували кваліфікації “х.ч.” після додаткового очищення [9]. Характеристики вихідних речовин відповідали літературним [10].

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 у 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 активного кисню в пероксидних сполуках визначали йодометрично в розчині оцтової кислоти [11]. *Кислотне число* визначали титруванням 0,1 N розчином NaOH за методикою [12].

Методики синтезу

Пероксибензойна кислота (розчин в дихлорометані). До суміші 40 мл 2-пропанолу, 0,1 г сульфату магнію, 13 г (0,125 моль) 32,5 % гідроген пероксиду під час перемішування за температури $10\text{--}15\text{ }^\circ\text{C}$ послідовно додавали 12,7 мл (0,14 моль) 30 %-го NaOH та 6,7 мл (0,05725 моль) бензоїлхлориду в 30 мл дихлорометану, суміш перемішували 15 хв і нейтралізували 20 %-м розчином сульфатної кислоти. Водно-спиртову фазу екстрагували тричі порціями по 15 мл. Об'єднані органічні фази промивали водою і сушили над сульфатом магнію. Отримували 5,5 % розчин перокси кислоти у дихлорометані (вихід 95 %), який використовували безпосередньо для окиснення [13].

Монопероксималеїнова кислота (розчин в дихлорометані). До 2 г (0,05 моль) 88 % гідроген пероксиду у 20 мл дихлорометану під час перемішування і температури $0\text{--}2\text{ }^\circ\text{C}$ додавали 5,88 г (0,06 моль) подрібненого малеїнового ангідриду. Реакційну суміш витримували 2 год при перемішуванні, отримували 19 % р-н монопероксималеїнової кислоти у дихлорометані (вихід 90 %), який використовували безпосередньо для окиснення [14].

ε-Капролактон (2). До розчину 10 г (0,07 моль) пероксибензойної кислоти у 150 мл хлороформу під час перемішування за температури 20 °С додавали 8,9 г (0,091 моль) циклогексанону. Після перемішування впродовж 6 год за температури 35–40 °С реакційну суміш промивали 7 %-м водним розчином натрій карбонату і водою до нейтрального середовища, сушили над натрій сульфатом. Відганяли розчинник і надлишок циклогексанону. Продукт переганяли у вакуумі. Вихід продукту становив 75–80 %.

6-Гідропероксигексанова кислота (6). До суміші 1 г (0,0098 моль) циклогексанону і розчину 1,6 г (0,04 моль) NaOH у 3,5 мл води під час перемішування додавали по краплях 4 г (0,04 моль) 33 % гідроген пероксиду. Реакційну суміш витримували при перемішуванні 24 год за кімнатної температури, додавали 15 мл води і 12 N розчин хлоридної кислоти до pH 2. Розчин екстрагували етилацетатом (3x15 мл), об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію і відганяли розчинник. Отримано 1,29 г продукту (вихід 98 %). Визначено кислотне число 380,1. Теоретичне кислотне число 379. Визначено вміст активного кисню 10,6. Теоретичний вміст активного кисню 10,8. n_D^{20} 1,4581. Знайдено, %: C 49,1; H 8,42. C₆H₁₂O₄. Вирахувано, %: C 48,64; H 8,1.

(2Z)-4-(5-карбоксіпентилокси)-4-оксо-2-бутенова кислота (7). До 1,5 г (0,013 моль) *ε*-капролактону у 6 мл циклогексанону додавали 4,5 г (0,039 моль) малеїнової кислоти. Реакційну масу витримували 10 год за температури 55 °С, додавали 3 мл дихлорометану, відфільтровували малеїнову кислоту, відганяли циклогексанон, продукт очищали додатковою перекристалізацією з етанолу. Отримували 1,9 г продукту (вихід 52 %). Визначено кислотне число 485. Теоретичне кислотне число 487,8. Знайдено, %: C 51,67; H 6,3. C₁₀H₁₄O₆. Вирахувано, %: C 52,17; H 6,08.

6-Метакроїлоксигексанова кислота (8). Суміш 1 г (0,0098 моль) *ε*-капролактону, 2,24 г (0,0261 моль) метакрилової кислоти і 0,001 г гідрохінону витримували впродовж 15 год за температури 55 °С в атмосфері аргону, відганяли у вакуумі надлишок метакрилової кислоти. Отримано 1 г продукту у вигляді білих кристалів (вихід 58 %). Визначено кислотне число 276. Теоретичне кислотне число 280. Знайдено, %: C 59,48; H 8,24. C₁₀H₁₆O₄. Вирахувано, %: C 60,0; H 8,0.

трет-Бутилперокси-6-гідроксигексаноат (9). До суміші 1,12 г (0,0098 моль) *ε*-капролактону і 3 г (0,029 моль) 87 % трет-бутилгідропероксиду під час перемішування додавали краплю BF₃·(C₂H₅O)₂. Суміш перемішували впродовж 12 год за температури 50–55 °С, відганяли у вакуумі надлишок трет-бутилгідропероксиду. Залишок хроматографували на колонці із силікагелем (елюент гексан: етилацетат, 1:2). Отримували 1,3 г речовини (вихід 65 %). Визначено вміст активного кисню 7,2. Теоретичний вміст активного кисню 7,8. n_D^{20} 1,4552. Знайдено, %: C 58,59; H 9,4. C₁₀H₂₀O₄. Вирахувано, %: C 58,82; H 9,8.

Висновки. Синтезовано нові функціональні похідні 6-гідроксигексанової кислоти за гідроксильною групою за взаємодії *ε*-капролактону з малеїною та метакриловою кислотами та карбоксильною групами на основі взаємодії *ε*-капролактону з трет-бутилгідропероксидом. Одержано 6-гідропероксигексанову кислоту за реакцією взаємодії циклогексанону з гідрогенпероксидом у присутності NaOH. Досліджено основні характеристики отриманих сполук, описано ІЧ-спектри та запропоновано шляхи подальших хімічних перетворень.

1. Morrison R.T., Boyd R. N. *Organic Chemistry*. — 6th Ed. — 1992. 2. Wade L.G., O'Donnell M.J. *Annual reports in organic synthesis*. — 1970. — N.Y.—P. 100–147. 3. Бюлер К., Пирсон Д. *Органические синтезы. Часть вторая* // Пер. с англ.— М.: Химия. — 1973. — С 297–298. 4. Хавкинс Дж. Э. *Органические перекиси* // Пер. с англ. — М.: Химия — 1964. — С. 360–361. 5. Chunxia Chen, Jinsong Peng, Lili Wang. *The catalytic Baeyer–Villiger oxidation of cyclohexanone to ε-caprolactone over stibium-containing hydrotalcite*. — 2009. — *Catalysis Letters*.— V.131. — P.618–623. 6. Rafael Augusto Steffen, Rinaldi R., Teixeira S. *Alumina-catalyzed Baeyer–Villiger oxidation of cyclohexanone with hydrogen peroxide*. — 2008. — *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. — V.287. — P.41–44. 7. Lambert A., Grahham C., Macquarrie D., J. *The catalytic oxidation of cyclohexanone to caprolactone using hexagonal mesoporous silica supported SbF₃*. — 2000. — *New J. Chem*. — V.24. — P. 482–488. 8.

Nomen R., Pieper F. Production of macrocyclic lactones through oxidation of cyclohexanone. — 2004. — *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. — V.72. — P. 991–1003. 9. *Органикум*, 1992. — Т. 2 / Пер с нем. — М.: Химия.— С. 363–365. 10. *Свойства органических соединений: Справочник*. — Л.: Химия. — 1984. 11. *Suggia C., Ханна Дж. Г. Количественный органический анализ по функциональным группам // Пер. с англ.*— М.: Химия.— 1984.— С. 132–250. 12. *Silbert L., S., Swern D. Peroxybenzoic Acid*. — 1973. — *Org. Synth.* — V. 5.— P. 904–908. 13. *White R. W., Emmas W. D. The chemistry of permaleic acid*— 1962. — *Tetrahedron*. —V.17. — P. 31–34.

УДК 547.525-39

Н.І. Кінаш, В.Б. Вострес, З.Я. Надашкевич, О.М. Іжик, О.І. Гевусь
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ БРОМОЗАМІЩЕНИХ ПЕРОКСИДІВ

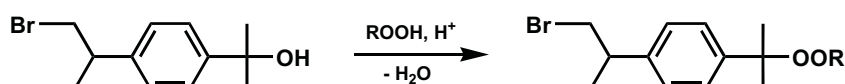
© Кінаш Н.І., Вострес В.Б., Надашкевич З.Я., Іжик О.М., Гевусь О.І., 2010

Синтезовано нові реакційноздатні бромовмісні пероксиди – похідні ω -трет-бутилпероксиалкілзаміщених бензилгалогенідів. Досліджено їхні властивості та підтверджено будову.

New reactive brominated peroxides – derivatives from ω -tert-butylperoxyalkyl benzyl halohenide were synthesised. Their properties were investigated and was structure confirmed.

Постановка проблеми. Сьогодні надзвичайно актуальним завданням є одержання реакційноздатних модифікаторів поверхні, зокрема пероксидовмісних. Для введення пероксидних груп в органічні сполуки, а також безпосередньо на поверхню використовують функціональні пероксиди. Однак існує мало функціональних пероксидів, які можна було б використовувати як реагенти для прищеплення пероксидних груп. Відомо, що бензилгалогеніди є ефективними алкілюючими агентами, які широко застовуються для модифікації полімерів та захисту функціональних груп. Тому пероксидовмісні бензилгалогеніди і їхні похідні можуть бути перспективними пероксиалкілюючими агентами.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. У літературі описані методи одержання α -галогеноалкільних пероксидів, зокрема, α -хлоро- та α -бромометил(етил)-трет-алкілпероксидів [1, 2]. Вони вступають у реакції нуклеофільного заміщення за атомом галогену, що проходять як із збереженням, так і з розривом О–О зв'язку. На кафедрі органічної хімії НУ "Львівська політехніка" вперше були синтезовані дитретинні аралкільні пероксиди з α - та β -галогеноалкільними замісниками у бензеновому ядрі, методи одержання яких описані в [3, 4]. Синтез цих сполук алкілюванням пероксидів і гідрогенпероксиду бромовмісним спиртом у присутності кислот перебігає без ускладнень:



Вільнорадикальним бромуванням алкілзаміщених пероксидів за допомогою N-бромосукциніміду (NBS) були отримані α -бромовмісні дитретинні аралкільні пероксиди [5, 6]: