

types of reactions used for natural polysaccharides (chitosan, sodium alginate, hyaluronic acid, cellulose, and dextran) hydrophobization. Hydrophobized polysaccharides can self-assemble in the micelles in an aqueous medium and form the core of hydrophobic links and the crown of the highly hydrated chains of polysaccharides, which gives them biocompatibility and the ability for biodegradation in the human body. Polymeric micelles usually have a high mechanical strength and are traditional carriers of anticancer drugs. Polymeric micelles based on amphiphilic polysaccharides can be used for targeted drug delivery by incorporating pH or temperature-sensitive fragments or by grafting specific target fragments to hydrophilic surface. Also polymeric micelles together with proteins may serve as non-virus vectors for gene delivery.

Keywords: micellar drug delivery systems, amphiphilic polysaccharides, hydrophobization.

Матеріал надійшов 28.12.2015

УДК 547.738.1:577.112.34

Михальонок Я. С., Прид'яма С. О., Жалніна Г. Г., Момот Л. М., Бурбан А. Ф.

МОДИФІКУВАННЯ СУЛЬФОЛАНІВ ДЛЯ СИНТЕЗУ НОВИХ СУЛЬФОАМІНОКИСЛОТ

Розроблено методики синтезу нових сульфоамінокислот (3-аміно-1,1-діоксо-1 λ^6 -тіолан-3-карбонової та 3-аміно-1,1-діоксо-1 λ^6 -тіан-3-карбонової) на основі тіолану та тіану. Досліджено можливість синтезу сульфоамінокислот модифікуванням сульфоланів. Здійснено попереднє окиснення сульфору при одержанні 1 λ^6 -тіолан-1,1,3-триону з подальшим алкілюванням активного метиленового угруповання, що дозволить розширити синтетичні можливості та збільшити практичний вихід сульфоамінокислот. Структури та чистота нових проміжних та цільових сполук підтверджено даними ЯМР спектрів і хромато-мас-спектрометрії.

Ключові слова: сульфоамінокислоти, сульфолан, тіолан, тіан.

Вступ

У сучасній медичній практиці застосовуються сульфонвмісні препарати, які мають дуже високу протимікробну активність щодо різних штамів мікроорганізмів, а дослідження останніх років виявили і деякі інші види біологічної дії ароматичних та гетероциклічних сульфонів [1].

Крім того, сполуки, що містять у своєму складі циклічні сульфоланові каркаси, використовуються у фармакологічно важливих і натуральних сполуках з широким спектром

біологічної активності, зокрема інгібування HIV-1 протеази, вірусу гепатиту С, інфлуенци нейромінідази або людської карбонової ангідрази та ін. [2–4]. Разом з тим розширюється набір спіроциклів шляхом одержання нових структур. Особливою характеристикою спіроциклічних сполук як будівельних блоків є їх полярна спрямованість, а наявність такого гетероатома, як сульфур, в окисненому стані забезпечить наявність «drug-like» фрагмента [4; 5].

Метою цієї роботи є розроблення ефективного методу синтезу сполук, що містять

сульфолановий фрагмент, що дозволить розширити коло потенційно біологічно активних сполук та спростити і систематизувати методи одержання необхідних похідних.

Матеріали і методи

Для синтезу сульфоамінокислот було використано *тетрагідротіофен-3-он* (Aldrich, 99,9 %), $t_{\text{кип.}} = 175\text{ }^\circ\text{C}$ і *тіан-3-он* (Fluka, 99,9 %), $t_{\text{кип.}} = 195\text{ }^\circ\text{C}$ без додаткового очищення.

Допоміжні реактиви є комерційно доступними (Aldrich, Fluka, Merck), їх використовували без додаткового очищення. Розчинники очищено згідно зі стандартними процедурами.

Контроль за ходом реакцій і чистотою синтезованих сполук здійснювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках «Silufol-UV-254», елюент – діетиловий етер; проявлення хроматограм проводили в парах йоду.

Розділення сумішей проводили за допомогою колонкової хроматографії на колонці заввишки 35–45 см, діаметром 2,5 см, заповненій силікагелем (70–230 mesh) у гексані, як елюент використовували діетиловий етер і суміш етилацетат-гексан (1:2, 1:1).

Йонобмінну хроматографію проводили на сильнокислотному катіоніті в Н-формі, марки «КУ-2-8».

Будову синтезованих сполук підтверджували за допомогою спектрів ^1H ЯМР, які були записані на спектрометрах Varian VXR, Varian Unian Plus, Bruker Avance DRX з робочою частотою 300, 400 та 500 МГц відповідно.

Експериментальна частина

Одержання 3-аміно-1,1-діоксо-1 λ^6 -тіолан-3-карбонової кислоти (1)

Стадія 1. Синтез 7-тіа-1,3-діазоспіро[4.4]нонан-2,4-діону (2).

До суміші 30 г (0,294 моль) тетрагідротіофен-3-ону (3), 500 мл етанолу та 150 мл води при перемішуванні додають однією порцією еквімолярну кількість амоній карбонату. Нагрівають до $50\text{ }^\circ\text{C}$ та додають по краплях розчин еквімолярної кількості калій ціаніду у 350 мл води. Реакційну масу залишають перемішуватися за кімнатної температури протягом 12 год. Після цього суміш випаровують під вакуумом до $\frac{1}{2}$ початкового об'єму, фільтрують, промивають холодною дистильованою водою. Вихід 46,5 г (92 % від теоретичного) білого кристалічного порошку. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3/TMC , δ , м. ч.):

2,1 (м, 2H, CH_2); 2,9 (д, 1H, CH_2), (т, 2H, CH_2); 3,1 (д, 1H, CH_2); 8,5 (с, 1H, NH); 10,9 (с, 1H, NH).

Стадія 2. Синтез 3-амінотіолан-3-карбонової кислоти (4).

Суміш 46,5 г (0,27 моль) 7-тіа-1,3-діазоспіро[4.4]нонан-2,4-діону (2) та 800 мл 3М розчину натрій гідроксиду при перемішуванні та кип'ятінні витримують протягом 3 діб. Реакцію контролювали за допомогою спектроскопії ЯМР ^1H . Після повного проходження реакції гідролізу реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та промивають дихлорметаном (3 x 200 мл) та метил-*трет*-бутиловим етером (1 x 200 мл). Водну фазу підкислюють хлоридною кислотою до $\text{pH} = 3$ та знову послідовно промивають дихлорметаном (3 x 200 мл) та метил-*трет*-бутиловим етером (1 x 200 мл). Відокремлену водну фазу випаровують під вакуумом. Одержану амінокислоту (6) очищують за допомогою йонобмінної хроматографії. Вихід 33,1 г (84 % від теоретичного) білого кристалічного порошку. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3/TMC , δ , м. ч.): 2,2 (м, 1H, CH_2); 2,35 (м, 1H, CH_2); 2,8 (м, 1H, CH_2); 2,9 (м, 1H, CH_2); 3,05 (м, 1H, CH_2); 3,21 (д, 1H, CH_2).

*Стадія 3. Синтез 3-[[*трет*-бутоксикарбоніл]аміно]тіолан-3-карбонової кислоти (5).*

До розчину 33,1 г (0,227 моль) 3-амінотіолан-3-карбонової кислоти (4) у воді (137 мл) та ацетоні (206 мл) додають однією порцією 48,5 г (0,65 моль) калій карбонату. Суміш охолоджують до $0\text{ }^\circ\text{C}$ за допомогою бані з льодом. Після чого додають по краплях протягом 10 хв розчин 102 г (0,45 моль) *дитрет*-бутилдикарбонату в 75 мл тетрагідрофурану. Реакційну масу витримують при перемішуванні 12 год за кімнатної температури, випаровують під вакуумом, а відокремлену водну фазу промивають *n*-гексаном (3 x 100 мл). Водну фазу підкислюють за допомогою лимонної кислоти, екстрагують дихлорметаном та висушують над натрій сульфатом. Вихід 53,6 г (96 % від теоретичного) жовтої рідини. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3/TMC , δ , м. ч.): 1,4 (с, 9H, CH_3); 2,4 (м, 1H, CH_2); 2,6 (м, 1H, CH_2); 2,95 (м, 1H, CH_2); 3,0 (м, 2H, CH_2); 3,4 (д, 1H, CH_2).

*Стадія 4. Синтез 3-[[*трет*-бутоксикарбоніл]аміно]-1,1-діоксо-1 λ^6 -тіолан-3-карбонової кислоти (6).*

Розчин 53,6 г (0,217 моль) 3-[[*трет*-бутоксикарбоніл]аміно]тіолан-3-карбонової кислоти (5) у 355 мл дихлорметану охолоджують до $0\text{ }^\circ\text{C}$ за допомогою бані з льодом та додають порціями 43,8 г (0,216 моль) *m*-хлорнадбензойної кислоти (85 %) протягом 1 год. Реакційну

масу при перемішуванні витримують за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну масу охолоджують за допомогою льодяної бані, фільтрують під вакуумом, осад промивають холодним дихлорметаном та випаровують розчинник. Вихід 45,4 г (75 % від теоретичного) жовтого порошку. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3/TMS , δ , м. ч.): 1,47 (с, 9H, CH_3); 2,7 (м, 2H, CH_2); 3,35 (м, 2H, CH_2); 3,8 (м, 1H, CH_2); 3,95 (м, 1H, CH_2).

Стадія 5. Синтез 3-аміно-1,1-діоксо-1 λ^6 -тіолан-3-карбонової кислоти (1).

До 880 мл діоксану, який насичений HCl, завантажують 45,4 г (0,163 моль) 3- $\{[(\text{трет-бутоксикарбоніл}]\text{аміно}\}-1,1\text{-діоксо-1}\lambda^6\text{-тіолан-3-карбонової кислоти (6)}$ та перемішують за кімнатної температури протягом ночі. Після чого випаровують розчинник, промивають метилтрет-бутиловим етером. Вихід 23,9 г (0,1337 моль) білого порошку (82 % від теоретичного). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_2\text{O}/\text{TMS}$, δ , м. ч.): 2,6 (м, 1H, CH_2); 2,8 (м, 1H, CH_2); 3,5 (м, 3H, CH_2); 3,95 (д, 1H, CH_2).

Одержання 3-аміно-1,1-діоксо-1 λ^6 -тіан-3-карбонової кислоти (7)

Стадія 1. Синтез 7-тіа-1,3-діазоспіро[4.5]декан-2,4-діон (8).

Синтез проводять за методикою аналогічно стадії 1 синтезу 3-аміно-1,1-діоксо-1 λ^6 -тіолан-3-карбонової кислоти із 100 г (0,862 моль) тіан-3-ону (9) із вказаним мольним співвідношенням реагентів стадії 1. Вихід 114 г (71 % від теоретичного) білого порошку. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO/TMS , δ , м. ч.): 1,3–1,6 (м, 2H, CH_2); 1,7–2,05 (м, 3H, CH_2); 2,1 (квадруplet, 1H, CH_2); 2,0–2,5 (м, 1H, CH_2); 2,4 (м, 2H, CH_2); 2,7 (м, 1H, CH_2); 2,95–3,2 (м, 1H, CH_2).

Стадія 2. Синтез 3-амінотіан-3-карбонової кислоти (10).

Синтез проводять за методикою аналогічно стадії 2 синтезу 3-аміно-1,1-діоксо-1 λ^6 -тіолан-3-карбонової кислоти із 114 г (0,612 моль) 7-тіа-1,3-діазоспіро[4.5]декан-2,4-діону (8) з вказаним мольним співвідношенням реагентів стадії 2. Вихід 114 г (0,5087 моль) білого порошку (71 % від теоретичного). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_2\text{O}/\text{TMS}$, δ , м. ч.): 1,6 (м, 1H, CH_2); 1,7–1,9 (м, 3H, CH_2); 2,45 (т, 2H, CH_2); 2,6 (т, 1H, CH_2); 3,07 (д, 1H, CH_2).

Стадія 3. Синтез 3-аміно-1,1-діоксо-1 λ^6 -тіан-3-карбонової кислоти (7).

До 46 г (0,286 моль) 3-амінотіан-3-карбонової кислоти (10) додають 300 мл мурашиної

кислоти та перемішують до утворення гомогенного розчину. Реакційну масу охолоджують за допомогою бані з ізопропіловим спиртом та рідким азотом та обережно додають по краплях 83 мл 35 % водного розчину пероксиду водню. Реакційну масу витримують при 0 °C протягом 3 год та дозволяють нагрітися до кімнатної температури, після чого перемішують ще протягом 12 год. Реакційну масу обережно випаровують при температурі 40 °C (20 мм рт. ст.) до консистенції густої суспензії, додають 200 мл дистильованої води та знову випаровують до такої ж консистенції. Після чого промивають дихлорметаном (5 x 100 мл) на фільтрі Шотта та метилтрет-бутиловим етером (5 x 100 мл). Одержаний білий порошок висушують при 0,5 мм рт. ст. у вакуумі масляного насоса, що обладнаний вловлювачем розчинників. Вихід 31 г (56 % від теоретичного) білого кристалічного порошку. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_2\text{O}/\text{TMS}$, δ , м. ч.): 2,0–2,4 (м, 4H, CH_2); 3,25–3,45 (м, 3H, CH_2); 3,85 (д, 1H, CH_2).

Синтез 3,3-діетокситіолану (11)

До суміші 1 еквівалента тетрагідротіофен-3-ону (3), 20 мл етанолу та триетилортоформіату (1,05 екв) додають *n*-толуенсульфокислоту (0,02 екв) (каталітична кількість) та перемішують протягом 20 год. Реакцію контролюють за допомогою спектроскопії ^1H ЯМР. Отриманий продукт без виділення використовують як початковий продукт для синтезу 3,3-діетокси-1 λ^6 -тіолан-1,1-діону (12). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3/TMS , δ , м. ч.): 1,2 (т, 6H, CH_3); 1,6 (м, 1H, CH_2); 2,0 (м, 1H, CH_2); 2,5 (м, 1H, CH_2); 2,75 (м, 1H, CH_2); 2,9 (м, 1H, CH_2); 3,05 (м, 1H, CH_2); 3,6 (квадруplet, 4H, CH_2).

Синтез 3,3-діетокси-1 λ^6 -тіолан-1,1-діону (12)

У реакційну суміш, що одержують при синтезі 3,3-діетокситіолану (11), додають зневоднений натрій етаноат (ацетат натрію) (0,04 екв), натрій вольфрамат дигідрат (0,0085 екв) та воду (280 мл). Розчин 35 % пероксиду водню у воді (285 мл) додають по краплях до реакційної маси при температурі 30 °C. Після цього реакційну масу перемішують протягом ночі за кімнатної температури. Одержаний кристалічний продукт, що випав в осад, відфільтровують, промивають водою та висушують під вакуумом. Отриманий продукт без виділення використовують як початковий продукт для 1 λ^6 -тіолан-1,1,3-триону (13). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3/TMS , δ , м. ч.): 1,22 (т, 6H, CH_3); 2,43 (т, 2H, CH_2); 3,22 (т, 2H, CH_2); 3,30 (с, 2H, CH_2); 3,52 (квадруplet, 4H, CH_2).

Синтез 1 λ^6 -тіолан-1,1,3-триону (13)

Одержаний 3,3-діетокси-1 λ^6 -тіолан-1,1-діон (12) додають до суміші хлоридної кислоти (6 мл) та води (600 мл). Суспензію перемішують при 60 °С протягом 2 год. Суміш концентрують та екстрагують дихлорметаном. Органічний шар промивають дистильованою водою, насиченим розчином натрій хлориду, висушують над натрій сульфатом та випаровують розчинник під вакуумом. Одержану тверду речовину перекристалізують в етанолі (150 мл), відфільтровують осад, промивають етанолом та висушують під вакуумом. Вихід 128 г (96 % від теоретичного) світло-коричневого порошку. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3/TMS , δ , м. ч.): 3,0 (м, 2H, CH_2); 3,58 (м, 2H, CH_2); 3,71 (с, 2H, CH_2).

Синтез 2,2-диметил-1 λ^6 -тіолан-1,1,3-триону (14) (1 спосіб)

1 λ^6 -тіолан-1,1,3-трион (13) (1 екв) розчиняють в ацетоні, при перемішуванні додають калій карбонат (поташ) (4 екв) та метилйодид (3 екв) та перемішують протягом 1 доби. Реакційну масу фільтрують, промивають ацетоном, розчин випаровують під вакуумом. Вихід 32 г (69 % від теоретичного) коричневого порошку. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3/TMS , δ , м. ч.): 1,4 (с, 6H, CH_3); 2,95 (т, 2H, CH_2); 3,46 (т, 2H, CH_2).

Реакцію також проводять за ідентичною методикою, використовуючи як розчинник ацетонітрил. Вихід 3 г (74 % від теоретичного) темно-коричневого порошку. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3/TMS , δ , м. ч.): 1,4 (с, 6H, CH_3); 2,95 (т, 2H, CH_2); 3,46 (т, 2H, CH_2).

Синтез 2,2-диметил-1 λ^6 -тіолан-1,1,3-триону (14) (2 спосіб)

У N,N-диметилформаїд додають натрій гідрид (2,1 екв) за кімнатної температури та розчиняють 1 λ^6 -тіолан-1,1,3-трион (13) (1 екв). В одержану суспензію додають по краплях метилйодид (3 екв) при 20 °С та перемішують протягом 1 доби. Реакційну масу випаровують під вакуумом, розчиняють у воді, промивають гексаном та екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином натрій хлориду та висушують над натрій сульфатом. Етилацетат відганяють під вакуумом. Вихід 1,6 г (67 % від теоретичного) темно-коричневого порошку. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3/TMS , δ , м. ч.): 1,4 (с, 6H, CH_3); 2,95 (т, 2H, CH_2); 3,46 (т, 2H, CH_2).

Синтез алкілованих сульфоланів з аліциклическим фрагментом

В ацетонітрилі суспендують 1 г (1 екв) тетрагідротіофен-3-он-1,1-діоксиду (1 λ^6 -тіолан-1,1,3-триону (13)), калій карбонат (3 екв) та алкілувальний реагент (1 екв), а також додають каталітичну кількість тетрабутиламонійброміду. Після перемішування протягом 12 год реакційну масу концентрують під вакуумом. Одержану суміш розчиняють у дихлорметані та промивають водою, після чого промивають насиченим розчином натрій хлориду. Органічну фазу висушують над натрій сульфатом та відганяють дихлорметан під вакуумом. Вихід: виділяли необхідну кількість для спектрального аналізу (50 мг).

1 λ^6 -тіаспіро[2.4]гептан-4,4,7-трион (15). Алкілувальний реагент – 1,2-діброметан. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3/TMS , δ , м. ч.): 1,54 (т, 2H, CH_2); 2,95 (т, 2H, CH_2); 3,48 (т, 2H, CH_2).

5 λ^6 -тіаспіро[3.4]октан-5,5,8-трион (16). Алкілувальний реагент – 1,3-дібромпропан. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3/TMS , δ , м. ч.): 1,9 (м, 2H, CH_2); 2,25 (т, 4H, CH_2); 2,95 (т, 2H, CH_2); 3,7 (т, 2H, CH_2).

1 λ^6 -тіаспіро[4.4]нонан-1,1,4-трион (17). Алкілувальний реагент – 1,4-дібромбутан. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3/TMS , δ , м. ч.): 1,25 (м, 4H, CH_2); 1,57 (м, 4H, CH_2); 2,95 (т, 2H, CH_2); 3,7 (т, 2H, CH_2).

1 λ^6 -тіаспіро[4.4]нон-7-ен-1,1,4-трион (18). Алкілувальний реагент – 1,4-дібромбут-2-ен. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3/TMS , δ , м. ч.): 2,2 (д, 4H, CH_2); 2,95 (т, 2H, CH_2); 3,7 (т, 2H, CH_2); 5,5 (к, 2H, CH).

1 λ^6 -тіаспіро[4.5]декан-1,1,4-трион (19). Алкілувальний реагент – 1,5-дібромпентан. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3/TMS , δ , м. ч.): 1,35–1,8 (м, 10H, CH_2); 2,95 (т, 2H, CH_2); 3,7 (т, 2H, CH_2).

Синтез 8-окса-1 λ^6 -тіаспіро[4.5]декан-1,1,4-триону (20) (1 спосіб)

Тетрагідротіофен-3-он-1,1-діон (13) (1 екв), дібромдиетиловий етер (1,1 екв), калій карбонат (3 екв) та каталітичну кількість краун-етеру (0,1 екв) суспендують у N,N-диметилформаїді та перемішують протягом доби при нагріванні (70 °С) в інертній атмосфері аргону. Після цього додають поташ (1 екв) і дібромдиетиловий етер (0,5 екв) та перемішують 12 год в інертній атмосфері аргону при температурі 70 °С. Реакційну масу охолоджують до кімнатної температури та виливають у суміш етилацетату (200 мл) та дистильованої води (100 мл).

Відокремлений водний шар промивають етилацетатом (100 мл). Екстракти промивають насиченим розчином натрій хлориду (3 x 200 мл) та висушують над натрій сульфатом. Етилацетат відганяють під вакуумом. Вихід: виділяли необхідну кількість для спектрального аналізу (50 мг). Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃/TMC, δ, м. ч.): 2,7 (т, 4H, CH₂); 2,95 (т, 2H, CH₂); 3,58 (т, 2H, CH₂); 4,11 (т, 4H, CH₂).

Синтез 8-окса-1λ⁶-тіаспіро[4.5]декан-1,1,4-триону (20) (2 спосіб)

У N,N-диметилформамід додають натрій гідрид (1 екв) за кімнатної температури та розчиняють 1λ⁶-тіолан-1,1,3-трион (13) (1 екв). В одержану суспензію по краплях додають дибромдетиловий етер (1,1 екв), підтримуючи температуру 20 °С. Реакційну масу випаровують під вакуумом, розчиняють у воді, промивають гексаном та екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином натрію хлориду та висушують над натрій сульфатом. Етилацетат відганяють під вакуумом. Вихід: виділяли необхідну кількість для спектрального аналізу (50 мг). Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃/TMC, δ, м. ч.): 2,7 (т, 4H, CH₂); 2,95 (т, 2H, CH₂); 3,58 (т, 2H, CH₂); 4,11 (т, 4H, CH₂).

Результати та обговорення

Завдяки здійсненому недавно синтезу сульфоланів (13) і (21) (рис. 1) ці кетони можна розглядати як перспективні будівельні блоки для синтезу різноманітних похідних, оскільки вони містять активну метиленову і карбонільну групи [6; 7].

Але в літературних джерелах відносно небагато прикладів використання цих речовин у синтезі (в основному – реакції гетероциклізації з участю метиленової і карбонільної груп) [8; 9]. Здебільшого обмеження застосування цих речовин пов'язано з сильною С-Н кислотністю

метиленової групи, яка унеможливило ряд класичних реакцій за карбонільною групою для одержання відповідних амінокислот [10; 11]. Тому для усунення однієї з основних проблем, що виникли при розробці методики синтезу амінокислот із сульфоновим фрагментом у циклі, як вихідну сполуку використовували тіолан з карбонільною групою в третьому положенні. Це дозволило безперешкодно провести відповідні реакції по карбонільній групі [12–15].

Для одержання амінокислот (1) і (7) використовували один із класичних методів синтезу – метод Бухерера. Окиснення атома сульфуру в тіановому фрагменті 3-амінотіан-3-карбонної кислоти (10) проводили без додаткового захисту аміногрупи. Перед окисненням атома сульфуру в 3-амінотіолан-3-карбонній кислоті (4) аміногрупу захищали введенням трет-бутоксикарбонільного замісника.

Одержання 3-аміно-1,1-діоксо-1λ⁶-тіолан-3-карбонної кислоти (1)

3-аміно-1,1-діоксо-1λ⁶-тіолан-3-карбонну кислоту (9) синтезували з тетрагідротіофен-3-ону (3) у два етапи. Спочатку методом Бухерера одержували відповідну амінокислоту (4), після чого окиснювали атом сульфуру, попередньо захистивши аміногрупу, з наступним гідролізом (рис. 2). Реакцію Бухерера проводили у воді/етанолі об'ємним співвідношенням (1:1) з утворенням гідантоїну (2). Реакція проходила ендотермічно. Контроль за проходженням реакції Бухерера здійснювали за допомогою спектроскопії ЯМР ¹H, відбираючи проби реакційної суміші кожні 3 год (синтез відбувався протягом 48 год). У спектрі ЯМР ¹H останньої відібраної проби були наявні два розширених синглети, що відповідають N-H протонам амідної та імінної груп у діапазоні 7–8 м. ч.

Для гідролізу гідантоїну (2) реакцію проводили в лужному середовищі, бо гідантоїни є стійкими до кислого гідролізу. За потреби амінокислоту (4) очищували за допомогою йонобмінної хроматографії на сильнокислотному катіоніті.

Для подальшого проведення безпечного, м'якого окиснення атома сульфуру при синтезі 3-аміно-1,1-діоксо-1λ⁶-тіолан-3-карбонної кислоти (1) замість пероксиду водню використовували *m*-хлорнадбензойну кислоту.

Контролювали реакцію відбиранням проби з реакційної суміші після 15 год, аналізуючи її спектр ¹H ЯМР. Характеристичний хімічний зсув при 1,4 м. ч. відповідає протонам трет-бутильної групи.

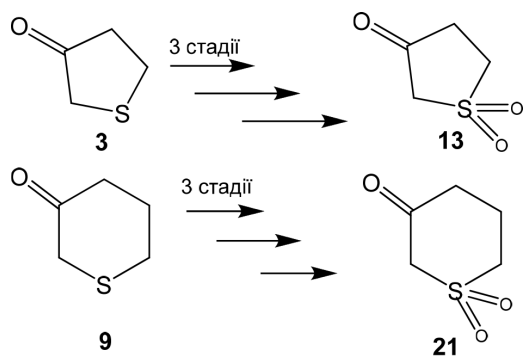


Рис. 1. Схема синтезу сульфоланів (13) і (21)

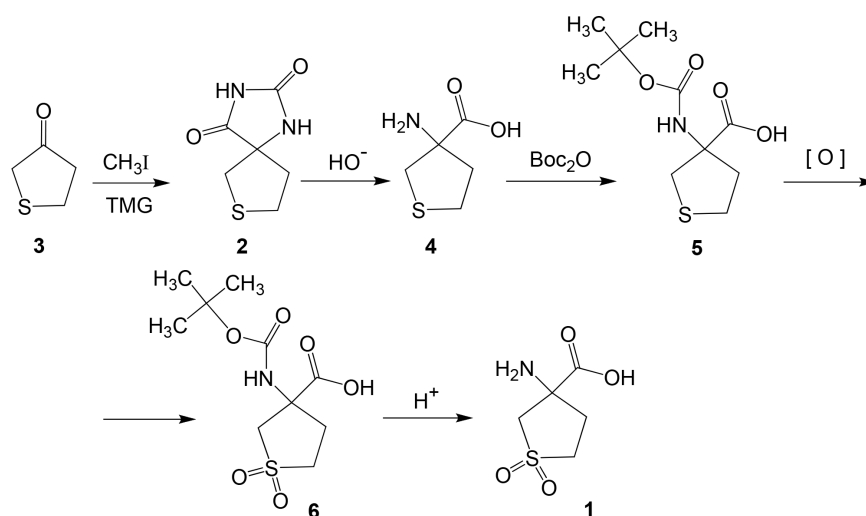


Рис. 2. Схема синтезу 3-аміно-1,1-діоксо-1λ⁶-тіолан-3-карбонової кислоти (1)

Цільову амінокислоту (1) синтезували після відщеплення захисної *трет*-бутоксикарбонільної групи за допомогою кислого гідролізу у формі гідрогенхлориду. За потреби речовину очищували за допомогою йонобмінної хроматографії. Загальний вихід п'ятистадійного синтезу кислоти (1) становить 82 %.

Структуру синтезованої амінокислоти (1) встановлювали за допомогою ¹H ЯМР спектроскопії (рис. 3) та хромато-мас-спектрометрії.

Одержання 3-аміно-1,1-діоксо-1λ⁶-тіан-3-карбонової кислоти (12)

Успішний синтез амінокислоти (1) дозволив розробити методику одержання сульфоамінокислоти із тіан-3-ону з карбонільною групою в третій позиції реакцією Бухерера та подальшим окисненням сульфору в циклі.

Реакцію Бухерера для тіан-3-ону проводили відповідно до методик синтезу перших двох стадій одержання 3-аміно-1,1-діоксо-1λ⁶-тіолан-3-карбонової кислоти (1), що дозволило синтезувати 3-амінотіан-3-карбонову кислоту (10) (рис. 4).

Одержану 3-амінотіан-3-карбонову кислоту (10) очищували за допомогою йонобмінної хроматографії на сильнокислотному катіоніті. Реакцію її окиснення здійснювали за допомогою надмурашиної кислоти. Використання цього окисника дозволяє відмовитися від попереднього захисту аміногрупи і своєю чергою спрощує синтез сульфоамінокислот. Через нестійкість надмурашиної кислоти (через 12 год за кімнатної температури починає виділятися кисень) реакційну суміш обробляють одразу після повного проходження розкладання надмурашиної кислоти, що контролюється за допомогою лічильника

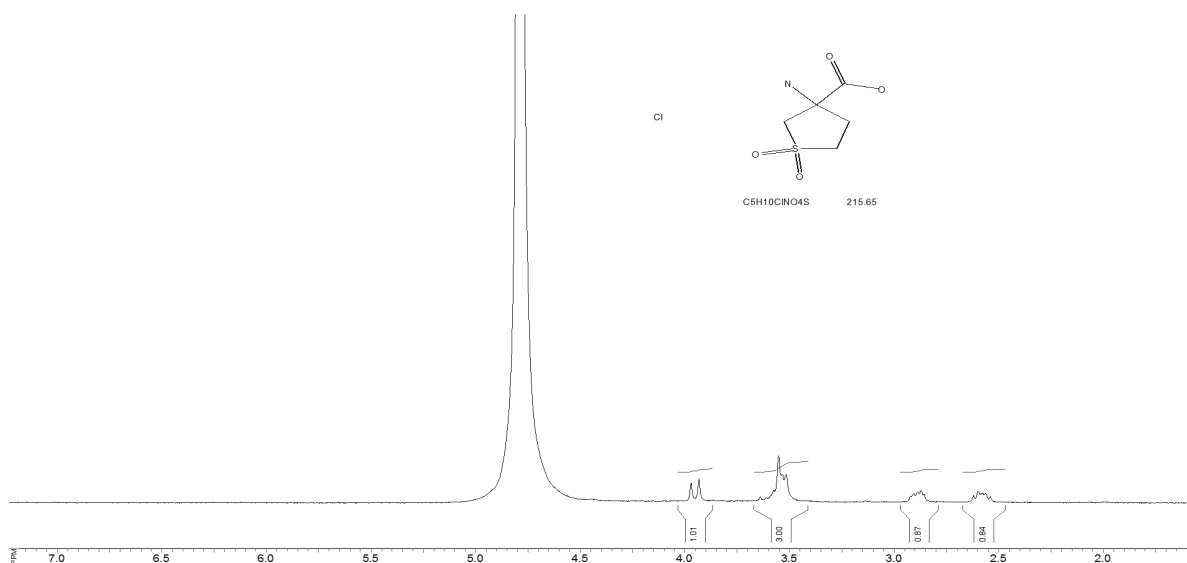


Рис. 3. Спектр ¹H ЯМР 3-аміно-1,1-діоксо-1λ⁶-тіолан-3-карбонової кислоти (1)

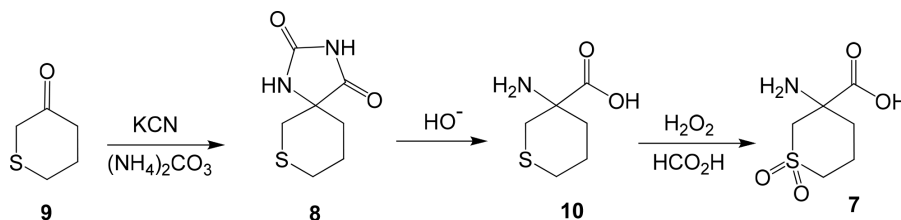


Рис. 4. Схема синтезу 3-аміно-1,1-діоксо-1λ⁶-тіан-3-карбонової кислоти (7)

бульбашок. Розроблена методика дозволила синтезувати 3-аміно-1,1-діоксо-1λ⁶-тіан-3-карбонову кислоту (7) з тіан-3-ону (9) в три стадії. Загальний вихід тристадійного синтезу кислоти (7) становить 96 %.

Підтвердженням структури сульфоамінокислоти (7) є зміщення резонансного піка в спектрі ¹H ЯМР (рис. 5) у вигляді дублету при 4,0 м. ч., що відповідає метиленовій групі –S–CH₂–C–NH₂, а присутність піка свідчила про наявність окисненого атома сульфуру.

замісника до активної метиленової компоненти сульфолану може дозволити безперешкодно проводити реакції по карбонільній групі. Це, крім того, в перспективі дозволить розширити синтетичні можливості для одержання нових сульфоамінокислот.

Тому спочатку було одержано 1λ⁶-тіолан-1,1,3-трион (13) при окисненні відповідного тетрагідротіофен-3-ону (3) з попереднім захистом карбонільної групи етоксигрупами (сполука 12) та наступним гідролізом (рис. 6).

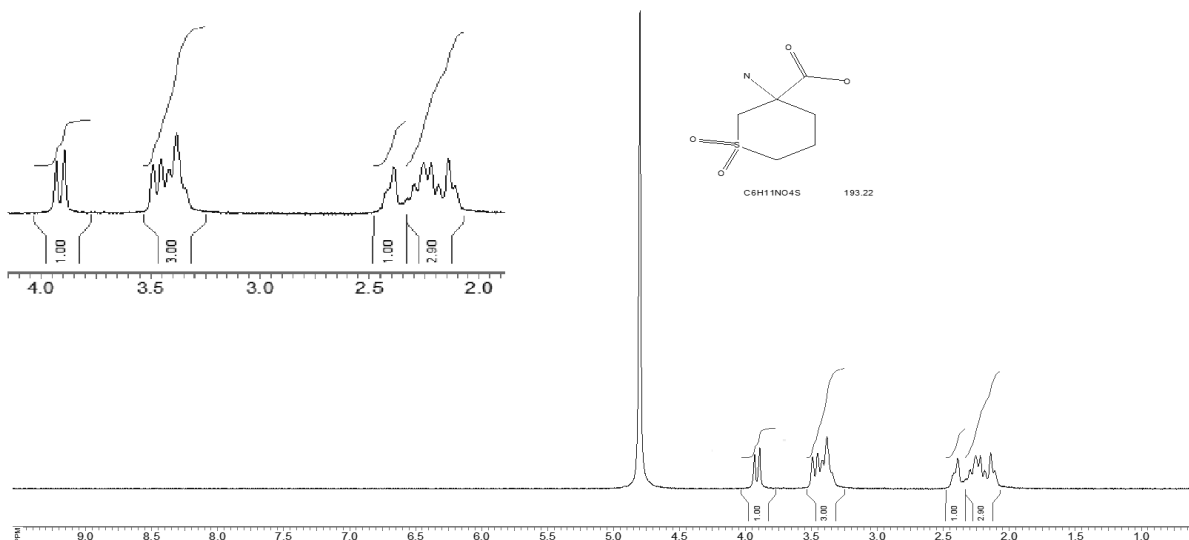


Рис. 5. Спектр ¹H ЯМР 3-аміно-1,1-діоксо-1λ⁶-тіан-3-карбонової кислоти (7)

Відпрацьовані методики одержання амінокислот (1) та (7) продемонстрували, що окиснення сульфуру після одержання амінокислот з тіолану та тіану дозволяє синтезувати α-амінокислоти із сульфогрупою в β-положенні, які неможливо одержати прямим синтезом із відповідних сульфоланів. Але ці результати підтверджують припущення, що приєднання алкільного

Структуру одержаного сульфолану (13) підтверджували за допомогою ¹H ЯМР спектроскопії (рис. 7) та хромато-мас-спектроскопії.

У спектрі ¹H ЯМР є наявними три хімічні зсуви, що відповідають протонам CH₂-груп. Хімічний зсув при 3,65 м. ч. у вигляді синглету відповідає протонам активної метиленової групи і перебуває в найслабшому полі внаслідок

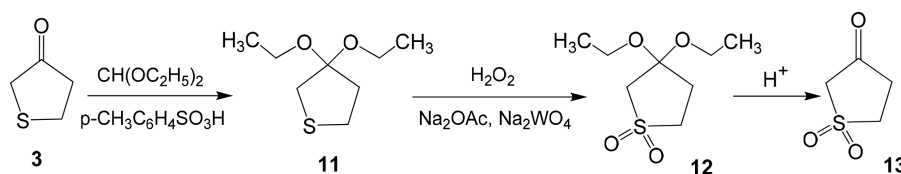


Рис. 6. Одержання 1λ⁶-тіолан-1,1,3-триону (13)

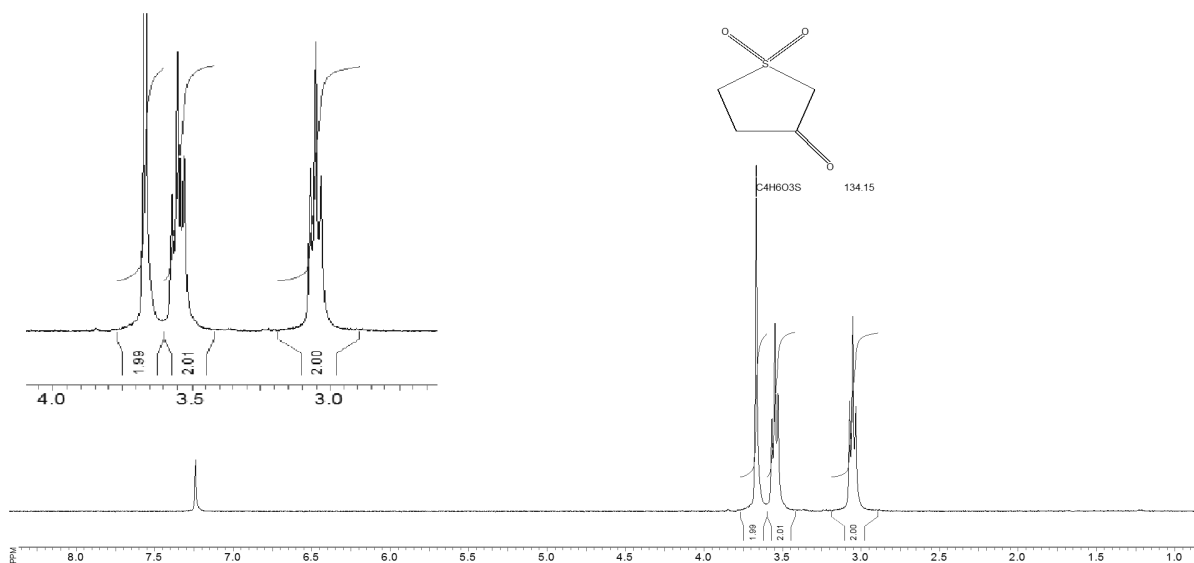


Рис. 7. Спектр ^1H ЯМР $1\lambda^6$ -тіолан-1,1,3-триону (13)

безпосередньої близькості до сульфонової та карбонільної груп. Інші хімічні зсуви у вигляді триплетів розташовані при 3,05 та 3,5 м. ч. За даними газо-рідинної хромато-мас-спектроскопії чистота одержаного сульфолану (13) становить 100 %.

При розробленні методики алкілювання сульфолану (13) використовувалися різноманітні алкілувальні реагенти для одержання спіроциклічних сполук, які є найперспективнішими для подальших хімічних перетворень, тому що забезпечують конформаційну жорсткість молекули (рис. 8).

Як алкілувальні реагенти використовували (рис. 8): 1 – метил йодид; 2 – 1,2-диброметан; 3 – 1,3-дибромпропан; 4 – 1,4-дибромбутан; 5 – 1,4-дибромбут-2-ен; 6 – 1,5-дибромпентан; 7 – дибромдиетиловий етер. Продукти алкілювання

(рис. 8) очищували за допомогою колонкової хроматографії від побічних продуктів реакцій.

Слід зауважити, що вказані методи алкілювання потребують вдосконалення, тому що очищення від побічних продуктів суттєво впливає на вихід цільових речовин. Серед наведених продуктів алкілювання найвищим виходом та чистотою відзначався 2,2-диметил- $1\lambda^6$ -тіолан-1,1,3-трион (14), тому можна припустити, що при застосуванні інших алкілувальних реагентів реакція гальмується внаслідок стеричних ускладнень. Таким чином, розроблення методів алкілювання потребує подальшого вивчення.

Висновки

Під час дослідження було розроблено та оптимізовано методики одержання сульфоамінокислот

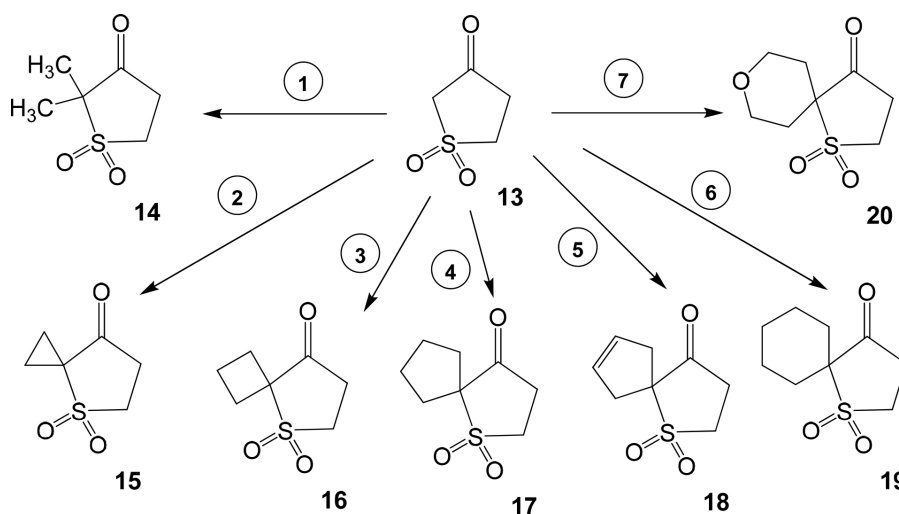


Рис. 8. Алкілювання $1\lambda^6$ -тіолан-1,1,3-триону (13)

із сульфурвмісних циклічних сполук. Синтезовано 3-аміно-1,1-діоксо-1 λ^6 -тіолан-3-карбонову кислоту із тетрагідротіофен-3-ону в п'ять стадій, зокрема 3-амінотіолан-3-карбонову кислоту методом Бухерера з подальшим окисненням сульфуру в циклі. На основі тіан-3-ону одержано 3-аміно-1,1-діоксо-1 λ^6 -тіан-3-карбонову кислоту в три стадії. Показано, що формування амінокислот з тіолану та тіану з наступним окисненням

сульфуру дозволило одержати α -амінокислоти із сульфогрупою в β -положенні. Запропоновано альтернативний метод синтезу сульфоамінокислот модифікуванням сульфоланів. Здійснено попереднє окиснення сульфуру при одержанні 1 λ^6 -тіолан-1,1,3-триону з подальшим алкілюванням активного метиленового угруповання, що дозволить розширити синтетичні можливості та збільшити практичний вихід сульфоамінокислот.

Список літератури

1. Mandell G. L. Antimicrobial agents: drugs used in the chemotherapy of tuberculosis and leprosy / G. L. Mandell, M. A. Sande // Goolman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / A. G. Gilman, T. W. Rall, Alan S. Nies, Palmer Taylor, eds. – 8th ed. – New York : Pergamon Press, 1990. – P. 546–563.
2. The Development of Cyclic Sulfolanes as Novel and High-Affinity Pz Ligands for HIV-1 Protease Inhibitors / K. Ghosh Arun, Hee Yoon Lee, Wayne J. Thompson [et al.] // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37 (8). – P. 1177–1188.
3. Synthesis and antibacterial activity of certain quinoline derivatives / M. A. Abd-Alla, A.-H. N. Ahmed, M. F. El-Zollry [et al.] // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1992. – Vol. 57, № 7. – P. 1547–1552.
4. Synthesis, in vitro and in vivo antimalarial assessment of sulfide, sulfone and vinyl amide-substituted 1,2,4-trioxanes prepared via thiol-olefin co-oxygenation (TOCO) of allylic alcohols / R. Amewu, P. Gibbons, A. Mukhtar [et al.] // Org. Biomolec. Chem. – 2010. – № 8 (9). – P. 2068–2077.
5. Synthesis and promising in vitro antiproliferative activity of sulfones of a 5-nitrothiazole series / A. Cohen, M. D. Crozet, P. Rathelot [et al.] // Molecules. – 2012. – Vol. 21, № 18 (1). – P. 97–113.
6. Li Dong Bo. Construction of Multifunctional Modules for Drug Discovery: Synthesis of Novel Thia/Oxa-Azaspiro[3.4]octanes / Dong Bo Li, Mark Rogers-Evans, Erick M. Carreira // Organic Letters. – 2013. – Vol. 21, № 56. – P. 5813–5817.
7. Expanding the azaspiro[3.3]heptane family: synthesis of novel highly functionalized building blocks / J. A. Burkhard, C. Guerot, H. Knust [et al.] // Organic Letters. – 2010. – Vol. 12. – P. 1944–1947.
8. Synthesis of a Family of Spirocyclic Scaffolds; Building Blocks for the Exploration of Chemical Space / S. Kumar, P. D. Thornton, T. O. Painter [et al.] // Organic Chemistry. – 2013. – Vol. 78. – P. 6529–6539.
9. An Asymmetric Allylic Alkylation–Smiles Rearrangement–Sulfinate Addition Sequence to Construct Chiral Cyclic Sulfones / Quan-Gang Wang, Qing-Qing Zhou, Jin-Gen Deng [et al.] // Organic Letters. – 2013. – Vol. 22, № 57. – P. 1453–1459.
10. Solution-Phase Synthesis of a Diverse Library of Benzisoxazoles Utilizing the [3 + 2] Cycloaddition of in Situ-Generated Nitrile Oxides and Arynes / A. V. Dubrovskiy, P. Jain, F. Shi [et al.] // ACS Combinatorial Science. – 2013. – Vol. 15 (4). – P. 193–201.
11. Raikar S. N. Divergent Reaction Pathways of Homologous and Isosteric Propargyl Amides in Sequential Ru/Pd-Catalyzed Annulations for the Synthesis of Heterocycles / S. N. Raikar, H. C. Malinikova // Journal of Organic Chemistry. – 2013. – Vol. 78 (8). – P. 3832–2846.
12. Waldo J. P. Synthesis of Isoxazoles via Electrophilic Cyclization / J. P. Waldo, R. C. Larock // Organic Letters. – 2005. – Vol. 7 (23). – P. 5203–5205.
13. Dougherty J. M. Synthesis of cyclic sulfanoyl carbamates and ureas via ring-closing metathesis / J. M. Dougherty, M. Jiménez, P. R. Hanson // Tetrahedron. – 2005. – Vol. 61 (26). – P. 6218–6230.
14. Liu Z. Facile N-Arylation of Amines and Sulfonamides and O-Arylation of Phenols and Arenecarboxylic Acids / Z. Liu, R. C. Larock // Organic Chemistry. – 2006. – Vol. 71 (8). – P. 3198–3209.
15. Yue D. Synthesis of 3-Iodoindoles by Electrophilic Cyclization of N,N-Dialkyl-2-(1-alkynyl)anilines / D. Yue, R. C. Larock // Organic Letters. – 2004. – Vol. 6 (6). – P. 1037–1040.

Ya. Mykhalionok, S. Pridma, G. Zhalnina, L. Momot, A. Burban

MODIFICATION OF SULPHOLANES FOR THE SYNTHESIS OF NEW SULPHOAMINOACIDS

The compositions which contain cyclic sulpholane frames are used in important pharmacological compounds with a wide spectrum of biological activity. At the same time, a set of spirocycles continues to broaden by the receipt of new structures. A specific feature of spirocycle compositions as building blocks is their polar orientation, and the presence of such a heteroatom as sulphur in the oxidized state will provide the presence of a “drug-like” fragment.

The methods of receiving sulpho-amino-acids from cyclic compositions that contain sulphur were developed and optimized. 3-amino-1,1-dioxo-1 λ^6 -tiolan-3-carboxylic acid was synthesized from tetrahydrotiofen-3-on in five stages, including 3-aminotiolan-3-hydrocarboxylic acid by the Byukherer method with a subsequent oxidation of sulphur in the cycle. On the basis of tian-3-on, 3-amino-1,1-dioxo-1 λ^6 -tian-3-carboxylic acid was obtained in three stages. The methods of synthesis of new sulpho-amino-acids (3-amino-1,1-dioxo-1 λ^6 -tiolan-3-carboxylic acid and 3-amino-1,1-dioxo-1 λ^6 -tian-3-carboxylic acid) were developed on the basis of tiolan and tian. The possibility of synthesis of sulpho-amino-acids by the modification of sulpholanes was investigated. It was proven that formation of amino-acids from tiolan and tian with the following oxidation of sulphur allowed getting α -amino-acids with sulpho-group in β -position.

The alternative method of sulfo-amino-acids synthesis by modification of sulpholanes was offered. The preliminary oxidation of sulphur was carried out at the receipt of 1 λ^6 -tiolan-1,1,3-trion, with subsequent alkylation of an active methylene group, which will allow to extend the synthesis possibilities and to increase the practical output of sulphoaminoacids. The structures and purity of new intermediate and target compositions were confirmed by data of NMR spectrums and chromato-mass-spectrometry.

Keywords: sulphoaminoacids, sulpholanes, tiolan, tian.

Матеріал надійшов 12.11.2015

УДК 644.773.432

*Крикля С. О., Самченко Ю. М., Коновалова В. В., Полторацька Т. П.,
Пасмурцева Н. О., Ульберг З. Р.*

ГІБРИДНІ рН- ТА ТЕРМОЧУТЛИВІ ГІДРОГЕЛІ НА ОСНОВІ ПОЛІВІНІЛОВОГО СПИРТУ ТА АКРИЛОВИХ МОНОМЕРІВ

Синтезовано та досліджено фізико-хімічні властивості нових перспективних гібридних гідрогелевих матеріалів на основі ацеталів полівінілового спирту (АПВС) та гідрогелів акрилового ряду (акриламід, акрилової кислоти та N-ізопропілакриламід). Максимальна синергічність властивостей компонентів гібридного матеріалу досягається шляхом лише часткового (а не повного) заповнення транспортних пор АПВС гелеутворювальною композицією. Вказані гібридні композитні матеріали відрізняються від своїх компонентів значним підвищенням сорбційних та механічних властивостей, а також характеризуються різкими фазовими переходами між набухлим та сколапсованим станом при незначних змінах величини рН та температури, що надає додаткові важелі для спрямованого впливу на їхні фізико-хімічні властивості.

Ключові слова: гідрогелі, гібридні композити, рН-, термочутливість, міцність, пористі матеріали, сорбція.

Вступ

Останніми роками увага дослідників концентрується на створенні так званих гібридних матеріалів на основі компонентів різної природи, синергетичне поєднання властивостей яких дозволяє значно розширювати та покращувати експлуатаційні параметри отриманих композитів. Перспективними гібридними матеріалами видаються взаємопроникні сітки на основі ацеталів полівінілового спирту (АПВС) та гідрогелів акрилового ряду. Кожен з використаних

компонентів має низку унікальних властивостей. Так, АПВС характеризуються гарними механічними (пружно-еластичними) властивостями [1]. Це насамперед зумовлено наявністю кристалітів, утворених унаслідок водневих та вандервальсових взаємодій, причому ступінь кристалічності ПВС, залежно від методу синтезу, може досягати 65 %. Окрім того, АПВС мають розгалужену систему відкритих пор, завдяки чому забезпечується їхня підвищена сорбційна здатність, передовсім, стосовно дифузії розчинників різноманітної природи.