

21. Decoration of carbon nanotubes with cerium (IV) oxide / S. Ya. Brichka, I. V. Yanchuk, A. A. Konchits [et al.] // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 34–40.
22. Удовицкий В. Г. Методы оценки чистоты и характеристики свойств углеродных нанотрубок / В. Г. Удовицкий // Физическая инженерия поверхности. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 351–373.

*Бортник Н. В., Бричка А. В., Бакалінська О. М., Бричка С. Я., Картель М. Т.*

### КАТАЛАЗОПОДІБНА АКТИВНІСТЬ ВУГЛЕЦЕВИХ НАНОТРУБОК ІЗ НАНЕСЕНИМ НАНОРОЗМІРНИМ ОКСИДОМ ЦЕРІЮ

Ряд нанокмполитів вуглецеві нанотрубки –  $\text{CeO}_2$  із різним вмістом наноксиду церію було синтезовано реакцією осаження нітрату церію у водних розчинах без стабілізатора за кімнатної температури. Кількість нанесеного оксиду церію в нанокмполиті варіюється в межах від 0,66 до 15,29 %. Каталазоподібну активність нанорозмірного оксиду церію, вихідних вуглецевих нанотрубок та їхніх нанокмполитів було досліджено в реакції розкладання пероксиду водню за рН 8–11. Більшість синтезованих нанокмполитів виявляють каталітичну активність вищу, ніж ненанесений наноксид церію за всіх рН. Знайдено екстремальну залежність від рН ензимоподібної активності матеріалів, що містять нанорозмірний оксид церію, із рН оптимумом 9,5–10,5. Показано, що нанокмполити з меншим вмістом наноксиду церію більш активні в реакції розкладання пероксиду водню. Це пояснюється агломерацією часток наноксиду із зростанням вмісту оксиду, що призводить до зменшення питомої поверхні та поверхневих  $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$  дефектів.

**Ключові слова:** каталітичне розкладання, пероксид водню, наноксид церію, вуглецеві нанотрубки, ензимоподібна активність.

*Матеріал надійшов 25.11.2015*

УДК 547.738.1:577.112.34

*Михальюнок Я. С., Придьма С. О., Жалніна Г. Г., Момот Л. М., Бурбан А. Ф.*

### НОВІ АМІНОКИСЛОТИ З СУЛЬФОНОВИМ ФРАГМЕНТОМ ЯК БУДІВЕЛЬНІ БЛОКИ ДЛЯ ТВЕРДОФАЗНОГО ПЕПТИДНОГО СИНТЕЗУ

Синтезовано нову амінокислоту з сульфоновим фрагментом – 2-аміно-2-(1,1-діоксо-1 $\lambda^6$ -тіолан-3-іл)-оцтову кислоту на основі тетрагідротіофен-3-ону з використанням методу Бюхерера та амінуванням основи Шиффа. Розроблену методику успішно застосовано для одержання 2-аміно-3-метансульфонілпропанової кислоти з цистеїну. Структури та чистоту нових синтезованих сульфоамінокислот встановлено за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії.

Одержані амінокислоти з циклічним сульфоновмісним фрагментом є перспективними для використання як будівельні блоки у твердофазному пептидному синтезі, що відкриває шлях до розширення хімічних та фармакологічних властивостей нових сполук.

**Ключові слова:** амінокислоти, сульфолан, 1 $\lambda^6$ -тіолан-1,1-діоксид, 2-аміно-2-(1,1-діоксо-1 $\lambda^6$ -тіолан-3-іл)-оцтова кислота, 2-аміно-3-метансульфонілпропанова кислота.

© Михальюнок Я. С., Придьма С. О., Жалніна Г. Г., Момот Л. М., Бурбан А. Ф., 2016

## Вступ

Амінокислоти – основний будівельний матеріал для синтезу білків, ферментів, гормонів та багатьох інших біологічно важливих сполук. Модифіковані різними фармакофорними замісниками амінокислоти широко використовуються для спрямованого синтезу речовин із заданою біологічною активністю. Вони знаходять застосування при розробленні біонаноматеріалів у тканинній інженерії, а також слугують маркерами ліків у живих організмах [1; 2].

Успіхи протеоміки стимулюють інтерес до нових синтетичних амінокислот. Використання таких амінокислот у твердофазному пептидному синтезі дасть змогу контролювати активність біологічно важливих пептидів. Потреба в нових пептидних структурах для дизайну нових лікарських засобів нині незмінно зростає [3]. Останні дослідження амінокислот із сульфоновими фрагментами виявили їхню ефективну інгібуючу дію [4; 5].

Актуальним є розширення спектра нових амінокислот, що містять сульфоновий фрагмент, з метою їх використання як будівельних блоків, що відкриває перспективу створення нових біологічно активних сполук.

Мета нашої роботи полягала в розробленні та опрацюванні методик синтезу амінокислот із сульфоновими фрагментами для їх подальшого використання у твердофазному пептидному синтезі, а також розширенні спектра похідних амінокислот на базі одержаних результатів.

## Матеріали і методи

*Тетрагідротіофен-3-он* (Aldrich, 99,9 %),  $t_{\text{кип.}} = 175\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; *цистеїн* (Merck, 98 %),  $t_{\text{пл.}} = 240\text{ }^{\circ}\text{C}$ , застосовували без додаткового очищення.

Допоміжні реактиви є комерційно доступними (Aldrich, Fluka, Merck), використовували їх без додаткового очищення. Розчинники було 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  $^1\text{H}$  ЯМР, які були записані на спектрометрах Varian VXR, Varian Union Plus, Bruker Avance DRX з робочою частотою 300, 400 та 500 МГц відповідно.

## Експериментальна частина

*Одержання 2-аміно-2-(1,1-діоксо-1 $\lambda^6$ -тіолан-3-іл)оцтової кислоти (1)*

*Стадія 1. Синтез тетрагідротіофен-3-олу (2).* Розчин 100 г (0,98 моль) тетрагідротіофен-3-ону (3) у 800 мл метанолу охолоджують до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  за допомогою бані з льодом та додають порціями натрій боргідрид 18,6 г (0,49 моль). Потім реакційну суміш залишають перемішуватися протягом 12 год за кімнатної температури. Після цього реакційну суміш випаровують під вакуумом до консистенції густого сиропу, розчиняють у дихлорметані, промивають водою (3 x 300 мл) та насиченим розчином NaCl (2 x 300 мл). Висушують над натрій сульфатом. Випаровують розчинник. Вихід 101 г (99 % від теоретичного). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ,  $\delta$  м. ч.): 1,84 (м, Н,  $\text{CH}_3$ ); 2,13 (квадруплет, 1Н,  $\text{CH}_2$ ); 2,8 (д, 1Н,  $\text{CH}_2$ ); 2,87 (т, 1Н,  $\text{CH}_2$ ); 2,93–3,2 (т, 2Н,  $\text{CH}_2$ ); 4,6 (м, 1Н, СН).

*Стадія 2. Синтез 3-мезилтетрагідротіофену (4).* Розчин 79 г (0,76 моль) тетрагідротіофен-3-олу (2) у 800 мл дихлорметану охолоджують до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  за допомогою бані з льодом. Додають 92 г (0,911 моль) триетиламіну. Після цього додають по краплях 104,4 г (0,911 моль) метансульфохлориду. Реакційну суміш залишають перемішуватися протягом 12 год за кімнатної температури. Реакційну масу промивають водою (3 x 400 мл), висушують над натрій сульфатом та випаровують дихлорметан під вакуумом. Вихід 131 г (95 % від теоретичного) жовтої рідини. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ,  $\delta$  м. ч.): 2,8 (м, 1Н,  $\text{CH}_2$ ); 2,47 (м, 1Н,  $\text{CH}_2$ ); 2,95 (м, 2Н,  $\text{CH}_2$ ); 3,05 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ); 3,4 (м, 2Н,  $\text{CH}_2$ ); 5,42 (м, 1Н, СН).

*Стадія 3. Синтез 3-йодотетрагідротіофену (5).* До розчину 115,5 г (0,683 моль) 3-мезилтетрагідротіофену (4) у 600 мл ацетону додають однією порцією 407 г (2,7 моль) натрій йодиду. Реакційну масу перемішують при кип'ятінні протягом трьох днів. Хід реакції контролюють за допомогою спектроскопії  $^1\text{H}$  ЯМР. Реакційну масу відфільтровують, випаровують ацетон під вакуумом. Вихід 140 г (91 % від теоретичного) темно-коричневої в'язкої рідини. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ,  $\delta$  м. ч.): 2,26 (м, 1Н,  $\text{CH}_2$ );

2,45 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,9 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 3,0 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 3,17 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 3,39 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 4,32 (м, 1H, CH<sub>2</sub>).

*Стадія 4. Синтез етил-2-[(дифенілметиліден)аміно]ацетату (6).* До суспензії 308,3 г (2,21 моль) гідрогенхлорид етиламіноетаноату в 1 л дихлорметану при перемішуванні додають по краплях 400 г (2,21 моль) дифеніліміну за кімнатної температури з використанням водяної бані для поглинання надлишку теплоти, що виділяється. Реакційну суміш перемішують протягом 10 год за кімнатної температури, фільтрують, одержаний фільтрат випаровують під вакуумом. Вихід 584 г (99 % від теоретичного) жовтої кристалічної речовини. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMC, δ м. ч.): 1,21 (т, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,2 (к, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,25 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,18–7,62 (м, 10H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

*Стадія 5. Синтез етил-2-[(дифенілметиліден)аміно]-2-(тіолан-3-іл)ацетату (7).* До 800 мл тетрагідрофурану додають 34,23 г (0,3 моль) калій трет-бутилату, охолоджують до 0 °С (льодяна баня) та завантажують однією порцією 81,6 г (0,3 моль) етил-2-[(дифенілметиліден)аміно]ацетату. Суміш витримують протягом 30 хв та додають по краплях 59,5 г (0,278 моль) 3-йодотетрагідротіофену (7). Реакційну масу витримують при перемішуванні за кімнатної температури протягом ночі. Після цього випаровують тетрагідрофуран під вакуумом, додають воду та екстрагують етилацетатом. Екстракти промивають насиченим розчином натрій хлориду, висушують над натрій сульфатом і випаровують розчинник під вакуумом. Вихід 79 г (81 % від теоретичного) жовтого порошку. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMC, δ м. ч.): 1,28 (т, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,72 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,2 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,75–3,2 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 4,1 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,2 (квадруплет, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,15–7,68 (м, 10H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

*Стадія 6. Синтез етил-2-аміно-2-(тіолан-3-іл)ацетату (8).* До 79 г (0,225 моль) етил-2-[(дифенілметиліден)аміно]-2-(тіолан-3-іл)ацетату (7) додають 750 мл метилтрет-бутилового етеру та 750 мл 1 М розчину HCl та інтенсивно перемішують протягом 2 год. Відокремлену водну фазу додатково промивають метилтрет-бутиловим етером (3 x 300 мл) та після додавання невеликими порціями натрій гідрокарбонату перемішують до pH = 8–9. Етил-2-аміно-2-(тіолан-3-іл)ацетат (8) з водної фази екстрагують етилацетатом. Органічні екстракти висушують над натрій сульфатом, випаровують розчинник під вакуумом. Вихід 40 г (94 % від теоретичного) жовтої маслянистої рідини. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMC, δ м. ч.): 1,2 (т, 3H, CH<sub>3</sub>);

1,75 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,1 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,38 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,65–2,9 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,4 (м, 1H, CH); 4,1 (д, 1H, CH); 4,2 (к, 2H, CH<sub>2</sub>).

*Стадія 7. Синтез 2-аміно-2-(тіолан-3-іл)оцтової кислоти (9).* До суміші 40 г (0,211 моль) етил-2-аміно-2-(тіолан-3-іл)ацетату (10) додають 6 М розчин HCl. Реакційну суміш перемішують протягом 12 год, після чого випаровують воду під вакуумом. Вихід 28,2 г (83 % від теоретичного) жовтої кристалічної речовини. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO/TMC, δ м. ч.): 1,7 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,2 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,6–2,9 (м, 4H, CH<sub>2</sub>); 3,7 (м, 1H, CH); 3,95 (д, 1H, CH); 8,75 (с, 3H, NH<sub>3</sub>Cl).

*Стадія 8. Синтез 2-[[1-(трет-бутокс)етеніл]аміно]-2-(тіолан-3-іл)оцтової кислоти (10).* До розчину 19,65 г (0,122 моль) 2-аміно-2-(тіолан-3-іл)оцтової кислоти (9) у воді (74 мл) та ацетоні (111 мл) додають однією порцією 48,5 г (0,35 моль) калій карбонату. Суміш охолоджують до 0 °С за допомогою бані з льодом. Після чого додають по краплях протягом 10 хв розчин 55 г (0,25 моль) дитрет-бутилдикарбонату в 40 мл тетрагідрофурану. Реакційну масу витримують при перемішуванні 12 год за кімнатної температури, випаровують під вакуумом, а відокремлену водну фазу промивають *n*-гексаном (3 x 50 мл). Водну фазу підкислюють за допомогою лимонної кислоти, екстрагують дихлорметаном та висушують над нагрій сульфатом. Вихід 28,2 г (88,5 % від теоретичного) світло-жовтої рідини. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMC, δ м. ч.): 1,4 (с, 9H, CH<sub>3</sub>); 1,74 (м, 1H, CH); 2,14 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,52 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,64 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,86 (м, 3H, CH<sub>2</sub>); 4,44 (д, 1H, CH).

*Стадія 9. Синтез 2-[[1-(трет-бутокс)етеніл]аміно]-2-(1,1-діоксо-1λ<sup>6</sup>-тіолан-3-іл)оцтової кислоти (11).* Розчин 15,9 г (0,061 моль) 2-[[1-(трет-бутокс)етеніл]аміно]-2-(тіолан-3-іл)оцтової кислоти (10) у 100 мл дихлорметану охолоджують до 0 °С за допомогою бані з льодом та додають порціями 32,5 г (0,16 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 13,6 г (76 % від теоретичного) білого кристалічного порошку. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMC, δ м. ч.): 1,42 (с, 9H, CH<sub>3</sub>); 2,05 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,33 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,85–3,35 (м, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,5 (м, 1H, CH); 5,51 (д, 1H, CH); 10,85 (с, 3H, NH<sub>3</sub>Cl).

*Стадія 10. Синтез 2-аміно-2-(1,1-діоксо-1λ<sup>6</sup>-тіолан-3-іл)оцтової кислоти (1).* До 250 мл

діоксану, який насичений HCl, завантажують 13,6 г (0,0463 моль) 2-{{1-(трет-бутокс)етеніл}аміно}-2-(1,1-діоксо-1λ<sup>6</sup>-тіолан-3-іл)оцтової кислоти (11) та перемішують за кімнатної температури протягом ночі. Після чого випаровують розчинник, промивають метилтрет-бутиловим етером. Вихід 8,3 г (93 % від теоретичного) білого кристалічного порошку. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O/TМС, δ м. ч.): 1,95–2,25 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,45 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,95 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 3,1–3,25 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,45 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,85 (т, 1H, CH).

*Одержання 2-аміно-3-метансульфонілпропанової кислоти (12)*

*Стадія 1. Синтез 2-аміно-3-(метилсульфоніл)пропанової кислоти (13).* Розчин 100 г (0,826 моль) цистеїну (14) у 400 мл метанолу охолоджують до 0 °С за допомогою бані з льодом і додають по краплях в інертній атмосфері аргону розчин 199,58 г (1,735 моль) тетраметилгуанідіну в метанолі (300 мл). Після цього до реакційної суміші додають по краплях розчин 117,4 г (0,826 моль) метилйодиду в тетрагідрофурані (100 мл). Реакційну масу перемішують протягом 1 год при 50 °С. Після чого випаровують реакційну масу, підкисляють еквімольною кількістю хлоридної кислоти та промивають розчином вода – етанол (4 : 1). Вихід 84,7 г (76 % від теоретичного) білого порошку. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>/ТМС, δ м. ч.): 2,0 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,8–3,0 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,8 (т, 1H, CH).

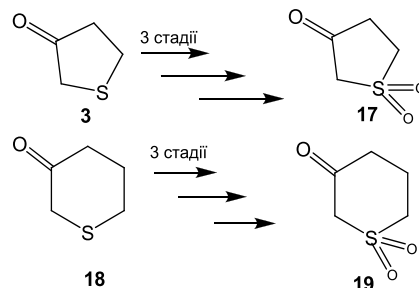
*Стадія 2. Синтез 2-{{1-(трет-бутокс)етеніл}аміно}-3-(метилсульфоніл)пропанової кислоти (15).* Синтез проводять за методикою аналогічно стадії 8 (одержання 2-аміно-2-(1,1-діоксо-1λ<sup>6</sup>-тіолан-3-іл)оцтової кислоти) із 30 г (0,22 моль) 2-аміно-3-(метилсульфоніл)пропанової кислоти (13) із вказаним мольним співвідношенням реагентів стадії 8. Вихід 46,47 г (89 % від теоретичного) білого порошку. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>/ТМС, δ м. ч.): 1,4 (с, 9H, CH<sub>3</sub>); 2,2 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,0 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,5 (т, 1H, CH).

*Стадія 3. Синтез 2-{{1-(трет-бутокс)етеніл}аміно}-3-(метансульфоніл)пропанової кислоти (16).* Синтез проводять за методикою аналогічно стадії 9 (одержання 2-аміно-2-(1,1-діоксо-1λ<sup>6</sup>-тіолан-3-іл)оцтової кислоти) із 46,47 г (0,198 моль) 2-{{1-(трет-бутокс)етеніл}аміно}-3-(метилсульфоніл)пропанової кислоти (15) із вказаним мольним співвідношенням реагентів стадії 9. Вихід 43,8 г (83 % від теоретичного) жовтого порошку. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>/ТМС, δ м. ч.): 1,4 (с, 9H, CH<sub>3</sub>); 3,22 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,75 (м, 1H, CH); 3,95 (д, 1H, CH<sub>2</sub>); 4,4 (м, 1H, CH<sub>2</sub>).

*Стадія 4. Синтез 2-аміно-3-метансульфонілпропанової кислоти (12).* Синтез проводять за методикою аналогічно стадії 10 (одержання 2-аміно-2-(1,1-діоксо-1λ<sup>6</sup>-тіолан-3-іл)оцтової кислоти) із 37,5 г (0,14 моль) 2-{{1-(трет-бутокс)етеніл}аміно}-3-(метансульфоніл)пропанової кислоти (16) із мольним співвідношенням реагентів стадії 10. Вихід 25,5 г (93 % від теоретичного) білого кристалічного порошку. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O/TМС, δ м. ч.): 3,22 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,75 (м, 1H, CH); 3,95 (д, 1H, CH<sub>2</sub>); 4,4 (м, 1H, CH<sub>2</sub>).

**Результати та обговорення**

Перспективними для синтезу різноманітних сполук є сульфолани (17) і (19) (рис. 1) завдяки віднедавна здійсненому ефективному методу окиснення тіолану (3) та тіану (18). Ці кетони містять активну метиленову і карбонільну групи, що дає змогу здійснювати за їх допомогою необхідні перетворення [6; 7].



**Рис. 1.** Схема синтезу сульфоланів (17) і (19)

Основними перетвореннями цих кетонів, які описані в літературних джерелах, є гетероциклізації із застосуванням метиленової і карбонільної груп [8; 9]. Обмеження синтезів за допомогою цих речовин пов'язано з сильною С-Н кислотністю метиленової групи, яка робить неможливим ряд класичних реакцій за карбонільною групою для одержання відповідних амінокислот [10; 11]. Для усунення цієї проблеми при розробленні методики синтезу амінокислот із сульфономим фрагментом у циклі як вихідну сполуку використовували тіолан з карбонільною групою в третьому положенні. Це дозволило безперешкодно провести відповідні реакції по карбонільній групі, а потім окиснювати атом сульфуру з утворенням тіолан-1,1-диоксидного фрагмента [12; 13].

Для одержання амінокислот використовували один із класичних методів синтезу – метод Бюхерера, а також метод одержання амінокислот шляхом алкілювання основи Шиффа фрагментом, що одержаний із вихідного тетрагідротіофен-3-ону.

Одержання 2-аміно-2-(1,1-діоксо-1 $\lambda^6$ -тіолан-3-іл) оцтової кислоти (1)

Для одержання кислоти (1) потрібно було, по-перше, ввести реакційноздатну функціональну групу для алкілювання відповідної основи Шиффа, по-друге, окиснити сульфур, не пошкодивши при цьому інші вже наявні функціональні групи.

Для цього спершу відновили карбонільну групу тетрагідротіофен-3-ону за допомогою натрій боргідриду з утворенням тетрагідротіофен-3-олу (2) (рис. 2).

Для запобігання спінюванню реакційної маси відновлювальний реагент додавали невеликими порціями протягом декількох годин. Проте перевагою цього методу відновлення є високий відсоток виходу продукту від теоретично розрахованого, а також висока чистота продукту, що дозволяє відмовитися від додаткового очищення тетрагідротіофен-3-олу (2). Підтвердженням утворення тетрагідротіофен-3-олу є поява в спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР сполуки (2) характерного мультиплету при 4,3 м. ч., що підтверджує відновлення карбонільної групи до спиртової.

Для активування гідроксильної групи її ацилювали метансульфохлоридом з одержанням 3-метилтетрагідротіофену (4). Реакція каталізується третинними амінами, тому як основу використовували триетиламін.

Перевага обраного методу одержання полягає в простоті проведення реакції, високому виході відносно теоретично розрахованої маси, а також високій чистоті одержуваного продукту. Поява характерного синглету метильної групи при 3,05 м. ч. у спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР отриманого продукту (4) підтвердила приєднання мезильного замісника.

Для введення в тіолан відхідної реакційноздатної функціональної групи мезилоксигрупу в сполуці (4) заміщували на йод з утворенням 3-йодотетрагідротіофену (5). Реакція нуклеофільного заміщення проходила ендотермічно. Випадіння осаду натрієвої солі метансульфонової кислоти при проходженні реакції та невеликі маси завантаження (до 20 г) 3-метилтетрагідротіофену (4) дозволили шляхом фільтрування реакційної маси збільшувати вихід продукту (5). У той час як при завантаженні більше 20 г оптимальніше використовувати як метод виділення екстракцією. Солі, що випали в осад, при розчиненні у водній фазі збільшували коефіцієнт розподілу між фазами продукту, що покращувало процес екстракції. Підтвердженням нуклеофільного заміщення є зсув характерного мультиплету метиленової групи в сильніше поле до 4,32 м. ч. у спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР продукту (5).

Основу Шиффа (6), необхідну для синтезу етил-2-[(дифенілметиліден)аміно]-2-(тіолан-3-іл)ацетату (2), одержували, використовуючи реакцію приєднання дифеніліміну до гідрогенхлориду

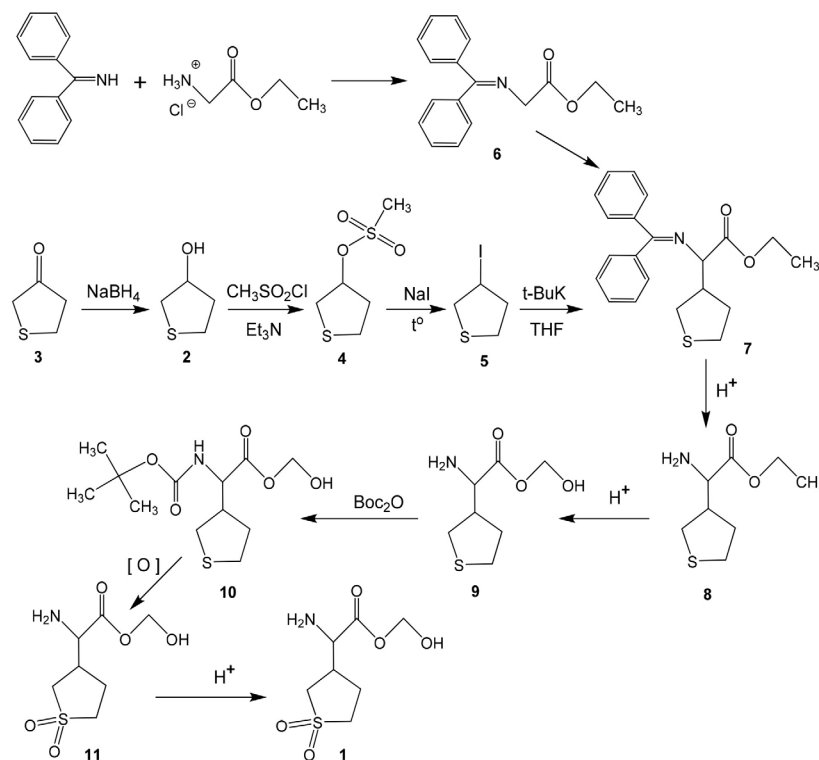


Рис. 2. Схема синтезу 2-аміно-2-(1,1-діоксо-1 $\lambda^6$ -тіолан-3-іл)оцтової кислоти (1) з тетрагідротіофен-3-ону (3)

етиламіноетаноату (етилового естеру гліцину). Реакція проходить швидко без екзотермічної реакції та забезпечує високі виходи і високу чистоту продукту.

Алкілювання одержаної основи Шиффа (6) 3-йодотетрагідротіофеном (5) проводили з використанням калій *трет*-бутилату як основи. Реакція відбувалася екзотермічно. Одержаний етил-2-[(дифенілметиліден)аміно]-2-(тіолан-3-іл)ацетат (7) потребував додаткового очищення в разі використання як цільового продукту, проте з огляду на високий вихід реакції алкілювання було обрано саме цей метод синтезу.

Для одержання 2-аміно-2-(тіолан-3-іл)оцтової кислоти (9) проводили поступовий гідроліз спочатку фрагмента дифенілметаніміну за допомогою розведеної хлоридної кислоти з утворенням 2-аміно-2-(тіолан-3-іл)ацетату (8). При використанні розведеної хлоридної кислоти етильна група не гідролізувалася. Після очищення від залишків ароматичних домішок проводили реакцію гідролізу естеру (8) до кислоти (9) більш концентрованими розчинами хлоридної кислоти. Застосування поетапного гідролізу забезпечувало очищення одержаного продукту від домішок у початковому естері (7).

Амінокислоту (9) очищували за допомогою йонобмінної хроматографії. У результаті двостадійного гідролізу, а також подальшого хроматографічного очищення вихід був доволі високим з чистотою до 95 %.

Як свідчить аналіз літературних джерел [9], для окиснення атома сульфуру тіоамінокислот застосовують пероксиди, попередньо захистивши  $\alpha$ -аміногрупу. Як захисну групу використовували

*трет*-бутоксикарбонільну, і синтезована після ацилювання 2-{[1-(*трет*-бутоксид)етеніл]аміно}-2-(тіолан-3-іл)оцтова кислота (10) може бути застосована як проміжний продукт для твердофазного пептидного синтезу, де амінокислота для запобігання поліконденсації повинна мати захищену  $\alpha$ -аміногрупу.

Цей метод приєднання захисної *трет*-бутоксикарбонільної групи дозволив одержати чистий продукт. Для подальшого проведення безпечного, м'якого окиснення атома сульфуру замість пероксиду водню використовували *m*-хлорнадбензойну кислоту. Для одержання вільної від домішок 2-{[1-(*трет*-бутоксид)етеніл]аміно}-2-(1,1-діоксо-1 $\lambda^6$ -тіолан-3-іл)оцтової кислоти (11) необхідно є стадія очищення від залишків *m*-хлорбензойної кислоти, проте використання цього окисника є більш безпечним.

Цільову амінокислоту (1) синтезували після відщеплення захисної *трет*-бутоксикарбонільної групи в умовах кислого гідролізу та одержували 2-аміно-2-(1,1-діоксо-1 $\lambda^6$ -тіолан-3-іл)оцтову кислоту (1) у вигляді гідрогенхлориду. Після чого додатково очищували сульфоамінокислоту за допомогою йонобмінної хроматографії.

Структуру 2-аміно-2-(1,1-діоксо-1 $\lambda^6$ -тіолан-3-іл)оцтової кислоти (1) підтверджували за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії (рис. 3) та рідинно-рідинної хромато-мас-спектрометрії.

Хімічний зсув, розташований на 3,8 м. ч., відповідає протону  $\text{CH}_2$ -групи в другій позиції до сульфонові групи. Цей хімічний зсув змістився в більш слабке поле відносно відповідного зсуву, що відповідає  $\text{CH}_2$ -групі неокисненого сульфуру амінокислоти.

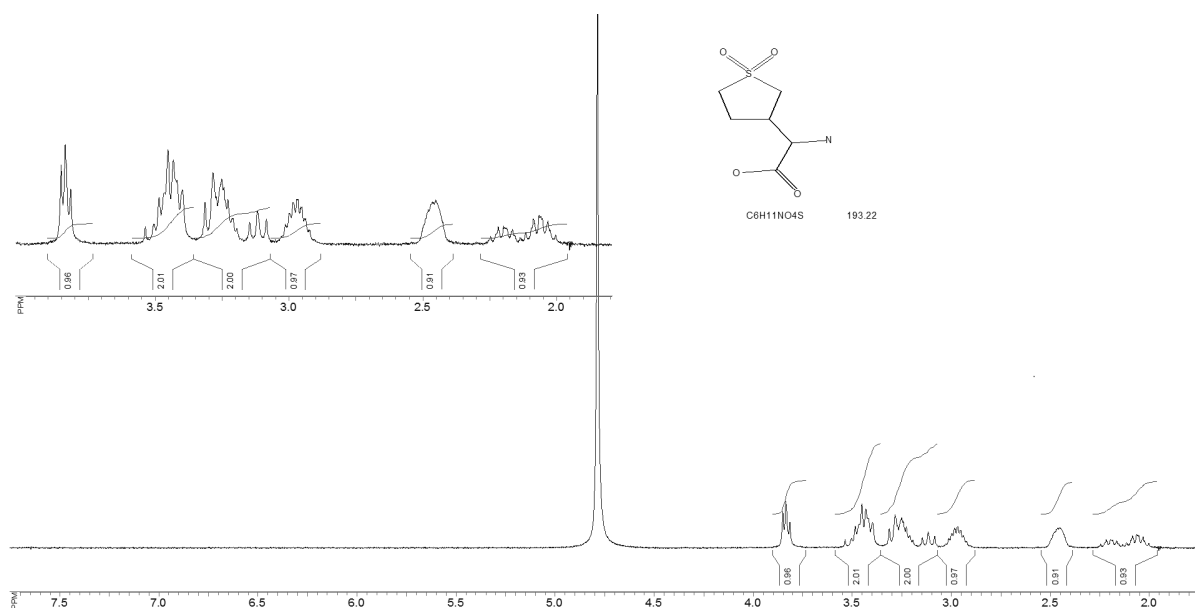


Рис. 3. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-аміно-2-(1,1-діоксо-1 $\lambda^6$ -тіолан-3-іл)оцтової кислоти (1)

Крім того, хімічні зсуви протонів у діапазоні від 2,1 м. ч. до 3,4 м. ч. подвоюються внаслідок наявності двох конформацій цієї сульфоамінокислоти, які кількісно співвідносяться між собою як інтенсивність цих хімічних зсувів. За даними хромато-мас-спектрометрії, чистота одержаної сульфоамінокислоти становить 100 %. Час утримання сигналу, що відповідає амінокислоті (1), становить 9 с, а відсутність інших піків на хроматограмі протягом 1,5 хв означає відсутність будь-яких домішок.

#### Одержання 2-аміно-3-метансульфонілпропанової кислоти (12)

Результати успішного синтезу сульфоамінокислоти (1), що у своїй будові містить циклічний фрагмент, вирішили застосувати для синтезу сульфоамінокислоти з цистеїну. Цистеїн є амінокислотою, яка широко використовується як у пептидному синтезі, так і в інших сферах. На її основі існує ряд лікарських препаратів з протимікробними властивостями. Нові шляхи модифікації цієї амінокислоти дозволять розширити межі її застосування та біологічну активність [4; 14].

Для початку проводили селективне алкілювання цистеїну (14) метилйодидом по атому сульфуру з утворенням 2-аміно-3-(метилсульфоніл)пропанової кислоти (13). Запропонована методика дозволяє алкілювати атом сульфуру без захисту інших функціональних груп (рис. 4). Слід зауважити, що за цією методикою можна вводити різні алкільні замісники, як аліфатичні,

так і ароматичні при використанні відповідних галогенідів. Продукт потребує очищення шляхом перекристалізації з води/етанолу.

Ацилювання аміногрупи кислоти (13) для створення захисної до *трет*-бутоксикарбонільної групи здійснювали аналогічно до захисту аміногрупи в амінокислоті (1). Після окиснення атома сульфуру в ацильованій амінокислоті (15) *m*-хлорпербензойною кислотою та відщепленні захисної групи в умовах кислого гідролізу 2-аміно-3-метансульфонілпропанову кислоту (12) очищували за допомогою йонобмінної хроматографії.

Структуру одержаної амінокислоти (12) встановлювали за допомогою спектроскопії <sup>1</sup>H ЯМР (рис. 5) та даних хромато-мас-спектрометрії.

У спектрі <sup>1</sup>H ЯМР хімічний зсув, розташований на 3,4 м. ч. у вигляді синглету, відповідає протонам метильної групи. Крім того, хімічні зсуви при 3,95 та 4,4 м. ч. у вигляді дублетів відповідають протонам метиленової групи. Їх перебування в досить слабкому полі свідчить про наявність сульфонової групи. За допомогою хромато-мас-спектроскопії підтверджено, що чистота одержаної амінокислоти (12) становить 100 %.

#### Висновки

Розроблено та оптимізовано методіку синтезу нової амінокислоти з циклічним сульфонвмісним фрагментом – 2-аміно-2-(1,1-діоксо-1λ<sup>6</sup>-тіолан-3-іл)оцтової кислоти з тетрагідротіофен-3-ону, яка включає десять стадій, зокрема стадію

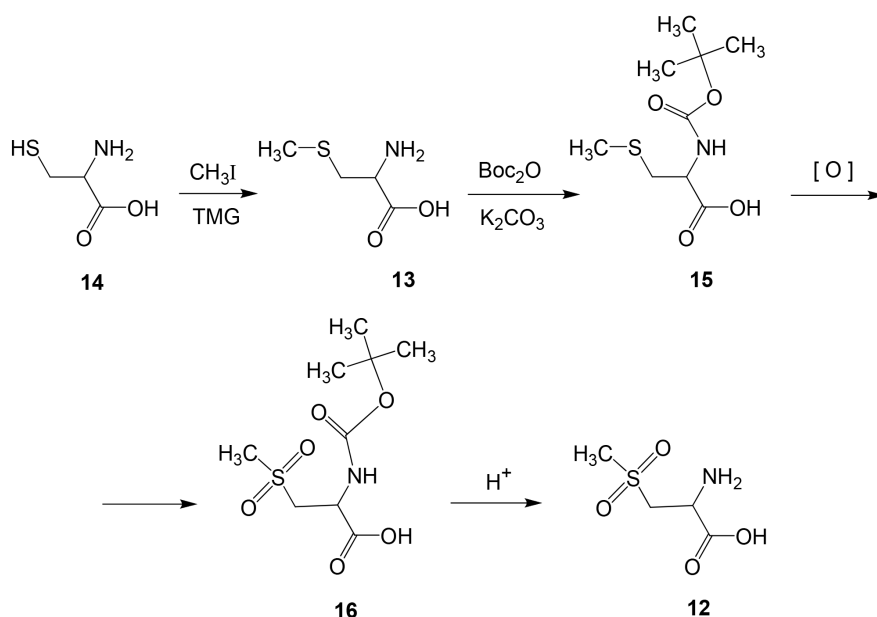


Рис. 4. Одержання 2-аміно-3-метансульфонілпропанової кислоти (12)

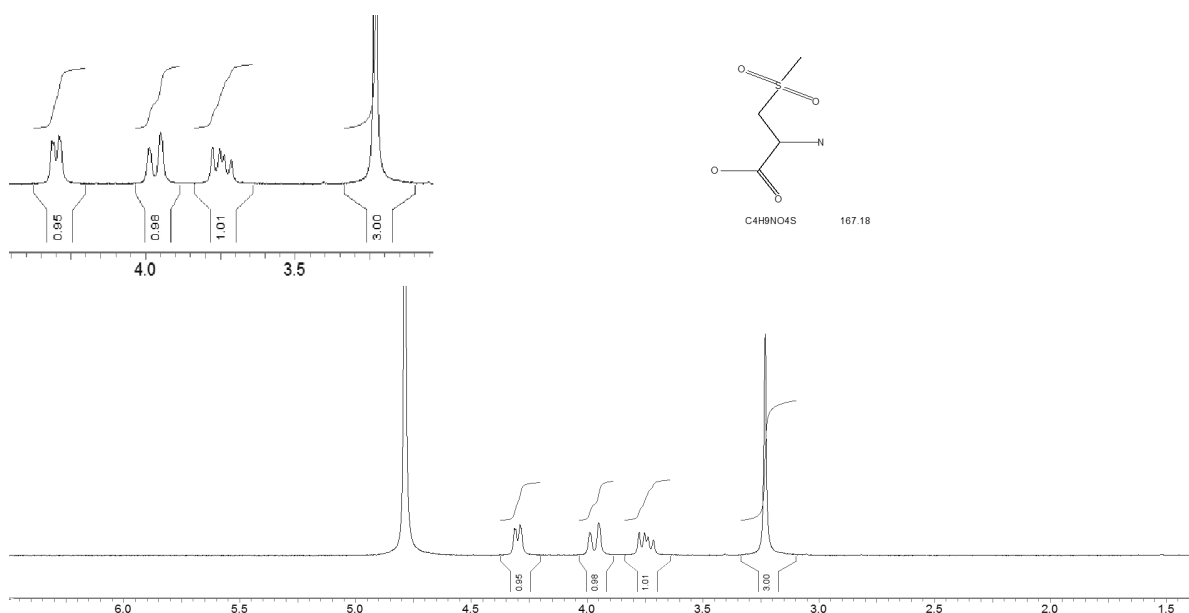


Рис. 5. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-аміно-3-метансульфонілпропанової кислоти (12)

алкілювання основи Шиффа з 53 % виходом цільової речовини та чистотою 100 %. На основі розробленої методики синтезу амінокислоти із сульфононим фрагментом відпрацьовано методику чотиристадійного синтезу 2-аміно-3-метансульфонілпропанової кислоти з виходом цільової речовини 43 % від теоретичного. Структури нових проміжних та цільових сполук доведено методом  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії, а чистоту цільових

продуктів (99–100 %) підтверджено даними хромато-мас-спектрометрії. Практичні виходи одержаних амінокислот дозволяють проводити додаткові дослідження у твердофазному пептидному синтезі. Розширення спектра амінокислот, що містять сульфононий фрагмент, з метою їх використання як будівельних блоків у твердофазному пептидному синтезі відкриває перспективу одержання нових біологічно активних сполук.

#### Список літератури

1. Халимская Л. М. Химический синтез белков и нуклеиновых кислот с использованием автоматических синтезаторов / Л. М. Халимская // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – № 10. – С. 37–42.
2. Nelson D. L. Lehninger Principles of Biochemistry / D. L. Nelson, M. M. Cox. – 5th ed. – NY : Freeman, W. H. & Company, 2008. – 1100 p.
3. Voet D. Biochemistry / Donald Voet, Judith G. Voet. – 4th ed. – NY : Wiley, 2011. – 1520 p.
4. Asymmetric Organocatalysis with Sulfones / M. Nielsen, C. B. Jacobsen, N. Holub [et al.] // Angewandte Chemie. – 2010. – Vol. 122. – P. 2726–2738.
5. Preparation of aryloxetanes and arylazetidines by use of an alkylaryl suzuki coupling / M. A. J. Duncton, M. A. Estiarte, D. Tan [et al.] // Organic Letters. – 2008. – Vol. 10. – P. 3259–3262.
6. Construction of Multifunctional Modules for Drug Discovery: Synthesis of Novel Thia/Oxa-Azaspiro[3.4]octanes / Bo Li Dong, M. Rogers-Evans, M. Erick [et al.] // 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. 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.
9. Skeletal Diversification via Heteroatom Linkage Control: Preparation of Bicyclic and Spirocyclic Scaffolds from N-Substituted Homopropargyl Alcohols / T. O. Painter, J. R. Bunn, F. J. Schoenen [et al.] // Organic Chemistry. – 2013. – Vol. 78. – P. 3720–3730.
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. Dubrovskiy A. V. Intermolecular C-O Addition of Carboxylic Acids to Arynes: Synthesis of o-Hydroxyaryl Ketones, Xanthenes, 4-Chromanones, and Flavones / A. V. Dubrovskiy, R. C. Larock // Tetrahedron. – 2013. – Vol. 69. – P. 2789–2798.
12. 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.
13. 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.
14. The Barton ester free-radical reaction: a brief review of applications / M. F. Saraiva, M. R. C. Couri, M. L. Hyaric [et al.] // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65. – P. 3563–3572.



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

## NEW AMINO ACIDS WITH THE SULFONE FRAGMENT AS THE BUILDING BLOCKS FOR THE SOLID PHASE PEPTIDE SYNTHESIS

*The successes of proteomics stimulate the interest to the new synthetic amino acid. Using such amino acid in the solid phase peptide synthesis will allow controlling the activity of biologically important peptides. The need for the new peptide structures to design the new drugs has currently been growing. In this regard, it is very important to expand the spectrum of the new amino acids which contain the sulfone fragment with the purpose of their use as the building blocks.*

*The synthesis of the new amino acid with the cyclic sulfone fragment – 2-amino-2-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -tiolan-3-il)acetic acid from tetragidrotiofen-3-on was developed and optimized. It included ten stages, in particular the use of Bucherer method and the alkylating of Schiff basis; the output of special purpose compounds was 53 %. The developed method was successfully applied for getting 2-amino-3-metansulfonilpropanoic acid from a cysteine in four stages with 43 % output of special purpose compounds of the theoretical estimate. The structures of new synthesized sulfoaminoacids were installed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy and the cleanness of the special purpose products (99–100 %) was confirmed by the data of chromato-mass-spectrometry. The practical outputs of obtained amino acids allow conducting the additional research in the solid phase peptide synthesis. The derived amino acids with the cyclic sulfone fragment are perspective for their use as the building blocks in the solid phase peptide synthesis, which opens the way to expansion of chemical and pharmacological properties of the new compound.*

**Keywords:** amino acid, sulpholanes, 1 $\lambda^6$ -tiolan-1,1-dioxide, 2-amino-2-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -tiolan-3-il)acetic acid, 2-amino-3-metansulfonilpropanoic acid.

Матеріал надійшов 12.10.2015

УДК 544.723

Сачук О. В., Зажигалов В. О., Кобулей О. П.

## МЕХАНОХІМІЧНА АКТИВАЦІЯ ТА ФОТОКАТАЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ОКСИДНОЇ ЦИНК-МОЛІБДЕНОВОЇ КОМПОЗИЦІЇ

*Досліджено вплив механохімічної обробки (протягом 2, 4 і 8 годин в атмосфері повітря) на властивості оксидної цинк-молібденової композиції Zn/Mo = 25 : 75. Показано утворення нанорозмірних частинок вихідних реагентів та зміну їхньої структури в процесі МХО, що полегшує утворення нової сполуки – фази молібдату цинку. Кристалізація цієї фази при подальшій термообробці веде до утворення складної композиції нанодисперсних оксидів цинку і молібдену та молібдату цинку, яка виявляє високу активність (вищу, ніж у традиційного фотокаталізатора TiO $_2$ ) у фотокаталітичному розкладі барвника сафраніну Т у воді.*

**Ключові слова:** механохімічна обробка, оксидна цинк-молібденова композиція, фотокаталіз.

© Сачук О. В., Зажигалов В. О., Кобулей О. П., 2016