

Л.Б. Вуйцик, О.І. Гевусь, С.А. Воронов, Л.В. Долинська
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра органічної хімії

НОВІ ПЕРОКСИДИ НА ОСНОВІ 6-ГЛІЦИДИЛ-1,2;3,4- ДІЗОПРОПІЛІДЕН- α -D-ГАЛАКТОПІРАНОЗИ

© Вуйцик Л.Б., Гевусь О.І., Воронов С.А., Долинська Л.В., 2008

При взаємодії 6-гліцидил-1,2;3,4-ді-О-ізопропіліден- α -D-галактопіранози з трет-бутилгідропероксидом, γ -пероксибутанолом і моно- γ -пероксибутилмалеїнатом синтезовано нові сахаридовмісні ініціатори з первинно-третинними і дитретинними пероксигрупами для одержання полімерних біосумісних матеріалів.

During interaction of 6-glycidyl-1,2;3,4-di-O-isopropylidene- α -D-galactopyranose with tert-butyl hydroperoxide, γ -peroxide containing butanol and γ -peroxide containing mono maleate a series of novel saccharide containing initiators with primary-tertiary as well as ditertiary peroxide groups for obtaining biocompatible polymer materials have been synthesized.

Постановка проблеми. Використання ініціаторів радикальних реакцій, що мають необхідну розчинність у середовищах різної полярності, можуть локалізуватись на міжфазній поверхні колоїдних систем і здатні генерувати вільні радикали з прогнозованою швидкістю у заданому інтервалі температур, є необхідною складовою успіху під час одержання сучасних функціональних полімерів і композиційних матеріалів на їхній основі. Одним з перспективних способів створення таких перспективних ініціаторів є введення у молекули пероксидів фрагментів або функцій, що забезпечують необхідний гідрофільно-ліпофільний баланс, а також створення необхідного обрамлення пероксидної групи замісниками, яке забезпечує необхідні кінетичні параметри її гомолізу. Введення полярних сахаридних фрагментів у молекули пероксидів дасть змогу забезпечити їхню розчинність у воді та інших полярних розчинниках, а також добру адсорбцію та хемосорбцію на полярних поверхнях.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Сьогодні у літературі є обмежена кількість публікацій із синтезу пероксидвмісних сахаридів. Основна кількість досліджень у цій області стосується модифікації оліго- і полісахаридів функціональними пероксидвмісними кополімерами [1]. Так, при обробці целюлози кополімерами малеїнового ангідриду і пероксидних мономерів одержано модифіковану целюлозу з різним вмістом пероксидовмісних фрагментів [2]. Описано також модифікацію декстрину та крохмалю пероксидними похідними піромелітової кислоти [3]. Такі пероксидовані вуглеводи використовували як активні наповники та ініціатори під час одержання біодеградабельних полімерних матеріалів. Однак у літературі практично відсутні відомості про одержання пероксидвмісних моносахаридів, хоча такий тип ініціаторів може мати достатньо важливе значення для отримання полімерів з кінцевими глікозидними фрагментами, пероксидної модифікації наповників тощо.

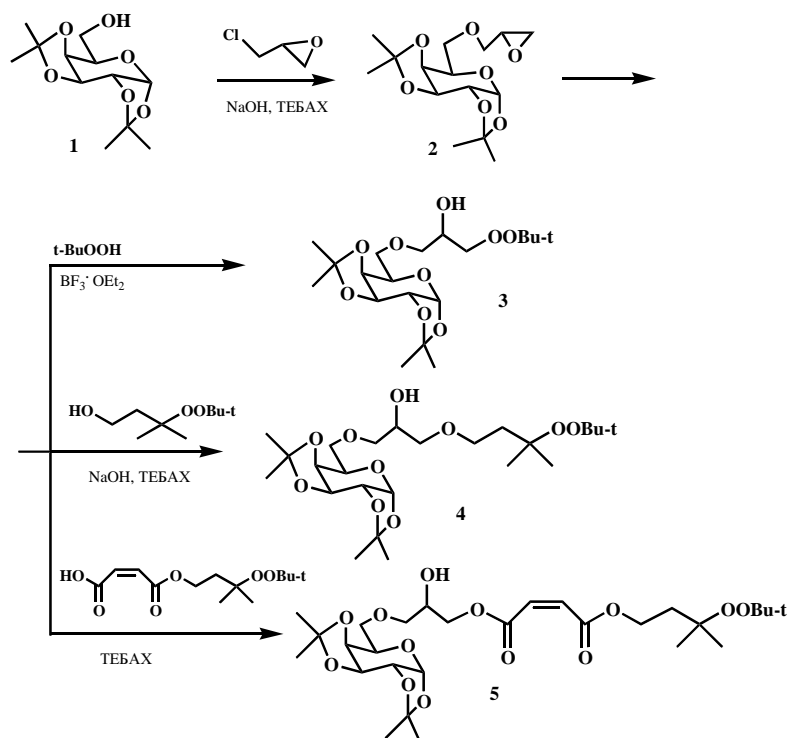
Мета роботи. Розроблення методів синтезу нових типів сахаридовмісних пероксидів з пероксидними групами різної природи при взаємодії 6-гліцидил-1,2;3,4-ді-О-ізопропіліден- α -D-галактопіранози і функціональних пероксидів.

Обговорення результатів. Наявність у молекулах сахаридів декількох гідроксильних груп, практично рівноцінних за реакційною здатністю, викликає певні труднощі при контрольованому введенні різноманітних функцій, зокрема і пероксидних, у ці сполуки. Реакції заміщення проходять

регіоселективно практично тільки для однієї групи OH – глікозидної. Однак такі похідні мають низьку гідролітичну стійкість, що обмежує сфери їхнього застосування. Тому, на наш погляд, більше значення можуть мати похідні з пероксисиліновими замісниками біля атомів C₂ – C₆. Для регіоселективного введення замісників за гідроксильними групами біля цих атомів використовують селективний захист інших груп OH утворенням кеталів або ацеталів. Використовуючи для захисту різні типи реагентів, можна селективно попарно захищати гідроксильні групи у заданих положеннях, залишаючи вільною необхідну групу OH. Це уможливорює регіоселективне, а, в окремих випадках, і стереоселективне введення різноманітних функцій за цими вільними гідроксильними групами.

На наш погляд, найзручнішим положенням піранозного циклу для введення пероксидовмісних замісників є первинна гідроксильна група біля атома C₆. По-перше, заміщення цієї групи не зачіпає конфігурації оптично-активних центрів і тому не вимагає стереоселективності перетворень. Це дає змогу отримувати похідні вихідного вуглевода, а не його оптичних ізомерів, що у разі біохімічного застосування цих похідних є надзвичайно важливим. По-друге, для активації групи OH біля атома C₆ можна використовувати реагенти, чутливі до стеричних факторів, наприклад, функціональні епоксисполуки, сульфохлориди тощо. Крім цього, перевагою заміщення за названою групою, яке проходить за механізмом S_N2, є висока швидкість перетворення у м'яких умовах.

Тому як вихідну сполуку нами було використано 1,2;3,4-діізопропіліденгалактопіранозу (1), яка має захищені чотири вторинні і вільну первинну гідроксильну групи. При взаємодії діізопропіліденгалактопіранози (1) з семиразовим надлишком епіхлоргідрину у присутності як акцептора хлороводню триразового надлишку порошкоподібного гідроксиду натрію і каталізатора міжфазного переносу бензилтриетиламонійхлориду з високим виходом впродовж 6 год при 60 °С отримано 6-гліцидилдіізопропіліденгалактозу (2), яка здатна у м'яких умовах взаємодіяти з гідропероксидами, первинними ω-пероксиспиртами і моно-ω-пероксисиліновими естерами дикарбонів з утворенням відповідних пероксидних похідних галактози за схемою:



Так, при взаємодії сполуки (2) з трет-бутилгідропероксидом одержано похідне галактози з первинно-третинною пероксигрупою (3). Як каталізатор реакції використали бор трифлуорид етерат, застосування якого забезпечує високий вихід і чистоту продукту. Застосування основних каталізаторів, наприклад, натрій гідроксиду у цьому процесі призводить до часткового гетеролітичного розкладу цільового продукту з утворенням карбонільних сполук, що є типовим для β-гідроксипероксидів [4, 5]. Аналогічна реакція епоксигалактопіранозиду (2) з γ-пероксиспиртом

призводить до утворення сахариду з дитретинною пероксидною групою (4). У такому разі як катализатор застосовували систему порошкоподібний NaOH–тетраалкіламонійхлорид, яка дає змогу здійснювати цю реакцію без ускладнень. При взаємодії моно- ω -пероксиалкілмалеату з сполукою (2) одержано сахаридвмісний пероксидний мономер (5). Реакцію вели аналогічно у присутності солі тетраалкіламонію і слідів натрієвої солі монопероксималеату. Приєднання замісників до гліцидильного фрагмента у всіх випадках відбувається у α -положення з утворенням вторинної групи OH. Про це свідчать дані ІЧ-спектрів синтезованих пероксидних похідних. Так, у ІЧ-спектрах сполук 3-5 наявна широка смуга поглинання з мінімумом при 3432–3488 cm^{-1} , що характеризує валентні коливання асоційованої групи OH. У спектрах цих сполук також наявні смуги поглинання при 1110–1125 cm^{-1} , що характерні для валентних коливань зв'язку C-O вторинної гідроксильної групи, а також при 1250–1290 cm^{-1} , що відповідають деформаційним коливанням вторинної групи C-O-H.

Будову синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ і ПМР спектрів. Так, у ІЧ-спектрах всіх синтезованих сполук наявний характерний для діізопропіліденгалактопіранози набір смуг поглинання валентних і деформаційних коливань піранозного кільця, груп OH та CH_2 піраноз при 1450, 1380, 1280, 1260, 1230, 1160, 1072 і 900 cm^{-1} . У ІЧ спектрі 6-гліцидилдіізопропіліденгалактози також наявні смуги поглинання при 3056 cm^{-1} (ν C-H), 1252, 950 і 920 cm^{-1} (ν C-O), що характеризують епоксидне кільце. У спектрах пероксидних похідних наявна інтенсивна смуга поглинання при 888–890 cm^{-1} , що характеризує коливання групи трет-бутоксильної групи, смуга малої інтенсивності при 824–870 cm^{-1} , характерна для валентних коливань пероксидної групи і дублет смуг поглинання при 1360 і 1380 cm^{-1} (δ CMe₂) цієї самої групи.

У спектрах ПМР синтезованих пероксидних похідних галактози, крім характерного набору сигналів протонів діізопропіліденгалактопіранозного фрагмента, наявні сигнали протонів введених пероксидвмісних замісників: трет-бутоксильної групи (1,22 м.ч., с.), гем-диметильних груп (1,25 м.ч., с.), залишку малеїнової кислоти (6,43 і 6,42 м.ч.).

Синтезовані пероксидні похідні галактози із захищеними групами OH практично нерозчинні у воді, добре розчинні у органічних розчинниках, здатні зберігатися тривалий час при кімнатній температурі без помітної втрати активного кисню. При нагріванні до температури 135–160°C вони розкладаються за пероксидною групою з утворенням вільних радикалів і здатні ініціювати вільнорадикальні реакції: полімеризацію, структурування та інші полімераналогічні перетворення.

Експериментальна частина. *Матеріали.* α -D-Галактозу та епіхлоргідрин (Merck) використовували без додаткового очищення. Розчинники (ацетон, бензен, дихлорометан, гексан) перед використанням сушили над молекулярними ситами 4A та переганяли з колонкою Вігре довжиною 1 м.

ІЧ спектри знімали на спектрофотометрі “Specord M80” у тонкій плівці (для рідких речовин) або у розчині тетрахлорометану при концентрації речовин 0,05 моль/л і товщині поглинального шару 0,998 мм або у вазеліновому маслі (для кристалічних речовин).

Хід реакції та індивідуальність сполук контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії на пластинках Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck), елюент – гексан : етилацетат (10 : 4) та газорідинної хроматографії на хроматографі “Селміхром 1”, колонки Chromosorb G HP з 5 % рідкої фази OV-17 довжиною 1 м, детектор – катарометр.

3-трет-Бутилперокси-3-метил-1-бутанол (ТБПБ) синтезували алкілюванням трет-бутилгідропероксиду 3-метил-1,3-бутандіолом у присутності як катализатора 65 % сульфатної кислоти за методикою [6].

4-[3-бутилперокси-3-метилбутоксид]-4-оксо-2-*Z*-бутенова кислота (ТБПМК). До суміші 0,98 г (0,01 моль) малеїнового ангідриду і 1,76 г (0,01 моль) гідроксипероксиду при 40°C і перемішуванні додавали 2 краплі триетиламіну і витримували 24 год. Одержаний продукт реакції перекристалізували з гексану. Вихід 2,5 г (90 %). Т. топ. 58°C, що відповідає літературній [7].

1,2;3,4-Ді-*O*-ізопропіліден- α -D-галактопіранозу (1) отримували при взаємодії α -D-галактопіранози з ацетоном у присутності сульфатної кислоти з виходом 82 % за методикою [8].

Дані елементного аналізу. Знайдено, %: С 55,35; Н 7,74. C₁₂H₂₀O₆. Обчислено, %: С 55,37; Н 7,74.

$[\alpha_D^{20}] = -53^\circ$ (с 4,4 у тетрахлоретані). Вміст основної речовини 99,2 % (газорідинна хроматографія).

6-*O*-(2-оксиранілметил)-1,2;3,4-ді-*O*-ізопропіліден- α -*D*-галактопіраноза (2). До розчину 5,2 г (0,02 моля) галактопіранозиду (1) у 13,0 г (0,14 моля) епіхлоргідрину при інтенсивному перемішуванні додавали, 0,2 г бензилтриетиламонійхлориду і малими порціями 2,4 г (0,06 моль) натрій гідроксиду. Суміш перемішували впродовж 6 год при температурі 60–70°C, розчиняли у дихлорометані і фільтрували через шар алюміній оксиду 2-го ступеня активності. Через фільтрат для нейтралізації продували карбон (2) оксид. Розчинник і надлишок епіхлоргідрину відганяли у вакуумі. Продукт очищали перекристалізацією із суміші бензен-гексан. Вихід 5 г (80 %). Т.топ. 74,5–75°C. Дані елементного аналізу. Знайдено, %: С 56,78; Н 7,59; C₁₅H₂₄O₇. Обчислено, %: С 56,95; Н 7,65.

6-*O*-(3-трет-бутилперокси-2-гідроксипропіл)-1,2;3,4-ді-*O*-ізопропіліден- α -*D*-галактопіраноза (3). До розчину 0,54 г (0,006 моль) трет-бутилгідропероксиду у 10 мл дихлорметану при перемішуванні додавали 0,012 мл (0,0001 моль) каталізатора ВF₃·(C₂H₅)₂O. Суміш нагрівали до 30–40 °С, при перемішуванні додавали краплями розчин 1,9 г (0,006 моля) гліцидилгалактози (2) у дихлорометані і витримували впродовж 2 год при цій температурі. Каталізатор нейтралізували 10 % водним розчином натрій гідроксиду і реакційну суміш продували СО₂, центрифугували і відганяли розчинник. Вихід – 1,4 г (56 %). Дані елементного аналізу. Знайдено, %: С 55,95; Н 8,34; C₁₉H₃₄O₉. Обчислено, %: С 56,14; Н 8,43. $n_D^{20} = 1,4624$

6-*O*-[3-[3-трет-бутилперокси-3-метилбутоксид]-2-гідроксипропіл]-1,2;3,4-ді-*O*-ізопропіліден- α -*D*-галактопіраноза (4). До розчину 1,58 г (0,005 моля) гліцидилгалактози (2) у дихлорометані додавали краплями 0,88 г (0,005 моля) ТБПБ, до суміші додавали каталітичні кількості порошкоподібного натрій гідроксиду та ТЕБАХу. Реакційну масу витримували при 70 °С та перемішуванні 5 год. Продукт реакції розчиняли у дихлорометані й очищали хроматографічно на алюміній оксиді 2-го ступеня активності (елюент – гексан : дихлорометан, 2 : 1) Після відгонки розчинника одержували 2,35 г цільового продукту реакції (вихід 95 %). Дані елементного аналізу. Знайдено, %: С 58,32; Н 8,9; C₂₄H₄₄O₁₀. Обчислено, %: С 58,52; Н 9,0 $n_D^{20} = 1,466$

(3-трет-Бутилперокси-3-метилпропіл){2-гідрокси-3-[6-(1,2;3,4-*O*-діізопропіліденгалактопіранозил)пропіл]малеат (5) Розчин 1,42 г (0,0045 моль) гліцидилгалактози (2), 1,23 г (0,0045 моль) ТБПМК і 0,02 г бензилтриетиламонійхлориду у 1,5 мл диметилформаміду витримували, перемішуючи, при 70°C впродовж 6 год. Суміш розчиняли у дихлорометані і фільтрували через шар алюміній оксиду. Після відгонки розчинника у вакуумі одержували 2,5 г (94 %) цільового продукту реакції. Дані елементного аналізу. Знайдено, %: С 55,33; Н 8,04; C₂₈H₄₆O₁₃. Обчислено, %: С 56,94; Н 7,85. $n_D^{20} = 1,4730$

Висновки

1. Синтезовано 6-гліцидилдіізопропіліденгалактозу і показано, що ця сполука є зручним субстратом для одержання пероксидних похідних галактози.

2. При взаємодії 6-гліцидилдіізопропіліденгалактози з трет-бутилгідропероксидом і функціональними пероксидами (γ -гідроксипероксидом і пероксималеїнатами) одержано нові стабільні пероксидні похідні галактози, що відрізняються природою пероксидних груп та їхнім розміщенням відносно піранозного циклу.

1. Tirrelli M, Kokkoli E., Biesalski M. *The role of surface science in bioengineered materials. Surface Science* 2002, V. 500. – P.61–83. 2. Дончак В.А., Гаргай Х.І., Воронов С.А., Хряков В.С. *Пероксидні макроініціатори на основі полісахаридів для синтезу біодеградабельних полімерів. ДАН України*, – 2000, № 6. – С. 148–152. 3. *Полісахариди з пероксидованою поверхнею – новий тип наповнювачів для полімерів // Збірник тез доповідей III науково-технічної конференції “Поступ в нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості”. – Львів. НУ “Львівська політехніка”. – 2004. – С.132–133. 4. Kropf H., Ball M., Schroder H. e.a. *Organische Peroxide – X. Basenkatalysierte Addition von Hydroperoxiden an Oxirane // Tetrahedron*. – 1974. – V.30. N.16 – S. 2943–2948. 5. Нудельман З.Н. *Химия органических пероксидов*. – Волгоград, 1982. – С. 137–174. 6. Fleischuk R.I., Gevus’ O.I., Voronov S.A. *Synthesis of peroxide monomers based on unsaturated carboxylic acids // Russ. J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 39. – No. 12. – P. 1799–1800. 7. Флейчук Р.І. *Мономери на основі гідроксилвмісних пероксидів: Дис... канд. хім. наук: 02.00.03*. – Львів, 2004. – 163 с. 8. *Методы химии углеводов / Под ред. Н.К. Кочеткова*. – М.: Мир, 1967, – 167 с.*