

4. Кибирев В.К., Серейская А.А., Федоряк Д.М., Серебряный С.Б. // Биохим.- 1978.- №43.- с. 717.
5. Федоряк Д.М., Кибирев В.К., Серейская А.А., Серебряный С.Б. // Биохим.- 1977.- № 42.- с. 1595.
6. Серебряный С.Б., Кибирев В.К., Серейская А.А., Федоряк Д.М. // Биохим.- 1975.- № 40 – с. 103.
7. Севедин П.В., Митрофанов Р.Ю., Верещагин А.Л., Севедин В.П. / Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Прикладные

- аспекты совершенствования химических технологий и материалов», - Бийск 1998,- Ч. 1.- с.с 56-60.
8. Weygand F., Csendes E. // Angew. Chem.- 1952.- № 64.- с. 136.
9. Гринштейн Дж., Виниц М. // Химия аминокислот и пептидов.- Издательство МИР- 1965.-с. 390.
10. Beecham A.F. // J.Am.Chem.Soc.- 1957.- №79.- с. 3257
11. МакОми Дж. // Защитные группы в органической химии.- Издательство МИР- 1976.-с. 61.

СИНТЕЗ 2-БРОМ-4-ИОДЗАМЕЩЕННЫХ АЦЕТАЛЕЙ ТЕТРОЗ НА ОСНОВЕ ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ

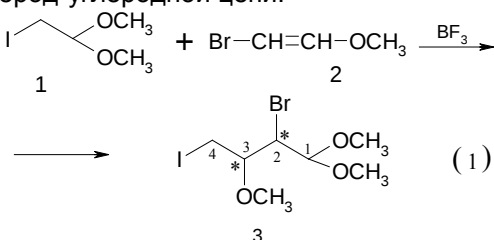
Е.В. Крюкова, Ю.В. Мороженко

Работа продолжает поиск путей полного синтеза модифицированных углеводов реакцией конденсации производных ацеталей с β-замещенными винилалкиловыми эфирами. В данном сообщении представлена возможность получения йодсодержащих полифункциональных D,L-тетроз с отработкой методики диметилацеталей йодацетальдегида.

Ключевые слова: иодзамещенные ацетали, галогенсахара, модифицированные углеводы.

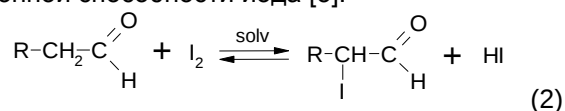
Ранее на кафедре ХТОВ БТИ Алт ГТУ была показана возможность конденсации бромацеталей уксусного альдегида с изомерами 2-бромвинилалкиловых эфиров, которая приводит к производным полизамещенного бутанала [1]. Полученные соединения можно рассматривать как исходные в синтезе других полифункциональных биологически активных веществ. Экспериментально была определена различная устойчивость галогена во втором и четвертом положениях углерод-углеродной цепи в реакциях замещения [2]. С целью увеличения степени функциональности заместителя в 4 положении мы исследовали возможность синтеза 2-бром-4-йодпроизводного. Как известно из литературных источников йод легче вступает в реакции нуклеофильного замещения и является одной из лучших уходящих групп.

Конденсацию диметилацеталей йодуксусного альдегида (1) с β-бромвинилметилом эфиром (2) планировали осуществить стандартным способом по схеме наращивания углерод-углеродной цепи:



ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА АЦЕТАЛЯ ИОДУКСУСНОГО АЛЬДЕГИДА

В отличие от хлорирования и бромирования альдегидов в α-положение, прямое иодирование практически не используется в виду обратимости реакции и слабой реакционной способности йода [3]:



Значительно шире используется реакция присоединения галогена по двойной углерод-углеродной связи енолацетатов. Если пользоваться этим методом, то для синтеза галогензамещенных модифицированных тетроз можно исходить из простых виниловых эфиров.

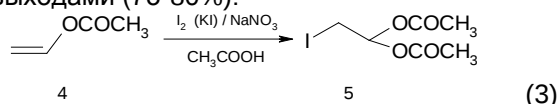
По этому способу получают бромпроизводные с выходом 65-86%. Однако синтезы с йодом протекают гораздо труднее (18-25%), ввиду сильной полимеризации енолацетатов и особенно виниловых эфиров в присутствии йода.

Ацетали ацетальдегида, пропионового альдегида и другие галогенируются также N-галогенсукцинимидом при 25-40°С на солнечном свете или при облучении лампой с образованием α-галогенацеталей. Этот способ позволяет получать с неплохим выходом более чистые продукты, чем по другим методи-

кам. Однако, для получения N-йодсукцинимидов необходимо большое количество свежееосажденной окиси серебра.

С целью предотвращения полимеризации виниловых эфиров для йодирования винилацетата используют хлорид йода в концентрированной соляной кислоте; в течение 20 минут образуется α -хлор- β -йодэтилацетат с почти теоретическим выходом [4].

В последнее время для йодирования непредельных соединений используют активные комплексы йода в полярных средах. В частности, на кафедре органической химии и технологии органического синтеза Томского политехнического университета для этих целей исследовались малотоксичные реагенты на основе смесей нитратов щелочных металлов с йодом или йодидом калия в уксусной кислоте [5]. Результаты показали, что, например, йодацеталь образуется с высокими выходами (73-80%):



На основании анализа перечисленных методик, исходя из простоты эксперимента и доступности исходных реагентов, нами было отдано предпочтение синтезу йодацетала из винилацетата.

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ИОДАЦЕТАЛЯ

После повторения общей методики йодацетилирования было выявлено несколько факторов, требующих доработки и усовершенствования:

- значительный расход уксусной кислоты (50 мл);
- использование процесса экстракции продукта;
- использование колоночной хроматографии для выделения и очистки йодацетала.

Для устранения указанных недостатков нами было проведено исследование влияния количества и соотношений реагентов на выход йодацетала в рамках общей методики. Результаты приведены ниже в графическом виде.

Как следует из графика (рисунок 1), при уменьшении количества уксусной кислоты менее 12 мл реакция резко замедляется.

Анализ данных графика зависимости выхода от количества азотнокислого натрия (рисунок 2) показывает, что стабильность йодирующего комплекса нарушается даже при небольшом дефиците NaNO_3 , а при снижении

его количества вдвое наблюдается резкий спад реакционной способности комплекса.

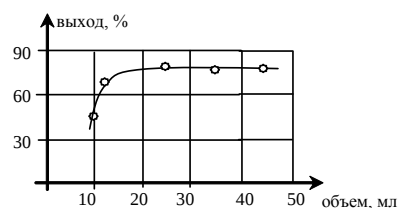


Рисунок 1. График зависимости выхода йодацетала от количества уксусной кислоты (винилацетат - 0,86 г, NaNO_3 - 0,17 г)

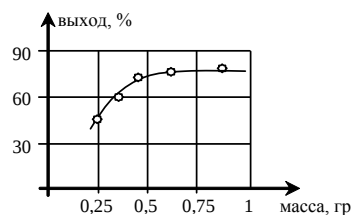


Рисунок 2. — График зависимости выхода йодацетала от количества NaNO_3 в йодирующем комплексе $\text{I}_2/\text{NaNO}_3/\text{CH}_3\text{COOH}$ (винилацетат - 0,86 г, уксусная кислота - 50 мл)

На основании полученных результатов было целесообразно использовать следующее молярное соотношение компонентов в реакции винилацетат : NaNO_3 : I_2 — 1 : 2 : 1,5, в растворе 18,5 мл уксусной кислоты. В этих условиях обесцвечивание йодного раствора продолжалось 30 минут.

ИЗУЧЕНИЕ ПРЕДЕЛОВ АКТИВНОСТИ ИОДИРУЮЩЕГО КОМПЛЕКСА

В ходе экспериментов было отмечено, что при добавлении в обесцвевшийся в процессе реакции раствор небольшого количества йода и винилацетата реакционная масса вновь обесцвечивается. Это привело нас к мысли о необходимости продолжить проверку работоспособности йодирующего комплекса.

С этой целью мы провели ряд экспериментов по определению максимального количества винилацетата, вступающего в реакцию с йодом при соотношении NaNO_3 к уксусной кислоте, полученном в ходе экспериментов. Оказалось, что в этих условиях можно проиодировать дополнительно 1,5-кратное количество винилацетата. Дальнейшие исследования пределов активности йодирующего комплекса, на наш взгляд, должны предполагать коррекцию количества уксусной кислоты в комплексе. С этой целью нами был разработан метод ступенчатого йодацетилирования.

Он заключается во введении эквимольных количеств йода и винилацетата в заранее приготовленную смесь NaNO_3 и уксусной кислоты порциями. Оказалось, что это принципиальный момент процесса; если вводить расчетное количество йода и винилацетата одновременно, то реакция не пойдет. Данные исследований пределов активности йодирующего комплекса представлены на рисунке 3.

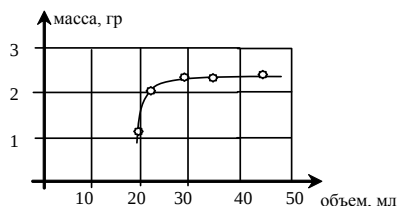


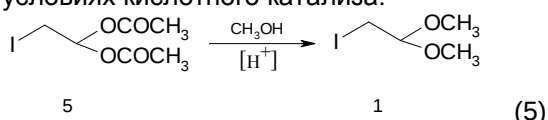
Рисунок 3. – График зависимости количества винилацетата, вступившего в реакцию с йодирующим комплексом от объема уксусной кислоты (NaNO_3 - 0,85г)

Как видно из графика при содержании кислоты в реакционной массе в объеме 30 мл удается проиодировать в 2,6 раза больше винилацетата, чем по общей методике в 50 мл уксусной кислоты. При этом, с введением каждой новой порции йода и винилацетата, реакция йодацетилирования ускорялась.

Выходы целевого продукта определяли после разбавления реакционной массы раствором тиосульфата натрия. При этом тяжелый продукт выпадал в виде подвижной жидкости на дне реактора. Таким образом, полученные результаты позволили нам значительно упростить выделение продукта, который достаточно сдекантировать и высушить. Как показали дальнейшие эксперименты, двукратное вымораживание уксусной кислоты позволило с небольшими ее потерями (1,5-2%) извлекать из раствора до 98% сырого йодацетала, который без дополнительной очистки может быть использован на следующей стадии.

ПЕРЕЭТЕРИФИКАЦИЯ ИОДАЦИЛАЛЯ

В основе получения йодацетала была применена реакция ацетализации в спирте в условиях кислотного катализа:



Разработанные ранее в лаборатории методики переацетализации на спиртовых смесях эфира трихлористого бора показали неплохие результаты. Так проведение переацетализации йодацетала в метиловом и этиловом спиртах при повышенных темпе-

ратурах приводило к йодацеталу с выходом около 70%. Нейтрализацию реакционной массы проводили метилатом натрия. Последующие эксперименты с катализом минеральными кислотами приводили к аналогичным результатам даже при снижении температуры до комнатной. Наиболее стабильные результаты были получены с серной кислотой, вероятно потому, что сульфаты легче удаляются из реакционной массы и являются менее летучими, чем хлориды или бораты. Реакцию проводили в избытке метанола при комнатной температуре в течение 20-24 часов, реакционную массу нейтрализовывали метилатом натрия, избыток метанола отгоняли, остаток перегоняли в вакууме.

КОНДЕНСАЦИЯ ДИМЕТИЛАЦЕТАЛЯ ИОДУКСУСНОГО АЛЬДЕГИДА С β -БРОМВИНИЛМЕТИЛОВЫМ ЭФИРОМ

Синтез 2-бром-4-йод-1,1,3-триметокси-бутана – ацетала 2,4-дигалоген-2,4-дидезокси D,L-тетрозы проводили согласно уравнению (1). Анализ реакционной массы методом ТСХ (Silufol UV 254) показал наличие двух пятен продукта с R_f 0,45 и R_f 0,52. Перегонка реакционной массы при пониженном давлении привела к осмолению продукта реакции с выделением кристаллического йода. Поэтому, продукт очищали методом колоночной хроматографии на окиси алюминия. Процесс разделения контролировали методом ТСХ. Растворитель удаляли в вакууме.

Идентификацию продукта осуществляли методами ГЖХ, ТСХ, ИК и ЯМР ^{13}C . Анализ данных ГЖХ на стандартных фазах показал, что разделение эритро- и трео-диастереомеров не наблюдается.

Соотношение диастереомеров определяли по данным спектра ЯМР ^{13}C , по величине разности химических сдвигов асимметрических атомов углерода $\Delta\delta(\text{C}_3 - \text{C}_2)$, которая в эритро-изомере больше, чем в трео-изомере [6]. Соотношение эритро- и трео-диастереомеров соединения (3) составило 58 : 42, соответственно, что указывает на незначительную стереоселективность процесса наращивания. Величины химических сдвигов изомеров соединения (3) приведены в таблице 1.

Таблица 1

Данные спектра ЯМР ^{13}C ацетала (3)

Конфигурация диастереомера	Химические сдвиги атомов C, δ (м.д.)			
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄
эритро	108,92	52,73	85,64	7,01
трео	108,81	54,56	84,52	7,63

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Газо-жидкостную хроматографию веществ проводили на приборе ЛХМ-8МД с катарометром. Использовали колонки 3000×4 мм с 12.5 % ПЭГА на Chromaton Н и 2500×4 мм с 15 % ПМС-100 на Chromaton Н, скорость газа-носителя (водород) – 30 мл/мин.

Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе TermoFinnigan EA 1112, спектроскопию ЯМР - на приборе Bruker AV-300.

2-Иодэтан-1,1-диацетат (5). В коническую одnogорлую колбу, снабженную капельной воронкой, помещают 25 мл уксусной кислоты, 1,4 г (0,15 моль) винилацетата, 1,05 г (0,004 моль) йода и 1,7 г (0,02 моль) натрия азотнокислого. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре на магнитной мешалке до обесцвечивания. Затем добавляют 1,4 г винилацетата и 1,05 г йода. После исчезновения окраски вносят в реакционную смесь еще 1,4 г винилацетата и 1,05 г йода. После обесцвечивания содержимое реактора выливают в 25 мл 5%-ного раствора тиосульфата натрия, отделяют органический слой и сушат сернистым натрием. Получают 3,72 г (78,1%) иодацетата, n_D^{20} 1.4822.

2-Иод-1,1-диметоксиэтан (1). В коническую одnogорлую колбу помещают 3,72 г (0,014 моль) иодацетата 20 мл абсолютного метанола и 0,15 мл серной кислоты и оставляют при перемешивании на 24 часа при комнатной температуре. Реакционную массу нейтрализуют 10%-ным раствором этилата натрия, выпавший осадок отфильтровывают, избыток спирта отгоняют при атмосферном давлении. Остаток перегоняют в вакууме, получают 2,23 г (71,3%) 1,1-диметокси-2-иодэтана, n_D^{20} 1,4018, $T_{кип}$ 71 °C / 20 мм рт.ст. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2985 (CH₃); 2810 (CH ацетальный); 1170-1050 (C-O-C-O-C ацеталей); 780 (C-I).

2-Бромвинилметилловый эфир (2) получали по методике [7]. Выделение цис-изомера, содержащегося в смеси в большем количестве, проводили на ректификационной колонке эффективностью 10 теоретических тарелок. $T_{кип}$ 61°C / 50 мм рт. ст.; n_D^{20} 1.4569.

2-Бром-4-иод-1,1,3-триметоксибутан

(3). К охлажденной до минус 10 °C смеси 1 г (0,004 моль) диметилацетата йодуксусного альдегида и 0,63 г (0,004 моль) 2-бромвинилметилового эфира добавляют 0,06 мл 10%-ного раствора эфирата трехфтористого бора в эфире, выдерживают при этой температуре 1 час, затем 24 часа при 0 °C. Для нейтрализации трехфтористого бора реакционную массу промывают водой, раствором соды и снова водой, сушат поташом в течение суток и очищают методом колоночной хроматографии на окиси алюминия. Получают 1,43 г (80,2 %) смеси диастереомеров 4-иод-2-бром-1,1,3-триметоксибутана, n_D^{20} 1.5290. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2962 (CH₃); 2834 (CH ацетальный); 1180-1050 (C-O-C-O-C ацеталей); 811 (C-I); 730 (C-Br). Найдено, %: C 23,49; H 3,94. Вычислено, %: C 23,82; H 4,00.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Морозенко Ю.В., Солодухин А.А. Синтез диастереомерных ацеталей – производных тетроз на основе ацетальдегида / Лекарственные средства и пищевые добавки на основе растительного сырья. Материалы Всероссийской научно-технической конференции 13-14 сентября 2001 года – Бийск, 2001. – 110 с.
2. Крюкова Е.В., Морозенко Ю.В. Модификация галогенпроизводных углеводов азотсодержащими соединениями / Материалы III-ей Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Полимер 2009», Бийск: Изд-во Алт ГТУ, 2009, с.с. 140-146.
3. О.К. Никифорова, М.М. Суворов. // ЖОХ.- 1960.- № 30.- с. 238.
4. S. Ariyoshi, K. Oruno. // J. Am. Chem. Soc.- 1952.- №74.- p. 5759.
5. Юсубов М.С., Передерина И.А., Кулманакоев Ю.Ю., Филимонов В.Д., Хо-Ван Джин, Ки-Ван Чи. // ЖорХ.- 1999.- Т.35.-Вып.8.-с.с. 1218-1222.
6. Крюкова Е.В., Морозенко Ю.В. / Материалы международной научно-технической конференции «Новые химические технологии: производство и применение». - Пенза: АНОО «Приволжский Дом знаний». - 2009.- с.с. 31-35.
7. Макин С.М., Райфельд Ю.Е., Морозенко Ю.В. и др. // Изв. АН СССР сер. хим.- 1981.-№9.-с.с. 2166-2167.