

ТЕХНОЛОГІЯ ПРОДУКТІВ БРОДІННЯ, БІОТЕХНОЛОГІЯ ТА ФАРМАЦІЯ

УДК 547.543:547.26.122

Д.Б. Баранович, А.О. Милянч, Н.Я. Монька, В.І. Лубенець
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

СИНТЕЗ НАТРІЄВИХ СОЛЕЙ АРИЛТІОСУЛЬФОКИСЛОТ ТА ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЇХ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ

© Баранович Д.Б., Милянч А.О., Монька Н.Я., Лубенець В.І., 2012

Розширено ряд натрієвих солей *para*-арилтіосульфокислот. Вперше шляхом вимірювання питомого опору визначено залежності питомої і еквівалентної електропровідностей розчинів досліджуваних натрієвих солей тіосульфокислот від розведення. Обчислено граничну еквівалентну електропровідність, граничну рухливість аніонів досліджуваних речовин у водних розчинах та умовну константу їх дисоціації.

Ключові слова: натрієві солі тіосульфокислот, питома і еквівалентна електропровідність, умовна константа дисоціації.

The range of sodium salts of *para*-arylthiosulfoacids has been expanded. For the first time dependence of the specific and equivalent electrical resistivity of solutions of studied thiosulfoacids sodium salts from dilution has been determined by measuring of their specific resistance. Limiting equivalent conductivity, limited mobility of anions of studied compounds in aqueous solutions and relative dissociation constant have been calculated.

Keywords: thiosulfoacids sodium salt, specific and equivalent conductivity, relative dissociation constant.

Постановка проблеми, аналіз останніх досліджень і публікацій

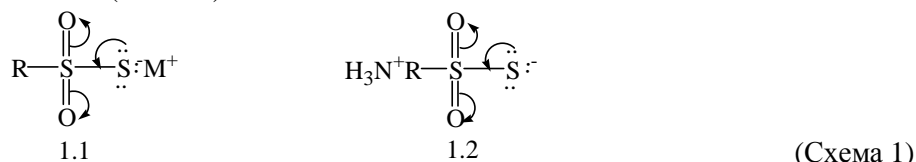
Природа, кількість та положення замісників в арилсульфонільному фрагменті похідних тіосульфокислот значно впливає на їх фізико-хімічні властивості та біологічну активність [1,2]. Відомо, що аміно- та ацетиламіногрупи у *para*-положенні алкілових естерів бензентіосульфокислоти впливають на спектр антимікробної дії цих сполук. Висока антибактеріальна та фунгіцидна активності на фоні низької токсичності дали змогу запропонувати їх як лікарські препарати, консерванти, біоциди [1–3].

Об'єктами наших досліджень є натрієві солі *para*-заміщених арилтіосульфокислот, оскільки їх можна використовувати як сульфуруючі агенти, у реакціях конденсації з галоїдовмісними алкілюючими реагентами, а також для отримання комплексів з відповідними комплексами (L)AuCl (вихід 90 %) [4], зокрема синтезовано серію аурум (I) 4-метилбензентіосульфонатних комплексів типу 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{S}(\text{O})_2\text{S}\dots\text{Au}\dots\text{L}$, де як ліганди використовували третинні фосфіни і ізоціаніди $\text{L} = \text{Me}_3\text{P}$, PPh_3 , $\text{Ph}_2(2\text{-Py})\text{P}$, $(4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4)\text{Ph}_2\text{P}$, $^i\text{PrNC}$, $^t\text{BuNC}$ [4], які є перспективними для фармації як протимікробні засоби та для вилучення золота.

Згідно з літературними даними, кристалічні солі тіосульфокислот у вільному стані є стабільними, тоді як у водних розчинах вони недостатньо стійкі, їх стабільність залежить від природи сульфонільного фрагмента. Відомо, що водні розчини натрієвих солей аліфатичних

тіосульфатів є стабільними від декількох годин до декількох діб [5] на відміну від менш стабільних розчинів ароматичних тіосульфатів, у свіжоприготованих розчинах яких зафіксували сульфінати і сульфур.

Методом рентгенографії встановлено [6], що довжина зв'язків S–S і S=O натрієвої солі метантіосульфоїкислоти становлять відповідно 1,98 Å та 1,45 Å. Порівнянням довжин зв'язку S–S солей тіосульфоїкислот та інших сульфуровмісних сполук встановлено, що у солях тіосульфоїкислот зв'язок S–S на 60% подвійний, а зв'язок S=O має подвійну на 90% природу внаслідок його невеликої довжини. Очевидно [6], наявність надлишкової електронної густини на атомі двовалентного сульфуру у молекулах солей тіосульфоїкислот (**1.1**) приводить до значного зсуву його неподілених електронних пар у сторону –SO₂– групи, що забезпечує достатньо високу стабільність солей тіосульфоїкислот (схема 1).

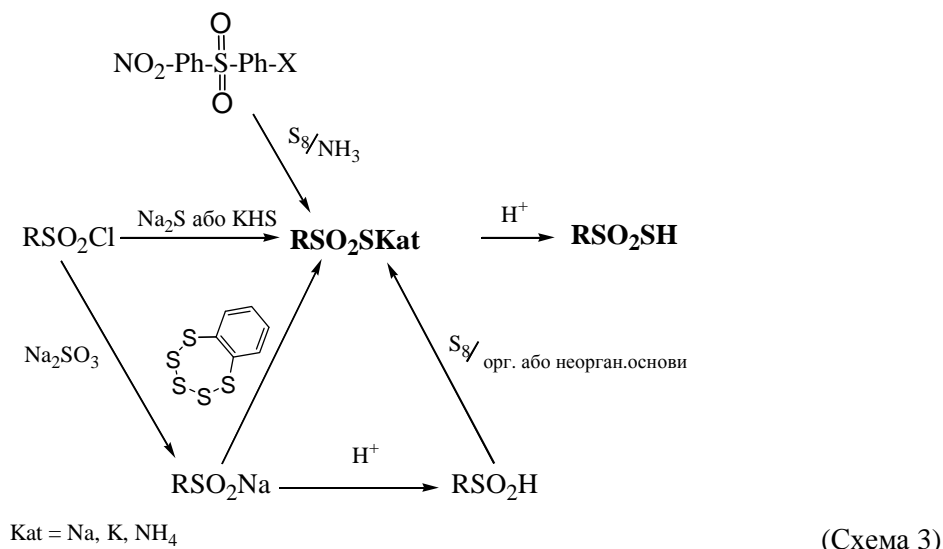


Даними Раман-частот водних розчинів натрієвих і калієвих солей метан- і етантіосульфоїкислот [79] підтверджено розрахункові дані [6] і гіпотезу про те, що зв'язки S=O і S–S не є повністю подвійними або одинарними, а саме сульфур не є носієм всього негативного заряду, оскільки кисень є більш електронегативним, ніж сульфур [7], внаслідок чого можливе утворення стабільнішої резонансної структури (схема 2).



Тіосульфоїкислоти RSO₂SH відомі переважно у вигляді солей. На основі вивчення будови тіометанілової, тіосульфанілової та β-піридинтіосульфоїкислот методом ІЧ спектроскопії [8] встановлено, що аміноарентіосульфоїкислоти (**1.2**) у кристалічному стані мають будову внутрішньомолекулярних або міжмолекулярних солей, що обумовлює їх стабільність, на відміну від інших тіосульфоїкислот. Наявність надлишкової електронної густини на атомах тіольного сульфуру кислотних груп аміноарентіосульфоїкислот сприяє зміцненню зв'язку –S–S-, чим стабілізує молекули цих кислот.

Аналізуючи і узагальнюючи літературні дані [9–12], методи отримання солей тіосульфоїкислот можна подати загальною схемою 3:



Солі тіосульфоїкислот є важливими інтермедіатами для синтезу тіосульфоїкислот і їх естерів, але відомо лише декілька методів їх одержання [9–12]. Використання багатьох методів не позбавлене недоліків, зокрема пов'язане з необхідністю використання токсичних амінів та вибухоне-

безпечного етеру. Загалом обсяг літературних даних свідчить про обмеженість досліджень солей тіосульфокислот, оскільки ці сполуки є малодоступними і вимагають індивідуального підходу до їх синтезу, виділення і очищення.

Мета роботи — синтез нових натрієвих солей *para*-заміщених солей тіосульфокислот та дослідження їх властивостей зручними фізико-хімічними методами аналізу.

Експериментальна частина

ІЧ спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M 80” (запресовка в таблетках з KBr); спектри ^1H ЯМР записано на спектрометрі “Varian VXR-300”, (хімічні зсуви ^1H виражені в δ - шкалі відносно тетраметилсилану, розчинник DMSO-D_6 , а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням); чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТШХ і елементним аналізом, виконаним на стандартній апаратурі для мікроаналізу.

N-фталімідометилбензен (6.3). До суміші 60 г (0,41 моль) фталіміду і 30 г (0,22 моль) безводного карбонату калію додають 60 г (0,47 моль) хлористого бензилу. Витримують протягом 3 год при температурі бані 180 °С. Після відгонки надлишку хлористого бензоїлу залишок реакційної маси охолоджують, промивають водою, осад відфільтровують.

4-Фталімідометилбензенсульфохлорид (6.4). До 28 мл (0,24 моль) хлорсульфонової кислоти при температурі 0–(–5)°С та інтенсивному перемішуванні протягом 30 хв додають 10 г (0,04 моль) бензилфталіміду. Реакційну масу витримують 1 год при температурі 0–5°С та 1,5 год при температурі до 70°С. Після розкладу охолодженої сульфомаси виливанням на лід суміш кристалічних ізомерних сульфохлоридів відфільтровують, промивають холодною водою до нейтральної реакції по Конгу, розчиняють в CCl_4 . Осад *para*-сульфохлориду відфільтровують, сушать при кімнатній температурі. Вихід *para*-ізомеру 9,2 г (65%). ІЧ спектр (ν , cm^{-1}) 1176_{гс}, 1376_{гс} (SO_2). *Орто*-ізомер отримують відгонкою з екстракту розчинника в вакуумі. Вихід *орто*-ізомеру 1,6 г (11%).

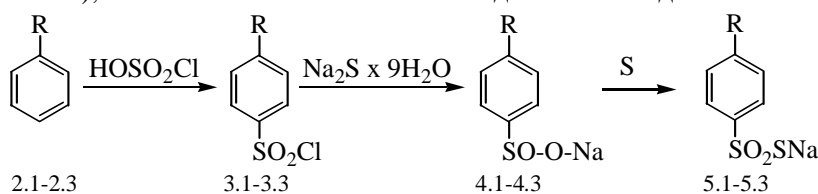
Натрієва сіль N-бензилфталемідтіосульфокислоти (6.5). При –5–0°С до розчину 11,5 г (0,03 моль) $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в 20 мл води додавали 10,0 г (0,02 моль) 4-фталімідометилбензенсульфохлориду. Після витримки при 0–4 °С протягом 1 год реакційну масу нагрівали до 60 °С і витримували 1 год до повного розчинення утвореного сульфуру (рН=9–10). Додавали 5 г активованого вугілля. Гарячу реакційну масу фільтрували. Фільтрат випарювали до 2/3 попереднього об’єму, охолоджували. Осад, який випав, відфільтровували, сушили, перекристалізовували з ізопропанолу. Вихід 8,5 (80%).

Для вивчення електропровідностей розчинів отриманих сполук вимірювали їхні питомі опори в діапазоні концентрацій $1,25\cdot 10^{-3}$ –0,04 моль/л. Розчини готували ваговим методом, а для їх приготування брали воду подвійної дистиляції. Дослідження проводили при температурі 291 К в електролітичній комірці з двома платиновими електродами, константу ємкості комірки визначали за допомогою калібрувальних розчинів KCl .

Обговорення результатів

Тіосульфокислоти та їх солі є фундаментальними одиницями в органічній хімії для синтезу тіосульфоестерів, які проявляють широкий спектр біологічної дії [1–3]. Тіосульфонатним аніонам RSO_2S^- присвячена значна частина біохімічних досліджень. Вони є донорами сульфуру в процесах з’ясування катіонного механізму дії сульфотрансфераз та входять до складу ефективних антидотів при ціанідному отруєнні.

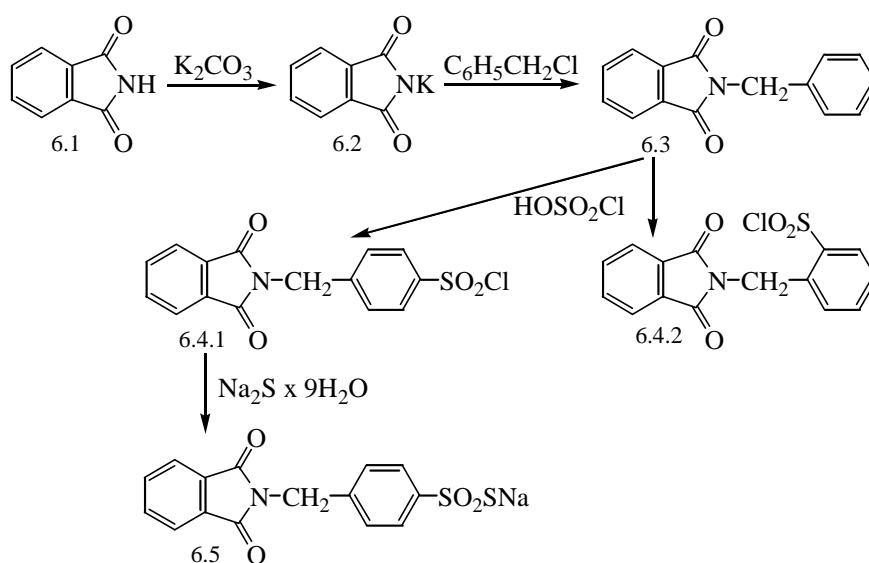
Нами проведено фізико-хімічні дослідження водних розчинів натрієвих солей *para*-арилтіосульфокислот (5.1–5.3), синтезованих за схемою 4 за відомими методиками:



R = H (2.1, 3.1, 4.1, 5.1), CH_3 (2.2, 3.2, 4.2, 5.2), NHCOCH_3 (2.3, 3.3, 4.3, 5.3)

(Схема 4)

Нами вперше синтезована натрієва сіль *N*-бензилфталемідтіосульфоїкислоти (**6.5**) та напів-продукти її синтезу (схема 5).



(Схема 5)

Неоднозначний перебіг реакції сульфохлорування приводить до утворення *орто*- (**6.4o**) та *пара*-ізомерних (**6.4p**) сульфохлоридів, що вимагало розроблення способу їх розділення. Розділити ізомерні продукти вдалось внаслідок різної розчинності в CCl_4 . *Орто*-сульфохлорид та нерозчинний *пара*-ізомер виділено у співвідношенні 1:6 відповідно. В ІЧ спектрах наявні смуги поглинання при частотах $1185\text{--}1170\text{ см}^{-1}$ та $1390\text{--}1340\text{ см}^{-1}$, характерних для симетричних та асиметричних валентних коливань SO_2 - групи сульфохлоридів. Ізомерні сульфохлориди ідентифіковані за допомогою ТШХ та ^1H ЯМР спектроскопії (сполука **6.4o** — 7,94-7,93 д (1H, Ar), 7,60-7,57 т (1H, Ar), 7,574-7,51 т (1H, Ar), 7,40-7,38 д (1H, Ar); сполука **6.4p** — 7,8-7,78 д (2H, Ar), 7,40-7,38 д (2H, Ar)). Натрієва сіль *N*-бензилфталемідтіосульфоїкислоти (**6.5**) синтезована окисно-відновною реакцією за класичною схемою. Сполуки (**6.4o**, **6.4p**, **6.5**) отримані нами вперше, їх індивідуальність підтверджена даними ТШХ, будова – елементним аналізом (табл. 1) та методами ІЧ, ^1H ЯМР спектроскопії.

Таблиця 1

Характеристики сполук (**6.4o**, **6.4p**, **6.5**)

№ спол	Вихід, %	$T_{\text{топл.}}$, °C (розч. для крист.)	Знайдено, % Обчислено, %					Брутто-формула
			C	H	N	S	Cl	
6.4o	11	95	<u>53,37</u>	<u>2,84</u>	<u>3,98</u>	<u>9,65</u>	<u>10,59</u>	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4\text{S}$
			53,65	2,98	4,17	9,53	10,58	
6.4p	65	125	<u>53,37</u>	<u>2,79</u>	<u>3,92</u>	<u>9,68</u>	<u>10,63</u>	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4\text{S}$
			53,65	2,98	4,17	9,53	10,58	
6.5	80	240-243 ізопропанол	<u>50,45</u>	<u>2,80</u>	<u>3,99</u>	<u>18,24</u>	—	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}$
			50,70	2,82	3,94	18,03		

Вплив будови зразків синтезованих натрієвих солей *пара*-заміщених арилтіосульфоїкислот (**5.1-5.3**, **6.5**) на їх фізико-хімічні властивості проілюстровано на прикладі електропровідностей водних розчинів досліджуваних речовин. При цьому для досліджень вибирали сполуки з різною природою *пара*-замісників арилсульфонільної складової солей тіосульфоїкислот. Концентраційні залежності питомої і еквівалентної електропровідностей розведених водних розчинів досліджуваних речовин наведено на рис. 1 і 2.

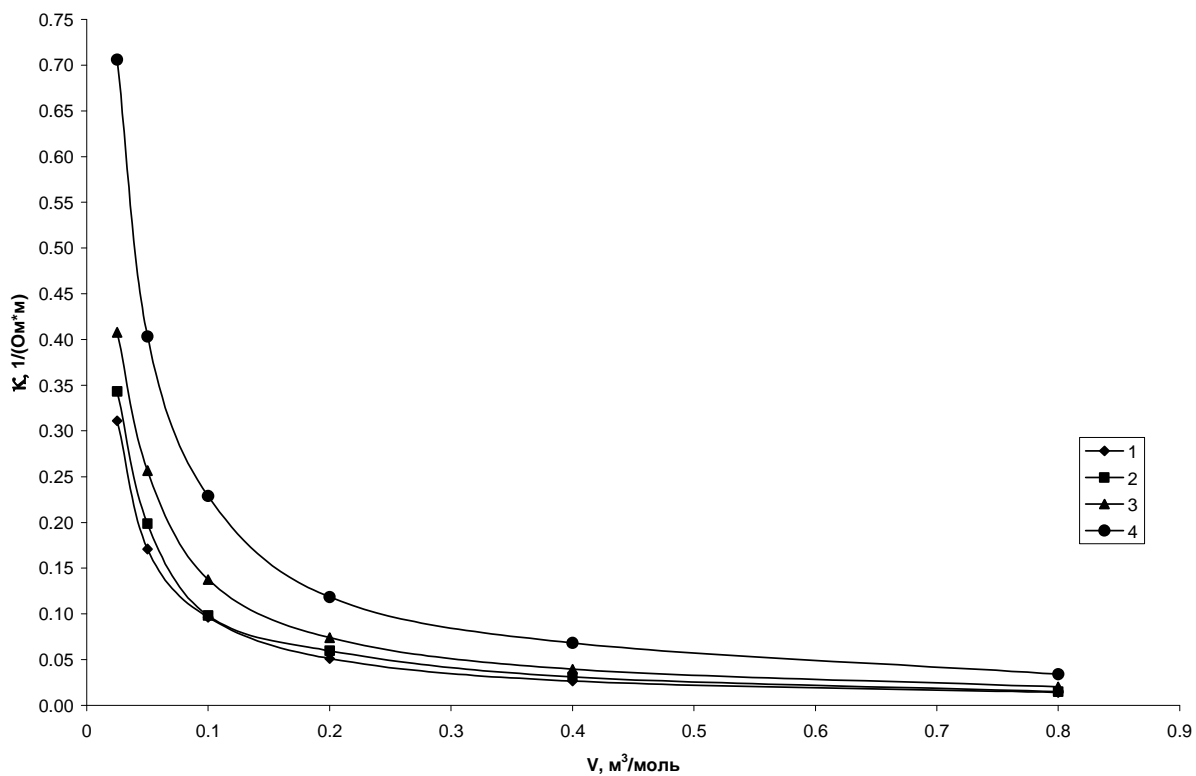


Рис. 1. Залежність питомої електропровідності водних розчинів ряду натрієвих солей пара-заміщених арилтіосульфокислот від розведення: 1 – натрію бензентіосульфонат (5.1); 2 – натрію 4-метилбензентіосульфонат (5.2); 3 – натрію 4-ацетиламінобензентіосульфонат (5.3); 4 – натрію N-бензилфталемідтіосульфонат (6.5)

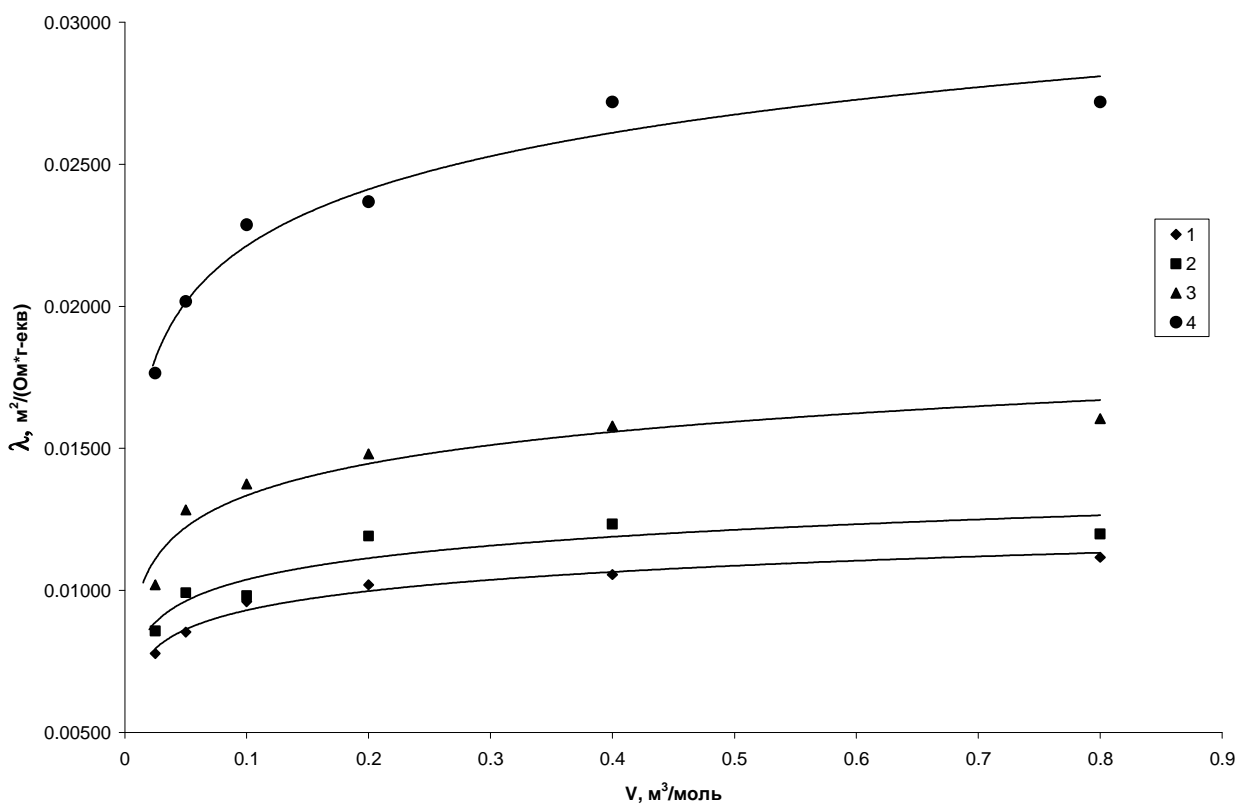


Рис. 2. Залежність еквівалентної електропровідності водних розчинів ряду натрієвих солей пара-заміщених арилтіосульфокислот від розведення: 1 – натрію бензентіосульфонат (5.1); 2 – натрію 4-метилбензентіосульфонат (5.2); 3 – натрію 4-ацетиламінобензентіосульфонат (5.3); 4 – натрію N-бензилфталемідтіосульфонат (6.5)

Характер отриманих кривих загалом є типовим, однак видно, що із збільшенням розміру фрагмента еквівалентна електропровідність досліджуваних розчинів зростає.

Для подальших розрахунків використовували рівняння Оствальда для одновалентних електролітів:

$$K_D = \frac{\lambda_c^2 \cdot C}{(\lambda_{\max} - \lambda_c) \cdot \lambda_{\max}}$$

яке використовували у вигляді:

$$C\lambda_c = -K_D\lambda_{\max} + K_D\lambda_{\max}^2 \cdot 1/\lambda_c$$

Оскільки $C\lambda_c = 10^3 \chi_c$, то з графіка $\chi_c = f(1/\lambda_c)$ для досліджуваних розчинів екстраполяцією визначали значення $1/\lambda_{\max}$, яке дорівнює відрізку на осі абсцис при $\chi = 0$, а також $-K_D \lambda_{\max}$, що дорівнює відрізку на осі ординат, який відсікається цією прямою при її перетині з віссю [13]. Результати розрахунків λ_{\max} і K_D подано в табл. 2.

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики сполук (6.4о, 6.4р, 6.5)

Речовина	λ_{\max} , м ² /(Ом·г-екв)	K_D , г-екв/м ³	λ^- , м ² /(Ом·г-екв)
5.1	0,01117	60,89	0,00689
5.2	0,01258	52,47	0,00830
5.3	0,01805	36,56	0,01377
6.5	0,02747	43,32	0,02319

Знаючи, що рухливість λ^+ катіона Na^+ при 291 К дорівнює 0,00428 м²/(Ом·г-екв) [14] та на основі визначеної вище величини λ_{\max} , обчислювали рухливість аніонів λ^- дослідних сполук у водних розчинах за формулою:

$$\lambda^- = \lambda_{\max} - \lambda^+$$

Результати розрахунків (табл. 2) ілюструють, що рухливість аніонів, які отримали при дисоціації у воді сполук дослідного ряду, також із збільшенням розміру фрагмента зростає. Однак, для сполуки 6.5 характерним є як значне зростання рухливості аніону, так і зростання константи дисоціації цієї сполуки.

Висновки

1. Вперше синтезовано натрієву сіль N-бензилфталемідтіосульфокислоти та напівпродукти її синтезу — 4-фталімідометилбензенсульфохлорид, розроблено спосіб розділення орто- та паро-ізомерних сульфохлоридів.

2. Вперше шляхом вимірювання питомого опору визначено залежності питомої і еквівалентної електропровідностей розчинів ряду натрієвих солей тіосульфокислот від розведення. Обчислено їх граничну еквівалентну електропровідність, граничну рухливість аніонів досліджуваних речовин у водних розчинах та умовну константу їх дисоціації.

1. Лубенець В.І. // Укр. хім. журн. – 2003. – Т. 69, № 3. – С. 109-117. 2. Патент на винахід UA 63325 А. Україна. МПК 7 А01N29/08. 31/14. 33.00 / Новіков В.П., Лубенець В.І., Баранович Д.Б. // № 2003042917; Заявл. 03.04.2003; Опубл. 15.01.2004. – Бюл. № 1. 3. Патент на винахід 77586. Україна. МПК⁷ А 01 N 29/08, 31/14, 33/06, 33/08, C07C 381/04 / Швед О.В., Лубенець В.І., Баранович Д.Б., Новіков В.П., Яриш М.С. // № а 2005 04194 заяв. 04.05.2005; опублік. 15.12.2006. – Бюл. № 12. 4. Patrie Römboke, Annette Schier, Frank Wiesbrock, Hubert Schmidbaur // Inorganica Chim. Acta. – 2003. – Vol. 347. – P. 123–128. 5. Westley A., Westley J. // Analytical Biochemistry. – 1984. – Vol. 142, No 1. – P. 163–164. 6. Foss O., Hordvik H. // Acta Chemica. Scand. – 1957. – Vol. 11, No 8. – P. 1443–1444. 7. Simona., Kunath D. // Zeitschrift anorg. u. allgem. chem. – 1961. – No 308. – P. 321–329. 8. Болдырев Б.Г., Черненко Т.А., Слесарчук Л.П., Сенько А.В., Яриш М.Е // Журн. орг. хім. – 1968. – Т. 4, № 11. – С. 1953–1960. 9. Гундорица А.А. // Укр. хім. журн. – 1983. – Т.49, № 4. – С.372–376. 10. R. Otto // Berichte der Deutschen Chem. – 1882. – Bd 15(I). – S. 121–132. 11. Tatiana G. Kutateladze, John L. Kice // J.Org.Chem. – 1992. – Vol. 57. – P. 5270–5271. 12. Sato Ryu, Alkutsu Yasuo, Goto Takehiko, Saito Minoru // Chem. Lett. – 1987. – No 11. – P. 2161–2162. 13. Дулицкая Р.А., Фельдман Р.И. Практикум по физической и коллоидной химии. – М: ВШ, 1978. – 296 с. 14. Краткий справочник физико-химических величин / Под.ред. К.П. Мищенко и А.А. Равделя. – Л: Химия, 1967. – С.112.