



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104402** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
C07D 307/00

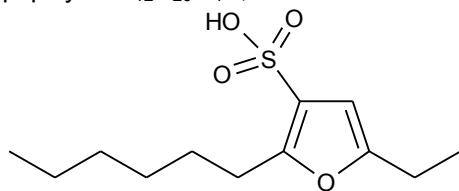
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2015 07745	(72) Винахідник(и):	Пальчиков Віталій Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки:	03.08.2015	(73) Власник(и):	ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.01.2016		пр. Гагаріна, 72, м. Дніпропетровськ, 49010 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.01.2016, Бюл.№ 2		

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ ПРИРОДНОЇ РЕЧОВИНИ "HEFS"

(57) Реферат:

Спосіб синтезу природної речовини 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфо кислоти, загальної формули $C_{12}H_{20}O_4S$,



HEFS

з використанням сульфуючого реагенту. На ключовій стадії як сульфуючий реагент використовують 1 еквівалент комплексу триметиламін-оксид сірки(VI) в абсолютному тетрагідрофурані в криогенних умовах протягом 12-24 годин.

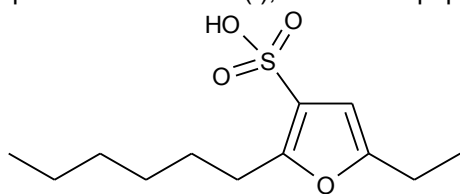
UA 104402 U

Корисна модель належить до синтетичної органічної хімії і стосується способу синтезу природної речовини 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфо кислоти "HEFS" (I), яка належить до гетероциклічних сполук фуранового ряду. Фурани є одними із найбільш важливих гетероциклів, вони є ключовою структурною одиницею багатьох природних сполук та терапевтичних агентів [1]. "HEFS" уперше виділено у 1988 році із земляних черв'яків виду *Eisenia veneta* [2], але досі не було синтезовано в лабораторії. Ця кислота виконує функцію природного регулятора згортання крові, інгібітора агрегації тромбоцитів та інгібітора вазоконстрикції у хребетних [3], вона є унікальним метаболітом, який захищає земляних черв'яків, один з найважливіших компонентів біомаси нашої планети, від згубної дії рослинних поліфенолів [4]. Розробка методів синтезу "HEFS" та її синтетичних аналогів є надзвичайно важливим завданням, яке відкриває широкі перспективи для цільового отримання цих біологічно-активних речовин та детального вивчення їх біологічних властивостей в подальшому.

Найбільш близьким до об'єкта, що заявляється (прототип), є відомий спосіб синтезу 2,5-діалкілфуран-3-сульфо кислоти з використанням як сульфуючого реагенту комплексу піридин-оксид сірки(VI) [5]. Значним недоліком цього способу синтезу є межі застосування реакції, оскільки за її допомогою можна отримати тільки симетрично заміщені фурансульфо кислоти. Також, жорсткі умови сульфування (температура 100 °C) призводять до отримання дисульфо кислоти, що не завжди є бажаним результатом.

В основу цієї корисної моделі поставлено задачу розробки ефективного способу синтезу 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфо кислоти "HEFS" (I).

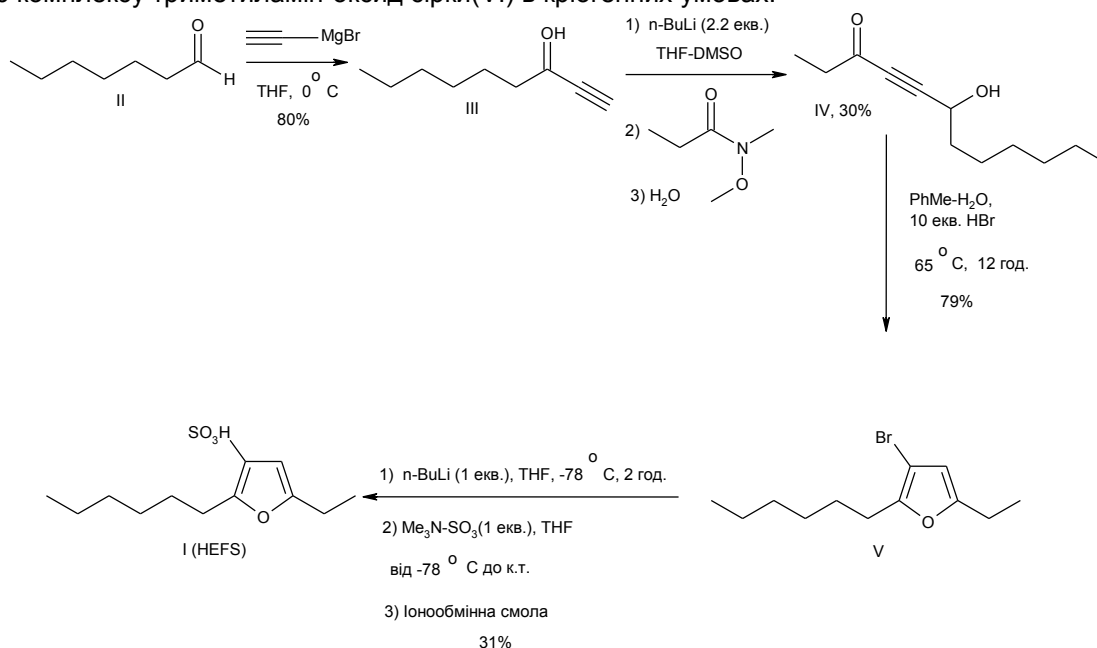
Поставлена задача вирішується розробленим способом синтезу 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфо кислоти "HEFS" (I), загальної формули $C_{12}H_{20}O_4S$,



HEFS

з використанням сульфуючого реагенту, який полягає у виборі як сульфуючого реагенту 1 еквіваленту комплексу триметиламін-оксид сірки(VI) в абсолютному тетрагідрофурані в криогенних умовах протягом 12-24 годин.

Методика синтезу "HEFS" (I) включає реакцію Грин'єра між гептаналем (II) та етинілмагнійбромідом в тетрагідрофурані (перша стадія), далі конденсація отриманого продукту (III) з вайнреб-амідом призводить до кетоспирту (IV) (друга стадія), циклізація останнього в присутності надлишку бромоводневої кислоти в середовищі метилбензен-вода дає бромфуран (V) (третя стадія), на останній, ключовій стадії, відбувається обмін галогену на сульфогрупу під дією комплексу триметиламін-оксид сірки(VI) в криогенних умовах.



Приклад синтезу.

Перша стадія. Нон-1-ін-3-ол (III). В 250 мл колбу додали 50 мл абсолютного ТГФ та охолодили розчин до 0 °С, додали розчин етинілмагнійброміду (0.5 М в ТГФ, 66 мл, 33 ммоль), через 10 хвилин поступово додали гептаналь-1 (3.42 г, 4.19 мл, 30 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0 °С, далі нагріли до 20 °С і перемішували 12 годин. До охолодженої до 0 °С суміші додали 35 мл насиченого водного розчину хлориду амонію та 10 мл води, продукт екстрагували діетиловим етером (3×75 мл). Екстракт відфільтровували через силікагель (1 см), висушували сульфатом натрію та випаровували у вакуумі (30 °С, 20 Torr). Очистка отриманого продукту на колонці з силікагелем (діетиловий етер-петролейний етер 1:10→1:4, SiO₂ 40-63µm, 30×120 мм) призводить до продукту (III) у вигляді безбарвної рідини (3.36 г, 80 %), R_f 0.42 (діетиловий етер-петролейний етер 1:3). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 0.88 (3H, т, CH₃), 1.25-1.36 (6H, м, 3×CH₂), 1.42-1.49 (2H, м, CH₂), 1.65-1.78 (2H, м, CH₂), 1.85 (1H, уш.с, OH), 2.46 (1H, д, J 2.1 Гц, C≡CH), 4.37 (1H, кв, CHOH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 14.2 (C⁹, CH₃), 22.7 (C⁸, CH₂), 25.1 (C⁷, CH₂), 29.0 (C⁶, CH₂), 31.9 (C⁵, CH₂), 37.8 (C⁴, CH₂), 62.5 (C³, CHOH), 73.0 (C¹, -C≡CH), 85.2 (C², -C≡CH).

Друга стадія. 6-Гідроксидодец-4-ін-3-он (IV). До розчину алкінолу (III) (1.317 г, 9.39 ммоль) в 20 мл абсолютного ТГФ охолодженого до -78 °С додавали н-бутиллітій (2.5М в гексані, 8.02 мл, 20.06 ммоль) по краплинах протягом 10 хвилин. Реакційну масу розігріли до 0 °С і перемішували 1 годину, заново охолодили до -60 °С і додали вайнреб-амід (1.00 г, 8.54 ммоль) розчинений в 10 мл абсолютного ДМСО протягом 10 хвилин. Отриману гетерогенну реакційну масу перемішували та повільно нагрівали до 0 °С (4 години), додали 40 мл 1М HCl та екстрагували продукт діетиловим етером (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляною водою, висушували сульфатом натрію та випаровували у вакуумі (25 °С, 3 Torr). Очистка отриманого продукту на колонці з силікагелем (діетиловий етер-петролейний етер 1:8→1:1, SiO₂ 40-63µm, 30×100 мм) призводить до продукту (IV) у вигляді безбарвної рідини (0.496 г, 30 %, друга фракція) та 0.527 г вихідного алкінолу (III) (40 %, перша фракція). R_f 0.57 (діетиловий етер-петролейний етер 1:1), ІЧ-спектр ν_{max}/см⁻¹ (плівка): 3402, 2928, 2209, 1677, 1459, 1164, 1049. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 0.88 (3H, т, J 6.8 Гц, CH(OH)(CH₂)₅CH₃), 1.14 (3H, т, J 7.4 Гц, C(O)CH₂CH₃), 1.24-1.36 (6H, м, CH(OH)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.41-1.49 (2H, м, CH(OH)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.71-1.81 (2H, м, CH(OH)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.13 (1H, д, J 5.7 Гц, OH), 2.59 (2H, кв, J 7.4 Гц, C(O)CH₂CH₃), 4.52 (1H, кв, J 6.4 Гц, CH(OH)(CH₂)₅CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 8.0 (C(O)CH₂CH₃), 14.2 (CH(OH)(CH₂)₅CH₃), 22.7 (CH(OH)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 25.1 (CH(OH)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 29.0 (CH(OH)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.8 (CH(OH)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 37.1 (CH(OH)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 38.9 (C(O)CH₂CH₃), 62.4 (CH(OH)), 83.5 (C⁴≡C⁵), 92.4 (C⁴≡C⁵), 188.5 (C(O)). HRMS (F⁺) Знайдено: 219.1361; C₁₂H₂₀NaO₂ (MNa⁺) обчислено 219.1356.

Третя стадія. 3-Бromo-5-етил-2-гексилфуран (V). До розчину 6-гідроксидодец-4-ін-3-ону (IV) (510 мг, 2.60 ммоль) в 10 мл метилбензену додали водний 4.4М розчин бромоводневої кислоти (5.9 мл, 26 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при перемішуванні та температурі 65 °С протягом 12 годин. Після охолодження продукт екстрагували діетиловим етером (3×50 мл), органічні шари промивали соляною водою, висушували сульфатом натрію та випаровували у вакуумі (25 °С, 3 Torr). Очистка отриманого продукту на колонці з силікагелем (петролейний етер, SiO₂ 40-63µm, 30×100 мм) призводить до продукту (V) у вигляді безбарвної рідини (580 мг, 79 %). R_f 0.85 (петролейний етер), ІЧ-спектр ν_{max}/см⁻¹ (плівка): 2939, 1606, 1576, 1462, 1379, 1322, 1220, 1061, 1000, 939, 720. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 0.88 (3H, т, J 7.0 Гц, CH₃ гексильної групи), 1.19 (3H, т, J 7.6 Гц, CH₃ етильної групи), 1.25-1.35 (6H, м, 3×CH₂ гексильної групи), 1.56-1.64 (2H, м, CH₂ гексильної групи), 2.58 (2H, т, J 7.4 Гц, CH₂ гексильної групи), 2.58 (2H, кв.д, J 7.6, 0.9 Гц, CH₂ етильної групи), 5.93 (1H, т, J 0.9 Гц, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 12.1 (CH₃ етильної групи), 14.2 (CH₃ гексильної групи), 21.6 (CH₂ етильної групи), 22.7 (CH₂ гексильної групи), 26.2 (CH₂ гексильної групи), 28.0 (CH₂ гексильної групи), 28.8 (CH₂ гексильної групи), 31.6 (CH₂ гексильної групи), 95.9 (C³), 107.8 (C⁴), 151.3 (C²), 156.2 (C⁵). HRMS (F⁺) Знайдено: 258.0617, 260.0607; C₁₂H₁₉BrO (M⁺) обчислено 258.0619, 260.0600.

Четверта стадія. 5-Етил-2-гексилфуран-3-сульфокислота "HEFS" (I). До розчину 3-бromo-5-етил-2-гексилфурану (V) (250 мг, 0.97 ммоль) в 2 мл абсолютного ТГФ охолодженого до -78 °С додавали н-бутиллітій (2.5М в гексані, 0.39 мл, 0.97 ммоль) по краплинах протягом 1 хвилини. Отриманий літій-фуранат перемішували при -78 °С 2 години і потім додали його до суспензії SO₃-NMe₃ (135 мг, 0.97 ммоль) в 3 мл абсолютного ТГФ (5 хвилин). Реакційну суміш перемішували при -78 °С ще 2 години і дуже повільно розігріли до 0 °С за період в 14 годин,

потім додали 50 мл води і 50 мл діетилового етеру. 3-Бromo-5-етил-2-гексилфуран (V), який не прореагував, екстрагували діетиловим етером (3×50 мл), екстракт висушували сульфатом натрію та випаровували у вакуумі (25 °C, 3 Torr). При цьому виділено 38 % (94 мг) вихідної сполуки (V). Водний шар випаровували (40 °C, 10 Torr) до утворення жовтого твердого залишку (~250 мг). Продукт промивали ацетонітрилом з декантацією (4×4 мл) для очищення від комплексу $\text{SO}_3 \cdot \text{NMe}_3$, при цьому виділено літієву сіль "HEFS" масою 50 мг (31 %), т.пл. >360 °C (добре розчинна у воді, нерозчинна в ацетонітрилі, диметилсульфоксиді та диметилкетоні), R_f старт (діетиловий етер), ІЧ-спектр $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (твердий зразок): 3459, 1613, 1421, 1098, 1007, 634, 610. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, D_2O), δ , м.ч.: 0.82 (3H, м, CH_3 гексильної групи), 1.10-1.33 (7H, м, CH_3 етильної групи + $2 \times \text{CH}_2$ гексильної групи), 1.55 (2H, м, CH_2 гексильної групи), 2.13 (2H, м, CH_2 гексильної групи), 2.56 (2H, м, CH_2 гексильної групи), 2.83 (2H, м, CH_2 етильної групи), 6.13 (1H, с, H^4). HRMS (негативні іони) Знайдено: 259.1002; $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{S}^-$ [(M-H⁺)] обчислено 259.1010. Для отримання 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфокислоти "HEFS" (I) її літієву сіль пропускали через іонообмінну смолу за стандартною процедурою. ІЧ-спектр $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (твердий зразок): 3425, 1369. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD), δ , м.ч.: 0.90 (3H, т, J7.5 Гц), 1.20 (3H, т, J7.5 Гц), 1.26-1.40 (6H, м), 1.65 (2H, кв, J 7.5 Гц), 2.57 (2H, кв, д, J7.5, 1.0 Гц), 2.87 (2H, т, J7.5 Гц), 6.14 (1H, т, J 1.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 MHz, CD_3OD), δ , м.ч.: 12.5, 14.4, 22.0, 23.7, 27.6, 29.4, 30.1, 32.8, 105.3, 126.3, 154.8, 156.0. HRMS (негативні іони) Знайдено 259.1009; $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{S}^-$ [(M-H⁺)] обчислено 259.1010.

Проведення останньої реакції на протязі 12 годин призводить до значної втрати продукту (вихід менше 30 %), а продовження сульфування 24 години і більше створює умови для руйнування отриманого продукту, що також знижує практичний вихід.

Спектри ЯМР ^1H реєстрували на радіоспектрометрі Bruker AVN 400 (робоча частота генератора 400 МГц для ядер ^1H та 100 МГц для ядер ^{13}C) для розчинів сполук в дейтерохлороформі, важкій воді та дейтерометанолі. Проходження реакцій та чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254, проявник - розчин марганцевокислого калію.

До значної переваги запропонованого способу синтезу належить його синтетична універсальність, що значно розширює можливості синтетичних підходів до несиметричних та симетричних 2,5-діалкілфурансульфокислот.

Джерела інформації:

1. Wong H.N.C., Hou X.L., Yeung K.S., Huang H., in Five-Membered Heterocycles: Furan, eds. J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga, Wiley-VCH: Weinheim, 2011. - Vol. 1.-P. 533-692.

2. Japanese patent JP63005088 (1988) Isolation of 2-ethyl-5-hexylfuran-3-sulfonic acid from earthworms as a pharmaceutical / Yoneda T, Soeda M, Suzuki Y, Moriyama S, Hiroyuki S, Mihara H., Japanese Patent Office, Tokyo, Japan.

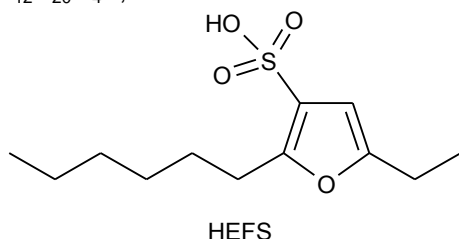
3. Metabonomic assessment of toxicity of 4-fluoroaniline, 3,5-difluoroaniline and 2-fluoro-4-methylaniline to the earthworm *Eisenia veneta* (Rosa): identification of new endogenous biomarkers / Bundy J.G., Lenz E.M., Bailey N.J., Gavaghan C.L., Svendsen C, Spurgeon D., Hankard P.K., Osborn D., Weeks J.M., Trauger S.A., Speir P., Sanders I., Lindon J.C., Nicholson J.K., Tang H. // Environ. Toxicol. Chem.-2002. - Vol. 21, № 9.-P. 1966-1972.

4. Unique metabolites protect earthworms against plant polyphenols / Liebeke M., Strittmatter N., Fearn S., Morgan A.J., Kille P., Fuchser J., Wallis D., Palchykov V., Robertson J., Lahive E., Spurgeon D.J., McPhail D., Takats Z., Bundy J.G. // Nature Commun.-2015. - Vol. 6, accepted paper.

5. The sulfonation of furan and furan homologs. Preparation of furansulfonamides / Scully J.F., Brown E.V. // J. Org. Chem.-1954. - Vol. 19, № 6. - P. 894-901.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб синтезу природної речовини 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфокислоти, загальної формули $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$,



з використанням сульфуючого реагенту, який **відрізняється** тим, що на ключовій стадії як сульфуючий реагент використовують 1 еквівалент комплексу триметиламін-оксид сірки(VI) в абсолютному тетрагідрофурані в криогенних умовах протягом 12-24 годин.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601