

УДК 664.8.022

## РАСТВОРИМОСТЬ СИНТЕТИЧЕСКИХ НЕСИММЕТРИЧНЫХ АЛЛИЛДИСУЛЬФИДОВ В СУБ- И СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ СРЕДАХ

Д. Ю. Залепугин\*, Н. А. Тилькунова, И. В. Чернышова, М. И. Власов

*ФГУП «Государственный завод медицинских препаратов» (ГосЗМП), Москва, Россия*

\*zaledmit@gmail.com

Поступила в редакцию 16.09.2015 г.

Динамическим проточным методом определена растворимость двух несимметричных синтетических аллилдисульфидов — аллил-(8-хинолил)-дисульфида и аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида — в субкритических фреонах R22 и R410a и сверхкритическом диоксиде углерода при температуре 40 °С и давлении 200 атм. Показано, что фреон R22 является перспективным растворителем для практических применений исследуемых соединений.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** несимметричные аллилдисульфиды, фреоны, сверхкритический диоксид углерода, растворимость, динамический проточный метод.

### ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами было показано, что синтетические несимметричные дисульфиды проявляют выраженную антимикробную активность, значительно более высокую, чем у индивидуальных компонентов чеснока, и в ряде случаев не уступают по эффективности широко используемым в клинической практике антибиотикам флоксацинового ряда. Полученные данные предполагают возможность использования несимметричных аллилдисульфидов в качестве потенциальных антимикробных агентов [1–3]. Разработка технологий получения современных лекарственных форм с применением суб- и сверхкритических растворителей обуславливает необходимость исследования растворимости аллилдисульфидов в этих средах.

Известно, что предельная концентрация (соответствующая растворимости) различных веществ в сверхкритическом диоксиде углерода (СК-СО<sub>2</sub>) может успешно измеряться непосредственно в экспериментальной ячейке с привлечением спектральных методов. Так, методом ИК-Фурье спектроскопии определяли растворимость ацизола и ибупрофена в СК-СО<sub>2</sub> [4, 5]. Другой подход — использование проточного динамического метода определения растворимости, заключающегося в анализе равновесной фазы, насыщенной при заданных условиях. Такой эксперимент подробно описан в работах [6–9]. В этом случае условия эксперимента должны обеспечивать максимальное насыщение потока, вследствие чего концентрация раствора определяется в условиях, максимально приближенных к равновесным, что значительно увеличивает точность. Пробоотбор должен быть организован таким образом, чтобы исключить возможность «уноса» вещества из дозатора, как отмечено на примере определения растворимости стирола в СК-СО<sub>2</sub> [10].

Таблица 1

Физические свойства использованных растворителей						
№ п/п	Формула	Техническое наименование	Температура кипения, °С	Критические параметры температура, °С / давление, атм	Дипольный момент, D	Растворимость в воде при 20 °С, вес. %
1	CF <sub>2</sub> ClH	R22	-40,9	96,1/50,0	1,41	0,365
2	CF <sub>2</sub> H <sub>2</sub> + CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> H, 1:1	R410a (R32/R125, 50/50)	-51,5	72,0/49,7	1,98; 1,54	*
3	CO <sub>2</sub> **	—	-78***	31,1/72,8	0	0,145

\* Данные отсутствуют.

\*\* Дано для сравнения.

\*\*\* Температура сублимации.

Проточный метод определения растворимости также был успешно использован в процессе получения экстрактов из *Calendula officinalis* L. [11] при давлениях 120—200 атм и температуре 40 °С. Расход CO<sub>2</sub> варьировался от 0,19 до 1,67 г/мин. Проточным методом были также определены растворимости нифлумовой, клофенамовой и толфенамовой кислот при давлениях 120—360 атм и температурах 40—60 °С [12]. Тот же метод был применен для определения растворимостей красителей [13] и ибупрофена в СК-CO<sub>2</sub> [14].

В ряде публикаций имеются сведения об успешном применении фреонов для извлечения как полярных, так и неполярных веществ из различных матриц [15]. В нашей работе исследована возможность использования наряду с СК-CO<sub>2</sub> субкритических фреонов R22 и R410a в качестве растворителей для синтетических несимметричных аллилдисульфидов. Фреон R22 (дифторхлорметан) — вещество с низкой опасностью для озонового слоя, потенциал разрушения озонового слоя (ODP) составляет 0,05 (ODP = 1 для CFCI<sub>3</sub>). Фреон R410a представляет собой смесь (в весовом соотношении 1:1) фторуглеродов R32 (дифторметан) и R125 (пентафторэтан). Фреон R410a безопасен для озонового слоя (ODP = 0) [16].

Физические свойства использованных растворителей приведены в таблице 1.

Целью настоящей работы является определение растворимости двух синтетических несимметричных аллилдисульфидов: аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида и аллил-(8-хинолил)-дисульфида в субкритических фреонах R22 и R410a и в СК-CO<sub>2</sub>.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали следующие растворители: пищевой диоксид углерода, ГОСТ 8050-85 (99,8 %), фреон R22, фреон R410a («РББ Трейд», г. Москва). Несимметричные аллилдисульфиды аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфид и аллил-(8-хинолил)-дисульфид впервые синтезированы авторами статьи. Синтезы этих соединений, а также диаллилтиосульфидата (аллицин) — промежуточного продукта для синтеза аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида — описаны ниже. Синтезированные аллилдисульфиды идентифицировали методом хроматомасс-спектрометрического анализа (хроматомасс-спектрометр FISIONS TRIO 1000; метод ионизации — электронный удар, энергия ионизации 70 эВ, температура источника 250 °С). ЯМР спектры получены на спектрометре VARIAN «UNITY-INOVA», рабочая частота 400 МГц для <sup>1</sup>H. Степень чистоты полученных веществ составляла не менее 99 %.

### **СИНТЕЗ ДИАЛЛИЛТИОСУЛЬФИНАТА (АЛЛИЦИНА)**

Диаллилдисульфид (7,3 г) растворяли в 500 мл хлороформа и при 0 °С при перемешивании добавляли раствор 1,73 г м-хлорпербензойной кислоты в 100 мл хлороформа. Реакционную массу выдерживали в течение 30 мин при комнатной температуре и экстрагировали 5 % раствором бикарбоната натрия для нейтрализации кислоты, затем промывали 20 мл воды. Водную фракцию экстрагировали хлороформом, хлороформный экстракт сушили безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли упариванием, и маслянистый остаток экстрагировали водой (10-кратно по 100 мл). Объединенные водные фракции экстрагировали эфиром (5-кратно по 80 мл), эфирный экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток представлял собой сырой аллицин в виде желтоватого масла, выход ~60 %. Аллицин хранили в виде раствора в хлористом метиле при -18 °С.

### **СИНТЕЗ АЛЛИЛ-(БЕНЗОТИАЗОЛ-2-ИЛ)-ДИСУЛЬФИДА**

30 мл раствора аллицина в хлористом метиле (концентрация 30 мг/мл) быстро упаривали в вакууме при температуре <0 °С, добавляли 10 мл этилового спирта и выдерживали при 0 °С. 1,85 г 2-меркаптобензотиазола добавляли к раствору 0,63 г КОН в 10 мл этилового спирта, и полученный раствор по каплям при перемешивании в атмосфере инертного газа добавляли к раствору аллицина в этаноле при 0 °С. Реакционную массу перемешивали 30 минут при 0 °С и 30 мин при комнатной температуре, после чего выливали в 40 мл ледяной воды, насыщали хлоридом натрия и экстрагировали метиленхлоридом (4-кратно по 20 мл). Экстракт промывали 20 мл воды и сушили над цеолитом 4 Å. После удаления растворителя в вакууме получено 2,35 г (89 %) маслянистого продукта с содержанием аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида 85—90 %. После очистки методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент гексан : хлороформ = 1 : 1) получено 1,36 г аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,80—7,14 (м, 4H); 5,85—5,00 (м, 3H); 3,48 (д, 2H). Масс-спектр аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида показан на рис. 1.

### **СИНТЕЗ АЛЛИЛ-(8-ХИНОЛИЛ)-ДИСУЛЬФИДА**

К раствору 1,21 г бромистого аллила в 20 мл этилового спирта при перемешивании добавляли раствор 2,5 г пентагидрата тиосульфата натрия в 20 мл воды и перемешивали при 50—60 °С до образования гомогенного раствора в течение 2—3 часов. Полученный раствор упаривали в вакууме при температуре не выше 40 °С для удаления растворителя, оставшийся водный раствор промывали гексаном (для удаления органических примесей). К водному раствору добавляли 5 мл буферного раствора pH = 9, охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли раствор 1,6 г 8-хинолилмеркаптида натрия в 20 мл воды, перемешивали 1 час при 0 °С и 30 минут при комнатной температуре. Реакционную массу насыщали хлоридом натрия и экстрагировали хлористым метилом. Экстракт промывали водой, сушили над цеолитом 4 Å, растворитель удаляли в вакууме. Полученное желтое масло при стоянии кристаллизуется, выход сырого продукта (желтое масло, кристаллизующееся при стоянии) 2,0 г (99 %), содержание в нем целевого аллил-(8-хинолил)-дисульфида ~90 %. После очистки методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент гексан : хлороформ = 1 : 1) получено 1,5 г аллил-(8-

хинолил)-дисульфида в виде белых кристаллов.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 9,00—7,20 (м, 6H); 5,95—5,82 (м, 1H); 5,28—5,05 (м, 2H); 3,42 (дт,  $J=7,32$  Гц). Масс-спектр аллил-(8-хинолил)-дисульфида показан на рис. 2.

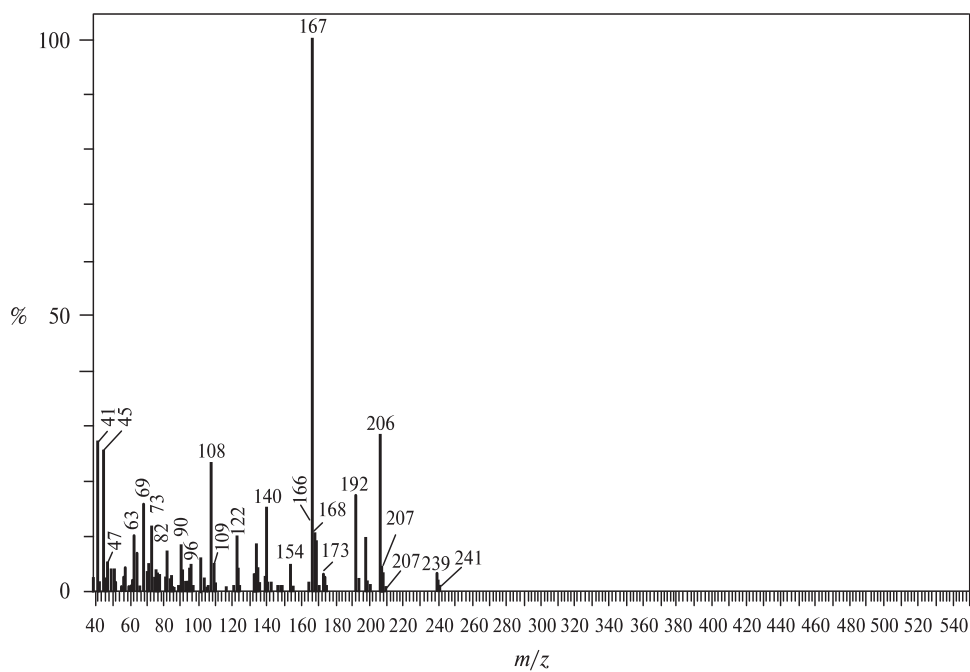


Рис. 1. Масс-спектр аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида ( $M^+$  -239)

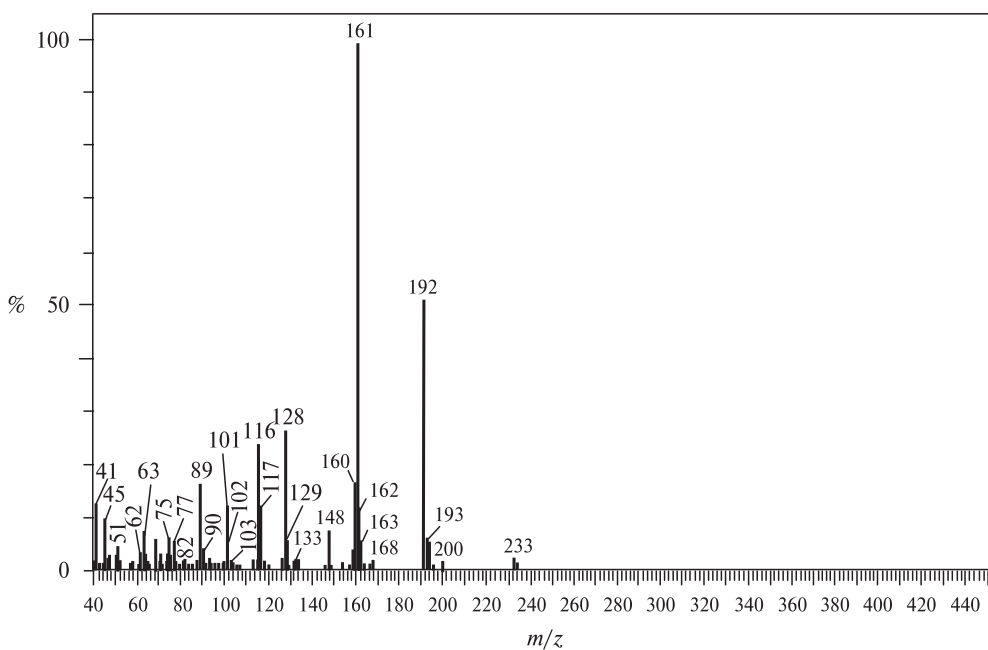


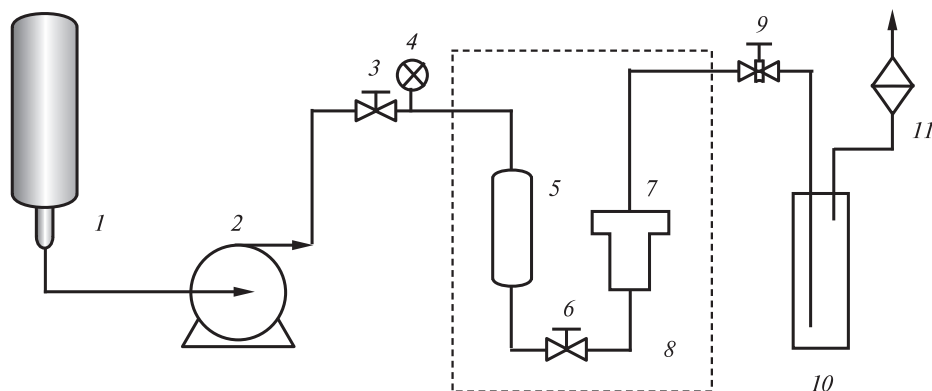
Рис. 2. Масс-спектр аллил-(8-хинолил)-дисульфида ( $M^+$  -233)

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ

Растворимость синтезированных веществ в суб- и сверхкритических средах определяли на установке, принципиальная схема которой представлена на рис. 3.

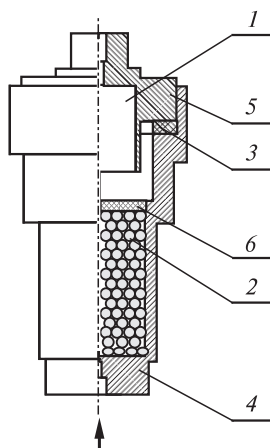
В использованной методике особое внимание уделяется конструкции ячейки-дозатора, поскольку она должна иметь небольшой объем, чтобы при ее заполнении максимально быстро устанавливалось равновесие при заданной температуре. С другой стороны, при включении динамического режима желательно, чтобы в ловушку вытеснялся лишь небольшой объем растворителя, насыщенного исследуемым веществом.

Для проведения экспериментов по определению растворимости нами была разработана ячейка-дозатор, принципиальная схема которой представлена на рис. 4. Ячейка, выполненная из нержавеющей стали, состояла из двух частей — корпу-

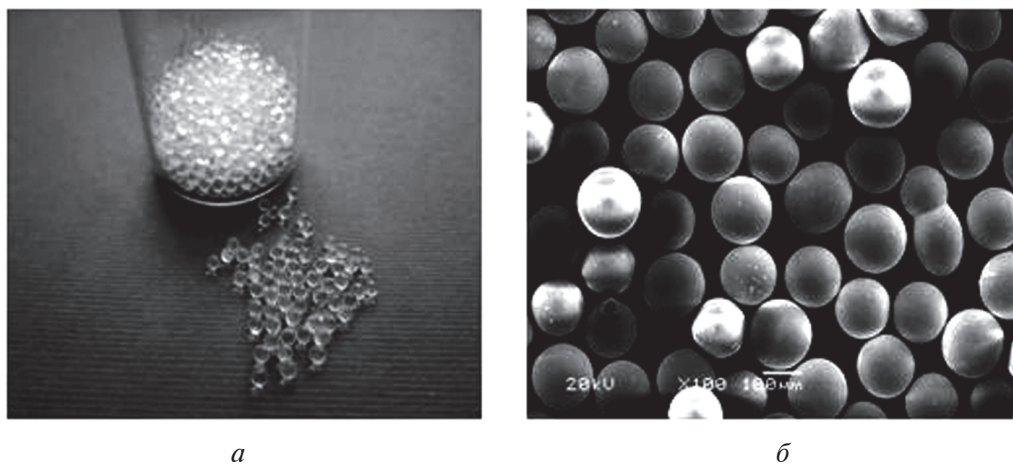


**Рис. 3.** Принципиальная схема установки для определения растворимости:

1 — баллон с фреоном (или  $\text{CO}_2$ ); 2 — насос высокого давления; 3, 6 — вентили высокого давления; 4 — манометр; 5 — бустерный баллон; 7 — ячейка-дозатор; 8 — термостат; 9 — обогреваемый вентиль; 10 — ловушка; 11 — фильтр



**Рис. 4.** Принципиальная схема ячейки-дозатора (элюент подается по направлению стрелки): 1 — камера насыщения; 2 — слой стеклянных шариков с нанесенным веществом; 3 — прокладка; 4 — корпус; 5 — крышка; 6 — фильтр из стекловаты



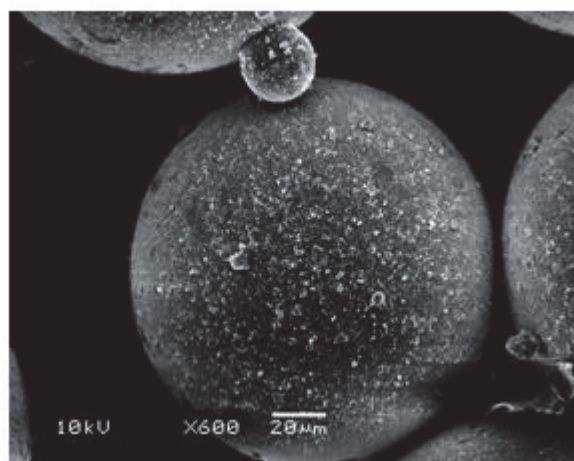
**Рис. 5.** *a* — внешний вид стеклянного носителя; *б* — микрофотография (сканирующий электронный микроскоп JSM-5300 LV, Jeol, Япония), кратность увеличения 100

са 4 и крышки 5 и была снабжена герметизирующей прокладкой 3 из фторопласта-4.

До начала эксперимента 1 г твердого вещества — аллил-(8-хинолил)-дисульфида наносили на поверхность инертного носителя (см. рис. 5) — силанизированных шариков из стекла (MERCK, Glass beads 0.2 mm, объем ~25 см<sup>3</sup>). Порошок равномерно распределялся по поверхности стеклянных шариков за счет электростатических сил, как показано на микрофотографии на рис. 6. Вещество на носителе помещали в нижнюю часть ячейки-дозатора.

Учитывая, что аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфид является жидким веществом, его распределяли не на поверхности стеклянных шариков, а на слое стекловаты.

Работа установки начиналась с задания температуры термостата 8, внутри которого находились ячейка-дозатор 7 и бустерный баллон 5. Температура обогрева-



**Рис. 6.** Микрофотография поверхности стеклянного носителя (сканирующий электронный микроскоп JSM-5300 LV, Jeol, Япония), кратность увеличения 600

емого вентиля 9 выставлялась в соответствии с температурой эксперимента. Вентиль 3 открыт, вентили 6 и 9 закрыты. Бустерный баллон использовали для выравнивания давления в системе, а также для предварительного прогрева элюента. Прогрев системы происходил в течение 30 минут. Затем открывали вентиль 6 и включали насос высокого давления 2. Ячейку-дозатор медленно заполняли элюентом до заданного давления (направление потока — снизу вверх) в течение 30 минут. Элюент, проходя при заданной температуре через слой стеклянных шариков с веществом, насыщался и попадал в свободный объем (камеру насыщения 1 на рис. 4), отделенный от остальной части ячейки фильтром из стекловаты. Скорость подачи элюента 1 г/мин. Согласно литературным данным, в сходных условиях дозирования достигалось насыщение элюента веществом [6]. Назначение фильтра — предотвращение прямого уноса вещества с дозирующего слоя в насыщаемый объем (25 см<sup>3</sup>). По достижении заданного давления ячейку-дозатор выдерживали при заданной температуре в течение 120 минут. Затем открывали обогреваемый вентиль 9 и одновременно включали насос высокого давления. Вентилем 9 поддерживали заданное давление в ячейке-дозаторе, расход элюента во всех случаях был равен 1 г/мин. Пробу отбирали в ловушку 10 в течение 1 минуты, а отделившийся газ через фильтр 11 сбрасывали в вытяжную вентиляцию. По окончании пробоотбора закрывали вентиль 9 и систему повторно заполняли элюентом, открывая вентили 3 и 6. Эксперимент повторяли еще 2 раза, и результаты усредняли.

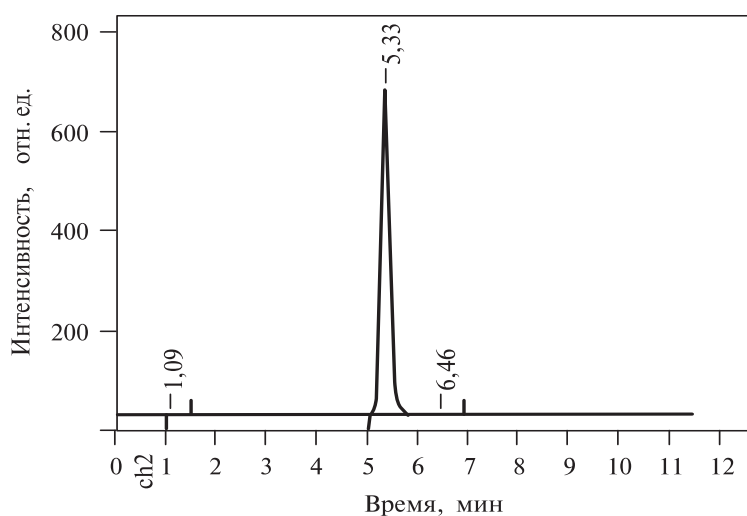
Для проведения количественного анализа вещество в ловушке растворяли в 1 см<sup>3</sup> этанола, анализ проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Условия ВЭЖХ анализа: хроматограф GILSON-307; детектор UV/VIS-155 ( $\lambda = 254$  нм); элюент — смесь ацетонитрил-вода-изопропанол (60 : 35 : 5); скорость потока 1 мл/мин; колонка Luna (размер частиц 3 мкм, Phenyl-Hexyl, диаметр 4,6 мм, длина 150 мм). Калибровку прибора проводили методом внешнего стандарта. Типичные хроматограммы представлены на рис. 7.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

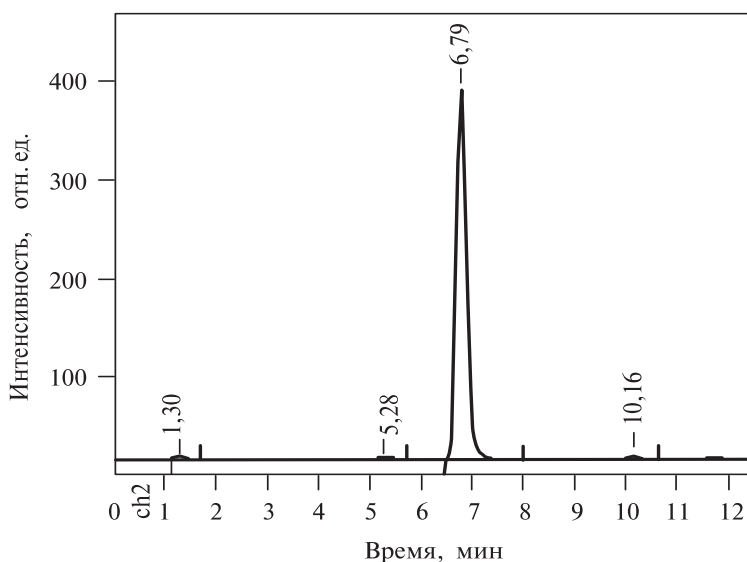
Для определения оптимальной скорости потока элюента через ячейку-дозатор были проведены дополнительные исследования, которые заключались в изучении зависимости концентрации растворенного вещества от скорости потока растворителя. Графики зависимости концентрации аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида от обратной скорости субкритического фреона R22, а также концентрации аллил-(8-хинолил)-дисульфида от обратной скорости СК-СО<sub>2</sub> представлены на рис. 8. Как следует из них, наибольшая скорость потока элюента, при которой достигается насыщение, в обоих случаях составляет 2 г/мин. Исходя из этих данных, выбранная авторами скорость потока 1 г/мин заведомо гарантирует насыщение в данной системе.

Эксперименты по определению растворимости аллилдисульфидов в субкритических фреонах R22 и R410a и сверхкритическом диоксиде углерода проводили в одних и тех же условиях: температура 40 °С, давление 200 атм. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Из данных, представленных в таблице 2, следует, что аллил-(8-хинолил)-дисульфид во всех трех элюентах растворяется несколько хуже, чем аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфид. Оба вещества растворяются во фреоне R410a лишь немного хуже, чем в СК-СО<sub>2</sub>, зато фреон R22 является отличным растворителем:



а



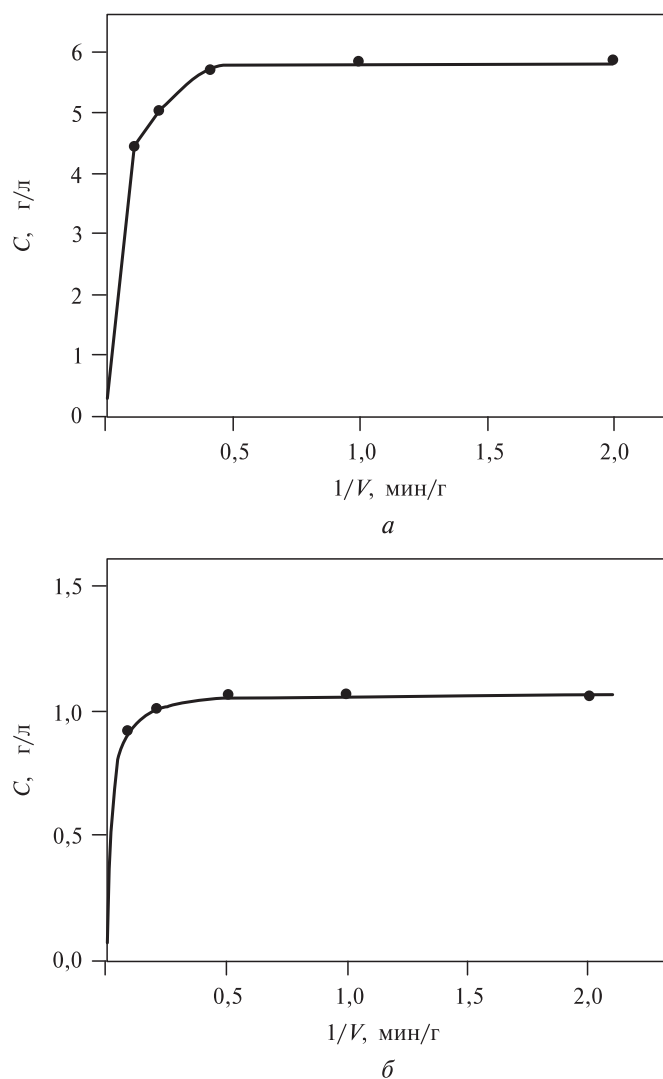
б

**Рис. 7.** Типичные хроматограммы (ВЭЖХ) исследуемых аллилдисульфидов: а — пик аллил-(8-хинолил)-дисульфида с временем удерживания 5,33 мин; б — пик аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида с временем удерживания 6,79 мин

растворимость в нем несимметричных аллилдисульфидов в 4—4,5 раза выше, чем в СК-СО<sub>2</sub>. Этот факт весьма примечателен и важен для дальнейшей работы, поскольку открывает перспективы использования фреонов как более эффективных растворителей, чем СК-СО<sub>2</sub>, там, где его растворяющая способность недостаточна. При этом субкритические фреоны R22 и R410a обладают основными преимуществами СК-СО<sub>2</sub>: полностью удаляются из обрабатываемых материалов, являясь при нормальных условиях газами, исключают использование токсичных органических растворителей, что особенно важно для разработки экологически чистых технологий, которые могут найти применение в фармацевтике и медицине.



**Растворимость синтетических  
несимметричных аллилдисульфидов в суб- и сверхкритических средах**



**Рис. 8.** Зависимость концентрации аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида от обратной скорости субкритического фреона R22 (а) и концентрации аллил-(8-хинолил)-дисульфида от обратной скорости скCO2 (б)

Таблица 2

**Растворимость аллил-(8-хинолил)-дисульфида и аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида в субкритических фреонах и сверхкритическом диоксиде углерода, г/л\***

Вещество/элюент	Аллил-(8-хинолил)-дисульфид	Аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфид
СК-CO <sub>2</sub>	1,05 ± 0,07	1,82 ± 0,08
Фреон R410a	0,74 ± 0,07	0,98 ± 0,08
Фреон R224	4,86 ± 0,30	5,82 ± 0,30

\* Усредненные данные по трем независимым экспериментам.

Таким образом, в работе впервые получены данные растворимости двух несимметричных аллилдисульфидов: аллил-(8-хинолил)-дисульфида и аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида в субкритических фреонах R22 и R410a и сверхкритическом диоксиде углерода при температуре 40 °С и давлении 200 атм. Для определения растворимости использовался проточный динамический метод.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Залепугин Д.Ю., Тилькунова Н.А., Чернышова И.В., Власов М.И., Мулюкин А.Л. СКФ-ТП. 2014. Т. 9. № 3. С. 73.
2. Залепугин Д.Ю., Тилькунова Н.А., Яшин Ю.С., Чернышова И.В., Мишин В.С., Мулюкин А.Л. СКФ-ТП. 2010. Т. 5. № 1. С. 88.
3. Залепугин Д.Ю., Тилькунова Н.А., Чернышова И.В., Мулюкин А.Л. СКФ-ТП. 2012. Т. 7. № 4. С. 72.
4. Антонов Е.Н., Попов В.К. СКФ-ТП. 2013. Т. 8. № 3. С. 19.
5. Антонов Е.Н., Минаева С.А., Попов В.К. СКФ-ТП. 2012. Т. 7. № 3. С. 90.
6. Кузнецова И.В., Гильмутдинов И.И., Гильмутдинов И.М., Мухамадиев А.А., Сабирзянов А.Н. СКФ-ТП. 2012. Т. 7. № 3. С. 80.
7. Jiang C., Pan Q., Pan Z. J. Supercrit. Fluids. 1998. Vol. 12. P. 1.
8. Сагдеев А.А., Галлямов Р.Ф., Касонов Р.А., Петухов А.А., Гумеров Ф.М., Габитов Ф.Р. Вестник Казанского технологического ун-та. 2008. № 1. С. 32.
9. Захаров А.А., Билалов Т.Р., Гумеров Ф.М. СКФ-ТП. 2015. Т. 10. № 2. С. 60.
10. Тухватова А.Т., Каюмов Р.А., Хайрутдинов В.Ф., Сагдеев А.А., Саримов Н.Н., Гумеров Ф.М., Габитов Ф.Р., Вольфсон С.И. СКФ-ТП. 2010. Т. 5. № 4. С. 41.
11. Danielski L., Campos L., Bresciani F.V., Hense H., Yunes R.A., Ferreira R.S. Chemical Engineering and Processing. Process Intensification. 2007. Vol. 46. No. 2. P. 99.
12. Li H., Jia D., Zhu Q., Shen B. Fluid Phase Equilibria. 2015. Vol. 392. P. 95.
13. Alwi R.S., Tanaka T., Tamura K. The J. of Chemical Thermodynamics. 2014. Vol. 74. P. 119.
14. Ardjmand M., Mirzajanzadeh M., Zabini F. Chinese J. of Chemical Engineering. 2014. Vol. 22. No. 5. P. 549.
15. Newman D.A., Hoefling T.A., Beitle R.R., Beckman E.J., Enick R.M. J. of Supercrit. Fluids. 1993. Vol. 6. No. 4. P. 205.
16. Камачев В.А., Шадрин А.Ю., Мурзин А.А., Шафиков Д.Н. СКФ-ТП. 2007. Т. 2. № 3. С. 48.

---

## SOLUBILITY OF SYNTHETIC UNSYMMETRICAL ALLYL DISULFIDES IN SUB- AND SUPERCRITICAL MEDIA

**D.Yu. Zalepugin, N.A. Tilkunova, I.V. Chernyshova, M.I. Vlasov**

*Federal State Unitary Enterprise «State Plant of Medicinal Drugs», Moscow, Russia*

The solubility of two unsymmetrical synthetic allyl disulfides (allyl 8-quinolyl disulfide and allyl benzothiazol-2-yl disulfide) in subcritical freon R22 and freon R410a and supercritical carbon dioxide at 40 °C and 200 bar is determined using a dynamic flow method. Freon R22 is shown to be a prospect solvent for practical applications of the allyl disulfides.

**Key words:** unsymmetrical allyl disulfides, freons, supercritical carbon dioxide, solubility, dynamic method.

---