

ТАНДЕМНЫЕ РЕАКЦИИ В СИНТЕЗЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ-600 С КОНЦЕВЫМИ НИТРОТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИМИ ГРУППАМИ

Истошина В.А., Босов К.К.

Установлено, что взаимодействие динитрата полиэтиленгликоля-600 с 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолами сопровождается тандемными процессами: алкилирование – нуклеофильное замещение. Тандемные реакции инициируются нуклеофильным замещением нитратной группы в ДНПЭГ-600 с образованием новой реакционноспособной функциональной группы – нитрогруппы в концевых N₂- и N₄-замещенных нитротриазоловых гетероциклах. Эти группы участвуют в реакции нуклеофильного замещения исходным субстратом с образованием N-C-бициклических структур.

Ключевые слова: 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолят натрия, алкилирование, N-гетерилирование, селективность, тандемные реакции

Тандемные реакции получили широкое признание и представляют интенсивно развивающуюся область синтетической органической химии [1, 2].

Исследования селективности реакции алкилирования 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов (3NR) различными электрофильными агентами показали, что в кислых средах образуется только N₂-изомер [3], в нейтральных - преобладает N₄-изомер [4,5], в щелочных средах процесс протекает неселективно и приводит, как правило, к образованию N₁-, N₂- и N₄-изомеров [6-9].

Недавно нами показана возможность участия N₁-, N₂- и N₄-изомерных производных нитротриазолов в реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы. Обнаружено, что наиболее реакционноспособными являются N₂- и N₄-замещенные нитротриазоловые гетероциклы [10]. В связи с этим интерес представляет возможность реализации тандемных процессов алкилирования 3NR полимерными электрофильными агентами.

Избрав в качестве объектов исследования полиэтиленгликоль-600 с концевыми нитратными группами (ДНПЭГ-600) и 3NR, мы надеялись не только определить селективность процесса алкилирования полимерным электрофильным агентом, но и выяснить прохождение гетерилирования триазолат-анионом по более реакционноспособным нитрогруппам в N₂- и N₄-замещенных субстратах.

Целью данной работы является исследование тандемных процессов алкилирования – гетерилирования, проходящих при взаимодействии ДНПЭГ-600 с 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолятами натрия.

Реакции инициируются алкилированием нитротриазолового гетероцикла ДНПЭГ-600.

В результате образуется новая реакционно-способная функциональная группа – нитрогруппа в концевых N₂- и N₄-замещенных нитротриазоловых гетероциклах. Нитрогруппа замещается при действии нуклеофильного агента – натриевой соли 3-нитро-5-R-1,2,4-триазола, с образованием соединений N-C-бициклической структуры.

Реакцию алкилирования натриевой соли 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов (Na-3NR, где R=H (**1a**); CH₃ (**1b**)) полимерным электрофильным агентом ДНПЭГ-600 проводили до полной конверсии нитратных групп в ДНПЭГ-600. Контроль осуществляли методом ИК-спектроскопии. Установлено, что процесс алкилирования протекает неселективно с образованием полиэтиленгликолей-600 **2a,б** – **5a,б** с концевыми 3NR группами, замещенными в положении N₁-, N₂- и N₄-гетероцикла (рисунок 1). Преимущественно концевые нитротриазоловые гетероциклы замещены полимерной цепью по атому азота N₁ (N₁-изомер).

Последовательно-параллельно реакции алкилирования 3NR полимерным алкилирующим агентом протекает реакция нуклеофильного замещения C₃-нитрогруппы наиболее активных нитротриазоловых гетероциклов, замещенных полиэтилен-гликолем-600 по атому азота N₂- (N₂-изомер) и атому азота N₄- (N₄-изомер). При гетерилировании N₂-изомеров **3a,5a** и **3б,5б** солями нитротриазолов **1a** и **1b** получают соответственно полиэтиленгликоли-600, содержащие в концевых группах N-C-бициклы: 3-нитро-2'H-[1,3']би[[1,2,4]триазолы] (**7a, 9a**) и 2',5'-диметил-3-нитро-2'H-[1,3']би[[1,2,4]триазолы] (**7б, 9б**).

ТАНДЕМНЫЕ РЕАКЦИИ В СИНТЕЗЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ-600 С КОНЦЕВЫМИ НИТРОТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИМИ ГРУППАМИ

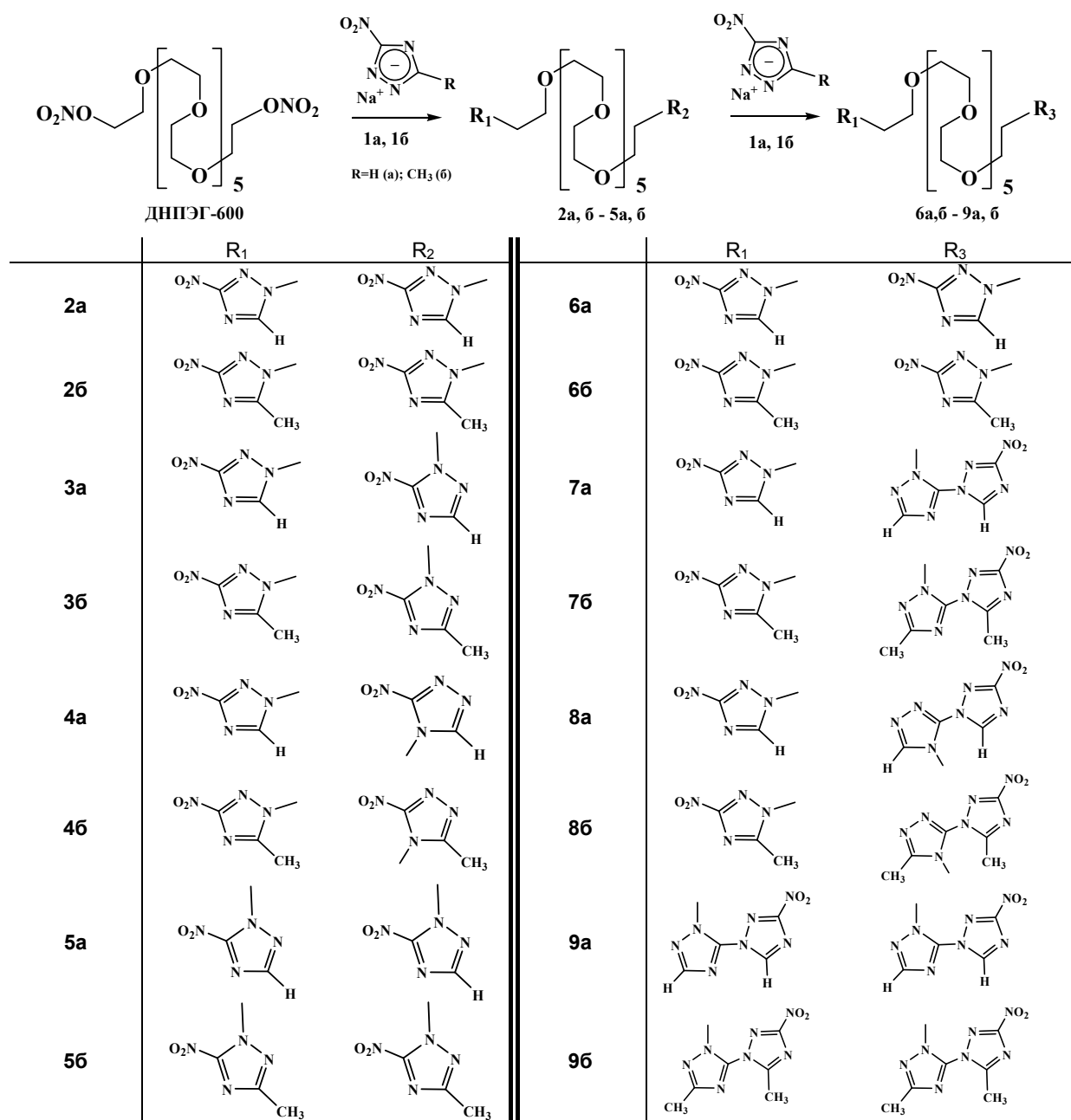


Рисунок 1 – Схема и продукты алкилирования 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов динитратом полиэтиленгликоля-600

Аналогично гетерилирование N₄-изомеров **4a** и **46** солями **1a** и **16** приводит к образованию полиэтиленгликолей-600, содержащих в концевых группах N-C-бициклы: 3-нитро-4'-H-[1,3']би[[1,2,4]триазол] **8a** и 4',5'-диметил-3-нитро-4'-H-[1,3']би[[1,2,4]триазол] **86**.

Предшественниками N-C-бициклов **8a** и **86** выступают полиэтиленгликоли-600, содержащие в концевых группах нитротриазоловые гетероциклы, замещенные по N₄-положению (**4a** и **46**), что подтверждает их образование на стадии алкилирования.

Методом ЯМР ¹H-спектроскопии исследовано влияние типа C₅ заместителя 3-нитро-5-R-1,2,4-триазола на селективность процессов образования бициклических полиэтиленгликолей-600 с различными изомерными производными нитротриазолов.

Строение полученных соединений **6a, 6** – **9a, 6** и соотношение изомеров определяли по данным ЯМР ¹H-спектроскопии.

Суммарная массовая доля полиэтиленгликолей-600 с концевыми 3NR группами, замещенными по N₁-положению, составляет 84 % для соединений **6a-8a** и 82% для **66-86**.

Доля N-C-бициклов в соединениях **7a**, **9a** и **7b**, **9b** – 12,6 % и 12,3 % соответственно, а в соединениях **8a** и **8b** – 3,4 % и 5,7 %.

Показано, что при замене протона в положении C₅ 3-нитро-5-R-1,2,4-триазола на метильную группу происходит снижение избирательности процесса алкилирования, доля N-C-бициклов 3-нитро-4'H-[1,3']би[[1,2,4]триазолов] и 4',5'-диметил-3-нитро-4'H-[1,3']би[[1,2,4]триазолов] (предшественник N₄-замещенный нитротриазол) возрастает на 2,3 %. Доля 3HR замещенных полимерной цепью полиэтиленгликоля-600 N₁-изомеров снижается на 2%, а доля N-C-бициклов 3-нитро-2'H-[1,3']би[[1,2,4]триазолов] и 2',5'-диметил-3-нитро-2'H-[1,3']би[[1,2,4]триазолов] практически не изменяется.

Местоположение заместителя у атомов азота нитротриазольного гетероцикла четко определяется характерным смещением протонов у циклических атомов углерода C₅ в зависимости от положения заместителя у атомов азота N₁ или N₂. В спектрах ЯМР ¹H полиэтиленгликолей-600 с концевыми 3-нитро-1,2,4-триазольными группами, замещенными по N₁-положению гетероцикла, резонанс протона у кольцевого атома углерода 3-нитро-1,2,4-триазольного цикла в соединениях **6a-8a** и **6b-8b** регистрируется синглетом – в области 8.82 м.д. (**1a'**) и 2.52 м.д. соответственно. В продуктах неполной конверсии нитрогруппы в N₂-производных присутствует сигнал протона, характерный для N₂-изомера для соединений **3a**, **5a** при 8.25 м.д. (**2a'**) и для **3b**, **5b** при 2.34 м.д. Причем химические сдвиги протонов N₂-изомеров по сравнению с N₁-изомерами находятся, как и у аналогичных низкомолекулярных N-замещенных нитротриазолов, в более сильном поле [5-7]. Сигналы протона в положении C₅ полученных 3-нитро-2'H-[1,3']би[[1,2,4]триазолиллов] **7a**, **9a** и 3-нитро-4'H-[1,3']би[[1,2,4]триазола] **8a**, образованных вследствие тандемного нуклеофильного замещения нитрогруппы нитротриазольного цикла, лежат в более слабом поле при 9.52 м.д. (**3a'**) и при 9.73 м.д. (**4a'**), чем в исходных N-замещенных соединениях, что логично ввиду появления в триазоле высокоакцепторного N-азолового заместителя. В то же время сигнал протона в положении C₅ в циклах, содержащих нитрогруппу, отличаются более чем на 1 м.д. и находятся при 8.28 м.д. (**3b'**) и при 8.82 м.д. (**6b'**) (рисунок 2). Аналогичное смещение протонов зафиксировано при синтезе N-C-бициклических аминотриазоловых производных [11].

Данное смещение протонов также наблюдается для 2',5'-диметил-3-нитро-2'H-[1,3']би[[1,2,4]триазолила] (2.61 м.д. и 2.36 м.д.) в соединениях **7b**, **9b** и для 4',5'-диметил-3-нитро-4'H-[1,3']би[[1,2,4]триазолила] (2.72 м.д. и 2.52 м.д.) в соединении **8b**.

Сигналы протонов CH₂-группы, связанной полимерной цепью с атомами азота нитротриазольного гетероцикла **16'**, **3b'**, **4b'** (соединения **6a-9a**), регистрируются характерным триплетом при 4.52÷4.49 м.д., 4.55÷4.53 м.д. и 4.61÷4.59 м.д. соответственно. Для соединений **6b-9b** при 4.43÷4.41 м.д., 4.36÷4.33 м.д. и 4.21÷4.19 м.д. соответственно для замещенных полимерной цепью N₁-изомеров и N-C-бициклических структур N₂- и N₄-изомеров.

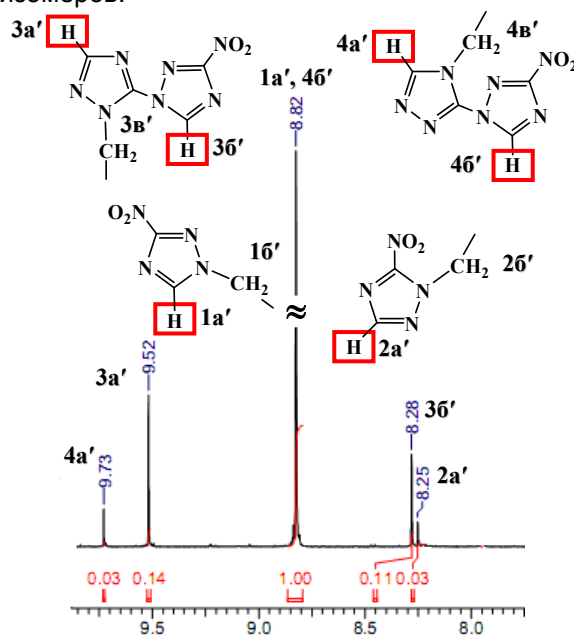


Рисунок 1 – ЯМР ¹H-спектр сигналов C-H протонов продуктов взаимодействия ДНПЭГ-600 с 3-нитро-1,2,4-триазолом.

Таким образом, установлено, что взаимодействие ДНПЭГ-600 с 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолами сопровождается тандемными процессами алкилирования – нуклеофильное замещение. Стадия алкилирования протекает по всем трем атомам азота с образованием полиэтиленгликоля-600 с концевыми 3HR группами, замещенными по N₁-, N₂- и N₄-положениям гетероцикла. Более реакционно-способные N₂- и N₄-замещенные полимерной цепью 3HR вступают в реакцию нуклеофильного замещения нитрогруппы с образованием N-C-бициклических структур.

ТАНДЕМНЫЕ РЕАКЦИИ В СИНТЕЗЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ-600 С КОНЦЕВЫМИ НИТРОТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИМИ ГРУППАМИ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванцова М.Н., Токарева М.И., Миронов М.А. Многокомпонентный синтез гетероциклических соединений на границе раздела фаз. // Химия гетероциклических соединений. – 2012. – № 4. – С. 626-645.
2. Миронов М. А. Мультикомпонентные реакции и комбинаторная химия. // Российский химический журнал. – 2009. – Т. LIII. – № 5. – С.116-132.
3. Суханова А.Г., Сакович Г.В., Суханов Г.Т. Реакции производных 3-нитро-1,2,4-триазола с алкилирующими агентами. 6. Алкилирование нейтрального гетероцикла спиртами в кислых средах. // Химия гетероциклических соединений. – 2008. – №11. – С.1680-1687.
4. Суханов Г.Т., Суханова А.Г., Ильясова Ю.В. Реакции производных 3-нитро-1,2,4-триазола с алкилирующими агентами. 3. Алкилирование диэтилсульфатом нейтрального гетероцикла // Химия гетероциклических соединений. – 2006. – № 9. – С. 1378 – 1381.
5. Суханов Г.Т., Сакович Г.В., Суханова А.Г., Лукин А.Ю. Реакции производных 3-нитро-1,2,4-триазола алкилирующими агентами. 2. Алкилирование нейтрального гетероцикла диметилсульфатом // Химия гетероциклических соединений. – № 8. – 2005. – С. 1168 – 1173.
6. Суханов Г.Т., Лукин А.Ю. Реакции производных 3-нитро-1,2,4-триазола алкилирующими агентами. 1. Алкилирование в присутствии щелочи // Химия гетероциклических соединений. – № 7. – 2005. – С. 1020 – 1025.
7. Суханов Г.Т., Суханова А.Г., Филиппова Ю.В., Истошина В.А. Алкилирование 3-нитро-5-R-триазолята натрия йодистым метилом при повышенных температурах // Ползуновский вестник. – 2013. – № 3. – С. 58-61.
8. Суханов Г.Т., Филиппова Ю.В., Суханова А.Г. Реакции производных 3-нитро-1,2,4-триазола с алкилирующими агентами 9. Новое в реакции взаимодействия 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолат-анионов с диэтилсульфатом // Химия гетероциклических соединений. – 2012. - №9. – С.1438 -1144.
9. Degtyarik M.M., Lyakhov A.S., Ivashkevich L.S., Voitekovich S.V., Sukhanov G.T., Grigoriev Yu.V. 1-(2-Hydroxyethyl)-3-nitro-1,2,4-triazole and its complexes with copper (II) chloride and copper (II) perchlorate // Zeitschrift fur Anorganische und Allgemeine Chemie. – 2012. – P. 950-956.
10. Суханов Г.Т., Мерзликина И.А., Суханова А.Г., Филиппова Ю.В., Босов К.К. Нуклеофильное замещение нитрогруппы реакцией N-метил-3-нитро-1,2,4-триазола с метиловым спиртом // Сборник докладов конференции, Бийск, 18-20 сентября 2013 г. – С. 117-121.
11. Певзнер М.С., Кулибабина Т.Н, Малинина Л.А. Образование 1,5-ди(1,2,4-триазолилов) при взаимодействии N-нитро-1,2,4-триазолов с основаниями и восстановителями // Химия гетероциклических соединений. – 1979. – №4. – С.555-557.

РАСТВОРИМОСТЬ ЛАКТИДА И ГЛИКОЛИДА В ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

Глотова В.Н., Новиков В.Т., Иженбина Т.Н., Титова Н.Г.

Получены экспериментальные данные по растворимости лактида и гликолида в некоторых растворителях при различной температуре. Полученные данные могут быть использованы при отработке технологии процессов очистки лактида и гликолида с целью получения высокомолекулярных полилактида и полигликолида.

Ключевые слова: лактид, гликолид, растворимость, перекристаллизация, биоразлагаемые полимеры

В настоящее время синтетические полимеры играют важнейшую роль во всех сферах человеческой жизни. Такие полимеры обладают уникальными полезными свойствами, и сравнительно невысокой ценой. Наряду с достоинствами, у таких полимеров существуют и определенные недостатки:

Во-первых, большинство из этих полимеров не разлагается в природе, что приводит к загрязнению окружающей среды; во-вторых, утилизация их отходов также проблематична; в-третьих, основное количество полимерных материалов производится из невозобновляемого углеводородного сырья, ПОЛЗУНОВСКИЙ ВЕСТНИК № 3 2014

запасы которого ограничены. Поэтому в последнее время большой интерес вызывают полимеры, поддающиеся биологическому разложению – биоразлагаемые, а также биорезорбируемые полимеры для медицины [1].

Биоразлагаемые полимеры -это полимерные материалы, которые способны разрушаться в результате естественных природных (микробиологических и биохимических) процессов [2]. Продуктами полного разложения в основном являются углекислый газ, вода и гумус [3]. Медицина и охрана окружающей среды – это две основные сферы жизнедеятельности человека, которые остро нуж-