

УДК 547.245:541.127/.128

К РЕШЕНИЮ ЗАДАЧИ МОДИФИЦИРОВАНИЯ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А. В. Аникеев

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко НАН Украины, г. Донецк

На основе формально-кинетического анализа взаимодействия бифункциональных соединений с монофункциональными модифицирующими реагентами установлен оптимальный концентрационный состав реакционных смесей, при котором выход монозамещенных продуктов достигает 62-81 %. Предложены методики получения моно-N-замещенных пиперазина на основе его реакций с алкил-, алкоксиалкилбромидами и α -окисями.

Ключевые слова: полифункциональные соединения, модификация, N-производные пиперазина.

Введение. В синтетической практике органических соединений с двумя и более идентичными функциональными группами нередко возникает задача химической модификации только одной из этих групп без затрагивания свойств остальных (см., например, [1-4]). Если реакционные центры, сосредоточенные на указанных группах, стерически разнесены, обычно предполагается, что акт взаимодействия по одному из них практически не влияет на первоначальную нуклеофильную или электрофильную способность других. Исходя из этого, на практике рассматриваемая проблема решается эмпирическим заданием избытка полифункционального компонента в расчете на чисто концентрационное подавление нежелательной модификации второго и последующих его центров. В результате, как правило, возникает задача разделения реакционной смеси, когда оказывается, что содержание целевого продукта в ней слишком мало, по сравнению с концентрацией непрореагировавшего исходного полифункционального компонента. В другом случае, если задание модифицирующего реагента было излишним, это содержание становится соизмеримым с концентрацией продуктов консекутивной модификации второго и последующих центров целевого соединения, и опять же перед исследователем возникает такая же проблема разделения.

Постановка задачи. Настоящая работа ограничена рассмотрением реакций соединений А, схема (1), содержащих только два однородных реакционных центра, с монофункциональными реагентами В, когда в результате происходит образование целевого X и побочного Y дизамещенного продукта. Целью работы является выяснение такого концентрационного состава реакционной системы (1), при котором выход продукта X мог бы быть максимальным.



При соизмеримых концентрациях реагентов А и В накопление веществ X и Y в реакционной системе описывается системой двух кинетических уравнений второго порядка (2), где x и y – концентрации продуктов X и Y в момент времени t ; $b = [B]_{t=0}$; $u = [A]_{t=0} / [B]_{t=0}$ – заданное концентрационное соотношение веществ; k_x и k_y – константы скорости образования соответствующих конечных продуктов реакции.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = k_x(ub - x - y)(b - x - 2y) - k_y x(b - x - 2y) \\ \frac{dy}{dt} = k_y x(b - x - 2y) \end{cases} \quad (2)$$

Хотя система уравнений (2) аналитически не интегрируема во времени, нетрудно показать, что в приближении $k_x \approx k_y$ взаимозависимость текущих концентраций веществ X и Y отображается трансцендентной функцией (3).

$$\ln \frac{ub - x - y}{ub} + \frac{x}{ub - x - y} = 0 \quad (3)$$

В предельном случае ($t \rightarrow \infty$), когда $b = x_\infty + 2y_\infty$ и $m = x_\infty / y_\infty$ – относительное содержание конечных продуктов по прошествии реакции, это уравнение имеет вид (4), который уже не содержит величину b .

$$\ln \frac{u(m+2) - m - 1}{u(m+2)} + \frac{m}{u(m+2) - m - 1} = 0 \quad (4)$$

Таким образом, решение поставленной в работе задачи сводится, в основном, к количественному анализу соотношения (4).

Анализ результатов. На рисунке представлена рассчитанная численным методом [5] в соответствии с уравнением (4) зависимость величин m от концентрационного соотношения реагентов u . Там же дана функция $v = m \cdot 100 / (m + 2)$, отображающая выход в % продукта X по отношению к начальной концентрации монофункционального реагента B и функция $w = m / [u(m + 2) - m - 1]$ (выражения для величин v и w вытекают из рассмотрения предельных концентраций x_∞ и y_∞), характеризующая соотношение концентраций целевого X и избыточного A продуктов в реакционной системе по прошествии процесса. Видно, что на интервале значений u [0.8, 5.0] взаимозависимость величин m и u отображается прямой линией с тангенсом угла наклона 2.03 и коэффициентом корреляции 1.

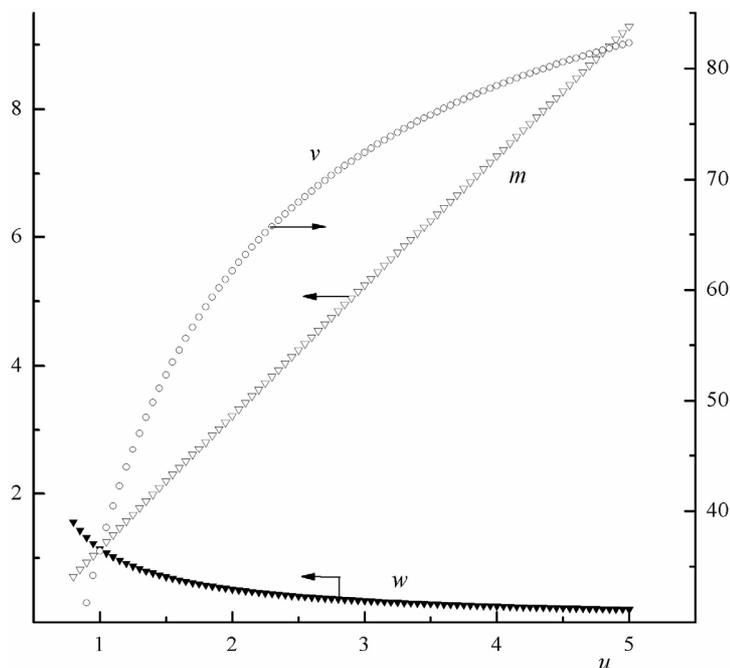


Рис. Зависимость относительного содержания m X- и Y-производного, выхода v продукта X по отношению к начальной концентрации модифицирующего реагента B и отношения концентраций w X и реагента A от состава u реакционной системы (1).

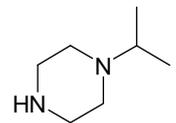
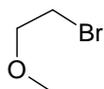
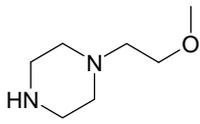
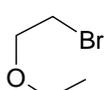
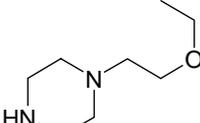
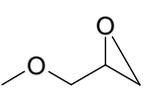
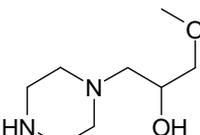
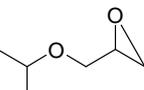
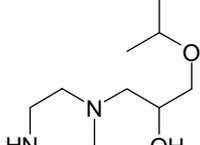
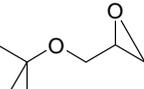
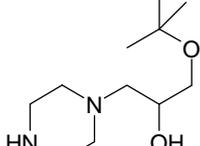
Из рассмотрения этой зависимости следует, что, наиболее оптимальная концентрационная область для решения поставленной задачи находится в промежутке значений u 2.0 – 4.5, когда мольное соотношение m целевого X и побочного Y продуктов достигает 3.2 – 8.3. Это соответствует выходу $v_{\text{выч.}}$ соединения X 62-81 %. При задании больших концентраций бифункционального реагента A, как это видно из анализа величин w (рисунок), возникает проблема его отделения от целевого продукта X.

Изложенное иллюстрируется двумя обобщенными методиками синтеза некоторых 1-R-пиперазинов, разработанных в нашей лаборатории при решении задачи модифицирования только одной из NH-функций пиперазина. Фигурирующие в методиках величины u и физико-химические параметры полученных веществ представлены в таблице.

1-R-пиперазины на основе алкил- и алкоксиалкилбромидов. В круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, загружают 194.2 г (1 моль) гексагидрата пиперазина и 120 мл метанола. Далее при работающей мешалке вводят $1/u$ моль (таблица) бромидов B, и по прошествии 40 - 50 минут, – раствор едкого кали в метаноле из расчета 150 мл/моль (берется 5 %-ный мольный избыток КОН по отношению к реагенту B). Гомогенная реакционная смесь выдерживается при комнатной температуре 19 - 22 °C 48 часов, после чего отгоняют метанол и вводят в нее 170 мл воды. Извлечение продуктов реакции осуществляют экстракцией хлороформом. В зависимости от лиофильности алкильного радикала, количество актов элюирования дозами по 50 мл хлороформа изменялось в пп. 1-3 (таблица) от 8 до 7 и далее до 6. Полученные растворы подвергают разгонке при атмосферном давлении, отделяя водный азеотроп и хлороформ фракционированием. Вакуумную перегонку элюатов осуществляют с отбором предгона в количестве примерно 10 % от их массы, с целью отделения пиперазина и легких примесей. После замены холодильника и аллонжа получают фракцию целевого вещества X (таблица). Во всех случаях наблюдается кубовый остаток дизамещенного производного и смолистых веществ.

Таблиця

Реагенти В, використані для модифікації пиперазину при його *u*-кратному мольному избытку. Структура цільових продуктів Х, їх температури кипіння, (Т.кип.), фізическіе густоти (d_4^{18}), показателі заломлення (n_D^{18}), реальні $V_{\text{експ.}}$ і вирахувані $V_{\text{выч.}}$ виходи в реакціях.

№ п.п.	Реагент В	Структура Х	<i>u</i>	$V_{\text{експ.}}$ %	$V_{\text{выч.}}$ %	Т.кип., °С / мм.рт.ст.	d_4^{18} , г/см ³	n_D^{18}
1			1,86	56,2	59,5	176-179/ 746	0,9040	1,4704
2			3,44	42,8	75,4	135-138/85	0,9759	1,4737
3			4,02	68,7	78,5	120-122/42	0,9539	1,4698
4			4,72	24,0	81,3	134-138/4	1,050	1,4901
5			2,88	62,2	71,5	141-143/10	1,024	1,4795
6			4,41	73,9	80,2	142-145/8	1,020	1,4783

1-(2-гідрокси-3-алкоксипропіл)пиперазіни. В круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой и термометром, загружают 194.2 г (1 моль) гексагидрата пиперазина и 400 мл воды. Затем при работающей мешалке в колбу вводят $1/u$ моль α -окси В (таблица) и наблюдают экзотерму реакции. Ее развитие происходит на протяжении 15-20 минут и составляет 10-12 °С при комнатной температуре 18-20 °С. Далее, содержимое колбы доводят до слабого кипения и охлаждают. Извлечение целевых продуктов, также как и в предыдущем случае, производят хлороформом порциями по 50 мл. Как показали данные хроматографического анализа реакционных смесей, из-за большей гидрофильности полученных продуктов Х (таблица) понадобилось и значительно больше приемов их элюирования. Так, в п. 4 оно составило 41, в п. 5-19, а в п. 6-9. Дальнейшие экспериментальные манипуляции соответствуют предыдущей методике.

С учетом массы отобранных предгонов сравнение величин $V_{\text{експ.}}$ и $V_{\text{выч.}}$ в таблице указывает на их соответствие. Исключение составляют случаи № 2 и № 4, где гидрофильность целевых продуктов слишком велика. Можно предположить, что причиной этого является недостаточная экстрактивность этих продуктов в условиях данного опыта.

Экспериментальная часть. В работе использован коммерческий пиперазин категории «ч». 2-Бромпропан [6], 1-бром-2-метокси- и 1-бром-2-этоксиэтан [7] синтезированы известными методами. Эпоксидные реагенты получены также по известным [8] методикам.

Структура полученных соединений доказана данными элементного анализа и спектрами ПМР.

Выводы. Таким образом, результаты настоящей работы позволяют предсказать мольный состав продуктов реакции модифицирования бифункциональных молекул в зависимости от заданного концентрационного состава реакционной системы. Выбор этого состава может быть произведен по уравнению (4), рисунок, но только при учете лиофильности исходных и целевых продуктов реакции и свойств применяемого элюента, что продемонстрировано на примере синтеза ряда 1-R-пиперазинов.

РЕЗЮМЕ

На основі формально-кінетичного аналізу взаємодії біфункціональних з'єднань з монофункціональними модифікуючими реагентами встановлений оптимальний концентраційний склад реакційних сумішей, при якому вихід монозаміщених продуктів досягає 62-81 %. Запропоновано методики одержання моно-N-заміщених пиперазину на основі його реакцій з алкіл-, алкоксиалкілбромідами і α -окисами.

Ключові слова: поліфункціональні сполуки, модифікація, N-похідні пиперазину.

SUMMARY

On the formal-kinetic analysis basis of interaction bifunctional substances with monofunctional modifying reagents the optimal concentration composition of thereaction mixtures at which the yield of the monosubstituted products achieves 62-81 % have been established. Techniques of reception mono-N-substituted piperazines are offered on the basis of reactions piperazine with alkyl-, alkoxyalkylbromides and α -oxides.

Keywords: multifunctional substances, modification, N-substituted piperazines.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Новые способы получения аминзамещенных 1,3,4- и 1,2,4-Тиадиазолов / Е. А. Данилова, Т. В. Меленчук, Е. Е. Мелехонова, М. К. Исляйкин // Материалы Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». – Кисловодск, 2009. – С. 308.
2. Рогоза Л.Н. Алкалоиды животного происхождения – производные полиметиленаминов. I. Продукты метаболизма морских организмов и микроорганизмов / Л. Н. Рогоза, Н. Ф. Салахутдинов, Г. А. Толстикова // Биоорганическая химия. - 2005. - Т. 31, № 6. - С. 563-577.
3. Тимакова Л.М. N-(2-Оксиэтил)диэтилентриамин / Тимакова Л.М., Темкина В.Я., Ярошенко Г.Ф. и др. // Методы получения химических реактивов и препаратов. – Т. 26. – М.: ИРЕА, 1974. – С.224 -225.
4. Бейшекеев Ж. Химия и применение пиперазина. / Ж. Бейшекеев. – Фрунзе: Илим, 1982. – 152 с.
5. Фаронов В.В. Программирование на персональных ЭВМ в среде Турбо-Паскаль. / В.В. Фаронов. - М.: МГТУ, 1992. – 448 с.
6. Камм О. Бромистые алкины и алкилены / О. Камм, А. Марвел // Синтезы органических препаратов. Под общ. ред. Б.А. Казанского – Т. 1. – М.: ИЛ, 1949. – С. 108-122.
7. Гаррисон Д. β -Этоксизтилбромид / Д. Гаррисон, Г. Диль // Синтезы органических препаратов. Под общ. ред. Б. А. Казанского – Т. 3. - М.: ИЛ, 1952. – С. 528 - 529.
8. Малиновский М.С. Окиси олефинов и их производные. / М.С. Малиновский – М.: ГХИ, 1961. – 557 с.

Поступила в редакцию 16.04.2010 г.