[7] Zhizhina E. G., Simonova M. V., Odyakov V. F., Matveev K. I. *Appl. Catal., A: General.* **2007**, *319*, 91.

[8] Жижина Е. Г., Одяков В. Ф., Матвеев К. И. *Катализ в пром.* **2005**, № 6, 19.

[9] Шнайдман Л. О. *Производство витаминов. 2-е изд.* М.: Пищ. промиздат, **1973**, 330.

[10] Bockstiegel E., Hörcher U., Laas H. *Пат. 475272*, **1995**, Европа.

[11] Жижина Е. Г., Кузнецова Л. И., Матвеев К. И. *Кинетика и катализ.* **1988**, *29*, 130.

[12] Матвеев К. И., Жижина Е. Г., Одяков В. Ф. *Пат. 2165406*, **2001**, Россия. *Изобретения.* **2001**, № 11, ч. II, 286.

[13] Матвеев К. И., Жижина Е. Г., Одяков В. Ф. *Хим. пром.* **1996**, № 3, 173.

[14] Жижина Е. Г., Матвеев К. И., Русских В. В. *Химия в интересах устойчивого развития.* **2004**. *12*, 47.

[15] Жижина Е. Г., Симонова М. В., Русских В. В., Матвеев К. И. *Катализ в пром.* **2005**, № 1, 12.

[16] Симонова М. В., Жижина Е. Г., Матвеев К. И., Русских В. В. *Изв. ВУЗов, Химия и хим. технол.* **2006**, *49*, 20.

[17] Матвеев К. И., Жижина Е. Г., Одяков В. Ф. *Пат. 2230612*, **2004**, Россия. *Изобретения.* **2004**, № 17, ч. II, 389.

УДК 547.232

СИНТЕЗ ПЕРВИЧНЫХ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ АЛКИЛИРОВАНИЕМ НИТРИТОВ В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА

И. П. Антоневич, Я. М. Каток, С. В. Нестерова

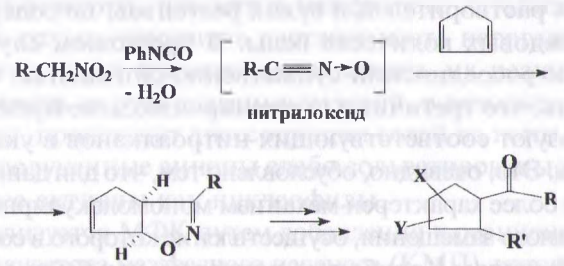
Беларусь, 220050, г. Минск, ул. Свердлова, 13а
Белорусский государственный технологический университет
E-mail: svet_lanavl@yahoo.com

Реферат: *Использование тетрабутиламмонийбромида и 18-краун-6 в качестве катализаторов межфазного переноса в реакции нуклеофильного замещения галогена на нитрогруппу позволило значительно повысить выходы первичных нитросоединений по сравнению с методикой алкилирования нитритов натрия или калия в диметилформамиде.*

Ключевые слова: *первичные нитросоединения, галогеналканы, нуклеофильное замещение, межфазный катализ.*

Область применения первичных нитросоединений в современном тонком органическом синтезе достаточно обширна. В данной работе значительные количества первичных

нитросоединений необходимы для генерирования соответствующих нитрилоксидов с последующим их использованием в синтезе циклопентеноизоксазолинов [1], которые являются ключевыми интермедиатами в разрабатываемом нами нитрилоксидном подходе к синтезу простаноидов:



(1)

Классическим методом синтеза первичных алифатических нитросоединений является реакция нуклеофильного замещения галогена на нитрогруппу в соответствующих галогенпроизводных, которую проводят в апротонном диполярном растворителе, как правило, диметилформамиде. В качестве нуклеофильных реагентов для получения нитросоединений используют нитриты натрия или калия:

$$\underset{1}{R-CH_2-Hal} \xrightarrow[kat,\ t^o]{NaNO_2\ или\ KNO_2} \underset{2}{R-CH_2-NO_2} + \underset{3}{R-CH_2-O-N=O} \quad (2)$$

Нитрит-ион как амбидентный нуклеофил содержит два реакционных центра, каждый из которых может атаковать субстрат в зависимости от преимущественно реализуемого механизма реакции, причем последний определяется строением субстрата, нуклеофильностью реагента и условиями проведения реакции:

(3)

Таким образом, взаимодействие нитритов с галогенпроизводными приводит к образованию как нитросоединений, так и алкилнитритов в качестве побочных продуктов реакции. Значительные количества последних образуются, если нуклеофильное замещение идет с участием

атома кислорода реагента, т. е. осуществляется S_N1-механизм, которому способствует присутствие в реакционной смеси протонных растворителей, например воды. Поэтому необходимым условием получения с хорошими выходами целевых нитросоединений является использование абсолютных растворителей и сухих реагентов, не содержащих даже следовых количеств воды. В противном случае выходы нитросоединений существенно снижаются. Следует отметить, что третичные галогенпроизводные практически не образуют соответствующих нитроалканов в указанной реакции. Это, очевидно, обусловлено тем, что для данных субстратов более характерен механизм мономолекулярного нуклеофильного замещения, осуществление которого в соответствии с правилом Корнблюма приводит, как было отмечено выше, к преимущественному образованию алкилнитритов.

В результате взаимодействия 1-галогеналканов **1** (2) с нитритом натрия при комнатной температуре в ДМФА нитроалканы **2** были получены с выходами 28—30% наряду с выделением значительных количеств соответствующих алкилнитритов **3**. Следует отметить, что снижение выхода целевых соединений при проведении реакции по данной методике связано также с потерями последних при водной обработке реакционной смеси. Исключить последнюю и при выделении продуктов использовать метод фракционной перегонки возможно только при значительном различии в температурах кипения исходных веществ, продуктов реакции и ДМФА.

На основании полученных результатов было предложено использовать более низкокипящий растворитель для осуществления данной реакции. С этой целью была изучена методика реакции нуклеофильного замещения галогена на нитрогруппу в 1-бромбутане с использованием хлористого метилена. Однако после многочасового кипячения из реакционной смеси был выделен без изменений исходный галогеналкан, что, очевидно, связано с низкой растворимостью неорганических реагентов в используемом органическом растворителе.

Решение этой проблемы наряду с повышением выходов целевых продуктов в реакциях нуклеофильного замещения возможно посредством применения метода межфазного ка-

тализа (МФК) [2, 3]. Этот метод позволяет проводить различные реакции в двухфазной системе типа жидкость — жидкость или жидкость — твердое вещество с осуществлением транспорта неорганического реагента в органический растворитель, в котором растворен органический субстрат. Следует отметить, что метод межфазного катализа позволяет не только увеличить растворимость неорганических реагентов, но и значительно повысить их реакционную способность за счет создания условий, в которых, с одной стороны, происходит диссоциация солей на ионы, а с другой — полученные анионы слабо сольватированы и поэтому более активны как нуклеофилы.

Реализуется МФК путем добавления к реационной смеси катализатора межфазного переноса (КМП), который растворяется в обеих жидких фазах или способствует растворению неорганических солей. На основании литературных данных [2] типичными катализаторами межфазного переноса являются четвертичные аммониевые, фосфониевые и арсониевые соли, краун-эфиры, разнообразные амины и диамины (N,N'-диметилпиперазин, N-бутилпиперидин, триалкиламины и др.).

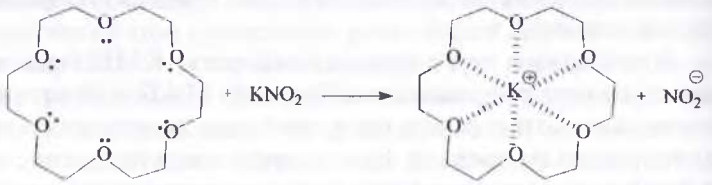
В настоящем исследовании в качестве КМП были использованы тетрабутиламмонийбромид (ТБАБ) и 18-краун-6, с помощью которых решалась проблема транспортировки нитрит-иона из твердой фазы в органическую за счет повышения его растворимости в органическом растворителе. В качестве последнего был использован ацетонитрил как катион-сольватирующий растворитель, который главным образом сольватирует катионы, оставляя анионы относительно свободными и потому весьма активными. Синтез нитросоединений проводили в течение 24 ч при перемешивании и нагревании реакционной смеси при 35—40 °С в присутствии ТБАБ или 18-краун-6 [2—4]. Целевые продукты выделяли с помощью фракционной вакуумной перегонки реакционной смеси, что позволило: 1) упростить процедуру выделения продуктов реакции; 2) исключить водную обработку реакционной смеси и тем самым снизить потери целевых продуктов. Условия реакции и выходы нитросоединений приведены в таблице.

Условия реакции и выхода нитросоединений

№ соед.	Нитросоединение	Условия реакции / выход, %		
		$NaNO_2$/ДМФА, $t^{\circ}_{комн.}$	$NaNO_2$/ТБАБ, CH_3CN, 35—40 °C	KNO_2/18-краун-6, CH_3CN, 35—40 °C
1	$CH_3(CH_2)_2CH_2NO_2$	29–30	70–75	58–60
2	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2NO_2$	28–29	67–70	57–59
3	$CH_3(CH_2)_5CH_2NO_2$	28–30	67–68	56–57

Так, в результате взаимодействия 1-бромбутана с нитритом натрия в присутствии ТБАБ 1-нитробутан был получен с выходами 70—75%. Аналогично были синтезированы 3-метил-1-нитробутан и 1-нитрогептан из 3-метил-1-бромбутана или 1-йодгептана с выходами 67—70% и 67—68% соответственно (таблица).

При осуществлении реакции нуклеофильного замещения в присутствии 18-краун-6 в качестве реагента был выбран нитрит калия, поскольку именно ион калия образует наиболее прочные комплексы с 18-краун-6:



В этом случае выходы целевых нитросоединений составляли 56—60% (таблица), т. е. были несколько ниже, чем при использовании ТБАБ. На основании этих данных, а также того факта, что краун-эфир является более дорогостоящим реактивом, для синтеза первичных нитросоединений более предпочтительно использование в качестве КМП тетрабутиламмонийбромида.

Было изучено влияние на выход целевых нитросоединений некоторых других факторов. В частности, установлено, что оптимальная загрузка субстрата составляет 0.05—0.1 моль, так как при увеличении количества исходного галогеналкана выходы первичных нитросоединений снижались до 40%.

Структура полученных соединений подтверждена физико-химическими характеристиками ($T_{кип.}$, n_D^{20}) а также данными ИК спектров. Так, в ИК спектре полученных нитроалканов наблюдаются интенсивные характеристические полосы поглощения асимметричных и симметричных валентных колебаний нитрогруппы при 1565 $см^{-1}$ и 1385 $см^{-1}$ соответственно.

Таким образом, проведение синтеза первичных нитросоединений в условиях межфазного катализа было наиболее эффективным в присутствии тетрабутиламмонийбромида и позволило более чем в 2 раза повысить выходы целевых продуктов по сравнению с классической методикой алкилирования нитритов в диметилформамиде.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и за индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках «Kieselgel 60 F_{254}» фирмы Merck. ИК спектры получены на ИК-Фурье спектрометре Nexus (Nicolet) в тонком слое. Синтез галогенопроизводных углеводородов проводили из соответствующих спиртов [5]. Выходы продуктов приведены в таблице.

Реакция алкилирования галогеналканов в ДМФА. К смеси 0.406 моль нитрита натрия и 0.525 моль мочевины в 100 мл сухого ДМФА добавили при комнатной температуре и перемешивании 0.234 моль 1-галогеналкана. Реакционную смесь перемешивали в течение 5—6 ч, после чего обрабатывали смесью 50 мл ледяной воды и 50 мл диэтилового эфира. Органический слой отделяли, а водный дополнительно экстрагировали эфиром (3×30 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали 10%-ным водным раствором бисульфита натрия, водой, сушили сульфатом магния. Продукты выделяли посредством фракционной вакуумной перегонки остатка, полученного после упаривания растворителя.

Реакция алкилирования галогеналканов с использованием катализатора межфазного переноса. В двугорлую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником

и термометром, поместили 0.073 моль галогеналкана, 0.088 моль нитрита натрия (или калия), 50 мл сухого ацетонитрила и 0.0073 моль тетрабутиламмонийбромида (или 18-краун-6). Реакцию проводили при температуре 35–40 °С и интенсивном перемешивании в течение 24 ч. Затем осадок отфильтровали, а полученный фильтрат подвергли фракционной перегонке сначала при атмосферном давлении, а затем в вакууме.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Лахвич Ф. А., Антоневич И. П., Каток Я. М. *Докл. НАН Беларуси*. **2006**, *50*, № 1, 55.

[2] Яновская Л. А., Юфит С. С. *Органический синтез в двухфазных системах*. М.: Химия, **1982**, 184.

[3] Вебер В., Гокель Г. *Межфазный катализ в органическом синтезе*. М.: Мир, **1980**, 328.

[4] Zubrick G. W., Dunbar B. I., Durst H. B. *Tetrahedron Lett*. **1975**, 71.

[5] Щербина А. Э. и др. *Органическая химия. Лабораторный практикум по органическому синтезу*. Минск: БДТУ, **2006**. 416.

УДК 547.915

ХРОМОГЕННЫЕ СУБСТРАТЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЛИПОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

О. Л. Шарко, В. А. Николаевич, О. В. Князева, М. А. Кисель

Беларусь, 220141, г. Минск, ул. Купревича, 5/2
Институт биоорганической химии НАН Беларуси
E-mail: sharko@iboch.bas-net.by

Реферат: *Синтезированы хромогенные субстраты для определения активности фосфолипаз A_2 и липаз из различных источников. Разработаны удобные методы определения активности ферментов и скрининга потенциальных эффекторов фосфолипазы A_2.*

Ключевые слова: *липаза, фосфолипаза A_2, 2,4-динитрофениламинопропионовая кислота, хромогенные субстраты.*