

**СИНТЕЗ И ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ 1-ВИНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА.
ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
И СТЕПЕНИ НАБУХАЕМОСТИ РЕДКОСШИТЫХ
ПОЛИВИНИЛТРИАЗОЛОВ**

**С. Ф. ХАЧАТРЯН, О. С. АТТАРЯН, М. С. МАЦОЯН,
Ф. С. КИНОЯН и Г. В. АСПАТЯН**

Лаборатория “Экслаб” Агентства по лекарствам и медицинским технологиям, Ереван
Ереванский государственный медицинский университет им М. Гераци
Институт органической химии НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 12 XI 2004

Предложен метод получения 1-винил-1,2,4-триазола в условиях межфазного катализа. Проведены радикальная полимеризация и сополимеризация полученного мономера, исследованы токсикологические свойства и степени набухаемости полученных поливинилтриазолов. Редкосшитые сетчатые поливинилтриазолы рекомендованы как средства для борьбы с ожирением.

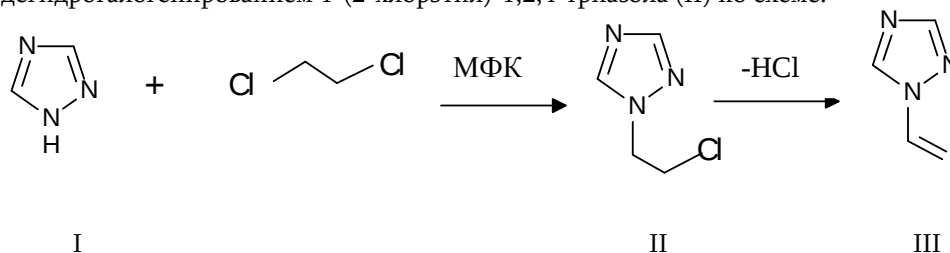
Табл. 2, библиограф. ссылок 11.

В медицине и биологии водорастворимые полимеры широко применяются в качестве заменителей плазмы крови, для стабилизации и очистки некоторых ферментов и в качестве веществ, которые удлиняют срок действия некоторых лекарственных препаратов. Отдельные типы водорастворимых полимеров могут служить для создания полимерных катализаторов [1-3]. Однако, несмотря на столь широкие и разнообразные области применения, ассортимент используемых в настоящее время водорастворимых полимеров невелик. Поэтому весьма актуальной задачей является создание новых типов водорастворимых полимеров на базе N-винилазолов.

Целью данной работы является разработка удобного метода синтеза 1-винил-1,2,4-триазола (III), получение на его основе сополимеров и исследование их свойств.

Описанные в литературе методы синтеза 1-винил-1,2,4-триазола имеют существенные недостатки, связанные с препаративными трудностями и невысокими выходами продуктов [4,5]. В данной работе предложен

двухстадийный метод получения 1-винил-1,2,4-триазола (III) путем прямого алкилирования 1,2,4-триазола (I) дихлорэтаном и последующим дегидрогалогенированием 1-(2-хлорэтил)-1,2,4-триазола (II) по схеме:



Стандартные условия по Макоше (вода, бензол, NaOH, ТЭБАХ) [6] не привели к желаемому результату. Алкилирование I идет медленно с невысокими выходами.

Нами установлено, что реакцию можно осуществить, используя систему твердая фаза – жидкость (диоксан-КОН-ТЭБАХ). Метод удобен тем, что алкилирование и элиминирование происходят одновременно в одном реакторе. Для успешного завершения второй стадии реакции элиминирования КОН прибавляют с избытком, т. к. часть его расходуется на образование хлористого винила. 1-Винил-1,2,4-триазол был выделен с выходом 68%.

В ИК спектре 1-винил-1,2,4-триазола имеются интенсивные полосы поглощения при 3090, 1640, 990, 910 см^{-1} , соответствующие колебаниям винильной группы, и в области 3107, 1512 см^{-1} – триазольному кольцу.

Исследование гомополимеризации 1-винил-1,2,4-триазола проводили в воде и диметилформамиде в присутствии радикального инициатора – динитрила азоизомасляной кислоты (ДАК) при 70°C.

Доказательством протекания полимеризации по двойной связи служат данные ЯМР¹H и ИК спектроскопии. В ИК спектрах поли-N-винил-1,2,4-триазола исчезают полосы поглощения N-CH=CH₂ групп, но сохраняются полосы, характерные для триазольного цикла в области 3107, 1512 см^{-1} .

В спектрах ЯМР¹H мономера N-винил-1,2,4-триазола, снятых в (CD₃)₂SO, резонанс протонов винильной группы наблюдается в областях 5,7,8 и 5,00 (C=CH₂) и 7,12 м.д. (CH=C). В продукте гомополимеризации N-винил-1,2,4-триазола сигналы указанных протонов исчезают, и появляются широкие сигналы в области 4,50 м.д., соответствующие резонансу протонов N-CH в полимерной цепи.

Гомополимеры N-винил-1,2,4-триазола не токсичны и представляют собой белые порошкообразные вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, воде, но не растворимые в ацетоне, бензоле, эфире и углеводородах. Характерные параметры вязкости и температуры размягчения полученных гомополимеров имеют следующие значения: $[\eta]$ (дл/г при 20°C в воде 0,53-0,44; температура размягчения 220-240°C.

Исследование термодеструкции поливинилтриазола показало, что ускорение разложения полимера начинается при 350°C, сопровождается отрывом триазола, который был идентифицирован по температуре плавления ($t_{\text{плав.}}$ 118-120°C) и методом ГЖХ.

Поскольку гомополимеры винилтриазола хорошо растворимы в воде, можно было ожидать, что его редкосшитые сополимеры будут водонабухающими, что представляет определенный практический интерес. С этой целью нами получены редкосшитые сетчатые сополимеры винилтриазола с *п*-дивинилбензолом (ВТА-ДВБ). Количество последнего варьировало в пределах 2-5%. Степень набухаемости для сополимеров на основе поливинилтриазола в воде составляет 1000-1100%.

Синтезированные редкосшитые гидрогели на базе поливинилтриазола можно использовать как препараты, способные многократно увеличивать свой объем в желудке и тем самым создавать эффект “насыщенности”, затем выводиться из желудка через кишечник. Такие препараты широко применяются для борьбы с ожирением как средства для похудения [7]. С учетом сорбционных свойств их применяют также и как энтеросорбенты для лечения пищевых и других отравлений, аллергических заболеваний [8,9].

Эффективность набухания ПВТА-ДВБ изучена при различных рН, где концентрация водного раствора едкого натра составляла от 0,1 до 4,0N, а соляной кислоты – 0,1-0,4N, в течение 10 мин, количество взятого ПВТА составляет 1 г (табл. 1).

Таблица 1

Набухаемость 1 г редкосшитого гидрогеля на базе поливинилтриазола (ВТА: ДВБ 98:2), $t = 20^\circ\text{C}$, $\tau = 10$ мин

Концентрация раствора в N	Набухаемость в % от исходного
NaOH 4,0	250
NaOH 0,5	1400 (1000)*
NaOH 0,2	1400
NaOH 0,1	1600
H ₂ O	1100 (1000)*
C ₂ H ₅ OH	900
HCl 0,1	2100
HCl 0,2	1800
HCl 0,4	1800

* Сополимер ВТА ДВБ 95:5 %.

Как видно из табл. 1, набухаемость поливинилтриазола в кислой среде превышает набухаемость в нейтральной и щелочной средах. Эти данные подтверждают возможность его использования для набухания в желудке, где рН составляет около 1,5. С этой целью нами проведены исследования набухания ПВТА-ДВБ в среде искусственного желудочного сока в течение 10 мин. Для сравнения был использован широко используемый лекарственный препарат “Боди форм” фирмы “Ферросан” (Дания), имеющий тот же механизм

действия на организм, что и синтезированные нами сорбенты. При приеме по 4-5 таблеток за 20-30 *мин* до еды лекарство набухает в желудке, давит на стенки желудка, тем самым возникает чувство насыщаемости, в связи с чем человек намного уменьшает количество потребляемой пищи. Данные набухаемости приведены в табл. 2.

Таблица 2

Эффективность набухаемости 1 г сорбента ВТА-ДВБ и 1 г препарата “Боди форм” в воде, в 0,1N HCl и в искусственном желудочном соке в течение 10 мин

Концентрация раствора в N	Набухаемость 1 г сорбента ВТА-ДВБ в % от исходного	Набухаемость препарата “Боди форм” в % от исходного
Искусственный желудочный сок	1600	300
H ₂ O	1100	350
HCl 0,1	2100	250

Как видно из табл. 2, ПВТА-ДВБ, по сравнению с известным лекарственным препаратом, имеет более высокую степень набухаемости как в чистой воде, так и в искусственном желудочном соке. Синтезированные редкосшитые сетчатые сополимеры на основе винилтриазола можно рекомендовать как средства для борьбы с ожирением.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР¹H сняты на приборе “Mercury-300 Varian” 300 МГц (CD₃)₂SO, внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры получены на спектрометре “Perkin Elmer 1600 FTIR” для мономеров в тонком слое, полимерных образцов в виде прессованных таблеток с бромистым калием. ГЖХ анализ проведен на приборе “ЛХМ-8МД”, колонка 1,5 м x 3 мм, заполненная инертном AW-HMD (0,20-0,25 мм) пропитанным 10% карбовакса 20 М. Скорость газа-носителя (гелий) 50 мл/мин. Вискозиметрические измерения проводили в вискозиметре Уббелоде. ТГА полимеров на воздухе осуществляли на дериватографе фирмы “МОМ” (Венгрия) системы “Паулик-Паулик-Эрдей” при скорости нагрева 5 °С/мин в интервале 20-500°C, навеска полимерных образцов около 50 мг.

ДАК очищали двойной перекристаллизацией из этилового спирта. ДМФА использовали марки «ч.д.а.», воду – дистиллированную.

1-Винил-1,2,4-триазол. Смесь 6,9 г (0,1 моля) 1,2,4-триазола, 11,2 г (0,2 моля) едкого кали, 1,2 г (0,0052 моля) ТЭБАХ в 50 мл диоксана нагревали до 80°C в течение 0,5 ч. Затем добавили 39,6 г (0,4 моля) дихлорэтана. Нагрев продолжали при интенсивном перемешивании в течение 5 ч. После чего добавили еще 11,2 г (0,2 моля) едкого калия и продолжали перемешивание еще 2 ч. Затем смесь охладил до 20 °C, отфильтровали и после удаления диоксана

остаток разогнали в вакууме. Получено 6,5 г (68 %) 1-винил-1,2,4-триазола с т. кип. 58-60/10 мм, n_D^{20} 1,5100 [5]. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1512 (кольцо), 1640 (C=C), ЯМР¹H спектр (CD_3)₂SO, (δ , м.д.: 8,38с (1H,5-H), 7,93 с (1H, 3-H) 7,12 д.д. (1H, N=C-H, J=15,8 и 9,0 Гц), 5,78д. (1H,=CH, J=15,8 и 1,6 Гц), 5,00д (1H,=CH, J=9,0 и 1,6 Гц).

Радикальная полимеризация 1-винил-1,2,4-триазола. Полимеризацию 1-винил-1,2,4-триазола проводили в среде ДМФА в течение 4 ч при 70°C, в запаянных ампулах. Концентрация мономера 1 моль/л, концентрация инициатора ДАК 0,01 моль/л. Дозировку реагентов в ампулах проводили в атмосфере аргона. Реакционную смесь дегазировали в вакууме. Поли-1-винил-1,2,4-триазол выделяли осаждением и очищали из раствора ДМФА бутанолом, а из водного раствора – ацетоном, сушили при 55°C в вакууме до постоянного веса. Характеристическую вязкость поливинилтриазолов измеряли в ДМФА при 20(0,5) С. Поливинилтриазол был выделен с выходом 95%.

Сополимеризация 1-винил-1,2,4-триазола с п-дивинилбензолом. Смесь 9,5-9,8 г 1-винил-1,2,4-триазола, 0,5-0,2 г п-дивинилбензола и 0,05 г ДАК в 25 мл ДМФА выдерживали в запаянной ампуле в течение 7 ч при 70°C. Ампулу вскрывали, содержимое разбавляли 50 мл ДМФА. К образовавшемуся гелю при перемешивании прибавляли 300 мл ацетона. Выпавший белый осадок переносили в аппарат Сокслета и экстрагировали ацетоном до полного удаления ДМФА (24 ч). Сополимер высушивали при 55°C/1 мм до постоянной массы. Выход составляет 98-99%.

Исследование полимера на токсичность было проведено согласно методическим указаниям правил доклинической оценки безопасности фармакологических средств [10,11]. Для определения среднесмертельной дозы (LD₅₀) использовано 28 белых беспородных мышей (самцы массой 20 ± 2 г) – 4 группы по 7 мышей в каждой. Полимер с помощью желудочного зонда вводился в желудок мышам в дозах 1000, 2000, 3000 и 4000 мг/кг. Животные наблюдались в течение 14 дней.

Полученные результаты показали, что максимально возможная вводимая пероральная доза для мышей составляет 4000 мг/кг. При введении указанной дозы гибель животных в течение 14 дней не наблюдалась, поэтому определение среднесмертельной дозы (LD₅₀) не представлялось возможным, ее значение больше 4000 мг/кг.

1-ՎԻՆԻԼ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՊՈԼԻՄԵՐԻԶԱՑԻԱՆ: ԿԱՐԿԱԾ ՊՈԼԻՎԻՆԻԼՏՐԻԱԶՈԼՆԵՐԻ ՏՈՔՍԻԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԵՎ ՈՒՌՉԵԼԻՈՒԹՅԱՆ ԱՍՏԻՃԱՆԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Ս. Ֆ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Հ. Ս. ԱԹԹԱՐՅԱՆ, Մ. Ս. ՄԱՅՈՅԱՆ,
Ֆ. Ս. ՔԻՆՈՅԱՆ Ե Գ. Վ. ՀԱՍՏԻԱԹՅԱՆ**

Առաջարկված է միջֆազ կատալիզի պայմաններում 1-վինիլ-1,2,4-տրիազոլի ստացման եղանակ: Ուսումնասիրված են ստացված մոնոմերի

ռադիկալային պոլիմերիզացիան և սոպոլիմերիզացիան, նրանց տոքսիկոլոգիական հատկությունները և ուռչելիության աստիճանը: Կարված պոլիմերիկ տրիազոլները առաջադրված են որպես ճարպակալության դեմ պայքարի միջոցներ:

SYNTHESIS AND POLIMERIZATION OF 1-VINIL-1,2,4-TRIAZOL INVESTIGATION OF TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS AND THE LEVEL OF SWELLING SUTURED POLIVINTRIAZOLS

**S. F. KHACHATRYAN, H. S. ATTARYAN, M. S. MACOYAN,
F. S. KINOYAN and G. B. ASRATYAN**

Suggested is a method for obtaining 1-vinyl-1,2,4-triazol in conditions of inter-phase catalysis. The radical polymerization and so-polymerization of obtained monomer are investigated, the level of swelling and the toxicological characteristics are examined. The sutured retinal polyviniltriazol are recommended as anti-fat agents.

The purpose of this work is to establish an adequate method of the synthesis of 1-vinyl-1,2,4-triazol, the obtaining of so-polymers and the investigation of its characteristics on its basis. In this particular work a two-stage method is suggested for obtaining of 1-vinyl-1,2,4-triazol, by straight alkilization of 1,2,4-triazol with dichlorethan and subsequent dehydrohalogenization 1-(2-chlorethil) 1,2,4-triazol. The reaction can be accomplished by the system of solid phase - liquid (dioxan-KOH-TEBACH). 1-vinyl-1,2,4-triazol was eliminated with the exit of 68%.

The proof of the process of polymerization by the binary link are the data of PMR ^1H и IR spectroscopy. Homopolymers of N-vinyl-1,2,4-triazol are white powder-like substances, soluble in DMFA, DMSO, water, and not soluble in acetone, benzol, ether, and in hydrogen carbon. Characteristic parameters of viscosity and the temperature of colliquation of obtained homopolymers have the following meaning ($[\eta]$ ml/g under 20°C in the water 0.53-0.44; temperature of colliquation $220-240^\circ\text{C}$).

Investigation of the thermo-destruction of polyviniltriazol has shown, that the ускорение resolution of the polymer starts at the temperature of 350°C accompanied with extracting of triazol, which was identified on the temperature of melting (t_{melting} $-118-120^\circ\text{C}$) and by the method of GLCH.

Based on the fact that the homopolymers of viniltriazol are well soluble in the water, it can be anticipated, that its редкосшитые so-polymers will be water-swelling, which has a particular practical interest in itself. With that purpose we have obtained sutured retinal so-polymers of viniltriazol with p-divinilbenzol (VTA-DVB). The quantity of later varied in the range of 2-5%. The level of swelling for so-polymers on the bases of polyviniltriazol in the water is 1000-1100%.

The synthesized редкосшитые hydrogels on the basis of polyviniltriazol can be used as specimens with the ability multi-enlargement of its volume in the stomach and by this to establish an effect of "saturation", and afterwards to be eliminated from the stomach by intestine. Such specimens are widely used as anti-fat drugs. On the other hand taking into account its sorbtional characteristics as enterosorbents for the treatment of food and other poisoning, allergic diseases. The investigation of the toxicological characteristics of the polymer were conducted based on the methodological indications of rules of pre-clinical evaluation of safety of pharmacological agents. PVT-DVB in comparison with the well-known drug has much higher level of swelling in pure water,

as well as in artificial gastric solution. The synthesis of sutured retinal so-polymers on the basis of vinyltriazol can be recommended as anti-fat agents.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Химический энциклопедический словарь. М., 1983, с.457.
- [2] *Триаханова Г.А., Григорянц И.К.* // Пластические массы, 1998, N 3, с.35.
- [3] *Шерингтон Д.К., Ходж П., Кунитакэ Т., Питтман У.У., Фрехт Дж. Дж., Стюарт Дж. М., Гейт М.Дж.* Реакции на полимерных подложках в органическом синтезе. М., Мир, 1983.
- [4] *Horff Н.Н., Liray М.* // Makr. Chem., 1963, v. 66, p. 157.
- [5] *Махно Л.П., Ермакова Т.Г., Домнека Е.С., Татарова Л.А., Скворцова Г.Г., Лопырев В.А.* А.с. 444584 (СССР) 1975 // Б.И. 1975, №11.
- [6] *Яновская Л.А., Юфит С.С.* Органический синтез в двухфазных системах. М., Химия, 1982, с.146.
- [7] *Климов А.Н., Никульчева Н.Г.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Санкт-Петербург, Медицина, 1999.
- [8] *Горчаков В. Д., Сергиенко В.И, Владимиров В.Г.* Селективные гемосорбенты, М., Медицина 1989, с. 122.
- [9] *Бороян Р.Г.* Клиническая фармакология, Ереван, 1990, с. 197.
- [10] Государственная фармакопея СССР, 1990, вып. 2, с. 182.
- [11] Руководящий нормативный документ "Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств", М., 2000.