

Г. Т. Суханов\*, Г. В. Сакович, А. Г. Суханова,  
Ю. В. Филиппова, Ю. Ю. Олещенко

РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ 3-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛА  
С АЛКИЛИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ

8\*. АЛКИЛИРОВАНИЕ 3-НИТРО-5-R-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ  
ПРОИЗВОДНЫМИ ДИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ В ПРИСУТСТВИИ ЩЕЛОЧИ

Взаимодействие 3-нитро-1,2,4-триазола и 3-нитро-5-метил-1,2,4-триазола с бифункциональными агентами –  $\beta, \beta'$ -дихлор- и  $\beta, \beta'$ -(динитроксидиэтиловыми эфирами – в присутствии щелочи протекает с образованием смеси продуктов, замещённых по атомам N(1) и N(2) гетероцикла, состоящей из трёх продуктов реакции: N(1),N'(1)-, N(1),N'(2)- и N(2),N'(2)-изомерных производных нитротриазолов. Замена в алкилирующем агенте уходящей группы Cl на группу NO<sub>2</sub> не приводит к существенному изменению степени конверсии и суммарного выхода продуктов алкилирования. Соотношение N(1),N'(1) : N(1),N'(2) : N(2),N'(2)-изомерных продуктов реакции на основе 3-нитро-1,2,4-триазола составляет (82.0–85.7) : (7.7–9.9) : (6.6–8.1), а на основе 5-метил-3-нитро-1,2,4-триазола (76.9–79.8) : (10.1–11.4) : (10.1–11.7) соответственно.

**Ключевые слова:** 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолы, производные диэтиленгликоля, алкилирование, селективность.

Селективность алкилирования гетероциклов, обладающих амбидентными свойствами, это скорее исключение, нежели правило. Однако большинство литературных данных об алкилировании 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов (NRT) свидетельствует об избирательности процесса. При этом мнения авторов о месте атаки кольца электрофильным агентом различаются. По данным [2–6], алкилирование NRT различными галогенпроизводными и диалкилсульфатами приводит к образованию лишь N(1)-изомера.

По данным [7], алкилирование NRT приводит к одному изомеру, которому, однако, ошибочно приписана структура N(4)-изомера. Исключением из описанных случаев является реакция с использованием в качестве алкилирующего агента наиболее реакционноспособного диазومتана [6] и диметилацетата ДМФА [8]. В первом случае выделили два изомера: N(1)- и N(2)-метил-3-нитро-5-R-1,2,4-триазолы, продукт метилирования по положению 4 обнаружен не был; во втором – смесь трёх изомерных N(1)-, N(2)- и N(4)-метилзамещённых 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов с низким содержанием N(4)-изомера (3%).

\* Сообщение 7 см. [1].

Результатами наших исследований по функционализации NRT в виде

триазолат-аниона [1, 9] и нейтрального гетероцикла [10, 11] показано нарушение селективности указанных процессов. Алкилирование NRT в виде триазолат-аниона монофункциональными низкомолекулярными галогеналканами и диалкилсульфатами [9] или высокомолекулярными соединениями – полимерами и сополимерами эпихлоргидрина [1] – в присутствии щёлочи протекает неселективно. В первом случае в смеси зафиксированы 1- и 2-изомерные нитротриазолы, доля продуктов N(2)-замещения достигает 34%. Во втором случае вследствие полимерной природы электрофильного реагента и связанных с этим пространственных затруднений атаки положения N(2)-гетероцикла происходит снижение на 20–22% доли продуктов N(2)-замещения по сравнению с применением низкомолекулярных агентов [9]. Алкилирование NRT в нейтральных средах [10] диметилсульфатом проходит по всем трём атомам гетероцикла N(1), N(2) и N(4) с преимущественным образованием продуктов замещения по атому N(4) и продуктов их дальнейших превращений – 1,4-ди- и 1,4,5-триметил-3-нитро-1,2,4-триазолиевых солей и 1,4-ди-, 1,3,4-триметил-1,2,4-триазол-5-онов. Взаимодействие NRT с диэтилсульфатом [11] протекает аналогично. Отличительными особенностями являются отсутствие N(1)-изомера, значительное преобладание 1,4-диэтил-1,2,4-триазол-5-онов и снижение выхода нитротриазолиевых солей.

Избирательность алкилирования NRT наблюдается лишь в исключительных случаях при использовании специальных условий – при алкилировании NRT спиртами в средах с повышенной кислотностью, обеспечивающей полное протонирование нитротриазольного цикла по наиболее основному положению N(4) [12, 13]. При взаимодействии в кислой среде NRT со спиртами, структура которых в определенной мере способствует стабилизации образующихся из них карбокатионов, алкилирование проходит по атому N(2), однако, вследствие склонности к изомеризации некоторых N(2)-изомеров (например 2-изобутил- и 2-*трет*-бутил-5-нитро-1,2,4-триазолы) зачастую в условиях реакции происходит их полная или частичная трансформация в соответствующие N(1)-изомеры [12, 13].

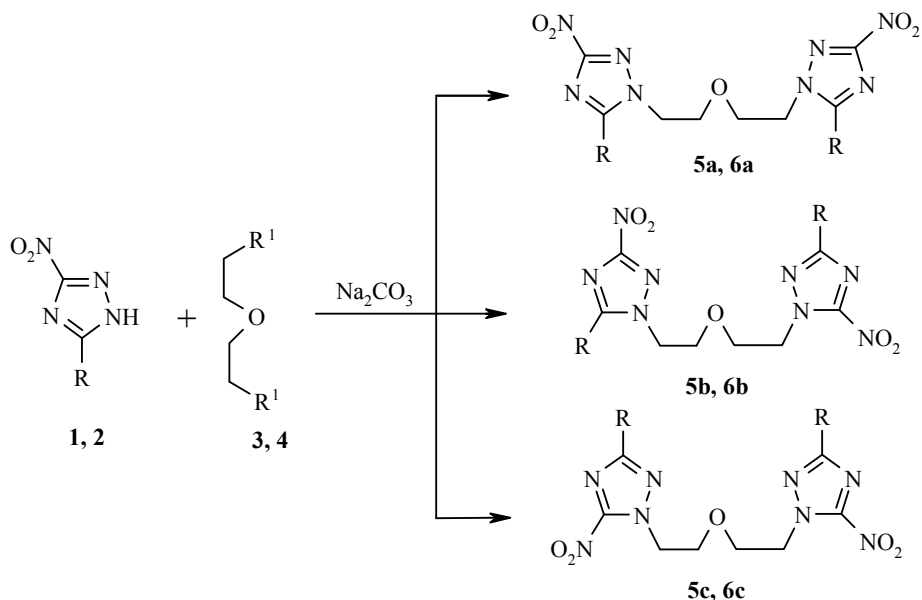
Из 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов объектами для синтеза нами выбраны первые представители гомологического ряда с R = H (**1**) и R = Me (**2**). В качестве алкилирующего агента из бифункциональных производных диэтиленгликоля использовали 1-нитрокси-2-(2-нитроксиэтокси)этан (**3**) и 1-хлор-2-(2-хлорэтокси)этан (**4**). Взаимодействие соединений **3**, **4** с нитротриазолами **1** и **2** в присутствии щелочи привело к образованию биядерных нитротриазолов: симметричных и смешанных эфиров изомерных N,N'-этиленоксиэтиленбиснитротриазолов.

С целью увеличения конверсии галогена или нитратных групп производных диэтиленгликоля и снижения доли промежуточных продуктов N-монозамещения в реакциях использовали четырёхкратный мольный избыток нитротриазолов по отношению к алкилирующему агенту, высокую температуру (90–95 °С) при продолжительности реакции 20–25 ч. Взаимодействие производных этиленгликоля **3**, **4** с нитротриазолами **1** и **2** проводили в щелочных условиях в среде высокополярного апротонного

растворителя ДМФА, который хорошо растворяет как исходные соли нитротриазолов **1** и **2**, так и целевые ограниченно растворимые биядерные

производные NRT.

В результате взаимодействия нитротриазола **1** с алкилирующими агентами **3** и **4** получена смесь продуктов: N(1),N'(1)-, N(1),N'(2)- и N(2),N'(2)-изомерных нитротриазоловых производных соответственно: бис[2-(3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)этил]овый эфир (**5a**), 3-нитро-1-{2-[2'-(5'-нитро-1',2',4'-триазол-1'-ил)этокси]этил}-1,2,4-триазол (**5b**), бис[2-(5-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)этил]овый эфир (**5c**).



1, **5a–c**  $\text{R} = \text{H}$ ; **2, 6a–c**  $\text{R} = \text{Me}$ ; **3**  $\text{R}^1 = \text{ONO}_2$ ; **4**  $\text{R}^1 = \text{Cl}$

При алкировании нитротриазола **2** производными диэтиленгликоля **3**, **4** зафиксирован аналогичный состав продуктов: бис[2-(5-метил-3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)этил]овый эфир (**6a**), 5-метил-1-{2-[2'-(3'-метил-5'-нитро-1',2',4'-триазол-1'-ил)этокси]этил}-3-нитро-1,2,4-триазол (**6b**) и бис[2-(3-метил-5-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)этил]овый эфир (**6c**).

Использованные условия и реагенты при взаимодействии бифункциональных алкилирующих агентов **3** и **4** с нитротриазолами **1** и **2** – высокополярный растворитель ДМФА, повышенные температуры и длительность реакции, объёмные заместители – закономерно приводят к повышению селективности реакции в направлении образования более полярных изомерных замещённых по атомам N(1) гетероцикла нитротриазолов **5a,b** и **6a,b**. Суммарная массовая доля N(1)-замещённых нитротриазолов **1** и **2** в соответствующих симметричных **5a, 6a** и смешанных **5b, 6b** эфирах в общей смеси биядерных дизамещённых нитротриазолов **5a–c** и **6a–c** повышается по сравнению с моноциклическими нитротриазолами с 66.2–85.4 [9] до 87.0–89.6 (для производных нитротриазола **1**) и 82.6–84.9% (для производных нитротриазола **2**) и близка к доли продуктов N(1)-замещения в полимерных нитротриазолах **1** и **2** (88.7–90.4% [1]).

Несмотря на достаточно высокую температуру и длительность процесса, в смеси зафиксировано незначительное количество продуктов монозамещения нитратной группы (3.4%) и галогена (2.2%) в соответ-

ствующих производных диэтиленгликоля **3** и **4** на нитротриазоловые фрагменты.

При записи спектров ЯМР  $^1\text{H}$  не происходит наложения сигналов метильных групп гетероцикла изомеров **6a–c** и кольцевых протонов изомеров **5a–c** на сигналы исходных соединений **2** и **1** соответственно.

Наиболее характерной особенностью изомерных производных нитротриазола **1** является существенное смещение резонанса протонов заместителей при атоме C(5) гетероцикла. Химические сдвиги протона и метильной группы при циклическом атоме C(5) нитротриазоловых гетероциклов **1** и **2** для N(2)-изомеров находятся в более сильном поле, чем для N(1)-изомеров [8, 9].

В смеси продуктов алкилирования нитротриазола **1** соединением **3** по интегральной интенсивности массовые доли изомеров **5a – 5b – 5c** составляют 82.0 : 9.9 : 8.1. Замена в алкилирующем агенте **3** нитратной группы на галоген в целом приводит к повышению селективности алкилирования. При алкилировании нитротриазола **1** соединением **4** массовые доли **5a – 5b – 5c** составляют 85.7 : 7.7 : 6.6. Происходят увеличение доли N(1),N'(1)-замещённого нитротриазола **5a** на 3.7% и незначительное снижение доли продуктов N(2)-замещения как симметричного эфира **5c** (на 1.5%), так и смешанного эфира **5b** (на 2.2%).

Так же, как и в случае нитротриазола **1**, при алкилировании нитротриазола **2** соединениями **3** и **4** происходят увеличение доли продуктов N(1),N'(1)-замещения на 2.9% и снижение доли продуктов N(2)-замещения на 1.6 и 1.3% для симметричного **6c** и смешанного **6b** эфиров соответственно. Массовые доли изомеров **6a – 6b – 6c** при алкилировании реагентом **3** составляют 76.9 : 11.4 : 11.7, а реагентом **4** – 79.8 : 10.1 : 10.1.

Следует отметить, что независимо от выбора алкилирующего агента (**3** или **4**) при переходе от нитротриазола **1** к нитротриазолу **2** доля N(1),N'(1)-замещённых продуктов (**5a**, **6a**) снижается на 5.1 и 5.9%, а N(1),N'(2)- (**5b**, **6b**) и N(2),N'(2)-замещённых (**5c**, **6c**) возрастает на 1.5 и 2.4 % и на 3.6 и 3.5 % соответственно.

N(1),N'(1)-Изомерные производные NRT интересны не только в связи с выяснением селективности их образования, но и как исходные соединения для направленного синтеза солей нитротриазолов **1** и **2**, поскольку из всех N(1)-, N(2)-, N(4)-алкилзамещённых NRT только N(1)-изомер обеспечивает селективный синтез устойчивых 1,4-ди- и 1,4,5-тризамещённых 3-нитро-1,2,4-триазолиевых солей [10, 11, 14].

Из смесей **5a–c** и **6a–c** в индивидуальном виде извлечены N(1),N'(1)-изомеры **5a** (т. пл. 113–114 °C), **6a** (т. пл. 150–152 °C) и N(1),N'(2)-изомер **6b** (т. пл. 112–114 °C). Выделение изомеров **5a**, **6a** основано на том, что эфиры, содержащие N(2)-замещённый нитротриазол (**5b,c** и **6b,c** соответственно), обладают повышенной органophilностью. Из образующейся смеси изомерных производных **5a–c** и **6a–c** продукты замещения по атому N(1),N'(1) **5a** и **6a** выделяют путем её обработки этанолом. Дополнительно из спиртового экстракта смеси **6a–c** выделяют N(1),N'(2)-дизамещённый **6b**.

Структура выделенных N-{2-[2'-(3'-нитро-5'-R-1',2',4'-триазол-N'-ил)-этокси]этил}-5-R-3-нитро-1,2,4-триазолов **5a** и **6a,b** подтверждена данными элементного анализа, методами ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  нитротриазола **5a** присутствует синглет кольцевого

протона при атоме С(5) нитротриазолового гетероцикла в области 8.67 м. д., а у производных нитротриазолов **6a** и **6b** синглет метильной группы в области 2.41–2.60 м. д. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **5a** и **6a,b** содержат сигналы всех протонов этоксиэтильного соединительного мостика. Сигнал протонов группы  $\text{CH}_2$ , связанной с атомом азота нитротриазолового цикла, имеет вид характерного триплета при 4.32–4.46, а триплет группы  $\text{CH}_2\text{--O}$  регистрируется в области 3.77–3.84 м. д. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **5a** и **6a,b** присутствуют характеристичные сигналы С(5)–R и С(3)–NO<sub>2</sub>, соответственно, при 162.00–163.19 и 147.03–156.39 м. д. Сигналы цепочек заместителей регистрируются в области 47.60–61.96 (для группы N(1)–CH<sub>2</sub>) и 67.50–67.81 м. д. (CH<sub>2</sub>–O).

В ИК спектрах нитротриазолов **5a–c** и **6a–c** присутствуют полосы поглощения нитрогруппы в области синфазных 1309–1311 и симметричных валентных антифазных колебаний 1547–1548 см<sup>-1</sup>, наиболее характеристичные по частоте для N-алкилзамещённых 3-нитро-5R-1,2,4-триазолов [9, 15].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на приборе Perkin–Elmer в таблетках KBr, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  – на спектрометре Bruker AM-400 (400 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ДМСО-d<sub>6</sub>. Температуру плавления определяли на малогабаритном нагревательном столе Voetius с наблюдательным устройством РНМК-05.

### Подготовка компонентов и реагентов.

Нитротриазолы **1**, **2** дважды перекристаллизовывали из воды, а затем из метанола, т. пл. 214 и 197 °С (т. пл. 210 и 194 °С [16]).

К раствору 150 ммоль нитротриазола **1** или **2** в 37.5 мл ДМФА при температуре 60 °С прибавляют 75 ммоль Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, нагревают до 80 °С и добавляют 37.5 ммоль соответствующего алкилирующего агента **3** или **4**. Выдерживают при 90–95 °С в течение 20–25 ч. Из реакционной массы в вакууме удаляют ДМФА, остаток экстрагируют хлористым метиленом, а в случае соединения **6b** остаток после экстракции хлористым метиленом растворяют в этаноле при кипении, раствор охлаждают, выпавший продукт отфильтровывают, удаляют этанол в вакууме и извлекают метилендихлоридом дополнительное количество продукта **6b**. Экстракт промывают водным раствором соды, а затем водой до нейтрального рН. Растворитель удаляют в вакууме. Выход **5a** + **5b** + **5c** 87.0–87.5%, массовая доля **5a** : **5b** : **5c** = 82.0 : 9.9 : 8.1 (при алкилировании соединением **3**) и 85.7 : 7.7 : 6.6 (при алкилировании соединением **4**). Выход **6a** + **6b** + **6c** 82.6–88.0%, массовая доля **6a** : **6b** : **6c** = 76.9 : 11.4 : 11.7 (при алкилировании соединением **3**) и 79.8 : 10.1 : 10.1 (при алкилировании соединением **4**).

**Бис[2-(3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)этил]овый эфир (5a)**. Т. пл. 113–114 °С. ИК спектр,  $\nu$  (NO<sub>2</sub>), см<sup>-1</sup>: 1547, 1309, 837, 662. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.67 (1H, с, Н-5); 4.46 (2H, т,  $J$  = 5.1, N(1)–CH<sub>2</sub>); 3.84 (2H, т,  $J$  = 5.1, CH<sub>2</sub>–O). Найдено, %: С 34.04; Н 3.29; N 37.97. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 32.22; Н 3.37; N 37.57.

**Бис[2-(5-метил-3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)этил]овый эфир (6a)**. Т. пл. 150–152 °С. ИК спектр,  $\nu$  (NO<sub>2</sub>), см<sup>-1</sup>: 1548, 1310, 849, 655. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.37 (2H, т,  $J$  = 5.2, N(1)–CH<sub>2</sub>); 3.80 (2H, т,  $J$  = 5.2, CH<sub>2</sub>–O). 2.41 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>).

Найдено, %: С 37.17; Н 4.02; N 33.89. С<sub>10</sub>Н<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 36.81; Н 4.32; N 34.34.

**5-Метил-1-{2-[2'-(3'-метил-5'-нитро-1',2',4'-триазол-1'-ил)этокси]этил}-3-нитро-1,2,4-триазол (6b).** Т. пл. 112–114 °С. ИК спектр,  $\nu$  (NO<sub>2</sub>), см<sup>-1</sup>: 1547, 1311, 847, 647. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 4.35 (2H, т, *J* = 5.2, N(1)–CH<sub>2</sub>); 4.32 (2H, т, *J* = 5.2, N(2)–CH<sub>2</sub>); 3.79 (2H, т, *J* = 5.2, CH<sub>2</sub>–O); 3.78 (2H, т, *J* = 5.2, CH<sub>2</sub>–O); 2.60 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 2.40 (3H, с, 5'-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 37.83; Н 3.89; N 34.10. С<sub>10</sub>Н<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 36.81; Н 4.32; N 34.34.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Г. Суханова, Г. В. Сакович, Г. Т. Суханов, *ХГС*, 603 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 478 (2010)].
2. А. Н. Терпигорев, М. Б. Щербинин, А. Г. Базанов, И. В. Целинский, *ЖОрХ*, **18**, 463 (1982).
3. Т. П. Кофман, Г. Ю. Карцева, *ЖОрХ*, **37**, 707 (2001).
4. В. В. Семенов, Б. И. Уграк, С. А. Шевелев, М. И. Канищев, А. Т. Баршников, А. А. Файнзильберг, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1827 (1990).
5. М. Р. Нау, Н. Н. Lee, W. R. Wilson, P. B. Roberts, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **38**, 1928 (1995).
6. Л. И. Багал, М. С. Певзнер, Н. И. Шелудякова, В. М. Керусов, *ХГС*, 265 (1970). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **6**, 245 (1970)].
7. А. П. Круглик, С. М. Лещев, Е. М. Рахманько, О. Н. Бубель, Г. В. Асратян, *Журн. прикл. химии*, **64**, 1721 (1991).
8. R. W. Middleton, H. Monney, J. Parrick, *Synthesis*, 740 (1984).
9. Г. Т. Суханов, А. Ю. Лукин, *ХГС*, 1020 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 861 (2005)].
10. Г. Т. Суханов, А. Г. Суханова, А. Ю. Лукин, *ХГС*, 1168 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 994 (2005)].
11. Г. Т. Суханов, А. Г. Суханова, Ю. В. Ильясова, *ХГС*, 1378 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1197 (2006)].
12. Г. Т. Суханов, Г. В. Сакович, А. Г. Суханова, *ХГС*, 1680 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 1368 (2008)].
13. Г. Т. Суханов, К. К. Босов, А. Г. Суханова, П. И. Калмыков, *Вестн. КГТУ спец. выпуск*, 93 (2008).
14. Г. Т. Суханов, А. Г. Суханова, Ю. В. Шейков, *ХГС*, 927 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 786 (2007)].
15. Л. И. Багал, М. С. Певзнер, А. Н. Фролов, Н. И. Шелудякова, *ХГС*, 259 (1970). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **6**, 240 (1970)].
16. В. В. Мельников, В. В. Столпакова, М. С. Певзнер, Б. В. Гидаспов, *ХГС*, 707 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 651 (1973)].

Учреждение РАН  
Институт проблем химико-энергетических  
технологий СО РАН,  
Бийск 659322, ул. Социалистическая, 1, Россия  
e-mail: admin@ipcet.ru

Поступило 17.06.2010