

Алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазола в водно-щелочной среде в присутствии *N*-оксида *N*-метилморфолина и доказательство структуры продуктов реакции

Гегицк Б. Закарян¹, Саркис С. Айоцян¹, Армен Г. Айвазян², Рафаел А. Тамазян², Генрих А. Паносян², Геворг Г. Данагулян³, Оганес С. Аттарян^{3*}

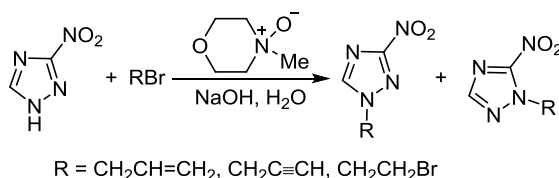
¹ Институт органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Армения; e-mail: hovelenatt@mail.ru

² Центр исследования строения молекул Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Армения; e-mail: rafael@msrc.am

³ Российско-Армянский (Славянский) университет, ул. Овсепя Эмина, 123, Ереван 0051, Армения; e-mail: gdanag@email.com

Поступило 2.03.2016

Принято 5.04.2016



Показано, что алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазола алкилбромидом можно проводить в водно-щелочной среде в присутствии *N*-оксида *N*-метилморфолина. Алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазола дибромэтаном и пропаргилбромидом протекает регио-селективно – с образованием продуктов замещения по атому N-1 гетероцикла. Алкилирование аллилбромидом в аналогичных условиях идет по атомам N-1 и N-2 с малой избирательностью – с образованием двух региоизомеров. Обсуждены вопросы установления структуры полученных региоизомеров на основе спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: аллилбромид, дибромэтан, 3-нитро-1,2,4-триазол, *N*-оксид *N*-метилморфолина, пропаргилбромид, альтернативная реакционная среда, алкилирование.

Поиск альтернативных и экологичных методов и сред для проведения различных химических превращений является одним из важных направлений современного органического синтеза. В недавнем сообщении,¹ на примере пропаргилирования 3-нитро-1,2,4-триазола (**1**) для проведения нуклеофильных реакций нами была предложен новый растворитель – 50%водный раствор *N*-оксида *N*-метилморфолина. В продолжение исследований данной системы мы изучили также другие реакции алкилирования триазола **1**. Отметим, что в этом случае теоретически возможно образование трех изомеров **A**, **B** и **C** в результате алкилирования по положениям 1, 2 и 4 соответственно (рис. 1).

Согласно литературным данным, алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазола (**1**) алкилгалогенидами, в зависимости от условий проведения реакции (растворитель, реагент), идет преимущественно с образованием продукта замещения по атому азота N-1 (изомер **A**),^{2–5}

однако в продуктах реакции, наряду с изомером **A**, в заметных количествах присутствует и региоизомер **B**.^{6–8} В перечисленных работах,^{2–8} к сожалению, отсутствуют строгие доказательства структуры изомеров **A** и **B** с использованием спектральных методов.

Настоящее сообщение посвящено алкилированию 3-нитро-1,2,4-триазола (**1**) аллилбромидом и 1,2-дибромэтаном в водном растворе *N*-оксида *N*-метилморфолина (NMO) в щелочной среде и обсуждению спектральных особенностей полученных соединений.

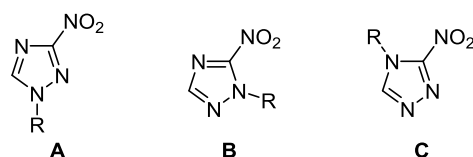
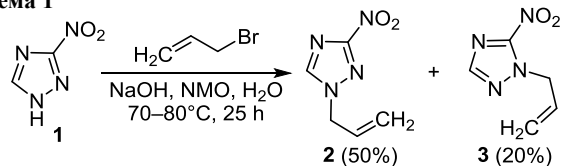


Рисунок 1. Возможные продукты алкилирования 3-нитро-1,2,4-триазола (**1**).

В отличие от алкилирования 3-нитро-1,2,4-триазола (**1**) пропаргил бромидом, которое протекает с образованием одного региоизомера – 3-нитро-1-пропаргил-1,2,4-триазола,¹ при использовании аллилбромида в качестве алкилирующего агента в результате реакции выделяется смесь двух изомеров **2** и **3**, преобладающим из которых, согласно данным спектроскопии ЯМР ¹H, является соединение **2** (схема 1).

Схема 1



Идентификацию изомерных аллилтриазолов проводили на основании сравнения химических сдвигов в спектрах ЯМР ¹H. Согласно литературным данным,⁹ химический сдвиг кольцевого протона Н-3 в 1-замещенных триазолах, как правило, расположен в более сильном поле, чем химический сдвиг протона Н-5. Таким образом, минорный изомер, у которого сигнал кольцевого протона имеет более сильнополюный химический сдвиг (8.01 м. д.), вероятно, является 1-аллил-5-нитро-1,2,4-триазолом (**3**), что также подтверждается отсутствием взаимодействия через пространство (отсутствием ядерного эффекта Оверхаузера, ЯЭО) между атомом водорода группы СН₂ и кольцевым протоном в соединении **3** (изомер **В**, рис. 2). У мажорного изомера сигнал кольцевого протона имеет более слабополюный химический сдвиг (8.70 м. д.), а также наблюдается ЯЭО между гетероциклическим протоном и протонами метиленовой группы в спектре NOESY, что позволяет приписать ему структуру **2**. Однако при алкилировании триазола **1** аллилбромидом необходимо учитывать возможность образования также третьего изомера **С** – 4-аллил-3-нитро-1,2,4-триазола (рис. 2). В данном случае эксперимент NOESY не позволяет различить изомеры **А** и **С**, так как в обоих изомерах может наблюдаться корреляция между протонами метиленовой группы и триазольного цикла.

Согласно упомянутому исследованию,⁹ в данном случае изомеры **А** и **С** можно различить с помощью спектроскопии ЯМР ¹³C без подавления спин-спинового взаимодействия с протонами на основе значений констант спин-спинового взаимодействия ¹J_{CH}. Однако спектральные исследования ЯМР ¹³C показали, что из-за сильного квадрупольного эффекта трех атомов азота сигнал кольцевого углерода не накапливается. Следовательно, соответствующую КССВ невозможно опре-

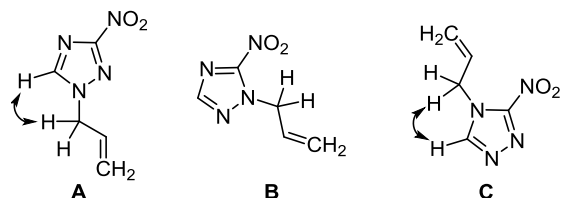
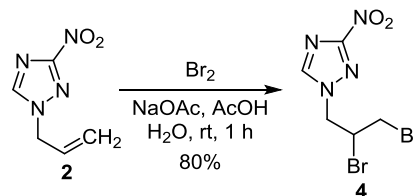


Рисунок 2. Возможные продукты алкилирования 3-нитро-1,2,4-триазола (**1**) аллилбромидом и ожидаемые ЯЭО.

делить и отнесение спектров ЯМР к структурам **А** или **С** данным методом невозможно. В связи с этим и учитывая то, что аллилнитротриазолы при нормальных условиях являются жидкостями, нами был предложен косвенный путь идентификации их структуры. Суть метода состоит в бромировании 1-аллил-3-нитро-1,2,4-триазола (**2**) в водном растворе ацетата натрия, что приводит к получению кристаллического 1-(2,3-дибромпропил)-3-нитро-1,2,4-триазола (**4**) (схема 2). Для этого соединения удалось вырастить монокристалл, пригодный для рентгеноструктурного анализа.

Схема 2



РСА (рис. 3) показал, что полученное соединение **4** действительно представляет собой продукт присоединения брома к 1-аллил-3-нитро-1,2,4-триазолу (**2**), то есть к изомеру **А** (рис. 2).

Проведенные ранее исследования показывают, что наилучшим растворителем для алкилирования триазола **1** 1,2-дихлорэтаном или 1,2-дибромэтаном является диметилформамид.^{2,5} Попытки осуществить такое алкилирование в других апротонных средах (ацетон, ацетонитрил, этилацетат, диоксан) были безуспешны. При использовании предложенной нами системы вода – *N*-оксид *N*-метилморфолина – щелочь обнаружено, что триазол **1** можно успешно алкилировать с помощью 1,2-дибромэтана. Недостатком метода является то, что, несмотря на пятикратный избыток дибромэтана, в результате реакции образуется также 1,1'-этан-1,2-диилбис(3-нитро-1*H*-1,2,4-триазол) (**5**), что затрудняет выделение и идентификацию 1-(2-бромэтил)-3-нитро-1,2,4-триазола (**6**) (схема 3).

Дегидробромированием сырой реакционной смеси с помощью КОН в метаноле триазол **6** был превращен

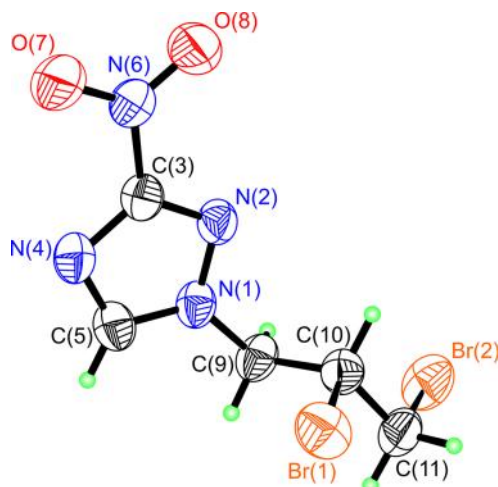
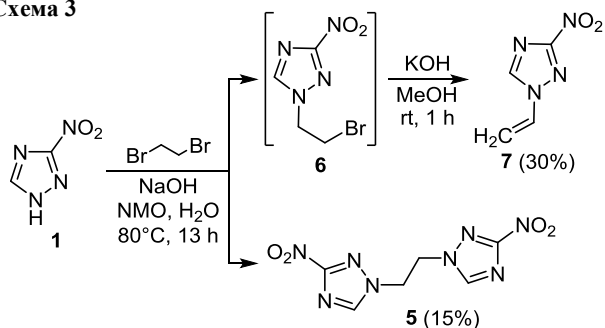


Рисунок 3. Строение молекулы 1-(2,3-дибромпропил)-3-нитро-1,2,4-триазола (**4**) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Схема 3



в 1-винил-3-нитро-1,2,4-триазол (7). При исследовании изомерного состава продуктов дегидробромирования было найдено, что из теоретически возможных трех изомеров при алкилировании соединения **1** дибромэтаном и последующим дегидробромированием выделяется только один изомер, содержащий в спектре ЯМР ^1H только один сигнал кольцевого протона (9.04 м. д.).

Поскольку, как было выявлено ранее, однозначное установление структуры 1-винил-3-нитро-1,2,4-триазола (7) с помощью спектроскопии ЯМР ^1H затруднено из-за невозможности наблюдения протон-углеродной вицинальной константы, то для доказательства структуры и в этом случае также был применен РСА (рис. 4), в результате чего было доказано, что исследуемое соединение **7** является 1-винил-3-нитро-1,2,4-триазолом.

Описанное ранее пропаргилирование триазола **1** в системе вода – *N*-оксид *N*-метилморфолина – щелочь также приводит к образованию одного изомера, содержащего в спектре ЯМР ^1H сигнал кольцевого протона при 8.79 м. д. В сообщении¹ мы приписали этому веществу структуру 1-пропаргил-3-нитро-1,2,4-триазола (8). В свете данных, полученных для аллил- и винилнитротриазолов, и с целью уточнить структуры пропаргилнитротриазола мы исследовали кристаллы соединения **8** с помощью РСА (рис. 5) и установили, что полученное соединение **8** действительно представляет собой 1-пропаргил-3-нитро-1,2,4-триазол (схема 4).

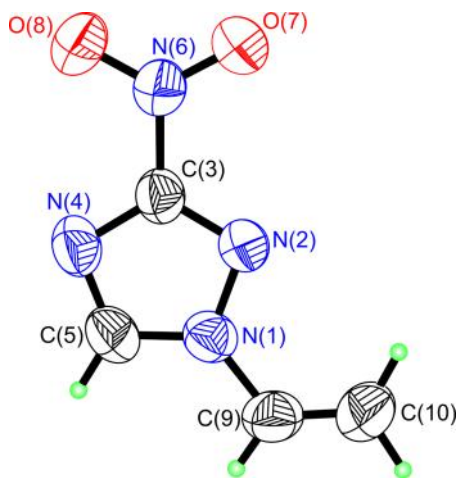


Рисунок 4. Строение молекулы 1-винил-3-нитро-1,2,4-триазола (7) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

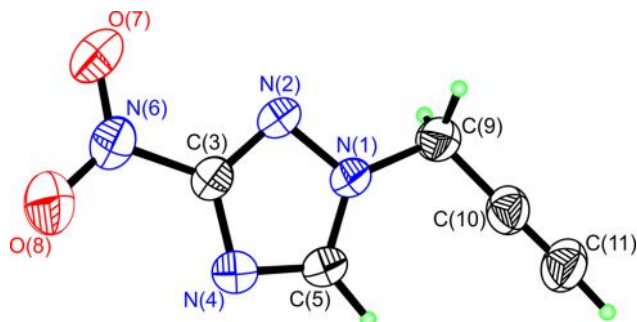
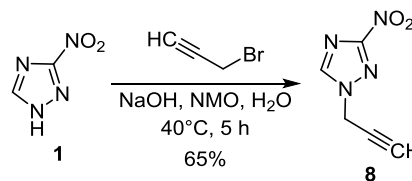


Рисунок 5. Строение молекулы 1-пропаргил-3-нитро-1,2,4-триазола (8) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Схема 4



Таким образом, в результате исследования можно утверждать, что предложенная нами система растворителей предоставляет определенную селективность при алкилировании 3-нитро-1,2,4-триазола, позволяя получать 1-алкилзамещенные 3-нитро-1,2,4-триазолы. Исследование структуры полученных 1-алкил-3- и 1-алкил-5-нитро-1,2,4-триазолов подтверждает выявленную анализом литературных данных тенденцию сигнала кольцевого протона в спектрах ЯМР ^1H 1,5-замещенных 1,2,4-триазолов находиться в более сильном поле относительно такого же сигнала в спектрах ЯМР ^1H 1,3-замещенных 1,2,4-триазолов.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Thermo Nicolet Nexus в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных соединений записаны на спектрометре Varian Mercury-300VX (300 и 75 МГц соответственно) при температуре 300 К в растворе $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$, 1:3 (внутренний стандарт ТМС). Время смешения в эксперименте NOESY – 1 с. Элементный анализ выполнен на приборе Eurovector EA3000. Температуры плавления определены на столике Voetius.

1-Аллил-3-нитро-1,2,4-триазол (2) и 1-аллил-5-нитро-1,2,4-триазол (3). Смесь 11.4 г (0.1 моль) соединения **1**, 7.0 г (0.125 моль) NaOH и 50 мл 50% водного раствора *N*-оксида *N*-метилморфолина перемешивают в течение 1 ч при температуре 80°C . Затем реакционную смесь охлаждают и добавляют 18 г (0.15 моль) аллилбромид. Продолжают перемешивать в течение 24 ч при температуре 70°C . Реакционную смесь экстрагируют CHCl_3 . После удаления растворителя остаток перегоняют в вакууме и получают смесь двух изомеров **2**, **3**. Далее повторной перегонкой смеси выделяют отдельные соединения **2** и **3**.

Соединение 2. Выход 9.6 г (50%), т. кип. $145\text{--}147^\circ\text{C}$ (1 мм рт. ст.), т. пл. $73\text{--}75^\circ\text{C}$ (CCl_4), n_D^{20} 1.5196.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1510 (кольцо), 1640 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.97 (2H, д. т., $J = 6.1$, $J = 1.5$, NCH_2); 5.34 (1H, д. к., $J = 10.0$, $J = 1.5$) и 5.35 (1H, д. к., $J = 17.2$, $J = 1.5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.05 (1H, д. д. т., $J = 17.2$, $J = 10.0$, $J = 6.1$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 8.70 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 52.5; 119.8; 130.6; 145.8. Найдено, %: С 38.96; Н 3.91; N 36.45; О 20.75. $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 38.96; Н 3.92; N 36.35; О 20.76.

Соединение 3. Выход 1.2 г (20%), т. кип. 70–73 °С (1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.5090. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1510 (кольцо), 1640 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.18 (2H, д. т., $J = 5.9$, $J = 1.4$, N-CH_2); 5.25 (1H, д. к., $J = 17.0$, $J = 1.4$) и 5.31 (1H, д. к., $J = 10.2$, $J = 1.2$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.06 (1H, д. д. т., $J = 17.0$, $J = 10.2$, $J = 5.9$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 8.01 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 54.0; 118.9; 130.45; 148.7. Найдено, %: С 39.07; Н 3.91; N 36.34; О 20.68. $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 38.96; Н 3.92; N 36.35; О 20.76.

1-(2,3-Дибромпропил)-3-нитро-1,2,4-триазол (4). К смеси 7.7 г (0.05 моль) аллилтриазола, 10.0 г (0.12 моль) ацетата натрия и 35 мл воды при перемешивании и комнатной температуре добавляют по каплям раствор 9.1 г (0.05 моль) брома и 5 мл уксусной кислоты в течение 1 ч. Выделившийся органический слой экстрагируют CHCl_3 , промывают раствором Na_2CO_3 и сушат над Na_2SO_4 . После удаления CHCl_3 , остаток кристаллизуют из изопропилового спирта. Выход 12.8 г (80%), т. пл. 82–84 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1500 (кольцо). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.92–4.03 (2H, м, NCH_2); 4.77–4.96 (3H, м, SCH_2Br); 8.84 (1H, с, $\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.8; 48.2; 56.7; 143.1. Найдено, %: С 19.18; Н 1.93; N 17.82; О 10.20. $\text{C}_5\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 19.13; Н 1.93; N 17.85; О 10.19.

1-Винил-3-нитро-1,2,4-триазол (7). Смесь 11.2 г (0.1 моль) соединения 1, 8.5 г (0.15 моль) NaOH и 50 мл 50% водного раствора *N*-оксида *N*-метилморфолина перемешивают в течение 1 ч при температуре 80 °С. Затем реакционную смесь охлаждают и добавляют 43 мл (0.5 моль) 1,2-дибромэтана, продолжая перемешивать в течение 12 ч при температуре 80 °С. Отделяют органический слой, остаток 1,2-дибромэтана удаляют при пониженном давлении и при комнатной температуре добавляют 50 мл метанола и 8.5 г (0.15 моль) KOH. Продолжают перемешивать в течение 1 ч, после чего добавляют еще 100 мл воды. Осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из CHCl_3 . Получают 1.7 г (15%) 1,1'-этан-1,2-диилбис(3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола) (5), т. пл. 198–199 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.72 (2H, с, $2\text{N}=\text{CH}$); 4.90 (4H, с, CH_2CH_2). Найдено, %: С 28.36; Н 2.38; N 43.95; О 25.30. $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 28.35; Н 2.38; N 44.09; О 25.18.

Водный раствор экстрагируют этилацетатом, перекристаллизовывают из CCl_4 . Получают 2.0 г (30%) 1-винил-3-нитро-1,2,4-триазола (7), т. пл. 70–73 °С (т. пл. 69–70 °С (CCl_4)^{3,6}). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.29 (1H, д. д., $J = 8.8$, $J = 1.5$) и 6.02 (1H, д. д., $J = 15.6$, $J = 1.5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.44 (1H, д. д., $J = 15.6$, $J = 8.8$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 9.04 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$). Найдено, %: С 34.34; Н 2.87; N 40.03;

О 22.76. $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 34.29; Н 2.88; N 39.99; О 22.84.

1-Пропаргил-3-нитро-1,2,4-триазол (8). Смесь 11.4 г (0.1 моль) соединения 1, 9.0 г (0.16 моль) NaOH и 50 мл 50% водного раствора *N*-оксида *N*-метилморфолина перемешивают в течение 1 ч при температуре 80 °С. Затем реакционную смесь охлаждают и по каплям добавляют при постоянном перемешивании 20.0 г (0.15 моль) пропаргилбромида. Перемешивание продолжают в течение 5 ч при температуре 40 °С. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. После удаления растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 6.0 г (40%), масло, кристаллизующееся при стоянии, т. кип. 155–156 °С (1 мм рт. ст.) (т. кип. 155 °С (1 мм рт. ст.)¹), т. пл. 80–81 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.24 (1H, т, $J = 2.6$, $\equiv\text{CH}$); 5.27 (2H, д, $J = 2.6$, NCH_2); 8.79 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$). Найдено, %: С 39.56; Н 2.64; N 36.85; О 20.95. $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 39.48; Н 2.65; N 36.83; О 21.04.

Рентгеноструктурное исследование соединений 4, 7, 8 проведено при комнатной температуре на автодифрактометре CAD-4 Enraf-Nonius (графитовый монохроматор, MoK α -излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование). Структуры расшифрованы прямым методом. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL.¹⁰ Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1063170 (соединение 4), CCDC 1063168 (соединение 7), CCDC 1063169 (соединение 8)).

Работа выполнена в рамках программы развития Российско-Армянского университета, финансируемой из бюджета РФ. Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта № 15Т-1D348.

Список литературы

- Zakaryan, G. B.; Hayotsyan, S. S.; Attaryan, H. S.; Nasratyan, G. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 1773. [*Журн. общ. химии* **2015**, *85*, 1212.]
- Круглик, А. П.; Лещев, С. М.; Рахманько, Е. М.; Бубель О. Н.; Асратян, Г. В. *Журн. прикл. химии* **1991**, *64*, 1721; *Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 114455.
- Kofman, T. P.; Kartseva, G. Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 707. [*Журн. орган. химии* **2001**, *37*, 744.]
- Degtyarik, M. M.; Lyakhov, A. S.; Ivachkevich, L. S.; Voitekhovich, S. V.; Sukhanov, G. T.; Grigoriev, Y. V. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2012**, *638*, 950.
- Bagal, L. I.; Pevzner, M. S.; Sheludyakova, N. I.; Kerusov, V. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1970**, *6*, 245. [*Химия гетероцикл. соединений* **1970**, 265.]
- Аттарян, О. С.; Асратян, Г. В.; Элиазян, Г. А.; Дарбинян, Э. Г.; Мацюян, С. Г. *Арм. хим. журн.* **1986**, *39*, 630; *Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 214423.
- Sukhanov, G. T.; Sakovich, G. V.; Sukhanova, A. G.; Filippova, J. V.; Oleshchenko, J. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 55. [*Химия гетероцикл. соединений* **2011**, 75.]
- Sukhanov, G. T.; Lukin, A. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 861. [*Химия гетероцикл. соединений* **2005**, 1020.]
- Holzer, W. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5471.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.