

Синтез 5-азидо-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола с использованием цианэтильной активирующей группы

Владимир В. Толстяков^{1*}

¹ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр., 26, Санкт-Петербург 190013, Россия; e-mail: tolstyakov@hotmail.com

Поступило 17.02.2017
Принято 21.04.2017



Предложен новый способ получения 5-азидо-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола, основанный на цианэтировании 5-бром-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола, нуклеофильном замещении атома брома азид-ионом и снятии цианэтильной защитной группы.

Ключевые слова: азидотриазол, нитротриазол, азидирование, нуклеофильное замещение, цианэтилирование.

Первые сведения о синтезе 5-азидо-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола были опубликованы в 1974 г. Певзнером с сотр.¹ Сообщалось о возможности его синтеза через реакцию диазотирования 3-азидо-5-амино-1*H*-1,2,4-триазола с последующим замещением диазониевой группы на нитрогруппу, однако без конкретной методики. Были приведены кислотно-основные свойства этого триазола. Кофман с сотр.² указали на возможность синтеза 5-азидо-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола с выходом 50% окислением 3-азидо-5-амино-1*H*-1,2,4-триазола надвольфрамом натрия.³ В свою очередь, 3-азидо-5-амино-1*H*-1,2,4-триазол также предлагалось получать через реакцию диазотирования.² В дальнейшем 5-азидо-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазол был предложен Кофман с сотр.^{4–5} как исходное вещество для ряда энергоемких соединений. Недавно Ижак и Клапотке^{6,7} впервые подробно описали синтез 5-азидо-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола, всесторонне исследовали его свойства и предложили ряд производных на его основе, перспективных в качестве высокоэнергетических соединений. В качестве исходного соединения в работах^{6,7} был использован 5-амино-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазол (АНТА), который подвергали диазотированию с последующим замещением диазониевой группы на азидную.

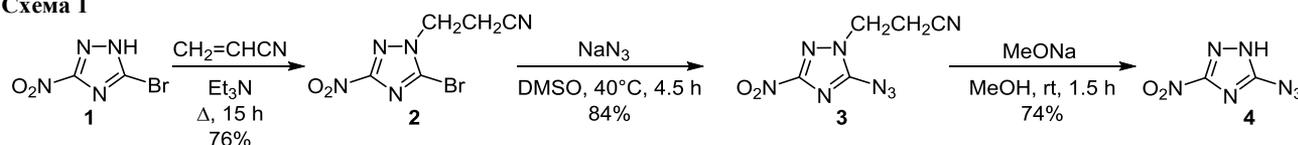
Таким образом, все известные к настоящему времени схемы получения 5-азидо-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола основаны на реакциях диазотирования–

замещения, характерным недостатком которых является образование взрывоопасных и высокочувствительных интермедиатов – триазолилдиазониевых солей. Кроме того, при добавлении избытка NaN₃ к кислой реакционной смеси в качестве интермедиата и побочного продукта происходит образование взрывоопасной и сильно ядовитой HN₃, что особенно опасно при масштабировании.

В настоящей работе предлагается альтернативный путь получения 5-азидо-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола (**4**), основанный на цианэтировании 5-бром-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола (**1**) (реакция Михаэля), нуклеофильном замещении азид-ионом атома брома в 3-(5-бром-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропионитриле (**2**) и снятии цианэтильной группы (схема 1). Исключение стадии диазотирования из цепочки превращений в значительной степени снижает опасность реакций и является существенным преимуществом предлагаемой схемы.

Введение защитной группы к атому азота цикла широко применяется в химии 1,2,4-триазолов для их активации к нуклеофильной атаке. Обычно для этого используют *N*-(3-оксобутильную),^{8–10} бензильную,¹¹ 4-метоксибензильную,¹² тетрагидропиранильную,¹³ дифенилметильную,¹⁴ тиетановую¹⁵ лабильные группы. Цианэтильная группа была предложена как защитная лишь при синтезе 4-алкил-1,2,4-триазолов.¹⁶

Схема 1



Цианэтирование триазола **1** описано в работе,¹⁷ однако в указанных условиях (2-кратный избыток акрилонитрила, растворитель EtOH, 60–70 °С, выдержка 4–5 ч) выход целевого соединения **2** составлял лишь 14%. Применение большого количества акрилонитрила, используемого как реагента и растворителя, по аналогии с работой,¹⁸ позволило повысить выход триазола **2** до 76%. Важно отметить, что, в отличие от реакций соединения **1** с алкилгалогенидами,^{14,19} в этой реакции в качестве продукта образуется только один изомер.

Азидирование триазола **2** в растворе ДМСО протекает за 4.5 ч при температуре 40 °С и приводит к продукту **3** с выходом 84% (схема 1). Проведение реакции при более высокой температуре ведет к снижению выхода триазола **3**. Удаление цианэтильной группы проводили в MeOH с добавлением MeONa при комнатной температуре по методике,¹⁶ с тем отличием, что основание брали с 7-кратным избытком для увеличения скорости реакции. 5-Азидо-3-нитро-1H-1,2,4-триазол (**4**) выделяли из сильноокислой среды в связи с высоким значением кислотности этого соединения pK_a 3.85.¹

Таким образом, синтез 5-азидо-3-нитро-1H-1,2,4-триазола можно осуществить без использования опасных реакций диазотирования из доступного 5-бром-3-нитро-1H-1,2,4-триазола трехстадийным синтезом с суммарным выходом целевого продукта 47–48%.

Экспериментальная часть

Спектры ИК записаны на фурье-спектрофотометре Shimadzu FTIR-8400 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance-III-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСO-d₆, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры записаны на квадрупольном масс-спектрометре Finnigan MAT INCOS 50 в режиме прямого ввода (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе LECO CHNS-932. 5-Бром-3-нитро-1H-1,2,4-триазол (**1**) синтезирован из 3-нитро-1H-1,2,4-триазола по литературной методике.²⁰

3-(5-Бром-3-нитро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионитрил (2). Смесь 8.93 г (46 ммоль) 5-бром-3-нитро-1H-1,2,4-триазола (**1**), 0.93 г (9 ммоль) Et₃N и 24.56 г (460 ммоль) акрилонитрила кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 15 ч. По окончании выдержки отгоняют растворитель при пониженном давлении, промывают остаток 15 мл воды и сушат в вакуумном эксикаторе над P₂O₅ в течение 12 ч. Кристаллизуют из толуола. Выход 8.64 г (76%), т. пл. 122–123 °С (т. пл. 122–123 °С¹⁷). ИК спектр, ν , см⁻¹: 656, 681, 839, 922, 1099, 1178, 1306, 1412, 1452, 1487, 1560. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.18 (2H, т, $J = 6.3$, CH₂); 4.62 (2H, т, $J = 6.3$, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 17.9; 46.6; 118.2; 133.3; 162.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 248 [M]⁺ (2), 247 (32), 245 (32), 231 (1), 229 (1), 218 (1), 208 (1), 207 (28), 205 (29), 149 (6), 147 (6), 133 (11), 131 (10), 119 (8), 117 (7), 109 (9), 108 (14), 107 (11), 106 (14), 96 (27), 81 (7), 80 (21), 79 (6), 69 (28), 54 (93),

53 (18), 52 (16), 46 (53), 42 (8), 40 (25), 39 (9), 38 (9), 30 (100), 28 (14), 27 (27), 26 (10). Найдено, %: С 24.29; Н 1.74; N 28.42. C₅H₄BrN₃O₂. Вычислено, %: С 24.41; Н 1.64; N 28.47

3-(5-Азидо-3-нитро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионитрил (3). К раствору 2.96 г (12.0 ммоль) триазола **2** в 30 мл ДМСO в течение 10 мин порциями добавляют 0.94 г (14.4 ммоль) NaN₃. Выдерживают смесь при температуре 40 °С в течение 4.5 ч. По окончании выдержки реакционную смесь охлаждают и выливают в 180 мл воды, предварительно охлажденной до 0–5 °С, отфильтровывают выпавший осадок целевого соединения **3**. Дополнительное количество соединения **3** получают экстракцией маточного раствора EtOAc (3 × 70 мл). Экстракт промывают водой (2 × 10 мл), сушат над CaCl₂ и испаряют на открытом воздухе. Объединенные образцы кристаллизуют из толуола. Выход 2.09 г (84%), т. пл. 119–120 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 526, 710, 812, 930, 1020, 1117, 1184, 1236, 1259, 1290, 1310, 1416, 1501, 1564, 2176. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.11 (2H, т, $J = 6.4$, CH₂); 4.37 (2H, т, $J = 6.4$, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 17.6; 44.5; 118.2; 151.2; 159.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 209 [M]⁺ (1), 208 (17), 200 (1), 82 (8), 54 (100), 53 (7), 52 (9), 46 (11), 40 (5), 30 (14), 28 (16), 27 (14). Найдено, %: С 28.55; Н 2.21; N 53.75. C₅H₄N₈O₂. Вычислено, %: С 28.85; Н 1.94; N 53.84.

5-Азидо-3-нитро-1H-1,2,4-триазол (4). К суспензии 1.5 г (7.2 ммоль) соединения **3** в 20 мл MeOH при перемешивании добавляют 8.7 г (48 ммоль) 30% раствора MeONa в MeOH и выдерживают в течение 1.5 ч при 20 °С. По окончании выдержки раствор разбавляют 100 мл H₂O, при охлаждении подкисляют H₂SO₄ до pH 1 и экстрагируют EtOAc (3 × 50 мл). Экстракт промывают 20% H₂SO₄ (2 × 10 мл), сушат над MgSO₄ и испаряют на открытом воздухе. Остаток кристаллизуют из хлороформа. Выход 0.82 г (74%), т. пл. 123–124 °С (т. пл. 117 °С⁶). ИК спектр, ν , см⁻¹: 710, 795, 845, 1011, 1036, 1188, 1298, 1379, 1420, 1445, 1493, 1529, 1572, 2152, 3215. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 8.74 (1H, уш. с, NH совместно с H₂O). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 152.3; 160.8. Найдено, %: С 15.37; Н 0.76; N 63.16. C₂H₂N₇O₂. Вычислено, %: С 15.49; Н 0.65; N 63.23.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 17-03-00566-а).

Список литературы

1. Pevzner, M. S.; Martynova, M. N.; Timofeeva, T. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1974**, *10*, 1121. [Химия гетероцикл. соединений **1974**, 1288.]
2. Kofman, T. P.; Namestnikov, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 579. [Журн. орган. химии **2003**, *39*, 615.]
3. Kofman, T. P.; Paketina, E. A. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 1125. [Журн. орган. химии **1997**, *35*, 1201.]
4. Kofman, T. P.; Kartseva, G. Yu.; Glazkova, E. Yu.; Krasnov, K. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 870. [Журн. орган. химии **2008**, *44*, 870.]
5. Kofman, T. P.; Trubitsin, A. E.; Dmitrienko, I. V.; Glazkova, E. Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 874. [Журн. орган. химии **2008**, *44*, 883.]

6. Izsák, D.; Klapötke T. M. *Crystals* **2012**, 2, 294. DOI: 10.3390/cryst2020294
7. Izsák, D.; Klapötke, T. M.; Scharf, R.; Stierstorfer, J. Z. *Anorg. Allgem. Chem.* **2013**, 639, 1746. DOI:10.1002/zaac.201300203
8. Kofman, T. P.; Sushchenko, L. F.; Pevzner, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1980**, 16, 1186. [*Химия гетероцикл. соединений* **1980**, 1553.]
9. Kofman, T. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 1158. [*Журн. орган. химии* **2001**, 37, 1217.]
10. Kofman, T. P.; Kartseva, C. Yu.; Namestnikov, V. I.; Paketina, E. A. *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, 34, 1032. [*Журн. орган. химии* **1998**, 34, 1084.]
11. Zumbunn, A. *Synthesis* **1998**, 1357.
12. Bilotta, J. A.; Chen, Z.; Ding, Q.; Erickson, S. D.; Mertz, E.; Weikert, R. J. WO Patent 2014114573.
13. Bradshaw, J. S.; Nielsen, R. B.; Tse, P.-K.; Arena, G.; Wilson, B. E.; Dalley, N. K.; Lamb, J. D.; Christensen, J. J.; Izatt, R. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 361.
14. Tolstyakov, V. V.; Tselinskii, I. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, 74, 399. [*Журн. общ. химии* **2004**, 74, 441.]
15. Khaliullin, F. A.; Klen, E. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 135. [*Журн. орган. химии* **2009**, 45, 138.]
16. Horvath, A. *Synthesis* **1995**, 1183.
17. Kofman, T. P.; Krivosheeva, G. S.; Pevzner, M. S. *Russ. J. Org. Chem.* **1993**, 29, 1913. [*Журн. орган. химии* **1993**, 29, 2304.]
18. Gaillard, P.; Gotteland, J.-P.; Jeanclaude-Etter, I.; Schwarz, M.; Thomas, R. J. US Patent 7465736.
19. Ding, Q.; Jiang, N.; Weikert, R. J. WO Patent 2014135472.
20. Witkowski, J. T.; Robins, R. K. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2635.