

А. Г. Суханова, Г. В. Сакович, Г. Т. Суханов

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

**6*. АЛКИЛИРОВАНИЕ НЕЙТРАЛЬНОГО ГЕТЕРОЦИКЛА
СПИРТАМИ В КИСЛЫХ СРЕДАХ**

Взаимодействие 3-нитро-1,2,4-триазола и 5-метил-3-нитро-1,2,4-триазола с вторичными и третичными спиртами в конц. H_2SO_4 протекает по атому N(2). Алкилирование изопропиловым спиртом региоселективно приводит к образованию 1-изопропил-3-нитро- и 1-изопропил-3-метил-5-нитро-1,2,4-триазолов. При алкилировании циклогексильным или *трет*-бутиловым спиртом вследствие изомеризации, соответственно, образуются: в первом случае смесь региоизомеров, замещенных по атому N(1) (3-нитро-1-циклогексил- и 5-метил-3-нитро-1-циклогексил-1,2,4-триазолов) и по атому N(2) (5-нитро-1-циклогексил- и 3-метил-5-нитро-1-циклогексил-1,2,4-триазолов); во втором – 1-*трет*-бутил-3-нитро-1,2,4-триазол.

Ключевые слова: производные 3-нитро-1,2,4-триазолов, алкилирование, региоселективность.

Физико-химические свойства N-замещенных 3-нитро-5-R-нитро-1,2,4-триазолов в значительной мере определяются местоположением и типом заместителя у циклических атомов азота [2–5].

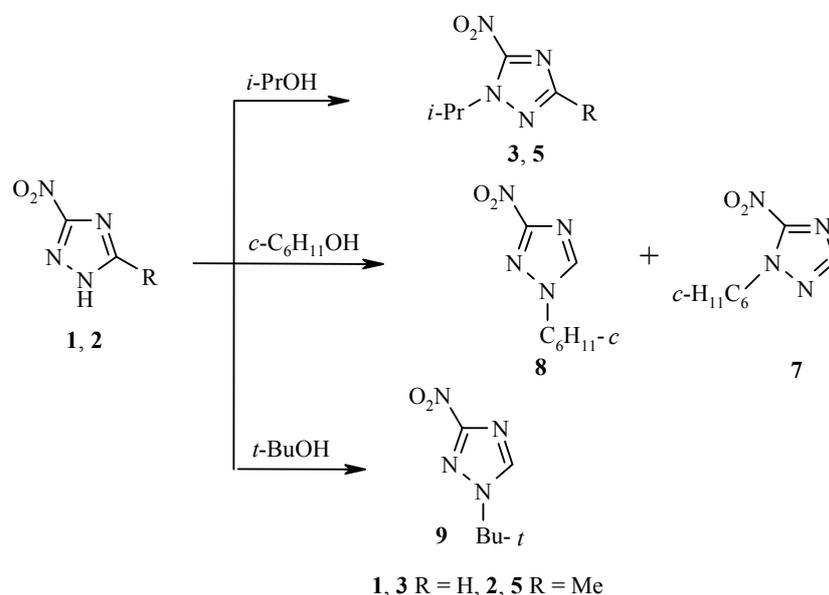
Разработка методологии направленного синтеза N-замещенных азолов, поиск условий активации всех трех атомов азота в реакциях монофункционализации нитротриазолов являются важной задачей фундаментальной и прикладной науки, поскольку, с одной стороны, вносят вклад в решение одной из ключевых задач химии гетероциклов – проблемы селективности реакций, а с другой позволяют реализовать принцип направленности на потребителя, т. е. целенаправленно регулировать свойства нитротриазолов синтезом заданного изомера с необходимым комплексом свойств.

N-Моноалкилирование 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов в щелочных условиях по пиррольному атому азота и формы N–H гетероцикла по пиридиновому атому азота галогеналканами и диалкилсульфатами протекает с нарушением селективности [4–6]. В зависимости от типа реакционной среды и алкилирующего агента преимущественно образуются N(1)- или N(4)-изомеры. В присутствии щелочи образуется смесь N(1)- и N(2)-изомерных алкилнитротриазолов [4] с преобладанием N(1)-изомера (доля N(2)-изомера 18–34%), в нейтральной среде [5, 6] – N(4)-изомера (соотношение N(1)-, N(2)- и N(4)-метилизомеров 1:12:230, соотношение N(2)- и N(4)-этилизомеров 1:2.5).

* Сообщение 5 см. [1].

В продолжение исследования селективности алкилирования нитро-

триазолов изучен другой тип реакции с участием пиридиновых атомов азота нитротриазолов – алкилирование в кислых средах, обеспечивающий селективное алкилирование по атому N(2). Причем выбор алкилирующего агента определяет изомерный состав продуктов реакции:

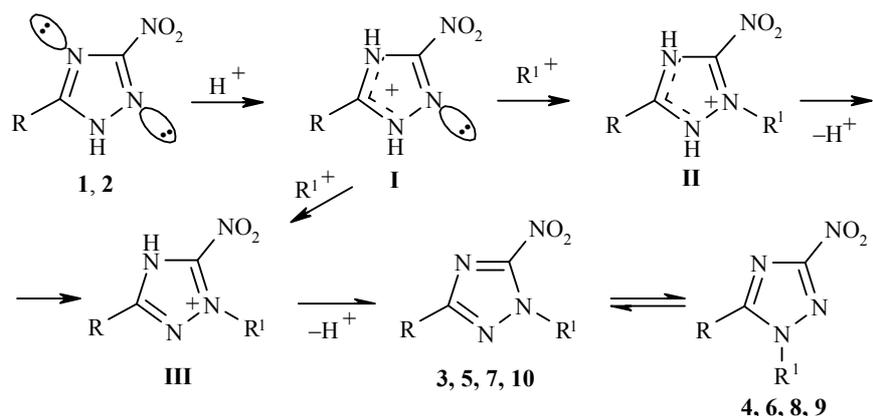


Учитывая высокую устойчивость к действию минеральных кислот и слабоосновные свойства нитротриазольных циклов, в настоящей работе предпринято алкилирование 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов спиртами в среде с высокой кислотностью, обеспечивающей практически полное протонирование нитротриазольного цикла и исключающей, таким образом, возможность алкилирования нитротриазолов как в форме нитротриазолят-анионов [4], так и в форме свободной N–H кислоты [5, 6]. В качестве такой среды выбрана серная кислота, играющая в данной реакции, кроме того, роль универсального растворителя и агента, связывающего воду.

Алкилирование нитротриазолов проводили спиртами, структура которых в определенной мере способствует стабилизации образующихся из них карбокатионов (изопропиловый, циклогексиловый, *трет*-бутиловый).

В результате проведенных исследований обнаружено, что взаимодействие 3-нитро-1,2,4-триазола (**1**) и 5-метил-3-нитро-1,2,4-триазола (**2**) с изопропиловым спиртом успешно протекает за 1.5–3.0 ч при комнатной температуре в среде конц. H₂SO₄. В продуктах реакции с достаточно высоким выходом (табл. 1) зафиксирован только один из трех возможных изомерных продуктов – 1-изопропил-5-нитро-1,2,4-триазол (**3**) и 1-изопропил-3-метил-5-нитро-1,2,4-триазол (**5**), соответственно, о чем свидетельствуют данные ГЖХ и ЯМР и ИК спектроскопии.

Процесс региоселективного протекания этой реакции в среде с высокой кислотностью можно представить следующей схемой:



1, 3, 4, 7–10 R = H; 2, 5, 6 R = Me; 3–6 R¹ = *i*-Pr; 7, 8 R¹ = *c*-C₆H₁₁; 9, 10 R¹ = *t*-Bu

В среде с высокой кислотностью при протонировании нитротриазолов **1**, **2** образуется катион 1Н,4Н-5-*R*-3-нитро-1,2,4-триазолия **I**. В нем для атаки электрофилом доступен только один реакционный центр – атом N(2), а атомы N(1) и N(4) блокированы протонами. Вероятность атаки по атомам N(1) и N(4) снижена также из-за локализации значительного положительного заряда на расположенном между ними атоме углерода цикла. В результате протонирования и дегидратации молекулы изопропилового спирта в среде конц. H₂SO₄ образуется изопропилкарбокатион (C₃H₇⁺). Карбокатион C₃H₇⁺ атакует катион нитротриазолия **I** по доступной для координации электронной паре атома N(2). Возможны две схемы получения N(2)-замещенных нитротриазолов **3**, **5**. Первая – трехстадийная – через образование промежуточного интермедиата **II**. На второй стадии неустойчивый интермедиат **II** стабилизируется выбросом протона, по-видимому, из соседнего с изопропильным заместителем положения. На последней стадии N(2)-замещенная нитротриазолиевая соль **III**, протонированная по атому N(4), депротонируется с образованием N(2)-замещенных нитротриазолов **3**, **5**. Депротонирование достигается, в основном, за счет уменьшения кислотности среды путем разбавления реакционной массы водой. Наиболее вероятна вторая схема – путем одновременной атаки карбокатионом C₃H₇⁺ положения N(2) гетероцикла и депротонированием атома N(1) в нитротриазолиевой соли **I**. Далее образующаяся нитротриазолиевая соль **III** также, как и в первом случае, депротонируется до N(2)-замещенных 1-изопропил-3-*R*-5-нитро-1,2,4-триазолов **3**, **5**.

Предположение о том, что карбокатион C₃H₇⁺ атакует карбокатион **I**, на первый, взгляд необычно. Однако такая схема объясняет региоселективность алкилирования. Возможность прохождения данной реакции, ее региоселективность обусловлены свойствами реакционной среды и выбранных реагентов. Изопропилкарбокатион является сильным электрофильным агентом, так как на его центральном атоме углерода сосредоточен значительный положительный заряд +0.432 [7].

Нитротриазолы **1** и **2** являются слабыми основаниями с несколькими реакционными центрами различной основности. В условиях проведения

реакции (96% H₂SO₄, H₀ = -9.9) нитротриазолы протонируются практически нацело по наиболее основному атому N(4) [1] с образованием 1H,4H-5-R-катиона нитротриазолия. Однако протонирование по одному атому азота не подавляет полностью нуклеофильных свойств всего соединения, что обусловлено наличием неподеленной пары электронов на атоме N(2), и, по-видимому, на атоме N(2) протонированного нитротриазольного цикла сохраняется достаточный отрицательный π-заряд для атаки сильным электрофилом этого положения гетероцикла, потому продукты алкилирования нитротриазолов образуются с достаточно высокими выходами (табл. 1).

Возможность алкилирования нитротриазолов по описанной выше схеме подтверждается результатами исследований, изложенными ранее П. Н. Гапоником в работах [8–10], посвященных детальному изучению селективного алкилирования спиртами ближайших аналогов нитротриазолов производных тетразолов. В частности, в работе [10] представлена схема с атакой алкилкарбокатионом катиона тетразолия, которая полностью подтверждена кинетическими исследованиями, проведенными в Санкт-Петербургском технологическом институте под руководством В. А. Островского, на примере алкилирования 5-фенилтетразола *трет*-бутиловым спиртом.

С учетом отсутствия изомеризации 1-изопропил-3-R-5-нитро-1,2,4-триазолов **3**, **5** в среде серной кислоты в течение 3 ч, показанного специальными опытами, можно сделать вывод о том, что в среде конц. H₂SO₄ происходит селективное алкилирование N-незамещенных нитротриазолов изопропиловым спиртом в положение N(2) гетероцикла.

Вместе с тем природа атакующего карбокатиона и условия реакции в значительной мере определяют продукты реакции, которые, в свою очередь, зависят от возможной изомеризации. При длительных выдерживаниях реакционных смесей или индивидуальных 1-изопропил-3-R-5-нитро-1,2,4-триазолов **3**, **5** в конц. H₂SO₄ происходит частичная изомеризация с образованием изомерных им 1-изопропил-3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов **4**, **6**.

Т а б л и ц а 1

Условия реакции и выходы нитротриазолов **3**, **5**, **7–9**

Исходные реагенты		Время реакции, ч	Продукт реакции	Т. кип., °С*	Выход, %
Азол	Спирт				
1	<i>i</i> -PrOH	1.5	3	90–92	60.7
1	<i>i</i> -PrOH	3	3	90–92	66.7
2	<i>i</i> -PrOH	2	5	98–100	43.3
1	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ OH	2	7 + 8**	–	45.4
1	<i>t</i> -BuOH	3	9	–***	80.0

* 12–15 мм рт. ст.

** Соотношение нитротриазолов **7–8**, 0.8:1.0.

*** Т. пл. 95–97 °С.

Взаимодействие нитротриазола **1** с циклогексиловым спиртом приводит

к образованию смеси региоизомеров по атомам N(1) и N(2). Образующаяся смесь изомерных продуктов 1-циклогексил-5-нитро- (**7**) и 1-циклогексил-3-нитро- (**8**) 1,2,4-триазолов трудноразделима, соотношение изомеров определяли спектроскопией ЯМР ^1H .

Наиболее вероятным объяснением образования смеси изомерных циклогексилнитротриазолов **7** и **8** является повышенная в кислых средах склонность к изомеризации у 1-циклогексил-5-нитро-1,2,4-триазола в соответствующий ему 1-циклогексил-3-нитро-1,2,4-триазол по сравнению с изомеризацией 1-изопропил-5-нитро-3-R-1,2,4-триазоловых аналогов **3**, **5** в 1-изопропил-3-нитро-5-R-1,2,4-триазолы **4**, **6**.

Учитывая отмеченную чувствительность превращения N(2)-замещенных нитротриазолов в N(1)-замещенные нитротриазолы при замене одного алкилирующего агента на другой, в частности, изопропилового на циклогексильный спирты, можно предположить существенную зависимость процесса изомеризации от природы атакующего нитротриазольные субстраты карбокатиона. Однако выявленное резкое изменение характера и продуктов реакции при переходе к *трет*-бутиловому спирту было неожиданным – продуктом реакции нитротриазола **1** с *трет*-бутиловым спиртом в среде конц. H_2SO_4 является только 1-*трет*-бутил-3-нитро-1,2,4-триазол (**9**). Изомерный ему 1-*трет*-бутил-5-нитро-1,2,4-триазол (**10**) обнаружен в реакционной смеси в следовых количествах только в начальный период реакции.

Отнесение нитротриазолов **3**, **5**, **7** (табл. 2) к N(2)-замещенным соединениям проведено на основании высокой чувствительности химических сдвигов атомов C-3 в спектрах ЯМР к положению алкильного заместителя у циклических атомов азота в N(1)- или N(2)-замещенных 3-нитро-1,2,4-триазолах.

Так, сигналы атома C-3, связанного с нитрогруппой 2-моно- и 2,5-дизамещенных нитротриазолов **3**, **5**, **7**, лежат в узких пределах 151.29–151.80 м. д.; соответственно, сигналы N(1)-замещенных нитротриазолов **4**, **6**, **8** в идентичных условиях сдвинуты на 9.59–10.14 м. д. в слабое поле (160.88–161.94 м. д.).

Сопоставление физико-химических и спектральных характеристик этих веществ, N(1)-замещенных нитротриазолов **4**, **6**, **8** и соединений **3**, **5**, **7**, свидетельствует, что последние вещества являются именно 5-нитротриазолами.

Соединение **9** идентифицировано как N(1)-изомер на основании того, что синглет кольцевого протона при 8.95 м. д. находится в характерном для N(1)-алкилзамещенных нитротриазолов [4, 11] слабом поле относительно N(2)-алкилзамещенных (в том числе изомера **10** 8.08 м. д.). Кроме того, сравнение химического сдвига циклического атома C-3 при нитрогруппе в спектре ЯМР ^{13}C нитротриазола **9** (161.82 м. д.) с химическими сдвигами соответствующих атомов N(1)-замещенных нитротриазолов **4**, **6**, **8** (160.88–161.94 м. д.) и нитротриазолов **3**, **5**, **7** (151.29–151.80 м. д.) показывает, что вещество **9** является N(1)-замещенным нитротриазолом.

В ИК спектрах 5-нитротриазолов **3**, **5** и **7** зафиксированы характерные для нитротриазолов полосы поглощения нитрогруппы [12, 13], симметрич-

ные валентные колебания в области 1562–1552 и синфазные в области 1340–1325 см^{-1} . При этом наблюдается характерное смещение полос поглощения N(1)-изомеров **4**, **6**, **8**, **9** по сравнению с таковыми изомеров **3**, **5**, **7** в область меньших частот [4, 12, 13].

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики нитротриазолов 3–9

Со-единение	ИК спектр, ν_{NO_2} , см^{-1}	УФ спектр, λ_{max} , нм	ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	ЯМР ^{13}C , δ , м. д.
3	1558, 1330	266, 218	1.48 (6H, д, $J = 6.6$, $(\text{CH}_3)_2$); 5.30 (1H, м, $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 8.20 (1H, с, =CH)	21.77 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 54.18 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 148.07 (CH–); 151.77 (C–NO ₂)
4	1555, 1305	257, 222	1.50 (6H, д, $J = 6.7$, $(\text{CH}_3)_2$); 4.76 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 8.67 (1H, с, =CH)	21.82 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 53.69 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 144.99 (CH–); 161.94 (C–NO ₂)
5	1562, 1340	282, 227	1.45 (6H, д, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.22 (1H, м, $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 2.34 (3H, с, CCH_3)	11.43 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 21.46 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 51.35 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 154.08 ($\underline{\text{C}}_{\text{к}}\text{–CH}_3$); 160.88 (C–NO ₂)
6	1558, 1320	266, 218	1.47 (6H, д, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.31 (1H, м, $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 2.58 (3H, с, C–CH ₃)	13.78 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 21.77 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 53.75 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 151.29 (C–NO ₂); 157.64 (CCH_3)
7	1552, 1325	–	1.76–2.33 (10H, м, $(\text{CH}_2)_5$); 4.90 (1H, м, CH); 8.20 (1H, с, =CH)	60.74 ($\text{CH}_{\text{цикл}}$); 149.00 ($\text{CH}_{\text{к}}$); 161.65 (C–NO ₂)
8	1550, 1305	–	1.65–1.75 (10H, м, $(\text{CH}_2)_5$); 4.88 (1H, м, CH); 8.99 (1H, с, =CH)	62.94 ($\text{CH}_{\text{цикл}}$); 144.73 ($\text{CH}_{\text{к}}$); 151.80 (C–NO ₂)
9	1555, 1307	257, 220	1.6 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 8.95 (1H, с, CH)	28.58 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 61.01 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 144.13 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{цикл}}$); 161.82 (C–NO ₂)

В УФ спектрах нитротриазолов **3**, **5**, **7** и **4**, **6**, **8**, **9** наблюдаются два максимума поглощения. Коротковолновой максимум малочувствителен к

природе и местоположению заместителя. В длинноволновой области величина максимума поглощения алкилпроизводных нитротриазолов зависит от местоположения нитрогруппы [14], для 5-нитроизомеров **3, 5, 7** они находятся в более длинноволновой области, чем для N(1)-изомеров **4, 6, 8, 9**. В N(1)-изомерах (нитротриазолы **4, 6, 8, 9**) наблюдается характерное смещение максимума поглощения на 9–16 нм в коротковолновую область по сравнению с изомерами **3, 5, 7** (табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C снимали на спектрометре Bruker AM-400 (400 и 100 Мгц соответственно) в растворе DMSO-d_6 , внутренний стандарт DMSO , ИК спектры – на приборе Perkin–Elmer в таблетках KBr, УФ спектры – на приборе Specord. Газохроматографический анализ продуктов реакции проводили методом внутреннего стандарта на хроматографе CHROM-5 с пламенно-ионизационным детектором, стеклянной колонкой ($l = 200$ мм, $d = 3$ мм) с насадкой силоксанового эластомера SE-30, газ-носитель – азот (40 мл/мин), температура термостата 180 °С, испарителя 220 °С, детектора 220 °С. Температуру плавления определяли на малогабаритном нагревательном столе Voetius с наблюдательным устройством РНМК-05.

Подготовка компонентов и реагентов. Триазолы **1, 2** дважды кристаллизуют из воды, а затем из метанола, т. пл. 214 и 197 °С [5] (т. пл. 210 и 194 °С [13]).

N-Алкил-1,2,4-триазолы **3–6**, являющиеся образцами сравнения и свидетелями при изучении спектров ЯМР ^1H и ГЖХ, получают известным методом [4]: свойства **3, 4** соответствуют литературным; 1-изопропил-5-метил-3-нитро-1,2,4-триазол (**6**) т. пл. 42–43 °С, 1-изопропил-3-метил-5-нитро-1,2,4-триазол (**5**) т. кип. 98–100 °С (12 мм рт. ст.), ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК спектры приведены в табл. 2.

Получение нитротриазолов 3, 5, 7–9 (общая методика). К раствору 0.25 моль нитротриазола **1** или **2** в 180 мл конц. H_2SO_4 при перемешивании, поддерживая температуру 20–25 °С, в течение 10 мин прибавляют по каплям 0.28 моль спирта, после чего реакционную массу перемешивают в течение времени, указанного в табл. 1, а затем выливают в 1 кг воды со льдом и экстрагируют хлористым метиленом (3×250 мл), объединенный экстракт промывают 100 мл 3–5% раствора карбоната натрия, водой до нейтральной рН и высушивают над безводным MgSO_4 (табл. 1 и 2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Т. Суханов, А. Г. Суханова, Ю. В. Шейков, *XTC*, 927 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 786 (2007)].
2. Л. И. Багал, М. С. Певзнер, *XTC*, 558 (1970). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **6**, 517 (1970)].
3. М. С. Певзнер, Е. Я. Федорова, И. Н. Шохор, Л. И. Багал, *XTC*, 275 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **7**, 252 (1971)].
4. Г. Т. Суханов, А. Ю. Лукин, *XTC*, 1020 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 861 (2005)].

5. Г. Т. Суханов, Г. В. Сакович, А. Г. Суханова, А. Ю. Лукин, *ХГС*, 1168 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 994 (2005)].
6. Г. Т. Суханов, А. Г. Суханова, Ю. В. Ильясова, *ХГС*, 1378 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1197 (2006)].
7. В. Б. Казанский, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, № 10, 2261 (1990).
8. П. Н. Гапоник, С. В. Войтехович, *ЖОрХ*, **34**, 778 (1998).
9. А. О. Корень, П. Н. Гапоник, *ХГС*, 1574 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 1315 (1990)].
10. А. О. Корень, П. Н. Гапоник, *ХГС*, 1643 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 1366 (1990)].
11. W. Richard Middleton, Hugh Monney, John Parrick, *Synthesis* (BRD), 740 (1984).
12. В. В. Мельников, В. В. Столпакова, М. С. Певзнер, Б. В. Гидаспов, *ХГС*, 707 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 651 (1973)].
13. Л. И. Багал, М. С. Певзнер, А. Н. Фролов, Н. И. Шелудякова, *ХГС*, 259 (1970). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **6**, 240 (1970)].
14. Л. И. Багал, М. С. Певзнер, *ХГС*, 272 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **7**, 249 (1971)].

*Институт проблем химико-энергетических
технологий СО РАН, Бийск 659322
e-mail: admin@ipcet.ru*

*Поступило 28.07.2006
После доработки 24.07.2008*

*Федеральное государственное
унитарное предприятие
Федеральный научно-производственный
центр "Алтай", Бийск 659322, Россия
e-mail: post@frpc.secna.ru*