

**Н. И. Коротких, А. В. Киселев, А. В. Книшевицкий, Г. Ф. Раенко,
Т. М. Пехтерева, О. П. Швайка**

**РЕАКЦИИ РЕЦИКЛИЗАЦИИ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ
И БИС-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ В ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛА.
СИНТЕЗ 5-НЕЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ**

Разработаны эффективные способы получения допрекурсоров стабильных карбенов – 5-незамещенных 3,4-диарил-1,2,4-триазолов и 3,3'- или 4,4'-связанных мостиковых бис-1,2,4-триазолов рециклизацией 5-незамещенных 1,3,4-оксадиазолов или *n*-фениленбис-1,3,4-оксадиазола с анилинами или ароматическими диаминами в присутствии трифторуксусной кислоты или гидрохлоридами анилинов в пиридине.

Ключевые слова: 3,4-диарил-1,2,4-триазолы, допрекурсоры стабильных карбенов, 3,4-оксадиазолы, 3,3'- и 4,4'-связанные мостиковые бис-1,2,4-триазолы, реакции рециклизации.

Один из важнейших методов получения 1,2,4-триазольной системы основывается на реакциях рециклизации 1,3,4-оксадиазолов под действием аминов и гидразинов [1, 2]. Эти превращения использовались для получения как монотриазолов, так и политриазолов [2]. Рециклизация в ряду индивидуальных алифатических производных, в частности 2,5-диметил-1,3,4-оксадиазола, с аминами (протекает при 110 °С) известна довольно давно [3]. Рециклизация ароматических производных, 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолов также дает триазолы, но осуществляется в более жестких условиях (150–200 °С) [4]. Однако последний процесс, по нашим данным, сопровождается образованием значительного количества красителей, что затрудняет выделение индивидуальных веществ. В работах [5, 6] описана рециклизация 2,5-диалкил-1,3,4-оксадиазолов с гидразинами, ведущая к производным 4-амино-1,2,4-триазолов. Она хорошо протекает с незамещенным гидразином даже при комнатной температуре, с моноалкилгидразинами – значительно труднее, при кипячении в избытке реагента, и приводит к низким выходам 4-алкиламино-1,2,4-триазолов.

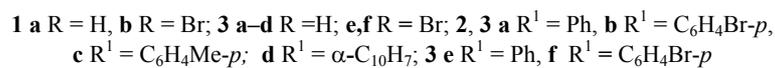
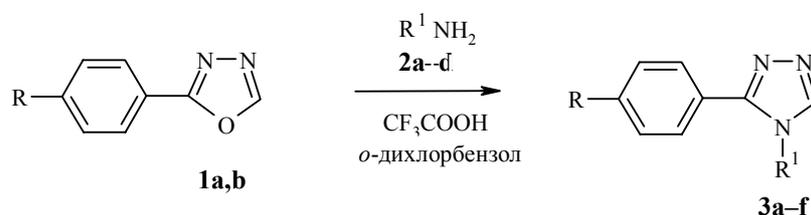
Среди перечисленных вариантов рециклизаций не были изучены реакции 5-незамещенных оксадиазолов, которые могли бы дать 5-незамещенные 1,2,4-триазолы – важные допрекурсоры в синтезе стабильных карбенов ряда 1,2,4-триазола (если в качестве прекурсоров выступают их соли). Реакция не использовалась для синтеза бистриазольных систем, в том числе незамещенных в положении 3 или 5.

В связи с развитием химии стабильных карбенов возрос интерес к синтезу 3-незамещенных триазольной и триазолиевой систем. Так, известен способ получения триазолиевых солей, который состоит

в превращении амидов с хлорокислотой фосфора в соответствующие имидоилхлориды, действию на последние 1-замещенными формгидразидами и циклизации продуктов конденсации в уксусном ангидриде [7]. Но в этом синтезе лишь в трех случаях достигаются хорошие выходы целевых солей (58–84%), в других, особенно в синтезе бисазолиевых систем, получены весьма умеренные или низкие выходы солей (11–41%). В статье не приводятся данные о возможности синтеза нейтральных триазолов и сопряженных бистриазольных систем.

Нашей задачей явилась разработка такого способа рециклизации 1,3,4-оксадиазолов, который был бы пригодным для получения триазольных допрекурсоров стабильных карбенов – 5-незамещенных 1,2,4-триазолов, в частности сопряженных 1,2,4-триазолов, и не приводил бы к образованию красителей.

Для решения этой задачи вначале было изучено влияние кислотных добавок на выход триазолов на примере реакции модельного соединения 2-фенил-1,3,4-оксадиазола (**1a**) с анилином **2a**.



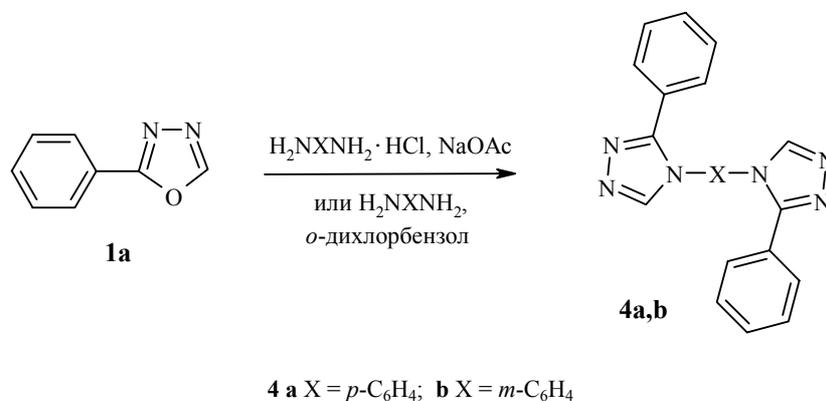
При проведении реакции оксадиазола **1a** с некоторыми солями анилина **2a** (гидрохлоридом, гидробромидом) без растворителя процесс сопровождается возгонкой соли анилина, что не позволяет достичь выхода триазола **3a** выше 30–40%. Применение высококипящих ароматических растворителей, например 1,2,4-триэтилбензола, без кислотных компонентов дает возможность повысить выход триазола **3a** до 50%, но при этом, как и в плаве, получают красители. В этих же условиях с гидрохлоридом анилина также наблюдается возгонка, как и при проведении процесса в более полярном *o*-дихлорбензоле (μ 2.50 D). Отметим, что применение высококипящих апротонных растворителей (DMF, N-метилпирролидона) приводит к образованию значительного количества побочных неидентифицированных соединений.

Чтобы воспрепятствовать возгонке реагента в процессе рециклизации соединения **1a** в ароматических растворителях, вместо гидрогалогенидов анилина мы использовали трифторацетат анилина, который готовили *in situ* из анилина и трифторуксусной кислоты. Нагревание смеси при 190 °C в *o*-дихлорбензоле дает высокий выход (95%) 3,4-дифенил-1,2,4-триазола (**3a**). В этой реакции благоприятное воздействие на выход и чистоту триазола **3a** оказывает как кислотный катализ, так и применение *o*-дихлорбензола, вследствие, вероятно, достаточной полярности растворителя и азеотропного режима удаления воды в ходе процесса.

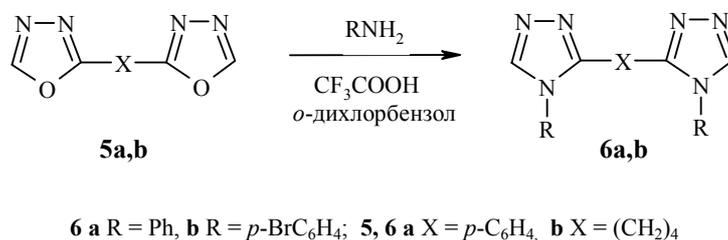
Этот способ был применен для синтеза других производных 3,4-диарил-

1,2,4-триазола **3b–f** и также дал, в основном, хорошие результаты (табл. 1, выходы 52–77%). При этом в большинстве случаев не происходит значительного образования окрашенных примесей. Однако в случае синтеза нафтилтриазола **3d** образование красителей все же наблюдается, вероятно, с участием очень склонной к реакциям сочетания нафтильной группы, что приводит к снижению выхода триазола до 36%.

Интересно было распространить способ на получение 3,3'- и 4,4'-связанных мостиковых бистриазолов – допрекурсоров бискарбенов триазольного ряда. При взаимодействии оксадиазола **1a** с гидрохлоридом *n*-фенилендиамина в присутствии 2 экв. ацетата натрия в *o*-дихлорбензоле с выходом 56% получен 4,4'-*n*-фениленбис-1,2,4-триазол **4a**. Но аналогичная методика с дигидрохлоридом *m*-фенилендиамина дает лишь 24% бистриазола **4b**. Проведение же процесса рециклизации **1a** с основанием *m*-фенилендиамина в присутствии эквивалентного количества трифторуксусной кислоты в дихлорбензоле увеличивает выход бистриазола **4b** до 54%.



Для получения 3,3'-связанных мостиковых бис-1,2,4-триазолов проведена рециклизация *n*-фенилен-бис-1,3,4-оксадиазола **5a** и тетраметилен-бис-1,3,4-оксадиазола **5b**, соответственно, с анилином и *n*-броманилином. Реакция оксадиазола **5a** протекает весьма гладко и дает бистриазол **6a** с высоким выходом (95%). Для реакции алифатического производного **5b**



выход бистриазола **6b** заметно ниже (27%). Причиной снижения могут быть побочные процессы, связанные с кинетической лабильностью алкилзамещенных азолов по сравнению с фенильными аналогами [8].

Несмотря на то, что способ с использованием трифторуксусной кислоты является довольно удобным, это не единственный путь к оптимизации условий рассматриваемой рециклизации. Применение гидрохлоридов аминов и пиридина, который берется в стехиометрическом количестве или избытке к амину, дает возможность также эффективно провести этот процесс. При кипячении смеси оксадиазола **1a** и гидрохлорида анилина **2a** в 3–4-кратном избытке пиридина в течение 30 мин выход триазола **3a** достигает 57%. Проведение реакции в *o*-дихлорбензоле в присутствии стехиометрического количества пиридина позволяет повысить выход триазола **3a** почти до 100%. Этот результат обусловлен, вероятно, эффективным удалением в условиях реакции воды, присутствие которой в реакционной смеси вызывает гидролиз 2-незамещенного оксадиазола.

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 3–6

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С (растворитель для кристаллизации)	R_f	Выход, %
		С	Н	Br	N			
3a	C ₁₄ H ₁₁ N ₃	<u>76.3</u>	<u>5.0</u>	–	<u>12.1</u>	155–157 (2-пропанол)	0.75	95
		76.0	5.0		12.0			
3b	C ₁₄ H ₁₀ BrN ₃	<u>56.2</u>	<u>3.2</u>	<u>26.7</u>	<u>14.2</u>	214–216 (ДМФА)	0.70	60
		56.0	3.4	26.6	14.0			
3c	C ₁₅ H ₁₃ N ₃	<u>76.4</u>	<u>5.8</u>	–	<u>17.9</u>	151 (ДМФА)	0.68	57
		76.6	5.6		17.9			
3d	C ₁₈ H ₁₃ N ₃	<u>79.9</u>	<u>4.6</u>	–	<u>15.8</u>	160–163 (бензол–гексан, 1:1)	0.62	36
		79.7	4.8		15.5			
3e	C ₁₄ H ₁₀ BrN ₃	<u>56.1</u>	<u>3.4</u>	<u>26.8</u>	<u>14.1</u>	160–161 (ДМФА)	0.75	52
		56.0	3.4	26.6	14.0			
3f	C ₁₄ H ₉ Br ₂ N ₃	<u>44.3</u>	<u>2.4</u>	<u>42.0</u>	<u>11.2</u>	225–226 (ДМФА)	0.58	77
		44.4	2.4	42.2	11.1			
4a	C ₂₂ H ₁₆ N ₆	<u>72.8</u>	<u>4.4</u>	–	<u>23.2</u>	332–334 (метанол)	0.41	56
		72.5	4.4		23.1			
4b	C ₂₂ H ₁₆ N ₆	<u>72.4</u>	<u>4.5</u>	–	<u>23.4</u>	221–223 (метанол)	0.56	54
		72.5	4.4		23.1			
5a	C ₁₀ H ₆ N ₄ O ₂	<u>56.0</u>	<u>2.8</u>	–	<u>26.0</u>	240–241 (<i>o</i> -дихлорбензол)	0.85	95
		56.1	2.8		26.2			
6a	C ₂₂ H ₁₆ N ₆	<u>72.6</u>	<u>4.6</u>	–	<u>23.0</u>	> 300 (ДМФА)	0.65	95
		72.5	4.4		23.1			
6b	C ₂₀ H ₁₈ Br ₂ N ₆	<u>47.7</u>	<u>3.5</u>	<u>32.1</u>	<u>16.7</u>	325–326 (ДМФА)	0.65	27
		47.8	3.6	31.8	16.7			

Таким образом, проведение реакции рециклизации оксадиазолов под действием аминов при нагревании (180–190 °С) в высококипящих растворителях, в частности *o*-дихлорбензоле, в условиях катализа трифторуксусной кислотой или аналогичной рециклизации с солями аминов

в присутствии пиридина дает наилучшие выходы 3-незамещенных 1,2,4-триазолов.

В спектрах ЯМР ^1H всех исследованных соединений (табл. 2) обнаруживаются сигналы ароматических протонов CHN в области 8.3–9.0 и протонов бензольных ядер в области 7.1–8.4 м. д. Интересно, что сигналы протонов CHN для бистриазолов **4a,b** и **6a** существенно смещены в слабое поле по отношению к аналогичным монотриазольным сигналам в спектрах соединений **3a–f** (на 0.4–0.6 м. д.), что, вероятно, свидетельствует о наличии сопряжения триазольных и фениленового ядер в указанных бистриазольных молекулах, даже для *m*-замещенного бистриазола **4b** (8.83 против 8.93 м. д. для *n*-аналога **4a**). Почти такое же, как в 4,4'-связанных бистриазолах **4a,b**, но, видимо, более выраженное сопряжение наблюдается в 3,3'-связанном соединении **6a** (8.97 м. д.). Подтверждением данного вывода может быть и то, что влияние несопряженных триазольных ядер на химический сдвиг сигналов протона группы CHN в спектре соединения **6b** незначительно и сигнал наблюдается при 8.17 м. д. Последний даже несколько смещен в сильное поле по отношению к сигналам CHN диарилзамещенных монотриазолов **3a–f** (8.3–8.4 м. д.), вероятно, благодаря электронодонорному действию алкиленовой цепи при отсутствии сопряжения триазольных ядер друг с другом. В спектре бисоксадиазола **5** сигнал протона группы CHN существенно более слабopольный (9.40), чем в бистриазолах **4a,f** и **6a** (8.83–8.97 м. д.), что обусловлено бoльшим акцепторным действием атомов кислорода в молекуле **5a**, чем атомов азота в структурах **4, 6**.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений 3–6

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (<i>J</i> , Гц)
3a	7.28 (5H, м, Ar); 7.47 (5H, м, Ar); 8.34 (1H, с, CHN)
3b	7.16 (2H, д, $^3J=8.6$, Ar); 7.43 (5H, м, Ar); 7.63 (2H, д, $^3J=8.6$, Ar); 8.35 (1H, с, CHN)
3c	2.43 (1H, с, CH ₃ C); 7.11 (2H, д, $^3J=8.6$, Ar); 7.30 (5H, м, Ar); 7.47 (2H, д, $^3J=8.6$, Ar); 8.31 (1H, с, CHN)
3d	7.20 (3H, м, Ar); 7.43 (4H, м, Ar); 7.55 (3H, м, Ar); 8.02 (2H, м, Ar); 8.36 (1H, с, CHN)
3e	7.28 (4H, м, Ar); 7.48 (5H, м, Ar); 8.32 (1H, с, CHN)
3f	7.13 (2H, д, $^3J=8.6$, Ar); 7.31 (2H, д, $^3J=8.6$, Ar); 7.49 (2H, д, $^3J=8.6$, Ar); 7.63 (2H, д, $^3J=8.6$, Ar); 8.31 (1H, с, CHN)
4a	7.41–7.55 (14H, м, Ar); 8.93 (1H, с, CHN)
4b	7.44 (14H, м, Ar); 8.83 (1H, с, CHN)
5a	8.23 (4H, м, CH аром.); 9.40 (2H, с, CHO)
5b	2.44 (4H, м, β -CH ₂), 2.88 (4H, м, α -CH ₂), 8.80 (с, CHO)
6a	7.50 (14H, м, CH аром.); 8.97 (2H, с, CHN)
6b	1.77 (4H, м, CH ₂ C); 2.69 (4H, м, CH ₂ C); 7.18 (4H, д, $J=8.4$, CHN); 7.68 (4H, д, $J=8.4$, CHN); 8.17 (2H, с, CHN)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записывали на спектрометре Varian Gemini 200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС. Чистоту веществ оценивали методом ТСХ на силикагеле Silufol, элюент смесь хлороформ–метанол, 10:1.

3,4-Диарил-1,2,4-триазолы 3a–f (общая методика с применением трифторуксусной

кислоты). А. К смеси 10 ммоль 2-арил-1,3,4-оксадиазола и 10 ммоль ароматического амина прибавляют 10 ммоль трифторуксусной кислоты и 1–2 мл *o*-дихлорбензола, нагревают 10 ч при 190 °С. Образовавшийся раствор промывают 20 мл гексана и смолоподобное или кристаллическое вещество обрабатывают 20% раствором 1.59 г (15 ммоль) карбоната натрия. Осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из соответствующих растворителей (табл. 1).

3,4-Дифенил-1,2,4-триазол (3a) (методика с применением гидрохлорида анилина и пиридина). Б. Смесь 1.46 г (10 ммоль) соединения **1**, 1.29 г (10 ммоль) гидрохлорида анилина и 4 мл пиридина кипятят 6 ч. Избыток пиридина отгоняют, а остаток растирают с 10 мл 20% раствора карбоната натрия. Осадок отфильтровывают, сушат. Выход сырого триазола **3a** 2.2 г (100%). Депрессия температуры плавления с образцом соединения **3a**, полученным по методу А, отсутствует.

1,4-Бис(3-фенил-1,2,4-триазол-4-ил)бензол (4a). Смесь 2.92 г (20 ммоль) оксадиазола **1a**, 1.81 г (10 ммоль) дигидрохлорида *n*-фенилендиамина, 1.64 г (20 ммоль) ацетата натрия и 1.5 мл *o*-дихлорбензола кипятят 3 ч 30 мин. Реакционную смесь охлаждают, осадок растирают с 20 мл гексана, отфильтровывают, промывают гексаном. К остатку прибавляют раствор 0.8 г (20 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл метанола, растирают, осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции промывных вод, сушат. Выход 2.03 г (56%).

1,3-Бис(3-фенил-1,2,4-триазол-4-ил)бензол (4b). Смесь 3.47 г (23.8 ммоль) оксадиазола **1a**, 1.28 г (11.9 ммоль) *m*-фенилендиамина, 1.82 г (23.8 ммоль) трифторуксусной кислоты и 2.5 мл *o*-дихлорбензола кипятят 4 ч 30 мин. Реакционную смесь охлаждают, осадок растирают с 40 мл петroleйного эфира, отфильтровывают, промывают петroleйным эфиром, сушат, растирают с 15 мл охлажденного до –10 °С метанола, отфильтровывают, промывают метанолом, сушат. Выход 2.32 г (54 %).

Соединения 5a,b получают согласно общему подходу, описанному в монографии [9], исходя из соответствующих дигидразидов дикарбоновых кислот и избытка ортомуравьиного эфира, соединение **5a** – в индивидуальном виде, а **5b** – в виде технического продукта с содержанием основного продукта 60–70 % (согласно данным спектра ЯМР ¹H, табл. 2) и используют для получения бистриазола **6b** без дополнительной очистки.

1,4-Бис(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)бензол (6a). Смесь 5 г (23.4 ммоль) соединения **5a**, 4.25 мл (46.7 ммоль) анилина, 3.47 мл (93.5 ммоль) трифторуксусной кислоты и 5 мл *o*-дихлорбензола нагревают 14 ч при 190 °С. Реакционную смесь промывают 20 мл петroleйного эфира, декантируют растворитель, кристаллический остаток растирают с водным раствором 5.3 г (50 ммоль) карбоната натрия. Полученный кристаллический порошок **6a** промывают водой до нейтральной реакции среды, отфильтровывают, промывают петroleйным эфиром и сушат. Выход 8.1 г (95%).

1,4-Бис(4-бромфенил-1,2,4-триазол-3-ил)бутан (6b) получают аналогично бистриазолу **6a**, исходя из 2.86 г 70% технического продукта (10.3 ммоль) соединения **5b**, синтезированного согласно общему методу получения оксадиазолов [9], 3.55 г (20.6 ммоль) 4-броманилина, 1.58 мл (20.6 ммоль) трифторуксусной кислоты и 3 мл *o*-дихлорбензола. Смесь нагревают 10 ч, затем растирают с 2 × 10 мл петroleйного эфира, декантируют эфир, прибавляют 10 мл толуола и 10 мл 20% водного раствора карбоната натрия, перемешивают 15 мин. Осадок отфильтровывают и промывают петroleйным эфиром. Выход соединения **6b** 1.4 г (27%).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки и Государственного фонда фундаментальных исследований Украины (грант № 03.07/00215).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. П. Греков, *Органическая химия гидразина*, Техника, Киев, 1966, 236 с.
2. А. П. Греков, *Полимеры на основе гидразина*, Наукова думка, Киев, 1976, с. 111, 132.
3. R. Meyer, Ger. Pat. 574944 (1933); *Chem. Abstr.*, **27**, 4541 (1933).
4. М. Я. Левин, М. С. Скоробогатова, *ХГС*, 339 (1967).
5. О. П. Швайка, Н. И. Коротких, Г. Ф. Терещенко, Н. А. Ковач, *ХГС*, 853 (1976).
6. Ф. С. Бабичев, В. О. Ковтуненко, С. Я. Шапиро, *Укр. хим. журн.*, **41**, 1052 (1975).
7. J. H. Teles, K. Breuer, D. Enders, H. Gielen, *Synth. comm.*, **29**, 1 (1999).
8. О. П. Швайка, Т. Р. Мнацаканова, *ЖОХ*, **34**, 2061 (1963).
9. В. В. Межеричкий, Е. П. Олехнович, С. М. Лукьянов, Г. Н. Дорофеенко, *Орто-эфиры в органическом синтезе*, РГУ, Ростов-на-Дону, 1973.

*Институт физико-органической химии
и углехимии им. Л. М. Литвиненко
НАН Украины, Донецк 83114
e-mail: korotkikh@infou.donetsk.ua
e-mail: nkorotkikh@ua.fm*

*Поступило в редакцию 26.08.2003
После доработки 15.10.2003*