

А. Л. Седов, М. П. Немерюк, О. С. Анисимова,  
Н. П. Соловьева, Т. С. Сафонова

### О СТРОЕНИИ ПРОДУКТОВ ЦИАНЭТИЛИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

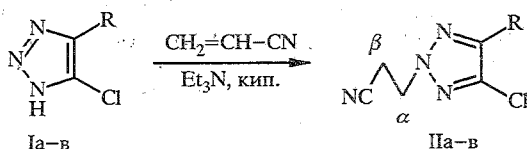
Изучена реакция цианэтилирования производных 5-хлор-1,2,3-триазолкарбонновых кислот и с помощью масс-спектрометрии и ЯМР  $^1\text{H}$ -спекроскопии, показано, что единственными продуктами этой реакции являются 2-N-цианэтильные замещенные.

Известно, что производные 1,2,3-триазола способны вступать в реакцию присоединения с такими непредельными соединениями, как акрилонитрил, акриловая кислота и ее эфиры, ацетилен и его производные, а также с бензальацетоном и бензальацетофеноном [1]. При этом, как правило, в зависимости от характера исходных реагентов и условий проведения реакции образуются изомерные N(1), N(2), N(3) производные триазола [1—3]. Неоднозначно протекают также реакции алкилирования или арилирования соединений ряда 1,2,3-триазола [2—4]. Исходя из этих фактов не представлялся очевидным результат реакции цианэтилирования производных 5-хлор-1,2,3-триазолкарбонновой кислоты, для которых ранее нами был разработан удобный в препаративном отношении метод синтеза [5].

Установление строения продуктов N-замещения 1,2,3-триазолов представляет собой, как правило, сложную задачу, и ее решение требует привлечения различных, в том числе и самых современных, физико-химических методов. Так, например, при изучении реакции гликозилирования производных 1,2,3-триазола Ia, б лишь с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения продуктам реакции было приписано строение N(2)-, а не N(1)-замещенных, как было ошибочно установлено ранее [6, 7].

Получение N-цианэтильных производных 1,2,3-триазолов IIa—в может представлять практический интерес, так как известно, что 1-алкил(арил)-5-хлор-1,2,3-триазолы, в отличие от N—H, N(2) и N(3) производных, способны вступать в реакции нуклеофильного замещения атома хлора [6, 8, 9]. С другой стороны, для N—H производных в ряде случаев неосуществима трансформация заместителя в положении 4 триазольного кольца [6, 8—11]. Таким образом, введение цианэтильной группы в триазольное кольцо позволяет надеяться на получение широкого спектра 4,5-замещенных данной гетероциклической системы путем трансформации уже имеющих в этих положениях заместителей.

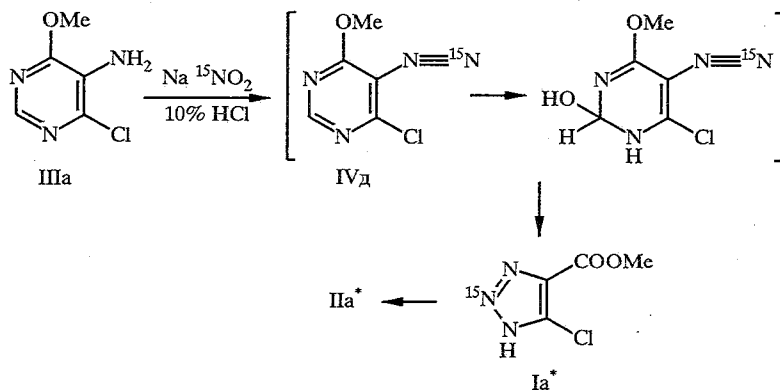
При изучении реакции цианэтилирования производных 5-хлор-1,2,3-триазолкарбонновой кислоты (Ia—в) нами было обнаружено, что наилучшие выходы цианэтильных производных IIa—в наблюдаются при нагревании соединений Ia—в в избытке акрилонитрила без органического растворителя в присутствии триэтиламина.



I, II a R = COOMe, б R = CN, в R = CONH<sub>2</sub>

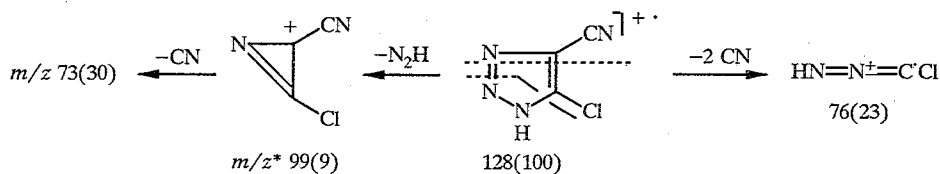
По данным ТСХ и ПМР спектроскопии установлено, что в результате реакции цианэтилирования образуются индивидуальные вещества, а не смесь изомеров, как можно было ожидать исходя из упомянутых выше литературных данных. Хроматограммы соединений IIa—v, полученные с использованием хроматографических систем с различной полярностью, содержат только одно пятно, а ПМР спектры — один набор сигналов.

С целью более надежного установления строения N-цианоэтильных производных IIa—v были синтезированы модельные соединения Ia\* и IIa\*, содержащие метку ( $^{15}\text{N}$ ) в гетероциклическом ядре. При этом, в силу терминального положения меченого атома N в промежуточно образующемся диазопиримидине IV, продукт его рециклизации Ia должен был содержать метку в положении 2 триазольного кольца.



Строение синтезированных цианэтильных производных IIa—v установлено совокупностью методов масс-спектрометрии и ПМР спектроскопии.

При интерпретации масс-спектров соединений IIa—v были использованы данные по масс-спектрометрической фрагментации исходных триазолов Ia—v, а также модельных соединений Ia\* и IIa\*, содержащих в положении 2 цикла изотоп  $^{15}\text{N}$ . В спектрах Ia и Ib наиболее интенсивные пики принадлежат ионам, образование которых связано со ступенчатым отрывом заместителей в положении 4 триазольного цикла (табл. 1). В спектре Ib максимальный пик принадлежит молекулярному иону. Важной общей чертой спектров этих соединений является наличие пиков хлорсодержащих ионов, появление которых обусловлено разрывом связей в триазольном цикле, как это представлено ниже на примере соединения Ib.



В спектрах соединений Ia и Ib вместо иона с  $m/z \ 73$  наблюдается ион 74, образующийся из иона  $[\text{M}-(\text{X}-\text{H})]^+$ . В спектре соединения Ia\* не происходит увеличения на единицу массового числа иона 74, что свидетельствует о том, что в него не входит атом азота N(2). Таким образом, данный ион образуется в результате отрыва N(2) из триазольного цикла, причем одним из элиминируемых атомов азота является N(2). Исходя из структуры триазольного кольца такое элиминирование возможно двумя способами: при

\* Здесь и ниже для хлорсодержащих фрагментов указаны массовые числа ионов, содержащих изотоп  $^{35}\text{Cl}$ .

Масс-спектры соединений Ia—в и Па—в

Соединение	Значение $m/z$ (интенсивность пиков ионов в % от максимального)*
Ia	163(7), 161(23), 133(18), 132(35), 131(59), 130(100), 105(4), 103(6), 102(3), 90(5), 78(2), 76(9), 74(12), 73(3), 63(3), 62(3), 59(6)
Ia*	164(8), 162(23), 134(12), 133(29), 132(41), 131(100), 105(7), 104(7), 102(3), 92(3), 90(11), 79(2), 77(5), 76(11), 75(5), 74(39), 63(6), 62(7), 59(25)
Iб	130(31), 128(100), 101(4), 100(3), 99(9), 78(8), 76(23), 75(8), 73(26), 67(8), 64(8), 62(3)
Iв	148(26), 146(80), 132(29), 130(100), 111(6), 91(3), 90(5), 77(10), 76(19), 75(35), 74(29), 63(16)
Па	216(10), 215(4), 214(28), 186(6), 185(32), 184(19), 183(91), 176(33), 174(100), 156(6), 130(5), 116(5), 89(4), 74(5), 62(3), 59(10)
Па*	217(8), 215(27), 187(5), 186(30), 185(17), 184(100), 177(34), 175(92), 157(5), 131(8), 117(5), 92(3), 90(10), 76(4), 74(12), 62(8), 59(25)
Пб	183(6), 181(20), 143(31), 141(100), 89(5), 88(4), 86(11), 73(3), 64(3), 62(6), 54(5)
Пв	201(16), 199(53), 185(21), 183(62), 161(33), 159(100), 130(6), 118(3), 116(11), 102(3), 89(7), 76(3), 74(5), 62(3), 54(4)

\* Приведены массовые числа ионов,  $I_{отн}$  которых  $> 2$ .

разрыве связей 2—3 и 5—1 или 1—2 и 3—4 соответственно. Эта неопределенность затрудняет использование данного типа фрагментации при определении места цианэтилирования в соединениях Па—в.

В отличие от иона 74, ион 76 содержит атом азота N(2). Об этом свидетельствует появление в спектре Ia\* пика хлорсодержащего иона 77\*\*. Из соотношения интенсивностей изотопных пиков следует, что в состав рассматриваемого иона входит атом Cl, а массовое число данного иона не зависит от заместителя R в положении 4 цикла. Это позволяет утверждать, что ион 76 образуется при разрыве связей 2—3 и 4—5 и наряду с атомом N(2) в его состав входит атом N(1).

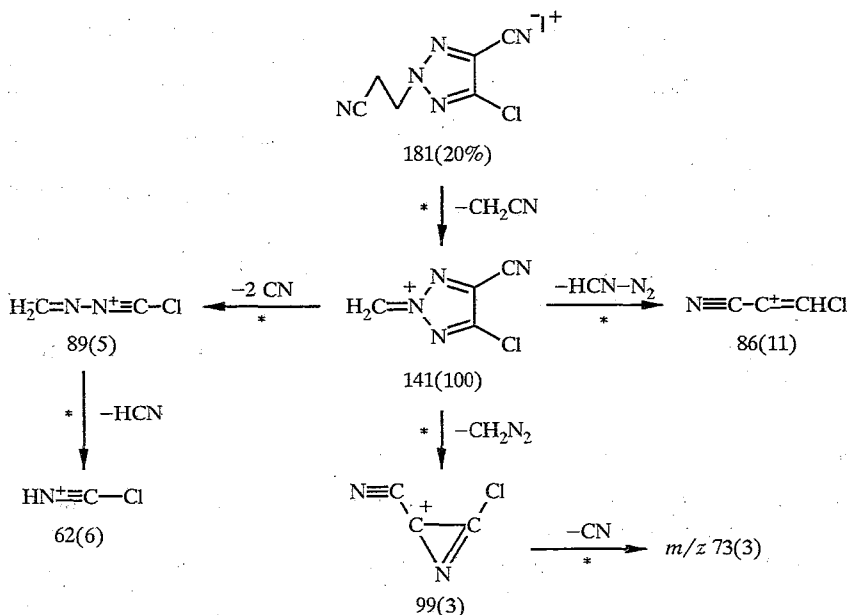
В спектрах цианэтильных производных Па—в наблюдается специфический распад, связанный с элиминированием  $\text{CH}_2\text{CN}$  группы из молекулярного иона. Образующемуся при этом фрагменту принадлежит максимальный по интенсивности пик. Несмотря на то, что дальнейший распад иона  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CN}]^+$  для каждого из рассматриваемых соединений в значительной степени обусловлен характером заместителя R в положении 4 кольца, в спектрах Па—в сохраняются указанные выше общие направления разрыва связей 1,2,3-триазольного кольца, которые позволяют сделать вывод о месте присоединения цианэтильного заместителя.

Последовательность распада соединений Па—в установлена методами прямого анализа дочерних ионов (DADI) и метастабильной дефокусировки в первом бесполовом пространстве, а также при сопоставлении спектров соединений Па и его меченого аналога Па\*. При этом установлено, что во всех спектрах наблюдается пик хлорсодержащего фрагмента  $m/z$  89  $[\text{CH}_2=\text{N}-\text{N}=\text{C}-\text{Cl}]^+$ , который образуется непосредственно при распаде иона  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CN}]^+$ . (В случае соединений Па и Пв кроме рассмотренного пути ион 89 образуется также при элиминировании HCN из иона  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CN}-\text{X}-\text{H}]^+$ ). Атом азота N(2) входит в состав иона 89, поскольку в спектре Па\* вместо иона 89 появляется ион 90 (см. табл. 1). Следовательно, образование иона 89 обусловлено разрывом связей 2—3 и 4—5 триазольного кольца, что аналогично образованию иона 76 в спектрах исходных

\*\* Наблюдающийся в спектре Ia\* ион 76 является изотопным к иону 74 и содержит изотоп  $^{37}\text{Cl}$ .

соединений Ia—в. Подобная фрагментация однозначно исключает наличие цианэтильного заместителя у атома азота N(3).

Дальнейший распад иона 89, согласно спектрам DADI, протекает с элиминированием HCN (HC<sup>15</sup>N в случае Ia\*), исходя из чего нахождение цианэтильного заместителя у атома N(1) можно считать маловероятным. Таким образом, очевидно, что цианэтилирование прошло по положению 2 триазольного цикла. Ниже представлена схема основных путей фрагментации соединений Ia—в, рассмотренная на примере Пб:



Строение цианэтильных производных 1,2,3-триазола Ia—в подтверждено данными ПМР спектроскопии.

В спектрах ПМР соединений Ia и Ia\*, снятых в CDCl<sub>3</sub>, NH-протон представлен сильно уширенным сигналом при 13,10 м. д. Уширение сигнала может быть обусловлено как внутримолекулярными (типа NH<sub>(1)</sub> = NH<sub>(2)</sub> = N<sub>(3)</sub>), так и межмолекулярными обменными процессами.

Для цианэтильных производных Ia—в в спектрах ПМР характерно наличие двух триплетов в области 4,68...4,75 и 3,08...3,11 м. д., относящихся соответственно к α- и β-протонам цианэтильного фрагмента (<sup>3</sup>J<sub>α-CH<sub>2</sub></sub>, β-CH<sub>2</sub> ~ 6,7...7,0 Гц).

Подтверждение сделанного на основании данных масс-спектрометрии вывода о положении цианэтильного фрагмента в соединениях Ia—в у N(2) триазольного цикла было получено при рассмотрении спектра ПМР меченого соединения Ia\*, для которого оба триплета, отвечающие протонам цианэтильного фрагмента, дополнительно расщеплены за счет спин-спино-

Т а б л и ц а 2

Спектры ПМР соединений Ia, Pa—в в CDCl<sub>3</sub>

Соединение	Химический сдвиг, δ (м. д.), J (Гц)
Ia	4,06 (COOMe, с, 3H), 13,10 (NH, уш. с, 1H)
Pa	3,98 (COOMe, с, 3H), 3,10 (β-CH <sub>2</sub> , т, 2H), 4,73 (α-CH <sub>2</sub> , т, 2H, <sup>3</sup> J <sub>α-CH<sub>2</sub></sub> , β-CH <sub>2</sub> = 7,0)
Pб	3,11 (β-CH <sub>2</sub> , т, 2H, <sup>3</sup> J <sub>α-CH<sub>2</sub></sub> , β-CH <sub>2</sub> = 6,7), 4,75 (α-CH <sub>2</sub> , т, 2H)
Pв	3,08 (β-CH <sub>2</sub> , т, 2H, <sup>3</sup> J <sub>α-CH<sub>2</sub></sub> , β-CH <sub>2</sub> = 6,8), 4,68 (α-CH <sub>2</sub> , т, 2H), 5,60, 6,72 (NH <sub>2</sub> , уш. с, по 1H каждый)

вого взаимодействия с гетероатомом  $^{15}\text{N}_{(2)}$  с  $^2J_{15\text{NH}} = 2,1$  Гц для  $\alpha\text{-CH}_2$  протонов (4,73 м. д.) и  $^3J_{15\text{NH}} = 3,0$  Гц для  $\beta\text{-CH}_2$  протонов (3,10 м. д.). Наблюдаемые значения гетероконстант  $^2J_{15\text{NH}}$  и  $^3J_{15\text{NH}}$  являются типичными для алифатических соединений [12]. В случае иного расположения цианэтильного фрагмента в соединениях Па—в (а именно у атомов  $\text{N}_{(1)}$  или  $\text{N}_{(2)}$ ) спин-спиновое взаимодействие между  $^{15}\text{N}_{(2)}$  и  $\beta\text{-CH}_2$  протонами должно было быть крайне незначительным ( $^4J_{15\text{NH}-\beta\text{-CH}_2} \sim 0$ ) [12].

Таким образом, изучена реакция цианэтилирования производных 5-хлор-1,2,3-триазолкарбоновых кислот и с помощью масс-спектрометрии и ПМР спектроскопии показано, что единственными продуктами этой реакции являются 2-N-цианоэтильные замещенные.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (ЧССР), элюент хлороформ—метанол, 10 : 1. Масс-спектры получены на масс-спектрометре MAT-112 Varian при непосредственном введении образца в источник ионов. Энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Температура ионизационной камеры 180 °С. Спектры ПМР записаны на спектрометре XL-200 Varian, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры сняты на спектрофотометре Perkin-Elmer в суспензии в вазелиновом масле.

Данные элементного анализа соединений Ив, Па—в на С, Н, N соответствуют вычисленным.

Исходные соединения Ia,б синтезированы по методике [5].

**4-Карбамоил-5-хлор-1,2,3-триазол (Ив,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{ClN}_4\text{O}$ ).** К раствору 0,5 г (3,89 ммоль) 4-циано-5-хлор-1,2,3-триазола (Iб) в водной щелочи, полученной растворением 0,42 г (7,5 ммоль) КОН в 30 мл воды, добавляют 7 мл 30% перекиси водорода. Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на 48 ч, периодически встряхивая, подкисляют конц. HCl до pH 1. Образующийся осадок отфильтровывают и промывают ледяной водой. После упаривания реакционной массы и обработки твердого остатка кипящим ацетоном получают дополнительное количество продукта. Всего получают 0,54 г (95%) Ив в виде белого кристаллического вещества.  $T_{\text{пл}}$  (разл.) 198...202 °С (из ацетона с гексаном, 3 : 1). Лит. 198...200 °С [13].  $M^+$  146. M 146. ИК спектр: 3480, 3280, 3220, 3120 ( $\text{NH}_2, \text{NH}$ ); 1694 (амид); 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-(2-Цианоэтил)-4-метоксикарбонил-5-хлор-1,2,3-триазол (Па,  $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_2$ ).** Смесь 1 г (6 ммоль) 4-метоксикарбонил-5-хлор-1,2,3-триазола (Iа), 10 мл акрилонитрила и 3 капля триэтиламина кипятят на водяной бане 40 мин, реакционную массу упаривают, обрабатывают маслообразный остаток кипящим гексаном и получают 1,4 г (97,8%) белого кристаллического продукта Па.  $T_{\text{пл}}$  84...86 °С (из метанола).  $M^+$  214. M 214. ИК спектр: 2250 (CN), 1730 ( $\text{COOMe}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-(2-Цианоэтил)-4-циано-5-хлор-1,2,3-триазол (Иб,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClN}_5$ ).** Смесь 1 г (6,8 ммоль) 4-циано-5-хлор-1,2,3-триазола (Iб), 10 мл акрилонитрила и 3 капля триэтиламина нагревают на кипящей водяной бане 3 ч, контролируя уменьшение содержания Ив методом ТСХ. Затем реакционную массу упаривают, маслообразный остаток растворяют в 20 мл этилацетата и промывают 10% раствором  $\text{NaHCO}_3$ . После сушки этилацетатного раствора  $\text{MgSO}_4$  его упаривают и получают 1,3 г (92%) соединения Иб в виде желтоватого, сильно преломляющего свет масла, которое очищают колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (диаметр колонки 30 мм, 80 г силикагеля (фракция 40...100  $\mu\text{k}$ ), элюент хлороформ—метанол, 10 : 1.  $n_D^{20}$  1,5128.  $M^+$  181. M 181. ИК спектр: 2272 (CN)  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-(2-Цианоэтил)-4-карбамоил-5-хлор-1,2,3-триазол (Ив,  $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClN}_5\text{O}$ ).** Смесь 0,9 г (7 ммоль) 4-карбамоил-5-хлор-1,2,3-триазола (Iв), 15 мл акрилонитрила и 3 капля триэтиламина нагревают на кипящей водяной бане 2,5 ч. После охлаждения реакционной массы до +5 °С выпадает осадок. Получают 1,0 г (81,6%) белого кристаллического соединения Ив.  $T_{\text{пл}}$  159...160 °С (из метанола).  $M^+$  199. M 199. ИК спектр: 3450, 3340, 3284, 3160 ( $\text{NH}_2$ ), 2248 (CN), 1675, 1612 ( $\text{CONH}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wiley R. H., Smith N. R., Johnson D. M., Moffat J. // J. Amer. Chem. Soc. — 1954. — Vol. 76. — P. 4933.
2. Gold H. // Ann. — 1965. — Bd 688. — S. 205.
3. Tanaka Y., Miller S. I. // Tetrahedron. — 1973. — Vol. 29. — P. 3285.

4. Auricchio S., Vidari G., Vita-Finzi P. // *Gazz. Chim. Ital.* — 1975. — Vol. 105. — P. 583.
5. Немерюк М. П., Седов А. Л., Крепелка И., Сафонова Т. С. // *ХГС.* — 1983. — № 10. — С. 1398.
6. Шингарова И. Д., Ярцева И. В., Немерюк М. П., Седов А. Л., Сафонова Т. С., Осипов Г. А., Володин Ю. Ю., Преображенская М. Н. // *ХГС.* — 1984. — № 11. — С. 1556.
7. Шингарова И. Д., Лебедев А. Т., Преображенская М. Н. // *ХГС.* — 1987. — № 7. — С. 937.
8. Шингарова И. Д., Ярцева И. В., Преображенская М. Н. // *ХГС.* — 1987. — № 2. — С. 231.
9. Smith P. A. S., Wirth J. G. // *J. Org. Chem.* — 1968. — Vol. 33. — P. 1145.
10. Buckle D. R., Rockell C. J. M., Smith H., Spicer B. A. // *J. Med. Chem.* — 1984. — Vol. 27. — P. 223.
11. Swartz D. L., Karash A. R., Berry L. A., Jalger D. L. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1983. — Vol. 20. — P. 1561.
12. Levy G. C., Lichter R. L. // *Nitrogen-15 nuclear magnetic resonance Spectroscopy.* — N. Y. : Wiley-Intersci. — 1979. — P. 10.
13. Немерюк М. П., Седов А. Л., Рябоконт Н. А., Ершова Ю. А., Соколова А. С., Лосев А. Г., Чернов В. А., Сафонова Т. С. // *Хим.-фарм. журн.* — 1990. — № 6. — С. 23.

Центр по химии лекарственных средств  
ВНИХФИ, Москва 119021

Поступило в редакцию 14.10.94