

Нуклеофильное замещение нитрогруппы в 1-замещенных 3-нитро-1*H*-1,2,4-триазолах в спиртовом растворе гидроксида калия

Ани Г. Асратян^{1*}, Астхик А. Сукоян¹, Алексан Г. Шахатуни²,
Геворг Г. Данагулян^{1,3}, Оганес С. Аттарян^{1,3}

¹ Институт органической химии

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

² Центр исследования строения молекул

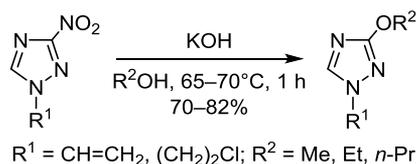
Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Армения; e-mail: shahatuni@yahoo.com

³ Российско-Армянский университет,

ул. Овсепя Эмина, 123, Ереван 0051, Армения; e-mail: hovelenatt@mail.ru

Поступило 5.03.2020

Принято после доработки 14.05.2020



Реакция дегидрохлорирования 3-нитро-1-(2-хлорэтил)-1*H*-1,2,4-триазола в этанольном растворе гидроксида калия сопровождается нуклеофильным замещением нитрогруппы этоксигруппой. Тот же нуклеофильный обмен в 1-замещенных 3-нитро-1*H*-1,2,4-триазолах протекает и в метанольных, и *n*-пропанольных растворах гидроксида калия.

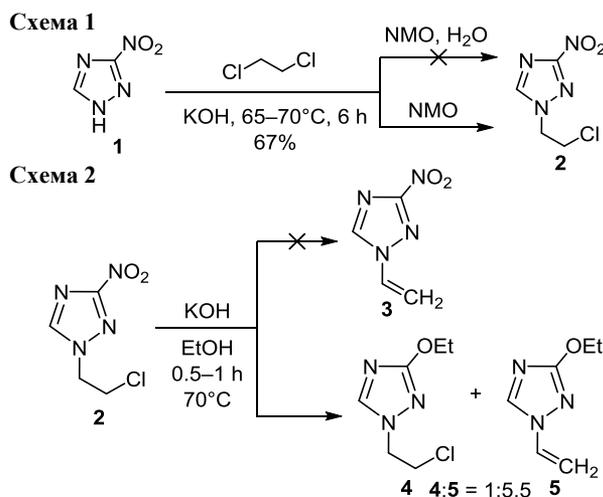
Ключевые слова: 1,2,4-триазол, дегидрохлорирование, нитрогруппа, нуклеофильное замещение, спиртовые растворы.

1-(2-Галогенэтил)-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазолы – продукты алкилирования 3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола, являются промежуточными соединениями в синтезе 1-винил-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола, считающегося важным реагентом для создания высокоэффективных компонентов взрывчатых веществ и порохов.^{1,2}

В нашем недавнем сообщении³ для алкилирования 3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола 1,2-дихлорэтаном была предложена новая среда – 50% водный раствор *N*-метилморфолин-*N*-оксида (NMO) в присутствии щелочи (NaOH).

Настоящее сообщение посвящено изучению алкилирования 3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола (**1**) 1,2-дихлорэтаном в аналогичной системе (щелочь – KOH). Однако было обнаружено, что в выбранных условиях алкилирование триазола **1** 1,2-дихлорэтаном не протекает. Мы модифицировали условия и изучили процесс алкилирования в безводном растворе NMO, что привело к образованию 3-нитро-1-(2-хлорэтил)-1*H*-1,2,4-триазола (**2**) с выходом 67% (схема 1).

Далее с целью получения 1-винил-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола (**3**) было проведено дегидрохлорирование соединения **2** в этанольном растворе KOH (схема 2).

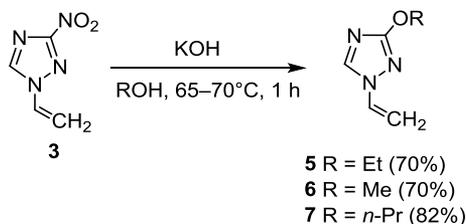


Однако, согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , было установлено, что вместо ожидаемого 1-винил-3-нитро-1,2,4-триазола (**3**) выделена смесь двух продуктов, а именно триазолов **4** и **5**. Фактически процесс дегидрохлорирования триазола **2** едким калием в EtOH сопровождается нуклеофильным замещением нитрогруппы этоксигруппой. Соотношение соединений **4** и **5**, согласно спектральным данным, составляет 1:5.5. Это свидетельствует о том, что реакция нуклеофильного замещения преобладает над конкурентной и параллельно протекающей реакцией дегидрохлорирования. Оптимизация условий дегидрохлорирования триазола **2** в EtOH показала, что в присутствии избытка KOH и при увеличении времени процесса (от 0.5 до 1 ч) реакция протекает исключительно с образованием 1-винил-3-этокси-1*H*-1,2,4-триазола (**5**).

Положение присоединения винильной группы к 1,2,4-триазольному циклу было определено с помощью двумерной спектроскопии ЯМР. Так, в случае присоединения винильной группы к атому азота N-4 другие атомы азота не имели бы с протонами этой группы кросс-пиков в двумерном спектре ^1H - ^{15}N HMBC. Наличие кросс-пиков протонов винильной группы с еще одним атомом азота свидетельствует о том, что она присоединена к одному из атомов азота N-1 или N-2. Со всеми протонами винильной группы кросс-пики может иметь только атом азота, к которому эта группа присоединена. Наличие кросс-пика этого атома азота еще и с протоном Н-5 триазольного цикла однозначно свидетельствует о присоединении винильной группы к атому азота N-1 триазольного цикла. Это подтверждается также наличием кросс-пика между протоном Н-5 цикла и протоном винильной группы в спектре NOESY.

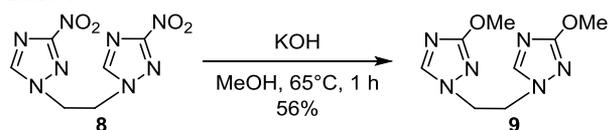
Далее на примере 1-винил-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола (**3**) было показано, что реакция нуклеофильного замещения нитрогруппы успешно протекает как в этанольном, так и в метанольном, и *n*-пропанольном растворах KOH, приводя к образованию соответствующих алкокситриазолов **5–7** (схема 3).

Схема 3



Следует отметить, что в выбранных условиях (MeOH, KOH) нуклеофильное замещение нитрогруппы на метоксигруппу легко протекает также для триазола **8** (схема 4).

Схема 4



Нуклеофильное замещение в ароматических системах достаточно исследовано в последние десятилетия, прежде всего в ряду гетероароматических соединений.^{4–11} Это в первую очередь относится к реакциям замещения атома водорода, которые стали действенным инструментом модификации азотистых гетероциклов.¹² Однако полученные результаты позволяют считать, что нами найдена неординарная по условиям проведения и легкости осуществления реакция, относящаяся к нуклеофильному замещению в ароматическом цикле.

Таким образом, из 1-замещенных 3-нитро-1*H*-1,2,4-триазолов нуклеофильным замещением нитрогруппы на метокси-, этокси- и *n*-пропоксигруппы были получены новые гетероциклические соединения. Экспериментально найдено, что замещение нитрогруппы легко протекает при избытке KOH в спиртовом растворе.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Termo Nicoletion Nexus в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и NOESY записаны на спектрометрах Varian Mercury 300 VX (300 и 75 МГц соответственно, соединения **2**, **4**, **5**) и Bruker Avance NEO 400 (400 и 125 МГц соответственно, соединения **6**, **7**, **9**) в растворе $\text{DMSO}-d_6$ - CCl_4 , 1:3, при температуре 298 К. Элементный анализ выполнен на приборе EuroVector EA 3000.

В исследованиях использован НМО производства фирмы "АРИАК" (Армения). Использован 3-нитро-1*H*-1,2,4-триазол (**1**) фирмы Sigma-Aldrich. Триазолы **3**, **8** получены по литературной методике.³

3-Нитро-1-(2-хлорэтил)-1*H*-1,2,4-триазол (2). Смесь 5.7 г (0.05 моль) соединения **1**, 3.6 г (0.06 моль) KOH, 25 г НМО перемешивают в течение 1 ч при температуре 70 °С. Затем реакционную смесь охлаждают и добавляют 40 г (0.4 моль) 1,2-дихлорэтана. Перемешивание продолжают в течение 5 ч при температуре 70 °С. Реакционную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . После удаления растворителя остаток кристаллизуется. Выход 5.8 г (67%), прозрачные кристаллы, т. пл. 71–73 °С (CCl_4). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1540 (цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.03 (2H, т, $J = 5.7$, CH_2); 4.71 (2H, т, $J = 5.7$, CH_2); 8.81 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 41.6; 51.7; 146.9; 162.2. Найдено, %: С 27.35; Н 2.61; N 31.89. $\text{C}_4\text{H}_5\text{ClN}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 27.21; Н 2.85; N 31.73.

1-(2-Хлорэтил)-3-этокси-1*H*-1,2,4-триазол (4) и 1-винил-3-этокси-1*H*-1,2,4-триазол (5). К смеси 8.8 г (0.05 моль) соединения **2**, 3.6 г (0.06 моль) KOH добавляют 50 мл EtOH и нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 0.5–1 ч. Образовавшийся KCl фильтруют, EtOH удаляют при пониженном давлении, после чего добавляют 5 мл H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . После удаления CH_2Cl_2 остаток перегоняют при пониженном давлении и получают 4.8 г смеси триазолов **4** и **5** в соотношении 1:5.5, прозрачная жидкость, т. кип. 88–95 °С (1 мм рт. ст.), т. пл. 49–54 °С (Me_2CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): триазол **4**: 1.25 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 4.46 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 8.14 (1H, с, Н-5); триазол **5**: 1.40 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 4.29 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 4.82 (1H, д, $J = 8.8$, $=\text{CH}_2$); 5.54 (1H, д, $J = 15.4$,

=CH₂); 7.08(1H, д, д, $J = 15.5, J = 8.8, =\text{CH}$); 8.23 (1H, с, Н-5).

1-Винил-3-этокси-1H-1,2,4-триазол (5) получают аналогично предыдущему примеру из 7.0 г (0.05 моль) 1-винил-3-нитро-1H-1,2,4-триазола (3), 7.2 г (0.12 моль) КОН, время реакции 1 ч. Выход 5.0 г (70%), светло-желтая жидкость, т. кип. 85–86 °С (1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.5025. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1553 (цикл), 1652.7 (C=C), 1010–1211 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.40 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃); 4.29 (2H, к, $J = 7.1$, CH₂); 4.82 (1H, д, $J = 8.8, =\text{CH}_2$); 5.54 (1H, д, $J = 15.4, =\text{CH}_2$); 7.08 (1H, д, д, $J = 15.4, J = 8.8, =\text{CH}$); 8.23 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.1; 64.4; 100.3; 129.2; 142.6; 167.9. Найдено, %: С 51.63; Н 6.58; N 30.36. C₆H₉N₃O. Вычислено, %: С 51.79; Н 6.52; N 30.20.

1-Винил-3-метокси-1H-1,2,4-триазол (6). К смеси 7.0 г (0.05 моль) 1-винил-3-нитро-1H-1,2,4-триазола (3), 7.2 г (0.12 моль) КОН добавляют 25 мл MeOH и нагревают при температуре 60 °С в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. Образовавшийся KCl фильтруют, MeOH удаляют при пониженном давлении, после чего добавляют 5 мл H₂O и экстрагируют CH₂Cl₂. После удаления CH₂Cl₂ остаток перегоняют при пониженном давлении. Выход 4.9 г (70%), желтая жидкость, т. кип. 72–78 °С (1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.5050. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1553 (цикл), 1652 (C=C), 1010–1211 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.94 (3H, с, CH₃); 4.83 (1H, д, $J = 8.8, =\text{CH}_2$); 5.59 (1H, д, $J = 15.4, =\text{CH}_2$); 7.09 (1H, д, д, $J = 15.3, J = 8.8, =\text{CH}$); 8.26 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 55.9; 100.4; 129.2; 142.8; 168.6. Найдено, %: С 48.25; Н 5.49; N 33.81. C₅H₇N₃O. Вычислено, %: С 47.99; Н 5.64; N 33.58.

1-Винил-3-пропокси-1H-1,2,4-триазол (7) получают аналогично из 25 мл *n*-PrOH. Выход 6.2 г (82%), бесцветная жидкость, т. кип. 95–98 °С (1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4980. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1555 (цикл), 1630 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.04 (3H, т, $J = 7.4$, CH₃); 1.73–1.85 (2H, м, CH₂); 4.19 (2H, т, $J = 6.6$, CH₂); 4.82 (1H, д, $J = 8.8, =\text{CH}_2$); 5.54 (1H, д, $J = 15.3, =\text{CH}_2$); 7.07 (1H, $J = 15.4, J = 8.8, =\text{CH}$); 8.22 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 9.1; 21.7; 70.2; 100.3; 129.1; 142.5; 168.1. Найдено, %: С 54.78; Н 7.29; N 27.68. C₇H₁₁N₃O. Вычислено, %: С 54.89; Н 7.24; N 27.43.

1,1'-Этан-1,2-диилбис(3-метокси-1H-1,2,4-триазол) (9) получают аналогично из 2.3 г (0.01 моль) 1,1'-этан-1,2-диилбис(3-нитро-1H-1,2,4-триазола) (8). Выход 6.2 г (56%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 104–106 °С (Me₂CO). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1530 (цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.88 (6H, с, 2CH₃); 4.42 (4H, с, 2CH₂); 7.81 (2H, с, Н-5,5'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 47.7; 55.7; 143.3; 168.4. Найдено, %: С 42.63; Н 5.70; N 37.65. C₈H₁₂N₆O₂. Вычислено, %: С 42.85; Н 5.39; N 37.48.

Исследование выполнено в Российско-Армянском университете за счет средств, выделенных в рамках субсидии Минобрнауки РФ на финансирование научно-исследовательской деятельности Российско-Армянского университета, а также при финансовой поддержке Государственного комитета по науке Министерства образования и науки Республики Армения в рамках научного проекта № 18Т-2Е151.

Список литературы

1. Певзнер, М. С. *Рос. хим. журн.* **1997**, 41(2), 73.
2. Bottaro, J. C.; Schmitt, R. J.; Penwell, P. E. US Patent 5889161A, 1999.
3. Zakaryan, G. B.; Hayotsyan, S. S.; Ayzvazyan, A. G.; Tamazyan, R. A.; Panosyan, G. A.; Danagulyan, G. G.; Attaryan, H. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 253. [*Химия гетероцикл. соединений* **2016**, 52, 253.]
4. Tiecco, M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 51.
5. Adam, W.; Makosza, M.; Stalinski, K.; Zhao, C. G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4390.
6. Chupakhin, O. N.; Postovskii, I. Ya. *Russ. Chem. Rev.* **1976**, 45, 454. [*Успехи химии* **1976**, 45, 908.]
7. Чупахин, О. Н.; Чарушин, В. Н.; Постовский, И. Я.; Клюев, Н. А.; Истратов, Э. Н. *Журн. орган. химии* **1978**, 14, 431.
8. Petrov, A. Yu.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1982**, 18, 992. [*Химия гетероцикл. соединений* **1982**, 1277.]
9. Vlasov, V. M. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, 72, 681. [*Успехи химии* **2003**, 72, 764.]
10. Кофман, Т. П.; Певзнер, М. С.; Жукова, Л. Н.; Кравченко, Т. А.; Фролова, Т. М. *Журн. орган. химии* **1980**, 16, 420.
11. Nara, H.; Kaieda, A.; Sato, K.; Naito, T.; Mototani, H.; Oki, H.; Yamamoto, Y.; Kuno, H.; Santou, T.; Kanzaki, N.; Terauchi, J.; Uchikawa, O.; Kozi, M. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 608.
12. Chupakhin, O.; Charushin, V.; van der Plas, H. In *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*; Academic Press, 1994.