

В. М. Чернышев*, **В. А. Ракитов**, **В. В. Блинов**, **В. А. Таранушич**
З. А. Старикова^а,

АЛКИЛИРОВАНИЕ АЦИЛ- И СУЛЬФОНИЛПРОИЗВОДНЫХ 3,5-ДИАМИНО-1-ФЕНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА

Алкилирование 3-ациламино-, 3-тозиламино-5-амино-1-фенил-1,2,4-триазолов и 3,5-диацетиламино-1-фенил-1,2,4-триазола в присутствии эквимолярного количества метилата натрия в ДМСО протекает региоселективно по атому азота амидной (сульфамидной) группы. При бензилировании 5-амино-3-ацетиламино-1-фенил-1,2,4-триазола в условиях избытка основания и бензилхлорида алкилированию также подвергается аминогруппа в положении 5. Удобным методом синтеза алкиламино-1-*R*-1,2,4-триазолов может служить алкилирование соответствующих ацетиламино-1,2,4-триазолов в присутствии оснований с последующим кислотным гидролизом *N*-ацетил-*N*-алкилпроизводных.

Ключевые слова: 5-амино-3-(*N*-алкил-*N*-ацил)амино-1-фенил-1,2,4-триазолы, 5-амино-3-(*N*-алкил-*N*-тозил)амино-1-фенил-1,2,4-триазолы, ациламино-1,2,4-триазолы, 3,5-ди(*N*-ацетил-*N*-метиламино)-1-фенил-1,2,4-триазол, сульфоиламино-1,2,4-триазолы, алкилирование, региоселективность, РСА, строение.

Алкилирование *S*-амино-1,2,4-триазолов алкилгалогенидами и алкилсульфатами обычно протекает по атомам азота гетероцикла, приводя к образованию замещенных в кольце аминотриазолов или иминотриазолинов [1–6]. Такая же направленность реакции алкилирования характерна для большинства аминопроизводных азолов и азинов, в которых аминогруппа сопряжена с "пиридиновым" атомом азота гетероцикла [7]. Поэтому алкиламино-1,2,4-триазолы обычно получают циклизацией алкилзамещенных ациклических предшественников [3, 8–10], гидрированием арил-иденамино- и ациламино-1,2,4-триазолов [11–13] или аммонолизом галогензамещенных 1,2,4-триазолов [4].

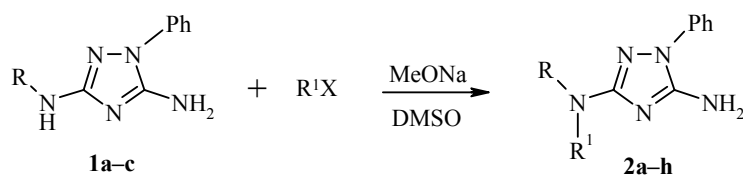
Мы предположили, что направление реакции алкилирования амино-1,2,4-триазолов можно изменить путем предварительного ацилирования или сульфоилирования аминогруппы. В присутствии оснований электроноакцепторная ацильная (сульфонильная) группа должна облегчать депротонирование и давать сопряженный *N*-анион, алкилирование которого может приводить к *N*-алкил-*N*-ацил(сульфонил)амино-1,2,4-триазолам.

Подобный подход применялся, например, при алкилировании 2-ацетиламино-5-(бензимидазоллил-2)тиазола, причем направление реакции сильно зависело от используемого растворителя [14].

В целях установления направления реакции и разработки нового метода получения алкиламино-1,2,4-триазолов мы изучили алкилирование ацил- и сульфонилпроизводных 3,5-диамино-1-фенил-1,2,4-триазола

в присутствии сильного основания – метилата натрия. Выбор в качестве объектов исследования производных 3,5-диамино-1,2,4-триазола обусловлен их применением в медицине (см. [10, 13] и цитированную там литературу).

Мы установили, что взаимодействие 5-амино-3-ациламино-1-фенил-1,2,4-триазолов **1a,b** и 5-амино-3-тозиламино-1-фенил-1,2,4-триазола (**1c**) с алкилгалогенидами в присутствии эквимолярного количества или небольшого избытка MeONa протекает региоселективно с образованием 5-амино-3-(N-алкил-N-ацил)амино-1-фенил-1,2,4-триазолов **2a–f** и 5-амино-3-(N-алкил-N-тозил)амино-1-фенил-1,2,4-триазолов **2g,h**. Продуктов алкилирования по эндоциклическому атому азота мы не обнаружили.



1a, 2a–d R = Ac; **1b, 2e, f** R = PhCO; **1c, 2g, h** R = Ts; **2a, e, g** R¹ = Me, **b** R¹ = Et, **c** R¹ = All, **d, f, h** R¹ = Bn, R¹X = MeI, EtI, AllBr, BnCl

Аналогично взаимодействует соединение **1a** с диметилсульфатом в водном растворе KOH.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–h**, как и исходных соединений **1a–c**, сохраняется двухпротонный синглет 5-NH₂ в области 6.5–6.7 м. д., однако исчезает сигнал NH амидной группы. Значения химических сдвигов атомов углерода триазольного цикла в спектрах ЯМР ¹³C соединений **2b,c,f–h** (C-3 155–158 и C-5 154 м. д.) близки к таковым для других 1-R-3,5-диамино-1,2,4-триазолов [8, 15]. В протонносвязанных спектрах ЯМР ¹³C сигнал атома C-3 расщепляется за счет спин-спинового взаимодействия через три связи с протонами алкильной группы на триплет в соединениях **2b,c,f,h** (*J* = 3.5–4.1) и кватер в метилпроизводном **2g** (*J* = 2.9 Гц), тогда как сигнал атома C-5 представляет собой синглет (спин-спиновое взаимодействие ядер углерода с протонами аминогруппы не наблюдается вследствие быстрого обмена этих протонов с растворителем [15, 16]). Это позволяет исключить изомерную структуру 4-алкилпроизводных, поскольку тогда должно было бы наблюдаться расщепление сигнала C-5 за счет взаимодействия с протонами алкильной группы [8, 16]. Кроме того, соединения **2d,h** идентичны синтезированным в работе [12]. Однозначное доказательство строения алкилпроизводных получено рентгеноструктурным исследованием соединения **2e** (рис. 1).

Соединение **2e** в кристалле содержит две независимые молекулы (рис. 1, табл. 1, 2). Длины связей и валентные углы триазольного цикла согласуются с соответствующими значениями в ранее изученных 1-R-3,5-диамино-1,2,4-триазолах [15, 17–18]. Аминогруппа в обеих молекулах

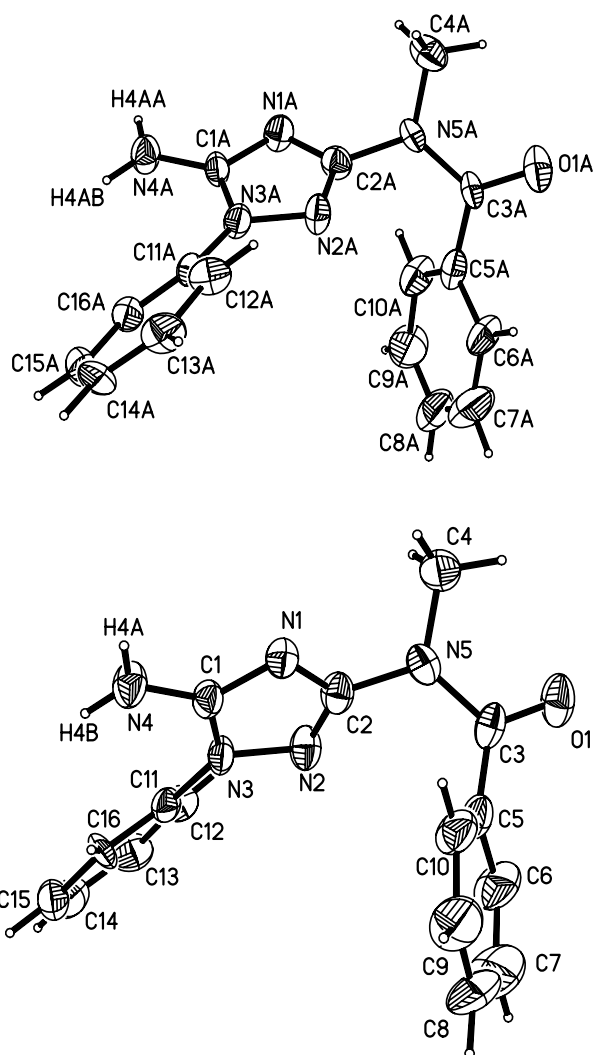


Рис. 1. Строение соединения **2e** (представлены две независимые молекулы)

имеет плоскую конфигурацию и сопряжена с триазольным циклом (длина связей $N_{(4)}-C_{(1)}$ и $N_{(4A)}-C_{(1A)}$ составляет, соответственно, 1.337(4) и 1.334(4) Å, отклонение атомов $N_{(4)}$ и $N_{(4A)}$ от плоскости триазольного цикла – 0.125 и 0.076 Å). Атомы $N_{(5)}$ и $N_{(5A)}$ имеют почти плоскую координацию (сумма валентных углов 358.7 и 358.6°). Связи $N_{(5)}-C_{(2)}$ и $N_{(5A)}-C_{(2A)}$ удлинены до 1.397(5) и 1.412(4) Å по сравнению с длиной соответствующей связи в 3-алкиламино-1,2,4-триазолах [17, 19], не содержащих ацильную группу (1.37 Å), но близки к длине соответствующей связи в 3-ациламино-1,2,4-триазолах [15, 20]. Торсионные углы $C_{(3)}-N_{(5)}-C_{(2)}-N_{(2)}$ и $C_{(3A)}-N_{(5A)}-C_{(2A)}-N_{(2A)}$ равны –49.8(6) и

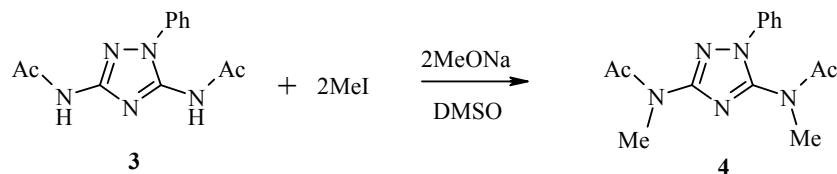
48.7(5)^o соответственно.

Т а б л и ц а 1

Длины некоторых связей (*d*) в соединении **2e**

Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å
N ₍₁₎ -C ₍₁₎	1.337(4)	N ₍₅₎ -C ₍₃₎	1.396(4)	N _(3A) -C _(1A)	1.366(4)
N ₍₁₎ -C ₍₂₎	1.359(4)	N ₍₅₎ -C ₍₄₎	1.459(4)	N _(3A) -C _(11A)	1.404(4)
N ₍₂₎ -C ₍₂₎	1.318(4)	C ₍₃₎ -C ₍₅₎	1.460(5)	N _(4A) -C _(1A)	1.334(4)
N ₍₂₎ -N ₍₃₎	1.408(4)	O ₍₁₎ -C ₍₃₎	1.244(4)	N _(5A) -C _(2A)	1.412(4)
N ₍₃₎ -C ₍₁₎	1.365(4)	N _(1A) -C _(1A)	1.328(4)	N _(5A) -C _(3A)	1.393(4)
N ₍₃₎ -C ₍₁₁₎	1.408(4)	N _(1A) -C _(2A)	1.362(4)	N _(5A) -C _(4A)	1.426(4)
N ₍₄₎ -C ₍₁₎	1.337(4)	N _(2A) -C _(2A)	1.303(4)	C _(3A) -C _(5A)	1.489(5)
N ₍₅₎ -C ₍₂₎	1.397(5)	N _(2A) -N _(3A)	1.395(4)	O _(1A) -C _(3A)	1.244(4)

При метилировании 3,5-диацетиламино-1-фенил-1,2,4-триазола (**3**) алкилированию подвергаются обе амидные группы с образованием соединения **4**, строение которого подтверждено спектральными данными и РСА (рис. 2, табл. 3, 4).



Т а б л и ц а 2

Некоторые валентные углы (ω) в соединении **2e**

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C ₍₁₎ -N ₍₁₎ -C ₍₂₎	101.8(3)	C _(1A) -N _(1A) -C _(2A)	102.7(3)
N ₍₁₎ -C ₍₁₎ -N ₍₃₎	110.9(3)	N _(1A) -C _(1A) -N _(3A)	109.9(3)
C ₍₂₎ -N ₍₂₎ -N ₍₃₎	101.0(3)	C _(2A) -N _(2A) -N _(3A)	101.8(3)
C ₍₁₎ -N ₍₃₎ -N ₍₂₎	108.4(3)	C _(1A) -N _(3A) -N _(2A)	108.7(3)
N ₍₂₎ -C ₍₂₎ -N ₍₁₎	117.6(4)	N _(2A) -C _(2A) -N _(1A)	116.7(4)
C ₍₁₎ -N ₍₃₎ -C ₍₁₁₎	132.5(3)	C _(1A) -N _(3A) -C _(11A)	131.0(3)
N ₍₂₎ -N ₍₃₎ -C ₍₁₁₎	118.6(3)	N _(2A) -N _(3A) -C _(11A)	119.6(3)
N ₍₁₎ -C ₍₁₎ -N ₍₄₎	124.5(4)	N _(1A) -C _(1A) -N _(4A)	124.6(4)
N ₍₄₎ -C ₍₁₎ -N ₍₃₎	124.6(4)	N _(4A) -C _(1A) -N _(3A)	125.4(4)
N ₍₂₎ -C ₍₂₎ -N ₍₅₎	121.4(4)	N _(2A) -C _(2A) -N _(5A)	122.2(4)
N ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₅₎	120.8(4)	N _(1A) -C _(2A) -N _(5A)	120.9(4)
O ₍₁₎ -C ₍₃₎ -N ₍₅₎	118.0(5)	O _(1A) -C _(3A) -N _(5A)	119.4(4)
O ₍₁₎ -C ₍₃₎ -C ₍₅₎	123.9(4)	O _(1A) -C _(3A) -C _(5A)	122.0(4)
N ₍₅₎ -C ₍₃₎ -C ₍₅₎	117.9(4)	N _(5A) -C _(3A) -C _(5A)	118.2(4)
C ₍₃₎ -N ₍₅₎ -C ₍₂₎	120.3(4)	C _(3A) -N _(5A) -C _(2A)	119.2(4)

$C_{(3)}-N_{(5)}-C_{(4)}$	120.5(4)	$C_{(3A)}-N_{(5A)}-C_{(4A)}$	120.4(4)
$C_{(2)}-N_{(5)}-C_{(4)}$	118.0(4)	$C_{(2A)}-N_{(5A)}-C_{(4A)}$	118.9(3)

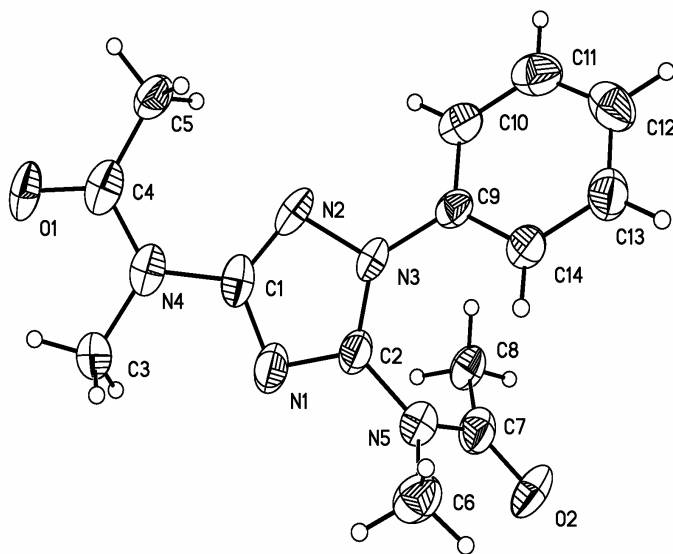


Рис. 2. Строение молекулы соединения 4

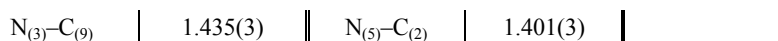
Атомы $N_{(4)}$ и $N_{(5)}$ в молекуле соединения 4 (рис. 2) имеют плоскую координацию, их отклонение от плоскости триазольного цикла составляет, соответственно, 0.039 и 0.078 Å. Связь $C_{(2)}-N_{(5)}$ удлинена до 1.401(3) Å по сравнению с аналогичной связью (1.33–1.37 Å) в соединении 2e и других производных 3,5-диамино-1,2,4-триазола [15, 17–18]. Фрагмент $C_{(3)}N_{(4)}C_{(4)}O_{(1)}C_{(5)}$ плоский в пределах ± 0.01 Å, торсионный угол $C_{(4)}-N_{(4)}-C_{(1)}-N_{(2)}$ равен $7.9(4)^\circ$. Фрагмент $C_{(6)}N_{(5)}C_{(7)}O_{(2)}C_{(8)}$ также плоский в пределах ± 0.05 Å, однако повернут относительно плоскости триазольного цикла вследствие взаимного отталкивания между ацетильной группой и бензольным кольцом (торсионный угол $C_{(7)}-N_{(5)}-C_{(2)}-N_{(3)}$ $-68.2(4)^\circ$). При этом в молекуле возникает укороченный внутримолекулярный контакт $H(C_{(8)})\dots C_{(9)}$, равный 2.60 Å.

Таким образом, ацильный и сульфонильный фрагменты в молекулах 1a–c и 3 выполняют роль активирующих групп и приводят к региоселективному алкилированию образующихся в основной среде N-анионов по амидной (сульфамидной) группе.

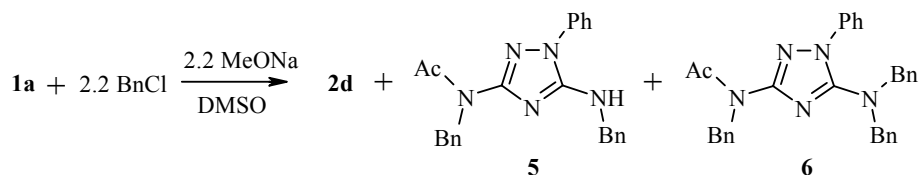
Т а б л и ц а 3

Длины некоторых связей (d) в соединении 4

Связь	d , Å	Связь	d , Å	Связь	d , Å
$N_{(1)}-C_{(1)}$	1.346(4)	$N_{(4)}-C_{(1)}$	1.406(3)	$N_{(5)}-C_{(6)}$	1.464(4)
$N_{(1)}-C_{(2)}$	1.324(3)	$N_{(4)}-C_{(3)}$	1.481(4)	$N_{(5)}-C_{(7)}$	1.358(4)
$N_{(2)}-C_{(1)}$	1.319(4)	$N_{(4)}-C_{(4)}$	1.365(4)	$O_{(2)}-C_{(7)}$	1.223(3)
$N_{(2)}-N_{(3)}$	1.376(3)	$O_{(1)}-C_{(4)}$	1.230(3)	$C_{(7)}-C_{(8)}$	1.506(4)
$N_{(3)}-C_{(2)}$	1.341(3)	$C_{(4)}-C_{(5)}$	1.501(4)		

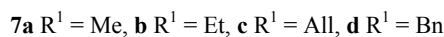
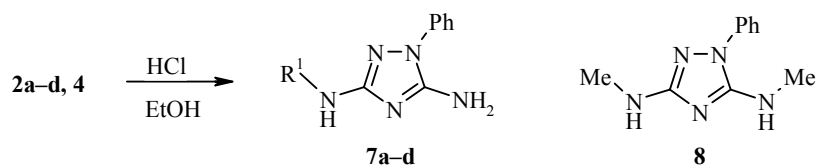


Однако при использовании избытка бензилхлорида и метилата натрия по отношению к субстрату **1a** из реакционной смеси были выделены алкилпроизводные **2d**, **5** и **6** в молярном соотношении 1.3 : 1.4 : 1, состав и строение которых подтверждены элементным анализом и спектральными данными.



Соотношение продуктов реакции свидетельствует о том, что первоначально алкилируется обладающая большей кислотностью амидная группа. Затем в результате депротонирования аминогруппы соединения **2d** образуется N-анион, который алкилируется до соединения **5**. Последнее аналогичным образом дает соединение **6**. По-видимому, соединения **2d** и **5** обладают сравнимой реакционной способностью при алкировании в присутствии сильных оснований.

Кислотным гидролизом соединений **2a-d** и **4** с хорошими выходами получены алкиламинотриазолы **7a-d** и **8**.



Т а б л и ц а 4

Некоторые валентные углы (ω) в соединении **4**

Угол	ω, град.	Угол	ω, град.
C ₍₁₎ -N ₍₁₎ -C ₍₂₎	101.9(2)	C ₍₃₎ -N ₍₄₎ -C ₍₄₎	115.9(2)
N ₍₁₎ -C ₍₁₎ -N ₍₂₎	115.9(2)	C ₍₁₎ -N ₍₄₎ -C ₍₄₎	126.3(3)
C ₍₁₎ -N ₍₂₎ -N ₍₃₎	102.4(2)	N ₍₄₎ -C ₍₄₎ -C ₍₅₎	119.4(3)
N ₍₂₎ -N ₍₃₎ -C ₍₂₎	108.0(2)	O ₍₁₎ -C ₍₄₎ -N ₍₄₎	117.8(3)
N ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎	111.8(2)	O ₍₁₎ -C ₍₄₎ -C ₍₅₎	122.8(3)
N ₍₁₎ -C ₍₁₎ -N ₍₄₎	118.5(3)	C ₍₂₎ -N ₍₅₎ -C ₍₆₎	117.9(2)
N ₍₂₎ -C ₍₁₎ -N ₍₄₎	125.5(3)	C ₍₂₎ -N ₍₅₎ -C ₍₇₎	122.7(3)
N ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₅₎	123.7(3)	C ₍₆₎ -N ₍₅₎ -C ₍₇₎	119.4(2)
N ₍₃₎ -C ₍₂₎ -N ₍₅₎	124.4(2)	O ₍₂₎ -C ₍₇₎ -N ₍₅₎	119.5(3)
N ₍₂₎ -N ₍₃₎ -C ₍₉₎	120.6(2)	O ₍₂₎ -C ₍₇₎ -C ₍₈₎	122.7(3)
C ₍₂₎ -N ₍₃₎ -C ₍₉₎	131.3(2)	N ₍₅₎ -C ₍₇₎ -C ₍₈₎	117.7(2)
C ₍₁₎ -N ₍₄₎ -C ₍₃₎	117.7(2)		

Таким образом, алкилирование ациламино-1,2,4-триазолов с последующим гидролизом N-ацил-N-алкилпроизводных может служить удобным методом синтеза 3- и 5-алкиламино-1,2,4-триазолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Varian Unity-300 (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на спектрометре Finnigan MAT Incos 50 с прямым вводом образца в ионный источник излучения с энергией ионизации 70 эВ и на приборе Finnigan LCQ Deca XR MAX в режиме электроспрея с положительной поляризацией при прямом вводе растворов в ацетонитриле с концентрацией 0.5 мг/мл.

Исходные соединения **1a,c** и **3** синтезированы по известной методике [12].

5-Амино-3-бензоламино-1-фенил-1,2,4-триазол (1b) получают аналогично. Выход 82%, т. пл. 205–207 °С (из смеси ДМФА–EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.56 (2H, с, NH₂); 7.35 (1H, м, аром.); 7.49–7.59 (7H, м, аром.); 7.97 (2H, м, аром.); 10.55 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 122.41, 126.67, 127.70, 128.21, 129.29, 134.58, 133.98, 137.15, 153.82 (C-5), 153.94 (C-3), 165.10 (CO). Найдено, %: С 64.80; Н 4.53; N 25.22. C₁₅H₁₃N₅O. Вычислено, %: С 64.51; Н 4.69; N 25.07.

5-Амино-3-(N-алкил-N-ацил)амино-1-фенил-1,2,4-триазолы 2a–f и **5-амино-3-(N-алкил-N-тозил)амино-1-фенил-1,2,4-триазолы 2g,h** (общая методика). А. К смеси 4.6 ммоль соединения **1a–c** и 10 мл ДМСО приливают раствор 0.12 г (5.1 ммоль) Na в 1.5 мл MeOH. Реакционную массу перемешивают 5 мин при комнатной температуре, охлаждают до 0–10 °С и при интенсивном перемешивании и охлаждении добавляют по каплям раствор 5.1 ммоль соответствующего алкилгалогенида. Затем реакционную массу перемешивают 4 ч, ДМСО отгоняют в вакууме и к остатку добавляют 10 мл воды. Полученный осадок отфильтровывают, растворяют в 30 мл хлороформа и пропускают через колонку с оксидом алюминия (4 × 3 см), хлороформ отгоняют, остаток кристаллизуют.

Б. Растворяют при нагревании 1 г (4.6 ммоль) соединения **1a** в растворе 0.52 г (9.2 ммоль) KOH в 20 мл воды и полученный раствор охлаждают до 0–5 °С. Затем к реакционной смеси при интенсивном перемешивании и охлаждении добавляют по каплям 0.61 г (5.52 ммоль) Me₂SO₄. Перемешивание продолжают 4 ч, затем выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют. Получают соединение **2a**, по физико-химическим свойствам идентичное полученному по методу А.

5-Амино-3-(N-ацетил-N-метил)амино-1-фенил-1,2,4-триазол (2a). Выход 82% (метод А), 40% (метод Б), т. пл. 200–202 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.22 (3H, с, CH₃); 3.18 (3H, с, CH₃); 6.51 (2H, с, NH₂); 7.36–7.58 (5H, м, C₆H₅). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 231 [M]⁺ (27), 189 (100), 160 (10), 133 (10), 119 (25), 104 (12), 91 (34), 77 (64). Найдено, %: С 56.90; Н 5.81; N 30.18. C₁₁H₁₃N₅O. Вычислено, %: С 57.13; Н 5.67; N 30.28.

5-Амино-3-(N-ацетил-N-этил)амино-1-фенил-1,2,4-триазол (2b). Выход 60% (метод А), т. пл. 172–173 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.08 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃); 2.13 (3H, с, CH₃); 3.68 (2H, к, $J = 7.0$, CH₂); 6.66 (2H, с, NH₂); 7.34–7.56 (5H, м, C₆H₅). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.17 (NCH₂CH₃); 23.01 (COCH₃); 40.78 (NCH₂CH₃); 122.64, 126.95, 129.28, 136.77, 154.25 (C-5); 157.06 (C-3); 169.12 (CO). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 245 [M]⁺ (25), 203 (77), 188 (100), 175 (22), 160 (10), 119 (18), 91 (21), 77 (69). Найдено, %: С 58.72; Н 6.22; N 28.82. C₁₂H₁₅N₅O. Вычислено, %: С 58.76; Н 6.16; N 28.55.

5-Амино-3-(N-аллил-N-ацетил)амино-1-фенил-1,2,4-триазол (2c). Выход 32% (метод А), т. пл. 164–165 °С (из бензола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (3H, с, CH_3); 4.30 (2H, д, $J = 5.2$, CH_2); 5.08 (2H, м, 2CH); 5.77 (1H, м, CH); 6.67 (2H, с, NH_2); 7.34–7.54 (5H, м, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.03 (COCH_3); 47.94 (NCH_2); 116.17 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 122.61 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 126.98, 129.33, 133.61, 136.77, 154.20 (C-5); 157.07 (C-3); 169.31 (CO). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 257 [$\text{M}]^+$ (47), 215 (69), 188 (30), 160 (35), 123 (10), 119 (51), 91 (27), 77 (100). Найдено, %: С 60.79; Н 5.92; N 27.42. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 60.69; Н 5.88; N 27.22.

5-Амино-3-(N-ацетил-N-бензил)амино-1-фенил-1,2,4-триазол (2d). Выход 62% (метод А), т. пл. 194–196 °С (из этанола, т. пл. 194–196 °С [12]). Спектр ЯМР ^1H идентичен спектру соединения, полученного в работе [12]. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 307 [$\text{M}]^+$ (18), 264 (57), 188 (10), 160 (30), 119 (36), 106 (23), 91 (100), 77 (56).

5-Амино-3-(N-бензоил-N-метил)амино-1-фенил-1,2,4-триазол (2e). Выход 62% (метод А), т. пл. 209–211 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.31 (3H, с, CH_3); 6.58 (2H, с, NH_2); 7.19–7.43 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 293 [$\text{M}]^+$ (17), 265 (46), 105 (100), 77 (98). Найдено, %: С 65.70; Н 5.10; N 24.03. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 65.52; Н 5.15; N 23.88.

5-Амино-3-(N-бензил-N-бензоил)амино-1-фенил-1,2,4-триазол (2f). Выход 85% (метод А), т. пл. 230–231 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.05 (2H, с, CH_2); 6.63 (2H, с, NH_2); 7.16–7.45 (15H, м, $3\text{C}_6\text{H}_5$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 50.70 (NCH_2), 122.50, 126.89, 126.97, 127.42, 127.51, 127.71, 128.12, 129.18, 130.07, 136.15, 136.53, 137.58, 154.46 (C-5), 157.56 (C-3), 169.30 (CO). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 369 [$\text{M}]^+$ (17), 264 (95), 105 (86), 91 (62), 77 (100). Найдено, %: С 71.62; Н 5.23; N 19.22. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 71.53; Н 5.18; N 18.96.

5-Амино-3-(N-метил-N-тозил)амино-1-фенил-1,2,4-триазол (2g). Выход 79% (метод А), т. пл. 132.5–134.5 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.38 (3H, с, CH_3); 3.17 (3H, с, NCH_3); 6.60 (2H, с, NH_2); 7.32–7.52 (7H, м, Ar); 7.79 (2H, д, $J = 8.2$, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.88 (CH_3); 35.83 (NCH_3); 122.37, 126.81, 127.63, 129.27, 129.31, 135.13, 136.79, 143.59, 154.02 (C-5); 155.83 (C-3). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 343 [$\text{M}]^+$ (12), 278 (30), 187 (20), 146 (27), 105 (44), 91 (38), 82 (10), 77 (100). Найдено, %: С 56.20; Н 5.02; N 20.10. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 55.96; Н 4.99; N 20.39.

5-Амино-3-(N-бензил-N-тозил)амино-1-фенил-1,2,4-триазол (2h). Выход 81% (метод А), т. пл. 170–172 °С (из этанола, т. пл. 170–172 [12]). Спектр ЯМР ^1H идентичен описанному в работе [12]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.88 (CH_3), 51.79 (NCH_2), 122.19, 126.75, 127.11, 127.47, 127.75, 128.05, 129.22, 129.26, 136.23, 136.76, 137.04, 143.56, 153.98 (C-5), 154.93 (C-3). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 419 [$\text{M}]^+$ (2), 264 (28), 160 (10), 105 (12), 91 (100), 77 (54). Найдено, %: С 63.20; Н 5.00; N 16.91. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 62.99; Н 5.05; N 16.69.

3,5-Ди(N-ацетил-N-метиламино)-1-фенил-1,2,4-триазол (4). К раствору 1 г (3.9 ммоль) диацетилпроизводного **3** в 5 мл ДМСО добавляют при перемешивании раствор 0.22 г (9.4 ммоль) Na в 1 мл MeOH, перемешивают 5 мин при комнатной температуре, охлаждают до 0–10 °С и затем при интенсивном перемешивании и охлаждении добавляют по каплям 1.33 г (9.4 ммоль) MeI в течение 10 мин. Реакционную массу перемешивают 4 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 50 мл хлороформа, промывают 20 мл 5% раствора NaOH, 20 мл воды, затем пропускают через колонку с оксидом алюминия (4 × 3 см), хлороформ отгоняют и получают 0.77 г (70%) соединения **4**, т. пл. 104–106 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.85 (3H, с, CH_3); 2.27 (3H, с, CH_3); 3.02 (3H, с, NCH_3); 3.26 (3H, с, NCH_3); 7.45–7.60 (5H, м, C_6H_5). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 287 [$\text{M}]^+$ (16), 245 (50), 203 (100), 189 (15), 118 (10), 91 (20), 77 (35).

Найдено, %: С 58.71; Н 6.00; N 24.50. $C_{14}H_{17}N_5O_2$. Вычислено, %: С 58.52; Н 5.96; N 24.37.

5-Амино-3-(N-ацетил-N-бензил)амино-1-фенил-1,2,4-триазол (2d), 3-(N-ацетил-N-бензил)амино-5-бензиламино-1-фенил-1,2,4-триазол (5) и 3-(N-ацетил-N-бензил)амино-5-добензиламино-1-фенил-1,2,4-триазол (6). К раствору 1 г (4.6 ммоль) соединения **1a** в 10 мл ДМСО приливают раствор 0.24 г (10.2 ммоль) Na в 1.5 мл MeOH. Реакционную массу перемешивают 5 мин при комнатной температуре, охлаждают до 0–10 °С и при интенсивном перемешивании и охлаждении добавляют по каплям раствор 1.29 г (10.2 ммоль) VnCl. Затем реакционную массу перемешивают 4 ч, ДМСО отгоняют в вакууме и к остатку добавляют 10 мл воды. Выделившееся масло экстрагируют 30 мл хлороформа, экстракт промывают водой, высушивают над Na_2SO_4 и растворитель отгоняют. Остаток хроматографируют на колонке с оксидом алюминия (30 × 3 см), элюент – хлороформ.

Соединение 2d. R_f 0.19, выход 0.49 г (35%).

Соединение 5. R_f 0.46, выход 0.69 г (38%), т. пл. 118–119 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.23 (3H, с, CH_3); 4.43 (2H, д, $J = 5.4$, CH_2); 4.91 (2H, с, CH_2); 7.24–7.51 (16H, м, $3C_6H_5 + NH$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.29 (CH_3), 46.72 (CH_2), 48.92 (CH_2), 122.05, 126.62, 126.65, 127.19, 127.35, 127.43, 127.94, 127.98, 129.38, 136.43, 137.88, 139.58, 154.20 (C-5), 157.14 (C-3), 169.66 (CO). Найдено, %: С 72.28; Н 5.72; N 17.77. $C_{24}H_{23}N_5O$. Вычислено, %: С 72.52; Н 5.83; N 17.62.

Соединение 6. R_f 0.57, выход 0.6 г (27%), т. пл. 94–95 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.08 (3H, с, CH_3); 4.19 (4H, с, $2CH_2$); 4.85 (2H, с, CH_2); 7.08–7.55 (20H, м, $4C_6H_5$). Масс-спектр (ES), m/z : 488 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 76.29; Н 6.02; N 14.51. $C_{31}H_{29}N_5O$. Вычислено, %: С 76.36; Н 5.99; N 14.36.

3-Алкиламино-5-амино-1-фенил-1,2,4-триазолы 7a–d (общая методика). Смесь 2 ммоль соответствующего 5-амино-3-(N-алкил-N-ацил)амино-1-фенил-1,2,4-триазола **2a–d**, 5 мл EtOH и 1 мл конц. HCl кипятят 1 ч, затем растворитель упаривают, остаток нейтрализуют 20% водным раствором NH_3 . Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют.

5-Амино-3-метиламино-1-фенил-1,2,4-триазол (7a). Выход 71%, т. пл. 141–142 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.64 (3H, д, $J = 5.1$, CH_3); 5.51 (1H, к, $J = 5.1$, NH); 6.20 (2H, с, NH_2); 7.16–7.52 (5H, м, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.11 (CH_3), 121.62, 125.60, 129.08, 137.49, 152.66 (C-5), 160.57 (C-3). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{отн}$, %): 189 $[M]^+$ (79), 161 (8), 146 (10), 133 (8), 119 (32), 104 (20), 91 (100), 77 (93). Найдено, %: С 57.29; Н 5.93; N 36.81. $C_9H_{11}N_5$. Вычислено, %: С 57.13; Н 5.86; N 37.01.

5-Амино-3-этиламино-1-фенил-1,2,4-триазол (7b). Выход 91%, т. пл. 110–110.5 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.08 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 3.06 (2H, м, CH_2); 5.55 (1H, т, $J = 5.4$, NH); 6.21 (2H, с, NH_2); 7.18–7.23 (2H, м, Ar); 7.38–7.50 (3H, м, Ar). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{отн}$, %): 203 $[M]^+$ (56), 188 (100), 175 (13), 119 (12), 91 (10), 77 (16). Найдено, %: С 59.14; Н 6.30; N 34.56. $C_{10}H_{13}N_5$. Вычислено, %: С 59.10; Н 6.45; N 34.46.

3-Аллиламино-5-амино-1-фенил-1,2,4-триазол (7c). Выход 72%, т. пл. 87.5–88.5 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.68 (2H, м, CH_2); 5.02 (1H, д, д, $J = 10.3$, $J = 1.7$, CH); 5.17 (1H, д, д, $J = 17.2$, $J = 1.7$, CH); 5.79 (1H, т, $J = 6.2$, NH); 5.88 (1H, м, CH); 6.20 (2H, с, NH_2); 7.18–7.50 (5H, м, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 44.87 (CH_2), 114.44, 121.11, 125.02, 128.97, 136.71, 137.93, 153.50 (C-5), 161.33 (C-3). Найдено, %: С 61.49; Н 6.11; N 32.81. $C_{11}H_{13}N_5$. Вычислено, %: С 61.38; Н 6.09; N 32.53.

5-Амино-3-бензиламино-1-фенил-1,2,4-триазол (7d). Выход 78%, т. пл. 164–166 °С (т. пл. 165–166 °С [12]). Спектр ЯМР 1H идентичен описанному в работе [12]. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{отн}$, %): 265 $[M]^+$ (38), 160 (37), 119 (56), 106 (38), 91 (100), 77 (79).

3,5-Ди(N-метиламино)-1-фенил-1,2,4-триазол (8). Смесь 0.4 г (1.4 ммоль) соединения **4** и 1 мл конц. HCl кипятят 30 мин, затем нейтрализуют 20% водным раствором NH₃ и выпавший осадок кристаллизуют из воды. Выход 0.2 г (71%), т. пл. 123–123.5 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.65 (3H, д, *J* = 5.0, CH₃); 2.76 (3H, д, *J* = 4.7, CH₃); 5.68 (1H, к, *J* = 5.0, NH); 6.29 (1H, к, *J* = 4.7, NH); 7.19–7.24 (1H, м, Ar); 7.39–7.48 (4H, м, Ar). Масс-спектр (ЭУ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 203 [M]⁺ (71), 175 (10), 146 (24), 133 (19), 118 (39), 104 (50), 96 (35), 91 (100). Найдено, %: C 59.30; H 6.31; N 34.39. C₁₀H₁₃N₅. Вычислено, %: C 59.10; H 6.45; N 34.46.

Рентгеноструктурное исследование соединения **2e** проводилось на дифрактометре Bruker SMART CCD area detector при 200 К, соединения **4** – на дифрактометре Syntex P2₁ при 193 К. Монокристаллы соединения **2e** выращены из смеси ДМФА–этанол, 1:5, соединения **4** – из смеси ДМФА–этанол–вода, 1:5:0.5. Обе структуры решены прямым методом, все неводородные атомы локализованы в разностных синтесах электронной плотности и уточнены по F_{hkl}^2 в анизотропном приближении; все атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции и учтены при уточнении в модели "наездника" с $U(H) = 1.2 U(C)$, где $U(C)$ – эквивалентный температурный фактор атома углерода, с которым связан соответствующий атом H. Параметры кристаллов соединений **2e** и **4** и условия рентгеноструктурных экспериментов приведены в табл. 5. Все расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS 5 [21].

Т а б л и ц а 5

Некоторые параметры кристаллов соединений **2e и **4** и условия проведения рентгеноструктурного исследования**

Параметр	Соединение	
	2e	4
Тип ячейки	Триклинная	Орторомбическая
Параметры ячейки		
<i>a</i> , Å	6.608(2)	7.367(2)
<i>b</i> , Å	13.121(4)	14.712(3)
<i>c</i> , Å	19.034(5)	26.912(5)
α , град.	71.406(5)	
β , град.	90.000(5)	
γ , град.	75.415(4)	
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>Pbca</i>
Объем ячейки, Å ³	1508.1(7)	2917(1)
<i>Z</i>	4	8
<i>D</i> _{выч.} , г/см ³	1.292	1.309
Коэффициент поглощения, мм ⁻¹	0.086	0.092
Размеры кристалла, мм	0.45 × 0.30 × 0.25	0.50 × 0.35 × 0.25
Излучение	λMoKα	λMoKα
2θ _{max} , град.	58.00	56.00
Количество независимых отражений с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	7865 (<i>R</i> _{int} = 0.0979)	2750 (<i>R</i> _{int} = 0.0091)
Число уточняемых параметров	397	190
Окончательное значение факторов недостоверности <i>R</i> ₁	0.0754 (вычислен по F_{hkl} для 1749 отражений с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.0652 (вычислен по F_{hkl} для 1844 отражений с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))

wR_2	0.1039 (вычислен по F_{hkl}^2 для всех 7865 отражений)	0.1243 (вычислен по F_{hkl}^2 для всех 2750 отражений)
G00F	0.921	0.972

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. И. Чипен, В. Я. Гринштейн, *ЖОХ*, **32**, 3811 (1962).
2. Г. И. Чипен, В. Я. Гринштейн, *Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим.*, 263 (1962).
3. E. B. Akelbrom, D. E. S. Campbell, *J. Med. Chem.*, **16**, 312 (1973).
4. A. Er-Rhaimini, R. Mornet, *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 1561 (1992).
5. E. Anders, K. Wermann, B. Wiedel, J.-J. Vanden Eynde, *Liebigs Ann. Rec.*, 745 (1997).
6. A. R. Katritzky, G. L. Sommen, A. V. Gromova, R. M. Witek, P. J. Steel, R. Damavarapu, *ХГС*, 127 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 111 (2005)].
7. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985, 280 с.
8. J. Reiter, L. Pongó, T. Somorai, P. Dvortsák, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 401 (1986).
9. P. J. Garratt, S. N. Thorn, *Tetrahedron*, **49**, 165 (1993).
10. Ch. Liu, E. J. Iwanowicz, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 1409 (2003).
11. J. Reiter, L. Pongó, P. Dvortsák, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 127 (1987).
12. В. М. Чернышев, В. А. Ракитов, В. А. Таранушич, В. В. Блинов, *ХГС*, 1342 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1139 (2005)].
13. В. М. Чернышев, В. А. Ракитов, А. В. Астахов, А. Н. Соколов, Н. Д. Земляков, В. А. Таранушич, *Журн. прикл. химии*, **79**, 632 (2006).
14. Е. Б. Усова, Е. Ю. Каблуков, В. Е. Заводник, Г. Д. Крапивин, *ХГС*, 259 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 231 (1999)].
15. В. М. Чернышев, А. Е. Косов, Е. С. Гладков, С. В. Шишкина, В. А. Таранушич, С. М. Десенко, О. В. Шишкин, *Изв. АН, Сер. хим.*, **55**, 329 (2006).
16. P. Dvortsák, J. Reiter, T. Somorai, P. Sohár, *Magn. Reson. Chem.*, **23**, 194 (1985).
17. A. R. Dunstan, H.-P. Weber, G. Rihs, H. Widmer, E. K. Dziadulewicz, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7983 (1998).
18. В. М. Чернышев, В. А. Ракитов, В. А. Таранушич, З. А. Старикова, *ХГС*, 917 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 776 (2007)].
19. A. Pace, I. Pibiri, S. Buscemi, N. Vivona, L. Malpezzi, *J. Org. Chem.*, **69**, 4108 (2004).
20. Z. Georgydeak, W. Holzer, R. W. Kunz, A. Linden, *Monatsh. Chem.*, **126**, 733 (1995).
21. G. M. Sheldrick, *SHELXTL v. 5.10, Structure Determination Software Suite*, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA (1998).

Южно-Российский государственный технический
университет, Новочеркасск 346428, Россия
e-mail: tnw@novoch.ru
e-mail: chern13@yandex.ru

Поступило 26.09.2007

^aИнститут элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва 117813, Россия
e-mail: star@xray.ineos.ac.ru