

Г. Т. Суханов, Г. В. Сакович, А. Г. Суханова^а, А. Ю. Лукин^а

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

2*. АЛКИЛИРОВАНИЕ НЕЙТРАЛЬНОГО ГЕТЕРОЦИКЛА
ДИМЕТИЛСУЛЬФАТОМ

Взаимодействие 3-нитро-1,2,4-триазола и 3-нитро-5-метил-1,2,4-триазола с диметилсульфатом приводит к образованию смесей N-моно-, N,N-диметилнитротриазолиевых солей и продуктов дальнейших превращений последних – N,N-диметил-1,2,4-триазолонов-5.

Ключевые слова: N-алкил-3-нитро-1,2,4-триазол, N,N-диметил-1,2,4-триазолон-5, алкилирование, региоселективность.

Наличие в структуре производных 3-нитро-1,2,4-триазола двух видов гетероатомов – азота пиррольного и пиридинового типа – определяет два метода алкилирования в нейтральных и щелочных средах. При алкилировании азолов в щелочной среде высокая нуклеофильность атомов азота в триазолатном анионе позволяет проводить процесс при весьма мягких условиях, что сводит к минимуму побочные реакции гидролиза алкилгалогенидов или диалкилсульфатов, олефинизацию алкилгалогенидов, образование четвертичных солей и др. [1–3]. Алкилирование нейтрального гетероцикла сопряжено с возможностью протекания ряда побочных реакций, применяется сравнительно редко и менее изучено. Вместе с тем рассмотрение этого метода алкилирования 3-нитро-1,2,4-триазолов представляет интерес с точки зрения получения изомерных N-моноалкилпроизводных и продуктов их кватернизации – N,N-диалкил-3-нитро-1,2,4-триазолиевых солей.

Алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазолов диалкилсульфатами и алкилгалогенидами в присутствии щелочи описано в [1]. Показано, что в этом случае, процесс протекает с малой селективностью, выход смеси N₍₁₎- и N₍₂₎-изомеров составляет 75–89%, массовая доля N₍₂₎-изомера в смеси 14.6–33.8%.

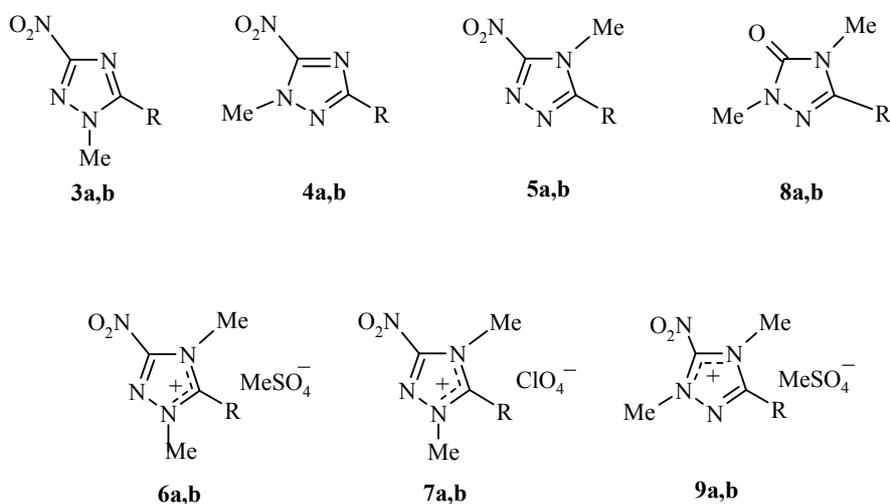
Продолжая изучение алкилирования нитротриазолов, мы обнаружили, что производные 3-нитро-1,2,4-триазолов энергично взаимодействуют с диметилсульфатом (ДМС) при нагревании с образованием смеси N-моно-, N,N-диалкилированных производных нитротриазолов, а также продуктов их дальнейших превращений.

В качестве объектов исследования нами были взяты 3-нитро-1,2,4-триазол (**1**) и 3-нитро-5-метил-1,2,4-триазол (**2**). Реакцию проводили в среде алкилирующего агента при температурах не более 80 °С.

* Сообщение 1 см. [1].

Принципиальная особенность алкилирования производных 3-нитро-

1,2,4-триазолов через нейтральную молекулу состоит в том, что заместитель вступает не в то положение, где находился протон N–H, а направляется к свободной азогруппе, т. е. происходит образование N-производного менее устойчивого таутомера (соотношение 1-Н- и 4-Н-таутомеров 3-нитро-1,2,4-триазолов составляет ~180:1) [4]. При взаимодействии триазола **1** с ДМС идентифицированы: 1-метил-3-нитро-1,2,4-триазол (**3a**), 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазол (**4a**), 4-метил-3-нитро-1,2,4-триазол (**5a**), 1,4-диметил-3-нитро-1,2,4-триазолиевая соль метилсерной кислоты (**6a**), которую изолировали из реакционной смеси в виде 1,4-диметил-3-нитро-1,2,4-триазолиевой соли хлорной кислоты (**7a**), и 1,4-диметил-1,2,4-триазол-5-он (**8a**). Интересно отметить, что в реакционной смеси не обнаружена 1,4-диметил-5-нитро-1,2,4-триазолиевая соль (**9a**), являющаяся источником образования триазолонна **8a**.



3–9 a R = H, b R = Me

При взаимодействии триазола **2** с ДМС идентифицированы: 1,5-диметил-3-нитро-1,2,4-триазол (**3b**), 1,3-диметил-5-нитро-1,2,4-триазол (**4b**), 4,5-диметил-3-нитро-1,2,4-триазол (**5b**), 1,4,5-триметил-3-нитро-1,2,4-триазолиевая соль метилсерной кислоты (**6b**), которую, как и в случае соли **6a**, выделяли в виде 1,4,5-триметил-3-нитро-1,2,4-триазолиевой соли хлорной кислоты (**7b**). В этом случае также не зафиксирована 1,3,4-триметил-5-нитро-1,2,4-триазолиевая соль метилсерной кислоты (**9b**) – источник триазолонна **8b**.

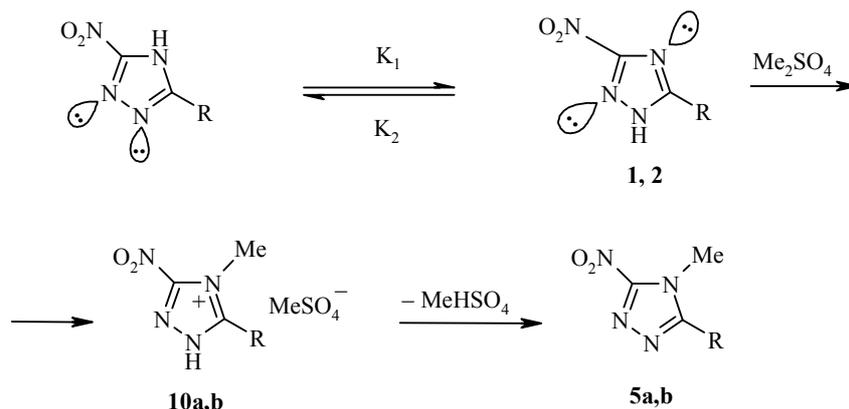
На основании характеристичных сигналов протонов в положении 5 в спектрах ЯМР ^1H триазол **5a** отнесен к 4Н-изомеру. Так, химический сдвиг протона при атоме $\text{C}_{(5)}$ 4-метилтриазола **5a** при 8.82 м. д. находится в более слабом поле по сравнению с кольцевыми протонами 1-метил- и 2-метилтриазолов **3a**, **4a** (соответственно при 8.75 и 8.15 м. д.) [1], а синглет протонов группы N–CH₃ триазола **5a** при 3.93 м. д. находится в более сильном поле по сравнению с аналогичными протонами 1-метил- и

2-метилтриазолов **3a**, **4a** (соответственно при 4.03 и 4.18 м. д.) [1]. Аналогичные закономерности в спектрах ЯМР ^1H триазолов **3b–5b** позволили идентифицировать триазол **5b** как 4-изомер. Совпадение физических констант, в частности температур плавления, триазолов **5a** и **5b** с приведенными в работах [2, 5, 6], сравнительный анализ ЯМР ^1H , ИК и УФ спектров этих веществ и их аналогов – соединений **3a,b** и **4a,b** [1, 4–8] также подтверждает правильность сделанных отнесений.

Структура триазолов **7a** и **7b** как 1,4-диметил- и 1,4,5-триметил-3-нитро-1,2,4-триазолиевых солей подтверждена ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C и ИК спектрами. В ИК спектрах триазолиевых солей **7a,b** сохраняются характерные для нитротриазолов колебания нитрогруппы [7]: симметричные валентные антифазные колебания $1565, 1587\text{ см}^{-1}$; синфазные $1340, 1335\text{ см}^{-1}$; соответственно, появляются интенсивные полосы поглощения аниона хлорной кислоты при 1085 и 1100 см^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H четвертичной соли **7a** регистрируются пара синглетов равной интенсивности протонов двух метильных групп при 4.16 и 4.21 м. д. и сигнал протона группы C–H кольца при 10.31 м. д. В спектрах ЯМР ^{13}C – два синглета углерода метильных групп при 37.09 и 40.22 м. д., углерод C–H кольца при 147.17 м. д. и углерод при нитрогруппе – 150.99 м. д. В спектре ЯМР ^1H триазолиевой соли **7b** имеются три синглета равной интенсивности – два при 4.05 и 4.15 м. д. (протоны метильных групп при атомах $\text{N}_{(4)}$ и $\text{N}_{(1)}$) и синглет протонов метильных групп у атома $\text{C}_{(5)}$ при 2.89 м. д.

При рассмотрении изомерного состава продуктов N-моноалкилирования прежде всего обращает на себя внимание практическое отсутствие $\text{N}_{(1)}$ -изомера (0.2–0.3%), низкое содержание $\text{N}_{(2)}$ -изомера (6–8%) и достаточно высокое для реакций алкилирования 3-нитро-1,2,4-триазолов содержание $\text{N}_{(4)}$ -изомера (46–65%). Как правило, при алкилировании 3-нитро-1,2,4-триазолов преобладают $\text{N}_{(1)}$ - и $\text{N}_{(2)}$ -изомеры [1–4], а $\text{N}_{(4)}$ -алкилированные соединения образуются в небольших количествах (3%) при использовании диметилацетата ДМФА [6] и не образуются даже при использовании таких малоселективных алкилирующих агентов, как диазометан [2]. Это позволяет предположить, что в нашем случае алкилированию подвергается не 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолатанион, а форма N–H триазола **1**, **2**.

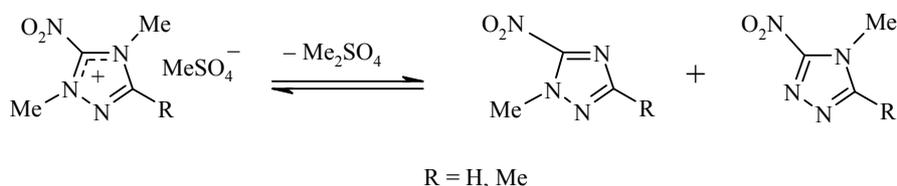
Особенность алкилирования нейтрального гетероцикла заключается в том, что реакция, по-видимому, проходит через образование промежуточных солей **10a,b**, причем получение $\text{N}_{(4)}$ -изомеров можно представить следующей схемой. Электрофильный агент атакует триазолы **1**, **2** по доступной для координации неподеленной паре электронов атома $\text{N}_{(4)}$ или по π -связи при нем с последующей локализацией заместителя на атоме $\text{N}_{(4)}$ и образованием протонированных по атому $\text{N}_{(1)}$ соединений 1-H-4-метил или 1-H-4,5-диметил-3-нитро-1,2,4-триазолиевых солей **10a,b**. Это предположение хорошо согласуется с данными о взаимодействии нитротриазолов с простейшим электрофилом протоном [4]. Образующиеся нитротриазолиевые соли **10a,b** нестабильны, депротонируются при разбавлении реакционной массы водой и превращаются в соответствующие $\text{N}_{(4)}$ -замещенные триазолы **5a,b**.



a R = H, b R = Me, при R = H $K_1: K_2 = 180 : 1$ [4]

Неожиданным в этой реакции является образование $N_{(2)}$ -изомера. Поскольку преобладающим таутомером у производных 3-нитро-1,2,4-триазола является 1-Н-изомер [4], можно было предположить малую вероятность алкилирования триазолов **1** и **2** по атому $N_{(2)}$ из-за пониженной нуклеофильности этого атома по сравнению с атомом $N_{(4)}$, связанной с наличием соседнего атома $N_{(2)}$ "пиррольного" атома N. Вместе с тем, в продуктах взаимодействия ДМС с триазолами **1** и **2** зафиксирована довольно значительная доля (до 8%) $N_{(2)}$ -изомера.

В отсутствие влаги 1,4-диметилзамещенные соли **9a,b** достаточно устойчивы. Можно предположить, что одним из возможных путей образования $N_{(2)}$ -изомера является диссоциативно-рекомбинационное превращение этих солей.



Другой возможный путь образования $N_{(2)}$ -изомера аналогичен схеме образования $N_{(4)}$ -изомера – атаке электрофильным агентом атомов $N_{(2)}$ триазолов **1**, **2**.

N,N -Диметил-1,2,4-триазолонны **8a,b** образуются из соответствующих азолиевых солей **9a,b**, что связано с высокой чувствительностью таких соединений к действию нуклеофильных реагентов, обусловленной делокализацией положительного заряда на атоме углерода при нитрогруппе.

При изучении влияния условий проведения реакции на выход продуктов значимыми факторами оказались соотношение реагентов и продолжительность реакции.

При сравнительно кратковременной выдержке (15–20 мин) и использовании 10–25% молярного избытка триазолов **1** или **2** остается значительная доля непрореагировавших исходных компонентов (до 60%),

а преимущественными продуктами реакции являются N-монометилтриазолы **3a,b–5a,b** (15–30%), тогда как выход N,N-диметилированных производных **7a,b** и триазолонов **8a,b** незначителен (2–3%), причем триазолонны получают, как правило, в следовых количествах.

Увеличение времени выдержки до 2.0–2.5 ч приводит к практически количественной степени превращения ДМС. Заметным образом меняется соотношение N-монометил-, N,N-диметилированных производных и триазолонов: общий выход монометилированных соединений **3a,b–5b,a** увеличивается до 53–73%; триазолонов **7a,b** – до 3–6%. Необычным в данной реакции, несмотря на недостаток алкилирующего агента и наличие в гетероциклах **1, 2** электроноакцепторной нитрогруппы, является сравнительно легкое образование N,N-диметил-3-нитро-1,2,4-триазолиевых солей **6a,b**, выделенных в виде солей **7a,b** с выходом 12 и 8% соответственно.

С увеличением избытка ДМС в 2–3 раза и времени выдержки до 2–3 ч в реакционной массе не остается исходных триазолов **1** или **2**, значительно уменьшается массовая доля продуктов N-моноалкилирования **3a,b–5a,b** (до 15–24%), при этом N₍₁₎-метилизомеры **3a,b** отсутствуют, N₍₄₎-метилизомеры **5a, 7a** могут также совсем исчезнуть. Выход N,N-диметилированных производных нитротриазолов возрастает до 45–60%, причем в них преобладают продукты 1,4-диметилирования **7a,b** (подробнее синтез 1,4-диалкил- и 1,4,5-триалкил-3-нитро-1,2,4-триазолиевых солей будет описан в следующем сообщении), а доля триазолонов **8a,b** составляет 5–7%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C снимали на спектрометре Bruker AM-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСO-d₆, внутренний стандарт ДМСO, ИК спектры – на приборе Perkin–Elmer в таблетке 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 силикоанового 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. N-Метил-1,2,4-триазолы и триазолонны (**3a–5a, 8a, 3b–5b, 8b**), являющиеся образцами сравнения и свидетелями при изучении спектров ЯМР ¹H и ГЖХ, синтезируют по методикам [2, 6, 9]. Диметилсульфат для удаления примеси кислоты промывают 3% раствором углекислого натрия, затем дистиллированной водой, сушат и перегоняют в вакууме (основное вещество ≥99.9%, кислоты в расчете на серную ≤0.1%). Триазолы **1, 2** дважды перекристаллизовывают из воды, а затем из метанола, т. пл. 214 и 197 °С соответственно (т. пл. 210 и 194 °С [5]).

Взаимодействие 3-нитро-1,2,4-триазола (1) с ДМС. Суспензию 22.8 г (0.2 моль) соединения **1** и 22.4 г (0.178 моль) ДМС перемешивают при 78–80 °С в течение 2.5 ч, охлаждают до 30 °С и экстрагируют CH₂Cl₂. В экстракте методами ЯМР ¹H и ГЖХ со свидетелями идентифицированы следующие соединения: ДМС, **3a, 4a, 5a, 8a**. Выход, %: 7.2, 1.9, 38.6, 52.5, следы соответственно (суммарный выход смеси после отгонки под вакуумом CH₂Cl₂ 2.8 г). Остаток реакционной массы обрабатывают при перемешивании 100 мл воды, экстрагируют CH₂Cl₂. В экстракте методом ЯМР ¹H и ГЖХ со свидетелями идентифицированы соединения **4a, 5a, 8a**. Выход, %: 2.85, 90.75, 6.40 соответственно (суммарный выход смеси после отгонки под вакуумом CH₂Cl₂ 9.9 г).

Соединение 5a выделяют из этой смеси перекристаллизацией из 2-пропанола и воды. Т. пл. 122–124 °С. ИК спектр, ν_{NO₂}, см⁻¹: 1565, 1330. УФ спектр, λ_{max}, нм: 261, 218. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.93 (3H, с, N–CH₃); 8.82 (1H, с, C–H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 34.40 (N–CH₃); 148.37 (C–H); 154.49 (C–NO₂). (Лит. данные: т. пл. 118–120 °С [6]. ИК спектр, 1172

ν_{NO_2} , cm^{-1} : 1550, 1335 [7]. УФ спектр, λ_{max} , нм: 260, 225 [4]. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.9 (3H, с, N-CH₃); 8.8 (1H, с, C-H) [6].

К остатку реакционной смеси (после 2 экстракций CH_2Cl_2) при температуре 75–80 °С прибавляют 3.2 г перхлората аммония, охлаждают до 20 °С, отфильтровывают осадок. Выход **7a** 5.2 г (12.2%), т. пл. 175–177 °С (из воды). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1565 (NO₂), 1340 (NO₂), 1085 (ClO₄). УФ спектр, λ_{max} , нм: 230. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.16 (3H, с, N-CH₃); 4.21 (3H, с, N-CH₃); 10.31 (1H, с, C-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 37.09 (N-CH₃); 40.22 (N-CH₃); 147.17 (C-H); 150.99 (C-NO₂).

Взаимодействие 3-нитро-5-метил-1,2,4-триазола (2) с ДМС. Суспензию 25.6 г (0.2 моль) 3-нитро-1,2,4-триазола, 23.2 г (0.184 моль) ДМС перемешивают при температуре 75–80 °С в течение 2 ч, охлаждают до температуры 30 °С, экстрагируют хлористым метиленом. В экстракте методами ЯМР ^1H и ГЖХ со свидетелями идентифицированы соединения: ДМС, **4b**, **5b**, **8b**. Выход, %: 22, 55, 24, следы соответственно (суммарный выход смеси после отгонки под вакуумом CH_2Cl_2 3.3 г). Остаток реакционной массы обрабатывают при перемешивании 60 мл воды, экстрагируют CH_2Cl_2 . В экстракте методом ЯМР ^1H и ГЖХ со свидетелями идентифицированы следующие соединения: ДМС, **3b**, **4b**, **5b**, **8b**. Выход, %: 1.6, 0.4, 2.4, 91.7, 8.1 соответственно (суммарный выход смеси после отгонки под вакуумом CH_2Cl_2 17.5 г).

Соединение 5b получают из этой смеси перекристаллизацией из 2-пропанола, а затем из воды, с т. пл. 75–76 °С. ИК спектр, ν_{NO_2} , cm^{-1} : 1520, 1328. УФ спектр, λ_{max} , нм: 275, 210. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.50 (3H, с, C-CH₃); 3.83 (3H, с, N-CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.84 (C-CH₃); 33.15 (N-CH₃); 154.61 (C-NO₂); 155.78 (C-H). К остатку реакционной смеси (после двух экстракций CH_2Cl_2) при температуре 75–80 °С прибавляют 3.6 г перхлората аммония, охлаждают до 20 °С, отфильтровывают вещество **7b**. Выход 3.6 г (7.6%), т. пл. 194–195 °С (из воды). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1587 (NO₂), 1335 (NO₂), 1100 (ClO₄). УФ спектр, λ_{max} , нм: 238. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.89 (3H, с, C-CH₃); 4.05 (3H, с, N-CH₃); 4.15 (3H, с, N-CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.38 (C-CH₃); 35.67 (N-CH₃); 38.93 (N-CH₃); 150.38 (C-NO₂); 156.18 (C-CH₃).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Т. Суханов, А. Ю. Лукин, *ХГС*, 1020 (2005).
2. Л. И. Багал, М. С. Певзнер, Н. И. Шелудякова, В. М. Керусов, *ХГС*, 265 (1970).
3. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985, 280 с.
4. Л. И. Багал, М. С. Певзнер, *ХГС*, 558 (1970).
5. Л. И. Багал, М. С. Певзнер, А. Н. Фролов, Н. И. Шелудякова, *ХГС*, 259 (1970).
6. R. W. Middleton, H. Monney, J. Parrick, *Synthesis*, 740 (1984).
7. В. В. Мельников, В. В. Столпакова, М. С. Певзнер, Б. В. Гидаспов, *ХГС*, 707 (1973).
8. Л. И. Багал, М. С. Певзнер, *ХГС*, 272 (1971).
9. A. Bernardini, P. Viallefont, J. Daunis, M. L. Roumestant, *Bull. Soc. Chim.*, 1191 (1975).

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

Поступило в редакцию 01.08.2003

^aФедеральный научно-производственный центр "Алтай", Бийск 659322, Россия
e-mail: post@frpc.secna.ru
e-mail: lukin@mail.biysk.ru