

Г. Т. Суханов, А. Ю. Лукин^а

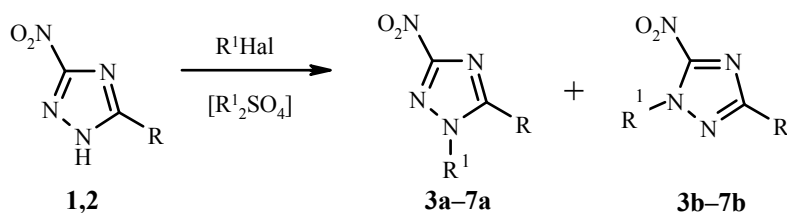
РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ 3-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛА С АЛКИЛИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ

1. АЛКИЛИРОВАНИЕ В ПРИСУТСТВИИ ЩЕЛОЧИ

Алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазола и 3-нитро-5-метил-1,2,4-триазола диалкилсульфатами или алкилгалогенидами в присутствии щелочи идет с малой избирательностью алкилирующего агента с образованием двух региоизомеров по атомам N₍₁₎ и N₍₂₎ гетероцикла. В зависимости от условий реакции массовая доля N₍₂₎-изомера составляет 14.6–33.8%.

Ключевые слова: 1-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолы, 1-алкил-5-нитро-1,2,4-триазолы, 3-нитро-1,2,4-триазолы, алкилирование, региоселективность.

Основная проблема химии гетероциклов – селективность реакций. В настоящее время селективность реакций электрофильного замещения в ряду нитропроизводных 1,2,4-триазола изучена недостаточно. 3-Нитро-5-R-1,2,4-триазолы имеют три потенциальных реакционных центра – атомы N₍₁₎, N₍₂₎ и N₍₄₎, поэтому при их алкилировании теоретически возможно образование трех изомеров. По данным работ [1, 2], алкилирование солей производных 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов алкилгалогенидами и диметилсульфатом (ДМС) протекает региоселективно. Мнения авторов о месте атаки кольца электрофильным агентом различаются. При взаимодействии 3-нитро-1,2,4-триазола (**1**) и 3-нитро-5-метил-1,2,4-триазола (**2**) с ДМС в ацетоне, спирте и их смесях с водой, в присутствии щелочей выделены только N₁-изомеры [1] – 1-метил-3-нитро-1,2,4-триазол (**3**) и 1,5-диметил-3-нитро-1,2,4-триазол (**4**) с выходом 66 и 55% соответственно. По данным [2], алкилирование натриевой соли триазола **1**



1, 3a,b, 5a,b–7a,b R = H; **2, 4 a,b** R = Me; **3 a,b, 4a,b** R¹ = Me; **5a,b** R¹ = Et;
6a,b R¹ = Pr; **7a,b** R¹ = *i*-Pr

в пропаноле также приводит к одному изомеру, которому, однако, ошибочно приписана структура соответствующего 1-алкил-2-нитро-1,3,4-триазола. В то же время селективное течение реакции и в том, и в другом случае кажется маловероятным и этот момент требует уточнения.

При более тщательном исследовании продуктов алкилирования триазолов **1** и **2** по методам, описанным в работах [1, 2], мы установили, что избирательность метилирования не подтверждается. Найдено, что при взаимодействии солей соединений **1** и **2** с диалкил-сульфатами (ДАС) и алкилгалогенидами во всех случаях, действительно, происходит образование продуктов моноалкилирования.

При этом выделены с высокими выходами (50–89%) и идентифицированы продукты реакции, являющиеся смесью двух региоизомеров (**3a–7a** и **3b–7b**). Это подтверждается данными ГЖХ, а также ЯМР ¹H, ИК и УФ спектроскопии (табл. 1–4).

Заметные различия в дипольных моментах [3] и летучести изомеров **a** и **b** позволили нам использовать для их разделения экстракцию растворителями или перегонку в вакууме (табл. 2).

Из смеси высокоплавких триазолов **3** и **4** (по методу А) экстракцией гексаном выделены изомеры **3b** и **4b**, а из остатков кристаллизацией из спиртов получены изомеры – триазолы **3a** и **4a** соответственно.

Смесь жидких и низкоплавких 1-этил-3-нитро-1,2,4-триазола (**5a**) и 1-этил-5-нитро-1,2,4-триазола (**5b**), а также 1-пропил-3-нитро-1,2,4-триазола (**6a**) и 1-пропил-5-нитро-1,2,4-триазола (**6b**) разделяют (методом Б)

Т а б л и ц а 1

Продукты алкилирования солей триазолов **1** и **2** алкилсульфатами и алкилгалогенидами

№ опыта	Исходный триазол	Алкилирующий агент	Щелочь	Температура реакции, °С	Время реакции, ч	Соединения (смеси)	Массовая доля (по ГЖХ), %		Выход изомеров a + b , %
							Изомер a	Изомер b	
1	1	ДМС	NaOH	20–25	72	3a + 3b	70.8	29.2	76.2
2	1	ДМС	LiOH	75–78	3	3a + 3b	72.5	27.5	84.2
3	1	MeI	LiOH	20–25	200	3a + 3b	78.8	21.2	75.0
4	1	ДЭС*	LiOH	20–25	24	5a + 5b	68.2	31.8	88.1
5	1	MeCH ₂ I	LiOH	20–25	200	5a + 5b	79.9	20.1	76.8
6	1	MeCH ₂ Br	LiOH	15–18	700	5a + 5b	66.7	33.3	50.1
7	1	MeCH ₂ Br	LiOH	75–78	7	5a + 5b	71.2	28.8	85.8
8	1*	MeCH ₂ Br	NaOH	75–78	7	5a + 5b	78.3	21.7	82.5
9	1	Me(CH ₂) ₂ Br	NaOH	75–78	20	6a + 6b	82.2	17.8	89.4
10	1	Me ₂ CHBr	NaOH	72–78	20	7a + 7b	74.8	25.2	79.4
11	2	ДМС	LiOH	20–25	24	4a + 4b	66.2	33.8	84.5
12	2	MeI	LiOH	20–25	200	4a + 4b	75.3	24.7	78.2

*Диэтилсульфат.

Т а б л и ц а 2

Свойства изомерных алкилзамещенных триазолов 3a,b–7a,b

Соединение	Метод разделения	Т. пл., °С	Т. пл., °С [лит.]	Т. кип., °С (мм рт. ст.)	Выход, %
3a 3b	A	65–66 81–82	64–65 [4] 79–80 [4]		51.2 19.1
4a 4b	A	90–91 57–58	89–90 [1] 55–56 [1]		45.6 20.4
5a 5b	Б	32–33 29–30	– –	125–130 (1) 62–65 (0.5)	50.0 31.0
6a 6b	Б		– –	140–142 (1) 74–75 (1)	72.1 11.5
7a 7b	В	52–53	– –	92–95 (12–15)	63.1 14.7

вакуумной перегонкой. Наконец, из смеси 1-изопропил-3-нитро-1,2,4-триазола (**7a**) и 1-изопропил-5-нитро-1,2,4-триазола (**7b**) последний выделяют вакуумной перегонкой, а триазол **7a** – кристаллизацией кубового остатка из этанола (метод В).

Правильность сделанных отнесений подтверждается совпадением температур плавления (табл. 2) выделенных из смеси изомерных триазолов **3a,b**, **4a,b** с температурами плавления этих триазолов, приведенными в работах [1, 4].

При алкилировании триазолов **1** и **2** алкилгалогенидами и диалкилсульфатами соотношение изомерных триазолов **a** и **b** зависит от условий реакции.

Значительное влияние на селективность реакции оказывает растворитель. Проведение реакции в воде приводит к образованию продукта с большей долей полярного изомера **a** (табл. 3). Повышение полярности реакционной среды увеличением концентрации реагентов в два раза по сравнению с приведенной в общей методике увеличивает долю этого изомера еще на 3–3.5%. Во всех случаях вода по сравнению с этанолом нивелирует влияние природы противоиона на селективность алкилирования (табл. 3). Доля изомера **b** заметно зависит от природы алкилирующего агента и температуры реакции (табл. 1).

Структура полученных изомерных 1-алкилтриазолов подтверждена анализом их спектральных данных. В спектрах ЯМР ¹H регистрируются синглет протона у кольцевого атома азота в области 8.12–8.78 м. д. и протоны алкильных групп (табл. 4). При этом в спектрах всех 1-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов (**3a**, **5a–7a**) сигнал протона при C₍₅₎ находится в более слабом поле (δ 8.67–8.78 м. д.), а сигналы протонов группы CH₃ (CH₂, CH) в положении 1 – в более сильное поле, чем сигналы тех же протонов в спектрах изомерных 1-алкил-5-нитро-1,3,4-триазолов **3b**, **5b–7b**.

Влияние природы щелочного агента на общий выход
и соотношение в смеси триазолов **5a** и **5b***

	K ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	KOH	NaOH	LiOH	NH ₄ OH	TMA·OH**
Общий выход смеси 5a + 5b , %	74.8	69.9	74.5	71.3	69.3	73.0	88.7
Содержание в смеси (ГЖХ), %							
5a	83.5	83.7	82.2	82.5	82.0	85.4	83.2
5b	16.5	16.3	17.8	17.5	18.0	14.6	16.8

*Растворитель – вода, алкилирующий агент – бромистый этил.

**TMA·OH – гидроксид тетраметиламмония.

Аналогично в спектре соединения **4a** сигнал протонов 5-CH₃ равен 2.5 м. д., а в спектре изомерного 5-метилтриазола **4b** протоны группы 3-CH₃ резонируют в более сильном (δ 2.32 м. д.).

Спектральные характеристики триазолов 3–7

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹	УФ спектр, λ _{max} , нм	Спектр ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆), δ, м. д. (J, Гц)
3a	1546, 1310 1555, 1313 [6]	255 255 [5]	4.03 (3H, c, N-CH ₃); 8.75 (1H, c, =CH) 4.02 (3H, c, N-CH ₃); 8.22 (1H, c, =CH) [4]
3b	1556, 1338 1555, 1320 [7]	265 270 [5]	4.18 (3H, c, N-CH ₃); 8.15 (1H, c, =CH) 4.08 (3H, c, N-CH ₃); 8.04 (1H, c, =CH) [4]
4a	1540, 1312	266 262.5 [5]	2.50 (3H, c, C-CH ₃); 3.91 (3H, c, N-CH ₃)
4b	1562, 1346	280 279 [5]	2.32 (3H, c, C-CH ₃); 4.10 (3H, c, N-CH ₃)
5a	1550, 1305	257	1.47 (3H, т, J = 7.0, CH ₂ CH ₃); 4.39 (2H, кв, J = 6.0, CH ₂ CH ₃); 8.78 (1H, c, =CH)
5b	1558, 1336	266	1.47 (3H, т, J = 7.2, CH ₂ CH ₃); 4.61 (2H, кв, J = 6.2, CH ₂ CH ₃); 8.12 (1H, c, =CH)
6a	1550, 1305	255	0.87 (3H, т, J = 7.4, CH ₂ CH ₃); 1.85 (2H, м, =CH ₂); 4.29 (2H, т, N-CH ₂ -); 8.78 (1H, c, =CH)
6b	1560, 1335	267	0.90 (3H, т, J = 7.7, CH ₂ CH ₃); 1.90 (2H, м, =CH ₂); 4.52 (2H, т, N-CH ₂ -); 8.13 (1H, c, =CH)
7a	1555, 1305	257	1.50 (6H, д, J = 6.7, CH(CH ₃) ₂); 4.76 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 8.67 (1H, c, =CH)
7b	1558, 1330	266	1.48 (6H, д, J = 6.6, CH(CH ₃) ₂); 5.30 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 8.20 (1H, c, =CH)

В УФ спектрах триазолов **3–7** наблюдаются два максимума поглощения. При этом коротковолновый максимум в производных 3-(5)-нитро-1,2,4-триазолов **a(b)** малочувствителен к природе заместителя, тогда как в длинноволновой области максимум поглощения производных нитротриазолов зависит от местоположения нитрогруппы [5]. В спектрах изомеров **3a–7a** наблюдается характерное смещение максимума поглощения на 9–14 нм в коротковолновую область [5] в сравнении с изомерами **3b–7b** (табл. 4).

Достаточно информативными оказались также ИК спектры. В них присутствуют наиболее характеристичные по частоте для производных 3-нитро-1,2,4-триазолов полосы поглощения нитрогруппы [6, 7], локализованные в довольно узких спектральных интервалах: симметричные валентные антифазные колебания 1562–1540 и синфазные 1346–1305 см^{-1} (табл. 4). Обе полосы у изомеров **a** смещены по сравнению с изомерами **b** в область меньших частот, причем синфазные колебания смещены в большей степени (на 25–34 см^{-1}).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H снимали на спектрометре Bruker AM-400 (400 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт DMSO-d_6 , ИК спектры – на приборе Perkin–Elmer в таблетке KBr, УФ спектры – на приборах Spexord и спектрофотометре М-80. 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, температура испарителя 220 °С, температура детектора 220 °С. Температуру плавления определяли на малогабаритном нагревательном столе Voetius с наблюдательным устройством РНМК-05.

Подготовка реагентов. Диалкилсульфаты промывали 3% раствором углекислого натрия, затем дистиллированной водой, сушили и перегоняли в вакууме (основное вещество $\geq 99.9\%$, кислоты в расчете на серную $\leq 0.1\%$). Триазолы **1** и **2** дважды перекристаллизовывали из воды, т. пл., соответственно, 214 и 197 °С (по данным [7], 210 и 194 °С). Алкилгалогениды получали по методикам [8]. Остальные реагенты и растворители квалификации "хч" использовали без дополнительной очистки.

Получение триазолов 3–7 (общая методика). К суспензии 0.1 моль триазола **1** или **2** в 30 мл этанола или воды добавляют 36 мл 0.25 молярного спиртового (водного) раствора гидроксида лития (натрия) и 0.1 моль диалкилсульфата или 0.08–0.15 моль алкилгалогенида.* Продолжительность реакции в воде 8 ч, температура 75–78 °С (табл. 1). Отфильтровывают выпавшие неорганические соли, из фильтрата в вакууме удаляют растворитель, остаток обрабатывают хлористым метиленом, полученный раствор промывают последовательно 3% водным раствором соды, водой, сушат над безводным сернистым магнием и растворитель отгоняют в вакууме. Соотношение изомеров определяют до и после разделения смеси (табл. 2). Изомеры **3b** и **4b** выделяют из смеси экстракцией гексаном и перекристаллизовывают из водного изопропилового спирта (метод А). Из остатка, перекристаллизацией из 2-пропанола или этанола, выделяют триазолы **3a** и **4a**. Смесь соединений **5a,b** и **6a,b** фракционируют в вакууме (метод В). Из смеси триазолов **7a,b** в вакууме отгоняют изомер **7b**. Триазолы **5a** и **7a** дополнительно перекристаллизовывают из этанола, а **5b** – из гексана. Характеристики продуктов приведены в табл. 1–3.

*При температуре реакции 75 °С $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ дозировали равномерно в течение синтеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. И. Багал, М. С. Певзнер, Н. И. Шелудякова, В. М. Керусов, *ХГС*, 245 (1970).
2. А. П. Круглик, С. М. Лещев, Е. М. Рахманько, О. Н. Бубель, Г. В. Асратян, *Журн. прикл. химии*, **64**, 1721 (1991).
3. М. С. Певзнер, Е. Я. Федорова, И. Н. Шохор, Л. И. Багал, *ХГС*, 275 (1971).
4. W. R. Middleton, H. Monney, J. Parrick, *Synthesis*, 740 (1984).
5. Л. И. Багал, М. С. Певзнер, *ХГС*, 272 (1971).
6. В. В. Мельников, В. В. Столпакова, М. С. Певзнер, Б. В. Гидаспов, *ХГС*, 707 (1973).
7. Л. И. Багал, М. С. Певзнер, А. Н. Фролов, Н. И. Шелудякова, *ХГС*, 259 (1970).
8. Вейганд–Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, Химия, Москва, 1968, с. 208.

*Институт проблем химико-энергетических
технологий СО РАН, Бийск 659322
e-mail: post@frpc.secna.ru*

Поступило в редакцию 13.01.2003

^a*Федеральное государственное унитарное
предприятие, Федеральный научно-произ-
водственный центр "Алтай",
Бийск 659322, Россия
e-mail: lukin@mail.biysk.ru*