

Л. М. Горностаев¹, Н. А. Булгакова^{1*}, И. В. Калашникова¹

СИНТЕЗ 1-АРИЛ-5-НИТРОБЕНЗОТРИАЗОЛОВ

3-Арил-1-(3-нитрофенил)триазены, полученные реакцией диазотированного 3-нитроанилина с ариламинами, циклизуются с образованием 1-арил-5-нитробензотриазолов в присутствии диметилсульфоксида и карбоната калия.

Ключевые слова: бензотриазолы, диарилтриазены, внутримолекулярная гетероциклизация, диазотирование.

Триазолы широко применяются в качестве промежуточных продуктов в органическом синтезе, используются в промышленности, в сельском хозяйстве и медицине [1]. Многие соединения класса триазолов и их производные обладают высокой биологической активностью, в том числе и противоопухолевым действием [2, 3].

Синтез 1,2,3-бензотриазолов осуществляют различными способами: диазотированием *o*-диаминоаренов, взаимодействием арилазидов с непредельными соединениями, гетероциклизацией *o*-амино-*N*-нитрозоариламинов или арил-азобензолов, содержащих в *ortho*-положении амино-, нитро- или азидогруппу [4]. Твёрдофазный синтез *N*-замещённых 1*H*-бензотриазолов из *ortho*-галоген(нитро)арилтриазенов описан в работе [5].

Ранее нами был разработан способ синтеза триазолов на основе производных 9,10-антрахинона [6]. 3-Арилантра[1,2-*d*]триазол-6,11-дионы были получены внутримолекулярной гетероциклизацией 1-арил-3-антрахинонилтриазенов, состоящей из внутримолекулярного нуклеофильного замещения водорода в присутствии основного катализатора.

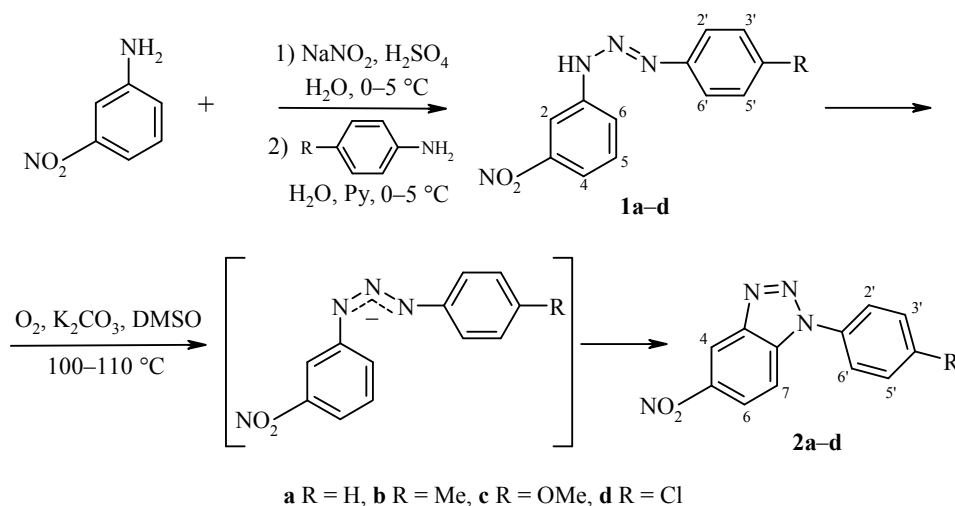
В настоящей работе изучены возможности формирования триазольного цикла на основе 1,3-диарилтриазенов. Нами синтезирован ряд 1,3-диарилтриазенов **1a–d**, содержащих в одном из арильных остатков нитрогруппу в положении 3. Синтез диарилтриазенов проводился реакцией диазотирования 3-нитроанилина и дальнейшим взаимодействием полученной соли диазония с соответствующим первичным ариламином в пиридине.

Состав и структура полученных диарилтриазенов подтверждены физико-химическими методами. В спектрах ЯМР ¹H соединений **1b,c** раздвоение сигналов как протона триазеновой группы, так и протонов метильной группы свидетельствует о существовании дифенилтриазенов, содержащих в своём составе и акцепторный, и донорный заместители в двух таутомерных формах. В спектрах соединений **1a,d**, сочетающих сильный и более слабый акцепторные заместители, наблюдается уширенный сигнал протонов триазеновой группы в области 12.7–13.0 м. д. Уширение этого сигнала, а также сигналов ароматических протонов свидетельствует, на наш взгляд, о существо-

Синтез 1-арил-5-нитробензотриазолов аналогичным методом описан в статье Z. Zhou, Q.-L. Liu, W. Li, Y.-M. Zhu, *Heterocycles*, **83**, 2057 (2011). Так как настоящая статья поступила в редакцию раньше, было решено её опубликовать. – *Примеч. ред.*

вании и этих соединений в двух таутомерных формах. Отметим, что подобные результаты для диарилтриазенов с акцепторными заместителями описаны в работе [7].

Полученные 3-арил-1-(3-нитрофенил)триазены **1a-d** под действием карбоната калия в диметилсульфоксиде в течение нескольких часов циклизируются в 1-арилбензотриазолы **2a-d** с средними выходами.



Строение синтезированных бензотриазолов **2a-d** подтверждено физико-химическими методами. По-видимому, образование триазолов происходит в результате депротонирования диарилтриазенов **1a-d** и последующего нуклеофильного замещения атома водорода, активированного нитрогруппой в *para*-положении.

Нуклеофильное замещение водорода в обнаруженной нами внутримолекулярной циклизации протекает с участием кислорода воздуха. Отдельным экспериментом было показано, что интенсивное пропускание воздуха через реакционную смесь сокращает время реакции, а в атмосфере аргона циклизация протекает примерно в 15 раз медленнее.

Таким образом, нами установлено, что внутримолекулярная циклизация диарилтриазенов, включающая внутримолекулярное замещение атома водорода, протекает не только в арилантрахинолинилтриазеновом [6], но и в бензольном ряду.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Bruker IFS-66 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Электронные спектры поглощения зарегистрированы на приборе Evolution 300 в толуоле. Масс-спектры записаны на спектрометре Finnigan MAT 8200 с прямым вводом образца и энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ выполнен на приборе EURO EA 3000. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе толуол–этилацетат, 9:1. Полученные соединения перекристаллизованы из смеси EtOH – DMF , 10:1.

3-(3-Нитрофенил)-1-фенилтриазен (1a). Раствор 1.00 г (7 ммоль) 3-нитроанилина в 1.5 мл конц. H_2SO_4 и 2 мл воды диазотируют 0.50 г (7 ммоль) NaNO_2 в 1 мл

воды в течение 1 ч при 0–5 °С [8]. К полученному раствору соли 3-нитрофенил-диазония добавляют 0.64 мл (7 ммоль) анилина в 35 мл пиридина в течение 2 ч при той же температуре. Реакционную смесь разбавляют водой 1:1. Выделившийся жёлтый осадок фильтруют, промывают водой, этанолом, сушат на воздухе, перекристаллизовывают. Выход 0.89 г (51%), т. пл. 138 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3289 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 344 (4.30). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.17–7.27 (1H, м, H-4'); 7.43 (2H, т, $J = 8.0$, H-3',5'); 7.46–7.55 (2H, м, H-2',6'); 7.66 (1H, т, $J = 8.0$, H-5); 7.79–7.88 (1H, м, H-6); 7.88–7.99 (1H, м, H-4); 8.13 (1H, с, H-2); 12.73 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 242 $[\text{M}]^+$ (4), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (100). Найдено, %: С 59.10; Н 4.09; N 23.42. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 59.50; Н 4.16; N 23.13.

Соединения **1b–d** получают аналогично.

1-(4-Метилфенил)-3-(3-нитрофенил)триазен (1b). Выход 1.14 г (64%), т. пл. 103–105 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3278 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 348 (4.26). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц) (соотношение таутомеров 7:3): 2.28 (0.9H, с, CH_3); 2.35 (2.1H, с, CH_3); 7.27 (2H, д, $J = 8.0$, H-3',5'); 7.48 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.62 (1H, т, $J = 8.0$, H-5); 7.74 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 7.83 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 8.07 (1H, с, H-2); 12.68 (0.7H, с, NH); 12.82 (0.3H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 256 $[\text{M}]^+$ (6), 91 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (100). Найдено, %: С 60.64; Н 4.56; N 21.63. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 60.93; Н 4.72; N 21.86.

1-(4-Метоксифенил)-3-(3-нитрофенил)триазен (1c). Выход 0.99 г (52%), т. пл. 126–128 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3260 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 353 (4.32). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц) (соотношение таутомеров 17:3): 3.73 (0.45H, с, OCH_3); 3.78 (2.55H, с, OCH_3); 7.02 (2H, д, $J = 8.0$, H-3',5'); 7.54 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.61 (1H, т, $J = 8.0$, H-5); 7.72 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 7.80 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 8.04 (1H, с, H-2); 12.55 (0.85H, с, NH); 12.80 (0.15H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 272 $[\text{M}]^+$ (7), 107 $[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$ (100). Найдено, %: С 57.28; Н 4.26; N 20.40. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 57.35; Н 4.44; N 20.58.

3-(3-Нитрофенил)-1-(4-хлорфенил)триазен (1d). Выход 0.92 г (48%), т. пл. 125 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3281 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 349 (4.32). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.48–8.11 (8H, м, H Ar); 12.93 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 $[\text{M}]^+$ (10), 111 $[\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}]^+$ (100). Найдено, %: С 52.13; Н 3.23; N 20.49. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 52.09; Н 3.28; N 20.25.

5-Нитро-1-фенилбензотриазол (2a). Реакционную смесь, содержащую 0.85 г (3.5 ммоль) соединения **1a**, 1.40 г (10.0 ммоль) K_2CO_3 и 5 мл ДМСО, выдерживают при 100–110 °С и интенсивном перемешивании несколько часов до исчезновения исходного субстрата. Реакционную смесь разбавляют водой 1:3. Выделившийся бурый осадок фильтруют, промывают водой, этанолом, сушат на воздухе. Выход 0.43 г (51%), т. пл. 128–130 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.66 (1H, т, $J = 8.0$, H-4'); 7.71–7.77 (2H, м, H-3',5'); 7.89–7.93 (2H, м, H-2',6'); 8.12 (1H, д, $J = 9.2$, H-7); 8.45 (1H, д, $J = 9.2$, $J = 3.0$, H-6); 9.15 (1H, д, $J = 3.0$, H-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 240 $[\text{M}]^+$ (10), 166 $[\text{M}-\text{N}_2-\text{NO}_2]^+$ (36), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (100), 51 $[\text{C}_4\text{H}_3]^+$ (69). Найдено, %: С 60.30; Н 3.33; N 23.04. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 60.00; Н 3.36; N 23.32.

Соединения **2b–d** получают аналогично.

1-(4-Метилфенил)-5-нитробензотриазол (2b). Выход 0.38 г (43%), т. пл. 197–210 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.45 (3H, с, CH_3); 7.53 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 7.78 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6'); 8.08 (1H, д, $J = 9.2$, H-7); 8.44 (1H, д, $J = 9.2$, H-6); 9.16 (1H, с, H-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 $[\text{M}]^+$ (16), 180 $[\text{M}-\text{N}_2-\text{NO}_2]^+$ (100), 152 $[\text{M}-\text{N}_2-\text{NO}_2-\text{H}-\text{HCN}]^+$ (25), 91 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (28), 65 $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$ (27). Найдено, %: С 61.74; Н 3.96; N 22.44. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 61.41; Н 3.96; N 22.04.

1-(4-Метоксифенил)-5-нитробензотриазол (2c). Выход 0.59 г (63%), т. пл. > 360 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.89 (3H, с, OCH_3); 7.25 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 7.81 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6'); 8.02 (1H, д, $J = 9.2$, H-7); 8.44 (1H, д, $J = 9.2$, H-6); 9.15 (1H, с, H-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 270 $[\text{M}]^+$ (28), 242 $[\text{M}-\text{N}_2]^+$ (15), 227 $[\text{M}-\text{N}_2-\text{CH}_3]^+$ (73), 181 $[\text{M}-\text{N}_2-\text{CH}_3-\text{NO}_2]^+$ (100), 153 $[\text{M}-\text{N}_2-\text{CH}_3-\text{NO}_2-\text{CO}]^+$ (64), 92 $[\text{C}_6\text{H}_4\text{O}]^+$ (26), 77

$[C_6H_5]^+$ (22). Найдено, %: С 57.61; Н 3.69; N 20.50. $C_{13}H_{10}N_4O_3$. Вычислено, %: С 57.78; Н 3.73; N 20.73.

5-Нитро-1-(4-хлорфенил)бензотриазол (2d). Выход 0.53 г (56%), т. пл. > 360 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.81 (2H, д, $J = 8.7$, H-2',6'); 7.97 (2H, д, $J = 8.7$, H-3',5'); 8.14 (1H, д, $J = 9.1$, H-7); 8.47 (1H, д, $J = 9.1$, $J = 2.0$, H-6); 9.19 (1H, д, $J = 2.0$, H-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 $[M]^+$ (61), 200 $[M-N_2-NO_2]^+$ (99), 165 $[M-N_2-NO_2-Cl]^+$ (84), 111 $[C_6H_4Cl]^+$ (100). Найдено, %: С 52.45; Н 2.56; N 19.96. $C_{12}H_7ClN_4O_2$. Вычислено, %: С 52.47; Н 2.57; N 20.40.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва, 2008.
2. B. D. Palmer, J. B. Smaill, M. Boyd, D. H. Boschelli, A. M. Doherty, J. M. Hamby, S. S. Khatana, J. B. Kramer, A. J. Kraker, R. L. Panek, G. H. Lu, T. K. Dahring, R. T. Winters, H. D. H. Showalter, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **41**, 5457 (1998).
3. N. Mishra, P. Arora, B. Kumar, L. C. Mishra, A. Bhattacharya, S. K. Awasthi, V. K. Bhasin, *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 1530 (2008).
4. H. Wamhoff, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, C. W. Rees (Eds.), Pergamon Press, Oxford, 1984, vol. 5, p. 722.
5. V. Zimmermann, S. Bräse, *J. Comb. Chem.*, **9**, 1114 (2007).
6. Л. М. Горностаев, Н. А. Булгакова, *Журн. орган. химии*, **37**, 1416 (2001).
7. T. Ćimboraga-Zovko, A. Brozovic, I. Piantanida, G. Fritz, A. Virag, B. Alić, V. Majce, M. Kočevar, S. Polanc, M. Osmak, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 2971 (2011).
8. Вейганд-Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, Химия, Москва, 1968, с. 320.

¹ Красноярский государственный педагогический университет им. В. П. Астафьева,
ул. А. Лебедевой, 89, Красноярск 660049, Россия
e-mail: gornostaev@kspu.ru

Поступило 16.09.2010
После доработки 12.01.2012