

ИССЛЕДОВАНИЕ СЕЛЕКТИВНОСТИ АЛКИЛИРОВАНИЯ 3-НИТРО-5-R-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ ДИМЕТИЛСУЛЬФАТОМ В ОСНОВНЫХ СРЕДАХ

Г.Т. Суханов, А.Г. Суханова, Ю.В. Филиппова, К.К. Босов,
И.А. Крупнова

Показано, что 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолы вступают во взаимодействие с диметилсульфатом в щелочной среде с образованием продуктов замещения по всем трем атомам азота гетероцикла. Соотношение изомерных производных зависит от температуры, полярности среды и заместителя в положении С(5) нитротриазолового гетероцикла. Повышенные температуры, полярные растворители и замена протона в положении С(5) 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов на алкильную группу приводят к увеличению доли продуктов замещения по атому азота N(4).

Ключевые слова: 3-нитро-1,2,4-триазол, диметилсульфат, алкилирование, селективность, N-метил-3-нитро-1,2,4-триазолы.

В ряду изомерных N(1)-, N(2)- и N(4)-алкилзамещенных 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов менее изучены и малодоступны N(4)-изомеры. В то же время N(4)-изомеры, в сравнении с N(1)- и N(2)-изомерами, обладают экстремальными характеристиками – имеют высокую температуру плавления [1], высокий дипольный момент [2], наибольшую основность [3, 4] и вследствие этого повышенную реакционную способность в реакциях кватернизации [5], комплексообразования с солями переходных металлов [6] и образования кристалло-сольватов с ГАВ [7].

В зависимости от местоположения заместителя у атомов азота нитротриазолового гетероцикла основность изомерных производных нитротриазолов располагается в ряду N(2)- <<< N(1)- < N(4)-изомер [4]. Вследствие этого N(4)-алкил-3-нитро-5-R-1,2,4-триазолы в сравнении с N(1)- или N(2)- изомерами проявляют повышенную реакционную способность в процессах кватернизации [5]. В реакцию кватернизации с трет-бутанолом в среде концентрированной хлорной кислоты из изомерных N(1)-, N(2)- и N(4)-алкил-3-нитро-5R-1,2,4-триазолов вступают исключительно N(4)-алкил-3-нитро-5R-1,2,4-триазолы. Причем селективность процессов кватернизации обеспечивается применением как индивидуальных N(4)-

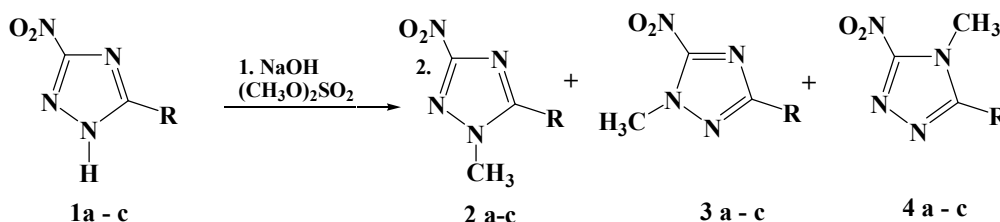
замещенных-3-нитро-5R-1,2,4-триазолов, так и его смесей с N(1)- или N(2)-изомерами [5].

Ранее сообщалось [8], что алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазолов йодистым метилом (MeI) и диметилсульфатом в присутствии щелочи при температуре 20 – 25 °С приводит к образованию смеси, состоящей преимущественно из двух изомеров 1- и 2-метил-3-нитро-1,2,4-триазолов, доля 4-алкил-3-нитро-1,2,4-триазола не превышает 1,3 %. Проведение процесса при 80 °С в среде воды, с использованием в качестве алкилирующего агента диэтилсульфата, позволяет увеличить долю N(4) изомера до 7,6 % [9, 10].

В данной работе продолжены исследования процесса алкилирования 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов **1a**, **R=CH₃** (**1b**), **R=C₂H₅** (**1c**) диметилсульфатом (ДМС) в основных средах.

Показано, что алкилирование триазола **1(a)** в форме триазолат-аниона диметилсульфатом при повышенных температурах, как и в случае алкилирования диэтилсульфатом [9, 10], протекает по всем трем атомам азота гетероцикла, с образованием смеси изомерных N(1)- (**2a**), N(2)- (**3a**) и N(4)- (**4a**) метил-3-нитро-1,2,4-триазолов:

ИССЛЕДОВАНИЕ СЕЛЕКТИВНОСТИ АЛКИЛИРОВАНИЯ
3-НИТРО-5-R-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ ДИМЕТИЛСУЛЬФАТОМ В ОСНОВНЫХ СРЕДАХ



R=H: **1a – 4a**; R = CH₃: **1b – 4b**; R = C₂H₅: **1c – 4c**

Применение этанола в качестве реакционной среды при алкировании нитротриазола **1a** в присутствии щелочи, несмотря на повышенные температуры 50 °С и 80 °С, приводит к незначительному увеличению доли изомера **4a** до 2,4÷2,5 % (таблица 1).

Закономерно использованием полярных растворителей и повышенных температур достигнуто увеличение доли продукта

таблица 1 – Условия реакции, соотношение и выход продуктов алкилирования нитротриазола **1a** в щелочной среде диметилсульфатом

R	Растворитель	T, °C	T _{реакции} , МИН (*ч)	ЯМР ¹ H, % (масс.)			Выход смеси изомеров, %
				N(1)	N(2)	N(4)	
H	вода	25	5*	73,6	23,0	3,4	98,3
		50	30	73,7	22,5	3,8	98,3
		80	3	73,0	23,0	4,0	95,6
		95	3	69,9	23,6	6,5	81,1
H	этанол	25	3-4*	73,4	24,7	1,9	96,5
		50	50	72,2	25,4	2,4	96,8
		80	3	69,5	28,0	2,5	94,7
H	ДМФА	145	3	72,4	20,3	7,3	70,5

* – время реакции указано в часах

На селективность процесса алкилирования оказывает влияние заместитель при атоме углерода С(5) 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолового гетероцикла. При замене протона в положении С(5) 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов на алкильную группу (СН₃ или С₂Н₅) происходит повышение доли продукта замещения по атому азота N(4) (**4b**, **4c**) до 8,9 % (таблица 2).

Таблица 2 – Соотношение и выход продуктов алкилирования натриевых солей нитротриазолов **1a-c** ДМС в среде воды при температуре 80 °С и времени реакции 3 минуты

R	ЯМР ¹ H, % (масс.)			Выход смеси изомеров, %
	N(1)	N(2)	N(4)	
H	70,5	25,5	4,0	95,6
CH ₃	68,9	23,6	7,5	81,2
C ₂ H ₅	63,2	27,9	8,9	74,0

замещения по атому азота N(4). Повышение температуры реакции до 95 °С или 145 °С при взаимодействии триазола **1a** в форме триазолат-аниона с ДМС в среде воды или диметилформамида приводит к существенному увеличению доли N(4)-изомера. Соотношение образующихся N-метил-3-нитро-1,2,4-триазолов по данным ЯМР ¹H-спектроскопии **2a** / **3a** / **4a** составляет 69,9 ÷ 72,4 / 20,3 ÷ 23,6 / 6,5 ÷ 7,3 (таблица 1).

В ряду изомерных N-алкил-3-нитро-5R-1,2,4-триазолов N(2)-замещенные производные являются менее полярными в сравнении с N(4) и N(1) замещенными производными, значения дипольных моментов **3a**, **4a** и **2a** равны, соответственно, 2,93, 5,63 и 7,21 D [2]. Особенность проведения процесса в воде заключается в необходимости проведения эффективных экстракции продукта для полного извлечения наиболее полярных, и как следствие хорошо растворимых в водной среде N(4) и N(1) замещенных производных **4a – c**. Наименее полярный продукт замещения по атому азота N(2) (триазол **3a**) преимущественно преобладает в первых двух экстракциях с последующим резким снижением его доли с 26,9 % до 1,8 %. В то время как полярный N(4)-изомер (триазол **4a**) преобладает в последних экстракциях, его доля в пятой экстракции достигает 38,3 % (таблица 3).

Таблица 3 – Процентное соотношение изомеров в экстракции (ЯМР¹H)

№ экстракции	Доля по ЯМР (масс. %)			Выход смеси 2a–4a , %
	N(1)	N(2)	N(4)	
1	69,0	26,9	4,1	51,5
2	73,5	18,4	8,1	12,3
3	75,2	9,8	15,0	4,7
4	70,4	4,2	25,4	2,2
5	59,9	1,8	38,3	1,8

Долю N(4)-изомеров **4 (a – c)** и соотношение изомерных производных **2 – 4 (a – c)** определяли методом ЯМР¹H спектроскопии. Спектры ЯМР¹H регистрировали на спектрометре AM-400 фирмы «Bruker» (400,13 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ДМСО-d₆. ЯМР¹H-спектры N-метил-3-нитро-1,2,4-триазолов **2a – 4a** и N-метил-3-нитро-5-метил-1,2,4-триазолов **2b – 4b** имеют хорошую сходимость с литературными данными [1, 8]. Соотношение изомерных N-метил-3-нитро-5-этил-1,2,4-триазолов **2c – 4c** в спектрах ЯМР¹H определяли по интенсивности синглетных сигналов протонов N-CH₃ группы. Сигналы N(2)-замещенного производного **3c** регистрируются в сильном поле при 4,13 м.д., в более слабом поле при 3,95 м.д. регистрируется N(1)-изомер **2c**, а N(4)-изомер **4c** при 3,86 м.д. Кроме того, в спектре присутствуют все сигналы этильной группы кольцевого атома углерода нитротриазолов **2c – 4c**, которая регистрируется в спектре ЯМР¹H в виде триплета и квадруплета.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР¹H регистрировали на спектрометре AM-400 фирмы «Bruker» (400 МГц), а ЯМР¹³C (100 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ДМСО-d₆. Газохроматографический анализ продуктов реакции проводили методом внутреннего стандарта на хроматографе «Кристалл-2000» с пламенно-ионизационным детектором, колонкой 5 % SE-54 (L = 2 м, d = 2 мм) с насадкой хромосорб W HP-80/100, газ-носитель – азот (30 мл/мин), температура колонки с программированием от 70 °С (2 мин.) до 130 °С, температура испарителя 230 °С, детектора 240 °С.

Подготовка компонентов и реагентов

N-метил-3-нитро-1,2,4-триазолы (**2a – 4a**), являющиеся образцами сравнения и

свидетелями при изучении спектров ЯМР¹H и ГЖХ, синтезировали по методикам [1, 8]. Диметилсульфат для удаления примеси кислоты промывают 3 % раствором карбоната натрия, затем дистиллированной водой, сушат и перегоняют в вакууме (основное вещество ≥ 99.9 %, кислота в расчете на серную ≤ 0.1%). Нитротриазолы **1a** и **1b** дважды перекристаллизовывают из воды, T_{пл.} 214 и 197 °С (T_{пл.} 210 и 194 °С [12]).

Получение N-метил-3-нитро-1,2,4-триазолов **2a – 4a**

К суспензии 0,1 моля нитротриазола **1 (a – c)** в 60 мл воды, этанола или диметилформамида последовательно дозируют 0,1 моля гидроокиси натрия и 0,085 моля диметилсульфата. Температура и время реакции указаны в таблице 1. По окончании выдержки реакционную массу охлаждают до 25 °С, проводят экстракцию хлористым метиленом. Экстракт промывают водным раствором Na₂CO₃ и водой до нейтрального pH, высушивают над безводным MgSO₄, растворитель отгоняют при нагревании и пониженном давлении. В продукте методами ГЖХ и ЯМР¹H-спектроскопии идентифицируют 1-метил-3-нитро-, 2-метил-3-нитро- и 4-метил-3-нитро-5R-1,2,4-триазолы. Выход и соотношение смеси продуктов **2(a – c) – 4(a – c)** в зависимости от условий реакции указано в таблице 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Суханов Г.Т., Суханова А.Г., Лукин А.Ю. Реакции производных 3-нитро-1,2,4-триазолов с алкилирующими агентами. 2. Алкилирование нейтрального гетероцикла диметилсульфатом // Химия гетероциклических соединений. – 2005. – №8. – С. 1168 – 1173 [Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2005. – Vol. 41., № 8. – P. 994-998].
2. Ивашкевич О.А., Матулис Вадим Э., Элькинд П.Д., Гапоник П.Н., Суханов Г.Т., Суханова А.Г. Стандартные энтальпии образования в газовой фазе и относительные устойчивости таутомеров С-нитро-1,2,4-триазола и изомеров N-алкил-С-нитро-1,2,4-триазола: квантово-химическое исследование // Химия гетероциклических соединений. – 2009. – № 1. – С.83-94 [Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2009. – Vol. 45, № 1. – P. 70-79].
3. Багал Л.И., Певзнер М.С. // Химия гетероциклических соединений. – № 4. – 1970. – С.558 – 562;
4. Ивашкевич О.А., Матулис Вадим Э., Элькинд П.Д., Гапоник П.Н., Суханов Г.Т.,

ИССЛЕДОВАНИЕ СЕЛЕКТИВНОСТИ АЛКИЛИРОВАНИЯ
3-НИТРО-5-R-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ ДИМЕТИЛСУЛЬФАТОМ В ОСНОВНЫХ СРЕДАХ

Суханова А.Г. Стандартные энтальпии образования в газовой фазе и относительные устойчивости таутомеров С-нитро-1,2,4-триазола и изомеров N-алкил-С-нитро-1,2,4-триазола: квантово-химическое исследование // Химия гетероциклических соединений. – 2009. – № 1. – С. 83-94 [Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2009. – Vol. 45, № 1. – P. 70-79].

5. Суханов Г.Т., Суханова А.Г., Филиппова Ю.В., Босов К.К. Региоселективное N-трет-бутилирование 4-п-пропил- и 4-изо-пропил-3-нитро-1,2,4-триазолов в кислотной среде // Ползуновский вестник. – 2013. – № 3. – С. 64-66.

6. Суханов Г.Т., Суханова А.Г., Филиппова Ю.В., Григорьев Ю.В. Комплексообразование N-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов с дигидратом хлорида меди (II) // Ползуновский вестник. – 2013. – № 3. – С. 61-64.

7. Суханова А.Г., Вакутин А.Г., Бояринова Н.В. Исследование методом ДСК образования кристалло-сольватов гексанитрогексаазаизовюрцитана с N-метил-3-нитро-1,2,4-триазолами // Ползуновский вестник. – 2014. – № 3. – С. 23 – 26.

8. Суханов Г.Т., Лукин А.Ю. Реакции производных 3-нитро-1,2,4-триазолов с алкилирующими агентами. 1. Алкилирование в присутствии щелочи // Химия гетероциклических соединений. – 2005. – № 7. – С. 1020 – 1025 [Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2005. – Vol. 41., № 7. – P. 861-865.].

9. Суханов Г.Т., Филиппова Ю.В., Суханова А.Г. К вопросу селективности этилирования натриевой соли 3-нитро-1,2,4-триазола в среде воды // Ползуновский вестник. – 2010. – № 3. – С. 12 – 14.

10. Суханов Г.Т., Филиппова Ю.В., Суханова А.Г. Реакции производных 3-нитро-1,2,4-триазола с алкилирующими агентами 9. Новое в реакции взаимодействия 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолат-анионов с диэтилсульфатом // Химия гетероциклических соединений. – 2012. – № 9. – С. 1438-1444 [Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2012. – Vol. 48, № 9. – P. 1340-1346]

11. Суханов Г.Т., Суханова А.Г., Ильясова Ю.В. Реакции производных 3-нитро-1,2,4-триазола с алкилирующими агентами. 3. Алкилирование диэтилсульфатом нейтрального гетероцикла // Химия гетероциклических соединений. – 2006. – № 9. – С. 1378 – 1381. [Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2006. – Vol. 42., № 9. – P. 1197-1199].

12. Мельников В.В., Столпакова В.В., Певзнер М.С., Гидаслов Б.В. Колебательные спектры и строение производных 1,2,4-триазола. II. Интерпретация колебательных спектров производных 3-нитро- и 1-метил-3-нитро-1,2,4-триазола // Химия гетероциклических соединений. – 1973. – № 5. – С. 707 – 712.

Суханов Г.Т. – д.х.н., доцент, заведующий лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), 8(3854) 30-19-76, ipcet@mail.ru.

Суханова А.Г. – к.х.н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), 8(3854) 30-19-76, ipcet@mail.ru.

Филиппова Ю.В. – к.х.н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), 8(3854) 30-19-76, ipcet@mail.ru.

Босов К.К. – к.т.н., младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), 8(3854) 30-19-76, ipcet@mail.ru.

Крупнова И.А. – аспирант, младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), 8(3854) 30-19-76, ipcet@mail.ru.