

ВЛИЯНИЕ C₃-ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ НА ПРОЦЕСС S_N^{ipso}-ЗАМЕЩЕНИЯ НИТРОГРУППЫ 1-ИЗОПРОПИЛ-5-НИТРО-3R-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ МЕТИЛОВЫМ СПИРТОМ

Мерзликина И.А., Суханова А.Г., Филиппова Ю.В.

Установлено, что 1-изопропил-3R-5-нитро-1,2,4-триазолы вступают в реакцию нуклеофильного замещения нитрогруппы с метоксид-анионом. Показано, что заместитель C₃ в значительно меньшей степени влияет на активность замещения нитрогруппы, чем структура и местоположение заместителя у атомов азота N-алкил-3-R-5-нитро-1,2,4-триазола. Увеличение длительности процесса замещения нитрогруппы 1-изопропил-3-этил-5-нитро-1,2,4-триазола метиловым спиртом приводит к протеканию побочной реакции с гидроксид-анионом и образованию 1-изопропил-3-этил-4H-1,2,4-триазол-5-она.

Ключевые слова: S_N^{ipso}-замещение нитрогруппы, O-нуклеофил, 1-изопропил-3R-5-метокси-1,2,4-триазолы, 1-изопропил-3R-5-нитро-1,2,4-триазолы, 1-изопропил-3-этил-4H-1,2,4-триазол-5-он

К настоящему времени накоплены обширные данные по исследованию процесса нуклеофильного замещения в ряду ароматических соединений. Результаты таких исследований в полной мере представлены и обобщены в обзорах [1, 2]. В ряду гетероароматических соединений эта реакция исследовалась в основном на нитро-пиридинах [3], азинах, нитроаренах, динитро-1,2,4- [4] и 1,2,3-триазолах [5].

Реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы в ряду N-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов мало изучены. В работе [6] имеются сведения о кинетике замещения нитрогруппы гидроксильной группой в 1-метил-3-нитро-, 1-метил-5-нитро- и 3-нитро-4-метил-1,2,4-триазолах, однако данные о структуре и свойствах образующихся соединений отсутствуют.

На процесс нуклеофильного замещения нитрогруппы оказывают влияние структуры субстрата и нуклеофильного реагента.

Изучение влияния структуры нуклеофильного реагента на процесс замещения нитрогруппы 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола показало, что активность спиртов снижается в ряду: метиловый > этиловый > n-пропиловый ≥ n-бутиловый спирты [7].

Недавно нами установлено, что изомерная природа субстрата оказывает влияние на процесс замещения нитрогруппы метиловым спиртом региоизомерных N(1)-, N(2)- и N(4)-метил-5-нитро-1,2,4-триазолов. Подвижность нитрогруппы увеличивается в ряду: N(1) <<< N(4) < N(2) [8, 9].

Процессы нуклеофильного замещения нитрогруппы монозамещенных нитро-

триазолов в зависимости от алкильного заместителя в положении C₃ в мировой практике не изучены.

Данное сообщение посвящено исследованию сравнительной подвижности нитрогруппы 1-изопропил-3R-5-нитро-1,2,4-триазолов в реакции S_N^{ipso}-замещения в зависимости от заместителя в положении C₃ гетероцикла. В качестве субстратов выбраны наиболее активные в ряду изомерных производных – N(1)-алкилзамещенные 5-нитро-1,2,4-триазолы [8] – 1-изопропил-3R-5-нитро-1,2,4-триазолы (R=H (1), CH₃ (2), C₂H₅ (3)). Выбор 1,5- и 1,3-замещенных нитротриаолов с вторичным N₁-заместителем обусловлен их доступностью вследствие селективности процесса алкилирования нитротриаолов 1-3 спиртами в кислых средах [10].

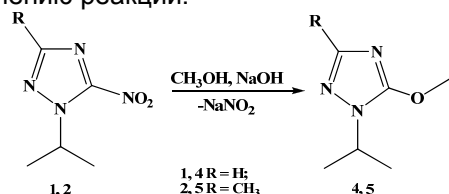
В качестве нуклеофильного реагента для замещения нитрогруппы триаолов 1-3 использован наиболее реакционноспособный в ряду первичных спиртов – метиловый спирт [7].

Экспериментально установлено, что на процесс S_N^{ipso}-замещения оказывает влияние заместитель у атома углерода C₃ гетероцикла.

Показано, что наиболее активным в ряду исследуемых нитротриаолов 1-3 в реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы является 1-изопропил-5-нитро-1,2,4-триазол 1, взаимодействие которого с метиловым спиртом в щелочной среде протекает за 5 часов 40 минут с образованием единственного продукта реакции – 1-изо-пропил-5-метокси-1,2,4-триазола (4) с достаточно высоким выходом (таблица 1).

Замена протона при атоме углерода C₃ на метильную группу сопровождается незначительным увеличением времени реакции до 6 часов 10 минут. Реакция протекает селективно с образованием 1-изо-пропил-3-метил-5-метокси-1,2,4-триазола (**5**) с выходом более 90 % (таблица 1).

Увеличение алкильного заместителя в положении C₃ приводит к дальнейшему замедлению реакции.



Нуклеофильное замещение нитрогруппы 1-изопропил-3-этил-5-нитро-1,2,4-триазола **3** метоксид-анионом замедляется в сравнении с нитротриазолом **1** практически в 2 раза (таблица 1). Увеличение длительности процесса привело к протеканию побочной реакции замещения нитрогруппы триазола **3** с находящимся в реакционной массе гидроксид-анионом с образованием 1-изо-пропил-3-этил-4Н-1,2,4-триазол-5-она (**7**).

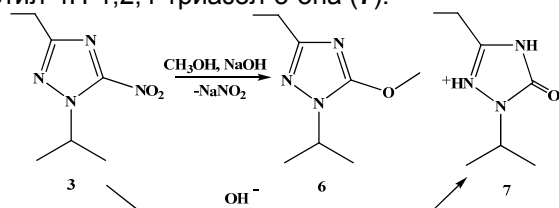


Таблица 1 – Времена реакции 1-изопропил-3R-5-нитро-1,2,4-триазолов **1-3** с метиловым спиртом при 67-68 °С и выход образующихся 1-изопропил-3R-5-метокси-1,2,4-триазолов **4-6**

Заместитель R в положении C ₅	Время реакции	Выход 4-6 , %
H	5 ч 40 мин	85,1
CH ₃	6 ч 10 мин	90,3
C ₂ H ₅	10 ч 00 мин	88,7*

* Содержит менее 1 % триазол-5-она **7**

Различие во временах удержания исходного и целевого продуктов позволило контролировать процесс нуклеофильного замещения нитрогруппы 1-изопропил-3R-5-метокси-1,2,4-триазолов метиловым спиртом методом газожидкостной хроматографии. Метокситриазолы **4-6**, являясь более летучими, имеют меньшее время удержания по сравнению с исходными нитротриазолами **1-3**.

Исследование влияния структуры субстрата на процесс нуклеофильного замещения нитрогруппы N-алкил-3-R-5-нитро-1,2,4-триазолов показало, что в отличие от изо-

мерной природы (местоположение заместителя) [8] и структуры заместителей у атомов азота [11], тип заместителя в положении C₃ нитротриазолового гетероцикла оказывает существенно меньшее влияние на сравнительную подвижность нитрогруппы.

Структура полученных соединений подтверждена методами ЯМР ¹H, ¹³C- спектроскопией.

В ЯМР ¹H-спектрах 1-изопропил-3R-5-метокси-1,2,4-триазолов **4-6** регистрируются все протоны алкильных заместителей. Протоны метокси-групп у атома углерода C₃ (O-CH₃) регистрируются в виде синглета в области 3,97 ÷ 4,01 м.д.

Структура триазол-5-она **7** доказана методом ЯМР ¹H-спектроскопией. В ЯМР ¹H-спектре регистрируются все протоны алкильных заместителей. Вследствие дейтерообмена сигнал кислого протона, связанный с атомом азота (N-H) не регистрируется.

В ЯМР ¹³C-спектрах 1-изопропил-3R-5-метокси-1,2,4-триазолов **4-6** присутствуют сигналы углеродов C₅, связанных с метокси-группой в области 147,58 ÷ 158,25 м.д., и углеродов в положении C₃ гетероцикла в области 155,59 ÷ 160,32 м.д. В ЯМР ¹³C-спектрах **4-6** регистрируются сигналы углеродного скелета всех алкильных заместителей.

В ИК-спектрах 1-изопропил-3R-5-метокси-1,2,4-триазолов **4-6** наблюдается характерная интенсивная полоса поглощения простой эфирной связи C-O-C в области 1120,8 ÷ 1137,8 см⁻¹.

В масс-спектрах всех изученных 1-изопропил-3R-5-метокси-1,2,4-триазолов **4-6** наблюдаются довольно интенсивные пики молекулярных ионов [M]⁺, что свидетельствует об их высокой стабильности под действием электронного удара с энергией 70 эВ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на Фурье-спектрометре серии Avance 200 фирмы «Bruker AM-400» с рабочей частотой 400,13 МГц и 100,61 МГц для ядер ¹H и ¹³C, растворитель – ДМСО-d₆. Контроль за ходом реакций и чистотой веществ осуществляли методом газохроматографического анализа проводили на хроматографе «Кристалл-2000М» с пламенно-ионизационным детектором, колонкой 5 % SE-30 (длина 2 м, диаметр 3 мм), с насадкой Supelcoport 80/100, при следующих режимах прибора: скорость газа-носителя (азота) – 30 мл/мин., температура испарителя – 170 °С, температура де-

ВЛИЯНИЕ C₃-ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ 1-ИЗОПРОПИЛ-5-НИТРО-3R-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ НА ПРОЦЕСС S_N^{IPSO}-ЗАМЕЩЕНИЯ НИТРОГРУППЫ МЕТИЛОВЫМ СПИРТОМ

тектора 240 °С. ИК-спектры соединений записывали на приборе Фурье-спектрометр ФТ-801 в таблетках KBr. Масс-спектры регистрировали с использованием газового хроматографа/масс-спектрометра «Agilent GC 7890A MSD 5975C inert XL EI/CI» (США) с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором (ГХ-МС) в режиме электронной ионизации при энергии электронов 70 эВ.

Исходные 1-изопропил-3R-5-нитро-1,2,4-триазолы **1** и **2** синтезированы по методике [10]. В условиях аналогичной работе [10] алкилированием 3-этил-5-нитро-1,2,4-триазола изопропиловым спиртом в концентрированной серной кислоте впервые был получен 1-изопропил-3-этил-5-нитро-1,2,4-триазол **3**.

1-Изопропил-5-нитро-3-этил-1,2,4-триазол 3. Выход 49 %. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 5,24 (м., 1H, -CH-(CH₃)₂); 2,69 (м., 2H, -CH₂-CH₃); 1,46 (д., 6H, -CH-(CH₃)₂); 1,23 (т., 3H, -CH₂-CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 162,82 (C3); 151,64 (C5); 54,22 (N-CH); 21,77 (N-CH₂-); 22,23 (-CH-(CH₃)₂); 12,40 (-CH₂-CH₃). ИК (NO₂), ν, см⁻¹: 1503,5; 1330,5; 840,11. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (Iотн, %): 143 (100), 43 (53), 97 (50), 41 (38), 42 (33), 169 (32), 184 (24), 56 (22), 81 (21), 39 (20).

Общая методика получения 1-изопропил-5-метокси-3R-1,2,4-триазолов 4-6. Раствор 0,01M соответствующего 1-изопропил-3R-5-нитро-1,2,4-триазола **1-3** в 6 мл метилового спирта нагревают при интенсивном перемешивании. К кипящему раствору (67-68 °С) порционно прибавляют по 0,01 M гидроокиси натрия. Времена реакции приведены в таблице 1. По окончании выдержки реакционную массу охлаждают, кристаллический нитрит натрия отфильтровывают. Органический раствор упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток растворяют в хлористом метиле, отфильтровывают остаточные неорганические соли. Раствор продукта в хлористом метиле промывают водным раствором Na₂CO₃ и водой до нейтрального pH, высушивают над безводным MgSO₄, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Получают соответствующий 1-изопропил-3R-5-метокси-1,2,4-триазол **4-6**. Выход полученных алкокситриазолов **4-6** приведен в таблице 1.

1-изопропил-5-метокси-3H-1,2,4-1-изопропил-5-метокси-3H-1,2,4-триазол 4. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7,54 (с., 1H, C₅-H); 4,37 (м., 1H, -CH-(CH₃)₂); 4,01 (с., 3H, O-CH₃); 1,31 (д., 6H, -CH-(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 158,39 (C3); 147,58 (C5); 58,34 (-O-CH₃); 48,06 (N-CH-); 21,85 (-CH-(CH₃)₂). ИК (C-O-C), ν, см⁻¹: 1120,8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (Iотн, %): 99 (100), 126

(99), 98 (94), 141 (85), 69 (60), 42 (35), 43 (31), 70 (29), 41 (23), 58 (16).

1-Изопропил-5-метокси-3-метил-1,2,4-триазол 5. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 4,28 (м., 1H, N-CH); 3,97 (с., 3H, O-CH₃); 2,11 (с., 3H, C-CH₃); 1,29 (д., 6H, -(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 155,59 (C₅-CH₃); 150,00 (C-O-CH₃); 58,23 (C-O-CH₃); 47,67 (N-CH₃); 21,88 (-CH₃)₂; 14,80 (C₅-CH₃). ИК (C-O-C), ν, см⁻¹: 1137,5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (Iотн, %): 83 (100), 113 (99), 140 (99), 155 [M]⁺ (99), 112 (98), 42 (87), 56 (52), 84 (46), 43 (44), 41 (36).

1-Изопропил-5-метокси-3-этил-1,2,4-триазол 6. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 4,29 (м., 1H, N-CH); 3,97 (с., 3H, O-CH₃); 2,45 (кв., 2H, C-CH₂); 1,27 (д., 6H, -(CH₃)₂); 1,24 (т., 3H, -CH₂-CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 160,32 (C₃-CH₂-); 158,25 (C₅-O-); 58,22 (C-O-CH₃); 47,76 (N-CH-); 39,87 (C₃-CH₂-); 21,84 (-CH₃)₂; 12,68 (-CH₂-CH₃). ИК (C-O-C), ν, см⁻¹: 1137,8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (Iотн, %): 169 [M]⁺ (100), 154 (99), 127 (99), 126 (99), 97 (85), 56 (68), 112 (53), 42 (42), 43 (35), 41 (31).

1-Изопропил-3-этил-1,2,4-триазол-5-он 7. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 4,38 (м., 1H, N-CH); 2,56 (кв., 2H, C-CH₂); 1,19 (д., 6H, -(CH₃)₂); 1,10 (т., 3H, -CH₂-CH₃).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beck J.R. // Tetrahedron. – 1978. – V. 34. – P. 2057.
2. Власов В.М. Нуклеофильное замещение нитрогруппы, фтора и хлора в ароматических соединениях. // Успехи химии. – 2003. – Т. 72. – № 8. – С. 764.
3. Ochiai E. // Journal Organic Chemistry. – 1953. – V. 18. – P. 53.
4. Певзнер М.С., Самаренко В.Я., Багал Л.И. Кинетика реакции 1-метил-3,5-динитро-1,2,4-триазола с алкоксид-ионами // Химия гетероциклических соединений. – 1972. – № 1. – С. 117-119.
5. Шафеев М.А., Мещеряков В.И., Верещагин Л.И. Нуклеофильное замещение нитрогруппы в ряду 4,5-динитро-2-алкил-1,2,3-триазолов // Журнал органической химии. – 1994. – Т. 30. – Вып. 6. – С. 915-917.
6. Певзнер М.С., Самаренко В.Я., Багал Л.И. Кислотно-основные свойства нитропроизводных 1,2,4-триазола. // Химия гетероциклических соединений. – 1970. – № 4. – С. 568-571.
7. Суханов Г.Т., Суханова А.Г., Филиппова Ю.В., Босов К.К., Мерзликина И.А. Влияние структуры первичных спиртов на нуклеофильное замещение нитрогруппы 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола алкоксид-анионами // Ползуновский Вестник. – 2013. – № 3. – С. 70 – 73.
8. Суханов Г.Т., Мерзликина И.А., Суханова А.Г., Филиппова Ю.В., Босов К.К. Нуклеофильное замещение нитрогруппы реакциями N-метил-3-нитро-1,2,4-триазолов с метиловым спиртом. // Материалы докладов III Всероссийской научно-

практической конференции молодых ученых и специалистов. – Бийск, 18–20 сентября 2013 г. – С. 117-121.

9. Суханов Г.Т., Суханова А.Г., Филиппова Ю.В., Босов К.К., Мерзликина И.А. S_N^{ipso} -замещение нитрогруппы 1-метил-3-нитро-1,2,4-триазола метиловым спиртом // Ползуновский Вестник. – 2013. – № 1. – С. 24 – 26.

10. Суханова А.Г., Сакович Г.В., Суханов Г.Т. Алкилирование нейтрального гетероцикла спиртами

в кислых средах // Химия гетероциклических соединений. – 2008. – № 11. – С. 1680 – 1687.

11. Суханова А.Г., Мерзликина И.А., Суханов Г.Т., Босов К.К., Филиппова Ю.В. Исследование сравнительной подвижности нитрогруппы в ряду изомерных N-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов в реакциях S_N^{ipso} -замещения нитрогруппы // Материалы докладов IV НТК молодых ученых 27 - 28 сентября 2012 г. – Бийск, 2012. – С. 58 - 65.

УДК 547.791.1 (083.744)

СВОЙСТВА 3-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛЯТА НАТРИЯ

Босов К.К.

Изучены физико-химические, термические характеристики и параметры безопасности 3-нитро-1,2,4-триазиолята натрия – базового реагента для синтеза N-алкилзамещенных нитротриазолов.

Ключевые слова: 3-нитро-1,2,4-триазол, нитротриазиолят анион, 3-нитро-1,2,4-триазиолят натрия дигидрат, кристаллогидрат

ВВЕДЕНИЕ

N-алкилзамещенные производные 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов представляют повышенный интерес фундаментальной и прикладной науки. Их целенаправленному синтезу, а также исследованиям взаимосвязи между фундаментальными, технологическими свойствами и структурой нитротриазолсодержащих соединений уделяется достаточно большое внимание.

Известные универсальные и доступные пути синтеза высоко-молекулярных и органических N-алкилзамещенных нитротриазолов широкого назначения основаны на реакциях функционализации нитротриазиолят анионов в щелочных или близких к нейтральным условиям [1-13].

Наиболее распространенным и доступным исходным нитротриазиолят анионом является 3-нитро-1,2,4-триазиолят натрия (Na-3Н). В большинстве случаев получают его *in situ* взаимодействием 3-нитро-1,2,4-триазола со щелочным агентом как в водной, так и спиртовой среде [3-8], минуя выделение соли Na-3Н в чистом виде, используя анионсодержащий раствор для дальнейших химических превращений.

Вышеуказанное объясняет отсутствие в литературных источниках данных по свойствам индивидуальных соединений такого рода. Кроме спектральных характеристик (ин-

фракрасные спектры и спектры комбинационного рассеивания) и изучения строения анионов нитропроизводных 1,2,4-триазола, в том числе 3-нитро-1,2,4-триазиолята натрия [4, 5] подробных исследований, посвященных свойствам соли Na-3Н в литературных источниках не обнаружено.

В связи с этим исследования, направленные на изучение физико-химических, термических характеристик и параметров безопасности индивидуального нитротриазиолята натрия, являются актуальными.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H снимали на спектрометре «Bruker AM-400» с рабочей частотой 400.2 МГц в растворе DMSO-d_6 , внутренний стандарт DMSO-d_6 .

Регистрацию ИК-спектров проводили на Фурье-спектрометре «ФТ-801», в таблетках с KBr.

Элементный состав определяли на элементном C, H, N, O анализаторе «FlashEA™ 1112».

Температуру плавления (разложения) образцов определяли на дифференциально сканирующем калориметре (ДСК) «Mettler Toledo» DSC 822^е.

Расчет количества молей кристаллизационной воды, содержащейся в соли Na-3Н,