

СИНТЕЗ N-МОНО- И N,N-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-НИТРО-1,2,3-ТРИАЗОЛА С АЛИЦИКЛИЧЕСКИМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

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

Отличительной особенностью алкилирования 4-нитро-1,2,3-триазола ментолом в кислотной среде является образование N1-R-4-нитро-1,2,3-триазолов (где R=2-изопропил-5-метил-циклогексил-, 2-метил-5-изопропил-циклогексил-, 2-(4-метилциклогексил)пропан-2-ил- и 2-(3-метилциклогексил)пропан-2-ил-). Образование продуктов только N1-замещения и их структурное разнообразие обусловлено скелетными перегруппировками алициклического фрагмента и изомеризацией N2- и N3-производных со вторичными и третичными заместителями в наиболее термодинамически стабильные N1-замещенные производные.

Кватернизация 1-R-4-нитро-1,2,3-триазолов (где R=циклогексил-, 2-изопропил-5-метил-циклогексил-, 2-метил-5-изопропил-циклогексил-, 2-(4-метилциклогексил)пропан-2-ил- и 2-(3-метилциклогексил)пропан-2-ил-) диметилсульфатом сопровождается частичным гетеролизом связи N1_{гетероцикл}-C_{алицикл} солей 1-R-3-метил-4-нитро-1,2,3-триазолия. В результате продуктами реакции является смесь целевых смешанных 1-R-3-метил-4-нитро-1,2,3-триазолиевых солей и симметричной 1,3-диметил-4-нитро-1,2,3-триазолиевой соли.

Ключевые слова: 4-нитро-1,2,3-триазол, 1,3-дизамещенные 4-нитро-1,2,3-триазолиевые соли, алкилирование, кватернизация, ментол.

ВВЕДЕНИЕ

Нитропроизводные 1,2,3-триазола обладают широким спектром биологической активности, способностью к комплексообразованию, благодаря чему их использование перспективно в различных областях жизнедеятельности человека, промышленности, сельском хозяйстве, в биохимии и фармакологии [1, 2]. Однако методы их получения изучены недостаточно, что делает исследования в этом направлении актуальными как с точки зрения развития теории реакционной способности гетероциклов и решения проблемы региоселективной функционализации химических соединений, обладающих амбидентными свойствами, так и с позиции разработки методологии направленного синтеза N-замещенных нитротриазолов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе осуществлен синтез N-моно- и N,N-дизамещенных производных 4-нитро-1,2,3-триазола с алициклическими заместителями. Введение алициклических заместителей в структуру гетероароматического ядра проводили реакцией алкилирования 4-нитро-1,2,3-триазола (1) алициклическими спиртами в среде концентрированной серной кислоты. В качестве алкилирующих агентов выбраны: циклогексильный спирт и его струк-

турный аналог – 2-изопропил-5-метил-циклогексанол (ментол (2)); кватернизирующего реагента – диметилсульфат (ДМС).

Нами показано, что N-моноалкилирование 4-нитро-1,2,3-триазола циклогексанолом в среде концентрированной серной кислоты приводит к образованию смеси всех трех возможных изомерных продуктов N-монозамещения – N1-, N2- и N3-циклогексил-4-нитро-1,2,3-триазолов с существенным преобладанием в смеси N1-замещенного производного (73,4 %).

Обнаружено резкое изменение характера и продуктов реакции при переходе к ментолу. Особенностью взаимодействия триазола 1 с ментолом в условиях аналогичных процессу алкилирования циклогексанолом является образование сложной смеси продуктов, замещенных исключительно по атому азота N1 цикла.

При использовании ментола зафиксировано структурное разнообразие полученных в данной реакции N1-замещенных производных триазола 1, что связано с необычайной склонностью ментола к различным скелетным перегруппировкам. Дегидрирование ментола в кислотной среде приводит к образованию изомерных 2- и 3-ментенов (2a, 2b), что сопровождается образованием из них нескольких типов катионов (схема 1). Среди них наиболее устойчив третичный карбокатион с, стабилизированный эффектом двух метильных групп. Катион с взаимодействует с нитротриазоловым циклом,

СИНТЕЗ N-МОНО- И N,N-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-НИТРО-1,2,3-ТРИАЗОЛА С АЛИЦИКЛИЧЕСКИМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

давая 1-(2-(4-метилциклогексил)пропан-2-ил)- 1,2,3-триазол **3c** (схема 2).

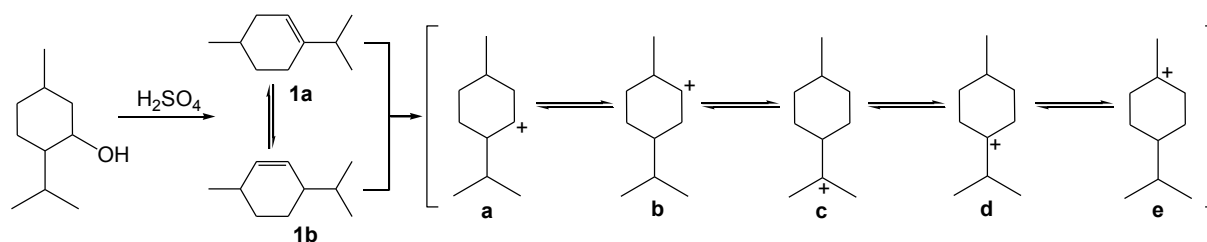


Схема 1 – Катионы, генерируемые ментолом в среде концентрированной серной кислоты

При атаке триазола **1** карбокатионами **a** и **b** образуются соответственно 1-(2-изопропил-5-метил-циклогексил)-(3a) и 1-(2-метил-5-изопропил-циклогексил)-4-нитро-1,2,3-триазолы (**3b**). Возможность образования 1-(2-(3-метилциклогексил)пропан-2-ил)-1,2,3-триазола (**3d**) объясняется внутримолекулярной перегруппировкой Вагнера-Меервейна, в ходе которой происходит 1,2-CH₃ сдвиг из положения C-1 в положение C-2 [4, 5] (схема 2).

Образование только продуктов N1-замещения связано, по-видимому, с повышенной склонностью N-замещенных 4-нитро-1,2,3-триазолов, имеющих вторичные и третичные типы заместителей, к изомеризационным превращениям.

Ранее нами выявлена существенная зависимость характера процесса алкилирования 4-нитро-1,2,3-триазола от природы атакующего карбокатиона (вторичный, третичный) [3, 8]. В работах [3, 8] показано, что при атаке

триазола **1** вторичными карбокатионами образуются продукты замещения по всем трем гетероатомам азолового цикла N1, N2 и N3. При атаке третичным *tert*-бутил-катионом единственным продуктом реакции является 1-*tert*-бутил-4-нитро-1,2,3-триазол [8]. Кроме того, отмечена склонность к изомеризации образующихся N2- и N3-изомеров в N1-замещенные производные в ряду N-изопропил-, *втор*-бутил- и циклогексил-4-нитро-1,2,3-триазолов [3]. Можно предположить большую склонность к процессам изомеризации продуктов алкилирования триазола **1** ментолом, в результате чего первоначально образующиеся N2- и N3-замещенные производные трансформируются в N1-изомеры. Движущей силой такой изомеризации является большая термодинамическая стабильность 1-алкил-4-нитро-1,2,3-триазолов по сравнению с изомерными 2- и 3-алкилпроизводными [6].

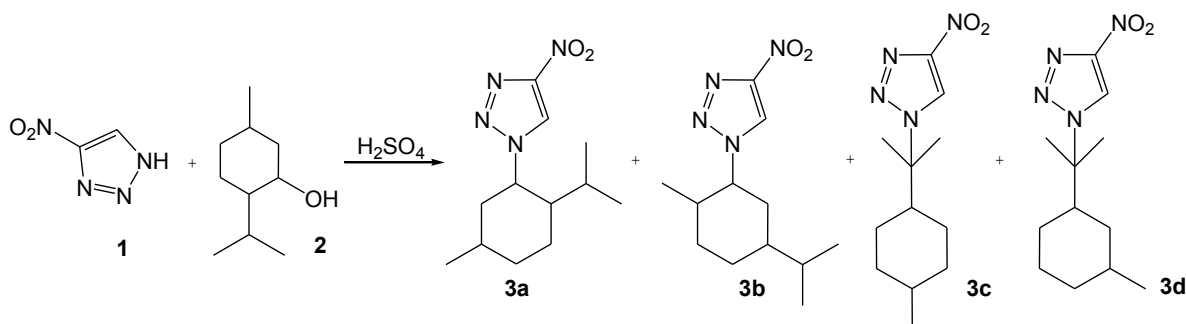


Схема 2 – Взаимодействие триазола **1** с ментолом в среде концентрированной серной кислоты

Отнесение продуктов алкилирования триазола **1** ментолом к N1-замещенным производным сделано на основании данных спектра ЯМР ¹H. Характерной особенностью ЯМР ¹H N-замещенных 4-нитро-1,2,3-триазолов является наличие слабопольных сигналов, отвечающих протонам кольцевого атома углерода нитротриазольного цикла C(5)-H. Более слабопольный сигнал отвечает N1-изомеру. Сигналы C(5)-H протонов N2- и N3-изомеров близки и расположены в более сильном поле, при чем сигнал N3-изомера

находится в более сильном поле по сравнению с N1-изомером и более слабым относительно N2-изомера [6–8]. В спектре ЯМР ¹H сигналы кольцевых протонов N-циклогексил-4-нитро-1,2,3-триазолов расположены при 9,35 м.д., 8,62 м.д. и 8,60 м.д. и принадлежат соответственно N1-, N3- и N2-изомерам.

Слабопольная часть спектра ЯМР ¹H продуктов замещения триазола **1** ментолом содержит сигналы только N1-изомеров в области 9,40–9,49 м.д. Узкий диапазон.

Анализ продуктов взаимодействия триа-

зола **1** с ментолом **3a-d** методом хромато-масс-спектрологии подтверждает данные спектра ЯМР ^1H , свидетельствующие о близости структур $N1$ -замещенных 4-нитро-1,2,3-триазолов **3a-d**. Масс-спектры соединений **3a-d** существенно не отличаются. Наибольшей интенсивностью обладают пики с m/z 253,2, 298,2, 270,2, соответствующие протонированному молекулярному иону $[\text{M}+1]^+$ и его аддуктам с частицами, присутствующими в системе: $[\text{M}+46]^+$, $[\text{M}+18]^+$. Интенсивный пик с m/z 139,2 свидетельствует о наличии в структуре исследуемых соединений ментильного фрагмента, образующегося при дефрагментации соединений **3a-d**. Дефрагментация ментильного заместителя приводит к появлению в масс-спектре достаточно выраженного по интенсивности сигнала иона с m/z 83,2.

Исчерпывающее алкилирование 1-циклогексил-4-нитро-1,2,3-триазола (**4**) и смеси $N1$ -замещенных продуктов моноалкилирования триазола **1** ментолом **3a-d** диметилсульфатом существенно отличается от кватернизации 1-алкил-4-нитро-1,2,3-триазолов диалкилсульфатами, имеющих первичные типы заместителей (алкил = метил-, этил-). Кватернизация 1-алкил-4-нитро-1,2,3-триазолов

протекает региоселективно по атому азота $N3$ с образованием соответствующих 1,3-диалкил-4-нитро-1,2,3-триазолиевых солей [9]. При использовании полученных в настоящей работе 1-алкил-4-нитро-1,2,3-триазолов **4**, **3a-d** с алициклическими заместителями в нитротриазольном кольце направленность атаки по атому азота $N3$ сохраняется. При этом меняется состав продуктов реакции.

Продуктами исчерпывающего алкилирования циклогексилнитротриазола **4** диметилсульфатом является смесь двух 1,3-дизамещенных нитротриазолиевых солей – целевая смешанная 1-циклогексил-3-метил-4-нитро-1,2,3-триазолиевая соль (**5**) и симметричная 1,3-диметил-4-нитро-1,2,3-триазолиевая соль (**6**) (схема 3). Полученный состав продуктов можно объяснить следующим образом. Кватернизация сопровождается частичным гетеролизом связи $N1_{\text{гетероцикл}}-C_{\text{алицикл}}$ 1-циклогексил-3-метил-4-нитро-1,2,3-триазолиевой соли **5**, что приводит к 1-метил-5-нитро-1,2,3-триазолу **7**, последующая кватернизация которого избытком ДМС завершается образованием 1,3-диметил-4-нитро-1,2,3-триазолиевой соли **6**.

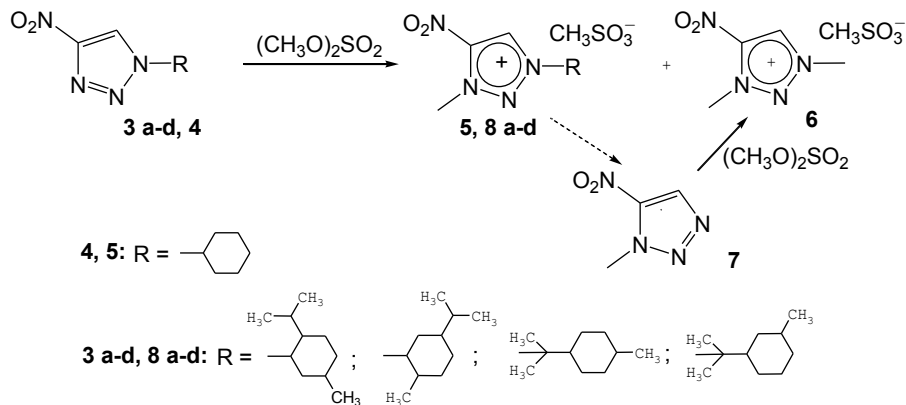


Схема 3 – Кватернизация 1-циклогексил-4-нитро-1,2,3-триазола и продуктов алкилирования триазола **1** ментолом ДМС

Последняя идентична синтезированной ранее и описанной в работе [9].

Соотношение солей **5** / **6**, определенное по интенсивностям синглетных протонов при кольцевых атомах углерода цикла в спектре ЯМР ^1H , составляет 1,0 / 0,26.

Соль **5** выделена в индивидуальном виде с выходом до 54 % обработкой реакционной смеси ацетоном.

При кватернизации ДМС продуктов алкилирования триазола **1** ментолом (**3a-d**) также происходит частичный гетеролиз связи $N1_{\text{гетероцикл}}-C_{\text{алицикл}}$ солей **8a-d** и последующее

вторичное метилирование образующегося метилнитротриазола **7** избытком ДМС. В результате в продуктах реакции наряду с ожидаемыми 1- R -3-метил-4-нитро-1,2,3-триазолиевыми солями **8a-d** (где $R=2$ -изопропил-5-метилциклогексил-, 2-метил-5-изопропил-циклогексил-, 2-(4-метилциклогексил)пропан-2-ил- и 2-(3-метилциклогексил)пропан-2-ил-) обнаружена значительная доля 1,3-диметилнитротриазолиевой соли **6** (19,3 %).

В спектре ЯМР ^1H продуктов кватернизации **8a-d** характеристичные сигналы протонов кольцевых атомов углерода существ-

СИНТЕЗ N-МОНО- И N,N-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-НИТРО-1,2,3-ТРИАЗОЛА
С АЛИЦИКЛИЧЕСКИМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

венно сдвинуты в область более слабых полей по сравнению с таковыми для исходных N1-алкилнитротриазолов **3 a-d** и находятся в области 10,26–10,36 м.д.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 13-03-00847

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Larina L. I., Lopyrev V. Nitroazoles. Synthesis, Structure and Applications Springer-Verlag New York Inc., New York, NY, 2012.

2. Кривопапов, В. П., Шкурко, О. П. // Успехи химии. – 2005. – Т. 74, вып. 4. – С. 369–410.

3. Сакович Г. В., Суханов Г. Т., Филиппова Ю. В., Суханова А. Г., Босов К. К. // Изв. АН. Сер. хим. – 2013. – № 1. – С. 111–116 (*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2013, **62**, 111–117).

4. Chukicheva I. Yu., Fedorova I. V., Koroleva A. A., and Kutchin A. V. // Chem. Natur. Comp. – 2008. – V. 44, № 4. – P. 450–454.

5. Ингольд, К. Теоретические основы органической химии / К. Ингольд. – М.: Мир, 1973. – 1056 с.

6. Ивашкевич О. А., Матулис Вадим Э., Гапоник П. Н., Суханов Г. Т., Филиппова Ю. В. и др. // Хим. гетероцикл. соедин. – 2008. – № 12. – С. 1816–1829.

7. Voitekovich S. V., Garonik P. N., Lyakhov A. S., Filippova J. V., Sukhanova A. G., Sukhanov G. T., Ivashkevich O. A. // Tetrahedron Lett. – 2009. – Vol. 50. – P. 2577–2579.

8. Filippova Yu. V., Sukhanova A. G., Voitekovich S. V., Matulis Vad. E., Sukhanov G. T. et al. // J. Heterocyclic Chem. – 2012. – Vol. 49. – P. 965–968.

9. Ивашкевич О. А., Матулис Вад. Э., Ляхов А. С., Григорьева И. Н., Гапоник П. Н., Суханов Г. Т., Филиппова Ю. В., Суханова А. Г. // Хим. гетероцикл. соедин. – 2009. – № 10. – С. 1519–1529.

Крупнова И.А. – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), *ipcet@mail.ru*, ул. тел. (3854)301976.

Суханов Г.Т. – доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), *ipcet@mail.ru*, тел. (3854)301976.

Филиппова Ю.В. – кандидат химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), *ipcet@mail.ru*, тел. (3854)301976.

Суханова А.Г. – кандидат химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), *ipcet@mail.ru*, тел. (3854)301976.

Босов К.К. – кандидат технических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), *ipcet@mail.ru*, тел. (3854)301976.