МЕТИЛИРОВАНИЕ 4-НИТРО-1,2,3-ТРИАЗОЛА В НЕЙТРАЛЬНЫХ СРЕДАХ

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), г. Бийск

Алкилирование *NH*-гетероцикла 4-нитро-1,2,3-триазола диметилсульфатом сопровождается тандемными реакциями алкилирования–кватернизации и приводит к образованию сложной смеси продуктов *N*-моноалкилирования по всем трем гетероатомам N-1, N-2 и N-3 с существенным преобладанием неизвестного ранее *N*3-производного, а также продукта их дальнейшего превращения – соли 1,3-диметил-4-нитро-1,2,3-триазолия.

Ключевые слова: нитротриазол, алкилирование, региоселективность, *N*-метилнитротриазолы.

ВВЕДЕНИЕ

N-замещенные 4-нитро-1,2,3-триазолы и их производные, включая четвертичные соли, представляют значительный интерес в качестве предшественников биологически активных веществ [1], радиосенсибилизаторов при лучевой терапии рака [2], высокоэнергетических материалов [3], ионных жидкостей [4], лигандов для получения металлокомплексов [5].

Алкилирование является одним из наиболее удобных методов синтеза *N*-замещенных 4-нитро-1,2,3-триазолов. Вместе с тем, процессы алкилирования амбидентных гетероциклов сопряжены с вопросами региоселективности, которая связана с его фундаментальным свойством – существованием в виде смеси 1Н-(**a**), 2Н-(**b**) и 3Н-(**c**) таутомеров:

Изучение вопросов селективности актуально, поскольку ориентировано на разработку эффективных направленных методов синтеза заданного изомера с необходимым комплексом характеристик.

Ранее нами проведены систематические исследования алкилирования 4-нитро-1,2,3-триазола (**1**) в протонированной форме [6], в форме нитротриазолат-аниона [5a] и нейтрального гетероцикла [7]. Показано, что состав продуктов замещения главным образом зависит от таких факторов как: кислотно-основные свойства среды, условия реакции и природа реагента. Работами ИПХЭТ СО РАН показано, что, как правило, во всех случаях образуются смеси трех региоизомерных *N*1-,

*N*2- и *N*3-алкилнитротриазолов. При действии на нитротриазолат-анион диалкилсульфатов (ДАС) или алкилгалогенидов преимущественно образуются *N*1- и *N*2-алкилнитротриазолы с незначительным содержанием *N*3-изомера. Использование вторичных спиртов приводит к образованию смесей, в составе которых мажорным продуктом является *N*2-изомер. Значительное содержание неизвестного ранее *N*3-замещенного производного обнаружено в продуктах алкилирования триазола **1** диэтилсульфатом (ДЭС) в форме нейтрального гетероцикла [7].

В развитие работ по алкилированию триазола **1** в нейтральных средах в настоящей работе исследовано взаимодействие его с диметилсульфатом (ДМС), который является более реакционноспособным алкилирующим агентом по сравнению с диэтилсульфатом.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Показано, что алкилирование *NH*-гетероцикла триазола **1** диметилсульфатом приводит к образованию сложной смеси продуктов *N*-моноалкилирования по всем трем гетероатомам N-1, N-2 и N-3. Процесс не завершается образованием продуктов *N*-монозамещения **2a-c**, а сопровождается последовательно-параллельными реакциями дальнейшего исчерпывающего алкилирования полученных продуктов **2a-c** до 1,3-диметил-4-нитро-1,2,3-триазолиевой соли **3**. Источниками образования соли **3** являются *N*1-(**2a**) и *N*3-метил-(**2c**) 4-нитро-1,2,3-триазолы (рис. 1), поскольку только они обеспечивают формирование термодинамически выгодной 1,3-дизамещенной структуры [8]. *N*2-производные в реакции кватернизации участия не принимают [9].

Рис. 1. Метилирование 4-нитро-1,2,3-триазола диметилсульфатом

Особенностью данной реакции является образование значительного количества продукта *N*3-замещения **2c** (57.8 %). Доля *N*1- и *N*2-алкил-4-нитро-1,2,3-триазолов в смеси **2a-c** составляет 7.0 и 35.0 %, соответственно. Суммарный выход смеси изомеров **2a-c** не превышает 24.0 %.

Следует отметить, что *N*3-производные являются наиболее интересными представителями среди региоизомерных *N*-алкил-4-нитро-1,2,3-триазолов, поскольку обладают повышенными энтальпией образования, плотностью, наибольшей реакционной способностью в реакциях кватернизации [9] и комплексообразования [5]. Повышенная реакционная способность *N*3-изомера в данных реакциях и объясняет высокий выход продукта кватернизации – соли 1,3-диметил-4-нитро-1,2,3-триазиолия **3**, выделенной в виде перхлората путем обменной реакции аниона алкилсерной кислоты на анион

хлорной кислоты. Выход соли **3** достигает 41.0 % (таблица 1).

В условиях процесса взаимодействия (температура 80 °C, 5–14 %-ный избыток нитротриазола **1** по отношению к алкилирующему агенту) в связи с большей растворимости исходного триазола **1** в ДМС гомогенизация реакционной массы наступает через 15 мин, а реакция завершается за 1 ч выдержки. В случае использования диэтилсульфата гомогенизация реакционной массы достигается за 2.5 часа и время реакции составляет 10 часов [7]. Процесс проводили до полного исчезновения алкилирующего реагента в реакционных массах. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ЯМР¹H-спектроскопии.

Структура полученных соединений подтверждена методами ¹H ЯМР- и ИК-спектроскопии. Данные ¹H ЯМР- и ИК-спектроскопии соответствуют спектрам, описанным нами ранее для *N*-метилнитротриазолов **2a-c** [10] и для нитротриазиолиевой соли **3** [8].

Таблица 1. Соотношение и выход изомерных *N*1-, *N*2- и *N*3-алкил-4-нитро-1,2,3-триазолов и 1,3-диалкил-4-нитро-1,2,3-триазиолиевых солей в зависимости от используемого диалкилсульфата

ДАС	τ, ч	Соотношение изомеров <i>N</i> 1/ <i>N</i> 2/ <i>N</i> 3, %	Выход <i>N</i> -алкил-4-нитро-1,2,3-триазолов (<i>N</i> -алкил-НТ) и 1,3-диалкил-4-нитро-1,2,3-триазиолиевых солей (НТС), %	
			<i>N</i> -алкил-НТ	НТС
ДМС	1	7.1 / 35.0 / 57.8	24.1	41.0
ДЭС [7]	10	7.0 / 35.7 / 57.3	26.0	41.0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящей работе исследован процесс метилирования 4-нитро-1,2,3-триазола диметилсульфатом, приводящий к смеси продуктов *N*-моно- и *N,N*-дизамещения. Продуктами *N*-моноалкилирования являются все три региоизомера – *N*1-, *N*2- и *N*3-алкилнитротриазолы, продуктом *N,N*-дизамещения – диметилнитротриазиолиевая соль. Особенностью алкилирования 4-нитро-1,2,3-триазола в нейтральных средах является образование значительного количества *N*3-замещенного производного (до 58 %), отличающегося уникальными характеристиками в ряду региоизомерных *N*1-, *N*2- и *N*3-метилнитротриазолов:

наибольшей энтальпией образования, плотностью, реакционной способностью в реакциях кватернизации и комплексообразования.

Исследование выполнено в рамках «базового» бюджетного проекта № 0308-2021-0003 (FUFЕ-2021-0003) при использовании приборной базы Бийского регионального центра коллективного пользования СО РАН (ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- (a) Pryde, D. C., et al, "Novel Selective Inhibitors of Neutral Endopeptidase for the Treatment of Female Sexual Arousal Disorder. Synthesis and Activity of Functionalized Glutaramides," *J. Med. Chem.*, vol. 49, pp. 4409-4424. June 2006. (b) Rajeev Kharb, Prabodh Chander

Sharma and Mohammed Shahar Yar, "Pharmacological significance of triazole scaffold," *J. Enz. Inhib. and Med. Chem.*, vol. 26, Issue 1, pp. 1–21, 2011.

2. Kagitani, T., Minagavana, M., Nakahara, Y., Kimura, R., Tsubakimoto, T., Oshiumi, R. and Sakano, K. Patent JP 62039525 A2, 1987, *Chem. Abst.* 1987, 107, 59040.

3. Millar, R.W., Hamid, J., Endsor, R., Swinton, P.F. and Cooper, J. "Selection and Synthesis of Energetic Heterocyclic Compounds Suitable for Use in Insensitive Explosive and Propellant Compositions," *Prop., Explos., Pyrotech.*, vol. 33, Issue 1, pp 66–72. 2008.

4. Smiglak, M., Hines, C.C., Wilson, T.B., Singh, S., Vincek, A.S., Kirichenko, K., Katritzky, A.R. and Rogers, R. D. "Ionic Liquids Based on Azolate Anions," *Chem. Eur. J.*, vol. 16, pp. 1572–1584. January 2010.

5. (a) Voitekhovich, S. V., Gaponik, P. N., Lyakhov, A. S., Filipova, J. V., Sukhanova, A.G., Sukhanov, G. T. and Ivashkevich, O. A. "N-Alkylation of 4-nitro-1,2,3-triazole revisited. Detection and characterization of the N3-ethylation product, 1-ethyl-5-nitro-1,2,3-triazole," *Tetrahedron Lett.*, vol. 50, pp. 2577–2579. March 2009. (b) Voitekhovich, S. V., Filippova, Ju. V., Sukhanova, A. G., Lyakhov, A. S., Ivashkevich, L. S., Sukhanov, G. T. and Grigoriev, Y. V. "Selective complexation of 1-ethyl-5-nitro-1,2,3-triazole (entz) with copper(II) salts: Preparation and characterization of $[\text{Cu}(\text{entz})_2\text{Cl}_2]$ and $[\text{Cu}(\text{entz})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$," *Inorg. Chem. Comm.*, vol. 24, pp. 77–80. July 2012.

6. Алкилирование 4(5)-нитро-1,2,3-триазола спиртами в средах с высокой кислотностью / Г. В. Сакович [и др.] // Изв. АН, Сер. хим. – 2013. – № 1. – С. 111–117.

7. Квантово-химическое исследование некоторых физико-химических свойств С-нитро- и N-алкил-4(5)-нитро-1,2,3-триазолов / О. А. Ивашкевич [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2008. – № 12. – С. 1816–1828].

8. Селективный синтез 1,3-диалкил-4-нитро-1,2,3-триазолиевых солей из 1-алкил-4-нитро-1,2,3-триазолов и диалкилсульфатов / О. А. Ивашкевич [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. – № 45. – С. 1519–1528.

9. Sukhanov, G.T., Sakovich, G.V., Filippova, Yu.V., Bagryanskaya, I.Yu. and Sukhanova, A.G. "Regioselective quaternization of N-alkyl-4-nitro-1,2,3-triazoles in $\text{Bu}^t\text{OH}-\text{HClO}_4$ system," *Mendeleev Communications*, vol. 24, Issue 5, pp. 280–282. September–October 2014.

10. (a) Реакции 4-нитро-1,2,3-триазола с алкилирующими агентами и соединениями с активированными кратными связями / Л. И. Верещагин [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 1986. – № 7. – С. 932–935. (b) Filippova, Yu. V., Sukhanova, A. G., Voitekhovich, S. V., Matulis, V. E., Sukhanov, G. T., Grigoriev, Yu. V. and Ivashkevich, O. A. Acid Catalyzed *tert*-Butylation and Tritylation of 4-Nitro-1,2,3-triazole: Selective Synthesis of 1-Methyl-5-nitro-1,2,3-triazole via 1-*tert*-Butyl-4-nitro-1,2,3-triazole," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 4, pp. 965–968. September 2012.

Суханов Геннадий Тимофеевич – доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории химии и технологии высокоэнергетических азолов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), тел. (3854)301976, ipcet@mail.ru.

Филиппова Юлия Вадимовна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии и технологии высокоэнергетических азолов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), тел. (3854)301976, ipcet@mail.ru.

Крупнова Ирина Александровна – младший научный сотрудник лаборатории химии и технологии высокоэнергетических азолов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), тел. (3854)301976, ipcet@mail.ru.

Босов Константин Константинович – кандидат технических наук старший, научный сотрудник лаборатории химии и технологии высокоэнергетических азолов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), тел. (3854)301976, ipcet@mail.ru.

Суханова Анна Геннадьевна – кандидат химических наук, заведующий лабораторией химии и технологии высокоэнергетических азолов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), тел. (3854)301976, ipcet@mail.ru.

Пивоварова Екатерина Валерьевна – младший научный сотрудник лаборатории химии и технологии высокоэнергетических азолов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), тел. (3854)301976, ipcet@mail.ru.

METHYLATION OF 4-NITRO-1,2,3-TRIAZOLE IN NEUTRAL ENVIRONMENTS

G.T. Sukhanov, Yu.V. Filippova, I.A. Krupnova, K.K. Bosov, A.G. Sukhanova,
E.V. Pivovarov

*Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
(IPCET SB RAS), Biysk*

Abstract – Alkylation of the NH-heterocycle of 4-nitro-1,2,3-triazole with dimethyl sulfate is accompanied by tandem alkylation-quaternization reactions and leads to the formation of a complex mixture of N-monoalkylation products at all three heteroatoms N-1, N-2, and N-3 with a significant predominance previously unknown N3-derivative, as well as the product of their further conversion - 1,3-dimethyl-4-nitro-1,2,3-triazolium salts.

Index terms: 4-nitro-1,2,3-triazole, alkylation, regioselectivity, N-methylnitrotriazoles.

REFERENCES

1. (a) Pryde, D. C., et al, "Novel Selective Inhibitors of Neutral Endopeptidase for the Treatment of Female Sexual Arousal Disorder. Synthesis and Activity of Functionalized Glutamides," *J. Med. Chem.*, vol. 49, pp. 4409-4424. June 2006. (b) Rajeev Kharb, Prabodh Chander Sharma and Mohammed Shahar Yar, "Pharmacological significance of triazole scaffold," *J. Enz. Inhib. and Med. Chem.*, vol. 26, Issue 1, pp. 1-21, 2011.
2. Kagitani, T., Minagavana, M., Nakahara, Y., Kimura, R., Tsubakimoto, T., Oshiumi, R., and Sakano, K. Patent JP 62039525 A2, 1987, *Chem. Abst.* 1987, 107, 59040.
3. Millar, R.W., Hamid, J., Endors, R., Swinton, P.F. and Cooper, J. "Selection and Synthesis of Energetic Heterocyclic Compounds Suitable for Use in Insensitive Explosive and Propellant Compositions," *Prop., Explos., Pyrotech.*, vol. 33, Issue 1, pp 66-72. 2008.
4. Smiglak, M., Hines, C.C., Wilson, T.B., Singh, S., Vincek, A.S., Kirichenko, K., Katritzky, A.R. and Rogers, R. D. "Ionic Liquids Based on Azolate Anions," *Chem. Eur. J.*, vol. 16, pp. 1572-1584. January 2010.
5. (a) Voitekhovich, S. V., Gaponik, P. N., Lyakhov, A. S., Filipova, J. V., Sukhanova, A.G., Sukhanov, G. T. and Ivashkevich, O. A. "N-Alkylation of 4-nitro-1,2,3-triazole revisited. Detection and characterization of the N3-ethylation product, 1-ethyl-5-nitro-1,2,3-triazole," *Tetrahedron Lett.*, vol. 50, pp. 2577-2579. March 2009. (b) Voitekhovich, S. V., Filippova, Ju. V., Sukhanova, A. G., Lyakhov, A. S., Ivashkevich, L. S., Sukhanov, G. T. and Grigoriev, Y. V. "Selective complexation of 1-ethyl-5-nitro-1,2,3-triazole (entz) with copper(II) salts: Preparation and characterization of [Cu(entz)₂Cl₂] and [Cu(entz)₄(H₂O)₂](ClO₄)₂," *Inorg. Chem. Comm.*, vol. 24, pp. 77-80. July 2012.
6. Sakovich, G. V. Alkylation of 4(5)-nitro-1,2,3-triazole with alcohols in strongly acidic media / G. V. Sakovich et al. // *Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya*. – 2013. – no. 1. – P. 111-117 (rus).
7. Ivashkevich, O. A. Quantum-chemical investigation of certain physicochemical properties of C-nitro-1,2,3-triazole and N-alkyl-4(5)-nitro-1,2,3-triazoles / O. A. Ivashkevich et al. // *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedineney*. – 2008. – no. 12. – P. 1816-1828 (rus).
8. Ivashkevich, O. A. Selective synthesis of 1,3-dialkyl-4-nitro-1,2,3-triazolium salts from 1-alkyl-4-nitro-1,2,3-triazoles and dialkyl sulfates / O. A. Ivashkevich et al. // *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedineney*. – 2009. – no. 45. – P. 1519-1528 (rus).
9. Sukhanov, G.T., Sakovich, G.V., Filippova, Yu.V., Bagryanskaya, I.Yu. and Sukhanova, A.G. "Regioselective quaternization of N-alkyl-4-nitro-1,2,3-triazoles in Bu'OH-HClO₄ system," *Mendeleev Communications*, vol. 24, Issue 5, pp. 280-282. September-October 2014.
10. (a) Vereshchagin, L. I. Reactions of 4-nitro-1,2,3-triazole with alkylating agents and compounds with activated multiple bonds / L. I. Vereshchagin et al. // *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedineney*. – 1986. – № 7. – C. 932-935 (rus). (b) Filippova, Yu. V., Sukhanova, A. G., Voitekhovich, S. V., Matulis, V. E., Sukhanov, G. T., Grigoriev, Yu. V. and Ivashkevich, O. A. Acid Catalyzed *tert*-Butylation and Tritylation of 4-Nitro-1,2,3-triazole: Selective Synthesis of 1-Methyl-5-nitro-1,2,3-triazole via 1-*tert*-Butyl-4-nitro-1,2,3-triazole," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 4, pp. 965-968. September 2012.

Sukhanov Gennady Timofeyevich – Doctor of chemical science, Associate Professor, chief research scientist at the Laboratory of Chemistry and Technology of High-Energy Azoles, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), tel.: (3854)301976, ipcet@mail.ru.

Filippova Yulia Vadimovna – Candidat of chemical science, senior research scientist at Laboratory of Chemistry and Technology of High-Energy Azoles, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), tel.: (3854)301976, ipcet@mail.ru.

Krupnova Irina Aleksandrovna – Junior research scientist at Laboratory of Chemistry and Technology of High-Energy Azoles, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), tel.: (3854)301976, ipcet@mail.ru.

Bosov Konstantin Konstantinovich – Candidat of engineering science, senior research scientist at Laboratory of Chemistry and Technology of High-Energy Azoles, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), tel.: (3854)301976, ipcet@mail.ru.

Sukhanova Anna Gennadyevna – Candidat of chemical science, Head of Laboratory of Chemistry and Technology of High-Energy Azoles, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), tel.: (3854)301976, ipcet@mail.ru.

Pivovarova Ekaterina Vleryevna – Junior research scientist at Laboratory of Chemistry and Technology of High-Energy Azoles, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), tel.: (3854)301976, ipcet@mail.ru.