

УДК 54.057: 547.792.2

*Т. Е. Дубровина, Т. В. Кудаярова, Е. А. Данилова*

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ РАЗДЕЛЕНИЯ ПРОДУКТОВ АЛКИЛИРОВАНИЯ 3,5-ДИАМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ – ПРЕКУРСОРОВ МАКРОГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Научно-исследовательский институт макрогетероциклических соединений,  
Ивановский государственный химико-технологический университет,  
Шереметевский пр-т, 7, 153000 Иваново, Россия. E-mail: danilova@isuct.ru

*1N-Алкил-3,5-диамино-1,2,4-триазолы обладают мезоморфными свойствами. Нами разработан новый метод очистки алкил-3,5-диамино-1,2,4-триазолов, заключающийся в экстракции свободного основания алкилгуаназолов хлороформом, дальнейшей перекристаллизации целевого продукта из толуола, отмывке примесей гексаном на фильтре, повторной перекристаллизации из толуола и заключительной колоночной хроматографии (силикагель, гексан:этилацетат =1:3). Разработанный метод очистки позволяет эффективно выделить 1N-алкил-3,5-диамино-1,2,4-триазол из смеси других продуктов алкилирования. Строение полученных соединений подтверждено данными масс-спектрометрии, ИК- и ЯМР-спектроскопии, элементного анализа.*

**Ключевые слова:** синтез, 1-алкил-3,5-диамино-1,2,4-триазол, макрогетероциклические соединения, мезоморфные свойства.

*T. E. Dubrovina, T. V. Kudayarova, E. A. Danilova*

**USE OF GAS-LIQUID CHROMATOGRAPHY FOR SEPARATION OF ALKYLATION PRODUCTS OF 3,5-DIAMINO-1,2,4-TRIAZOLES – PRECURSORS OF MACROHETEROCYCLIC COMPOUNDS**

Research Institute of Macroheterocycles,  
Ivanovo State University of Chemistry and Technology,  
Sheremetevsky Ave., 7, 153000 Ivanovo, Russia. E-mail: danilova@isuct.ru

*1N-Alkyl-3,5-diamino-1,2,4-triazoles possess mesomorphic properties. We developed a new purification method for alkyl-3,5-diamino-1,2,4-triazoles, consisting in the extraction of the free base of alkylguazole by chloroform, further recrystallization of the final product from toluene, scrubbing of the impurities on the filter with hexane, repeated recrystallization from toluene and final column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 1:3). The developed method of purification allows to separate 1N-alkyl-3,5-diamino-1,2,4-triazole from a mixture of other products of alkylation effectively. The compounds were characterized by mass-spectrometry, IR- and NMR- spectroscopy and elemental analysis.*

**Key words:** synthesis, 1-alkyl-3,5-diamino-1,2,4-triazole, macroheterocyclic compounds, mesomorphic properties.

## Введение

3,5-Диамино-1,2,4-триазол (гуаназол) **1** имеет большое количество нуклеофильных реакционных центров, способных вступать в реакции электрофильного замещения: алкилирования, diazотирования и др. Впервые алкилирование 3,5-диамино-1,2,4-триазола было осуществлено в 1976 году [1] соответствующим алкилиодидом в присутствии метанолята натрия (схема 1).

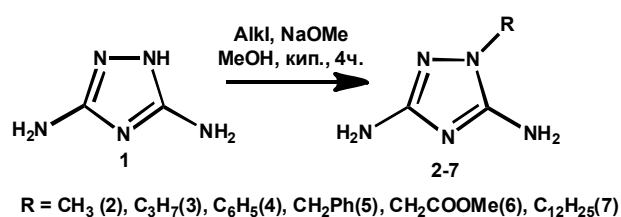
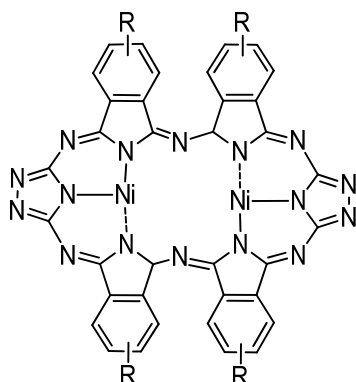
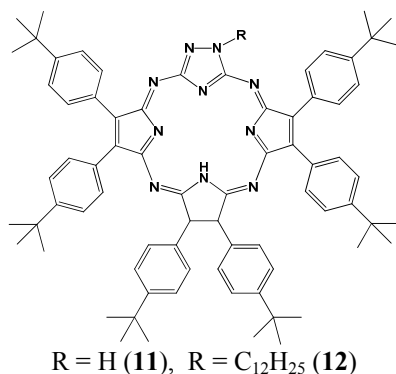


Схема 1

Эти соединения обладают целым рядом практически ценных свойств [2–4] и находят применение как прекурсоры макрогетероциклов различного строения **8–12** [5–7]:



$\text{R} = \text{H}$  (**8**),  $\text{R} = \text{OC}_8\text{H}_{17}$  (**9**),  $\text{R} = \textit{trem}\text{-Bu}$  (**10**)



## Экспериментальная часть

Электронные спектры поглощения (ЭСП) в УФ-области регистрировали на спектрофотометре *НПАСН* U-2001 при комнатной температуре в кварцевых прямоугольных кюветах толщиной 1–10 мм. ИК-спектры регистрировали на спектрометре *AVATAR* 360 FT-IR. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре *Saturn* 2000 ГХ/МС, состоящем из газового хроматографа, масс-спектрометра и системы сбора и обработки данных. Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР записывали на спектрометре Bruker DRX-500 с рабочей частотой 500 МГц. Образцы готовили растворением в  $\text{CDCl}_3$ . Химические сдвиги ( $\delta$ , м.д.) измеряли при  $T = 295$  К с использованием ГМДС ( $\delta = 0,037$  м.д.) или ТМС ( $\delta = 0,0$  м.д.) в качестве внутреннего стандарта.

Определение содержания углерода, водорода, азота и серы в образцах синтезированных соединений было проведено на приборе *FlashEA 1112 CHNS-O Analyzer*.

Качественный хроматографический анализ осуществляли с использованием газо-жидкостного хроматографа «Хроматэк-Кристалл 5000.2» производства СКБ «Хроматэк», снабженного пламенно-ионизационным детектором (ПИД). Обработка хроматограмм осуществлялась с помощью программного обеспечения «Хроматэк Аналитик», версия 2.6. Перед проведением анализа производился холостой опыт. Пробы жидкостей отбирали микрошприцем типа *SGE – Chromatec* 0,2–10 мкл для газовой хроматографии.

**1-алкил-3,5-диамино-1,2,4-триазолы** были получены по методике [4].

**Общая методика выделения и очистки.** Растворитель отгоняли на вакуум-ротационном испарителе. К полученному осадку добавляли водный аммиак и реакционную массу перемешивали два часа при комнатной температуре. Основание алкилгуаназола экстрагировали хлороформом, растворитель отгоняли, а очистку целевого продукта проводили перекристаллизацией из толуола, отмывкой примесей гексаном на фильтре и повторной перекристаллизацией из толуола. Далее осадок очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан:этилацетат = 1:3).

**3,5-Диамино-1-пентил-1,2,4-триазол (13).**

ИК-спектр (табл. KBr),  $\bar{\nu}$ , см<sup>-1</sup>: 3428, 3270, 3150 (–NH<sub>2</sub>), 3057, 2922, 2854 (C–H, alk), 2777, 1633, 1607, 1549 (C=N). Найдено, %: С 49,07; Н 8,42; N 40,96. C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 49,68; Н 8,93; N 41,38. ММ 168. ГХ/МС (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), m/z: 168 [M]<sup>+</sup>. MALDI-TOF(CHCl<sub>3</sub>), m/z: 168. <sup>1</sup>H ЯМР δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) м.д.: 4,94 (–NH<sub>2</sub>, 4H, с.); 3,40 (N–CH<sub>2</sub>–, 2H, тр.); 1,65 (N–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–, 4H, с.); 1,43 (–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>, 2H, с.); 0,99 (–CH<sub>3</sub>, тр.).

**3,5-Диамино-1-децил-1,2,4-триазол (14).**

ИК-спектр (KPC),  $\bar{\nu}$ , см<sup>-1</sup>: 3308, 3169 (–NH<sub>2</sub>), 2950, 2918, 2850 (C–H, alk), 1638, 1549, (C=N). ЭСП, λ<sub>max</sub>, нм (lgε) (с = 10<sup>-4</sup> г-моль/л, этанол): 241,5 (5,04). Найдено, %: С 60,39; Н 10,88; N 26,02. C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 60,21; Н 10,53; N 29,26. ММ 239,21. ГХ/МС (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), m/z: 239 [M]<sup>+</sup>. MALDI-TOF(CHCl<sub>3</sub>), m/z: 239. <sup>1</sup>H ЯМР δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) м.д.: 4,92 (–NH<sub>2</sub>, 4H, с.); 3,73 (N–CH<sub>2</sub>–, 2H, тр.); 1,79 (N–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–, 4H, с.); 1,29 (–CH<sub>2</sub>–, 12H, с.); 1,33 (–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>, 2H, с.); 0,99 (–CH<sub>3</sub>, тр.).

**3,5-Диамино-1-додecil-1,2,4-триазол (12).**

ИК-спектр (KPC),  $\bar{\nu}$ , см<sup>-1</sup>: 3312, 3164 (–NH<sub>2</sub>), 2922, 2851 (C–H, alk), 1640, 1583, 1547 (C=N). ЭСП, λ<sub>max</sub>, нм (lgε) (с = 10<sup>-4</sup> г-моль/л, хлороформ): 240 (5,15). Найдено, %: С 62,28; Н 11,44; N 26,22. C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 62,88; Н 10,93; N 26,19. ММ 267,24. ГХ/МС (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), m/z: 267 [M]<sup>+</sup>. MALDI-TOF(CHCl<sub>3</sub>), m/z: 267. <sup>1</sup>H ЯМР δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) м.д.: 4,93 (–NH<sub>2</sub>, 4H, с.); 3,73 (N–CH<sub>2</sub>–, 2H, тр.); 1,79 (N–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–, 4H, с.); 1,29 (–CH<sub>2</sub>–, 16H, с.); 1,33 (–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>, 2H, с.); 0,96 (–CH<sub>3</sub>, тр.).

**Результаты и обсуждение**

Для получения алкилкирированного гуаназола (схема 1) реакцию проводили в метанольной среде при кипении реакционной массы в течение 4 часов [1]. После отгонки растворителя к остатку добавляли этанол и раствор нейтрализовали 2Н раствором соляной кислоты. Алкилкирированный продукт выделяли в виде пикрата, который дважды перекристаллизовывали и после проведения флеш-хроматографии на ионообменной смоле получали свободное

основание. Выход алкилгуаназолов составлял 30–45 % [1, 8]. Позднее было предложено проводить выделение алкилированного продукта выливанием реакционной массы в холодную воду, отделением маслянистого слоя с последующей перегонкой с водяным паром. Выход целевого продукта составил 73 % [9].

Синтез моноалкилтриазолов, как показали недавние сообщения, идет неселективно [10], поэтому их индивидуальное выделение является актуальным.

Нами были воспроизведены реакции алкилирования, описанные в работе [4, 8]. Протекание реакции алкилирования контролировали с помощью тонкослойной хроматографии. Мониторинг реакции алкилирования показал неселективность прохождения реакции N-алкилирования. На хроматографической пластине после выделения продукта было обнаружено несколько пятен. Для определения состава реакционной массы использовался метод газожидкостной хроматографии [11].

Был проведен анализ хроматограмм исходных компонентов реакции алкилирования (3,5-диамино-1,2,4-триазол, алкилбромид, метанол) и проб реакционной массы, отобранных через определенные промежутки времени. Практически сразу после загрузки алкилбромида в пробе обнаруживаются три производных гуаназола, количество которых увеличивается с течением времени.

Использование хроматомасс-спектрометрии (Saturn 2000 ГХ/МС), подтвердило полученные данные (рис. 1).

При этом, использование MALDI-TOF масс-спектрометрии, кроме моно- и диалкил-производных, показало присутствие еще и три-, тетраалкилгуаназолов (рис. 2) [10].

Таким образом, остановить реакцию алкилирования 3,5-диамино-1,2,4-триазола на образовании монопроизводного нам не удалось. Поэтому разделение продуктов оставалось провести после выделения смеси веществ.

Для этого после отгонки растворителя на ротационном испарителе остаток обрабатывали 4 %-ным водным раствором аммиака (схема 2):

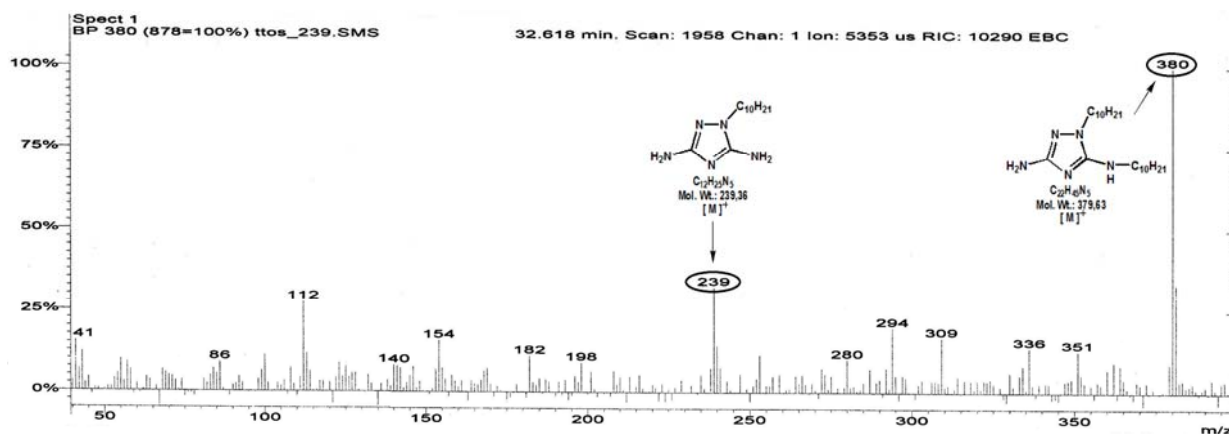


Рис. 1. Масс-спектр продукта алкилирования гуаназола децилбромидом

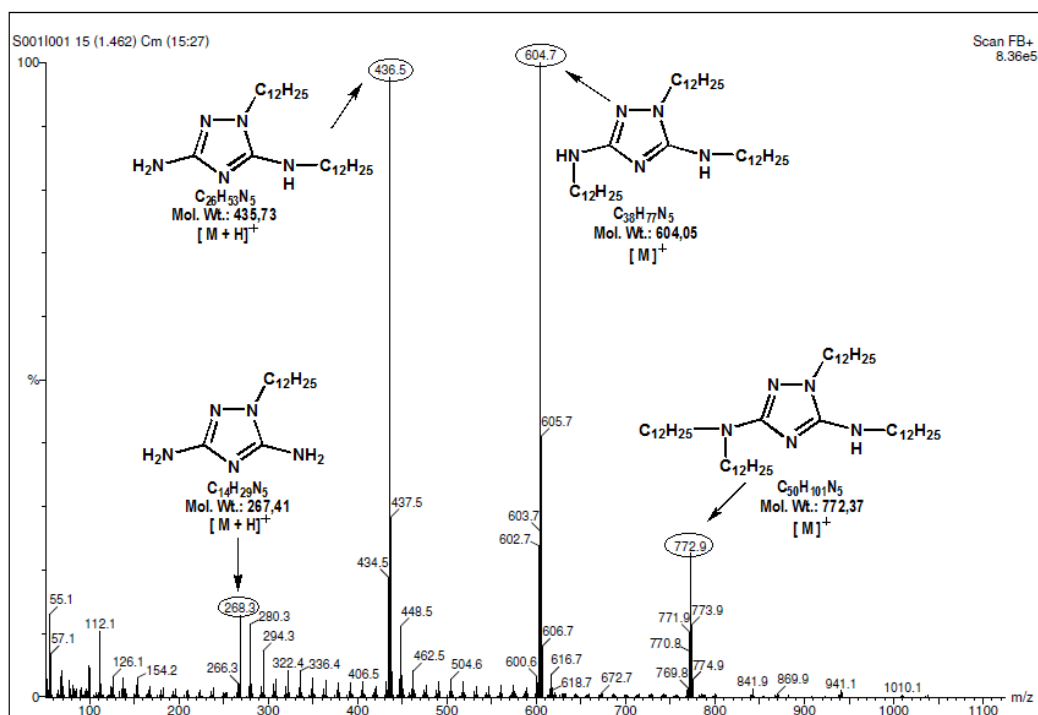


Рис. 2. Масс-спектр MALDI-TOF продукта алкилирования гуаназола додецилбромидом

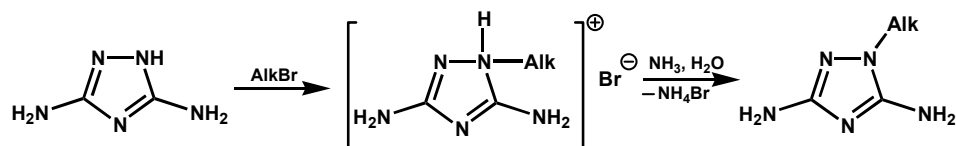


Схема 2

Основания алкилгуаназолов экстрагировали хлороформом, растворитель отгоняли, а очистку и разделение продуктов проводили перекристаллизацией из толуола, отмывкой примесей гексаном на фильтре, и повторной перекристаллизацией из толуола. Далее осадок очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан:этилацетат =1:3), с помощью которой отделяли моноалкилированные производные 3,5-диамино-1,2,4-триазола.

Полученные соединения охарактеризованы данными электронной, ИК, <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Основные характеристики синтезированных пентил-, децил- и додецилгуаназолов совпадают с данными, приведенными в литературе [1, 8]. Таким образом, предложенный нами метод очистки алкилгуаназолов из реакционной массы может быть приемлемым.

### Выводы

Нами разработан новый метод очистки алкил-3,5-диамино-1,2,4-триазолов, заключающийся в экстракции свободного основания алкилгуаназолов хлороформом, дальнейшей перекристаллизации целевого продукта из толуола, отмывке примесей гексаном на фильтре, повторной перекристаллизации из толуола и заключительной колоночной хроматографии (силикагель, гексан:этилацетат = 1:3). Разработанный метод очистки позволяет эффективно выделить 1N-алкил-3,5-диамино-1,2,4-триазол из смеси других продуктов алкилирования. Строение полученных соединений подтверждено данными масс-спектрометрии, ИК- и ЯМР-спектроскопии, элементного анализа.

*Работа выполнена при поддержке гранта президента для господдержки ведущих научных школ НШ 6245.2014.3.*

### Список литературы / References

1. *Fuentes J. J., Lenoir J. A.* Hydrazine derivatives. III. A study of alkylation of guanazole // *Can. J. Chem.* 1976. Vol. 54, № 22. P. 3620–3625. DOI: 10.1139/v76-520.
2. *Joule J. A., Mills K.* Heterocyclic Chemistry. 5<sup>th</sup> ed. Wiley-Blackwell, 2010. 689 p. ISBN: 978-1-4051-3300-5.
3. *Rouil I. H., Tomma J. H., Al-Dujaili A. H.* Heterocyclic Liquid Crystal Materials Synthesis and Characterization of Some Novel Heterocyclic Liquid Crystalline Compounds and Polymers. LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. 156 p. ISBN-13 978-3-8433-7319-7.
4. *Данилова Е. А., Иволин А. А., Воронцова А. А., Исляйкин М. К., Ананьева Г. А., Жарникова Н. В., Быкова В. В., Усольцева Н. В.* Синтез и мезоморфные свойства 1-алкил-3,5-диамино-1,2,4-триазолов // *Жидкие кристаллы и их практическое использование.* 2011. Вып. 3. С. 5–14 [*Danilova E. A., Ivolin A. A., Vorontsova A. A., Islyaykin M. K., Anan'eva G. A., Zharnikova N. V., Bykova V. V., Usol'tseva N. V.* Sintez i mezomorfnye svoystva 1-alkil-3,5-diamino-1,2,4-triazolov (Synthesis and mesomorphic properties of 1-alkyl-3,5-diamino-1,2,4-triazoles) // *Zhidkie kristally i ikh prakticheskoe ispol'zovanie (Liq. Cryst. & Appl. Rus. J).* 2011. Iss. 3. P. 5–14 (in Russian)].
5. *Islyaykin M. K., Rodriguez-Morgade S. M., Torres T.* Triazoleporphyrazines: A New Class of Intrinsically Unsymmetrical Azaporphyrins // *Eur. J. Org. Chem.* 2002. P. 2460–2464. DOI: 10.1002/1099-0690(200208)2002:15<2460.
6. *Данилова Е. А., Исляйкин М. К.* Синтез и свойства трет-бутилзамещенных макрогетероциклических соединений и их комплексов с металлами // *Успехи химии порфиринов / ред. О. А. Голубчиков.* СПб.: Изд-во НИИ Химии СПбГУ, 2004. Т. 4. С. 356–375 [*Danilova E. A., Islyaykin M. K.* Sintez i svoystva tret-butylzameshchennykh makrogeterotsiklicheskih soedineniy i ikh kompleksov s metallami (Synthesis and properties of tert-butyl-substituted macroheterocyclic compounds and their complexes with metals) // *Uspekhi khimii porfirinov (Advances in the Chemistry of Porphyrins) / red. O. A. Golubchikov.* St. Petersburg: Nauch.-Issled. Inst. Khimii Sankt-Peterb. Gos. Univ., 2004. Vol. 4. P. 356–375 (in Russia)].
7. *Fernandez-Lazaro F., Torres T., Hauschel B., Hanack M.* Hemiporphyrazines as Targets for the Preparation of Molecular Materials: Synthesis and Physical Properties // *Chem. Rev.* 1998. Vol. 98. P. 563–575. DOI: S0009-2665(97)00002-2.
8. *Gema de la Torre, Torres T.* Stepwise Synthesis of Substituted Dicyanotriazolehemiporphyrazines. A Regionselective Approach to Unsymmetrically Substituted Hemiporphyrazines // *J. Org. Chem.* 1996. Vol. 61, № 18. P. 6446–6449. DOI: S0022-3263(96)00704-9.
9. *Ягодарова Л. Д., Данилова Е. А., Смирнов Р. П.* Металлокомплексы макрогетероциклических соединений на основе замещенных 1,2,4-триазолов с четырехвалентными металлами // *ЖОХ.* 2003. Т. 73, № 2. С. 331–335 [*Yagodarova L. D., Danilova E. A., Smirnov R. P.* Complexes of Macroheterocyclic Compounds Derived from Substituted 1,2,4-Triazoles with Tetravalent Metals // *Russian Journal of General Chemistry.* 2003. Vol. 73, № 2. P. 308–311]. DOI: 10.1023/A: 1024716810867

10. *Moskvin D. O., Sotsky V. V., Danilova E. A., Kудаярова Т. В., Smirnova A. I., Usol'tseva N. V.* Synthesis, Mesomorphic Properties and Computer Simulation of Guanazole Derivatives and their Mixtures // 4th International Advances in Applied Physics & Materials Science Congress & Exhibition. APMAS-2014. 24<sup>th</sup> to 27<sup>th</sup> April 2014. Fethiye, Turkey, 2014. С. 343.
11. *Horváth Cs., Preiss B. A., Lipsky S. R.* Fast liquid chromatography. Investigation of operating parameters and the separation of nucleotides on pellicular ion exchangers // *Analytical Chemistry*. 1967. Vol. 39, № 12. P. 1422–1428. DOI: 10.1021/ac60256a003.

*Поступила в редакцию 18.03.2015 г.*