

УДК: 547.792.1.057

Е. А. Данилова, А. А. Иволин, А. А. Воронцова, М. К. Исляйкин,
Г. А. Ананьева*, Н. В. Жарникова*, В. В. Быкова*, Н. В. Усольцева*

**СИНТЕЗ И МЕЗОМОРФНЫЕ СВОЙСТВА
1-АЛКИЛ-3,5-ДИАМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ**

**SYNTHESIS AND MESOMORPHIC PROPERTIES
OF 1-ALKYL-3,5-DIAMINO-1,2,4-TRIAZOLES**

Ивановский государственный химико-технологический университет,
НИИ макроциклов, 153000 Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 7. E-mail: danilova@isuct.ru

* Ивановский государственный университет, НИИ Наноматериалов,
153025 Иваново, ул. Ермака, 39. E-mail: nv_usoltseva@mail.ru

Прямым алкилированием 3,5-диамино-1,2,4-триазола соответствующими алкилбромидами осуществлен синтез 1-пентил-, 1-децил- и 1-додецил-3,5-диамино-1,2,4-триазолов. Строение полученных соединений подтверждено данными масс-спектрометрии, ИК- и ЯМР-спектроскопией, элементного анализа. Методами поляризационной микроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии установлено, что 1-децил-3,5-диамино- и 3,5-диамино-1-додецил-1,2,4-триазолы проявляют мезоморфные свойства при нагревании и охлаждении.

Ключевые слова: синтез, 1-децил-3,5-диамино-1,2,4-триазол, 1-додецил-3,5-диамино-1,2,4-триазол, мезоморфные свойства.

1-Pentyl-, 1-decyl- or 1-dodecyl-3,5-diamino-1,2,4-triazoles were synthesized by direct alkylation of 3,5-diamino-1,2,4-triazole with corresponding alkyl bromides. The compounds were characterized by MS-, IR- and NMR spectral data, elemental analysis. The mesomorphic properties of 1-decyl- and 1-dodecyl-3,5-diamino-1,2,4-triazole were studied by polarizing optical microscopy and differential scanning calorimetry. It was shown that given compounds exhibit mesomorphic properties both on heating and cooling.

Key words: synthesis, 1-decyl-3,5-diamino-1,2,4-triazole, 3,5-diamino-1-dodecyl-1,2,4-thiazole mesomorphic properties.

3,5-Диамино-1Н-1,2,4-триазол (гуаназол) (**1**) широко используется в качестве исходного соединения в синтезе макрогетероциклических соединений [1 – 5]. Это соединение, а также его производные, являются гербицидами, ингибиторами вуалирования, лекарственными препаратами [6], стабилизаторами фотоэмульсий [7], горючесвязывающими компонентами реактивных топлив [8]. Катионные красители на основе гуаназола дают окраски устойчивые к свету и мокрому обработкам [9]. Алкилирование гетероциклических соединений является одной из основных реакций для получения соединений, растворимых в органических растворителях. Алкильные производные 3,5-диамино-1Н-1,2,4-триазола используются в медицине в качестве блокаторов гиста-

мина [10] и рецепторов нейрокина [11], ингибиторов процесса перекисного окисления липидов, агентов для лечения диабета и других заболеваний [12].

Анализ литературных данных показывает, что алкилирование 3,5-диамино-1Н-1,2,4-триазола можно осуществлять электрофильным замещением водорода при циклическом атоме азота на алкильный радикал. В качестве алкилирующих агентов обычно используют алкилгалогениды [13 – 15]. На момент постановки данной работы были получены метил-, пропил-, пентил-, децил-, додецилгуаназолы [13, 14].

Наиболее трудоемкой стадией в получении N-алкил-1,2,4-триазолов является выделение и очистка целевых продуктов. Так авторы [13] предлагают выделение алкилгуаназолов через стадию образования пикратов целевых продуктов, а свободное основание получают с применением колоночной хроматографии на ионообменных смолах. При этом выход соединений не превышает 40 %.

Предложенный авторами [15] способ выделения 1-децил-3,5-диамино-1,2,4-триазола, заключающийся в удалении избытка алкилбромиды вакуумной отгонкой, позволил повысить выход целевого продукта до 73 %. Однако, использование вакуумного оборудования повышает опасность процесса.

Таким образом, разработка приемлемого способа выделения алкилтриазолов является актуальной задачей, что позволит сделать эти соединения синтетическими доступными, в том числе и для синтеза макрогетероциклических соединений.

Диаминотриазолы, замещенные по атому азота, находящемуся в положении 1, получали алкилированием гуаназола **1** алкилбромидами в присутствии метаноля натрия в растворе кипящего метанола в соответствии со схемой 1:

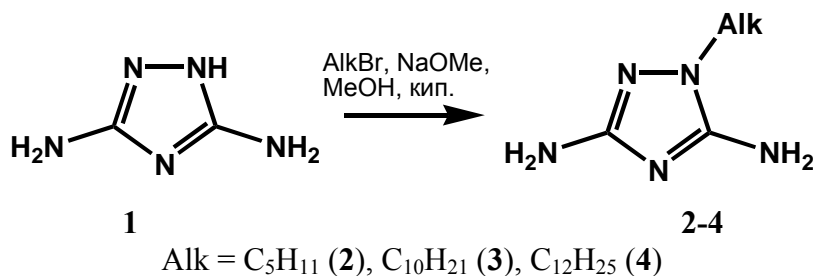


Схема 1

Данная реакция идет через стадию образования кватернизированного гуаназола (схема 2), которое необходимо перевести в свободное основание.

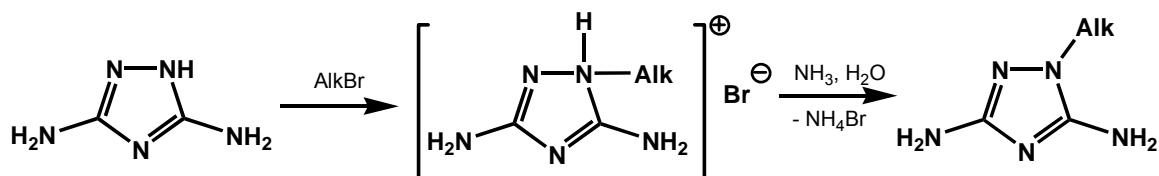


Схема 2

Для этой цели, после окончания реакции алкилирования, растворитель отгоняли и остаток обрабатывали водным раствором аммиака. Образовавшийся алкилгуаназол экстрагировали хлороформом. После отгонки растворителя, остаток очищали многократной промывкой гексаном.

Окончание алкилирования контролировали с помощью тонкослойной хроматографии. Экспериментально было обнаружено, что алкилирование гуаназола требует продолжительного эксперимента (4 – 12 ч.) и зависит от длины углеводородной цепи. Так, синтез пентилзамещенного **2** проводили в течение 4 часов. При этом выход целевого продукта составил 41 %. Для соединения **3** соответственно 11 часов и 11 %.

Строение полученных алкилгуаназолов установлено на основании данных электронной, ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа (таблица).

Так, в масс-спектре соединения **2** присутствует сигнал с $m/z = 168$, отвечающий молекулярному иону $[M]^+$, и обнаружены сигналы продуктов фрагментации этого соединения.

Основные характеристики синтезированных соединений

№	Выход %	Т.пл. °С	Данные элементного анализа			λ_{\max} (lgε)	m/z	¹ H ЯМР, м.д.
			Найдено, %					
			С	Н	N			
2	41		$\frac{49,07}{49,68}$	$\frac{8,42}{8,93}$	$\frac{40,96}{41,38}$	168 [M] ⁺ MM 168,12	4,94 (-NH ₂ , 4H, с.); 3,40 (N-CH ₂ -, 2H, тр.); 1,65 (N-CH ₂ -CH ₂ -, 4H, с.); 1,43 (-CH ₂ -CH ₃ , 2H, с.); 0,99 (-CH ₃ , тр.).	
3	11	114 - 120	$\frac{60,39}{60,21}$	$\frac{10,88}{10,53}$	$\frac{26,02}{29,26}$	241,5 (5,04) (EtOH) 239 [M] ⁺ MM 239,21	4,92 (-NH ₂ , 4H, с.); 3,73 (N-CH ₂ -, 2H, тр.); 1,79 (N-CH ₂ -CH ₂ -, 4H, с.); 1,29 (-CH ₂ -, 12H, с.); 1,33 (-CH ₂ -CH ₃ , 2H, с.); 0,99 (-CH ₃ , тр.).	
4	45	103 - 105	$\frac{63,53}{62,88}$	$\frac{10,64}{10,93}$	$\frac{25,92}{26,19}$	240 (5,15) (CHCl ₃) 267 [M] ⁺ MM 267,24	4,93 (-NH ₂ , 4H, с.); 3,73 (N-CH ₂ -, 2H, тр.); 1,79 (N-CH ₂ -CH ₂ -, 4H, с.); 1,29 (-CH ₂ -, 16H, с.); 1,33 (-CH ₂ -CH ₃ , 2H, с.); 0,96 (-CH ₃ , тр.).	

В спектре ¹H ЯМР (рис. 1) соединения **2** синглет при 4,94 м.д. характеризует поглощение протонов аминогрупп. Мультиплеты при 3,40; 1,65; 1,43 и 0,96 м.д. вызваны резонансом протонов пентильного заместителя.

Для характеристики синтезированного соединения был измерен спектр ¹³C ЯМР, который приведен на рис. 2. В спектре в области 14,26; 22,61; 27,89; 29,15 и 47,51 м.д. присутствуют сигналы, характеризующие резонанс углеводородных атомов в алкильной цепи. Для атомов углерода триазольного цикла сигналы расположены в области 147,49 и 162,77 м.д.

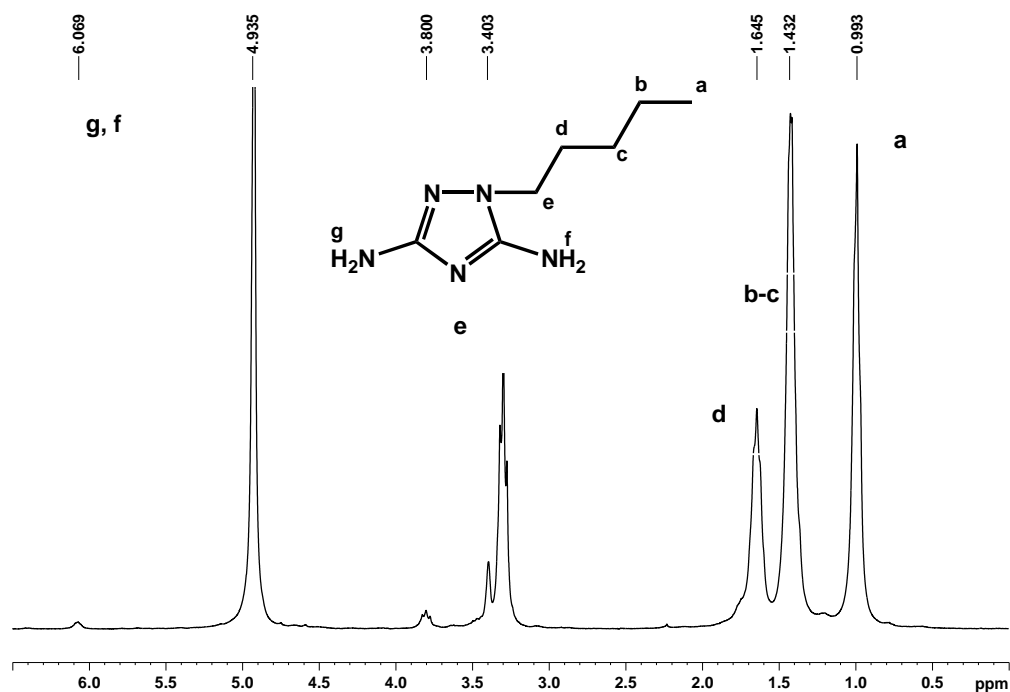


Рис. 1. ¹H ЯМР спектр 3,5-диамино-1-пентил-1,2,4-триазола (2) в CDCl₃

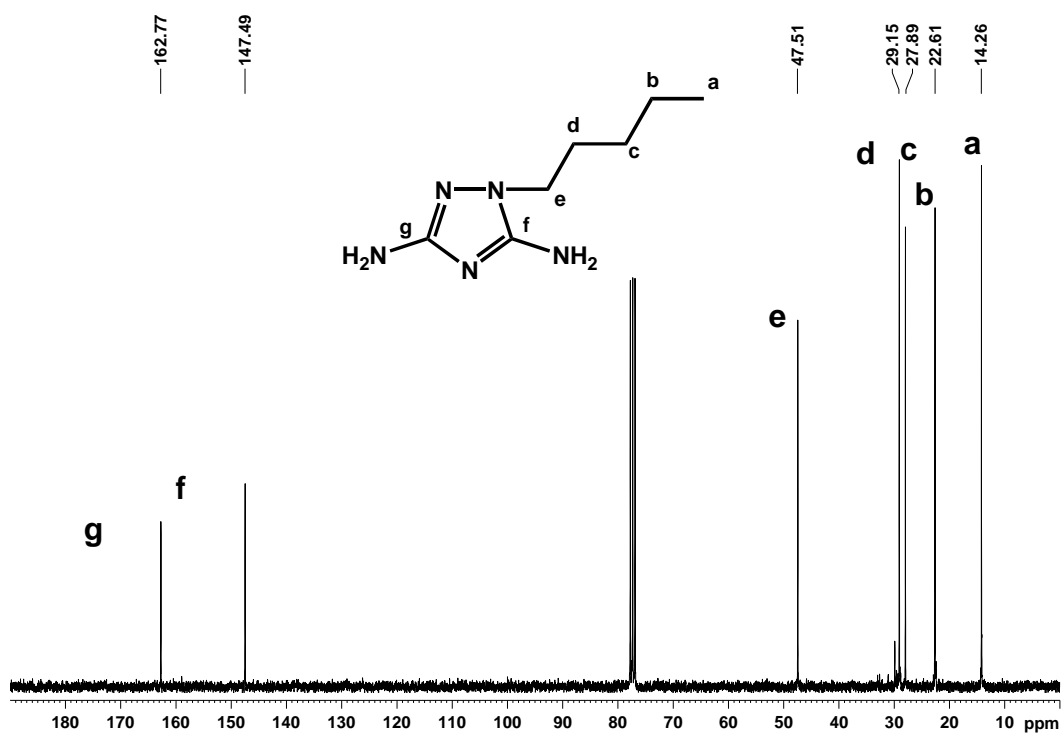


Рис. 2. ¹³C ЯМР спектр 3,5-диамино-1-пентил-1,2,4-триазола (2) (CDCl₃)

ИК-спектры синтезированных алкилтриазолов имеют сходный характер. В качестве примера на рис. 3 приведен ИК-спектр соединения **2**. В спектре обнаружен ряд полос, вызванных различными видами колебаний функциональных групп заместителей.

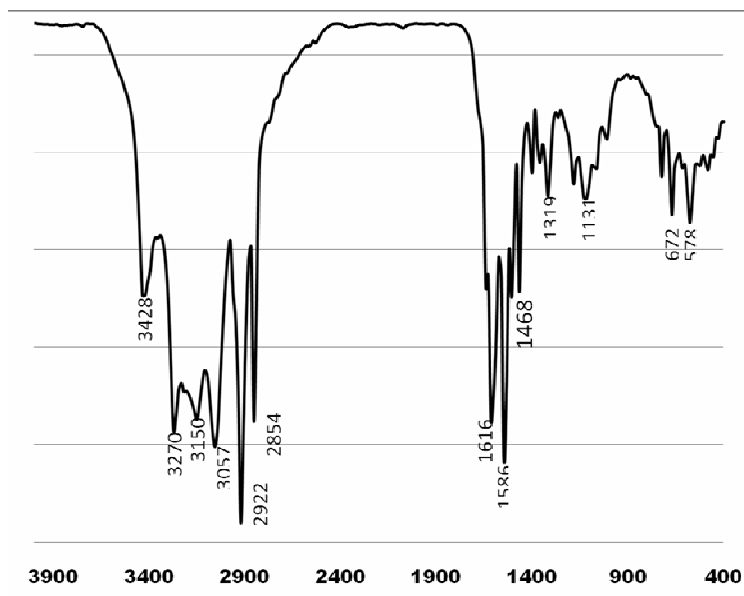


Рис. 3. ИК-спектр (KBr) 3,5-диамино-1-пентил-1,2,4-триазола (**2**)

Так, полоса при 3428 см^{-1} отвечает симметричным валентным колебаниям связи N-H в первичной аминогруппе (рис. 3). Набор полос при $2922, 2854\text{ см}^{-1}$ характеризует асимметричные и симметричные валентные колебания связей C-H алкильной цепи. Полосы $1630, 1616$ и 1586 см^{-1} могут быть отнесены к деформационным колебаниям остова и валентным колебаниям связей C=N.

Введение алкильной цепи не оказывает существенного влияния на положение основной полосы поглощения в электронном спектре алкилированных гуаназолов. Так, если 3,5-диамино-1Н-1,2,4-триазол (**1**) поглощает при 240 нм , то его алкилзамещенные производные имеют полосу поглощения в области $240 - 241\text{ нм}$ в этаноле.

Основные характеристики синтезированных пентил, децил- и додецилгуаназолов совпадают с данными, приведенными в литературе [14, 15]. Таким образом, предложенный нами метод выделения алкилгуаназолов из реакционной массы может быть приемлемым, однако выходы целевых продуктов при этом получаются невысокими.

Исследование фазового поведения **3, 4** проводили, используя данные дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и поляризационной оптической микроскопии (ПОМ).

Методом оптической поляризационной микроскопии получены данные по мезоморфным свойствам соединений **3** и **4**. Установлено, что оба соединения обладают термотропным мезоморфизмом.

Для соединения **3** при повторном нагреве мезофаза со шпирен текстурой (рис. 4) существует в температурном интервале $60,1\text{ °C} - 114,8\text{ °C}$, а при охлаждении в интервале температур $53,8\text{ °C} - 36,2\text{ °C}$. При $36,2\text{ °C}$ образец переходит в твердое состояние с сохранением текстуры мезофазы (рис. 5).

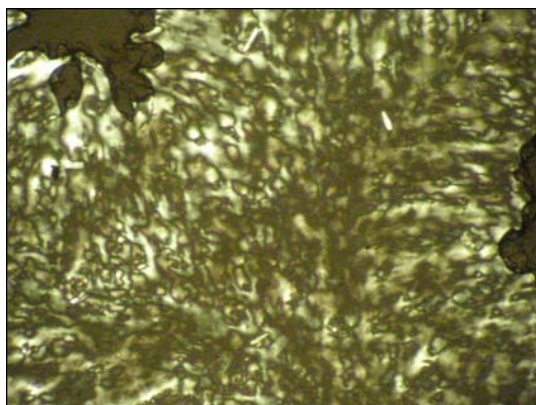


Рис. 4. Микрофотография шлирен-текстуры термотропной мезофазы соединения **3** при нагревании, $T = 80,9$ °С. Николи скрещены, $\times 250$

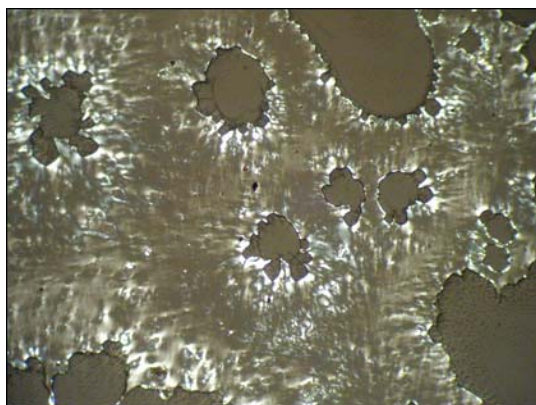


Рис. 5. Микрофотография текстуры твердой фазы соединения **3** при охлаждении, $T = 36,2$ °С. Николи скрещены, $\times 250$

В отличие от соединения **3**, соединение **4** проявляет жидкокристаллические свойства, характеризующиеся полиморфизмом. На рис. 6 представлены текстуры, соответствующие различным фазовым состояниям образца при охлаждении. При температуре 98 °С начинается формирование «батончиков» на фоне изотропной жидкости (рис. 6, *a*). Вероятно, эти «батончики» могут быть приписаны формированию смектической А*-фазы. При 95,6 °С веерообразная текстура смектической А*-фазы полностью формируется (рис. 6, *b*) и при дальнейшем охлаждении возникает «закрученная» текстура типа «отпечатков пальцев» (рис. 6, *в*). Возможно, это связано с возникновением TGВА*-фазы (рис. 6, *г*) [18]. При дальнейшем охлаждении вещество кристаллизуется с сохранением предшествующей фазы (рис. 6, *д*). Эти данные хорошо согласуются с результатами ДСК (рис. 7). Причина возникновения хиральности у соединения **4** требует дополнительного обсуждения.

Изучение методом контактных препаратов соединений **3** и **4** с хлороформом, толуолом, гексаном, ДМФА показало, что они не обладают лиотропным мезоморфизмом.

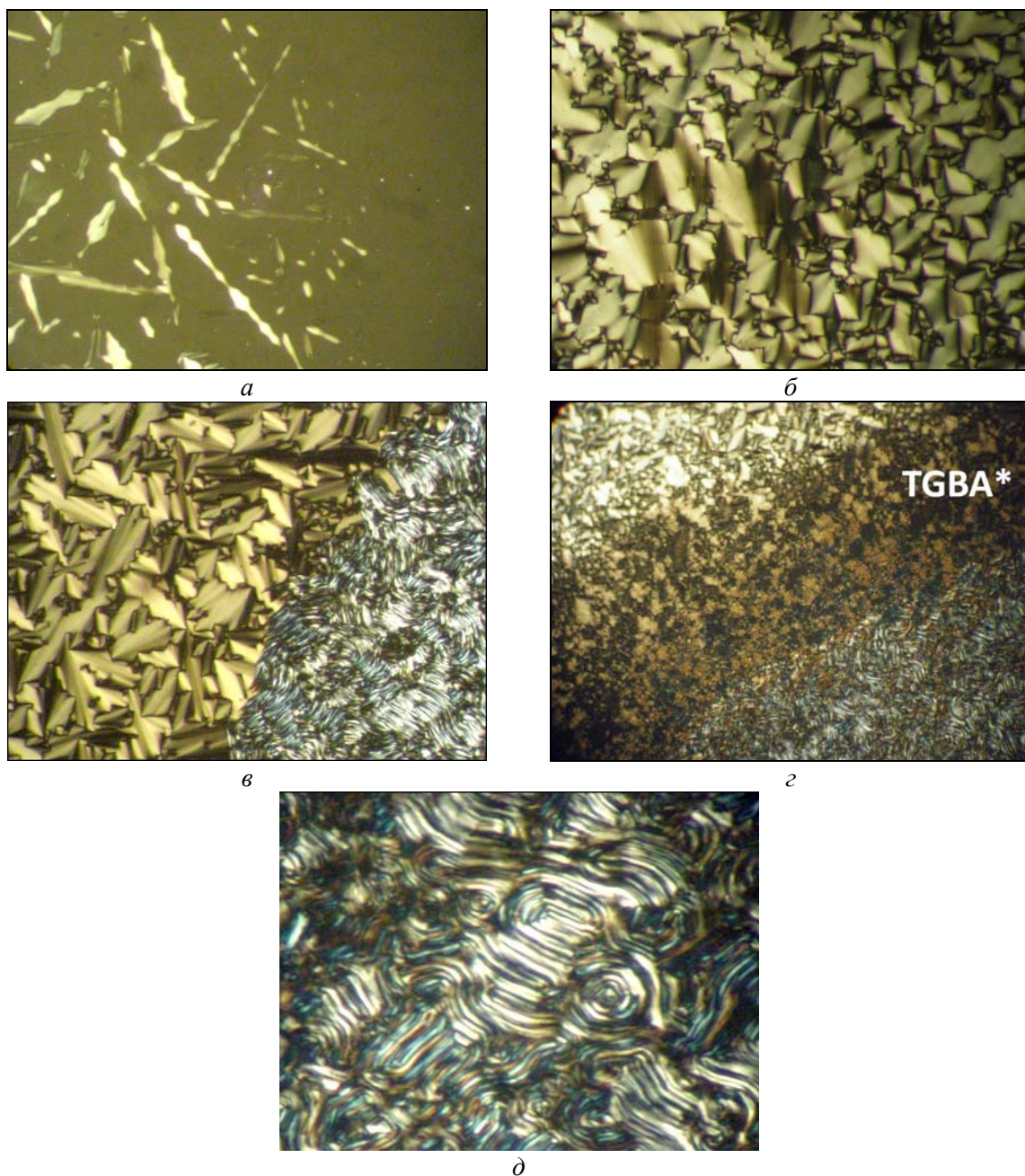


Рис. 6. Микрофотографии текстур термотропных фаз соединения 4 при охлаждении, николи скрещены, $\times 250$:
a – 98,0 °C рост «батончиков» SmA* из изотропной жидкости; *б* – 95,6 °C веерообразная текстура SmA*; *в* – 94,0 °C двухфазный район, слева направо – веерообразная текстура и текстура «отпечатков пальцев»; *г* – 90,6 °C трехфазный район – веерообразная текстура SmA*, TGBA*-фаза и текстура «отпечатков пальцев»;
д – 25,2 °C текстура «отпечатков пальцев» твердой фазы

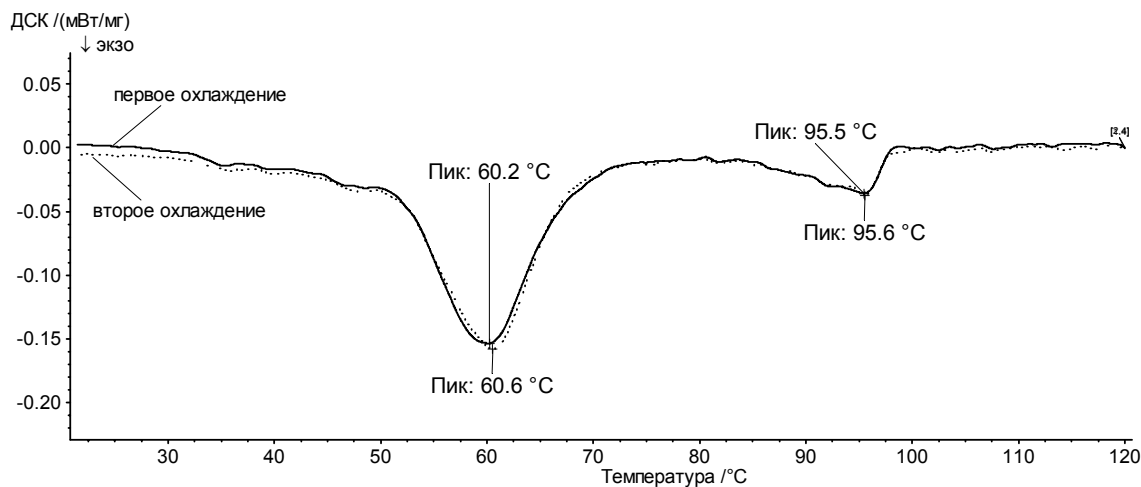


Рис. 7. Кривая ДСК для соединения 4 (скорость охлаждения 3 °C/мин)

Экспериментальная часть

Электронные спектры поглощения (ЭСП) в УФ-области регистрировали на спектрофотометре HITACHI 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, состоящим из газового хроматографа, масс-спектрометра и системы сбора и обработки данных. Спектры ядерного магнитного резонанса записывали на спектрометре Bruker с рабочей частотой 300 МГц (Мадридский автономный университет, Испания) и 500 МГц. Образцы готовили растворением в CDCl_3 . Химические сдвиги (δ , м.д.) измеряли при $T = 295 \text{ K}$ с использованием ГМДС ($\delta = 0,037$ м.д.) или ТМС ($\delta = 0,0$ м.д.) в качестве внутреннего стандарта.

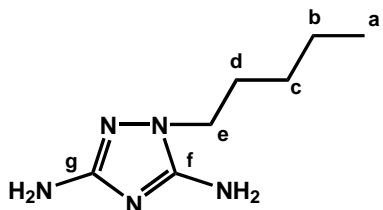
Определение содержания углерода, водорода, азота и серы в образцах синтезированных соединений было проведено на приборе FlashEA 1112 CHNS–O Analyzer.

Фазовое состояние образцов исследовали при помощи поляризационного микроскопа «Leitz Laborlux 12 Pol», оснащенного нагревательным столиком «Mettler FP 82» и микрофотонасадкой «Wild MPS 51» $24 \times 36 \text{ мм}^2$. Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли на приборе DSC 200 PC Phox фирмы «NETZSCH». Измерения проводили в интервале температур от -30 до 120 °C/мин , со скоростью 3 °C/мин . Лиотропный мезоморфизм изучали методом контактных препаратов с органическими растворителями: хлороформом, бензолом, толуолом, ДМФА при комнатной температуре.

Синтез 1-алкил-3,5-диамино-1,2,4-триазолов

Общая методика: 3,5-Диамино-1Н-1,2,4-триазол (1) растворяли в 200 мл метанола при кипении, затем вносили металлический натрий и после полного его растворения в течение 30 минут по каплям прибавляли соответствующий алкил бромид. Реакционную массу кипятили в течение нескольких часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. После отгонки растворителя к полученному осадку добавляли водный аммиак и реакционную массу перемешивали два часа при комнатной температуре. Целевой продукт экстрагировали CHCl_3 , растворитель отгоняли и остаток очищали.

3,5-Диамино-1-пентил-1,2,4-триазол (2). Был получен из 446 мг (4,5 ммоль) **1**, растворенного в растворе метанолята натрия, приготовленном из 3 мл MeOH и 228 мг (10 мг-экв) натрия, и 951 мг (6,3 ммоль) пентилбромид при кипении в течение 4 часов. Для выделения использовали 70 мл 4 %-го раствора аммиака. Очистку продукта проводили перекристаллизацией из смеси этанол:гексан = 1:1.



Выход: 311 мг (41 %). Порошок желтого цвета, растворимый в большинстве органических растворителей.

ИК-спектр (табл. KBr), $\bar{\nu}$, cm^{-1} : 3428, 3270, 3150 ($-\text{NH}_2$), 3057, 2922, 2854 (C-H, alk), 2777, 1633, 1607, 1549 (C=N). Найдено, %: C 49,07; H 8,42; N 40,96. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 49,68; H 8,93; N 41,38. ММ 239,21. ГХ/МС (CH_2Cl_2), m/z : 168 $[\text{M}]^+$.

^1H ЯМР δ_{H} (CDCl_3 , 300 МГц) м.д.: 4,94 ($-\text{NH}_2$, 4H, с.); 3,40 (N- CH_2 -, 2H, тр.); 1,65 (N- CH_2 - CH_2 -, 4H, с.); 1,43 ($-\text{CH}_2$ - CH_3 , 2H, с.); 0,99 ($-\text{CH}_3$, тр.).

^{13}C ЯМР δ_{C} (CDCl_3 , 75,5 МГц) м.д.: 162,77 (C_g); 147,49 (C_f); 47,51 (C_e); 29,15 (C_d); 27,89 (C_c); 22,61 (C_b); 14,26 (C_a).

3,5-Диамино-1-децил-1,2,4-триазол (3). Был получен из 2 г (0,02 моль) **1**, растворенного в растворе метанолята натрия, приготовленном из 200 мл MeOH и 1,01 г (0,044 г-экв) натрия, и 10,62 г (0,048 моль) децилбромид в течение 12 часов. Для выделения использовали 140 мл 4 %-го раствора аммиака. Очистку продукта проводили отмывкой примесей на фильтре гексаном.

Выход: 536 мг (11 %). Порошок бледно-желтого цвета, растворимый в большинстве органических растворителей.

ИК-спектр (KPC), $\bar{\nu}$, cm^{-1} : 3308, 3169 ($-\text{NH}_2$), 2950, 2918, 2850 (C-H, alk), 1638, 1549, (C=N). ЭСП, λ_{max} , нм ($\text{lg}\epsilon$) ($c = 10^{-4}$ г-моль/л, этанол): 241,5 (5,04). Найдено, %: C 60,39; H 10,88; N 26,02. $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 60,21; H 10,53; N 29,26. ММ 239,21. ГХ/МС (CH_2Cl_2), m/z : 239 $[\text{M}]^+$.

^1H ЯМР δ_{H} (CDCl_3 , 300 МГц) м.д.: 4,92 ($-\text{NH}_2$, 4H, с.); 3,73 (N- CH_2 -, 2H, тр.); 1,79 (N- CH_2 - CH_2 -, 4H, с.); 1,29 ($-\text{CH}_2$ -, 12H, с.); 1,33 ($-\text{CH}_2$ - CH_3 , 2H, с.); 0,99 ($-\text{CH}_3$, тр.).

3,5-Диамино-1-додecil-1,2,4-триазол (4). Был получен из 2 г (0,02 моль) **1**, растворенного в растворе метанолята натрия, приготовленном из 200 мл MeOH и 1,013 г (0,044 г-экв) натрия, и 11,96 г (0,048 моль) додецилбромид в течение 4 часов. Для выделения использовали 140 мл 4 %-го раствора аммиака. Очистку продукта проводили отмывкой примесей на фильтре гексаном.

Выход: 2,41 г (45 %). Порошок светло-бежевого цвета, растворимый в большинстве органических растворителей.

ИК-спектр (KPC), $\bar{\nu}$, cm^{-1} : 3312, 3164 ($-\text{NH}_2$), 2922, 2851 (C-H, alk), 1640, 1583, 1547 (C=N). ЭСП, λ_{max} , нм ($\text{lg}\epsilon$) ($c = 10^{-4}$ г-моль/л, хлороформ): 240 (5,15). Найдено, %: C 63,53; H 10,64; N 25,92. $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 62,88; H 10,93; N 26,19. ММ 267,24. ГХ/МС (CH_2Cl_2), m/z : 267 $[\text{M}]^+$.

^1H ЯМР δ_{H} (CDCl_3 , 300 МГц) м.д.: 4,93 ($-\text{NH}_2$, 4H, с.); 3,73 (N- CH_2 -, 2H, тр.); 1,79 (N- CH_2 - CH_2 -, 4H, с.); 1,29 ($-\text{CH}_2$ -, 16H, с.); 1,33 ($-\text{CH}_2$ - CH_3 , 2H, с.); 0,96 ($-\text{CH}_3$, тр.).

Список литературы

1. *Исляйкин М. К., Данилова Е. А., Кудрик Е. В.* // Успехи химии порфиринов / отв. ред. О. А. Голубчиков. СПб. : Изд-во НИИ Химии СПбГУ, 1999. Т. 2. С. 300 – 319.
2. *Данилова Е. А., Исляйкин М. К.* // Успехи химии порфиринов / отв. ред. О. А. Голубчиков. СПб. : Изд-во НИИ Химии СПбГУ, 2004. Т. 4. С. 356 – 375.
3. *Исляйкин М. К., Данилова Е. А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2007. № 4. С. 663 – 679.
4. *Соколов А. В., Базанов М. И., Смирнов Р. П., Данилова Е. А., Исляйкин М. К.* // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 1989. Т. 32. Вып. 3. С. 38 – 40.
5. *Данилова Е. А., Исляйкин М. К., Бородин В. Ф.* // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 1990. Т. 33. Вып. 1. С. 37 – 40.
6. Гетероциклические соединения / под ред. Р. Эльдерфильда. М. : Мир, 1965. Т. 7. С. 205 – 207. С. 325 – 351.
7. Пат. 53-27933 Япония / Н. Тору, Н. Киёси // РЖХим., 1979. 2 Н 306 П.
8. Пат. 76089 ГДР // РЖХим., 1971. 10 С 364 П.
9. Пат. 3431251 США / Н. Martin // РЖХим., 1970. 12 Н 373 П.
10. *Граник Г. В., Григорьев Н. Б.* Оксид азота (NO): Новый путь к поиску лекарств. М. : Вузовская Книга, 2004. 237 с.
11. *Dunstan A. R., Weber H.-P., Rihs G. et al.* // Tetrahedron Lett. 1998. Vol. 39. №. 43. P. 7983 – 7986.
12. *Berecz G., Reiter J., Argay G., Kalman A.* // J. Heterocyclic Chem. 2002. Vol. 39. № 2. P. 319 – 325.
13. *Fuentes José J., Lenoir J. A.* // Can. J. Chem. 1976. Vol. 54. P. 3620 – 3625.
14. *Gema de la Torre, Torres T.* // J. Org. Chem. 1996. Vol. 61. P. 6446 – 6449.
15. *Ягодарова Л. Д., Данилова Е. А., Смирнов Р. П.* // ЖОХ. 2003. Т. 73. Вып. 2. С. 331 – 335.
16. *Wang M., Wudl F.* // J. Mater. Chem. 2010. Vol. 20. P. 5659 – 5663.
17. *Ferrera-Escudero S., Perozo-Rondón E., Calvino-Casilda V. et al.* // Applied Catalysis A: General. 2010. Vol. 378. P. 26 – 32.
18. *Dierking I.* Textures of Liquid Crystals. Wiley-VCH, Weinheim, 2003. 213 p.

Поступила в редакцию 2.09.2011 г.