

## ХИМИЯ

УДК 547.792.4+544.15+544.18

Вадим Э. МАТУЛИС<sup>1</sup>, Ю. В. ГРИГОРЬЕВ<sup>1</sup>, А. Г. СУХАНОВА<sup>2</sup>, Ю. В. ФИЛИППОВА<sup>2</sup>,  
И. А. КРУПНОВА<sup>2</sup>, академик О. А. ИВАШКЕВИЧ<sup>1</sup>

**КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
РЕАКЦИЙ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В РЯДУ  
N-АЛКИЛ-3-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ**

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ, Минск

<sup>2</sup>Институт проблем химико-энергетических технологий  
Сибирского отделения РАН, Бийск

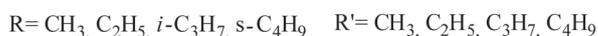
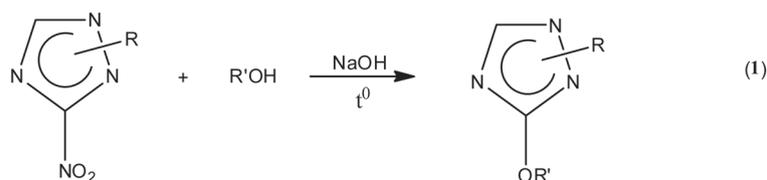
Поступило 17.11.2014

Благодаря широкому спектру биологической активности, производные 1,2,4-триазола находят достаточно широкое практическое применение, в частности, в медицине [1; 2], что делает исследования в области синтетической химии этого класса соединений весьма актуальной задачей. Одним из удобных методов функционализации 1,2,4-триазольного цикла по атому углерода цикла являются реакции нуклеофильного замещения, которые, благодаря своему большому синтетическому потенциалу, достаточно хорошо изучены и широко используются в органической химии, позволяя получать множество практически важных соединений [3]. Однако в ряду доступных N-замещенных 3-нитро-1,2,4-триазолов реакции S<sub>N</sub><sup>ipso</sup>-замещения нитрогруппы мало изучены и ограничиваются лишь несколькими примерами [4–6].

Настоящая работа посвящена теоретическому и экспериментальному исследованию процессов нуклеофильного замещения нитрогруппы в ряду изомерных N-алкил-3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов.

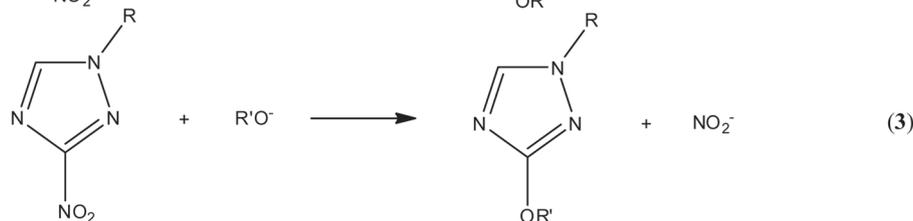
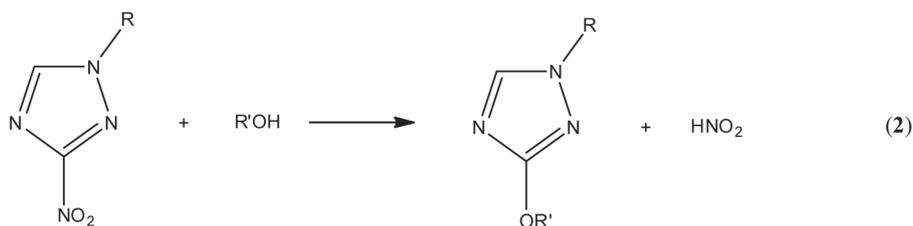
Квантовохимические расчеты выполнены с использованием программного пакета Gaussian-09 [7]. Стандартные энтальпии и энергии Гиббса реакций рассчитаны в рамках уровня теории B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d) [8]. Процедура расчета стандартных энтальпий ( $\Delta_r H_{298}^0$ ) и энергий Гиббса ( $\Delta_r G_{298}^0$ ) реакций данным методом описана в [9]. Для простейшего случая (R = H; R' = CH<sub>3</sub>) термодинамические параметры реакций **2** и **3** были рассчитаны методом G3 [10]. В рамках данного метода оптимизация геометрии и расчет энергии нулевых колебаний выполняли с использованием RHF/6-31G(d) уровня теории. Затем производилась оптимизация геометрии с использованием уровня теории MP2(Full)/6-31G(d). При расчетах полной энергии эффект электронной корреляции учитывался в рамках метода MP4. Для исследования влияния реакционной среды на протекание реакций нуклеофильного замещения нитрогруппы были выполнены расчеты энергий частиц, помещенных в полярную среду. Учет влияния среды выполняли в рамках континуумной модели РСМ [11] со стандартными параметрами для воды. Для проведения расчетов использовали геометрии, оптимизированные для изолированных молекул. Стандартную энергию Гиббса молекул в растворе  $G_S$  определяли как сумму энергии Гиббса в газовой фазе  $G_{298}^0$  и энергии сольватации  $G_S = G_{298}^0 + \Delta_{\text{solv}}G$ , где  $\Delta_{\text{solv}}G$  – свободная энергия сольватации.

Экспериментально реакции нуклеофильного замещения проводили в избытке нуклеофильных реагентов, в качестве которых использовались метиловый, этиловый, *n*-пропиловый и *n*-бутиловый спирты с порционной дозировкой (по 9–10 мол. % от эквимолярного количества) гидроксида натрия.



Контроль процесса осуществляли по изменению pH реакционной смеси, а также методами газожидкостной хроматографии и ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии до полного исчезновения исходного N-алкил-3-нитро-1,2,4-триазола.

С целью оценки термодинамической возможности протекания реакций замещения нитрогруппы в молекулах N-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов выполнены квантовохимические расчеты стандартных энтальпий и энергий Гиббса реакций нуклеофильного замещения нитрогруппы в молекулах 1-*R*-3-нитро-1,2,4-триазолов (*R* = H, CH<sub>3</sub> и C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) на метокси-, этокси- и фенокси-группы в газовой фазе и в водном растворе (схемы 2 и 3).



Расчетные значения энтальпий и энергий Гиббса реакций, представленных на схемах 2 и 3, приведены в табл. 1.

Таблица 1. Расчетные значения стандартных энтальпий ( $\Delta_r H_{298}^0$ ) и энергий Гиббса ( $\Delta_r G_{298}^0$ ) в газовой фазе и в водном растворе ( $\Delta_r G_s$ ) реакций, представленных на схемах 2 и 3 (кДж/моль)

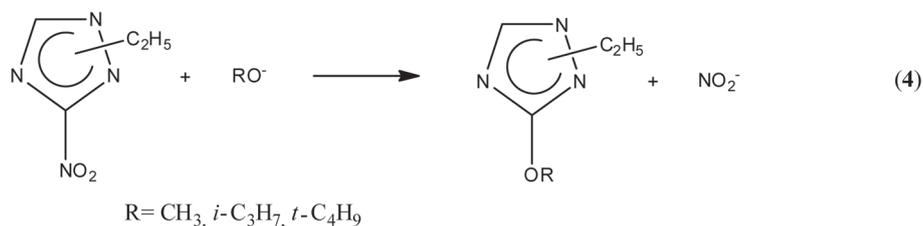
Реакция	<i>R</i>	<i>R</i> '	$\Delta_r H_{298}^0$	$\Delta_r G_{298}^0$	$\Delta_r G_s$
2	H	CH <sub>3</sub>	-51,2 (-56,2)*	-51,8 (-55,9)	-34,4
2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-46,2	-46,4	-29,8
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	-44,5	-44,8	-28,9
2	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-50,7	-51,4	-34,6
2	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-20,0	-23,3	-6,2
3	H	CH <sub>3</sub>	-231,0 (-238,8)	-233,4 (-240,5)	-196,1
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-226,0	-228,0	-191,5
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	-224,3	-226,4	-190,6
3	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-217,0	-216,7	-192,8
3	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-62,1	-63,2	-81,1

Примечание. \* – в скобках приведены величины, рассчитанные методом G3.

Результаты расчетов термодинамических характеристик реакций 2 и 3 с использованием уровня теории B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d) согласуются с величинами, вычисленными методом G3 (табл. 1).

Выполненные расчеты показывают, что нуклеофильное замещение нитрогруппы в триазольном цикле по реакциям **2** и **3** является термодинамически возможным и в газовой фазе, и в водном растворе. При этом как в случае анионов, так и в случае нейтральных нуклеофилов реакциям в водном растворе соответствуют большие по сравнению с газовой фазой значения  $\Delta_r G$  (исключением является реакция с фенолят-анионом). С увеличением донорных свойств заместителя  $R$  у атома азота N(1) триазольного цикла величины  $\Delta_r H^0_{298}$ ,  $\Delta_r G^0_{298}$  и  $\Delta_r G_S$  реакций **2** и **3** закономерно возрастают. В случае реакций с нейтральными нуклеофилами (реакция **2**) замена метанола на этанол практически не оказывает влияния на расчетные значения  $\Delta_r H^0_{298}$ ,  $\Delta_r G^0_{298}$  и  $\Delta_r G_S$ . При переходе от алканолов к фенолу величины  $\Delta_r H^0_{298}$ ,  $\Delta_r G^0_{298}$  и  $\Delta_r G_S$  заметно возрастают, что согласуется с меньшей нуклеофильностью фенола, по сравнению с метанолом и этанолом. В случае отрицательно заряженных нуклеофилов (реакция **3**) эта тенденция выражена сильнее. Согласно выполненным расчетам для нейтральных нуклеофилов в водном растворе реакция с фенолом должна протекать обратимо ( $\Delta_r G_S = -6,2$  кДж/моль).

Для исследования влияния положения заместителя в цикле и природы нуклеофильного реагента на термодинамическую возможность протекания процессов нуклеофильного замещения нитрогруппы были выполнены расчеты  $\Delta_r G_S$  реакций, протекающих по схеме **4**.



Во всех случаях среди изомерных N-этил-3-нитро-1,2,4-триазолов наименьшее значение  $\Delta_r G_S$  соответствует N(2)-изомеру (табл. 2). При переходе от метилат-аниона к *изо*-пропилат- и *трет*-бутилат-анионам  $\Delta_r G_S$  возрастает, что может быть обусловлено стерическими факторами (табл. 2).

Таблица 2. Расчетные значения  $\Delta_r G_S$  реакций, представленных на схеме 4 (кДж/моль)

Положение этильного заместителя в цикле	$R$	$\Delta_r G_S$
1	CH <sub>3</sub>	-190,6
2	CH <sub>3</sub>	-220,3
4	CH <sub>3</sub>	-217,0
1	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-182,5
2	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-201,7
4	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-196,8
1	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-169,8
2	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-201,8
4	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-197,6

С целью изучения механизма реакций нуклеофильного замещения нитрогруппы в молекулах N-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов были выполнены расчеты энергетических профилей процессов взаимодействия молекул N-этил-3-нитро-1,2,4-триазолов с метилат-, *изо*-пропилат- и *трет*-бутилат-анионами в водном растворе в зависимости от расстояния между атомом кислорода алкоголят-аниона и атомом углерода C(3) цикла. Поскольку растворитель может оказывать существенное влияние на механизм реакций и структурные параметры активированного комплекса, при исследовании механизма и расчетах энергии активации реакций выполнена оптимизация геометрических параметров реагентов и активированных комплексов в полярной среде. Полученный энергетический профиль для взаимодействия наиболее реакционноспособного среди изомерных N-этил-3-нитро-1,2,4-триазолов 2-этил-3-нитро-1,2,4-триазола с метилат-анионом представлен на рис. 1.

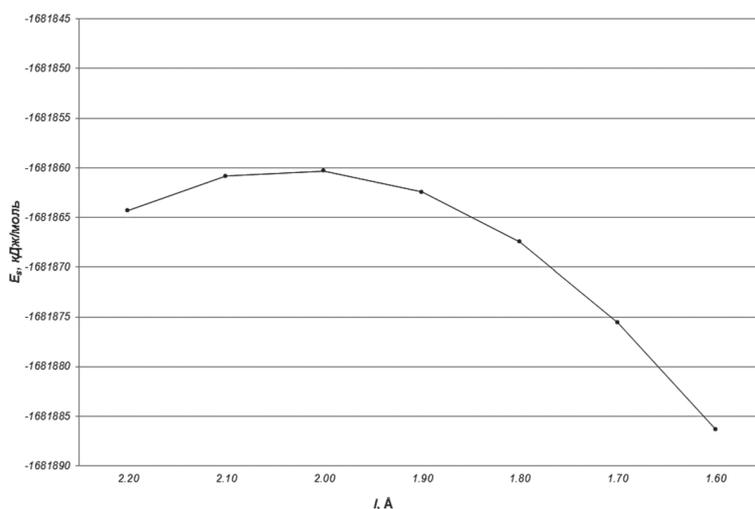
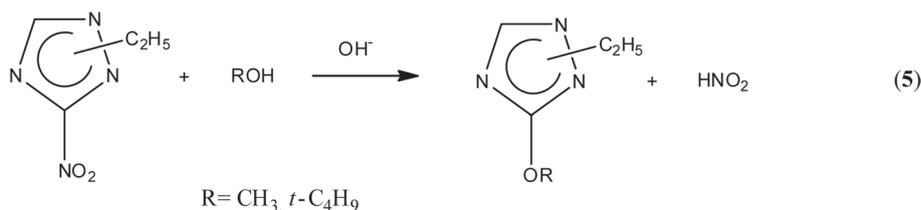


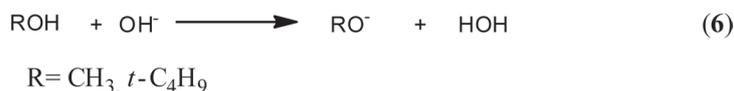
Рис. 1. Энергетический профиль процесса взаимодействия молекулы 2-этил-3-нитро-1,2,4-триазола с метилат-анионом в водном растворе

Профиль, представленный на рис. 1, показывает, что при взаимодействии 2-этил-3-нитро-1,2,4-триазола с метилат-анионом устойчивая структура, соответствующая  $\sigma$ -комплексу, на пути реакции не образуется.

Энергия Гиббса активации реакций ( $\Delta G^{\ddagger}_S$ ), протекающих по схеме



была оценена исходя из энергий активированных комплексов и энергий исходных веществ с учетом экспериментальных значений энергии Гиббса реакций



Расчетные значения энергии Гиббса активации реакций N-этил-3-нитро-1,2,4-триазолов с метиловым спиртом в водном растворе уменьшаются в ряду:  $\Delta G^{\ddagger}_S$ (для 1-изомера)  $\gg$   $\Delta G^{\ddagger}_S$ (для 4-изомера)  $>$   $\Delta G^{\ddagger}_S$ (для 2-изомера) (табл. 3), что хорошо согласуется с результатами экспериментального исследования нуклеофильного замещения в ряду N(1)-, N(2)- и N(4)-этил- и N-метил-3-нитро-1,2,4-триазолов метиловым спиртом в присутствии щелочи.

Таблица 3. Расчетные значения энергии Гиббса активации в водном растворе (pH = 14) реакций, представленных на схеме 5 ( $\Delta G^{\ddagger}_S$ , кДж/моль)

Положение этильного заместителя в цикле	R	$\Delta G^{\ddagger}_S$
1	CH <sub>3</sub>	82,6
2	CH <sub>3</sub>	41,4
4	CH <sub>3</sub>	52,2
2	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	90,6

Расчетное значение энергии Гиббса активации реакций 2-этил-3-нитро-1,2,4-триазола с *трет*-бутиловым спиртом в водном растворе ( $\Delta G^{\ddagger}_S$ ) составляет 90,6 кДж/моль, что значительно выше соответствующей величины, вычисленной для метанола (41,4 кДж/моль). Существенное уве-

личение энергии Гиббса активации при переходе от метанола к *трет*-бутанолу обусловлено уменьшением кислотности спирта и увеличением объема радикала, что приводит к стерическим затруднениям в активированном комплексе (рис. 2).

Результаты экспериментального исследования нуклеофильного замещения нитрогруппы в *N*-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолах, протекающего по реакции 1, представлены в табл. 4 и подтверждают выводы, полученные с использованием квантовохимических расчетов.

Как видно из данных, представленных в табл. 4, реакционная способность *N*-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов в реакциях нуклеофильного замещения существенно зависит от положения заместителя в триазольном цикле и уменьшается в ряду  $N(2) > N(4) \gg N(1)$ . Как показано на примере наиболее реакционноспособных 2-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов, увеличение электронодонорных свойств заместителя у атома азота триазольного цикла приводит к снижению реакционной способности *N*-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов. Реакционная способность используемого для проведения процесса спирта снижается с увеличением длины его углеводородного радикала.

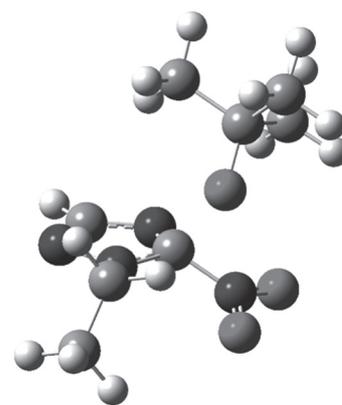


Рис. 2. Оптимизированная структура активированного комплекса реакции 2-этил-3-нитро-1,2,4-триазола с *трет*-бутилат-анионом

Таблица 4. Результаты экспериментального исследования нуклеофильного замещения нитрогруппы в *N*-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолах

R		R'	T, °C	Время реакции, ч	Выход <i>N</i> -алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов, %
Положение в гетероцикле	<i>N</i> -алкил				
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	66–68	110,0	95,0
2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	66–68	3,5	91,0
2	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	78–80	6,0	76,5
2	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	78–80	13,5	91,2
2	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	78–80	14,0	57,1
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	66–68	6,0	93,0
1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	66–68	160,0	85,0
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	66–68	5,0	97,4
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	78–80	11,0	86,0
4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	66–68	8,5	86,6
2	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	66–68	5,5	85,1
2	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	78–80	45,0	65,9
2	<i>s</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	66–68	7,0	85,3

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ (проект X12CO-011).

### Литература

1. Curtis A. D. M., Jennings N. // Compr. Heterocyclic Chem. III. 2008. Vol. 5. P. 159–209.
2. Машковский М. Д. Лекарства XX века. М., 1998. – 320 с.
3. Власов В. М. // Успехи химии. 2003. Т. 72, № 8. С. 764–786.
4. Певзнер М. С., Самаренко В. Я., Багал Л. И. // Химия гетероциклических соединений. 1970. № 4. С. 568–571.
5. Nagaо Y., Sano Sh., Ochiai M. // Tetrahedron. 1990. Vol. 46, N 9. P. 3211–3232.
6. Суханов Г. Т., Суханова А. Г., Филиппова Ю. В. и др. // Ползуновский Вестн. 2013. № 1. С. 24–26.
7. Frisch M. J. et al. // Gaussian 09, Revision A.02. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
8. Becke A. D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. P. 5648–5652.
9. Matulis Vadim E., Ivashkevich O. A., Gaponik P. N. et al. // J. Mol. Struct. (Theochem). 2008. Vol. 854. P. 18–25.
10. Curtiss L. A., Raghavachari K., Redfern P. C. et al. // J. Chem. Phys. 1998. Vol. 109. P. 7764–7776.
11. Cancas M. T., Mennucci B., Tomasi J. // J. Chem. Phys. 1997. Vol. 107. P. 3032–3041.

*Vadim E. MATULIS, Y. V. GRIGORIEV, A. G. SUKHANOVA, Y. V. FILIPPOVA,  
I. A. KRUPNOVA, O. A. IVASHKEVICH*

matulisvad@bsu.by; azole@bsu.by; admin@ipcet.ru; irinka-krupnova@mail.ru; nauka@bsu.by

**QUANTUM-CHEMICAL AND EXPERIMENTAL STUDY OF NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION  
REACTIONS OF N-ALKYL-3-NITRO-1,2,4-TRIAZOLES**

**Summary**

Reactions of nucleophilic substitution of nitro group in N-alkyl-3-nitro-1,2,4-triazoles have been studied both experimentally and theoretically using DFT method. The standard enthalpy and Gibbs free energy of alkoxylation reactions of N-alkyl-3-nitro-1,2,4-triazoles in gas phase and aqueous solution have been calculated. The calculation results show that nucleophilic substitution reactions of N-alkyl-3-nitro-1,2,4-triazoles with alcohols and alcoholate anions are thermodynamically possible both in gas phase and in aqueous solution. Computed activation energies for reactions of N-alkyl-3-nitro-1,2,4-triazoles with methanol decrease in the series of  $\Delta G^\ddagger_S$ (for 1-isomer)  $\gg$   $\Delta G^\ddagger_S$ (for 4-isomer)  $>$   $\Delta G^\ddagger_S$ (for 2-isomer). The calculation results are in good agreement with experimental data.