

УДК 547.792.1 + 66.095.11

АЦЕТИЛИРОВАНИЕ АРИЛ(ПИРИДИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ 3-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

Л.Г.Бобошко, М.Ю.Зубрицкий, В.В.Коваленко, А.Ф.Попов, В.Б.Рыбаков*,
В.А.Савелова, В.А.Михайлов

Институт физико-органической химии и углекислоты им. Л.М.Литвиненко НАН Украины
83114, г. Донецк-114, ул. Р.Люксембург, 70. E-mail: boboshko_lg@ukr.net

* Московский государственный университет им. Ломоносова

Ключевые слова: 3-амино-1,2,4-триазолы; ацилирование; кристаллическая и молекулярная структура ацетил-3-амино-1,2,4-триазолов

Изучено взаимодействие арил(пиридил) замещенных 3-амино-1,2,4-триазолов с ацилирующими агентами: уксусным ангидридом, ацетилхлоридом, бензоилхлоридом. Определены кристаллическая и молекулярная структура образующихся продуктов, изучены особенности их структуры.

ACETYLATION OF ARYL(PYRIDYL) SUBSTITUTED 3-AMINO-1,2,4-TRIAZOLE

L.G.Boboshko, M.Yu.Zubritsky, V.V.Kovalenko, A.F.Popov, V.B.Rybakov, V.A.Savelova, V.O.Mikhailov

The interaction of aryl(pyridyl) substituted 3-amino-1,2,4-triazoles with acylating agents such as acetic anhydride, acetyl chloride, and benzoyl chloride have been studied. The products structures have been determined; and their structural features have been studied.

АЦЕТИЛЮВАННЯ АРИЛ(ПИРИДИЛ) ПОХІДНИХ 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Л.Г.Бобошко, М.Ю.Зубрицький, В.В.Коваленко, А.Ф.Попов, В.Б.Рибаків, В.А.Савьолова, В.О.Михайлов

Вивчена взаємодія арил(піридил)-заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів з ацилюючими агентами: оцтовим ангідридом, ацетилхлоридом, бензоїлхлоридом. Встановлена будова отриманих продуктів, вивчені особливості їх структури.

Производные 1,2,4-триазолов проявляют разнообразную биологическую активность, что послужило предметом сотен статей и патентов (см. обзоры [1-3]). Гораздо меньше публикаций посвящено свойствам моно-аминопроизводных симметрических триазолов и совсем немного — ацилированным аминотриазолам, у которых тем не менее обнаружены интересные фармакологические свойства: так, 2-бензоил-3-амино-(2H)-1,2,4-триазолы проявляют противовоспалительную активность в сочетании с низкой токсичностью [4].

Такое невнимание к очевидным фармакофорам — сочетанию оксо- и аминогрупп, часто встречающемуся в структуре существующих и разрабатываемых лекарств [5], объясняется, вероятнее всего, некоторой неоднозначностью ацилирования аминотриазолов. Ключевая структура 3-амино-2H-1,2,4-триазола (амитрола) содержит четыре азотных нуклеофильных центра, потенциально способных к ацилированию [6]. В реальности число выделяемых продуктов меньше. Результаты многочисленных исследований (см. [7]; там же подробный анализ более ранних работ) указывают, что первичное ацилирование 3-амино-2H-1,2,4-триазолов идет преимущественно в положение 2 (т.е. по гидразинному атому азота в орто-

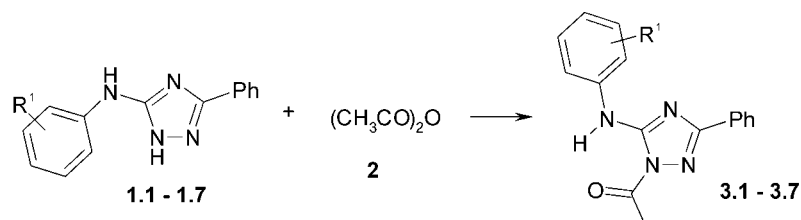
положении к экзоциклической аминогруппе). Ацилирование амитрола в положение 1 и по экзоциклической аминогруппе отмечалось для реакций в диполярных апротонных растворителях в мягких условиях как минорный процесс [8 и ссылки в ней]. Однако в некоторых специфических ситуациях (поликонденсация [9]; хлорангидриды сильных кислот [10]) ацилирование направляется преимущественно по экзоциклическому атому азота. Образование экзо-ацилированного продукта может быть результатом термической перегруппировки [4, 10], иногда протекающей в очень мягких условиях [6]. К тому же некоторые ацилтриазолы (триазолиды) весьма активны по отношению к кислородным нуклеофилам (включая воду), что широко используется в синтезе нуклеотидов [11], но плохо сочетается с продолжительным физиологическим действием. Неопределенность результатов ацилирования, вкуче с гидролитической нестабильностью ароилтриазолов при обычных условиях [12 и ссылки в ней], не способствуют развитию интереса к ацилтриазолам как фармакологически активным соединениям. Необходимо отметить, что выводы о структуре продуктов ацилирования амино-1,2,4-триазолов были сделаны на основании результатов,

Таблица 1

Условия проведения реакций 3-ариламино-5-фенил-1,2,4-триазолов **1** с уксусным ангидридом **2**, структура и характеристики полученных продуктов **3** и **4**

Исходный триазол 1	Продукт	R ¹	Время нагревания	Содержание в реакционной массе, %		Выход, %	Т.пл. продукта, °С
				1	продукт		
1.1	3.1	4-CH ₃	1 час	4	80	51	147-149
1.2	3.2	2,5-(CH ₃) ₂	15 мин	1.5	97	64	132-134
1.3	3.3	2-CH ₃ -5-Cl	0,5 час	<1	98	87	168-170
1.4	3.4	3-Cl-4-CH ₃	2 час	<1	-*	87	170-172
1.5	3.5	2-NO ₂	1 час	<1	97	77	182-184
1.6	3.6	3-NO ₂	0,5 час	2	-*	87	177-179
1.7	3.7	4-NO ₂	2 час	9	83	62	245-248
1.8	4.8	H	0,5 час	<1	79	77	146-148
1.9	4.9	4-CH ₃	5 мин	<1	97	75	132-134
1.10	4.10	5-CH ₃	3 мин	<1	93	84	175-177
1.11	4.11	6-CH ₃	15 мин**	<1	96	72	149-151

* Продукт выпадает в осадок. ** Реакцию проводили в ацетонитриле.



R¹ = 4-CH₃(**1.1**, **3.1**), 2,5-(CH₃)₂(**1.2**, **3.2**), 2-CH₃-5-Cl (**1.3**, **3.3**), 3-Cl-4-CH₃ (**1.4**, **3.4**), 2-NO₂ (**1.5**, **3.5**) 3-NO₂(**1.6**, **3.6**), 4-NO₂ (**1.7**, **3.7**)

Схема 1

полученных косвенными методами (ИК, ЯМР и др.). Интерпретация этих результатов зачастую осложнена обширными возможностями для амина-и-иминной таутомерии [7, 10] и прототропии [8, 13] в системе 3-амино-1,2,4-триазола.

Целью настоящей работы было установление строения ацилированных 3-ариламино-1,2,4-триазолов прямым методом и выявление факторов, способствующих стабилизации этих структур.

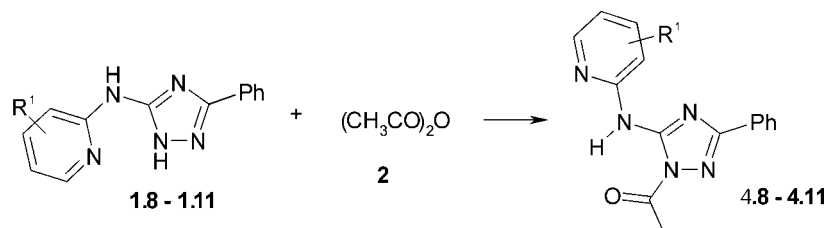
Результаты и их обсуждение

Ацилирование изучали на примере взаимодействия замещенных 3-ариламино- и 3-(пирид-2-ил)амино-1,2,4-триазолов **1.1-1.12** и **7.1-7.5**, синтезированных нами ранее [14], с уксусным ангидридом, ацетилхлоридом и бензоилхлоридом. Ис-

ходные ариламинотриазолы **1.1-1.7** существуют в растворе в виде смеси 2Н- и 1Н-таутомеров; пирид-2-иламино триазолы **1.8-1.12** — преимущественно в виде 2Н-таутомера. Обычно ацилирование аминотриазолов проводят в присутствии нуклеофильных или общесосновных катализаторов или веществ, связывающих выделяющуюся кислоту. Для изучаемых систем эти добавки совершенно не обязательны (как и растворитель), они скорее затрудняют выделение и очистку продуктов.

Реакция 3-арил- и 3-(пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолов **1** с уксусным ангидридом **2**

Реакция аминотриазолов **1.1-1.11** с уксусным ангидридом **2** протекает вполне гладко в отсутствие катализаторов с образованием 2-ацетил-3-ариламино-5-фенил-1,2,4-триазолов **3.1-3.7** и 2-аце-



R¹ = H (**1.8**, **4.8**), 4-CH₃(**1.9**, **4.9**), 5-CH₃(**1.10**, **4.10**), 6-CH₃(**1.11**, **4.11**)

Схема 2

Таблица 2

Состав реакционной массы при взаимодействии 3-(4'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 1.7 с уксусным ангидридом 2 в различных растворителях

Время нагревания	Растворитель											
	уксусная кислота			ацетонитрил			1,4-диоксан			без растворителя		
	1.7	3.7	A	1.7	3.7	A	1.7	3.7	A	1.7	3.7	A
15 мин	63	29	6	31	64	4	58	22	18	-	-	-
1 час	40	56	3	29	64	5	14	85	<1	4	88	7
2 час	17	77	5	4	91	4	5	91	2	9	82	7
4 час	6	89	4	3	90	6	-	-	-	-	-	-

3.7 - 2-ацетил-3-(4'-нитрофенил)-амино-5-фенил-1,2,4-триазол. **A** - иные продукты.

Таблица 3

Состав реакционной массы при взаимодействии 3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 1.10 с уксусным ангидридом 2 в различных растворителях

Время нагревания	Растворитель														
	уксусная кислота			этанол			ацетонитрил			1,4-диоксан			без растворителя		
	1.10	4.10	A	1.10	4.10	A	1.10	4.10	A	1.10	4.10	A	1.10	4.10	A
15 мин	<1	99	<1	<1	99	<1	<1	98	2	<1	99	1	<1*	93*	7*
													<1**	74**	25**
1 час	<1	99	1	7	92	<1	-	-	-	<1	95	5	<1	48	50
4 час	<1	90	9	-	-	-	<1	80	20	<1	88	12	<1	25	74

* Реакционную массу не кипятили - нагрели до растворения исходного **1.10**. ** Реакционную массу нагревали до кипения 15 мин. **4.10** - 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол. **A** - иные продукты.

тил-3-(пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.8-4.11** в качестве основных продуктов (схемы 1 и 2, табл. 1).

Реакции (1) и (2) при обычных условиях идут довольно медленно; нагревание резко ускоряет процесс и позволяет провести взаимодействие за приемлемое время. В качестве растворителя можно использовать уксусную кислоту, ацетонитрил, 1,4-диоксан; для (пирид-2-ил)-производных — даже этанол (табл. 2 и 3). Однако реакция успешно протекает и без растворителя в среде уксусного ангидрида. Последний вариант проведения взаимодействия наиболее удобен.

Скорость ацетилирования в значительной степени зависит от структуры исходного аминотриазола. Для наименее активного 3-(4'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.7** время реакции составляет несколько часов (табл. 2), в то время как для 3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.10** полная конверсия достигается не более чем за 15 мин нагревания в любом из использованных растворителей (табл. 3). Для полноты конверсии исходного аминотриазола полезен избыток уксусного ангидрида; возможно, часть ангидрида гидролизует при нагревании.

Дальнейшее увеличение количества уксусного ангидрида (и ужесточение условий проведения реакции) имеет разные последствия для ариламино- и пиридиламинотриазолов. 3-Ариламино-

азолы **1.1-1.7** даже при длительном нагревании вблизи температуры кипения в избытке уксусного ангидрида (при соотношении реагентов 1:10 и более) дают в основном продукты **3.1-3.7**. Длительное нагревание 3-(пирид-2-ил)аминотриазолов **1.8-1.12** с избытком уксусного ангидрида приводит к смеси 2-ацетилтриазолов **4** с промежуточным продуктом **5** (предположительно бис-ацетилтриазолом) и другими (минорными) неидентифицированными продуктами (схема 3, табл. 4).

Таблица 4

Зависимость состава реакционной массы 3-(6'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 1.11 в уксусном ангидриде от времени нагревания

Время нагревания	Содержание в реакционной массе, %	
	4.11	5.11 (предположительно)
1 мин	95	2
20 мин	89	6
1 час	60	33
3 час	42	47
8 час	41	51

4.11 - 2-ацетил-(6'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол. **5.11** - N-ацетил-3-ацетил-(6'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол (предположительно).

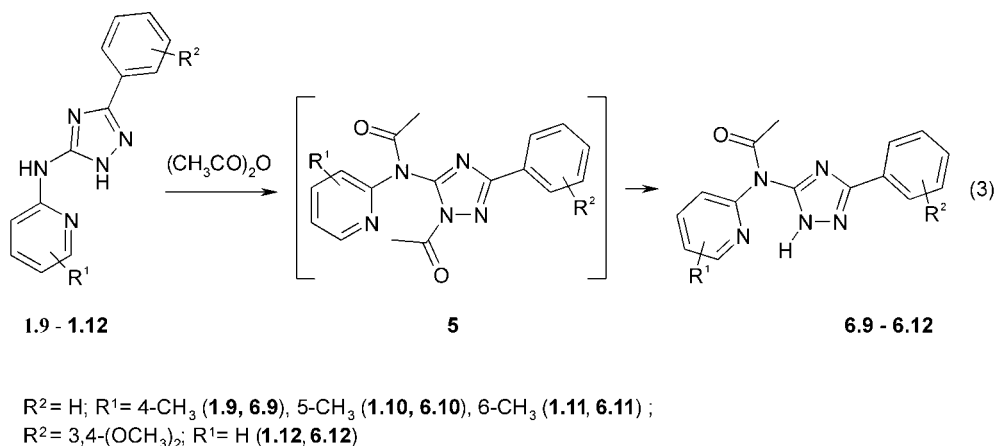


Схема 3

Таблица 5

Условия проведения реакций 3-(пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолов 1 с уксусным ангидридом 2, структура и характеристики продуктов 6

Исходный триазол 1	Продукт 6	R ¹	R ²	Время нагревания	Содержание в реакционной массе, %		Выход продукта 6 , %	Т.пл. 6 , °C
					1	5		
1.9	6.9	4-CH ₃	H	22 час	<1	52	23	182-184
1.10	6.10	5-CH ₃	H	12 час	<1	78	33	177-179
1.11	6.11	6-CH ₃	H	7 час	9	80	17	191-193
1.12	6.12	H	3,4-(OCH ₃) ₂	6 час	<1	79	21	146-148

5 - предполагаемые 2-ацетил-3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолы **5**.

Однако при переработке реакционной смеси выделены только 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолы **6.9-6.12** (табл. 5).

В одном случае при взаимодействии 3-(пирид-2-ил)амино-5-(3',4'-диметоксифенил)-1,2,4-триазола **1.12** с уксусным ангидридом интермедиат **5.12** удалось выделить. Судя по спектру ПМР (две ацетильные группы, отсутствует сигнал NH), его можно считать продуктом бис-ацетилирования (схема 3). Однако в процессе очистки это соединение превратилось в 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-5-(3',4'-диметоксифенил)-1,2,4-триазол **6.12**.

Превратить соединения **4** в 3-ацетиламинотриазолы **6** нагреванием в органических растворителях (аналогично термической изомеризации 2-ацетил-3-амино-1,2,4-триазола [8]) не удастся. Так, при длительном нагревании 2-ацетил-3-(4'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.9** в различных растворителях при температуре кипения был отмечен лишь частичный гидролиз в спирте и водной уксусной кислоте (табл. 6).

Реакция 1-фенил-3-(пирид-2-ил)амино-5-R-1,2,4-триазолов 7 с уксусным ангидридом 2

Ацетилирование 1,5-дизамещенных-3-амино-1,2,4-триазолов **7** уксусным ангидридом **2** происходит по экзоциклическому атому азота (схема 4, табл. 7).

Независимо от природы заместителя в положении **5** (алкильный в **7.1**, фенильный в **7.2-7.4**,

2-тиенильный в **7.5**), реакция (4) протекает гладко и с высоким выходом 1-фенил-3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-5-R-1,2,4-триазолов **8.1-8.5**.

Реакция 3-амино-5-фенил-1,2,4-триазолов 1 с ацетилхлоридом 9

При взаимодействии 3-(пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолов **1.10-1.11** с ацетилхлоридом получены 2-ацетил-3-(пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолы **4.10-4.11**, идентичные полученным в реакции с уксусным ангидридом. Реакция с ацетилхлоридом идет медленнее, чем с уксусным ангидридом (см. экспериментальную часть), предполагаемый 2-ацетил-3-ацетиламино-

Таблица 6

Состав реакционной массы при нагревании 2-ацетил-3-(4'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.9** в различных растворителях

Растворитель	Содержание в реакционной массе, %		
	триазол 1.9	ацетилтриазол 4.9	быстровыходящий продукт
Этанол	39	59	1
Уксусная кислота	31	65	4
1,4-Диоксан	<1	99	1
Ацетонитрил	<1	98	1

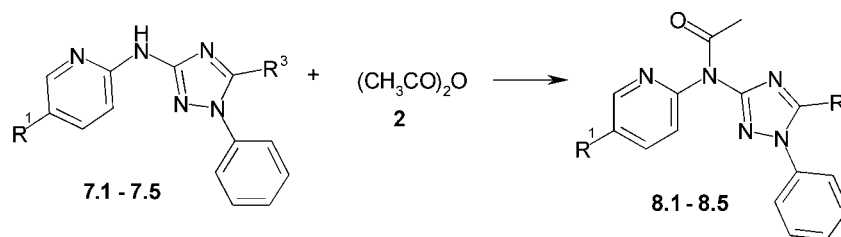
1.9 - 3-(4'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол.

Таблица 7

Условия проведения реакций 1,5-дифенил-3-(пирид-2-ил)амино-1,2,4-триазолов 7 с уксусным ангидридом 2, структура и характеристики продуктов 8

Исходный триазол 7	Продукт 8	R ¹	R ³	Время нагревания	Содержание в реакционной массе, %		Выход продукта 8, %	Т.пл. 8, °С
					исходный триазол 7	продукт 8		
7.1	8.1	H	CH ₃	1 час	<1	80	70	93-95
7.2	8.2	H	C ₆ H ₅	0,5 час	<1	99	88	144-146
7.3	8.3	5-CH ₃	C ₆ H ₅	0,5 час	<1	-	82	163-165
7.4	8.4	H	4-Cl-C ₆ H ₄	0,5 час	<1	99	62	126-128
7.5	8.5	H	2-Thienyl	1,5 час*	<1	97	79	123-125

* - реакцию проводили в ацетонитриле.



R¹ = H (7.1, 7.2, 7.4, 7.5; 8.1, 8.2, 8.4, 8.5), 5-CH₃ (7.3, 8.3),
R² = CH₃ (7.1, 8.1), C₆H₅ (7.2, 7.3, 8.2, 8.3), 4-ClC₆H₄ (7.4, 8.4), 2-C₄H₃S (7.5, 8.5)

Схема 4

1,2,4-триазол 5 образуется в значительно меньшем количестве. Так, после нагревания реакционной массы 3-(6'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 4.11 с ацетилхлоридом в течение 6 ч содержание бисацетилтриазола (предположительно) составляет 8%.

Полученные в данных реакциях ацетилтриазолы 3, 4, 8 — достаточно стабильные соединения; они выдерживают кратковременное нагревание в воде, апротонных органических растворителях, продукты 8 — даже в 2%-ном растворе едкого натра. Полученные соединения устойчивы при хранении в обычных условиях, например, 2-ацетил-(2'-метил-5'-хлорфенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол 3.3 и 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазол 8.2 без разложения хранились четыре года.

Обычно амиды более тяжелых и разветвленных алифатических кислот гидролизуются медленнее, чем ацетамиды [15]; можно предположить, что ацилпроизводные триазолов типа 3, 4, 8 с более сложными радикалами будут также достаточно устойчивыми.

Реакция 3-(пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолов 1 с бензоилхлоридом 10. Взаимодействие 3-(пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 1.8 и 3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 1.10с бензоилхлоридом в ацетонитриле протекает с образованием нескольких продуктов (минимум трех). В результате выделения и очистки был получен только исходный триазол 1. Видимо, продукты бензоилирования 3-амино-1,2,4-три-

азолов легко гидролизуются, подобно 2-бензоил-5-фенил-1,2,4-триазолу [12].

Структура полученных продуктов установлена на основании данных ¹H ЯМР, масс-, ИК-спектроскопии и результатов элементного анализа (табл. 8, 9). Для двух соединений 4.10 и 8.2 предпринято рентгеноструктурное исследование.

Молекулярное строение полученных соединений

Строение соединений 4.10 и 8.2 установлено методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Общий вид молекулы 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 4.10 представлен на рис. 1; молекулы 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола 8.2 — на рис. 2. В обеих молекулах ароматические и гетероароматические циклы плоские с очень небольшими отличиями в длинах связей и углов. Однако взаимная ориентация циклов в молекулах 4.10 и 8.2 резко различна. В молекуле 8.2 бензольные циклы в положениях 1 и 5 повернуты относительно плоскости триазольного цикла на 42° и 36°, соответственно (это обычная ситуация при орто-замещении [5]). В молекуле 4.10 все циклы находятся практически в одной плоскости. Достигается это за счет внутримолекулярных водородных связей N(3)-H...O(2) и C(36)-H...N(4). В этой конфигурации атом водорода в положении 3 пиридинового цикла (образующий водородную связь) и атомы водорода в орто-положениях бензольного цикла оказываются в зоне действия кольцевого тока триазольного цикла (см. далее). В кристалле молекулы 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)ами-

Таблица 8

ЯМР ^1H , ИК-, масс-спектры полученных ацетилированных триазолов 3, 4, 6, 8

Соединение	Химический сдвиг, м.д.	Полосы в ИК-спектре, см^{-1}		m/e*
		наиболее интенсивные полосы	$\nu_{\text{C=O}}$	
1	2	3	4	5
3.1	2,34 с (3H, CH ₃), 2,71 с (1H, C(O)CH ₃), 7,15 д (2H, ^3J 8 Гц), 7,45 м (3H), 7,67 д (2H, ^3J 8 Гц), 8,1 м (2H), 9,58 с (1H, NH)	680, 710, 780, 940, 1200, 1300, 1350 (сильн.), 1540, 1600 (сильн.), 3280	1700	292
3.2	2,3 с (3H, CH ₃), 2,4 с (3H, CH ₃), 2,72 с (3H, C(O)CH ₃), 6,79 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,05 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,45 м (3H), 8,1 д (2H), 8,25 с (1H), 9,63 с (1H, NH)	680, 720, 780, 950, 1230, 1320 (сильн.), 1350-1370 (сильн.), 1440, 1540, 1580 (сильн.), 3300	1690	306
3.3	2,23 с (3H, CH ₃), 2,65 с (3H, C(O)CH ₃), 7,05 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,24 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,5 м (3H), 8,02 м (2H), 8,47 с (1H), 9,7 с (1H, NH)	666, 695, 730, 956, 1119, 1233, 1329, 1359, 1376, 1448, 1550, 1592 (сильн.), 1620 (сильн.), 3291	1711	326
3.4	2,31 с (3H, CH ₃), 2,69 с (3H, C(O)CH ₃), 7,35 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,53 м (3H), 7,72 д (1H, ^3J 8 Гц), 8,06 с (1H), 8,08 м (2H), 9,73 с (1H, NH)	698, 731, 958, 1224, 1330 (сильн.), 1359, 1377 (сильн.), 1446, 1517, 1540, 1597 (сильн.), 3311	1716	326
3.5	2,73 с (3H, C(O)CH ₃), 7,22 тр (1H, ^3J 8 Гц), 7,46 м (3H), 7,77 тр (1H, ^3J 8 Гц), 8,09 м (2H), 8,24 д (1H, ^3J 8 Гц), 9,15 д (1H, ^3J 8 Гц), 12,21 с (1H, NH)	730, 957, 1125, 1243, 1275, 1318-1340 (сильн.), 1361, 1375, 1445 (сильн.), 1503 (сильн.), 1583 (сильн.)	1734	323
3.6	2,7 с (3H, C(O)CH ₃), 7,45 м (3H), 7,56 тр (1H, ^3J 8 Гц), 7,88 д (1H, ^3J 8 Гц), 8,1 д д (2H), 8,25 д (1H, ^3J 8 Гц), 9,0 м (1H), 10,0 с (1H, NH)	701, 734, 958, 1223, 1329, 1362, 1374 (сильн.), 1446, 1531 (сильн.), 1549, 1575 (сильн.), 1612 (сильн.), 2927-3120***, 3306	1711	323
3.7	2,75 с (3H, C(O)CH ₃), 7,49 м (3H), 8,13 м (2H), 8,16 д (2H, ^3J 8 Гц), 8,24 д (2H, ^3J 8 Гц), 10,13 с (1H, NH)	728, 850, 956, 1114, 1227, 1258, 1330 (сильн.), 1377, 1450, 1514, 1578 (сильн.), 1621, 3288	1716	323
4.8	2,75 с (3H, C(O)CH ₃), 7,06 тр (1H, ^3J 6 Гц), 7,46 м (3H), 7,82 тр (1H, ^3J 8 Гц), 8,13 д д (2H), 8,29 д (1H, ^3J 6 Гц), 8,46 д (1H, ^3J 8 Гц), 10,0 с (1H, NH)	1361, 1376, 1443, 1586 (сильн.), 1617, 3432 (шир.), 3314	1715	279
4.9	2,4 с (3H, CH ₃), 2,7 с (3H, C(O)CH ₃), 7,0 с (1H), 7,55 м (3H), 8,15 м (2H), 8,25 д (2H), 10,0 с (1H, NH)	701, 835, 1005, 1135, 1267, 1285 (сильн.), 1366, 1392, 1479, 1500, 1552 (сильн.), 1612 (сильн.), 1634, 2770-3442***	1702	293
4.10	2,34 с (3H, CH ₃), 2,74 с (3H, C(O)CH ₃), 7,46 м (3H), 7,62 д д (1H, ^3J 8 Гц), 8,10 м (3H), 8,33 д (1H, ^3J 8 Гц), 9,90 с (1H, NH)	648, 697, 730, 833, 955, 112, 1205, 1274, 1326-1372, 1446, 1517, 1542, 1547, 1596, 1614, 3319	1721	293
4.11	2,45 с (3H, CH ₃), 2,70 с (3H, C(O)CH ₃), 7,14 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,54 м (3H), 8,00 тр (1H, ^3J 8 Гц), 8,11 м (2H), 8,39 д (1H, ^3J 8 Гц), 10,02 ш с (1H, NH)	663, 695, 731, 779, 799, 956, 1132, 1236, 1287, 1333, 1359, 1378 (сильн.), 1447, 1466 (сильн.), 1544, 1579 (сильн.), 1613, 3337	1712	293
6.9	2,13 с (3H, C(O)CH ₃), 2,36 с (3H, CH ₃), 7,13 (1H), 7,50 (4H), 7,95 (2H), 8,22 (1H), 14,55 (1H, NH)**	690, 830, 1000, 1330, 1280 (сильн.), 1360-1380, 1460-1490 (сильн.), 1540, 1610-1620 (сильн.)	1700	293
6.10	2,13 с (3H, C(O)CH ₃), 2,33 с (3H, CH ₃), 7,46 м (3H), 7,50 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,65 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,95 д (2H), 8,16 ш с (1H), 14,5 ш с (1H, NH)	690, 730, 1080, 1300, 1370, 1450, 1540, 3240	1700	293
6.11	2,13 с (3H, C(O)CH ₃), 2,40 с (3H, CH ₃), 7,08 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,29 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,43 м (3H), 7,7 тр (1H, ^3J 8 Гц), 7,95 м (2H), 14,5 с (1H, NH)	703, 803, 1137, 1162, 1227, 1291 (сильн.), 1366, 1392, 1452 (сильн.), 1505, 1569, 1592, 2772-3390***	1703	293
6.12	2,13 с (3H, C(O)CH ₃), 3,83 с (6H, 2 группы OCH ₃), 7,12 д (1H), 7,26 тр (1H), 7,55 м (2H), 7,64 д (1H), 7,87 тр (1H), 8,34 д (1H), 14,4 с (1H, NH)	769, 780, 1022, 1122, 1268 (сильн.), 1373, 1403, 1435, 1470, 1513 (сильн.), 1594-1608, 2841-3565*	1702	339
8.1	2,22 с (3H, C(O)CH ₃), 2,54 с (3H, CH ₃), 7,21 тр (1H), 7,46 тр (1H), 7,58 м (5H), 7,81 тр (1H), 8,33 д (1H)	694, 755, 770, 784, 1285 (сильн.), 1366 (сильн.), 1408, 1436, 1466, 1518 (сильн.), 1587, 3448	1696	293
8.2	2,29 с (3H, C(O)CH ₃), 7,26 тр (1H), 7,45 м (10H), 7,65 д (1H), 7,86 тр (1H), 8,37 д (1H)	698, 784, 1250, 1278 (сильн.), 1362 (сильн.), 1406, 1433, 1466, 1511 (сильн.), 3436 (шир.)	1706	355
8.3	2,27 с (3H), 2,35 с (3H), 7,4 м (11H), 7,63 д (1H, ^3J 8 Гц), 8,18 с (1H)	693, 771, 1275 (сильн.), 1319, 1364, 1465, (сильн.), 1501, 3453 (шир.)	1697	327 (M ⁺ -Ac+H)
8.4	2,28 с (3H, C(O)CH ₃), 7,23 тр (1H), 7,45 м (9H), 7,65 д (1H), 7,83 тр (1H), 8,35 д (1H)	692, 762, 848, 1090, 1286 (сильн.), 1355 (сильн.), 1421-1436, 1471, 1505 (сильн.), 1591, 3056, 3461	1696	347 и 349 (M ⁺ -Ac+H)

Продолжение табл. 8

1	2	3	4	5
8.5	2,27 с (3H, C(O)CH ₃), 6,99 м (2H), 7,22 тр (1H), 7,57 м (6H), 7,66 д (1H), 7,83 тр (1H), 8,35 д (1H)	625, 661, 695, 730, 793, 956, 1137, 1234, 1263, 1291, 1326, 1363, 1384, 1447, 1544, 1593, 1625, 3319	1708	319 (M ⁺ - Ac+H)

* В масс-спектрах соединений во всех случаях определяется M⁺, если не указано иначе. ** В соединении 6.9 сигналы атомов водорода пиридинного фрагмента сильно уширены, что препятствует выявлению мультиплетности и вычислению констант спин-спинового взаимодействия. *** - область интенсивных колебаний.

но-5-фенил-1,2,4-триазола **4.10** объединены в бесконечные плоские цепи посредством слабых неклассических водородных связей C-H...O (расстояние H...O = 2,717 Å) с участием *meta*-водородного заместителя фенильного кольца и атома кислорода карбонильной группы. Плоскости цепей разделяет всего лишь около 3,36 Å, что позволяет предполагать наличие смещенного π...π-стэкинга. Неплоские молекулы 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола **8.2** в кристалле образуют складчатую структуру, подобную мехам гармоник, за счет аналогичных водородных связей C-H...O (расстояние H...O 2,682 Å и 2,566 Å) с участием обоих *ortho*-водородных заместителей 5-фенильного кольца и атома кислорода карбо-

нильной группы (кислород взаимодействует с двумя атомами водорода от двух разных молекул). Несвязанные водородными связями молекулы, принадлежащие к смежным складкам, взаимодействуют посредством "edge-to-face" π...π-стэкинга с участием 1-фенильного заместителя одной молекулы и 5-фенильного заместителя другой.

Масс-спектры. В масс-спектрах полученных ацетилтриазолов **3, 4, 6** и **8.1, 8.2** уверенно регистрируется молекулярный ион вне зависимости от способа ионизации. В спектрах соединений **8.3-8.5** регистрируется сигнал дезацетилированного производного. При электронном ударе, вероятно, легче всего происходит расщепление связи азот — ацетильный фрагмент, и наиболее интенсивный

Таблица 9

Результаты элементного анализа полученных ацетилированных триазолов 3, 4, 6, 8

Соединение	Брутто-формула	Вычислено, %			Найдено, %		
		C	H	N	C	H	N
3.1	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O	69,85	5,52	19,16	69,80	5,49	19,34
3.2	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O	70,57	5,92	18,29	70,73	5,70	18,41
3.3	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O	62,48	4,63	N=17,14 Cl=10,85	62,42	4,35	N=17,29 Cl=11,02
3.4	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O	62,48	4,63	N=17,14 Cl=10,85	62,63	4,40	N=17,02 Cl=10,89
3.5	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₃	59,44	4,05	21,66	59,32	3,94	21,50
3.6	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₃	59,44	4,05	21,66	59,28	4,19	21,61
3.7	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₃	59,44	4,05	21,66	59,36	4,17	21,48
4.8	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O	64,51	4,69	25,07	64,32	4,90	24,87
4.9	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	65,52	5,15	23,88	65,70	5,17	24,03
4.10	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	65,52	5,15	23,88	65,37	5,36	23,67
4.11	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	65,52	5,15	23,88	65,54	5,31	24,01
6.9	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	65,52	5,15	23,88	65,42	5,26	24,05
6.10	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	65,52	5,15	23,88	65,40	5,23	24,18
6.11	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	65,52	5,15	23,88	65,38	5,30	23,72
6.12	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₃	60,17	5,05	20,64	60,05	4,94	20,49
8.1	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	65,52	5,15	23,88	65,41	5,34	24,70
8.2	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O	70,97	4,82	19,71	70,75	5,01	19,83
8.3	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O	71,53	5,18	18,96	71,70	5,32	18,87
8.4	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₅ O	64,70	4,14	N=17,96 Cl=9,09	64,91	4,00	N=18,22 Cl=9,26
8.5	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ OS	63,14	4,18	N=19,38 S=8,87	62,95	4,31	N=19,50 S=9,06

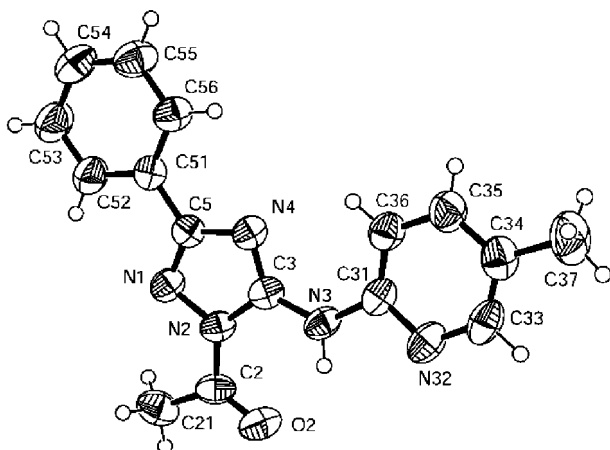


Рис. 1. Нумерация атомов и пространственное строение молекулы 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 4.10.

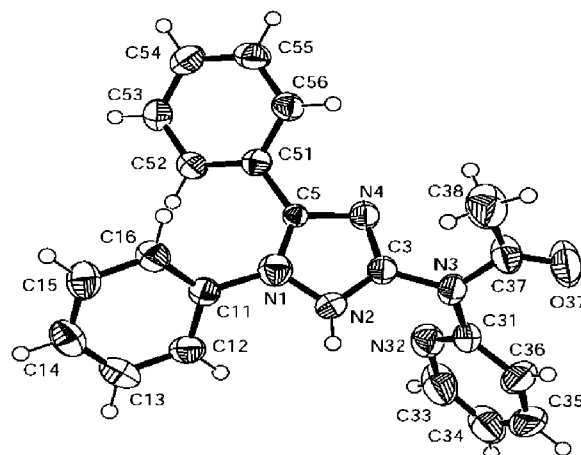


Рис. 2. Нумерация атомов и пространственное строение молекулы 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола 8.2.

сигнал соответствует исходному аминотриазолу **1** или **7**. Дальнейший путь фрагментации молекулы идентичен тому, который наблюдается для исходных субстратов **1** и **7**.

ИК-спектры. В ИК-спектрах соединений **3**, **4** и **8** присутствуют полосы валентных колебаний карбонильной группы в области $1690\text{--}1730\text{ см}^{-1}$. Различия в частотах колебаний 2-ацетил- и 3-ацетиламино-1,2,4-триазолов невелики и вряд ли могут быть использованы для однозначного установления положения ацетильной группы. В работе [10] есть данные, что наличие в спектрах ацилированных аминотриазолов типа **3** и **4** двух полос в области $1630\text{--}1670\text{ см}^{-1}$ указывает на существование имино-таутомера. В полученных соединениях такие полосы отсутствуют.

ПМР-спектры представлены в табл. 8 и систематизированы в виде рис. 3.

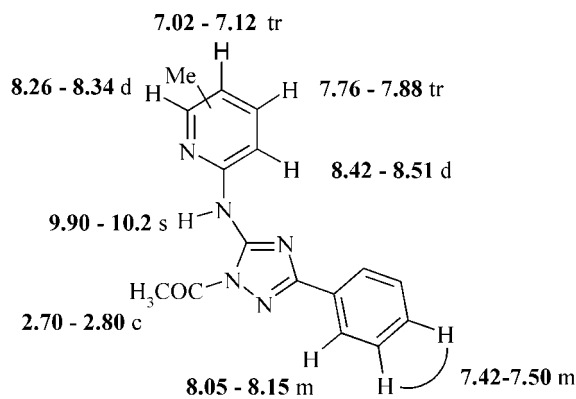
Большие различия в химических сдвигах протонов ацетильной группы в положении 2 триазола (в соединениях **3** и **4**) и при экзоциклическом атоме азота (в соединениях **8**) не оставляют сомнений в том, что соединения **6** также являются продуктами экзо-ацетилирования.

Метильные заместители в пиридиновом ядре соединений **4**, **6**, **8** незначительно смещают сигналы соседних атомов водорода (на 0,1–0,2 м.д. в сильное поле), что позволяет уверенно отнести все сигналы в этом фрагменте даже без специальных процедур двойного резонанса (рис. 3). Атом водорода в положении 3 пиридинового цикла соединений **4.8–4.11** резонирует в значительно более слабом поле, нежели в соединениях **6** и **8**. Вероятно, во всех соединениях **4** реализуется внутримолекулярная водородная связь С(пиридин)–Н...N(триазол), как в структуре **4.10**. Эта связь играет существенную роль в повышении стабильности молекулы; гипотетический 2-ацетил-3-(3'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол, в котором такая связь невозможна, гидролизует в процессе выделения и очистки.

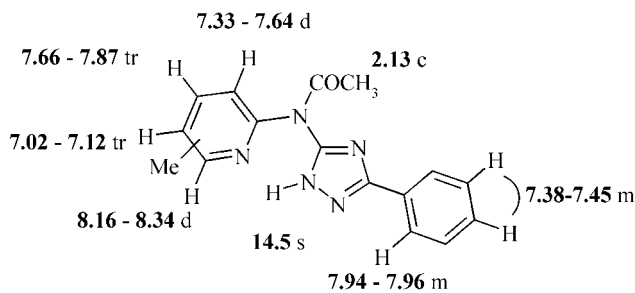
В соединениях **3.2–3.6** один из *орто*-заместителей к амино-группе — атом водорода может участвовать в образовании аналогичной внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) с атомом азота триазольного цикла. Спектры этих соединений характеризуются узкими линиями; атомы водорода, предположительно вовлеченные в водородную связь, резонируют в гораздо более слабом поле, чем соседние атомы водорода. В соединениях **3.1** и **3.7** два *орто*-заместителя способны к образованию ВМВС. Видимо, вследствие обменных процессов линии в спектре ариламино-фрагмента соединений **3.1** и **3.7** уширены настолько, что это затрудняет определение констант спин-спинового взаимодействия в этих простых системах.

В спектрах ПМР всех триазолов со свободным положением 1 (т.е. соединений **3**, **4** и **6**) сигналы протонов фенильного заместителя в положении 5 наблюдаются в виде двух групп сигналов: мультиплета *орто*-протонов в области 8,0 м.д. и мультиплета *мета*- и *пара*-протонов в области 7,45 м.д. (рис. 3). В этом они резко отличаются от 1,5-дизамещенных 1,2,4-триазолов **8**, в спектрах которых фенильные заместители в положении 1 и 5 представлены единым мультиплетом в области 7,5 м.д. По-видимому, во всех соединениях **3**, **4** и **6** триазольный и бензольный циклы лежат в одной плоскости (как в структуре 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.10** на рис. 1).

В спектрах ПМР диацетильного интермедиата **5.12** химические сдвиги *орто*-протонов 3,4-диметоксифенильного фрагмента (дублет 7,8 м.д. (6-Н) и синглет 7,55 м.д. (2-Н)) слабо отличаются от соответствующих сигналов 3-ацетиламинотриазола **6.12** (общий мультиплет с центром 7,54 м.д.); химические сдвиги водорода в *мета*-положении (5-Н) также очень близки (дублет 6,95 м.д. в **5.12** и дублет 7,12 м.д. в **6.12**). Следует полагать, что *орто*-водородные заместители в 3,4-диметоксифенильном фрагменте **5.12** попадают в зону дей-



а)



б)

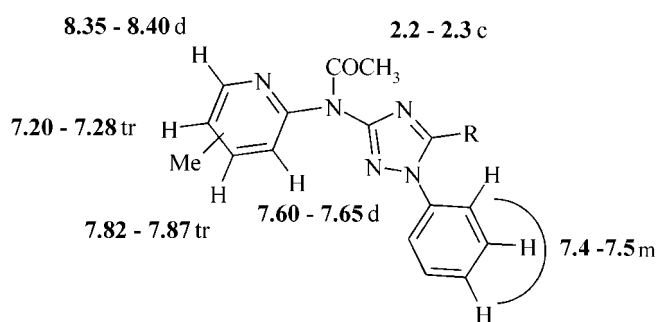
ствия кольцевого тока триазола; это возможно только в том случае, если ацетильный заместитель в кольце триазола остается в положении 2. Следовательно, смещения ацетильного заместителя в положение 1 при бис-ацетилировании пиридин-2-ил-амино триазолов **1.9-1.12** не происходит (в отличие от 3-амино-1,2,4-триазола и 3-амино-5-метоксикарбонил-1,2,4-триазола, для продуктов бис-ацетилирования которых предложена структура 1-ацетил-3-ацетиламино-1,2,4-триазола [7, 8, 13]).

В соединениях **6.9-6.12** атом водорода триазола резонирует в очень слабом поле, что служит указанием на внутримолекулярную водородную связь N(триазол)-H...N(пиридин). Вероятно, в растворе конфигурация молекул соединений **6** отличается от таковой для соединений **8** и **4**, а именно: пиридиновый цикл повернут гранью *a* к триазольному циклу (его грани *b*), и эта плоская конформация заторможена. В данном случае ВМВС N(триазол)-H...N(пиридин) имеет решающее значение для стабильности системы 3-(пиридин-2-ил)амино триазола **6**: для 3-ариламино 1,2,4-триазолов она невозможна, и соответствующие соединения получить не удастся.

Суммируя полученные результаты и литературные данные, можно отметить, что первичное ацетилирование 3-амино-1,2,4-триазолов происходит очень легко и всегда направляется в свободное положение 2. Такое же направление атаки было установлено для простейшего 3-амино-1,2,4-триазола (амитрола) [7, 8] и 3-амино-5-метоксикарбонил-1,2,4-триазола [13]. Последующее переацетилирование в другие положения требует гораздо более жестких условий, протекает сложным образом (вероятнее всего, через стадию бис-ацетилирования) и реализуемо не для всех структур.

Экспериментальная часть

Все растворители перед использованием перегоняли. Анализ состава реакционных масс и контроль чистоты продуктов проводили методом ВЭЖХ (подвижная фаза — ацетонитрил : вода 7:3, фосфорная кислота до pH=3 и додецилсульфат на-



в)

Рис. 3. Отнесение сигналов в спектрах ПМР пиридиламинотриазолов **4** (а), **6** (б), **8** (в).

трия 0,1%; неподвижная фаза Separon C18, колонка 150×3 мм, размер зерна 5 мкм; детектор — фотоколориметр LCD 2567, фильтр с максимумом пропускания 254 нм).

Спектры ЯМР записывали в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО- d_6) и смеси ДМСО- d_6 с четыреххлористым углеродом на спектрометре Gemini 200, напряженность поля — 1,4 Тл (200 МГц для протонов), внутренний стандарт ТМС и на спектрометре Bruker Avance II, напряженность поля — 2,8 Тл (400 МГц для протонов).

ИК-спектры записывали на спектрофотометрах Perkin-Elmer BS и Specord 75 IR.

Масс-спектры записывали на спектрометре Finnigan (EI при 70 eV), а также с использованием метода хроматомасс-спектрометрии: газовый хроматограф “Хроматэк-Кристалл 5000.2”, колонка Thermo TR-5 мс 15 м×0,25 мм ID×0,25 мкм, газ-носитель — гелий 1,1 мл/мин, температура инжектора 250°C, температурная программа колонки от 70°C до 280°C со скоростью 20° C/мин; квадрупольный масс-спектрометр “DSQ II”, температура источника ионов 230°C, температура ГХ/МС-интерфейса 270°C, ток эмиссии 100 мкА, расщепление потоков в соотношении 1:20.

Таблица 10

Отдельные межатомные расстояния d (Å°) в структуре 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 4.10

Связь	d	Связь	d
N(1)-C(5)	1,311(5)	N(1)-N(2)	1,395(4)
N(2)-C(2)	1,382(5)	N(2)-C(3)	1,389(5)
C(2)-O(2)	1,209(5)	C(2)-C(21)	1,501(6)
N(3)-C(3)	1,355(5)	N(3)-C(31)	1,403(5)
N(3)-H(3)	0,92(4)	C(3)-N(4)	1,307(5)
N(4)-C(5)	1,392(5)	C(5)-C(51)	1,466(6)
C(31)-N(32)	1,341(5)	C(31)-C(36)	1,370(6)
N(32)-C(33)	1,346(6)	C(33)-C(34)	1,360(6)
C(34)-C(35)	1,383(6)	C(34)-C(37)	1,511(6)
C(35)-C(36)	1,380(6)	C(51)-C(56)	1,367(6)
C(51)-C(52)	1,393(6)	C(52)-C(53)	1,371(6)
C(53)-C(54)	1,363(7)	C(54)-C(55)	1,381(6)
C(55)-C(56)	1,383(6)		

Образцы для элементного анализа всех ацетилированных триазолов приготовлены перекристаллизацией из ацетонитрила, температуры плавления приведены в табл. 1, 5, 7.

Кристаллы 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.10** и 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола **8.2** выращены медленным упариванием растворов в ацетонитриле и метаноле, соответственно.

Рентгеноструктурное исследование 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.10**. Экспериментальные интенсивности дифракционных отражений получены на автоматическом дифрактометре CAD4 [16] (λ Mo K α , графитовый монохроматор, ω -сканирование). Параметры элементарной ячейки определяли и уточняли по 25 рефлексам в интервале углов θ 12-13°. 2-Ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол **4.10** кристаллизуется в моноклинной сингонии с пространственной группой $P2_1/a$ и параметрами элементарной ячейки $a = 7,906(9)$, $b = 17,711(6)$, $c = 10,967(8)$ Å°, $\beta = 102,44(9)^\circ$, $V = 1499(2)$ Å³, $Z = 4$, $d_{\text{выч.}} = 1,299$ г/см³, $\mu = 0,086$ см⁻¹. Дифрактометрический эксперимент проводился на кристалле с линейными размерами 0,3×0,3×0,3 мм ($\theta_{\text{макс.}} = 25,98^\circ$). Всего собрано независимых 2897 рефлексов. Число уточняемых параметров — 206. Результаты уточнения структуры: $\text{Goof}(F^2) = 0,980$, $R_1/wR_2 [I > 2\sigma(I)] = 0,0787/0,1541$, $\Delta\rho_{\text{макс.}}/\Delta\rho_{\text{мин.}} = 0,176/-0,218$ еА⁻³. Первичная обработка экспериментальных наборов дифракционных данных проводилась по комплексу программ WinGX [17]. Координаты неводородных атомов были получены с использованием прямых методов и уточнены МНК в анизотропном приближении по программному комплексу SHELX97 [18]. Позиции атомов

Таблица 11

Отдельные валентные углы ω (град.) в структуре 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 4.10

Угол	ω	Угол	ω
C(5)-N(1)-N(2)	102,(3)	C(2)-N(2)-C(3)	129,7(4)
C(2)-N(2)-N(1)	122,(4)	C(3)-N(2)-N(1)	107,8(3)
O(2)-C(2)-N(2)	120,(4)	O(2)-C(2)-C(21)	123,8(4)
N(2)-C(2)-C(21)	115,(4)	C(3)-N(3)-C(31)	128,3(4)
C(3)-N(3)-H(3)	115(2)	C(31)-N(3)-H(3)	117(2)
N(4)-C(3)-N(3)	128,7(4)	N(4)-C(3)-N(2)	111,0(3)
N(3)-C(3)-N(2)	120,3(4)	C(3)-N(4)-C(5)	102,8(3)
N(1)-C(5)-N(4)	115,6(4)	N(1)-C(5)-C(51)	121,5(4)
N(4)-C(5)-C(51)	2,8(4)	N(32)-C(31)-C(36)	123,4(4)
N(32)-C(31)-N(3)	111,6(4)	C(36)-C(31)-N(3)	125,0(4)
C(31)-N(32)-C(33)	116,0(4)	N(32)-C(33)-C(34)	125,8(4)
C(33)-C(34)-C(35)	116,1(4)	C(33)-C(34)-C(37)	121,7(5)
C(35)-C(34)-C(37)	122,2(5)	C(36)-C(35)-C(34)	120,6(5)
C(31)-C(36)-C(35)	118,1(4)	C(56)-C(51)-C(52)	118,6(4)
C(56)-C(51)-C(5)	121,5(4)	C(52)-C(51)-C(5)	119,8(4)
C(53)-C(52)-C(51)	120,4(5)	C(54)-C(53)-C(52)	120,2(5)
C(53)-C(54)-C(55)	120,3(5)	C(54)-C(55)-C(56)	119,1(5)
C(51)-C(56)-C(55)	121,2(4)		

водорода в “жестких” структурных фрагментах были рассчитаны из геометрических соображений и уточнялись в рамках модели “атома-наездника”. Атом водорода при атоме азота был определен из разностного Фурье-синтеза электронной плотности и уточнялся МНК в изотропном приближении. Полная кристаллографическая информация (CIF) по данной структуре депонирована в Кембриджской Базе Структурных Данных [19] (депонент CCDC 781750). Отдельные межатомные расстояния и валентные углы систематизированы в табл. 10 и 11. Пространственное расположение атомов в молекуле исследованного соединения и их нумерация получены с использованием программы ORTEP-3 [20] и показаны на рис. 1.

Рентгеноструктурное исследование 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола **8.2**. Экспериментальные интенсивности дифракционных отражений получены на автоматическом дифрактометре CAD4 [16] (λ Mo K α , графитовый монохроматор, ω -сканирование). Параметры элементарной ячейки определяли и уточняли по 25 рефлексам в интервале углов θ 15-17°. 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазол **8.2** кристаллизуется в моноклинной сингонии с пространственной группой $P2_1$ и параметрами элементарной ячейки $a = 10,328(5)$, $b = 8,103(5)$, $c = 10,865(5)$ Å°, $\beta = 91,55(4)^\circ$, $V = 908,9(8)$ Å³, $Z = 2$, $d_{\text{выч.}} = 1,299$ г/см³, $\mu = 0,084$ см⁻¹. Дифрактометрический эксперимент про-

Таблица 12

Отдельные межатомные расстояния d (Å°) в структуре 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола 8.2

Связь	d	Связь	d
N(1)-N(2)	1,329(4)	N(1)-C(5)	1,352(4)
N(1)-C(11)	1,463(5)	N(2)-C(3)	1,332(5)
N(2)-H(2)	0,860	C(3)-N(4)	1,322(4)
C(3)-N(3)	1,415(4)	N(3)-C(37)	1,405(5)
N(3)-C(31)	1,427(6)	N(4)-C(5)	1,359(4)
C(5)-C(51)	1,448(4)	C(11)-C(12)	1,387(5)
C(11)-C(16)	1,388(5)	C(12)-C(13)	1,390(6)
C(13)-C(14)	1,371(7)	C(14)-C(15)	1,362(6)
C(15)-C(16)	1,393(6)	C(31)-N(32)	1,321(6)
C(31)-C(36)	1,380(6)	N(32)-C(33)	1,338(7)
C(33)-C(34)	1,364(9)	C(34)-C(35)	1,345(10)
C(35)-C(36)	1,363(10)	C(37)-O(37)	199(5)
C(37)-C(38)	1,496(8)	C(51)-C(52)	1,389(4)
C(51)-C(56)	1,400(5)	C(52)-C(53)	1,375(5)
C(53)-C(54)	1,395(6)	C(54)-C(55)	1,370(6)
C(55)-C(56)	1,370(5)		

водился на кристалле с линейными размерами $0,3 \times 0,3 \times 0,3$ мм ($\theta_{\text{макс.}} = 25,98^\circ$). Всего собрано независимых 1910 рефлексов. Число уточняемых параметров — 246. Результаты уточнения структуры: $\text{Goof}(F^2) = 1,057$, $R_1/wR_2[I > 2\sigma(I)] = 0,0501/0,1292$, $\Delta\rho_{\text{макс.}}/\Delta\rho_{\text{мин.}} = 0,322/-0,237 \text{ eÅ}^{-3}$. Первичная обработка экспериментальных наборов дифракционных данных проводилась по комплексу программ WinGX [17]. Координаты неводородных атомов были получены с использованием прямых методов и уточнены МНК в анизотропном приближении по программному комплексу SHELX97 [18]. Положения атомов водорода в “жестких” структурных фрагментах были рассчитаны из геометрических соображений и уточнялись в рамках модели “атома-наездника”. Полная кристаллографическая информация (CIF) по данной структуре депонирована в Кембриджской Базе Структурных Данных [19] (депонент CCDC 781751). Отдельные межатомные расстояния и валентные углы систематизированы в табл. 12 и 13. Пространственное расположение атомов в молекуле исследованного соединения и их нумерация получены с использованием программы ORTEP-3 [20] и показаны на рис. 2.

Реакция 3-ариламино-5-фенил-1,2,4-триазолов с уксусным ангидридом в органических растворителях (поиск оптимальных условий)

Навески 3-(4'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.7** (0,20 г; 7×10^{-4} Моль) поместили в круглодонные колбы, прилили растворитель (по 1 мл) и уксусный ангидрид (0,15 мл; $15,9 \times 10^{-4}$ Моль)

Таблица 13

Отдельные валентные углы ω (град.) в структуре 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола 8.2

Угол	ω	Угол	ω
N(2)-N(1)-C(5)	109,7(3)	N(2)-N(1)-C(11)	121,7(3)
C(5)-N(1)-C(11)	128,6(3)	N(1)-N(2)-C(3)	103,0(3)
N(1)-N(2)-H(2)	128,5	C(3)-N(2)-H(2)	128,5
N(4)-C(3)-N(2)	116,1(3)	N(4)-C(3)-N(3)	121,7(3)
N(2)-C(3)-N(3)	122,2(3)	C(37)-N(3)-C(3)	120,6(3)
C(37)-N(3)-C(31)	120,6(3)	C(3)-N(3)-C(31)	118,0(3)
C(3)-N(4)-C(5)	101,9(3)	N(1)-C(5)-N(4)	109,4(3)
N(1)-C(5)-C(51)	131,8(3)	N(4)-C(5)-C(51)	118,8(3)
C(12)-C(11)-C(16)	119,3(3)	C(12)-C(11)-N(1)	117,9(3)
C(16)-C(11)-N(1)	122,8(3)	C(11)-C(12)-C(13)	120,4(4)
C(14)-C(13)-C(12)	120,0(4)	C(15)-C(14)-C(13)	119,9(4)
C(14)-C(15)-C(16)	121,3(4)	C(11)-C(16)-C(15)	119,2(4)
N(32)-C(31)-C(36)	123,7(4)	N(32)-C(31)-N(3)	115,1(3)
C(36)-C(31)-N(3)	121,1(4)	C(31)-N(32)-C(33)	115,5(4)
N(32)-C(33)-C(34)	124,4(6)	C(35)-C(34)-C(33)	118,6(5)
C(34)-C(35)-C(36)	119,2(5)	C(35)-C(36)-C(31)	118,5(6)
O(37)-C(37)-N(3)	120,0(5)	O(37)-C(37)-C(38)	123,1(4)
N(3)-C(37)-C(38)	116,8(4)	C(52)-C(51)-C(56)	120,0(3)
C(52)-C(51)-C(5)	122,0(3)	C(56)-C(51)-C(5)	118,0(3)
C(53)-C(52)-C(51)	119,8(3)	C(52)-C(53)-C(54)	119,8(3)
C(55)-C(54)-C(53)	120,2(4)	C(54)-C(55)-C(56)	120,8(4)
C(55)-C(56)-C(51)	119,3(3)		

и нагревали до кипения, периодически отбирая пробы для ВЭЖХ.

Вариант без растворителя. Смесь 3-(4'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.7** (0,20 г; 7×10^{-4} Моль) и уксусного ангидрида (0,7 мл; $7,4 \times 10^{-3}$ Моль) поместили в круглодонную колбу и нагревали до кипения, периодически отбирая пробы для ВЭЖХ.

Результаты представлены в табл. 2.

Реакция 3-(пирид-2'-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолов с уксусным ангидридом в органических растворителях (поиск оптимальных условий)

Навески 3-(5'-пирид-2-ил)-амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.10** (0,20 г; 8×10^{-4} Моль) поместили в круглодонные колбы, прилили растворитель (по 1 мл) и уксусный ангидрид (0,15 мл; $1,6 \times 10^{-3}$ Моль) и нагревали до кипения, периодически отбирая пробы для ВЭЖХ.

Вариант без растворителя. Смесь 3-(5'-метилпирид-2-ил)-амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.10** (1 г; 4×10^{-3} Моль) и уксусного ангидрида (3 мл; $3,2 \times 10^{-2}$ Моль) поместили в круглодонную колбу и нагревали до кипения, периодически отбирая пробы для ВЭЖХ.

Результаты представлены в табл. 3 (для растворителей, в которых процесс протекает приемлемым образом).

Оценка устойчивости растворов 2-ацетил-3-(пиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолов в органических растворителях

В колбы поместили по 0,1 г 2-ацетил-3-(4'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.9**, прибавили по 0,5 мл растворителя, нагревали с обратным холодильником до интенсивного кипения в течение 1 ч. Результаты приведены в табл. 6.

Реакция 2-ацетил-3-(пиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолов с уксусным ангидридом

Навеску 2-ацетил-3-(6'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.11** (0,20 г; 7×10^{-4} Моль) поместили в колбу, прилили уксусный ангидрид (1 мл; $1,1 \times 10^{-2}$ Моль) и нагревали с обратным холодильником до кипения; периодически отбирали пробы для ВЭЖХ. Результаты представлены в табл. 4.

2-Ацетил-3-(4'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол **3.7 (типичный синтез).**

Навеску 3-(4'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.7** (0,207 г, $6,9 \times 10^{-4}$ Моль) растворили в диоксане (2 мл), прилили уксусный ангидрид (0,7 мл, $7,4 \times 10^{-3}$ Моль), нагревали до кипения в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (2×20 мл), высушили. Получили 0,143 г. ($4,43 \times 10^{-4}$ Моль) 2-ацетил-3-(4'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **3.7**; выход сырого продукта — 62%, содержание основного вещества — 97% (по данным ВЭЖХ).

2-Ацетил-3-(5'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол **4.10 (типичный синтез).**

Смесь 3-(5'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.10** (0,1 г; 4×10^{-4} Моль) и уксусного ангидрида (1,2 мл; $1,27 \times 10^{-2}$ Моль) нагревали вблизи температуры кипения в течение 3-х мин. Смесь разбавили водой (5 мл), выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (5 мл), высушили. Получили 2-ацетил-3-(5'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол **4.10** (0,1 г; $3,34 \times 10^{-4}$ Моль); выход сырого продукта — 84%, содержание основного вещества — 99% (по данным ВЭЖХ).

Предполагаемый 2-ацетил-3-(N-ацетил-N-пиридин-2-ил)амино-5-(3',4'-диметоксифенил)-1,2,4-триазол **5.12**

Смесь 3-(пиридин-2-ил)-5-(3',4'-диметоксифенил)-1,2,4-триазола **1.12** (1,0 г; $3,0 \times 10^{-3}$ Моль) и уксусного ангидрида (4 мл, $4,2 \times 10^{-2}$ Моль) нагревали до кипения 2,5 ч. В реакционной массе содержится 82% 2-ацетил-3-(N-ацетил-N-пиридин-2-ил)амино-5-(3',4'-диметоксифенил)-1,2,4-триазола **5.12** (предположительно). При охлаждении из смеси выпал небольшой осадок, представляющий собой смесь продуктов. Реакционную массу профильтровали, фильтрат разбавили водой (20 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (3 мл), высушили. Получили 0,30 г белого кристаллического вещества, предположительно 2-аце-

тил-3-(N-ацетил-N-пиридин-2-ил)амино-5-(3',4'-диметоксифенил)-1,2,4-триазола **5.12** ($7,8 \times 10^{-4}$ Моль); выход — 25%. Спектр ЯМР ^1H , σ , м.д.: 2,15 с (3H, C(O)CH₃), 2,75 с (3H, C(O)CH₃), 3,85 д (6H, 2 группы OCH₃), 6,95 д (1H), 7,2 тр (1H), 7,55 с (1H), 7,65 д (1H), 7,85 м (2H), 8,25 д (1H).

По данным ВЭЖХ, содержание основного вещества можно оценить как 99%; однако по спектру ПМР содержание примесей составляет не менее 10% (вероятно, вследствие гидролиза в диметилсульфоксиде). При попытках перекристаллизации продукт частично гидролизировался и превратился в 3-(N-ацетил-N-пиридин-2-ил)амино-5-(3',4'-диметоксифенил)-1,2,4-триазол **6.12**.

3-(N-Ацетил-N-(4'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол **6.9 (типичный синтез).**

Смесь 3-(4'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.9** (0,70 г, $2,7 \times 10^{-3}$ Моль) и уксусного ангидрида (1 мл) нагревали до кипения 22 ч, периодически добавляя уксусный ангидрид (в объеме 15 мл). По данным ВЭЖХ в реакционной массе содержится 30% 2-ацетил-3-(4'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.9** и 52% предполагаемого 2-ацетил-3-(N-ацетил-N-(4'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **5.9**. Реакционную массу профильтровали, разбавили водой (30 мл); при этом отделилось светло-желтое масло. Маслообразный продукт растворили в ацетонитриле (1 мл), добавили воду (2 мл), выпавший осадок отфильтровали. Осадок экстрагировали уксусной кислотой (2×1 мл); уксуснокислые экстракты профильтровали и разбавили водой (10 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, высушили. Получили 0,20 г ($6,76 \times 10^{-4}$ Моль) 3-(N-ацетил-N-(4'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **6.9**. Выход неочищенного продукта — 23%, содержание основного вещества — 99% (по данным ВЭЖХ).

3-(N-Ацетил-N-пиридин-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазол **8.2 (типичный синтез).**

Смесь 3-(пиридин-2-ил)-амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола **7.2** (1,0 г; $3,2 \times 10^{-3}$ Моль) и уксусного ангидрида (5 мл; $5,3 \times 10^{-2}$ Моль) нагревали до кипения 0,5 ч. Остывшую реакционную массу профильтровали, разбавили водой (50 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, высушили. Получили 1,0 г ($2,8 \times 10^{-3}$ Моль) 3-(N-ацетил-N-пиридин-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола **8.2**; выход сырого продукта — 88%, содержание основного вещества — 98% (по данным ВЭЖХ).

Реакция 3-(5'-метилпиридин-2-ил)-амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.10 с ацетилхлоридом**

Смесь 3-(5'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.10** (1,0 г, $3,98 \times 10^{-3}$ Моль) и ацетилхлорида (4 мл, $5,6 \times 10^{-2}$ Моль) нагревали до кипения 3 ч. По данным ВЭЖХ в реакционной массе содержится 99% 2-ацетил-3-(5'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.10**. Остаток ацетилхлорида отогнали в вакууме водоструйного насоса. При остывании из реакционной

массы выпал осадок. Осадок отфильтровали, промыли водой, высушили. Получили 1,0 г ($3,34 \times 10^{-3}$ Моль) белого кристаллического вещества, хроматографически идентичного 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолу **4.10** (полученному в реакции исходного триазола **1.10** с уксусным ангидридом). Т.пл. — 175-177°C (идентичная ранее полученному образцу). Спектр ПМР идентичен спектру соединения **4.10**. Выход сырого продукта — 84%, содержание основного вещества — 98% (по данным ВЭЖХ).

Реакция 3-(6'-пирид-2-ил)-амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.11** с ацетилхлоридом

Смесь 3-(6'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.11** (1,0 г, $3,98 \times 10^{-3}$ Моль) и ацетилхлорида (8 мл, $1,1 \times 10^{-2}$ Моль) нагревали до кипения 6 ч. По данным ВЭЖХ в реакционной массе содержится 92% 2-ацетил-3-(6'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.11** и 8% соответствующего бисацетилтриазола **5** (предположительно). Остаток ацетилхлорида отогнали в вакууме водоструйного насоса. Реакционную массу профильтровали, разбавили водой (20 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, высушили. Получили 1,0 г ($3,34 \times 10^{-3}$ Моль) белого кристаллического вещества, хроматографически идентичного 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)

амино-5-фенил-1,2,4-триазолу **4.11** (полученному в реакции исходного триазола **1.11** с уксусным ангидридом). Т.пл. — 149-151°C (идентичная ранее полученному образцу). Спектр ПМР идентичен спектру соединения **4.11**. Выход сырого продукта — 84%, содержание основного вещества — 98% (по данным ВЭЖХ).

Выводы

1. Незамещенные по атомам азота цикло 3-амино-1,2,4-триазолы ацетируются прежде всего в положение 2.

2. 2-Ацетил-3-ариламино-5-арил-1,2,4-триазолы **3**, **4** и 3-ацетиламино-1,5-дизамещенные-1,2,4-триазолы **8** вполне устойчивы как индивидуальные соединения при обычных условиях.

3. 3-Ацетиламино-1,2,4-триазолы могут нести пиридильный заместитель при экзоциклическом атоме азота, оставаясь вполне устойчивыми соединениями.

4. Структурные особенности полученных соединений **3**, **4**, **6**, **8** позволяют вступать во множественные нековалентные взаимодействия с биополимерами посредством водородных связей, π...π-стэкинга и др. Это делает их перспективными объектами для поиска новых биологически активных соединений.

Литература

1. Al-Masoudi I.A., Al-Soud Y.A., Al-Salihi N.J., Al-Masoudi N.A. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2006. — Vol. 42, №11. — P. 1377-1403.
2. Potts K.T. // *Chem. Rev.* — 1961. — Vol. 61, №2. — P. 87-127.
3. Ponnuswamy M.N., Gromiha M.M., MalathySony S.M., Saraboji K. *Conformational Aspects and Interaction Studies of Heterocyclic Drugs // Topics in Heterocyclic Chemistry*. — 2006. — Vol. 3. *QSAR and Molecular Modeling Studies in Heterocyclic Drugs I*. — P. 81-147.
4. Abdel-Megeed A.M., Abdel-Rahman H.M., Alkaramany G.-E.S., El-Gendy M.A. // *Eur. J. of Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44, Is. 1. — P. 117-123.
5. Brameld K.A., Kuhn B., Reuter D.C., Stahl M. // *J. Chem. Inf. Model.* — 2008. — Vol. 48, №1. — P. 1-24.
6. Hirata T., Wood H.B., Driscoll J.S. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. — 1973. — Is. 5. — P. 1209-1212.
7. Reiter J., Pongo L. // *J. Heteroatom. Chem.* — 1987. — Vol. 24, №1. — P. 127-142.
8. Dzygiel A., Masiurkiewicz E., Rzeszotarska B. // *J. Agric. Food Chem.* — 2002. — Vol. 50, №6. — P. 1383-1388.
9. Бармин М.И., Картавых В.П., Королев Е.А., Тугай И.Д. // *ЖОХ*. — 2001. — Т. 71, вып. 4. — С. 600-609.
10. Фидлер Ж.Н., Шибанова У.Ф., Макеров П.В. и др. // *ХГС*. — 1980. — №10. — С. 1414-1419.
11. Misra K., Chaddha M., Dikshit A., Singh R.K. // *J. Biosci.* — 1988. — Vol. 13, №2. — P. 189-199.
12. Blandamer M.J., Buurma N.J., Engberts J.B.F.N., Reis J.C.R. // *Org. & Biomolecular Chem.* — 2003. — Vol. 1, №4. — P. 720-723.
13. Dzygiel A., Rzeszotarska B., Masiurkiewicz E. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 2004. — Vol. 52, №2. — P. 192-198.
14. Бобошко Л.Г., Зубрицкий М.Ю., Коваленко В.В. и др. // *ЖОФХ*. — 2007. — Т. 5, вып. 2. — С. 61-70.
15. Testa B., Mayer J.M. *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*. — Zuerich: Wiley Interscience, 2003. — 780 p.
16. Enraf-Nonius (1994). *CAD-4 EXPRESS. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands*.
17. Farrugia L.J. // *J. Appl. Cryst.* — 1997. — Vol. 32. — P. 837-838.
18. Sheldrick G.M. // *Acta Cryst.* — 2008. — Vol. A 64. — P. 112-122.
19. Allen F.H. // *Acta Cryst.* — 2002. — Vol. B 28. — P. 380-388.
20. Farrugia L.J. // *J. Appl. Cryst.* — 1997. — Vol. 30. — P. 565.

Надійшла до редакції 29.09.2010 р.