

DOI: 10.6060/ivkkt.20226501.6485

УДК: 547.233:547.491:547.792:542.97

**ВОДНЫЙ РАСТВОР N- МЕТИЛМОРФОЛИН-N-ОКСИДА КАК НОВАЯ СРЕДА
ДЛЯ АЛКИЛИРОВАНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ****А.Г. Асратян, А.Г. Алексанян, Г.Г. Данагулян, О.С. Аттарян**

Ани Гайковна Асратян (ORCID 0000-0001-8404-6644)*, Ашхаруи Гевондовна Алексанян (ORCID 0000-0003-3974-478X), Оганес Саргисович Аттарян (ORCID 0000-0001-9790-2577)

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, пр. Азатутян, 26, Ереван, Армения, 0014

E-mail: ani_hasratyan@mail.ru*, aleksanyan1994@bk.ru, hovelennatt@mail.ru

Геворг Грачевич Данагулян (ORCID 0000-0002-3591-4529)

Российско-Армянский (Славянский) университет, ул. Овсепя Эмина, 123, Ереван, Армения, 0051

E-mail: gdanag@email.com

В данной работе приведен обзор научной литературы по исследованию алкилирования гетероциклических соединений различными галогеналканами в системе N-метилморфолин-N-оксид-вода. В силу того, что реакция алкилирования гетероциклических соединений исследована в системе N-метилморфолин-N-оксид-вода, мы считаем необходимым разработать наиболее оптимальный и технологически легко реализуемый метод получения N-метилморфолина и на его основе N-метилморфолин-N-оксида (НМО). В этом плане азолы – уникальные объекты для изучения процессов алкилирования различными галогеналканами, что открывает широкие перспективы синтеза новых функционально замещенных производных. Алкилирование пиразолов E/Z 1,3-дихлорбут-2-енами в системе НМО/Н₂О в присутствии гидроксида натрия приводит к образованию смеси E/Z изомеров в соотношении 9:1. Было показано, что такая методика позволяет заменить межфазный катализ. Выбор 1,3-дихлорбут-2-ена был обоснован тем, что он в больших количествах образуется в виде отхода при производстве хлоропренового каучука. С целью синтеза индивидуальных изомеров 3-метил- и 5-метилпиразолуксусной кислоты нами изучено алкилирование 3(5)-метилпиразола хлорацетонитрилом в системе НМО/Н₂О в присутствии гидроксида натрия. Однако, было обнаружено, что в выбранных условиях алкилирование 3(5)-метилпиразола хлорацетонитрилом не протекает. Мы модифицировали условия и изучили процесс алкилирования в безводном растворе НМО, что привело к образованию ожидаемого продукта с выходом 60%. В обзоре было рассмотрено алкилирование имидазола 1,2-дихлорэтаном с применением межфазного катализа в системе НМО/Н₂О без выделения моноалкилированного продукта. В ходе реакции алкилирования имидазола 1,2-дихлорэтаном выяснилось, что в присутствии гидроксида натрия алкилирование сопровождается дегидрохлорированием полученного хлорэтилимидазола in situ, что позволяет осуществить синтез 1-винилимидазола без использования взрывоопасного ацетилен. Алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазола галогеналканами обычно проводят в среде апротонных растворителей, что затрудняет выделение конечных продуктов. В опубликованных работах нами было изучено алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазола аллилбромидом, пропаргилбромидом и 1,2-дибромэтаном в системе НМО/Н₂О. Выбранная система облегчает выделение конечных продуктов из реакционной среды. При изучении алкилирования 3-нитро-1,2,4-триазола 1,2-дихлорэтаном в системе НМО/Н₂О было обнаружено, что в выбранных условиях алкилирование нитротриазола не протекает. Вероятно,

вода препятствует алкилированию натриевой соли нитротриазола, по-видимому, в этом и кроется причина, по которой при алкилировании нитротриазола, как правило, используют апротонные растворители. В безводном растворе NMO алкилирование 3-нитротриазола привело к образованию хлорэтил-3-нитротриазола с выходом 67 %. Алкилирование вторичных аминов (морфолин, пиперидин, пирролидин) галогеналканами было проведено в системе NMO/H₂O. Установлено, что выходы продуктов алкилирования выше выходов соответствующих продуктов, полученных в условиях межфазного катализа. Полученные результаты позволяют утверждать, что нами предложена новая среда для проведения нуклеофильных реакций в органическом синтезе.

Ключевые слова: N-метилморфолин, N-метилморфолин-N-оксид, нуклеофильное замещение, алкилирование, алкилгалогениды, пиразол, 3-нитро-1,2,4-триазол

AQUEOUS SOLUTION OF N-METHYLMORPHOLINE-N-OXIDE AS A NEW MEDIUM FOR ALKYLATION OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS

A.H. Hasratyan, A.G. Aleksanyan, G.G. Danagulyan, H.S. Attaryan

Ani H. Hasratyan (ORCID 0000-0001-8404-6644)*, Ashkharuhi G. Aleksanyan (ORCID 0000-0003-3974-478X), Hovhannes S. Attaryan (ORCID 0000-0001-9790-2577)

Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Azatutyun ave., 26, Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: ani_hasratyan@mail.ru*, aleksanyan1994@bk.ru, hovelenatt@mail.ru

Gevorg G. Danagulyan (ORCID 0000-0002-3591-4529)

Russian-Armenian (Slavonic) University, Hovsep Emin st., 123, Yerevan, 0051, Armenia

E-mail: gdanag@email.com

This work provides a review of the scientific literature on the study of the alkylation of heterocyclic compounds with various haloalkanes in the N-methylmorpholine-N-oxide-water system. Due to the fact that the alkylation reaction of heterocyclic compounds has been studied in the N-methylmorpholine-N-oxide-water system, we consider it necessary to develop the most optimal and technologically easily realizable method for obtaining N-methylmorpholine and, on its basis, N-methylmorpholine-N-oxide (NMO). In this regard, azoles are unique objects for studying the processes of alkylation with various haloalkanes, which opens up broad prospects for the synthesis of new functionally substituted derivatives. Alkylation of pyrazoles with E/Z 1,3-dichlorobut-2-enes in the NMO/H₂O system in the presence of sodium hydroxide leads to the formation of a mixture of E/Z isomers in a ratio of 9:1. It has been shown that this technique makes it possible to replace phase transfer catalysis. The choice of 1,3-dichlorobut-2-ene was justified by the fact that it is formed in large quantities as a waste in the production of chloroprene rubber. In order to synthesize individual isomers of 3-methyl- and 5-methylpyrazoleacetic acid, we studied the alkylation of 3(5)-methylpyrazole with chloroacetonitrile in the NMO/H₂O system in the presence of sodium hydroxide. However, it was found that under the chosen conditions, the alkylation of 3(5)-methylpyrazole with chloroacetonitrile does not proceed. We modified the conditions and studied the alkylation process in anhydrous solution of NMO, which led to the formation of the expected product with a yield of 60%. The review considered the alkylation of imidazole with 1,2-dichloroethane using phase transfer catalysis in the NMO/H₂O system without isolation of the monoalkylated product. In the course of the alkylation reaction of imidazole with 1,2-dichloroethane, it was found that in the presence of sodium hydroxide, alkylation is accompanied by in situ dehydrochlorination of the resulting chloroethylimidazole, which makes it possible to synthesize 1-vinylimidazole without the use of explosive acetylene. Alkylation of 3-nitro-1,2,4-triazole with haloalkanes is usually carried out in aprotic solvents, which complicates the isolation of the final products. In the published

works, we studied the alkylation of 3-nitro-1,2,4-triazole with allyl bromide, propargyl bromide, and 1,2-dibromoethane in the NMO/H₂O system. The system chosen facilitates the isolation of the final products from their reaction medium. When studying the alkylation of 3-nitro-1,2,4-triazole with 1,2-dichloroethane in the NMO/H₂O system, it was found that, under the selected conditions, the alkylation of nitrotriazole does not proceed. Probably, water prevents the alkylation of the sodium salt of nitrotriazole; apparently, this is the reason why aprotic solvents are usually used in the alkylation of nitrotriazole. In anhydrous NMO solution, alkylation of 3-nitrotriazole led to the formation of chloroethyl-3-nitrotriazole with a yield of 67%. Alkylation of secondary amines (morpholine, piperidine, pyrrolidine) with haloalkanes was carried out in NMO/H₂O systems. It was found that the yields of the alkylation products are higher than the yields of the corresponding products obtained under the phase transfer catalysis conditions. The results obtained allow us to assert that we have proposed a new medium for carrying out nucleophilic reactions in organic synthesis.

Key words: N-methylmorpholine, N-methylmorpholine-N-oxide, nucleophilic substitution, alkylation, alkyl halides, pyrazole, 3-nitro-1,2,4-triazole

Для цитирования:

Асратян А.Г., Алексанян А.Г., Данагулян Г.Г., Аттарян О.С. Водный раствор N-метилморфолин-N-оксида как новая среда для алкилирования гетероциклических соединений. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 1. С. 6–22

For citation:

Hasratyan A.H., Aleksanyan A.G., Danagulyan G.G., Attaryan H.S. Aqueous solution of N-methylmorpholine-N-oxide as a new medium for alkylation of heterocyclic compounds. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 1. P. 6–22

ВВЕДЕНИЕ

Морфолин и его производные (N-формилморфолин, N-ацетилморфолин, N-метилморфолин-N-оксид и др.), благодаря высокой растворяющей способности, находят широкое применение для выделения ароматических углеводородов [1] и в качестве растворителей природных полимеров [2, 3].

Использование N-метилморфолин-N-оксида расширяется не только в сфере применения его в качестве растворителя, но и как ценного реагента в органическом синтезе [4, 5].

Метод межфазного катализа (МФК) [6-9] более полувека широко используется в исследовательской практике, и мы считаем обоснованным поиск новых и дающих более широкие возможности для моделирования условий, альтернативных межфазному катализу.

Исследования реакций алкилирования азолов, фенолов и моноэтаноламина [10-13] были проведены в системе N-метилморфолин-N-оксид/вода (NMO/H₂O). В указанной системе было также исследовано дегидрохлорирование хлорэтилазолов [14] и формилирование вторичных аминов [15]. Полученные результаты позволяют утверждать, что нами предложена новая среда для проведения нуклеофильных реакций, обеспечивающая условия, альтернативные межфазному катализу.

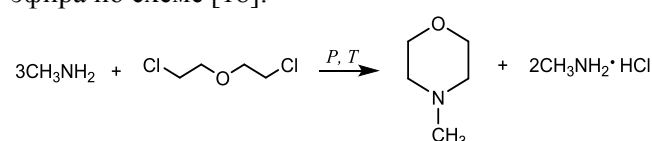
В силу того, что основным реагентом, используемым в планируемых реакциях, был выбран N-метилморфолин-N-оксид, мы считаем необходимым разработать наиболее оптимальный и технологически легко реализуемый метод его получения из доступных реагентов.

Создание безотходной технологии получения N-метилморфолина

В настоящем обзоре рассматривается процесс получения основного исходного продукта для синтеза N-метилморфолин-N-оксида (NMO).

В препаративной практике N-метилморфолин обычно получается путем N-метилирования морфолина классическими метилирующими агентами – метилгалогенидами (обычно – йодистым метилом), диметилсульфатом, параформальдегидом с муравьиной кислотой и др. [16-17]. Эти реагенты, как правило, достаточно дороги, а некоторые из них агрессивны и весьма токсичны (диметилсульфат, муравьиная кислота).

Известен способ прямого синтеза N-метилморфолина из метиламина и 2,2'-дихлорэтилового эфира по схеме [18]:

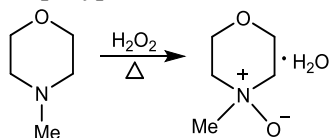


По этому способу реакция проводится при 100-200 °С в течение 5 ч. Аппаратурное оформление процесса требует применения автоклава, что, естественно, удорожает технологию и делает ее небезопасной.

Нами был модифицирован указанный способ получения N-метилморфолина. С целью упрощения процесса синтез проводился в разбавленном водном растворе метиламина при 90-95 °С в присутствии едкого натра при одновременном удалении целевого продукта. Выход N-метилморфолина достигает 75-80% [19].

Разработка безотходной технологии получения N-метилморфолин-N-оксида (моногидрат)

Первая стадия процесса заключается в окислении N-метилморфолина перекисью водорода при температуре 70 °С в течение 2-6 ч [20].



В предложенном нами методе второй стадией процесса является обезвоживание конечного продукта, которое осуществляется отгонкой воды в вакууме (30 мм рт. ст.) при температуре 85-90 °С. После прекращения отгонки воды горячий продукт NMO из нижней части ректификационной колонки сливается в холодный ацетон, и получается белая кристаллическая форма NMO (моногидрат), которую направляют на фильтрацию [20]. Выход NMO (моногидрат) по данному методу составляет 70-80%.

Алкилирование азолов галогеналканами в системе N-метилморфолин-N-оксида (NMO)

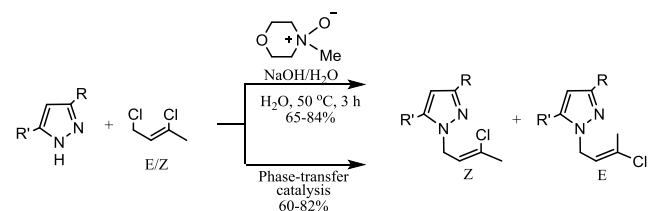
В последние десятилетия наблюдается устойчивый рост интереса исследователей к азотсодержащим пятичленным ароматическим гетероциклам – азолам. По мере изучения данного класса соединений были получены продукты, проявляющие ценные, а порой уникальные свойства.

Внимание ученых привлекает достаточно высокая реакционная способность азолов и разнообразие химических превращений с их участием, что открывает неограниченные возможности молекулярного конструирования, а следовательно, и варьирования свойств, присущих азотсодержащим гетероциклам.

В этом отношении азолы – уникальные объекты для изучения процессов алкилирования различными галогеналканами, что открывает широкие перспективы синтеза новых функционально замещенных производных.

Алкилирование пиразолов в присутствии NMO/H₂O и в условиях МФК

Алкилирование пиразолов (E)(Z)-1,3-дихлорбут-2-енами (1,3-ДХБ-2) в водно-щелочной среде в присутствии N-метилморфолин-N-оксида (NMO) [11] приводит к образованию смеси (E)(Z) изомеров в соотношении 9:1 (схема 1). В некоторых случаях такая методика позволяет заменить межфазный катализ [21-23].



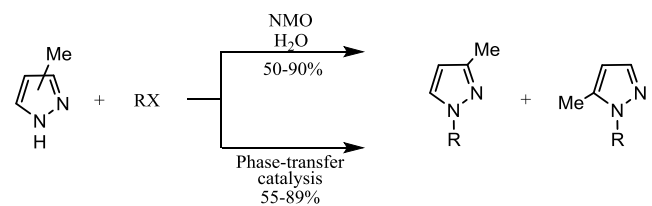
R=R'=H; R=CH₃, R'=H; R=H, R'=CH₃; R=R'=CH₃
Phase-transfer catalysis conditions:
PhCH₂N⁺(Cl)⁻Et₃ or 16-crown-6 or benzalkonium chloride or Aliquat 336; NaOH, H₂O, 50 °C, 3 h

Схема 1
Scheme 1

Выбор 1,3-ДХБ-2 был обоснован тем, что он в больших количествах образуется в виде отхода при производстве хлоропренового каучука [24].

При взаимодействии пиразолов с 1,3-ДХБ-2 в системе NMO/H₂O в присутствии гидроксида натрия образуются продукты замещения с выходом 65-84%, что сопоставимо с выходами тех же продуктов, полученных по методу МФК (60-82%).

Далее проведенные исследования по алкилированию 3(5)-метилпиразола различными галогеналканами в системе NMO/H₂O показали, что и в этих примерах выходы продуктов алкилирования сопоставимы с выходами продуктов, полученных методом МФК [25-30] (схема 2).



R = Et, CH₂CH=CH₂, PhCH₂, CH₂CH₂CH₃; X = Br
R = (CH₂)₂Cl, (CH₂)₂O(CH₂)₂Cl, CH₂CO₂Et, (CH₂)₂OH; X = Cl

Схема 2
Scheme 2

Преимуществом системы NMO/H₂O в сравнении с методом МФК является возможность многократного (до 5 раз) повторного использования фазы NMO/H₂O после выделения продуктов реакции. Так, на примере 3(5)-метилпиразола было показано, что в реакции получения продукта алкилирования систему NMO/H₂O можно использовать 5 раз

с некоторым понижением выхода продукта. Экспериментально обнаружено, что алкилирование пиразолов успешно можно проводить в 40-50% водном растворе NMO.

Была изучена экстрагируемость органической фазы фазой NMO/H₂O и показано, что при комнатной температуре в указанную фазу практически не переходит ни субстрат, ни реагент. При температуре реакции 50 °С растворимость составляет 7% (соотношение реагент – субстрат 2:1, по данным хромато-масс-спектрального анализа). Исходя из этого, можно заключить, что реакция алкилирования протекает в фазе NMO/H₂O благодаря частичному растворению в ней субстрата и реагента. О корректности этого предположения говорит тот факт, что в водной фазе находится основание. Роль NMO предположительно состоит в облегчении депротонирования, благодаря образующимся водородным связям.

Одной из актуальных задач современной органической химии является получение индивидуальных функционально замещенных биологически активных соединений для использования их в медицине, биологии и в других областях. В этом плане химия 3(5)-метилпиразола не в полной мере соответствует вышеуказанным требованиям, поскольку из-за естественного для системы таутомерного равновесия между 3-метил- и 5-метилпиразолами все реакции, протекающие по атому азота, неизбежно приводят к образованию смеси 1,3- и 1,5-изомерных пиразолов [31]. В случае, когда полученные соединения являются жидкостями, их, как правило, удается разделить [32, 33]. Задача затрудняется в случаях, когда продуктами реакции являются кристаллические вещества, и тогда их разделить практически невозможно [34].

С целью синтеза индивидуальных изомеров 3-метил- и 5-метилпиразол-1-уксусной кислоты в работе [35] нами изучено алкилирование 3(5)-метилпиразола этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в условиях межфазного катализа (МФК). При алкилировании 3(5)-метилпиразола, как и ожидалось, образуется смесь изомеров – этиловые эфиры 3(5)-метилпиразолуксусной кислоты. Попытка их разделения фракционированием в вакууме (1 мм рт. ст.) не увенчалась успехом из-за частичного гидролиза (вероятно, под воздействием влаги воздуха), что и затрудняет их разделение. Отметим, ранее было показано, что вышеописанные эфиры легко гидролизуются водой при обычном нагревании [36] (схема 3).

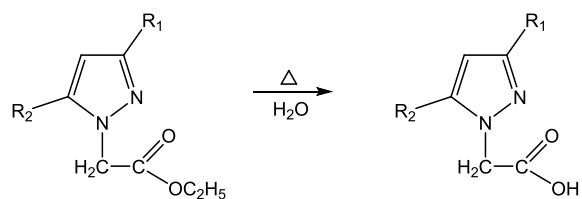


Схема 3
Scheme 3

Задачу разделения образующихся изомерных продуктов алкилирования удалось успешно решить путем алкилирования 3(5)-метилпиразола хлорацетонитрилом в системе NMO/H₂O в присутствии гидроксида натрия [37] (схема 4).

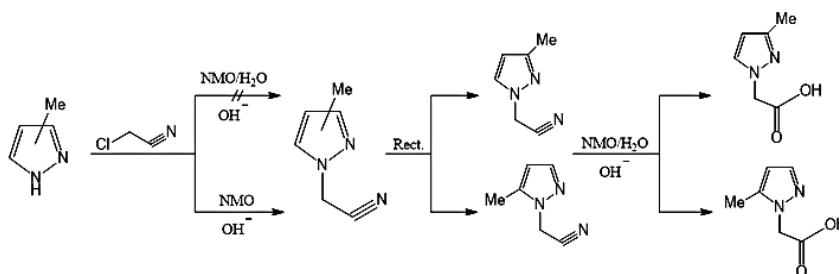


Схема 4
Scheme 4

Однако, было обнаружено, что в выбранных условиях (NMO/H₂O/OH⁻) алкилирование 3(5)-метилпиразола хлорацетонитрилом не протекает. По-видимому, при действии водного раствора гидроксида натрия происходит гидролиз продукта, не исключен также и гидролиз хлорацетонитрила. Мы модифицировали условия и изучили процесс алкилирования в безводном растворе NMO, что привело к образованию 2-[3(5)-метилпиразол-1-ил]ацетонитрила с выходом 60%. При разделении изомеров нам удалось выделить и охарактеризовать индивидуальные изомеры: 2-(3-метилпиразол-1-ил) и 2-(5-метилпиразол-1-ил)ацетонитрилы.

Гидролиз полученных индивидуальных изомеров проводили в системе NMO/H₂O в присутствии гидроксида натрия. Выходы индивидуальных кислот составляют 78-80%.

Синтез N-пропаргилзамещенных гетероциклов, а также разработка доступных и технологически моделируемых процессов их получения – одна из задач органической химии ввиду того, что эти соединения являются исходными материалами для получения полисопряженных полимерных соединений, обладающих полупроводниковыми свойствами, и компонентов, используемых для синтеза радиофармацевтических препаратов [38].

Известные методы получения 1-пропаргилпиразолов в условиях межфазного катализа несовершенны [39, 40]. Использование в качестве реакционной среды водного раствора N-метилморфолин-N-оксида (NMO/H₂O) позволило получить 1-пропаргилпиразолы с выходами 66-79%, при этом образование побочного алленового производного не наблюдалось [41] (схема 5).

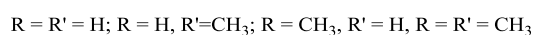
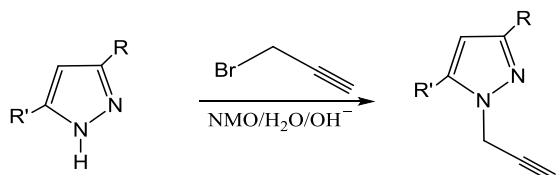


Схема 5
Scheme 5

Алкилирование имидазола дихлорэтаном в системе NMO/H₂O с использованием катализаторов межфазного переноса

В литературе имеется большое число примеров применения имидазольного цикла в органическом синтезе [42-48], однако алкилирование имидазола 1,2-дихлорэтаном (ДХЭ) описывается лишь в работе [49]. Имея в виду, что при алкилировании имидазола 1,2-дихлорэтаном моноалкилированный продукт при перегонке претерпевает межмолекулярную кватернизацию с образованием полисоли [49] (схема 6), нами проводится дегидрохлорирование моноалкилированного продукта без его промежуточного выделения.

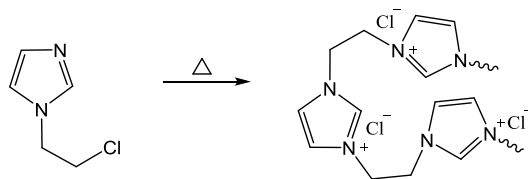


Схема 6
Scheme 6

В работе [50] нами было рассмотрено алкилирование имидазола 1,2-дихлорэтаном с применением МФК в системе NMO/H₂O без выделения моноалкилированного продукта.

В ходе реакции алкилирования имидазола 1,2-дихлорэтаном (контроль ¹H ЯМР) в системе NMO/H₂O/МФК выяснилось, что без основания алкилирование не протекает, а в присутствии гидроксида натрия алкилирование сопровождается элиминированием дихлорэтана. При использовании избытка гидроксида натрия процесс алкилирова-

ния сопровождается дегидрохлорированием промежуточного 1-(2'-хлорэтил)имидазола, что позволяет осуществить синтез 1-винилимидазола без использования взрывоопасного ацетилен [51] (схема 7).

Экспериментально выявлено, что при мольном соотношении реагентов – имидазол:NaOH:ДХЭ 0,1:1,2:1,5 и продолжительности реакции 7-8 ч в системе NMO/H₂O/МФК обеспечивает 50-55% выход 1-винилимидазола.

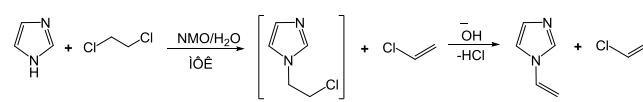


Схема 7
Scheme 7

Отмеченный выход 1-винилимидазола в комбинированной системе NMO/H₂O/МФК превышает выходы, полученные при проведении реакции в условиях МФК, либо в системе NMO/H₂O в отдельности (схема 8).

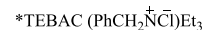
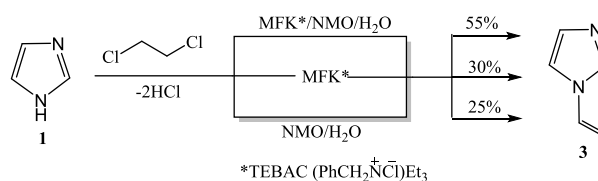


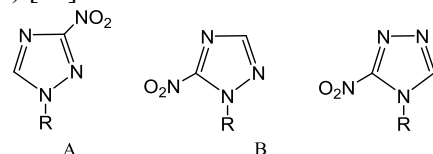
Схема 8
Scheme 8

Таким образом было показано, что при проведении реакций алкилирования МФК можно успешно использовать водные растворы NMO.

Алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазола аллилбромидом и пропаргилбромидом в системе NMO/H₂O и доказательство структуры продуктов реакции

В химии 1,2,4-триазола особое место занимают его нитропроизводные, в частности, 3-нитро-1,2,4-триазол. Это наиболее исследованный представитель ряда нитротриазолов [52-58].

3-Нитро-1,2,4-триазол является полиидентной системой, поскольку в виду неселективности процесса при алкилировании не исключено и теоретически возможно образование трех изомеров (А, В, С) [53].

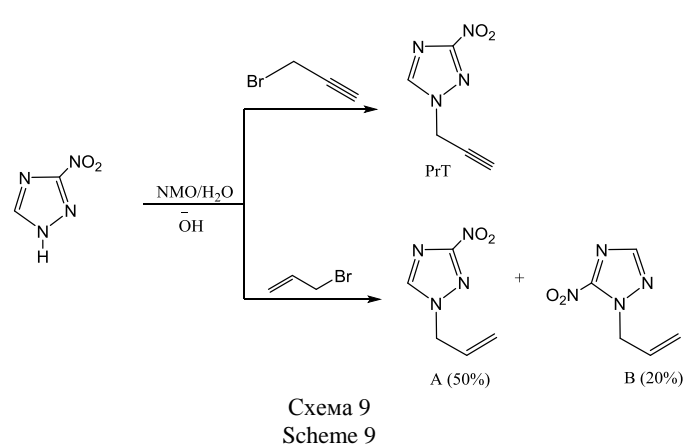


Согласно литературным данным [53, 59-61], алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазола алкилгалогенидами в зависимости от условий проведения ре-

акции (растворитель, реагент) протекает преимущественно с образованием продукта замещения по атому азота N-1 (изомер А). Однако, в продуктах реакции, наряду с изомером А, в заметных количествах присутствуют и региоизомеры В и С [62-66].

В перечисленных работах [53, 59-66], к сожалению, отсутствуют строгие доказательства структуры изомеров А, В и С с использованием спектральных методов.

Алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазола галогеналканами обычно проводят в среде апротонных растворителей (ацетон, ДМФА, диоксан) [56, 57, 62, 65], что затрудняет выделение конечных продуктов. В опубликованных работах [10, 11] нами было изучено алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазола (3-NT) аллилбромидом и пропаргилбромидом в системе NMO/H₂O (выбранная система облегчает выделение конечных продуктов из реакционной смеси) и обсуждены спектральные особенности полученных соединений (схема 9).



В отличие от алкилирования 3-NT пропаргилбромидом, которое протекает с образованием одного региоизомера – 3-нитро-1-пропаргил-1,2,4-триазола (PrT) [10], при использовании в качестве алкилирующего агента аллилбромида в результате реакции выделяется смесь двух изомеров А и В, преобладающим из которых, согласно данным спектроскопии ¹H ЯМР, является соединение А (схема 9).

Идентификацию изомерных аллилтриазолов проводили на основании сравнения химических сдвигов в спектрах ¹H ЯМР. Согласно литературным данным [67], химический сдвиг кольцевого протона Н-3 в 1-замещенных триазолах, как правило, расположен в более сильном поле, чем химический сдвиг протона Н-5. Таким образом, минорный изомер, у которого сигнал кольцевого протона имеет более сильнополюный химический

сдвиг (8,01 м. д.), вероятно, является 1-аллил-5-нитро-1,2,4-триазолом (В), что также подтверждается отсутствием взаимодействия через пространство (отсутствием ядерного эффекта Оверхаузера, ЯЭО) между атомом водорода группы СН₂ и кольцевым протоном в соединении В. У мажорного изомера сигнал кольцевого протона имеет более слабополюный химический сдвиг (8,70 м. д.), а также наблюдается ЯЭО между гетероциклическим протоном и протонами метиленовой группы в спектре NOESY, что позволяет приписать ему структуру А. Однако при алкилировании триазола аллилбромидом необходимо учитывать возможность образования также третьего изомера С – 4-аллил-3-нитро-1,2,4-триазола. В данном случае эксперимент NOESY не позволяет различить изомеры А и С, так как в обоих изомерах может наблюдаться взаимодействие между протонами метиленовой группы и триазольного цикла.

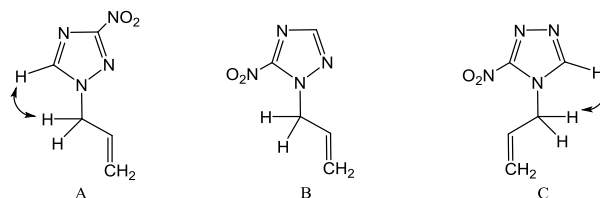


Рис. 1. Возможные продукты алкилирования 3-нитро-1,2,4-триазола аллилбромидом и ожидаемые ЯЭО
Fig. 1. Possible products of alkylation of 3-nitro-1,2,4-triazole with allyl bromide and expected NOE

Согласно упомянутому исследованию [67], в данном случае изомеры А и С можно различить с помощью спектроскопии ¹³C ЯМР без подавления спин-спинового взаимодействия с протонами на основе значений констант спин-спинового взаимодействия ¹J_{CH}. Однако спектральные исследования ¹³C ЯМР показали, что из-за сильного квадрупольного эффекта трех атомов азота сигнал кольцевого углерода не накапливается. Следовательно, соответствующую КССВ невозможно определить, и отнесение спектров ЯМР к структурам А или С данным методом не представляется возможным. В связи с этим и учитывая то, что аллилнитротриазолы при нормальных условиях являются жидкостями, нами был предложен косвенный путь идентификации их структуры. Суть метода состоит в бромировании 1-аллил-3-нитро-1,2,4-триазола (А) в водном растворе ацетата натрия, что приводит к получению кристаллического 1-(2,3-дибромпропил)-3-нитро-1,2,4-триазола (схема 10). Для этого соединения удалось вырастить монокристалл, пригодный для рентгеноструктурного анализа.

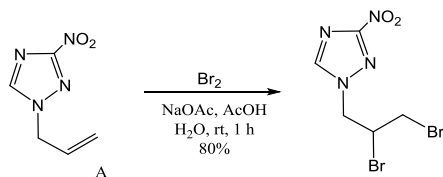


Схема 10
Scheme 10

РСА показал, что полученное соединение действительно представляет собой продукт присоединения брома к 1-аллил-3-нитро-1,2,4-триазолу, то есть к изомеру А (рис. 2).

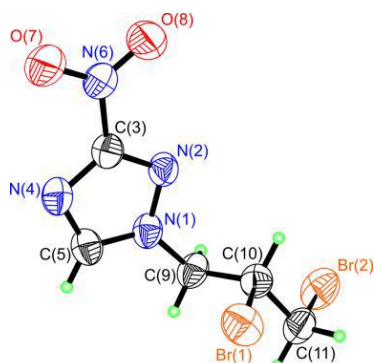


Рис. 2. Строение молекулы 1-(2,3-дибромпропил)-3-нитро-1,2,4-триазола в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Fig. 2. The structure of the molecule of 1-(2,3-dibromopropyl)-3-nitro-1,2,4-triazole in the representation of atoms by thermal vibration ellipsoids with 50% probability

Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1063170).

Описанное ранее пропаргилирование триазола [10] в системе вода – N-оксид N-метилморфолина – щелочь также приводит к образованию одного изомера, содержащего в спектре ^1H ЯМР сигнал кольцевого протона при 8.79 м. д. (рис. 3).

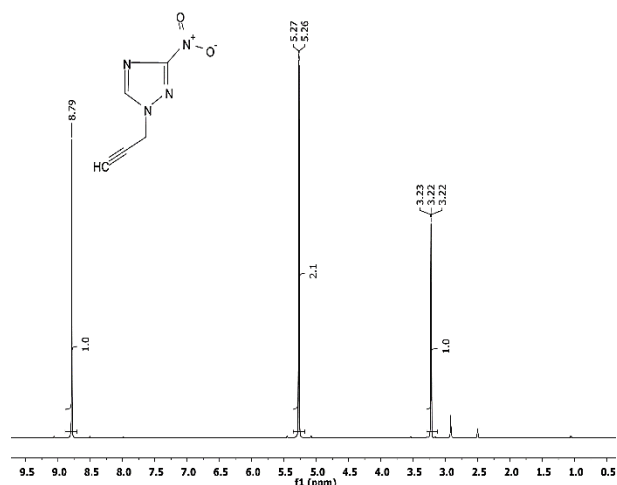


Рис. 3. Спектр ^1H ЯМР 1-пропаргил-3-нитро-1,2,4-триазола
Fig. 3. ^1H NMR spectrum of 1-propargyl-3-nitro-1,2,4-triazole

В сообщении [10] мы приписали этому веществу структуру 1-пропаргил-3-нитро-1,2,4-триазола (PrT). В свете данных, полученных для аллилнитротриазолов, и с целью уточнения структуры пропаргилнитротриазола мы исследовали кристаллы соединения PrT с помощью РСА и установили, что полученное соединение действительно представляет собой 1-пропаргил-3-нитро-1,2,4-триазол (рис. 4) (схема 9).

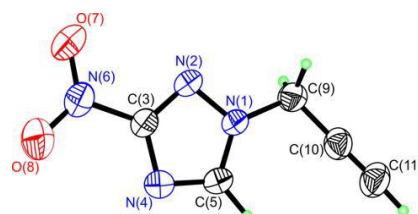


Рис. 4. Строение молекулы 1-пропаргил-3-нитро-1,2,4-триазола в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Fig. 4. The structure of the 1-propargyl-3-nitro-1,2,4-triazole molecule in the representation of atoms by thermal vibration ellipsoids with 50% probability

Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1063169).

Алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазола 1,2-дибромэтаном и 1,2-дихлорэтаном в системе NMO/H₂O

1-(2-Галогенэтил)-3-нитро-1,2,4-триазолы – продукты алкилирования 3-нитро-1,2,4-триазола (3-NT) являются промежуточными соединениями в синтезе 1-винил-3-нитро-1,2,4-триазола, считающегося важным реагентом для создания высокоэффективных компонентов взрывчатых веществ и порохов (схема 11) [68, 69].

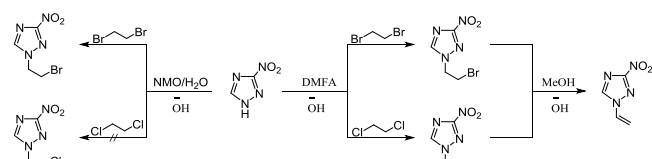


Схема 11
Scheme 11

Проведенные ранее [60, 62] исследования показывают, что наилучшим растворителем для алкилирования 3-NT 1,2-дибромэтаном или 1,2-дихлорэтаном является диметилформамид (DMFA), что, однако, затрудняет выделение конечных продуктов. При использовании предложенной нами системы – вода – N-оксид N-метилморфолина – щелочь (H₂O/NMO/OH⁻) 3-NT можно успешно алкилировать с помощью 1,2-дибромэтана [10] (схема 11). Недостатком метода является то, что, несмотря на

пятикратный избыток дибромэтана, образуется также бис-триазол (схема 12), что затрудняет выделение и идентификацию моноалкилированного продукта.

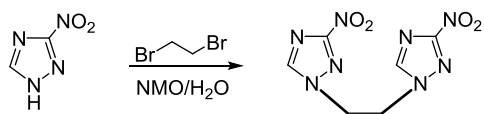


Схема 12
Scheme 12

Дегидробромированием сырой реакционной смеси с помощью КОН в метаноле моноалкилированный продукт был превращен в 1-винил-3-нитро-1,2,4-триазол. При исследовании изомерного состава продуктов дегидробромирования

(рис. 5) было найдено, что из теоретически возможных трех изомеров при алкилировании 3-НТ дибромэтаном с последующим дегидробромированием выделяется только один изомер, содержащий в спектре ^1H ЯМР только один сигнал кольцевого протона (9,04 м. д.).

Поскольку, как было выявлено ранее, однозначное установление структуры 1-винил-3-нитро-1,2,4-триазола с помощью спектроскопии ^1H ЯМР затруднено из-за невозможности наблюдения протон-углеродной вицинальной константы, то для доказательства структуры и в этом случае также был применен РСА, что позволило однозначно доказать, что исследуемое соединение является 1-винил-3-нитро-1,2,4-триазолом (рис. 6).

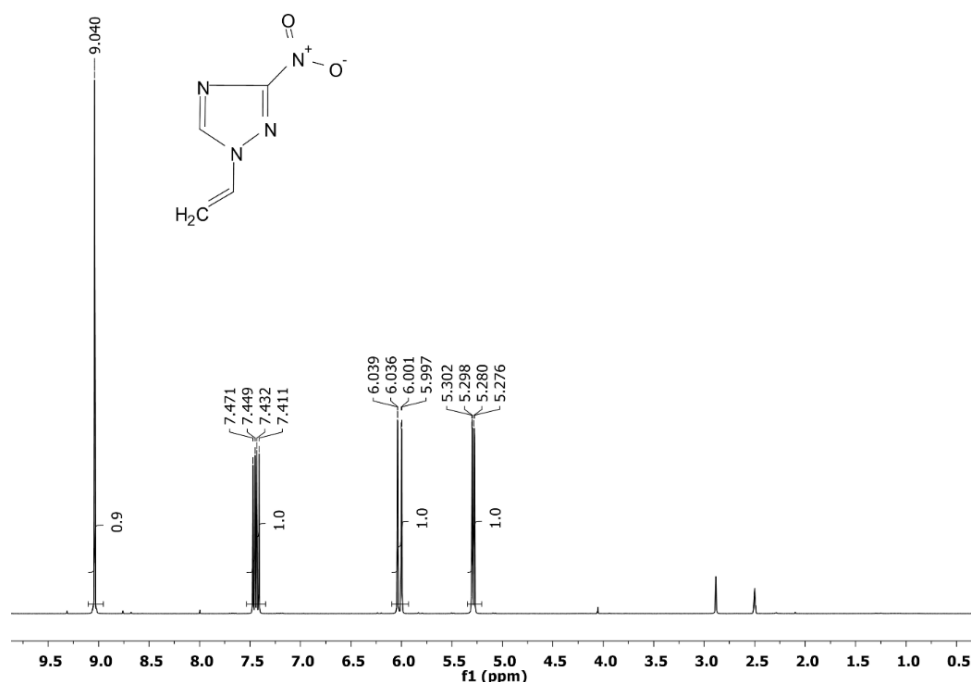


Рис. 5. Спектр ^1H ЯМР 1-винил-3-нитро-1,2,4-триазола
Fig. 5. ^1H NMR spectrum of 1-vinyl-3-nitro-1,2,4-triazole

Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1063168).

Таким образом, можно утверждать, что предложенная нами система растворителей при алкилировании 3-нитро-1,2,4-триазола позволяет селективно получать 1-алкилзамещенные 3-нитро-1,2,4-триазолы. Исследование структуры полученных 1-алкил-3- и 1-алкил-5-нитро-1,2,4-триазолов подтверждает выявленную анализом литературных данных тенденцию сигнала кольцевого протона в спектрах ^1H ЯМР 1,5-замещенных 1,2,4-триазолов находиться в более сильном поле относительно такого же сигнала в спектрах ^1H ЯМР 1,3-замещенных 1,2,4-триазолов.

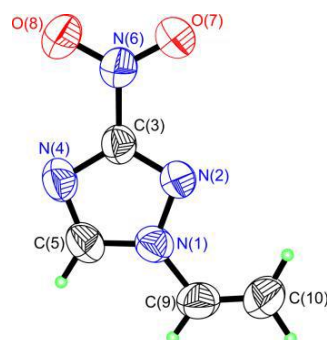
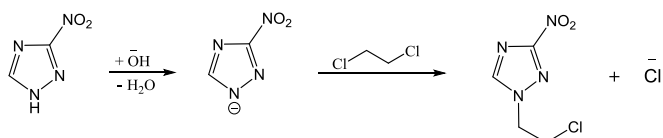


Рис. 6. Строение молекулы 1-винил-3-нитро-1,2,4-триазола в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Fig. 6. Molecule structure of 1-vinyl-3-nitro-1,2,4-triazole with atoms represented by thermal vibration ellipsoids with 50% probability

При изучении алкилирования 3-НТ 1,2-дихлорэтаном (1,2-ДХЭ) в аналогичной системе (NMO/H₂O), было обнаружено, что в выбранных условиях алкилирование 3-НТ с 1,2-ДХЭ не протекает. Вероятно, вода препятствует алкилированию натриевой соли 3-НТ с 1,2-ДХЭ, по сравнению с 1,2-дибромэтаном, по-видимому, в этом и кроется причина, по которой при алкилировании 3-НТ алкилхлоридами, как правило, используют апротонные растворители (предположительная схема реакции приведена ниже) [62, 64]. Аналогичные трудности отмечены и при алкилировании 3(5)-метилпиразола хлорэтонитрилом [39]. В безводном растворе NMO алкилирование 3-НТ привело к образованию 3-нитро-1-(2'-хлорэтил)-1,2,4-триазола с выходом 67% (схема 11) [70]



С целью получения из последнего 1-винил-3-нитро-1,2,4-триазола было проведено дегидрохлорирование хлорэтилтриазола в этанольном растворе КОН (схема 13).

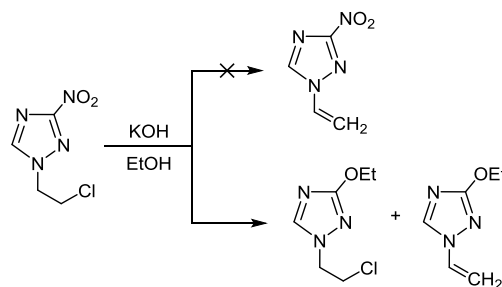


Схема 13
Scheme 13

Однако, согласно данным спектроскопии ¹H и ¹³C ЯМР, было установлено, что вместо ожидаемого 1-винил-3-нитро-1,2,4-триазола выделена смесь двух продуктов, а именно – 1-(2'-хлорэтил)-3-этокси- и 1-винил-3-этокситриазолов (схема 13).

Фактически процесс дегидрохлорирования хлорэтилтриазола едким калием в EtOH сопровождается нуклеофильным замещением нитрогруппы этоксигруппой. Оптимизация условий реакции показала, что в присутствии избытка КОН и при увеличении продолжительности процесса (от 30 мин до 1 ч) реакция протекает исключительно с образованием 1-винил-3-этокси-1,2,4-триазола.

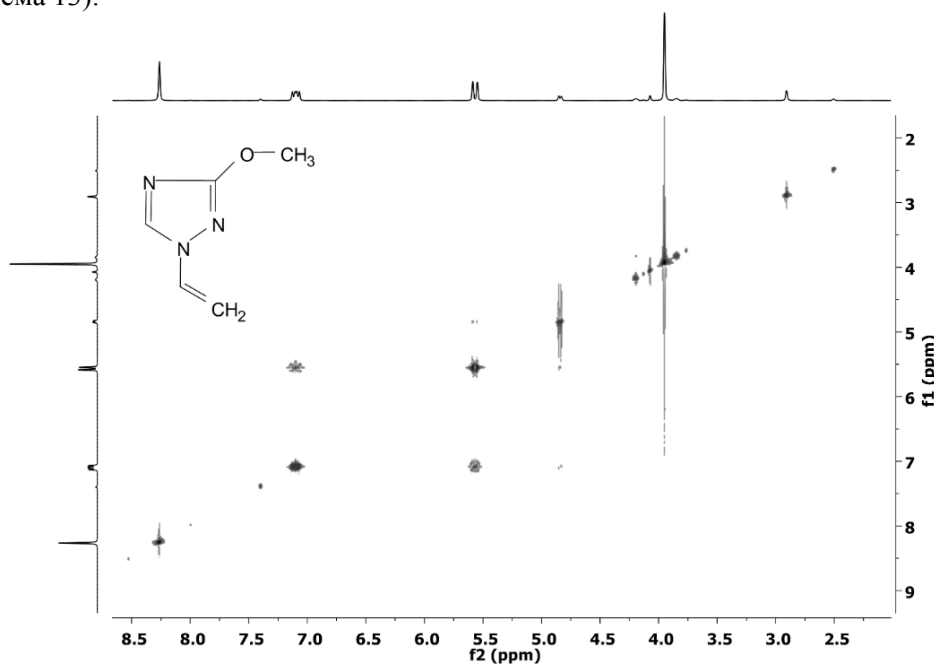


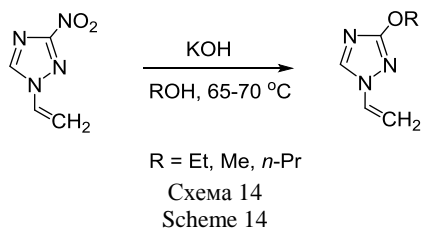
Рис. 7. Спектр NOESY 1-винил-3-метокситриазола
Fig. 7. NOESY spectrum of 1-vinyl-3-methoxytriazole

Положение присоединения винильной группы (в отличие от работы [10]) к 1,2,4-триазольному циклу было определено с помощью двумерной спектроскопии ЯМР. В двумерном спектре ¹H - ¹⁵N HMBC один атом азота имеет кросс-пики со всеми протонами винильной группы и с протоном

H-5 триазольного цикла. Два других атома азота имеют только по одному кросс-пику: один с протоном H-5, а другой – с протоном винильной группы. Наличие кросс-пигов протонов винильной группы с еще одним атомом азота свидетельствует о том, что она присоединена к одному из атомов азота N-1

или N-2. Со всеми протонами винильной группы кросс-пики может иметь только атом азота, к которому эта группа присоединена. Наличие кросс-пика этого атома азота еще и с протоном Н-5 триазольного цикла однозначно свидетельствует о присоединении винильной группы к атому азота N-1 триазольного цикла. Это подтверждается также наличием кросс-пика между протоном Н-5 цикла и протоном винильной группы в спектре NOESY (рис. 7).

На примере 1-винил-3-нитро-1Н-1,2,4-триазола было показано, что реакция нуклеофильного замещения нитрогруппы успешно протекает как в этанольном, так и в метанольном, и *n*-пропанольном растворах KOH, приводя к образованию соответствующих алкокситриазолов (схема 14).



Нуклеофильное замещение в ароматических системах достаточно исследовано в последние десятилетия [71-75], прежде всего в ряду гетероциклических соединений. Однако, полученные результаты позволяют считать, что нами найдена неординарная по условиям проведения и легкости осуществления реакция, относящаяся к нуклеофильному замещению в ароматическом цикле.

Алкилирование вторичных аминов (морфолин, пиперидин, пирролидин) в системе NMO/H₂O в условиях МФК

Известные методы введения аллильных и пропаргильных групп по атому азота морфолина, пиперидина и пирролидина методически несовершенны [76-78].

С другой стороны, алкилирование вторичных аминов в условиях МФК описывается лишь в работе [8].

Недавно, в работе [79] нами был описан удобный метод прямого алкилирования вторичных аминов галогеналканами (BrCH₂C≡CH, BrCH₂CH=CH₂, ClCH₂CH=CH₂, ClCH₂C(Me)=CH₂) в системе NMO/H₂O. Полученные результаты сравнивали с результатами, полученными в условиях МФК.

Процесс алкилирования вторичных аминов пропаргилбромидом и аллилбромидом был изучен при температуре 60 °С при соотношении субстрат:реагент 1:1.2 (схема 15).

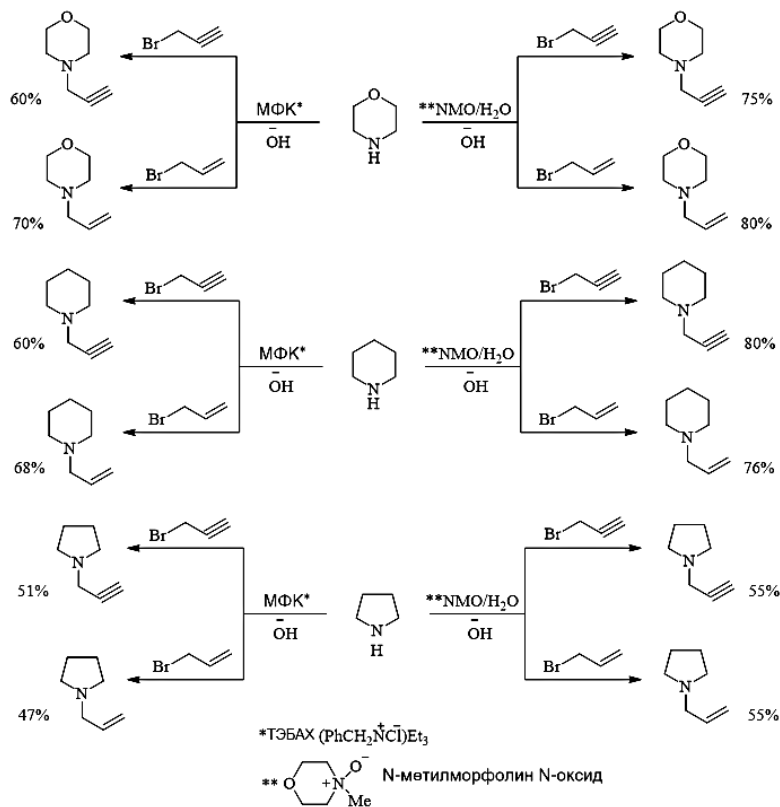


Схема 15
Scheme 15

Показано, что выходы продуктов реакций в системе NMO/H₂O (55-80%) превосходят выходы соответствующих продуктов, полученных в условиях МФК (47-70%). Выяснено также, что относительно низкий выход продукта при алкилировании пирролидина связан с гидролизом пропаргилбромида (по данным хромато-масс-спектрального анализа), который в этом случае протекает в два раза быстрее, чем при алкилировании морфолина.

Изучено также алкилирование указанных вторичных аминов в условиях МФК и NMO/H₂O аллилхлоридом и металлилхлоридом. Результаты опытов показали, что, как и в случае алкилирования пропаргилбромидом и аллилбромидом, выходы конечных продуктов не уступают выходам соответствующих продуктов, полученных в системе МФК (схема 16).

Таким образом, вторичные амины, в частности, морфолин, пиперидин и пирролидин можно успешно алкилировать галогеналканами в системе

NMO/H₂O, а выходы конечных продуктов не уступают выходам тех же продуктов галогенированием

в МФК, а в некоторых случаях даже превосходят эти результаты.

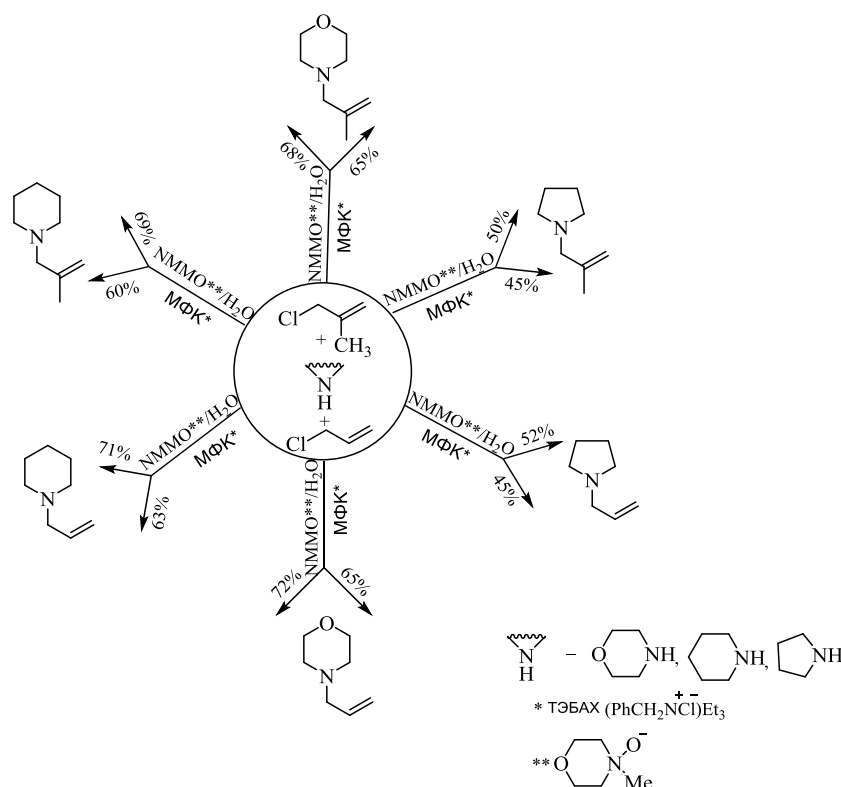


Схема 16
Scheme 16

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайле А.А., Сомов В.Е., Залищевский Г.Д. Морфолин и его производные. СПб.: Химиздат 2007. С. 3-330.
2. Chanzy H., Nawrot S., Peguy A., Smith P., Chevalier J. Phase behavior of the quasiternary system N-methylmorpholine-N-oxide, water, and cellulose. *J. Polymer Sci.: Polymer Phys. Ed.* 1982. N 20(10). P. 1909–1924. DOI: 10.1002/pol.1982.180201014.
3. Fink H.P., Weigel P., Purz H., Ganster J. Structure formation of regenerated cellulose materials from NMMO-solutions. *Progress Polymer Sci.* 2001. N 26(9). P. 1473–1524. DOI: 10.1016/s0079-6700(01)00025-9.
4. Rosenau T., Potthast A., Sixta H., Kosma P. Radicals derived from N-methylmorpholine-N-oxide (NMMO): structure, trapping and recombination reactions. *Tetrahedron.* 2002. N 58(15). P. 3073–3078. DOI: 10.1016/s0040-4020(02)00163-1.
5. Klobukowski E.R., Angelici R.J., Woo L.K. Bulk Gold-Catalyzed Oxidations of Amines and Benzyl Alcohol Using Amine N-Oxides as Oxidants. *Catal. Lett.* 2012. N 142(2). P. 161–167. DOI: 10.1007/s10562-011-0758-0.
6. Демлов Э., Демлов З. Межфазный катализ. М.: Мир. 1987. 485 с.
7. Гольдберг Ю.М. Избранные главы межфазного катализа. Рига: Зинайте. 1989. 553 с.

REFERENCES

1. Gaile A.A., Somov V.E., Zalizhevsky G.D. Morpholin and its derivatives. SPb.: Khimizdat. 2007. P. 3-330 (in Russian).
2. Chanzy H., Nawrot S., Peguy A., Smith P., Chevalier J. Phase behavior of the quasiternary system N-methylmorpholine-N-oxide, water, and cellulose. *J. Polymer Sci.: Polymer Phys. Ed.* 1982. N 20(10). P. 1909–1924. DOI: 10.1002/pol.1982.180201014.
3. Fink H.P., Weigel P., Purz H., Ganster J. Structure formation of regenerated cellulose materials from NMMO-solutions. *Progress Polymer Sci.* 2001. N 26(9). P. 1473–1524. DOI: 10.1016/s0079-6700(01)00025-9.
4. Rosenau T., Potthast A., Sixta H., Kosma P. Radicals derived from N-methylmorpholine-N-oxide (NMMO): structure, trapping and recombination reactions. *Tetrahedron.* 2002. N 58(15). P. 3073–3078. DOI: 10.1016/s0040-4020(02)00163-1.
5. Klobukowski E.R., Angelici R.J., Woo L.K. Bulk Gold-Catalyzed Oxidations of Amines and Benzyl Alcohol Using Amine N-Oxides as Oxidants. *Catal. Lett.* 2012. N 142(2). P. 161–167. DOI: 10.1007/s10562-011-0758-0.
6. Demlov E., Demlov Z. Interphase catalysis. M.: Mir. 1987. 485 p. (in Russian).
7. Goldberg Yu.M. Selected chapters of phase transfer catalysis. Riga: Zinaiyte. 1989. 553 p. (in Russian).

8. Яновская Л.А., Юфит С.С. Органический синтез в двухфазных системах. М.: Химия. 1982. 184 с.
9. Keglevich G., Grün A., Bálint E. Microwave Irradiation and Phase Transfer Catalysis in C-, O- and N-Alkylation Reactions. *Curr. Org. Synth.* 2013. N 10(5). P. 751–763. DOI: 10.2174/1570179411310050006.
10. Закарян Г.Б., Айоцян С.С., Айвазян А.Г., Тамазян Р.А., Паносян Г.А., Данагулян Г.Г., Агтарян О.С. Алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазола в водной щелочной среде в присутствии N-оксида-N-метилморфолина и доказательство структуры продуктов реакции. *ХГС*. 2016. 52 (4). С. 253–256.
11. Асратян А.Г., Алексанян А.Г., Хачатрян А.Н., Закарян Г.Б., Айоцян С.С., Данагулян Г.Г., Агтарян О.С. Водный раствор N-оксида N-метилморфолина как новая среда для алкилирования пиразолов. *ХГС*. 2018. 54 (7). С. 751–754.
12. Асратян А.Г. Алкилирование фенола галогеналканами в условиях межфазного катализа и в системе N-метилморфолин N-оксид/вода. *Хим. Ж. Армении*. 2019. Т. 72. № 3. С. 321–329.
13. Закарян Г.Б., Айоцян С.С., Агтарян О.С., Асратян Г.В. Альтернативная реакционная среда для алкилирования aminoэтанола. *ЖОХ*. 2016. Т. 86. Вып. 5. С. 859–862.
14. Закарян Г.Б., Айоцян С.С., Агтарян О.С., Асратян Г.В. Дегидрохлорирование 1-(2-хлорэтил)азолов в водном растворе N-метилморфолин-N-оксида. *ЖОХ*. 2016. Т. 86. Вып. 2. С. 337–339.
15. Асратян А.Г., Багдасарян Г.А., Айоцян С.С., Агтарян О.С. Реакция вторичных аминов с дихлоркарбеном, генерируемым в водно-щелочной среде в присутствии N-оксида N-метилморфолина. *ЖОрХ*. 2018. Т. 54. Вып. 6. С. 951–952.
16. Bobranski B., Konieczny M. Synthesis of new bis-quaternary ammonium salts. *Dissert. Pharmacy. PAN*. 1963. V. 15. N 3. P. 263–273.
17. Sugi Yoshihizo, Matsuda Akio, Bando Kenichiro, Muruto Kazuhia The cobalt catalyzed reductions using carbon monoxide and water. The N-alkylation of morpholine by carbonyl compounds. *Chem. Lett.* 1979. N 4. P. 3636–364. DOI: 10.1246/cl.1979.363.
18. Гурбанов П. А., Аскеров Н. Д., Ходжаев Г. Х. Сопряжен. галогенирование олефинов и их производных с кислород содержащими соединениями. Баку: 1973. С. 121–128.
19. Маркосян А.Дж., Багдасарян Г.А., Оганесян Г.П., Агтарян О.С., Асратян Г.В. Разработка безотходной технологии синтеза N-метилморфолина. *ЖИХ*. 2013. Т. 86. Вып. 6. С. 903–904.
20. Асратян А.Г., Багдасарян Г.А., Маркосян А.Дж., Айоцян С.С., Агтарян О.С. Разработка безотходной технологии получения N-метилморфолин-N-оксида (моногидрат). *Хим. ж. Армении*. 2017. Т. 70. № 1-2. С. 276–280.
21. Attaryan O.S., Asratyan G.V., Eliazyan G.A., Panosyan G.A., Kinoyan F.S., Darbinyan E.G. Phase-transfer catalyzed alkylation of pyrazoles and 1,2,4-triazole with cis- and trans-1,4-dichloro-2-butenes. *Chem. Heterocycl. Comp.* 1989. N 25(4). P. 414–420. DOI: 10.1007/bf00480755.
22. Attarian O.S., Matsoyan S.G., Martirosyan S.S. Synthesis of N-Vinylpyrazoles. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2005. N 41(4). P. 452–455. DOI: 10.1007/s10593-005-0170-z.
23. Асратян Г.В., Агтарян О.С. Алкилирование NH-гетероциклов дигалогеналканами в условиях межфазного катализа. *Хим. журн. Армении*. 2007. № 60 (4). С. 749–761.
8. Yanovskaya L.A., Yufit S.S. Organic synthesis in two-phase systems. M.: Khimiya. 1982. 184 p. (in Russian).
9. Keglevich G., Grün A., Bálint E. Microwave Irradiation and Phase Transfer Catalysis in C-, O- and N-Alkylation Reactions. *Curr. Org. Synth.* 2013. N 10(5). P. 751–763. DOI: 10.2174/1570179411310050006.
10. Zakaryan G.B., Hayotsyan S.S., Ayvazyan A.G., Tamazyan R.A., Panosyan H.A., Danagulyan G.G., Attaryan H.S. Alkylation of 3-nitro-1,2,4-triazole in aqueous alkaline medium in the presence of N-methylmorpholine N-oxide and verification of the structure of the reaction products. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2016. N 52(4). P. 253–256 (in Russian). DOI: 10.1007/s10593-016-1870-2.
11. Hasratyan A.H., Alexanyan A.G., Khachatryan H.N., Zakaryan G.B., Hayotsyan S.S., Danagulyan G.G., Attaryan H.S. Aqueous N-methylmorpholine N-oxide as a new medium for alkylation of pyrazoles. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2018. N 54(7). P. 751–754 (in Russian). DOI: 10.1007/s10593-018-2342-7.
12. Hasratyan A.G. Alkylation of phenol with haloalkanes under conditions of phase transfer catalysis and in the N-methylmorpholine N-oxide / water system. *Khim. Zhurn. Armenii*. 2019. V. 72. N 3. P. 321–329 (in Russian).
13. Zakaryan G.B., Hayotsyan S.S., Attaryan H.S., Hasratyan G.V. Alternative reaction medium for aminoethanol alkylation. *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. N 86(5). P. 1195–1198. DOI: 10.1134/s1070363216050364.
14. Zakaryan G.B., Hayotsyan S.S., Attaryan H.S., Hasratyan G.V. Dehydrochlorination of 1-(2-chloroethyl)azoles in aqueous solution of N-methylmorpholine N-oxide. *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. N 86(2). P. 414–416. DOI: 10.1134/s1070363216020377.
15. Hasratyan A.H., Bagdasaryan G.A., Hayotyan S.S., Attaryan H.S. Reactions of secondary amines with dichlorocarbene generated in aqueous-alkaline medium in the presence of N-methylmorpholine N-oxide. *Russ. J. Org. Chem.* 2018. V. 54. N 6. P. 959–960. DOI: 10.1134/s1070428018060258.
16. Bobranski B., Konieczny M. Synthesis of new bis-quaternary ammonium salts. *Dissert. Pharmacy. PAN*. 1963. V. 15. N 3. P. 263–273.
17. Sugi Yoshihizo, Matsuda Akio, Bando Kenichiro, Muruto Kazuhia The cobalt catalyzed reductions using carbon monoxide and water. The N-alkylation of morpholine by carbonyl compounds. *Chem. Lett.* 1979. N 4. P. 3636–364. DOI: 10.1246/cl.1979.363.
18. Gurbanov P.A., Askerov N.D., Khodzhaev G.Kh. Conjugated. Halogenation of olefins and their derivatives with oxygen-containing compounds. Baku: 1973. P. 121–128 (in Russian).
19. Markosyan A.J., Baghdasaryan G.A., Hovhannisyan G.P., Attaryan H.S., Hasratyan G.V. Waste-free technology for N-methylmorpholine synthesis. *Russ. J. Appl. Chem.* 2013. N 86(6). P. 845–847. DOI: 10.1134/s1070427213060104.
20. Asratyan A.G., Baghdasaryan G.A., Markosyan A.J., Hayotsyan S.S., Attaryan O.S. Development of a waste-free technology for producing N-methylmorpholine-N-oxide (monohydrate). *Khim. Zhurn. Armenii* 2017. V. 70. N 1-2. P. 276–280 (in Russian).
21. Attaryan O.S., Asratyan G.V., Eliazyan G.A., Panosyan G.A., Kinoyan F.S., Darbinyan E.G. Phase-transfer catalyzed alkylation of pyrazoles and 1,2,4-triazole with cis- and trans-1,4-dichloro-2-butenes. *Chem. Heterocycl. Comp.* 1989. N 25(4). P. 414–420. DOI: 10.1007/bf00480755.
22. Attarian O.S., Matsoyan S.G., Martirosyan S.S. Synthesis of N-Vinylpyrazoles. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2005. N 41(4). P. 452–455. DOI: 10.1007/s10593-005-0170-z.
23. Asratyan G.V., Attaryan O.S. Alkylation of NH-heterocycles with dihaloalkanes under conditions of phase-transfer catalysis. *Khim. Zhurn. Armenii* 2007. N 60 (4). P. 749–761 (in Russian).

24. **Бадасян Е.Б., Рахманкова Т.Н.** Основы технологии синтеза хлоропренового каучука. М.: Мир. 1971. 53 с.
25. **Рамзеева Н.П., Лидак М.Ю., Гольдберг Ю.Ш., Шиманская М.В.** Алкилирование 6-замещенных α -бром- ω -галогеналканами в условиях МФК. *ЖОрХ*. 1988. Т. 24. Вып. 5. С. 1090.
26. **Tarrago G., Ramdani A., Elguero J., Espada M.** Orientation de la réaction d'alkylation des pyrazoles dans des conditions neutres et en catalyse par transfert de phase. *J. Heterocycl. Chem.* 1980. N 17(1). P. 137–142. DOI: 10.1002/jhet.5570170128.
27. **Мартirosyan С.С., Агтарян О.С., Григорян Р.Т., Папоян Г.А., Киноян Ф.С., Асратян Г.В., Мацоян С.Г.** Синтез и свойства 1-(β -бромэтил) пиразолов. *Хим. журн. Армении*. 2004. Т. 57. № 3. С. 95–104.
28. **Асратян Г.В., Агтарян О.С., Паносян Г.А., Элиазян Г.А., Дарбинян Э.Г., Мацоян С.Г.** Алкилирование азолов β -функционально замещенными галогеналканами в условиях межфазного катализа. *ЖПХ*. 1986. Вып. 6. С. 1296–1300.
29. **Агтарян О.С., Мартirosyan С.С., Паносян Г.А., Мацоян С.Г.** Синтез N-(2-винилоксиэтил)пиразолов. *ЖОХ*. 2004. Т. 74. Вып. 8. С. 1365–1367.
30. **Балтаян А.О., Рстакийн В.И., Антаносян С.К., Киноян Ф.С., Агтарян О.С., Асратян Г.В.** Алкилирование пиразолов этиленхлоргидрином в условиях межфазного катализа. *ЖОХ*. 2009. Т. 79. Вып. 11. С. 1895–1897.
31. **Elguero J., Jacqiero R., Tarrago D., Hong Cund M. Tien Duc. N.** Recherches dans la serie des azoles. Etude dimethyl-1,3 et -1,5pyrazoles et the leurs derives bromes. *Bull. Soc. Chem. France*. 1966. P. 293–302.
32. **Агтарян О.С., Элиазян Г.А., Асратян Г.В., Паносян Г.А., Дарбинян Э.Г., Мацоян С. Г.** Синтез и полимеризация 4-галогензамещенных 1-винил-3-метил- и 1-винил-5-метилпиразолов. *Арм. хим. журн.* 1986. Т. 39. № 8. С. 511–516.
33. **Агтарян О.С., Балтаян А.О., Сагателян Р.Е., Такмазян К.Ц.** Синтез 1-(2-аминоэтил)пиразолов в условиях межфазного катализа. *ЖОХ*. 2008. Т. 78. Вып. 1. С. 144–146.
34. **Агтарян О.С., Балтаян А.О., Мацоян С.Г.** Синтез 1-карбоксиил-3-метил и 1-карбоксиил-5-метилпиразолов. *Хим. журн. Арм.* 2005. Т. 58. № 4. С. 68–70.
35. **Рстакийн В.И., Акоюн А.Э., Закарян Г.Б., Айоцян С.С., Агтарян О.С., Асратян Г.В.** Алкилирование пиразолов этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в условиях межфазного катализа и гидролиз получены эфиров. *ЖОХ*. 2014. Т. 84. Вып. 10. С. 1667–1671.
36. **Бадальян К.С., Асратян А.Г., Агтарян О.С.** Водный гидролиз эфиров пиразол-1-ил уксусных кислот. *ЖОХ*. 2012. Т. 82. № 5. С. 876–877.
37. **Hasratyan A.H.** NMO/H₂O system as a new medium for nucleophilic reactions. 9th Global Chemistry Congress. July 23–24. 2018. Lisbon. Portugal. P. 31.
38. **Bejot R., Carroll L., Bhakoo K., Declerck J., Gouverneur V.** A fluorous and click approach for screening potential PET probes. Evaluation of potential hypoxia biomarkers. *Bioorg. Med. Chem.* 2012. N 20(1). P. 324–329. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.10.084.
39. **Diez-Barra E., La Hoz A.D., Sánchez-Migallón A., Tejada J.** Synthesis of N-Alkylpyrazoles by Phase Transfer Catalysis Without Solvent Without Solvent. *Synth. Commun.* 1990. N 20(18). P. 2849–2853. DOI: 10.1080/00397919008051498.
24. **Badasyan E.B., Rakhmankova T.N.** Fundamentals of chloroprene rubber synthesis technology. M.: Mir. 1971. 53 p. (in Russian).
25. **Ramzееva N.P., Lidak M.Yu., Goldberg Yu.Sh., Shiman-skaya M.V.** Alkylation of 6-substituted α -bromo- ω -haloalkanes under IFC conditions. *J. Org. Chem.* 1988. V. 24. N 5. P. 1090 (in Russian).
26. **Tarrago G., Ramdani A., Elguero J., Espada M.** Orientation de la réaction d'alkylation des pyrazoles dans des conditions neutres et en catalyse par transfert de phase. *J. Heterocycl. Chem.* 1980. N 17(1). P. 137–142. DOI: 10.1002/jhet.5570170128.
27. **Martirosyan S.S., Attaryan O.S., Grigoryan R.T., Papoyan G.A., Kinoyan F.S., Asratyan G.V., Matsoyan S.G.** Synthesis and properties of 1- (β -bromoethyl) pyrazoles. *Khim. Zhurn. Armenii* 2004. V. 57. N 3. P. 95–104 (in Russian).
28. **Asratyan G.V., Attaryan O.S., Pogoyan A.S., Eliazyan G.A., Darbinyan E.G., Matsoyan S.T.** Alkylation of azoles with β -functionally substituted haloalkyls under conditions of phase transfer catalysis. *Russ. J. Appl. Chem.* 1986. N 6. P. 1296–1300 (in Russian).
29. **Attaryan O.S., Martirosyan S.S., Panosyan G.A., Matsoyan S.G.** Synthesis of N-(2-vinylxyethyl)pyrazoles. *Russ. J. Gen. Chem.* 2004. N 74(8). P. 1264–1266. DOI: 10.1007/s11176-005-0149-6.
30. **Baltayan A.O., Rstakyan V.I., Antanosyan S.K., Kinoyan F.S., Attaryan O.S., Asratyan G.V.** Alkylation of pyrazoles with ethylene chlorohydrin under phase transfer catalysis. *Russ. J. Gen. Chem.* 2009. N 79(11). P. 2417–2419. DOI: 10.1134/s107036320911022x.
31. **Elguero J., Jacqiero R., Tarrago D., Hong Cund M. Tien Duc. N.** Recherches dans la serie des azoles. Etude dimethyl-1,3 et -1,5pyrazoles et the leurs derives bromes. *Bull. Soc. Chem. France*. 1966. P. 293–302.
32. **Attaryan O.S., Eliazyan G.A., Asratyan G.V., Panosyan G.A., Darbinyan E.G., Matsoyan S.G.** Synthesis and polymerization of 4-halogenated 1-vinyl-3-methyl- and 1-vinyl-5-methylpyrazoles. *Khim. Zhurn. Armenii* 1986. V. 39. N 8. P. 511–516 (in Russian).
33. **Attaryan O.S., Baltayan A.O., Sagatelyan R.E., Takmazyan K.T.** Synthesis of 1-(2-aminoethyl)pyrazoles under phase-transfer catalysis. *Russ. J. Gen. Chem.* 2008. 78(1). P. 136–138. DOI: 10.1134/s1070363208010234.
34. **Attaryan O.S., Baltayan A.Ya.O., Matsoyan S.G.** Synthesis of 1-carboxyethyl-3-methyl and 1-carboxyethyl-5-methylpyrazoles. *J. Arm. Chem.* 2005. V. 58. N 4. P. 68–70 (in Russian).
35. **Rstakyan V.I., Hakobyan A.E., Zakaryan G.B., Hayotsyan S.S., Attaryan H.S., Asratyan G.V.** Alkylation of pyrazoles with ethyl chloroacetate under phase-transfer catalysis and hydrolysis of the esters obtained. *Russ. J. Gen. Chem.* 2014. N 84(8). P. 1641–1643. DOI: 10.1134/s1070363214080350.
36. **Badalyan K.S., Asratyan A.G., Attaryan O.S.** Aqueous hydrolysis of pyrazol-1-ylacetates. *Russ. J. Gen. Chem.* 2012. N 82(5). P. 946–946. DOI: 10.1134/s107036321205026x.
37. **Hasratyan A.H.** NMO/H₂O system as a new medium for nucleophilic reactions. 9th Global Chemistry Congress. July 23–24. 2018. Lisbon. Portugal. P. 31.
38. **Bejot R., Carroll L., Bhakoo K., Declerck J., Gouverneur V.** A fluorous and click approach for screening potential PET probes. Evaluation of potential hypoxia biomarkers. *Bioorg. Med. Chem.* 2012. N 20(1). P. 324–329. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.10.084.
39. **Diez-Barra E., La Hoz A.D., Sánchez-Migallón A., Tejada J.** Synthesis of N-Alkylpyrazoles by Phase Transfer Catalysis Without Solvent Without Solvent. *Synth. Commun.* 1990. N 20(18). P. 2849–2853. DOI: 10.1080/00397919008051498.

40. **Diez-Barra E, Hoz A., Loupy A., Sanchez-Migallon A.** Selective Allylation and Propargylation of Azoles by Phase Transfer Catalysis in the Absence of Solvent. *Heterocycles*. 1994. N 38(6). P. 1367. DOI: 10.3987/com-94-6701.
41. **Закарян Г.Б., Айоцян С.С., Аггарян О.С., Асратян Г.В.** Альтернативная реакционная среда для синтеза 1-пропаргилпиразолов. *ЖОХ*. 2015. Т. 85. Вып. 7. С. 1212-1213.
42. **Dou H.J.M.** Metzger Catalyse par transfert de phase en serie heterocyclique. N-alkylation des pyrazole et imidazole. *J. Bull. Soc. Chim. France*. 1976. N 11. P. 1861.
43. **Pilarski B.** A new method for N-alkylation of imidazoles and benzimidazoles. *Liebigs Annalen Der Chemie*. 1983. N 1983(6). P. 1078–1080. DOI: 10.1002/jlac.198319830619.
44. **Claramunt R.Ma., Elguero J., Garceran R.** Synthesis by Phase Transfer Catalysis of N-Benzyl, N-Diphenylmethyl and N-Triphenylmethyl Azoles and Benzazoles. Proton NMR and Chromatographic Data as a Tool for Identification. *Heterocycles*. 1985. N 23(11). P. 2895. DOI: 10.3987/r-1985-11-2895.
45. **Galons H., Bergerat J., Combet-Farnoux C., Miocque M., Decods G., Bram G.** Selective N-Prop-2-ynylation of Heterocycles induced by Solid-Liquid Phase Transfer Catalysis without Solvent and use of Solid Inorganic Supports. *J. Soc. Chem. Commun*. 1985. N 23. P. 1730. DOI: 10.1246/cl.1979.363.
46. **Claramunt R. M., Elguero J., Meco T.** N-polylazolylméthanés. III. Synthèse et étude rnm du proton des dérivés du méthylène-1,1' diimidazole et du méthylène-1,1' dibenzimidazole. *J. Heterocycl. Chem*. 1983. N 20(5). P. 1245–1249. DOI: 10.1002/jhet.5570200519.
47. **Salmone J.C., Yaroslavsky S.** Selective catalytic effects of strongly ionizing polications on esters solvalis 1-vinylimidazole polimer. *J. Am. Chem. Soc*. 1996. 90 (30). P. 657–656.
48. **Юнникова Л.П., Лихарева Ю.Е., Баландина С.Ю.** N-Тропилирование ариламинов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2019. Т. 62. Вып. 2. С. 79–84. DOI: 10.6060/ivkkt.20196202.5751.
49. **Хачатрян С.Ф., Аггарян О.С., Мацоян М.С., Киноян Ф.С., Асратян Г.В.** Новый метод синтеза N-винилимидазола. *Хим. журн. Армении*. 2005. Т. 58. № 1–2. С. 134–136.
50. **Hasratyan A.H., Suqoyan A.A., Danagulyan G.G., Attaryan H.S.** Alkylation of imidazole with dichloroethane and dehydrochlorination of the in-situ obtained 1-(2'-chloroethyl)imidazole to 1-vinylimidazole in an aqueous alkaline medium in the N-methylmorpholine N-oxide system using phase transfer catalyst. *Chem. J. of Armenia*. 2019. V. 72. N 4. P. 517–522.
51. **Шостаковский М.Ф., Скворцова Г.Г., Глазкова Н.П., Домнина Е.С.** Винилирование имидазола ацетиленом в присутствии едкого кали. *ХГС*. 1962. № 6. С. 1070.
52. **Багал Л.И., Певзнер М.С., Фролов А.Н., Шелудякова Н.И.** Синтез нитропроизводных 1,2,4-триазола, 1,3,4-тиадиазола, тетразола, 1,3,4-оксадиазола и пиразола путем некаталитической замены диазогруппы на нитрогруппу. *ХГС*. 1970. № 2. С. 259–264.
53. **Багал Л.И., Певзнер М.С., Шелудякова Н.И., Керусов В.М.** Алкилирование нитропроизводных 1,2,4-триазола. *ХГС*. 1970. № 2. С. 265–268.
54. **Кофман Т.П., Мануилова В.И., Певзнер М.С., Тимофеева Т.Н.** II. Алкилирование 3,5-динитро-1,2,4-триазола оксидами олефинов. *ХГС*. 1975. № 5. С. 705–707.
55. **Кофман Т.П., Карцева Г.Ю., Наместникова В.И., Пакетина Е.А.** 5-Амино-3-R-1,2,4-триазолы в реакции с производными 3,5-динитро-1,2,4-триазола. *ЖОрХ*. 1998. Т. 34. Вып. 7. С. 1084–1090.
40. **Diez-Barra E, Hoz A., Loupy A., Sanchez-Migallon A.** Selective Allylation and Propargylation of Azoles by Phase Transfer Catalysis in the Absence of Solvent. *Heterocycles*. 1994. N 38(6). P. 1367. DOI: 10.3987/com-94-6701.
41. **Zakaryan G.B., Hayotsyan S.S., Attaryan H.S., Hasratyan G.V.** Alternative reaction medium for the synthesis of 1-propargylpyrazoles. *Russ. J. Gen. Chem*. 2015. N 85(7). P. 1773–1774. DOI: 10.1134/s1070363215070348.
42. **Dou H.J.M.** Metzger Catalyse par transfert de phase en serie heterocyclique. N-alkylation des pyrazole et imidazole. *J. Bull. Soc. Chim. France*. 1976. N 11. P. 1861.
43. **Pilarski B.** A new method for N-alkylation of imidazoles and benzimidazoles. *Liebigs Annalen Der Chemie*. 1983. N 1983(6). P. 1078–1080. DOI: 10.1002/jlac.198319830619.
44. **Claramunt R.Ma., Elguero J., Garceran R.** Synthesis by Phase Transfer Catalysis of N-Benzyl, N-Diphenylmethyl and N-Triphenylmethyl Azoles and Benzazoles. Proton NMR and Chromatographic Data as a Tool for Identification. *Heterocycles*. 1985. N 23(11). P. 2895. DOI: 10.3987/r-1985-11-2895.
45. **Galons H., Bergerat J., Combet-Farnoux C., Miocque M., Decods G., Bram G.** Selective N-Prop-2-ynylation of Heterocycles induced by Solid-Liquid Phase Transfer Catalysis without Solvent and use of Solid Inorganic Supports. *J. Soc. Chem. Commun*. 1985. N 23. P. 1730. DOI: 10.1246/cl.1979.363.
46. **Claramunt R. M., Elguero J., Meco T.** N-polylazolylméthanés. III. Synthèse et étude rnm du proton des dérivés du méthylène-1,1' diimidazole et du méthylène-1,1' dibenzimidazole. *J. Heterocycl. Chem*. 1983. N 20(5). P. 1245–1249. DOI: 10.1002/jhet.5570200519.
47. **Salmone J.C., Yaroslavsky S.** Selective catalytic effects of strongly ionizing polications on esters solvalis 1-vinylimidazole polimer. *J. Am. Chem. Soc*. 1996. 90 (30). P. 657–656.
48. **Yunnikova L.P., Likhareva Yu.E., Balandina S.Yu.** N-Tropylation of arylamines. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2019. V. 62. N 2. P. 79–84 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20196202.5751.
49. **Khachatryan S.F., Attaryan O.S., Matsoyan M.S., Kinoyan F.S., Asratyan G.V.** A new method for the synthesis of N-vinylimidazole. *Khim. Zhurn. Armenii* 2005. V. 58. N 1–2. P. 134–136 (in Russian).
50. **Hasratyan A.H., Suqoyan A.A., Danagulyan G.G., Attaryan H.S.** Alkylation of imidazole with dichloroethane and dehydrochlorination of the in-situ obtained 1-(2'-chloroethyl)imidazole to 1-vinylimidazole in an aqueous alkaline medium in the N-methylmorpholine N-oxide system using phase transfer catalyst. *Khim. Zhurn. Armenii* 2019. V. 72. N 4. P. 517–522.
51. **Shostakovsky M.F., Skvortsova G.G., Glazkova N.P., Domnina E.S.** Vinylation of imidazole with acetylene in the presence of caustic potassium. *Chem. Heterocycl. Comp*. 1962. N 6. P. 1070 (in Russian).
52. **Bagal L.I., Pevzner M.S., Frolov A.N., Sheludyakova N.I.** Synthesis of nitro derivatives of 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole, tetrazole, 1,3,4-oxadiazole and pyrazole by non-catalytic replacement of the diazo group with a nitro group. *Chem. Heterocycl. Comp*. 1970. N 2. P. 259–264 (in Russian).
53. **Bagal L.I., Pevzner M.S., Sheludkova N.I., Kerusov V.M.** Alkylation of nitro derivatives of 1,2,4-triazole. *Chem. Heterocyclic. Comp*. 1970. N 2. P. 265–268 (in Russian).
54. **Kofman T.P., Manuilova V.I., Pevzner M.S., Timofeeva T.N.** α-Oxides in reactions with nh acids of the heterocyclic series. II. Alkylation of 3,5-dinitro-1,2,4-triazole with olefin oxides. *Chem. Heterocycl. Comp*. 1975. N 11(5). P. 612–614 (in Russian). DOI: 10.1007/bf00480491.

56. **Ковман Т.П., Карцева Г.Ю., Глазкова Е. Ю.** 5-Замещенные 3-нитро-1-тринитрометил-1,2,4-триазолы. *ЖОрХ*. 2008. Т. 44. Вып. 6. С. 879-882.
57. **van der Marel G., Veeneman G., van Boom J.H.** Synthesis of 5'-phosphorylated DNA fragments. *Tetrahedron Lett.* 1981. V. 22. N 15. P. 1463-1466. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)90351-X.
58. **Ковман Т.П., Трубицин Е.А., Димитренко И.В., Глазкова Е.Ю., Целинский И.В.** Синтез и свойства 1-динитрометил-3-*R*-1,2,4-триазолов. *ЖОрХ*. 2007. Т. 43. Вып. 5. С. 760-766.
59. **Zhang Y., Chu T., Gao X., Liu X., Yang Z., Guo Z., Wang X.** Synthesis and preliminary biological evaluation of the ^{99m}Tc labeled nitrobenzoimidazole and nitrotriazole as tumor hypoxia markers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. 16(7). P. 1831-1833. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.01.001.
60. **Zhou L., Ino A., Dai W.-M., Nishimoto S.** Evidences for adduct formation between intracellular non-protein thiols and nitroazoles possessing an α,β -unsaturated carbonyl side chain and the effects on radiosensitization of hypoxic cells. *Bioorg. Med. Chem.* 1999. 7(11). P. 2591-2598. DOI: 10.1016/S0968-0896(99)00187-x.
61. **Hay M.P., Lee H.H., Wilson W.R., Roberts P.B., Denny W.A.** Hypoxia-Selective Antitumor Agents. 10. Bis(nitroimidazoles) and Related Bis(nitroheterocycles): Development of Derivatives with Higher Rates of Metabolic Activation under Hypoxia and Improved Aqueous Solubility. *J. Med. Chem.* 1995. 38(11). P. 1928-1941. DOI: 10.1021/jm00011a013.
62. **Атгарян О.С., Асратян Г.В., Элиазян Г.А., Дарбинян Э.Г., Мацоян С.Г.** Синтез и полимеризация винильных производных 1,2,4-триазола, 3-нитро-1,2,4-триазола и тетразола. *Арм. хим. журн.* 1986. Т. 39. № 10. С. 630-635.
63. **Суханов Г.Т., Сакович Г.В., Суханова А.Г., Филиппова Ю.В., Олещенко Ю.Ю.** Реакции производных 3-нитро-1,2,4-триазола с алкилирующими агентами. Алкилирование 3-нитро-5-*R*-1,2,4-триазолов производными диэтиленгликоля в присутствии щелочи. *ХГС*. 2011. № 47(1). С. 55-59.
64. **Суханов Г.Т., Лукин А.Ю.** Реакции производных 3-нитро-1,2,4-триазола с алкилирующими агентами. *ХГС*. 2005. № 7. С. 1020-1025.
65. **Ковман Т.П.** Гетерилирование 3-*R*1-5-*R*2-1,2,4-триазолов с производными 3,5-динитро-1,2,4-триазола. *ЖОрХ*. 2001. Т. 37. Вып. 8. С. 1217-1227.
66. **Middleton R.W., Monney H., Parrick J.** N-Methylation of Heterocycles with Dimethylformamide Dimethyl Acetal. *Synthesis*. 1984. N 9. P. 740-743. DOI: 10.1055/s-1984-30953.
67. **Holzer W.** Spectral and structural assignments with various N-substituted 1,2,4-triazoles. Noe difference spectroscopy as a powerful tool. *Tetrahedron*. 1991. N 47(29). P. 5471-5480. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)80980-7.
68. **Певзнер М.С.** Производные 1,2,4-триазола-высокого энергические соединения. *Рос. хим. журн.* 1997. № 41(2). С. 73-83.
69. **Мельников А.А., Варягина Л.Г., Гидаснов Б.В.** Материалы VI всесоюзного совещания по химии нитросоединений. М.: Изд. АН СССР. 1979. С. 73.
70. **Асратян А.Г., Сукоян А.А., Шахатуни А.Г., Данагулян Г.Г., Атгарян О.С.** Нуклеофильное замещение нитрогруппы в 1-замещенных 3-нитро-1Н-1,2,4-триазолах в спиртовом растворе гидроксида калия. *ХГС*. 2019. 56(8). С. 953-955.
55. **Kofman T.P., Kartseva G.Yu., Namestnikova V.I., Paketina E.A.** 5-amino-3-*R*-1,2,4-triazoles in reaction with 3,5-dinitro-1,2,4-triazole derivatives. *Russ. J. Org. Chem.* 1998. V. 34. N 7. P. 1084-1090.
56. **Kofman T.P., Kartseva G.Y., Glazkova E.Y.** 5-substituted 3-nitro-1-trinitromethyl-1,2,4-triazoles. *Russ. J. Org. Chem.* 2008. N 44(6). P. 870-873. DOI: 10.1134/S107042800806016x.
57. **van der Marel G., Veeneman G., van Boom J.H.** Synthesis of 5'-phosphorylated DNA fragments. *Tetrahedron Lett.* 1981. V. 22. N 15. P. 1463-1466. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)90351-X.
58. **Kofman T.P., Trubitsyn A.E., Dmitrienko I.V., Glazkova E.Y., Tselinskii I.V.** Synthesis and properties of 1-dinitromethyl-3-*R*-1,2,4-triazoles. *Russ. J. Org. Chem.* 2007. N 43(5). P. 758-764. DOI: 10.1134/S1070428007050193.
59. **Zhang Y., Chu T., Gao X., Liu X., Yang Z., Guo Z., Wang X.** Synthesis and preliminary biological evaluation of the ^{99m}Tc labeled nitrobenzoimidazole and nitrotriazole as tumor hypoxia markers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. 16(7). P. 1831-1833. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.01.001.
60. **Zhou L., Ino A., Dai W.-M., Nishimoto S.** Evidences for adduct formation between intracellular non-protein thiols and nitroazoles possessing an α,β -unsaturated carbonyl side chain and the effects on radiosensitization of hypoxic cells. *Bioorg. Med. Chem.* 1999. 7(11). P. 2591-2598. DOI: 10.1016/S0968-0896(99)00187-x.
61. **Hay M.P., Lee H.H., Wilson W.R., Roberts P.B., Denny W.A.** Hypoxia-Selective Antitumor Agents. 10. Bis(nitroimidazoles) and Related Bis(nitroheterocycles): Development of Derivatives with Higher Rates of Metabolic Activation under Hypoxia and Improved Aqueous Solubility. *J. Med. Chem.* 1995. 38(11). P. 1928-1941. DOI: 10.1021/jm00011a013.
62. **Attaryan O.S., Hasratyan G.V., Eliazyan G.A., Darbinyan E.G., Matsoyan S.G.** Synthesis and polymerization of vinyl derivatives of 1,2,4-triazole, 3-nitro-1,2,4-triazole and tetrazole. *Khim. Zhurn. Armenii* 1986. V. 39. N 10. P. 630-635 (in Russian).
63. **Sukhanov G.T., Sakovich G.V., Sukhanova A.G., Filippova J.V., Oleschenko J.Y.** Reactions of 3-nitro-1,2,4-triazole derivatives with alkylating agents. Alkylation of 3-nitro-5-*R*-1,2,4-triazoles with derivatives of diethylene glycol in the presence of alkali. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2011. N 47(1). P. 55-59 (in Russian). DOI: 10.1007/s10593-011-0719-y.
64. **Sukhanov G.T., Lukin A.Y.** Reaction Of 3-Nitro-1,2,4-triazole derivatives with Alkylating Agents. 1. Alkylation in the Presence of Alkali. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2005. N 41(7). P. 861-865 (in Russian). DOI: 10.1007/s10593-005-0239-8.
65. **Kofman T.P.** Heterylation of 3-*R*1 -5-*R*2 -1,2,4-Triazoles with Derivatives of 3,5-Dinitro-1,2,4-Triazole. *Russ. J. Org. Chem.* 2001. N 37(8). P. 1158-1168. DOI: 10.1023/a:1013100716588.
66. **Middleton R.W., Monney H., Parrick J.** N-Methylation of Heterocycles with Dimethylformamide Dimethyl Acetal. *Synthesis*. 1984. N 9. P. 740-743. DOI: 10.1055/s-1984-30953.
67. **Holzer W.** Spectral and structural assignments with various N-substituted 1,2,4-triazoles. Noe difference spectroscopy as a powerful tool. *Tetrahedron*. 1991. N 47(29). P. 5471-5480. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)80980-7.
68. **Pevzner M.S.** Production of 1,2,4-triazole-high energy compounds. *Ros. khim. zhurn.* 1997. N 41 (2). P. 73-83 (in Russian).
69. **Melnikov A.A., Varyagina L.G., Gidasnov B.V.** Proceedings of the VI All-Union Meeting on the Chemistry of Nitro Compounds. М.: Izd-vo AN SSSR. 1979. P. 73 (in Russian).

71. **Tiecco M.** Radical ipso attack and ipso substitution in aromatic compounds. *Acc. Chem. Res.* 1980. 13(2). P. 51–57. DOI: 10.1021/ar50146a004.
72. **Adam W., Mąkosza M., Staliński K., Zhao C.-G.** DMD Oxidation of in-Situ-Generated σ H Adducts Derived from Nitroarenes and the Carbanion of 2-Phenylpropionitrile to Phenols. The First Direct Substitution of a Nitro by a Hydroxy Group. *J. Org. Chem.* 1998. N 63(13). P. 4390–4391. DOI: 10.1021/jo980173v.
73. **Петров А.Ю., Русинов В.Л., Чупахин О.Н.** Синтез 6-галоген-4,7-дигидро-7-оксо-1,2,4-триазоло[5,1-c][1,2,4]-триазинов замещением нитрогруппы. *ХГС.* 1982. № 9. С. 992–992.
74. **Ковман Т.П., Певзнер М.С., Жукова Л.Н., Кравченко Т.А., Фролова Т.М.** Метилирование 3-нитро-1,2,4-триазол-5-она. *ЖОрХ.* 1980. Т. 16. С. 420. DOI: 10.1002/chin.198024180.
75. **Nara H., Kaieda A., Sato K., Naito T., Mototani H., Oki H., Kori M.** Discovery of Novel, Highly Potent, and Selective Matrix Metalloproteinase (MMP)-13 Inhibitors with a 1,2,4-Triazol-3-yl Moiety as a Zinc Binding Group Using a Structure-Based Design Approach. *J. Med. Chem.* 2017. N 60(2). P. 608–626. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01007.
76. **Brandsma L., Verkruijse H.D.** 8. Synthesis of acetylenes, -allenes and cumulene. *Studies in organic Chemistry.* 1981. P. 228.
77. **Biçak N., Senkal B. F.** Synthesis and polymerization of N,N-diallyl morpholinium bromide. *Eur. Polymer J.* 2000. N 36(4). P. 703–710. DOI: 10.1016/s0014-3057(99)00115-9.
78. **Biçak N., Soydan A.B., Gakaloglu S.** Synthesis of N-allyl morpholine and its copolymers with sulfur dioxide and styrene. *Designed Monom. Polym.* 1998. N 3. P. 305–313. DOI: 10.1163/156855598X00035.
79. **Бадалян К.С., Сукоян А.А., Багдасарян Г.А., Асратян А.Г., Бичахчян Л.А., Данагулян Г.Г., Атарян О.С.** Алкилирование вторичных аминов (морфолина, пиперидина, пиrolидина) в водно-щелочной среде в условиях МФК и в системе NMO/H₂O. *Хим. ж. Армении.* 2020. Т. 73. № 2-3. С. 223–233.
70. **Hasratyan A., Sukoyan A., Shakhatuni A., Danagulyan G., Attaryan H.** Nucleophilic substitution of the nitro group in 1-substituted 3-nitro-1H-1,2,4-triazoles in ethanolic potassium hydroxide. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2020. 56(8). P. 1100–1102 (in Russian). DOI: 10.1007/s10593-020-02780-8.
71. **Tiecco M.** Radical ipso attack and ipso substitution in aromatic compounds. *Acc. Chem. Res.* 1980. 13(2). P. 51–57. DOI: 10.1021/ar50146a004.
72. **Adam W., Mąkosza M., Staliński K., Zhao C.-G.** DMD Oxidation of in-Situ-Generated σ H Adducts Derived from Nitroarenes and the Carbanion of 2-Phenylpropionitrile to Phenols. The First Direct Substitution of a Nitro by a Hydroxy Group. *J. Org. Chem.* 1998. N 63(13). P. 4390–4391. DOI: 10.1021/jo980173v.
73. **Petrov A.Y., Rusinov V.L., Chupakhin O.N.** Synthesis of 6-halo-4,7-dihydro-7-oxo-1,2,4-triazolo[5,1-c][1,2,4]triazines by replacement of the nitro group. *Chem. Heterocycl. Comp.* 1982. N 18(9). P. 992–992 (in Russian). DOI: 10.1007/bf00513451.
74. **Kofman T.P., Pevzner M.S., Zhukova L.N., Kravchenko T.A., Frolova T.M.** Methylation of 3-nitro-1,2,4-triazol-5-one. *Russ. J. Org. Chem.* 1980. V. 16. P. 420 (in Russian). DOI: 10.1002/chin.198024180.
75. **Nara H., Kaieda A., Sato K., Naito T., Mototani H., Oki H., Kori M.** Discovery of Novel, Highly Potent, and Selective Matrix Metalloproteinase (MMP)-13 Inhibitors with a 1,2,4-Triazol-3-yl Moiety as a Zinc Binding Group Using a Structure-Based Design Approach. *J. Med. Chem.* 2017. N 60(2). P. 608–626. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01007.
76. **Brandsma L., Verkruijse H.D.** 8. Synthesis of acetylenes, -allenes and cumulene. *Studies in organic Chemistry.* 1981. P. 228.
77. **Biçak N., Senkal B. F.** Synthesis and polymerization of N,N-diallyl morpholinium bromide. *Eur. Polymer J.* 2000. N 36(4). P. 703–710. DOI: 10.1016/s0014-3057(99)00115-9.
78. **Biçak N., Soydan A.B., Gakaloglu S.** Synthesis of N-allyl morpholine and its copolymers with sulfur dioxide and styrene. *Designed Monom. Polym.* 1998. N 3. P. 305–313. DOI: 10.1163/156855598X00035.
79. **Badalyan K.S., Sukoyan A.A., Bagdasaryan G.A., Asratyan A.G., Bichakhchyan L.A., Danagulyan G.G., Attaryan O.S.** Alkylation of secondary amines (morpholine, piperidine, pyrrolidine) in an aqueous alkaline medium under MPA conditions and in the NMO/H₂O system. *Khim. Zhurn. Armenii* 2020. V. 73. N 2-3. P. 223–233 (in Russian).

Поступила в редакцию 22.07.2021

Принята к опубликованию 25.11.2021

Received 22.07.2021

Accepted 25.11.2021