

NH-1,2,3-триазолы: синтез и реакции с электрофильными реагентами

Василий А. Бакулев^{1*}, Татьяна В. Березкина¹

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: v.a.bakulev@urfu.ru

Поступило 6.11.2015

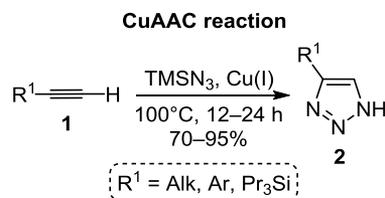
Принято 24.11.2015

Введение

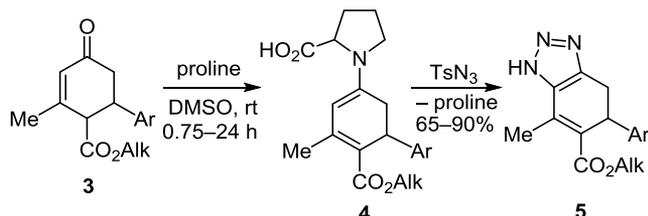
С начала XXI столетия наблюдается ренессанс химии 1,2,3-триазола. Применение металло- и органо-катализа к классическим реакциям Хьюсена^{1–5} и Димрота^{6,7} сделало доступными самые разнообразные производные 1,2,3-триазола для широких химических и биологических исследований. В свою очередь, это привело к их использованию в биологической и медицинской химии, технике и медицине.^{8,9} Настоящее сообщение сфокусировано на использовании тандема реакции образования NH-1,2,3-триазолов и их взаимодействия с электрофильными реагентами в синтезе 1,4,5-замещенных 1,2,3-триазолов.

Синтез NH-1,2,3-триазолов

Основные методы синтеза NH-1,2,3-триазолов включают катализируемое медью азид–алкиновое циклоприсоединение (CuAAC),^{1–5} каскад Банерта,¹⁰ реакции нитроолефинов с азидом натрия¹¹ и взаимодействие енаминов с высокоэлектрофильными азидами.^{8,12,13} Так, например, Ямамото ввел в синтетическую практику эффективный и препаративно удобный метод синтеза NH-1,2,3-триазолов **2** реакцией триметилсилилазида с терминальными алкинами **1** в присутствии солей одновалентной меди.⁵ С другой стороны, Рамахари с коллегами разработали органокалитический вариант реакции эфиров Хагемана **3** через активированную форму **4** с тозилазидом, представляющий собой эффективный метод синтеза конденсированных триазолов **5**.^{6,7,14}

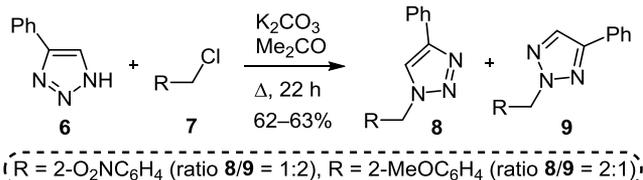


Cycloaddition of azides to enamines



Алкилирование

Использование NH-1,2,3-триазолов в синтезе *N*-замещенных триазолов обусловлено их химическими свойствами. Они обладают относительно высокой кислотностью (pKa 8–10)¹² и в присутствии органических и неорганических оснований образуют триазолаты, которые легко реагируют с разными электрофилами, такими как алкил- и арилгалогениды, спирты, алкены и алкины, образуя *N*¹- и *N*²-замещенные 1,2,3-триазолы. Соотношение продуктов реакции в общем случае зависит от природы обоих реагентов и условий проведения реакции. Так, взаимодействие триазолов **6** с производными бензилхлорида **7**, в зависимости от природы заместителя R, приводит к разному соотношению продуктов реакции **8** и **9**.¹²



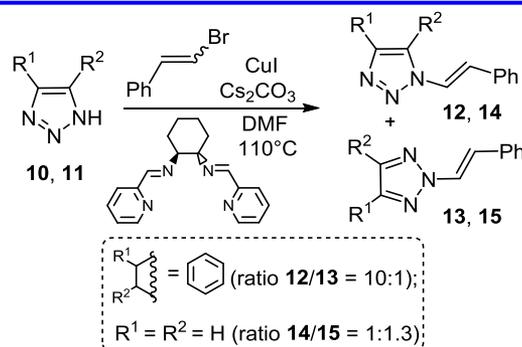
Василий А. Бакулев окончил Уральский государственный университет в 1972 г., защитил кандидатскую (1972 г., УрГУ) и докторскую (1990 г., МГУ) диссертации. В настоящее время профессор, заведующий кафедрой технологий органического синтеза УрФУ. Круг научных интересов: химия гетероциклических соединений и перициклические реакции гетероатомных соединений. Автор 176 статей, 2 монографий и 9 обзорных статей.



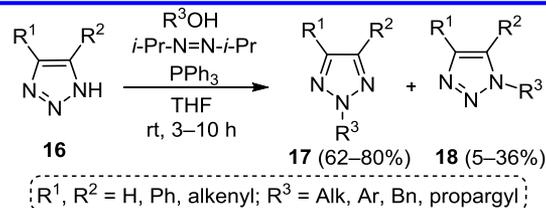
Татьяна В. Березкина окончила Харьковский национальный университет (Украина) в 1999 г., в 2004 г. защитила кандидатскую диссертацию. В настоящее время является с. н. с. кафедры технологий органического синтеза УрФУ. Область научных интересов: химия гетероциклов, синтез наноструктурированных сопряженных полимеров.

Винилирование

N-Винилирование бензотриазола (**10**) 2-бромстиролом катализируется солями одновалентной меди и протекает преимущественно по атому N-1 триазольного цикла, на котором, согласно расчетам, локализован наибольший электронный заряд, с образованием продуктов *N*¹- **12** и *N*²-замещения **13** в соотношении 10:1. Винилирование незамещенного триазола **11** в этих же условиях приводит к образованию аналогичных соединений **14** и **15** в соотношении 1:1.3, что согласуется с данными расчетов, согласно которым на обоих атомах азота локализована близкая по значению электронная плотность.¹⁵

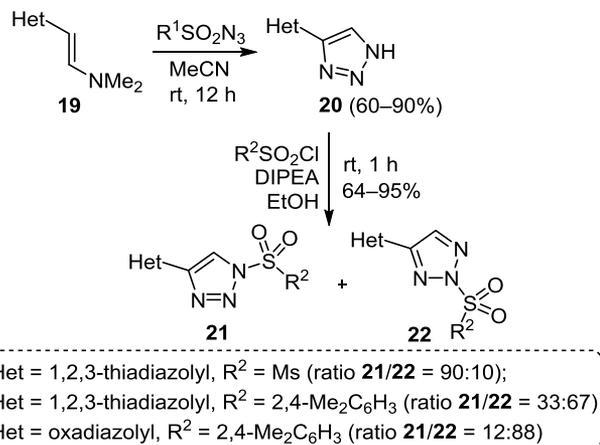
**Реакция Мицунобу**

В отличие от реакций алкилирования и винилирования, взаимодействие разнообразных триазолов **16** со спиртами в условиях реакции Мицунобу приводит к преимущественному образованию продукта присоединения по атому N-2 цикла **17**,^{12,16} что обуславливает применение этой реакции для синтеза 2-замещенных триазолов.

**Сульфонилирование**

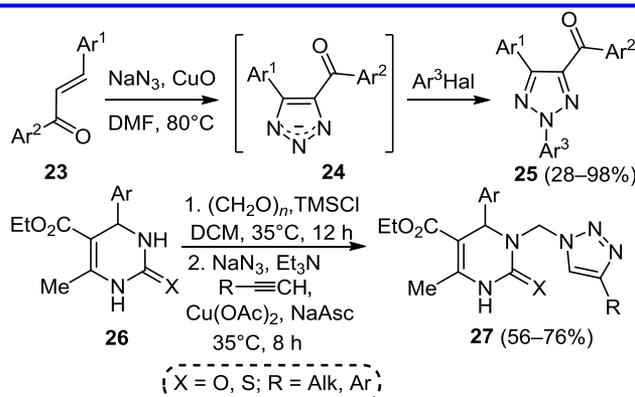
Поскольку *N*¹- и *N*²-замещенные триазолы являются продуктами кинетического и термодинамического контроля,¹² варьируя объем и электронные свойства заместителей и реагентов, а также условия проведения реакции, появляется возможность направить реакцию в сторону преимущественного образования одного из изомеров. Этот факт может быть использован для дизайна других производных триазола с помощью этой реакции. Так, 4-азолил-1*H*-триазолы **20**, полученные нами реакцией β-азолилениаминов **19** с сульфониламидами,¹³ были использованы в синтезе *N*¹- и *N*²-сульфонил-4-азолил-1,2,3-триазолов **21** и **22** реакцией с сульфонилхлоридами.¹⁷ Триазолы, содержащие тиадiazольные, изоксазольные и бензольные циклы, реагируют с мезил- и тозилхлоридами с образованием преимущественно 1-замещенных триазолов **21**. Тогда как взаимодействие с более стерически затрудненным 1-(2,4-диметилфенил)-сульфонилхлоридом приводит к образованию преимущественно 2-замещенных триазолов **22**. На основе катализируемых родием трансформаций триазолов типа **21** Геворгияном, Фокиным, Мураками и их последовате-

лями разработана новая методология синтеза органических соединений, включая получение разных гетероциклов.^{18–20} Поскольку Фокиным с сотр. показано,²¹ что 1- и 2-сульфонил-1,2,3-триазолы существуют в равновесии, реакция сульфонилирования триазолов имеет значение для методологии Геворгияна–Фокина–Мураками.

**Однореакторный метод**

За последние 5 лет появились исследования, направленные на разработку однореакторных методов синтеза триазолов на основе совмещения реакции построения 1*H*-триазольного цикла и последующего взаимодействия с электрофилами. Так, Жанг с соавторами продемонстрировали возможность получения 2-арил-1,2,3-триазолов **25** с высокими выходами из халконов **23**, азиды натрия и арилгалогенидов в присутствии CuO.²²

Недавно тандем реакции присоединения и CuAAC по Манниху был применен для синтеза 1-пиримидил-метилтриазолов **27**.²³



Авторы благодарят Российский научный фонд (грант 15-13-10031) за финансовую поддержку.

Список литературы

1. Meldal, M.; Tomøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952.
2. Finn, M. G.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1221.
3. Lu, L.-H.; Wu, J.-H.; Yang, C.-H. *J. Chin. Chem. Soc.* **2008**, 55, 414.
4. Cohrt, A. E.; Le Quement, S. T.; Nielsen, T. E. *Synlett* **2014**, 25, 1891.
5. Jin, T.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3789.
6. Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9143.
7. John, J.; Thomas, J.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 10797.
8. Dehaen, W.; Bakulev, V. A. *Chemistry of 1,2,3-triazoles*, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 2014.
9. Weide, T.; Saldanha, S. A.; Minond, D.; Spicer, T. P.; Fotsing, J. R.; Spaargaren, M.; Frere, J.-M.; Bebrone, C.; Sharpless, K. B.; Hodder, P. S.; Fokin, V. V. *Med. Chem. Lett.* **2010**, 1, 150.
10. Koszytkowska-Stawinska, M.; Sas, W. *Tetrahedron* **2013**, 69, 2619.
11. Quan, X.-J.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5728.
12. Belskaya, N.; Subbotina, J.; Lesogorova, S. *Top Heterocycl. Chem.* **2015**, 40, 51.
13. Efimov, I.; Bakulev, V.; Beliaev, N.; Beryozkina, T.; Knippschild, U.; Leban, J.; Fan, Z.-J.; Eltsov, O.; Slepukhin, P.; Ezhikova, M.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 17, 3684.
14. Shafran, E. A.; Bakulev, V. A.; Rozin, Yu. A.; Shafran, Yu. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 1040. [*Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2008**, 1295.]
15. Taillefer, M.; Ouali, A.; Renard, B.; Spinder, J.-F. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5301.
16. Yan, W.; Liao, T.; Tuguldur, O.; Zhong, C.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2720.
17. Beryozkina, T. V.; Efimov, I. V.; Fabian, W. M. F.; Beliaev, N. A.; Slepukhin, P. A.; Isenov, M. L.; Dehaen, W.; Lubec, G.; Eltsov, O. S.; Fan, Z.; Thomas, J.; Bakulev, V. A. *Tetrahedron* **2015**, 71, 6189.
18. Chattopadhyay, B.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 862.
19. Davies, H. M. L.; Alford, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 34, 5151.
20. Bakulev, V.; Dehaen, W.; Beryozkina T. *Top Heterocycl. Chem.* **2015**, 40, 1.
21. Grimster, N.; Zhang, L.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2510.
22. Zhang, Y.; Li, X.; Li, J.; Chen, J.; Meng X.; Zhao M.; Chen, B. *Org. Lett.* **2012**, 14, 26.
23. Quan, Z.-J.; Xu, Q.; Zhang, Z.; Da, Y.-X.; Wang, X.-C. *Tetrahedron* **2013**, 69, 881.