

УДК 547.791

## СЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛОВ

© 2020 г. Т. В. Голобокова\*, А. Г. Пройдаков, В. Н. Кижняев

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Карла Маркса 1  
\*e-mail: t.golobokova@rambler.ru

Поступила в редакцию 21 октября 2019 г.  
После доработки 15 января 2020 г.  
Принята к публикации 17 января 2020 г.

В ходе работы рассмотрены различные условия реакции енолят-азидного циклоприсоединения с селективным образованием 1-арил(гетарил)-4.5-дизамещенных 1,2,3-триазолов; определены оптимальные условия проведения реакции бромирования 1-(5-метил-1-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)этанона с выходом на целевой  $\alpha$ -монобромзамещенный кетон.

**Ключевые слова:** 1,2,3-триазол, енолят-азидное циклоприсоединение, органический азид,  $\alpha$ -бромкетон, региоспецифичность, диоксандибромид, *N*-бромсукцинимид.

**DOI:** 10.31857/S0514749220030143

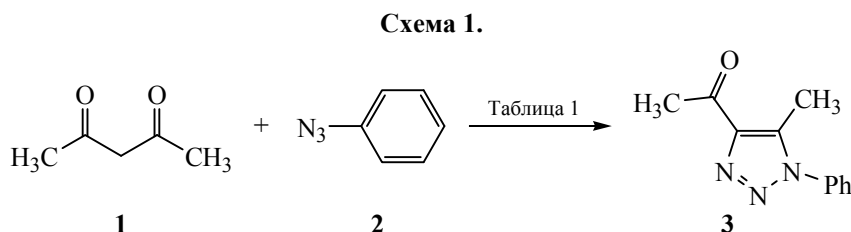
В настоящее время *виц*-триазолы можно отнести к числу самых перспективных и значимых гетероциклических соединений. Функционально замещенные 1,2,3-триазолы являются признанными эффективными фармакофорами, в частности, в литературе представлены работы представляющие биологическую активность производных 1,2,3-триазола против рака [1–3], малярии [4, 5], туберкулеза [6, 7], трипаносомоза [8], лейшманиоза [9], ВИЧ [10, 11], гриппа [12], эпилепсии [13, 14], ожирения [15] и т.д. Одним из самых популярных направлений медицинской химии 1,2,3-триазола остается разработка на его основе новых, эффективных антифунгальных препаратов [16–18].

С другой стороны, не менее интересной и значимой областью применения производных 1,2,3-триазолов (в частности, 1,2,3-бензотриазола) является разработка действенных антикоррозионных добавок цветных металлов [19].

За последние годы найдено довольно много подходов к синтезу различных замещенных триазолов. Наиболее распространенным способом получения *виц*-триазолов является реакция Хьюсгена – 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к ацетиленовым соединениям [20, 21]. Однако данный метод имеет ряд серьезных ограничений – высокая температура, образование в

ходе реакции смеси региоизомеров и т.д. В последние два десятилетия для синтеза триазолов широкое распространение получила *клик*-реакция – азид – алкиновое катализируемое медью циклоприсоединение. Опубликованы доскональные обзоры о механизме *клик*-реакции [22–25], а также наблюдается увеличение количества публикаций по ее использованию в органическом синтезе. Однако данный метод не эффективен для получения 1.4.5-тризамещенных 1,2,3-триазолов. Наиболее оптимальным вариантом подхода к подобным структурам является еще одна вариация реакции Хьюсгена – [3+2] – циклоприсоединение органических азидов к СН-активированным субстратам. Но из литературы следует, что до настоящего времени этот метод так и не был в полной мере оценен химиками-синтетиками, которые в большинстве своем продолжают акцентировать внимание именно на *клик*-реакцию. В то время как достоинства и перспективы развития именно енолят-азидного диполярного циклоприсоединения очевидны – региоспецифичность, простота и доступность в экспериментальном и инструментальном оформлении, все это предопределяет важность и необходимость развития данного метода получения функционально-замещенных *виц*-триазолов.

Как показал анализ литературных данных, важное значение в проведении реакции играет



**Таблица 1.** Условия реакций фенилазида с ацетилацетоном.

№ п/п	Условия реакции	$T$ , °C	Выход продукта, %
1	Диоксан, $\text{NEt}_3$ , 3 ч	25	0
2	Диоксан, $\text{NEt}_3$ , 1 ч	85–90	0, осмоление
3	ТГФ, $\text{NEt}_3$ , 3 ч	25	0
4	ТГФ, $\text{NEt}_3$ , 1 ч	55–60	0, осмоление
5	Метанол, Na, 3 ч	0–5	≈10
6	Метанол, Na, 1 ч	60	0, осмоление
7	Ацетонитрил, KOH, 5 ч	25	0, осмоление
8	DMCO, $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 3 ч	25	85

природа растворителя и основного катализатора, температура, микроволновое и ультразвуковое облучение [1–8]. С целью выбора оптимальных условий проведения синтеза и отработки методики, были осуществлены модельные реакции на примере взаимодействия фенилазида **2** с СН-активированным субстратом – ацетилацетоном **1** (схема 1, табл. 1).

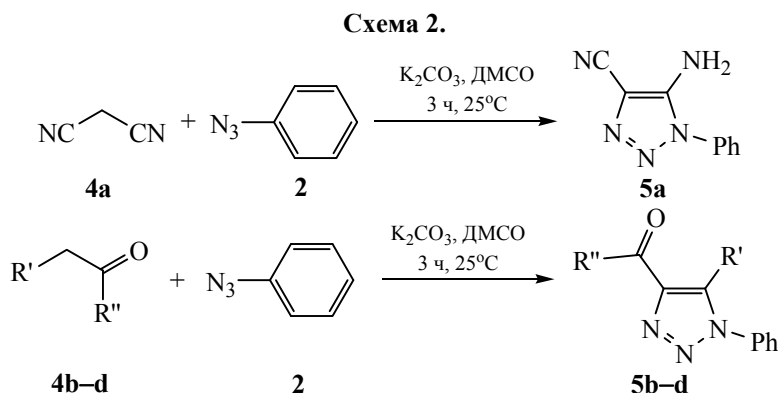
Проведение реакций в среде диоксана и тетрагидрофурана с добавлением диэтиламина не позволило получить целевой замещенный 1,2,3-триазол даже при увеличении температуры (опыт № 2, 4; табл. 1). Проведение реакции в среде метанола в присутствии метилата натрия оказалось более успешным, выход целевого продукта **3** составил ~ 10%. Наилучшие результаты были получены при проведении реакции в среде ДМСО в присутствии эквимольных количеств  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , при 25°C за 3 ч; в этом случае целевой аддукт **3** был выделен с выходом 85% (опыт № 8, табл. 1).

Определив оптимальные условия реакции (ДМСО/ $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 25°C, 3 ч), в реакцию с фенилазидом **2** были введены другие метиленовые субстраты, активированные различными акцепторными заместителями **4a–d**. Дополнительно, все реакции были продублированы в условиях метанол/Na, 3 ч, 0–5°C (схема 2, табл. 2).

Как следует из табл. 2, проведение реакции в условиях ДМСО/ $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 25°C, 3 ч более эффективно и применимо для метиленовых компонент, способных переходить в енольную форму **4b–d** в основной среде. Выходы целевых продуктов для данных субстратов составили более 55%. В случае вовлечения в реакцию динитрила малоновой кислоты **4a**, неспособного к енолизации, выход продукта реакции **5a** значительно ниже и составил 35%. Вероятно, что введение в реакцию с азидами подобных метиленовых субстратов требует дополнительную оптимизацию условий взаимодействия.

В случае взаимодействия фенилазида **1** с этиловым эфиром циануксусной кислоты **4d** реакция сопровождается гидролизом сложноэфирной группы продукта конденсации – этил-5-амино-1-фенил-1,2,3-триазол-4-ил-карбоксилата и в результате была выделена и идентифицирована соответствующая дизамещенная 1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота **5d**. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  продукта **5d** отсутствуют сигналы  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}_3$  групп этоксильного фрагмента. В ИК спектре фиксируется сильная полоса поглощения  $\text{COO}^-$  в области  $1612\text{ cm}^{-1}$ . Вероятно продукт **5d** в кристаллическом состоянии находится в форме внутренней соли.

Характерной особенностью 5-амино-1-арил-1,2,3-триазолов является их термическая изомеризация



**Таблица 2.** Условия реакций фенилазида с СН-активированными субстратами (4a–d).

№ п/п	Субстрат 4	Условия реакции	Выход, %	Продукт 5
1	<b>4a</b>	Метанол, Na, 3 ч, 0–5°C	32	<b>5a</b>
2		ДМСО, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 3 ч, 25°C	35	
3	<b>4b</b> R' = CN, R'' = NH <sub>2</sub>	Метанол, Na, 3 ч, 0–5°C	14	<b>5b</b>
4		ДМСО, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 3 ч, 25°C	56	
5	<b>4c</b>	Метанол, Na, 3 ч, 0–5°C	след. кол-ва	<b>5c</b>
6	<b>4d</b> R' = C(O)CH <sub>3</sub> , R'' = OEt	ДМСО, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 3 ч, 25°C	72	R' = CH <sub>3</sub> , R'' = OEt <b>5d</b>
7		Метанол, Na, 3 ч, 0–5°C	22	
8	R' = CN, R'' = OEt	ДМСО, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 3 ч, 25°C	84	R' = NH <sub>2</sub> , R'' = OH

до 5-анилинотриазолов [34] – перегруппировка Димрота. Однако в ходе проведения синтезов соединений **5a, b** соответствующих продуктов изомеризации зафиксировано не было.

Образец **5b** был дополнительно подвергнут нагреву в среде азота со скоростью 5°C/мин (см. рисунок).

Обнаружено, что данный замещенный вици-триазол **5b** в условиях эксперимента при достижении 169°C плавится, при 290°C претерпевает разложение, с потерей массы 47%. Дополни-

тельные пики, характеризующие возможную миграцию фенильного заместителя между эндо- и экзоциклическими атомами азота, не зафиксированы.

В установленных условиях (ДМСО/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 25°C, 3 ч) были получены этил-5-метил-1-(1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (**8a**), 1-{5-метил-1-[(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-1,2,3-триазол-4-ил}-1-этанон (**8b**) и 5-амино-1-[(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-4-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (**8c**) с выходами 61, 74 и 49% соответственно (схема 3).

Состав и строение синтезированных соединений доказаны методами ЯМР и ИК-спектроскопии и подтверждены данными элементного анализа. Контроль за ходом реакций осуществлялся по результатам ИК-спектроскопии по исчезновению полосы N<sub>3</sub> в области 2100 см<sup>-1</sup>.

В ходе реакции происходит селективное образование 1,4-региоизомера. Данный вывод следует из анализа спектров ЯМР <sup>13</sup>C и <sup>1</sup>H. Для соединения **3** зафиксировано, что химический сдвиг H<sub>3</sub>C-группы за счет стерического взаимодействия фенильного цикла с протонами метильной группы способствует значительному увеличению константы экранирования последней и, как следствие, смещению ее сигнала в область более сильного поля 10.09 м.д.

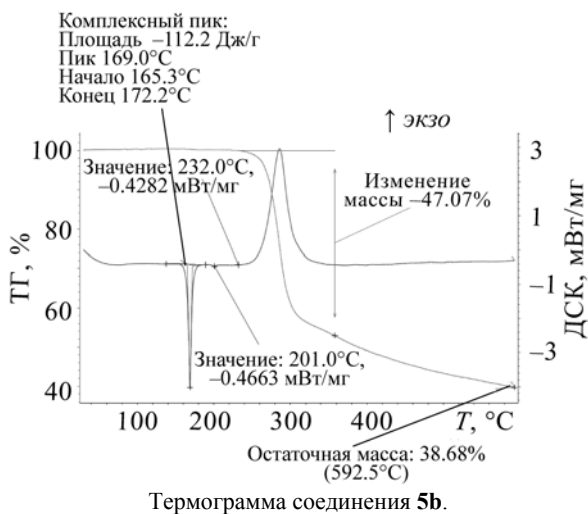
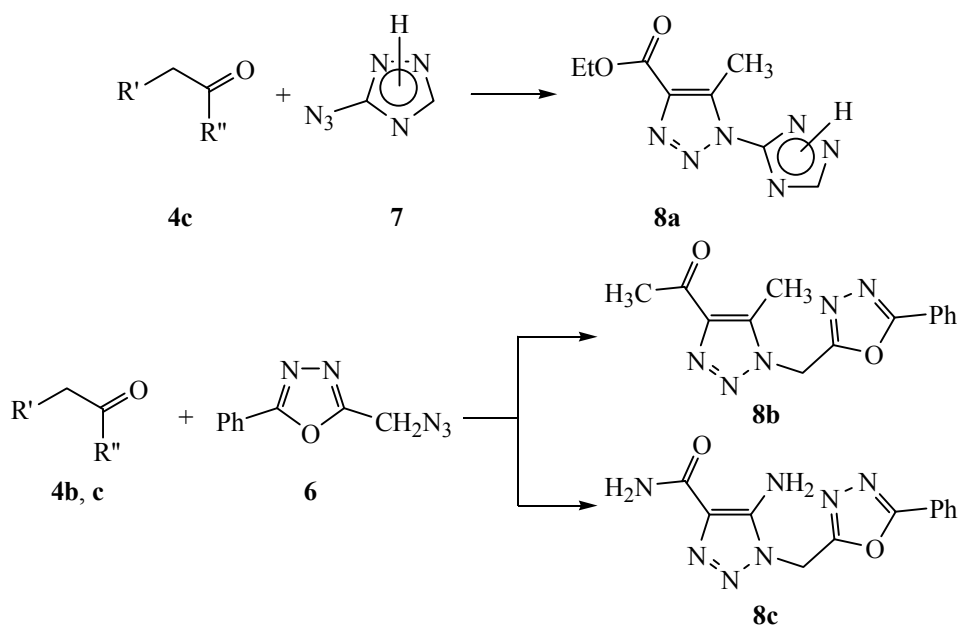


Схема 3.



Подобная наблюдается для соединений **8b**, **5c**, которые характеризуются наличием сигнала  $H_3C$ -группы при триазольном кольце в интервале 8.6 и 10.22 м.д. соответственно.

На основании анализа спектров ЯМР  $^1H$  соединений **5a**, **5b** и **5d** также установлено исключительное образование 1,4-региоизомера. Вывод сделан исходя из значений химических сдвигов протонов  $NH_2$ -группы при триазольном кольце, которые за счет стерического влияния фенильного заместителя смещены в более слабое поле – 7.29, 7.32 и 6.72 м.д. соответственно. В то время как, известно [35, 33], что сигналы протонов при атоме азота, НЭП которого участвует в сопряжении с различными  $\pi$ -системами, не превышает 5 м.д. Кроме того, следует отметить, что в спектрах ЯМР  $^{13}C$  стерический эффект также оказывает влияние и на значение химических сдвигов  $S^{opto}$  фенильных заместителей, а именно в соединениях **3a–d**, **5a–d** фиксируется смещение  $\delta(S^{opto})$  в более сильное поле 124–128 м.д. Дополнительным доказательством протекания реакции циклоприсоединения является появление в ИК спектрах полученных тризамещенных *виц*-триазолов **3**, **5a–d** и **8a–c** полос поглощения –  $N=N$ - гетероцикла в области 1517–1586  $cm^{-1}$ .

С целью выхода на новые арил- и гетарил-замещенные конденсированные азотсодержащие би- и полициклические системы были подобраны условия для осуществления реакции бромирования кетона **3** с последующим селективным образова-

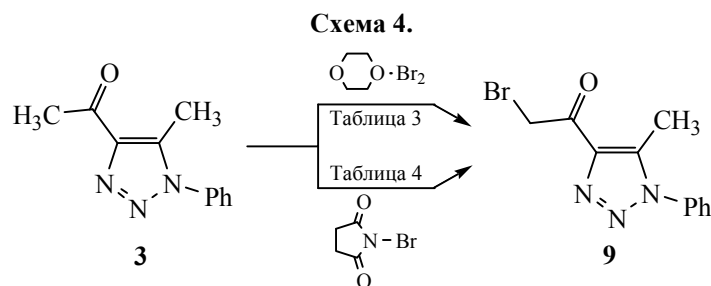
нием  $\alpha$ -бромзамещенного гетероциклического кетона. Основываясь на литературных данных [36], в качестве бромирующих агентов были использованы диоксан-дибромид и *N*-бромсукцинимид.

На первом этапе был проведен эксперимент по бромированию 1-(5-метил-1-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)этанона (**3**) диоксандибромидом (схема 4, табл. 3).

Зафиксировано, что максимальный выход целевого бромкетона **9** достигается при комнатной температуре, повышение температуры приводит к осмолению реакционной массы и, как следствие, значительно снижает выход. Проведение реакции бромирования при охлаждении (опыт № 3, табл. 1) не позволило получить целевой продукт, даже при значительном увеличении времени реакции (выделен исходный кетон).

На следующем этапе были опробованы различные вариации реакции бромирования 1-(5-метил-1-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)этанона (**3**) *N*-бромсукцинимидом (схема 4, табл. 4).

Установлено, что проведение реакции бромирования *N*-бромсукцинимидом в ацетонитриле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (опыт № 1, табл. 4) и в среде ацетонитрила с добавлением  $Mg(ClO_4)_2$  не позволило получить целевой монобромзамещенный кетон **9**. Проведение реакций в условиях сплавления исходного кетона **3** с *N*-бромсукцинимидом с добавлением *n*-толуолсульфокислоты (опыт № 3, табл. 4) и в водно-спиртовой



**Таблица 3.** Условия бромирования кетона **3** с диоксандибромидом.

№ п/п	Условия реакции	$T$ , °C	Выход продукта, %
1	Эфир, диоксан-дибромид	25	67
2	Эфир, диоксан-дибромид	35	30
3	Эфир, диоксан-дибромид	5	0

среде в присутствии каталитических количеств лимонной кислоты (опыт № 4, табл. 4) оказались более успешными, выход продукта **9** составил 16 и 10% соответственно. Наилучшие результаты были получены при проведении реакции в среде  $\text{CCl}_4$  с добавлением динитрила азобисизомасляной кислоты (ДАК) в качестве инициатора радикальной реакции, выход целевого продукта **9** составил 58%.

Состав и строение синтезированных бромкетона **9** доказаны методами ЯМР и ИК спектроскопии и подтверждены данными элементного анализа. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  присутствуют общие характерные сигналы в области 28.6–29.07 м.д. [ $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{Br}$ ], 196.06–196.5 м.д. [ $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{Br}$ ], в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы сигналы протонов с  $\delta$  4.79 м.д. и 2.60 м.д. для  $\text{CH}_2-\text{Br}$  и  $\text{CH}_3$  групп соответственно. В ИК спектре наблюдаются характеристические полосы валентных колебаний карбонильной группы в области  $1754\text{ см}^{-1}$ .

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Infracum FT-801 в тонком слое вазелинового масла. Спектры

ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сняты на приборе Varian VXR-500s (500 МГц для ядер  $^1\text{H}$  и 126 МГц для ядер  $^{13}\text{C}$ ) в  $\text{DMCO}-d_6$ . Элементный анализ проведен на CHN анализаторе FLASH EA 1112 Series. Контроль за протеканием реакций осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol. Элюент смесь этилацетат–гексан в объемном соотношении 2:3. Термический анализ проводили на термогравиметрическом анализаторе «Perkin Elmer SiIDiamond TG/DTA» в динамическом режиме при скорости нагревания 5 град/мин.

3-Азидо-1.2.4-триазол (**6**) получен по известной методике [37]. Свойства соединения соответствуют литературным данным.

**1-(5-Метил-1-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)этанон (3).** Методика 5, табл. 1. К 25 мл раствора метилата натрия, полученного из 1.15 г (0.05 моль) металлического натрия, добавляли 5.95 г (0.05 моль) фенилазида **2**, затем при  $0^\circ\text{C}$  постоянно перемешивая по каплям добавляли 5 г (0.05 моль) ацетил-ацетона **1** в 5 мл метанола. Реакционную массу перемешивали еще 3 часа при этой температуре. Затем выливали в ледяную воду. Выпавший осадок

**Таблица 4.** Условия реакции бромирования кетона **3** *N*-бромсукцинимидом.

№ п/п	Условия реакции	$T$ , °C	Выход продукта, %
1	$\text{CH}_3\text{CN}$ , <i>n</i> -толуолсульфокислота, 2 ч	85–90	0, осмоление
2	$\text{EtOAc}$ , $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ , 1–2 ч	25	0, исходный субстрат
3	Без растворителя, <i>n</i> -толуолсульфокислота, сплавление	–	16
4	$\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ (3:1), лимонная кислота, 24 ч	80	10
5	$\text{CCl}_4$ , ДАК	75	58

отфильтровывали, перекристаллизовывали. Выход 1 г (10%), порошок белого цвета, т.пл. 98°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1746 (C=O), 1590 (Ph), 1517 (N=N, триазола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.57 с [3H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})$ ] 2.63 с (3H, триазол- $\text{CH}_3$ ), 7.60–7.70 перекрыв.сл.м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 10.09 (триазол- $\text{CH}_3$ ), 27.66 [(O)C- $\text{CH}_3$ ], 126.5 ( $\text{C}^{\text{орто}}\text{Ph}$ ), 130.5 ( $\text{C}^{\text{пара}}\text{Ph}$ ), 130.8 ( $\text{C}^{\text{мета}}\text{Ph}$ ), 136.5 ( $\text{C}^{\text{унко}}\text{Ph}$ ), 138.3 ( $\text{C}^4$  триазола), 144.1 ( $\text{C}^5$  триазола). Найдено, %: С 64.23; Н 4.77; N 21.41.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 65.66; Н 5.51; N 20.88.

Методика 8, табл. 1. К раствору 1 г (0.01 моль) ацетилацетона **1** и 1.38 г (0.01 моль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 10 мл ДМСО добавляли 1.19 г (0.01 моль) фенилазида **2**. Реакционную массу перемешивали еще 3 ч при 25°C. Затем выливали в ледяную воду. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали. Выход 1.7 г (85%), порошок белого цвета, т.пл. 98°C (этанол).

**5-Амино-1-фенил-1,2,3-триазол-4-карбонитрил (5a)**. Опыт 1, табл. 2. Из 1 г (0.008 моль) фенилазида **2** и 0.55 г (0.008 моль) малонитрила **4a**. Выход 0.49 г (32%), порошок свето-коричневого цвета, т.пл. 125–130°C (этанол–ДМФА). ИК спектр  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2224 (CN), 1589 (Ph), 1523 (N=N, триазола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.29 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.62–7.75 перекрыв.сл.м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 101.70 ( $\text{C}^4$  триазола), 115.05 (CN), 125.23 ( $\text{C}^{\text{орто}}\text{Ph}$ ), 130.01 ( $\text{C}^{\text{пара}}\text{Ph}$ ), 130.19 ( $\text{C}^{\text{мета}}\text{Ph}$ ), 134.36 ( $\text{C}^{\text{унко}}\text{Ph}$ ), 148.17 ( $\text{C}^5$  триазола). Найдено, %: С 59.23; Н 3.77; N 34.41.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_5$ . Вычислено, %: С 58.37; Н 3.81; N 37.82.

Опыт 2, табл. 2. Из 1 г (0.008 моль) фенилазида **2** и 0.55 г (0.008 моль) малонитрила **4a**. Выход 0.51 г (35%), т.пл. 125–130°C (этанол–ДМФА).

**5-Амино-1-фенил-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (5b)**. Опыт 3, табл. 2. Из 1 г (0.008 моль) фенилазида **2** и 0.67 г (0.008 моль) цианацетамида **4b**. Выход 0.23 г (14 %), порошок белого цвета, т.пл. 170°C (этанол–ДМФА). ИК спектр  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1643 (C=O), 1592 (Ph), 1576 (N=N триазола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.53 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.32 уш.с [2H, (O)C- $\text{NH}_2$ ], 7.43–7.62 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 122.22 ( $\text{C}^4$  триазола), 124.80 ( $\text{C}^{\text{орто}}\text{Ph}$ ), 129.49 ( $\text{C}^{\text{пара}}\text{Ph}$ ), 130.23 ( $\text{C}^{\text{мета}}\text{Ph}$ ), 136.37 ( $\text{C}^{\text{унко}}\text{Ph}$ ), 145.19 ( $\text{C}^5$  триазола), 164.81 (C=O). Найдено, %: С 53.63; Н 3.98; N 34.53.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено, %: С 53.20; Н 4.46; N 34.47.

Опыт 4, табл. 2. Из 1 г (0.008 моль) фенилазида **2** и 0.67 г (0.008 моль) цианацетамида **4b**. Выход 0.91 г (56%), порошок белого цвета, т.пл. 170°C (этанол–ДМФА).

**Этил-5-метил-1-фенил-1,2,3-триазол-4-ил-карбоксилат (5c)**. Опыт 5, табл. 2. Из 1 г (0.008 моль) фенилазида **2** и 1.09 г (0.008 моль) ацетоуксусного эфира **4c**. Выход 0.09 г (5%), кристаллы белого цвета, т.пл. 57–59°C (этанол).

Опыт 6, табл. 2. Из 1 г (0.008 моль) фенилазида **2** и 1.09 г (0.008 моль) ацетоуксусного эфира **4c**. Выход: 1.3 г (72%), кристаллы белого цвета, т.пл. 57–59°C (этанол). ИК спектр  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1736 (C=O), 1608 (Ph), 1586 (N=N триазола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.16 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  6.8 Гц), 2.34 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.19 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $^3J$  6.8 Гц), 7.45–7.62 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 125.48 ( $\text{C}^{\text{орто}}\text{Ph}$ ), 130.58 ( $\text{C}^{\text{пара}}\text{Ph}$ ), 132.20 ( $\text{C}^{\text{мета}}\text{Ph}$ ), 135.67 ( $\text{C}^4$  триазола), 136.30 ( $\text{C}^5$  триазола), 139.72 ( $\text{C}^{\text{унко}}\text{Ph}$ ), 161.58 (C=O). Найдено, %: С 61.97; Н 5.12; N 18.62.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 62.33; Н 5.67; N 18.17.

**5-Амино-1-фенил-1,2,3-триазол-4-ил-карбоновая кислота (5d)**. Опыт 7, табл. 2. Из 2.1 г (0.018 моль) фенилазида **2** и 2 г (0.018 моль) этилового эфира циануксусной кислоты **4d**. Выход: 0.9 г (25%), порошок белого цвета, т.пл. 155°C (этанол).

Опыт 8, табл. 2. Из 1 г (0.008 моль) фенилазида **2** и 0.95 г (0.008 моль) этилового эфира циануксусной кислоты **4d**. Выход 1.34 г (84%), порошок белого цвета, т.пл. 152–155°C (этанол). ИК спектр  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1612 ( $\text{COO}^-$ ), 1583 (Ph), 1523 (N=N, триазола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.72 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.47–7.67 перекрыв.сл.м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 119.38 ( $\text{C}^4$  триазола), 124.86 ( $\text{C}^{\text{орто}}\text{Ph}$ ), 129.62 ( $\text{C}^{\text{пара}}\text{Ph}$ ), 130.12 ( $\text{C}^{\text{мета}}\text{Ph}$ ), 134.88 ( $\text{C}^{\text{унко}}\text{Ph}$ ), 146.49 ( $\text{C}^5$  триазола), 162.41 (C=O). Найдено, %: С 66.32; Н 5.89; N 19.81.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 65.66; Н 5.51; N 20.88.

**Этил-5-метил-1-(1.2.4-триазол-3-ил)-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (8a)** из 0.5 г (0.005 моль) азидотриазола **7** и 0.65 г (0.005 моль) ацетоуксусного эфира **4c**. Выход 0.60 г (61%), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 174–175°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1732 (C=O), 1567 (N=N триазола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.43 к (3H,  $\text{OCH}_3$ ,  $^3J$  6.7 Гц), 2.78 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.47 к (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J$  6.7 Гц), 9.03 с (1H,  $\text{CH}$  сим-триазола). Найдено, %: С 43.52; Н 3.87; N 37.36.  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 43.24; Н 4.54; N 37.82.

**1-{5-Метил-1-[(5-фенил-1.3.4-оксадиазол-2-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-ил}-1-этанон (8b)** из 0.25 г (0.0025 моль) азида **6** и 0.5 г (0.0025 моль) ацетилацетона **1**. Выход 0.52 г (74%), порошок белого цвета, т.пл. 178°C (этанол–ДМФА). ИК спектр  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1715 (C=O), 1593 (Ph), 1537 (N=N, триазола). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.42 с [3H, (O)C–CH<sub>3</sub>], 2.45 с (3H, триазол–CH<sub>3</sub>), 6.08 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.53 м (4H, 2CH<sup>мета</sup> и CH<sup>пара</sup>Ph), 7.88 д (2H, 2CH<sup>орто</sup>Ph, <sup>3</sup>J 7.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 8.6 (триазол–CH<sub>3</sub>), 27.3 [O(C)–CH<sub>3</sub>], 41.9 (CH<sub>2</sub>), 122.8 (C<sup>пара</sup>Ph), 126.5 (C<sup>орто</sup>Ph), 129.4 (C<sup>мета</sup>Ph), 132.2 (C<sup>инко</sup>Ph), 138.2 (C<sup>4</sup> триазола), 142.2 (C<sup>5</sup> триазола), 160.8 (C<sub>2</sub> оксадиазола), 164.9 (C<sub>5</sub> оксадиазола), 193.1 (C=O). Найдено, %: C 59.83; H 4.24; N 27.01. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 59.36; H 4.63; N 27.72.

**5-Амино-1-[(5-фенил-1.3.4-оксадиазол-4-ил)-метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (8с)** из 0.5 г (0.0025 моль) азида **6** и 0.2 г (0.0025 моль) цианацетамида **4b**. Выход 0.35 г (49 %), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 258°C (этанол–ДМФА). ИК спектр  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1647 (C=O), 1581 (Ph), 1572 (N=N, триазола). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 5.84 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.27 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.35 с (2H, (O)C–NH<sub>2</sub>), 7.56 сл.м (5H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 43.34 (CH<sub>2</sub>), 123.6 (C<sup>пара</sup>Ph), 127.4 (C<sup>орто</sup>Ph), 128.32 (C<sup>4</sup> триазола), 129.2 (C<sup>мета</sup>Ph), 131.8 (C<sup>инко</sup>Ph), 135.12 (C<sup>5</sup> триазола), 164.7 (C<sup>2</sup> оксадиазола), 167.5 (C<sup>5</sup> оксадиазола), 165.2 (C=O). Найдено, %: C 51.23; H 3.04; N 35.02. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 50.52; H 3.89; N 34.37.

**5-Азидометил-2-фенил-1.3.4-оксадиазол (6)**. Смесь 1 г (0.005 моль) 2-фенил-5-хлорметил-1,3,4-оксадиазола, 0.4 г (0.006 моль) азида натрия, 0.1 г ТЭБАХ и 5 мл воды осторожно нагревали при интенсивном перемешивании до 90–95°C. Реакционную массу выдерживали при этой температуре в течение 30 мин до исчезновения твердой фазы. Не прекращая перемешивания, смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавшие светло-коричневые кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали. Выход 0.8 г (80%), кристаллы светло-коричневого цвета, т.пл. 72–73°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2115 (N<sub>3</sub>), 1590 (Ph). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 4.90 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.60–8.10 м (5H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 44.1 (CH<sub>2</sub>), 123.7, 127.6, 130.5, 132.1 (6C, Ph), 162.2 (C<sup>2</sup> оксадиазола) и 165.3 (C<sup>5</sup> оксадиазола).

**2-Бром-1-(5-метил-1-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)этанон (9)**. Опыт № 1, табл. 3. К раствору 1.7 г (0.009 моль) кетона **3** в 20 мл диэтилового эфира при перемешивании порциями прибавили 1.7 г (0.007 моль) диоксан-дибромида. Реакционную массу перемешивали до обесцвечивания. После окончания реакции, содержимое колбы вылили в воду, водный слой экстрагировали эфиром, эфирные вытяжки объединили и высушили над CaCl<sub>2</sub>. После высушивания удалили растворитель и остаток перекристаллизовали из этанола. Выход 1.1 г (57%), порошок белого цвета, т.пл. 57–58°C (этанол). ИК спектр  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1754 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.80 с (3H, триазол–CH<sub>3</sub>), 4.79 с (2H, CH<sub>2</sub>–Br), 7.61–7.70 уш.слож.м (5H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 12.20 (CH<sub>3</sub>), 35.21 (CH<sub>2</sub>–Br), 128.35 (C<sup>орто</sup>Ph), 132.83 (C<sup>мета</sup>Ph), 133.09 (C<sup>пара</sup>Ph), 138.37 (C<sup>инко</sup>Ph), 142.7 (C<sup>4</sup> триазола) и 143.78 (C<sup>5</sup> триазола), 196.10 (C=O). Найдено, %: C 48.83; H 4.24; N 14.01. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>OBr. Вычислено, %: C 47.16; H 3.60; N 15.00.

Опыт № 2, табл. 3. К раствору 2 г (0.01 моль) исходного кетона **3** в 25 мл диэтилового эфира при перемешивании порциями прибавили 2 г (0.008 моль) диоксан-дибромида. Реакционную массу перемешивали и нагревали при 30°C в течение 3 ч. После окончания реакции реакционную массу вылили в холодную воду, водную часть отделили от органической. Водную часть проэкстрагировали эфиром, эфирные вытяжки объединили и сушили над CaCl<sub>2</sub>. После высушивания удалили растворитель и остаток перекристаллизовали из этанола. Выход 0.65 г (30%), порошок белого цвета, т.пл. 58°C (этанол).

Опыт № 3, табл. 4. 2.25 г (0.01 моль) кетона **3** и 2 г (0.01 моль) *N*-бромсукцинимиды растирали вместе с 2.13 г (0.01 моль) *n*-толуосульфокислоты в фарфоровой чашке в течение 5–10 мин до однородной массы. Полученную смесь сплавляли при 30°C в течение 3 ч. Затем сплав обработали 15 мл воды и 10 мл дихлорметана. Органическую часть отделили. Органическую часть промыли водой и сушили над CaCl<sub>2</sub>. После высушивания удалили растворитель и остаток перекристаллизовали из этанола. Выход 0.45 г (16%), порошок белого цвета, т.пл. 58°C (этанол).

Опыт № 4, табл. 4. Смесь 0.5 г (0.0025 моль) кетона **3**, 0.54 г (0.003 моль) *N*-бромсукцинимиды и

0.5 г (0.00025 моль) лимонной кислоты растворили в 5 мл смеси EtOH–H<sub>2</sub>O (3:1). Реакционную массу перемешивали и нагревали при 80°C с обратным холодильником в течение суток. После окончания реакции растворитель удалили и остаток перекристаллизовали из смеси EtOH–H<sub>2</sub>O. Выход 0.1 г (10%), порошок белого цвета, т.пл. 58°C (этанол).

Опыт № 5, табл. 4. К раствору 1 г (0.005 моль) кетона **3** и 0.9 г (0.005 моль) *N*-бромсукцинимиды в 15 мл CCl<sub>4</sub> добавили 0.1 г ДАК, реакционную массу нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем содержимое колбы профильтровали, промыли раствором соды, высушили над CaCl<sub>2</sub>. Удалили растворитель, остаток перекристаллизовали из этанола. Выход 1.1 г (58%), порошок белого цвета, т.пл. 58°C (этанол).

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ, задание №4.5183.2017/БЧ на выполнение государственных работ в сфере научной деятельности в рамках базовой части государственного задания Минобрнауки РФ.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ma L.Y., Pang L.P., Wang B., Zhang M., Hu B., Xue D.Q., Shao K.P., Zhang B.L., Liu Y., Zhang E., Liu H.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 368–380. doi 10.1016/j.ejmech.2014.08.010
2. Ma L.Y., Wang B., Pang L.P., Zhang M., Wang S.Q., Zheng I.C., Shao K.P., Xue D.Q., Liu H.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1124–1128. doi 10.1016/j.bmcl.2014.12.087
3. Gryder B.E., Akbashev M.J., Rood M.K., Raftery E.D., Meyers W.M., Dillard P., Khan S., Oyelere A.K. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 2550–2560. doi 10.1021/cb400542w
4. Kumar K., Pradines B., Madamet M., Amalvict R., Benoit N., Kumar V. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 801–804. doi 10.1016/j.ejmech.2014.10.024
5. Raj R., Gut J., Rosenthal P.J., Kumar V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 756–759. doi 10.1016/j.bmcl.2013.12.109
6. Yempala T., Sridevi J.P., Yogeewari P., Sriram D., Kantevari S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 160–167. doi 10.1016/j.ejmech.2013.10.082
7. Shaikh M.H., Subhedar D.D., Nawale L., Sarkar D., Kalam Khan F.A., Sangshetti J.N., Shingate B.B. *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6*, 1104–1116. doi 10.1039/c5md00057b
8. deAndrade P., Galo O.A., Carvalho M.R., Lopes C.D., Carneiro Z.A., SestieCosta R., de Melo E.B., Silva J.S., Carvalho I. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6815–6826. doi 10.1016/j.bmc.2015.10.008
9. Guimaraes T.T., Pinto M.C.F.R., Lanza J.S., Melo M.N., de Monte-Neto R.L., de Melo I.M.M., Diogo E.B.T., Ferreira V.F., Camara C.A., Valença W.O., de Oliveira R.N., Frezard F., da Silva Jr. E.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 523–530. doi 10.1016/j.ejmech.2013.02.038
10. Vernekar S.K.V., Qiu L., Zacharias J., Geraghty R.J., Wang Z., *Med. Chem. Commun.* **2014**, *5*, 603–608. doi 10.1039/c4md00039k
11. Aneja R., Rashad A.A., Li H., Sundaram R.V.K., Duffy C., Bailey L.D., Chaiken I. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3843–3858. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00073
12. Fraser B.H., Hamilton S., Krause-Heuer A.M., Wright P.J., Greguric I., Tucker S.P., Draffan A.G., Fokin V.V., Sharpless K.B. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 383–386. doi 10.1039/c2md20300f
13. Kessler S.K., McCarthy A., Cnaan A., Dlugos D.J. *Epilepsy Res.* **2015**, *112*, 18–26. doi 10.1016/j.epilepsyres.2015.02.003
14. Gilchrist J., Dutton S., Diaz-Bustamante M., McPherson A., Olivares N., Kalia J., Escayg A., Bosmans F. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 1204–1212. doi 10.1021/cb500108p
15. Kinfе H.H., Belay Y.H., Joseph J.S., Mukwevho E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5275–5278. doi 10.1016/j.bmcl.2013.08.028
16. Sangshetti J. N., Shinde D. B. *Lett. Drug Des. Discov.* **2010**, *7*, 171–175. doi 10.2174/157018010790596696
17. Sangshetti J. N., Chabukswar A. R., Shinde D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 444–448. doi 10.1016/j.bmcl.2010.10.120
18. Sangshetti J. N., Shinde D. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1040.
19. Abdennabi A.M.S., Abdullhadi A.I., Abu-Orabi S. *Anti-Corros. Method M.* **1998**, *45*, 103–108. doi 10.1108/00035599810198741
20. Huisgen R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598.
21. Huisgen R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 633–645.
22. Berg R., Straub B. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2715–2750. doi 10.3762/bjoc.9.308
23. Meldal M., Tornøe C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015. doi 10.1021/cr0783479



24. Singh M.S., Chowdhury S., Koley S. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 5257–5283. doi 10.1016/j.tet.2016.07.044
25. Jin T., Kitahara F., Kamijo Sh., Yamamoto Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2824–2827. doi 10.1016/j.tetlet.2008.02.115
26. Jian Ng E.P., Wang Y.-F., Hui B.W.-Q., Lapointe G., Chiba S. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 7728–7737. doi 10.1016/j.tet.2011.08.006
27. Nelson R., Kesternich, V., Perez-Fehrmann M., Jaldin S., Marcourt L., Christen Ph. *J. Chem. Res.* **2016**, *40*, 453–457. doi 10.3184/174751916X14656662266973
28. Gonzalez-Calderon D., Mejia-Dionicio M.G., Morales-Reza M.A., Ramirez-Villalva A., Morales-Rodriguez M., Jauregui-Rodriguez B., Diaz-Torres E., Gonzalez-Romero C., Fuentes-Benites A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *112*, 60–65. doi 10.1016/j.ejmech.2016.02.013
29. Ahmadi F., Tisseh Z.N., Dabiri M., Bazgir A. *C.R. Chim.* **2013**, *16*, 1086–1090. doi 10.1016/j.crci.2013.05.006
30. Zhang J., Jin G., Xiao S., Cao S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2352–2356. doi 10.1016/j.tet.2012.12.086
31. Wang L., Peng Sh., Danence L.J.T., Gao Ya. Wang, J. *Chem. Eur.* **2012**, *18*, 6088–6093. doi 10.1002/chem.201103393
32. Danence L.J.T., Gao Ya., Li M., Huang Yu., Wang J. *Chem. Eur.* **2011**, *17*, 3584–3587. doi 10.1002/chem.2011002775
33. Singh H., Sindhu J., Khurana M. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 22360–22366. doi 10.1039/c3ra44440f
34. Labbe G., Vandendriessche A., Van Essche G., Toppet S. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, *97*, 543–544. doi 10.1002/bscb.19880970711
35. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. *Определение строения органических соединений*. М: Мир, **2006**, 213.
36. Vekariya R.H., Patel H.D. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 3949–61. doi 10.1016/j.tet.2014.04.027
37. Голобокова Т.В., Пройдаков А.Г., Верещагин Л.И., Кижняев В.Н. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1333–1337. [Golobokova T.V., Proidakov A.G., Vereshchagin L.I., Kizhnyayev V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1308–1312.] doi 10.1134/S1070428015090171

## Selective Synthesis of Functionally Substituted 1,2,3-Triazoles

T. V. Golobokova\*, A. G. Proidakov, and V. N. Kizhnyayev

*Irkutsk State University, Faculty of Chemistry, 664003, Russia, Irkutsk, ul. K. Marksa 1*

*\*e-mail: t.golobokova@rambler.ru*

Received October 21, 2019; revised January 15, 2020; accepted January 17, 2020

During work various options of an enolate-azide cycloaddition with selective formation of 1-aryl (hetaryl)-4,5-disubstituted-1,2,3-triazoles are considered; optimal conditions for carrying out the bromination reaction of 1-(5-methyl-1-phenyl-1,2,3-triazol-4-yl)-ethanone with output to the desired  $\alpha$ -monobromosubstituted ketone are determined.

**Keywords:** 1,2,3-triazole, enolate-azide cyclopyric compound, organic azide,  $\alpha$ -bromoketone, regioselectivity, dioxane dibromide, *N*-bromosuccinimide