УДК 547.791 + 547.874.1

ОРГАНОКАТАЛИТИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ЕНАМИН-АЗИДНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ 1,4,5-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛОВ

© 2021 г. Т. В. Сокольникова*, А. Г. Пройдаков, В. Н. Кижняев

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

Поступила в редакцию 07.12.2020 г.
После доработки 21.12.2020 г.
Принята к публикации 28.12.2020 г.

Представлена высокая эффективность применения диэтаноламина в качестве органического катализатора в реакциях циклоприсоединения органических (в том числе и гетероциклических) моно-, ди- и триазидов к СН-активированным субстратам. В результате был синтезирован ряд функционально-замещенных би- и полициклических систем.

Ключевые слова: енамин, органический азид, циклоприсоединение, диэтаноламин, органический катализатор, 1,2,3-триазол, 1,3,5-триазин

DOI: 10.31857/S0514749221030083

ВВЕДЕНИЕ

1,2,3-Триазолы – значимый и важный класс гетероароматических соединений, привлекающий внимание ученых самых различных научных направлений. Одной из наиболее активно-развивающихся областей практической значимости *виц*-триазолов в настоящее время остается медицинская химия, о чем свидетельствуют многочисленные научные публикации во всем мире. Триазольный скаффолд (функциональные производные 1,2,3-триазола, конъюгаты и гибриды на его базе и т.д.) – признанный фармакофор, отвечающий за проявление самых разнообразных типов биологической активности – противораковая, противовирусная (в том числе антиВИЧ-активность), иммунорегуляторная, антибактериальная, противогрибковая и т.д. [1–9].

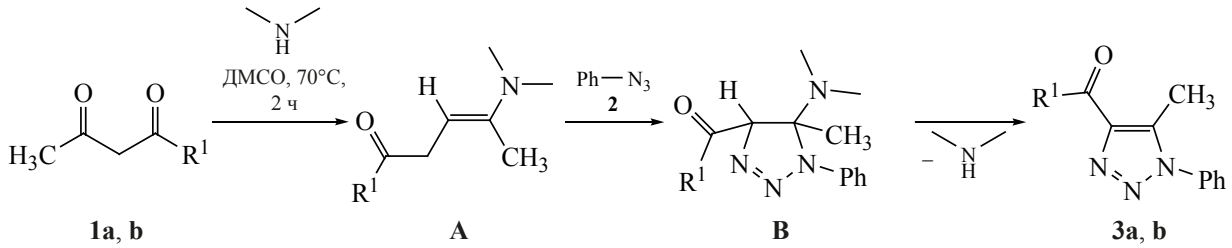
В настоящее время можно выделить несколько основных и наиболее популярных синтетических путей формирования триазольного цикла – 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к ацетиленовым соединениям, металл-катализируемая реакция азид – алкинового присоедининия и циклоприсоединение органических азидов к СН-активированным субстратам [10–19]. Вариации последнего из указанных подходов посвящена настоящая работа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основываясь на литературных данных [20–22], с целью рассмотреть подход к 1,4,5-тризамещенным *виц*-триазолам через вариант енамин-азидного присоединения нами были проведены модельные реакции фенилазида **2** с такими СН-активированными субстратами, как ацетилацетон **1a** и ацетоуксусный эфир **1b** в среде ДМСО, при температуре 70°C за 2 ч, в присутствии диэтиламина (схема 1).

Молекула диэтиламина присоединяется к СН-активированному субстрату **1a**, **b** с последующим элиминированием молекулы воды и образованием енамина **A**; далее, происходит формирование пятичленного цикла **B** за счет присоединения азида по двойной связи енамина **A**, который за счет элиминирования молекулы вторичного амина ароматизируется с выходом на целевые замещенные

Схема 1



$R^1 = CH_3$ (**a**), OCH_2CH_3 (**b**).

виц-триазолы **3a**, **b**. В указанных условиях выход целевых тризамещенных 1,2,3-триазолов **3a**, **b** оказался значительным и составил 93 и 75% соответственно.

Однако, замена каталитической системы в данного рода реакции на ранее непредставленный в литературе диэтаноламин позволила значительно увеличить выход целевых продуктов до количественного в случае для продукта **3a** и 88% для соединения **3b** (табл. 1).

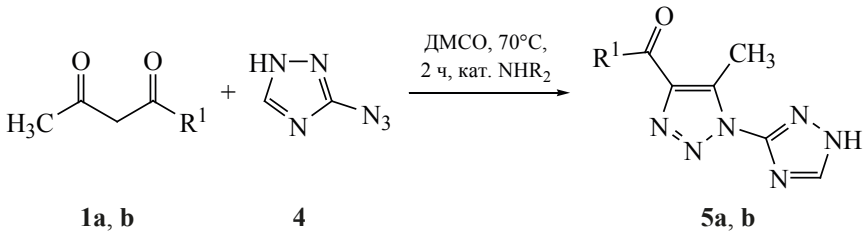
Высокая эффективность указанных условий проведения синтезов позволила распространить данное превращение на гетероциклический азид **4**. Реакции проводились в среде ДМСО, при 70°С в течение 2 ч, в присутствии 10 мол % вторичного амина – диэтиламина и диэтаноламина (схема 2, табл. 2).

Для получения ранее неописанных в литературе полициклических гетероциклических систем в реакцию енамин-азидного присоединения были вовлечены ди- и триазидозамещенные 1,3,5-триазины **8a**, **b** и **10**. Реакции проводились параллельно – в присутствии дитиламина и диэтаноламина (схема 3, табл. 3).

Таблица 1. Выходы продуктов **3a**, **b** при использовании различных каталитических систем

№ п/п	Катализатор	Продукт	Выход, %
1	Диэтиламин	**3a**	93
2	Диэтаноламин	**3a**	количественный
3	Диэтиламин	**3b**	75
4	Диэтаноламин	**3b**	88

Схема 2



$R^1 = CH_3$ (**a**), OCH_2CH_3 (**b**).

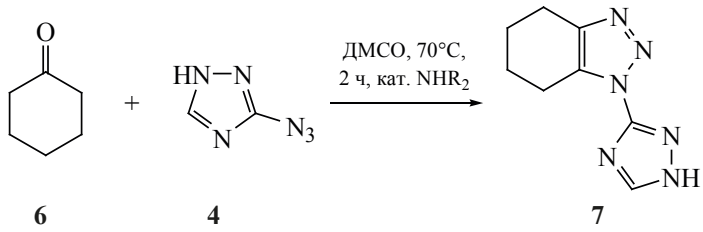


Таблица 2. Выходы продуктов **5a**, **b**, **6** при использовании различных каталитических систем

№ п/п	Катализатор	Продукт	Выход, %
1	Диэтиламин	**5a**	94
2	Диэтаноламин	**5a**	98
3	Диэтиламин	**5b**	25
4	Диэтаноламин	**5b**	78
5	Диэтиламин	**7**	60
6	Диэтаноламин	**7**	76

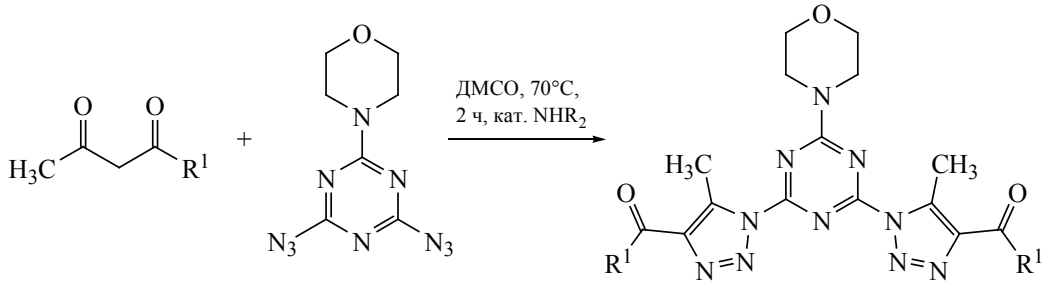
Меньшие значения выходов продуктов циклизации азидов **2**, **4** и **8a** с ацетоуксусным эфиром **1b** по сравнению с целевыми веществами **3a**, **5a**, **9a** и **9c** закономерны и объясняются различной реакционной способность исходных CH-активированных субстратов.

При использовании в качестве азидной компоненты 2,4,6-триазидо-1,3,5-триазина **10** (схема 4, табл. 4) установлено отклонение от приведенных выше условий. При реакции триазида **10** с CH-активированными субстратами **1a**, **b** в мольном соотношении 1:3 в растворе ДМСО наблюдается увеличение температуры реакционной массы до ≈43°C и выпадение целевого продукта в осадок. При проведении реакции при мольном соотношении 1:2 фиксируется увеличение температуры реакционной массы до ≈38°C, время проведения реакции сокращается до 20 мин.

Продукты **11a**, **b**, **12a** представляют собой белые тугоплавкие порошки. Образцы данных соединений были подвергнуты нагреву в среде азота со скоростью 10°C/мин. Термограмма целевого вещества **11a** приведена на рисунке.

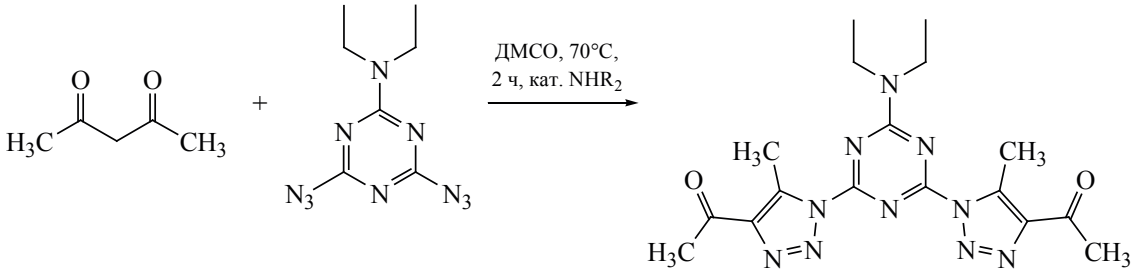
Из термограммы (см. рисунок) следует, что соединение **11a** не плавится (о чем свидетельствует отсутствие эндотермических пиков), а при достижении 286°C претерпевает резкое разложение с

Схема 3



1a, **b** **8a** **9a**, **b**

$R^1 = CH_3$ (**a**), OCH_2CH_3 (**b**).



1a **8b** **9c**

Таблица 3. Выходы продуктов **9a**, **b**, **c** при использовании различных каталитических систем

№ п/п	Катализатор	Продукт	Выход, %
1	Диэтиламин	**9a**	68
2	Диэтаноламин	**9a**	80
3	Диэтиламин	**9b**	–
4	Диэтаноламин	**9b**	39
5	Диэтиламин	**9c**	78
6	Диэтаноламин	**9c**	87

общей потерей массы 60.41%. Аналогичная картина наблюдается и для продукта **11b**, который характеризуется несколько меньшим значением температуры начала разложение 282°C, которое вероятней всего обусловлено наличием в структуре сложноэфирных фрагментов.

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 $–N_3$ в области 2100 см$^{–1}$.

Анализ спектров ЯМР ^{13}C свидетельствует о селективном образовании 1,4-региоизомера и согласуются с данными представленными в работе [23]. В спектре продукта **3a** химический сдвиг H_3C-группы смещен в область более сильного поля 10.09 м.д за счет ее стерического взаимодействия с фенильным циклом при соседнем атоме азота. Аналогичная картина наблюдается и для остальных целевых веществ, в спектрах которых фиксируется сигнал H_3C-группы при триазольном кольце в интервале 8.6–11.8 м.д.

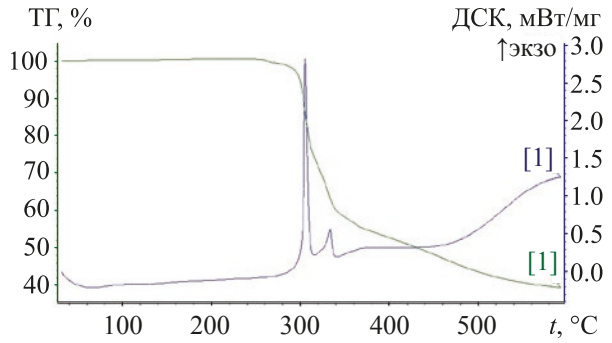
Большую эффективность диэтаноламина в роли катализатора можно объяснить влиянием терминальных гидроксильных групп, способных образовывать внутримолекулярные водородные связи с протоном цикла структуры **B** (схема 1), что в свою очередь, облегчает последующую ароматизацию за счет элиминирования исходной молекулы катализатора. Кроме того, гидроксильные группы в структуре переходного енамина **A** (схема 1) также могут участвовать в образовании внутримолекулярной водородной связи с β-атомом углерода двойной связи, тем самым повышая ее диполярофильность и реакционную способность при атаке азид-анионом. Оба этих фактора в совокупности повышают эффективность диэтаноламина как катализатора в реакции енамин-азидного присоединения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Infralum FT-801 в тонком слое вазелинового масла. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C сняты на приборе Varian VXR-500s (500 МГц для ядер ^{1}H и 126 МГц для ядер ^{13}C) в ДМСО-d_6 и H_2SO_4 (конц.) для образцов **11a**, **b**. Термический анализ проводили на термогравиметрическом анализаторе «Perkin Elmer SIIDiamond TG/DTA» в динамическом режиме при скорости нагревания 10 град/мин.

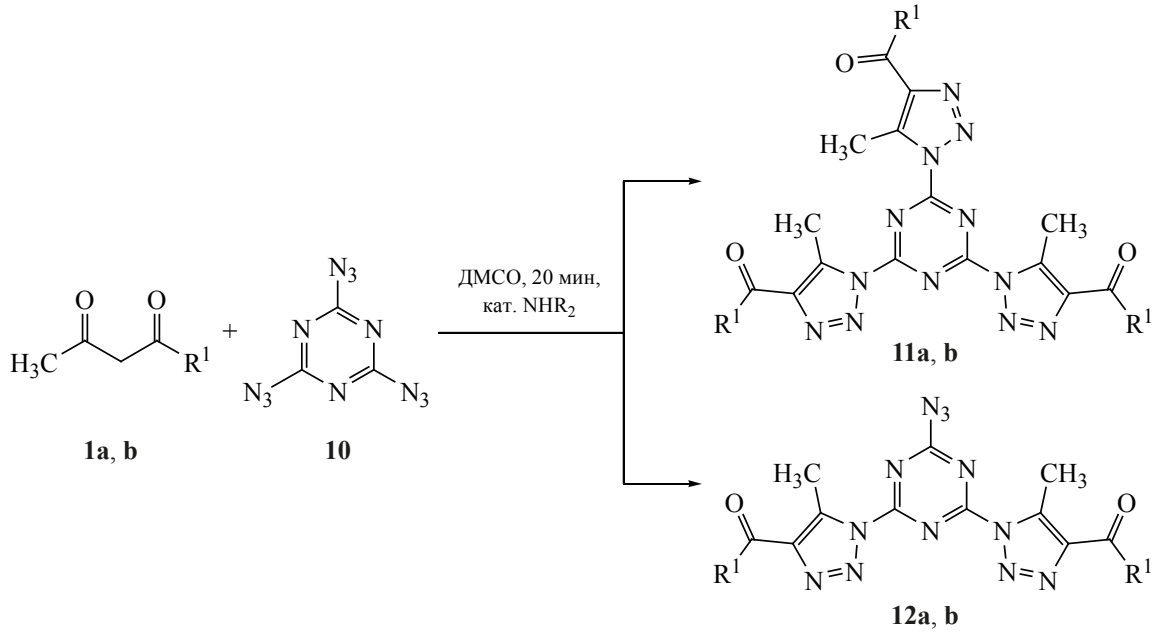
3-Азидо-1,2,4-триазол (**6**) получен по методике [24]. Свойства соединения соответствуют литературным данным.

1-(5-Метил-1-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)этанон (3a). Опыт 1, табл. 1. К 0.3 г (0.003 моль) ацетилацетона **1a** в 1 мл ДМСО добавили 0.36 г фенилазида **2** в 1 мл ДМСО. К полученной смеси добавили 0.02 г (0.0003 моль) диэтиламина. Реакционную массу выдержали при постоянном перемешивании при 70°C в течение 2 ч. По окон-



Термограмма соединения **11a**

Схема 4



$R^1 = CH_3$ (**a**), OCH_2CH_3 (**b**).

Таблица 4. Выходы продуктов **11a**, **b**, **12a**, **b** при использовании различных каталитических систем

№ п/п	Катализатор	Продукт	Выход, %
1	Диэтиламин	**11a**	51
2	Диэтаноламин	**11a**	81
3	Диэтиламин	**11b**	13
4	Диэтаноламин	**11b**	54
5	Диэтиламин	**12a**	48
6	Диэтаноламин	**12a**	53
7	Диэтиламин	**12b**	41
8	Диэтаноламин	**12b**	43

чанию реакции реакционную массу охладили, вылили в холодную воду. Выпавший осадок отфильтровали, высушили. Выход 0.56 г (93%), порошок белого цвета, т.пл. 98°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1746 (C=O), 1590 (Ph), 1517 (N=N, триазола). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.57 с [3H, H_3C–C(O)], 2.63 с (3H, триазол-CH_3), 7.60–7.70 перекрыв. сл. м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 10.09 (триазол-CH_3), 27.66 [(O)C–CH_3], 126.5 ($C^{орто}$Ph), 130.5 ($C^{пара}$Ph), 130.8 ($C^{мета}$Ph), 136.5 ($C^{ипсо}$Ph), 138.3 (C^4 триазола), 144.1 (C^5 триазола). Найдено, %: C 64.23; H 4.77; N 21.41. $C_{11}H_{11}N_3O$. Вычислено, %: C 65.66; H 5.51; N 20.88.

Опыт 2, табл. 1. Из 0.3 г (0.003 моль) ацетилацетона **1a** и 0.36 г фенилазида 2 в присутствии 0.032 г (0.0003 моль) диэтаноламина. Выход 0.6 г (100%), порошок белого цвета, т.пл. 98°C (этанол).

Этил-5-метил-1-фенил-1,2,3-триазол-4-илкарбоксилат (3b). Опыт 3, табл. 1. Из 0.3 г (0.0023 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.27 г (0.0023 моль) фенилазида **2** в присутствии 0.01 г (0.0002 моль) диэтиламина. Выход 0.39 г (75%), кристаллы белого цвета, т.пл. 57–59°C (этанол). ИК спектр ν, см$^{-1}$: 1736 (C=O), 1608 (Ph), 1586 (N=N триазола). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.16 т

(3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, ^3J 6.8 Гц), 2.34 с (3H, CH_3), 4.19 к (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, ^3J 6.8 Гц), 7.45–7.62 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 9.07 (триазол-CH_3), 14.1 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 60.4 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 125.4 ($C^{орто}$Ph), 130.1 ($C^{пара}$Ph), 132.20 ($C^{мета}$Ph), 135.1 (C^4 триазола), 135.8 ($C^{ипсо}$Ph), 139.2 (C^5 триазола), 161.0 (C=O). Найдено, %: C 61.97; H 5.12; N 18.62. $C_{12}H_{13}N_3O_2$. Вычислено, %: C 62.33; H 5.67; N 18.17.

Опыт 4, табл. 1. Из 0.3 г (0.0023 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.27 г (0.0023 моль) фенилазида **2** в присутствии 0.02 г (0.0002 моль) диэтаноламина. Выход 0.47 г (88%), кристаллы белого цвета, т.пл. 58–59°C (этанол).

1-[5-Метил-1-(1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]этанон (5a). Опыт 1, табл. 2. Из 0.5 г (0.005 моль) ацетилацетона **1a** и 0.55 г (0.005 моль) азида **4** в присутствии 0.037 г (0.0005 моль) диэтиламина. Выход 0.9 г (94%), кристаллы белого цвета, т.пл. 254–257°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1749 (C=O), 1582 (N=N триазола). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.63 с и 2.64 с [3H, CH_3 и 3H, H_3C–C(O)], 8.88 с (1H, CH *сим*-триазола), 12.50 уш.с (1H, NH *сим*-триазола). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 9.5 (триазол-CH_3), 27.7 [(O)C–CH_3], 138.6 (C^5 *виц*-триазола), 142.6 (C^4 *виц*-триазола), 145.5 (CH *сим*-триазола), 153.6 (C *сим*-триазола), 193.1 (C=O). Найдено, %: C 42.23; H 4.67; N 44.19. $C_7H_8N_6O$. Вычислено, %: C 43.75; H 4.20; N 43.73.

Опыт 2, табл. 1. Из 0.5 г (0.005 моль) ацетилацетона **1a** и 0.55 г (0.005 моль) азида **4** в присутствии 0.053 г (0.0005 моль) диэтаноламина. Выход 0.95 г (98%), кристаллы белого цвета, т.пл. 254–256°C (этанол).

Этил-5-метил-1-(1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (5b). Опыт 3, табл. 2. Из 1 г (0.0077 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.85 г (0.0077 моль) азида **4** в присутствии 0.056 г (0.00077 моль) диэтиламина. Выход 0.4 г (25%), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 174–175°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1718 (C=O), 1567 (N=N триазола). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.43 т (3H, OCH_3, ^3J 6.7 Гц), 2.78 с (3H, CH_3), 4.47 к (2H, CH_2, ^3J 6.7 Гц), 9.03 с (1H, CH *сим*-триазола). Найдено, %: C 43.52; H 3.87; N 37.36. $C_8H_{10}N_6O_2$. Вычислено, %: C 43.24; H 4.54; N 37.82.

Опыт 4, табл. 2. Из 1 г (0.0077 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.85 г (0.0077 моль) азида **4** в присутствии 0.08 г (0.00077 моль) диэтанолмина. Выход 1.2 г (78%), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 175–176°C (этанол).

1-(1,2,4-Триазол-3-ил)-тетрагидро-1,2,3-бензотриазол (7). Опыт 5, табл. 2. Из 0.45 г (0.0045 моль) циклогексанона и 0.5 г (0.0045 моль) азида **4** в присутствии 0.037 г (0.0005 моль) диэтиламина. Выход 0.5 г (60%), кристаллы светло-коричневого цвета, т.пл. 190–195°C (вода). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.78–1.80 уш.м (4H, $2CH_2$), 2.68 и 2.81 сл.м (4H, $2CH_2$), 3.30 уш.с (1H, NH-1,2,4-триазола). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.6 и 21.8 ($2CH_2$), 22.5 и 22.6 ($2CH_2$), 133.7 (C^5 1,2,3-триазола), 143.3 (C^4 1,2,3-триазола), 145.3 и 145.6 (2C 1,2,4-триазола). Найдено, %: C 49.06; H 5.91; N 43.26. $C_8H_{10}N_6$. Вычислено, %: C 50.52; H 5.30; N 44.18.

Опыт 6, табл. 2. Из 0.45 г (0.0045 моль) циклогексанона и 0.5 г (0.0045 моль) азида **4** в присутствии 0.05 г (0.0005 моль) диэтанолмина. Выход 0.65 г (76%), кристаллы светло-коричневого цвета, т.пл. 193–195°C (вода).

2,4-Ди-(4-ацетил-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)-6-морфолино-1,3,5-триазин (9a). Опыт 1, табл. 3. Из 0.6 г (0.006 моль) ацетилацетона **1a** и 0.74 г (0.003 моль) азида **8a** в присутствии 0.043 г (0.0006 моль) диэтиламина. Выход 0.82 г (68%), порошок белого цвета, т.пл. 234–236°C (этилацетат). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1742 (C=O), 1576 (N=N триазола). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.61 с [3H, H_3C–C(O)], 2.80 с (3H, CH_3), 3.64–3.73 сл.м (8H, морфолин). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 11.0 (триазол-CH_3), 28.0 [(O)C–CH_3], 43.5 (2-CH_2-N, морфолина), 65.3 (2-CH_2-O, морфолина), 138.5 (C^5 *виц*-триазола), 142.9 (C^4 *виц*-триазола), 164.7 (2C, 1,2,3-триазина), 167.3 (1C 1,3,5-триазина), 193.4 (C=O). Найдено, %: C 50.96; H 4.23; N 34.58. $C_{17}H_{20}N_{10}O_3$. Вычислено, %: C 49.51; H 4.89; N 33.96.

Опыт 2, табл. 3. Из 0.6 г (0.006 моль) ацетилацетона **1a** и 0.74 г (0.003 моль) азида **8a** в присутствии 0.063 г (0.0006 моль) диэтаноламина. Выход 0.96 г (80%), порошок белого цвета, т.пл. 234–236°C (этилацетат).

2,4-Ди-(5-метил-4-этоксикарбонил-1,2,3-триазол-1-ил)-6-морфолино-1,3,5-триазин (9b). Опыт 4, табл. 3. Из 0.52 г (0.004 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.5 г (0.002 моль) азида **8a** в присутствии 0.042 г (0.0004 моль) диэтаноламина. Выход 0.37 г (39%), порошок белого цвета, т.пл. 196–198°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1726 (C=O), 1573 (N=N триазола). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.32 т (3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, ^3J 6.8 Гц), 2.80 с (3H, CH_3), 3.60–3.66 сл.м (8H, морфолин), 4.32 к (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, ^3J 6.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 11.7 (триазол-CH_3), 14.6 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 44.1 (2-CH_2-N, морфолина), 61.1 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 66.3 (2-CH_2-O, морфолина), 136.0 (C^4 *виц*-триазола), 142.1 (C^5 *виц*-триазола), 162.3 (C=O), 165.3 (2C 1,3,5-триазина), 167.9 (1C 1,2,3-триазина). Найдено, %: C 47.72; H 4.85; N 31.01. $C_{19}H_{24}N_{10}O_5$. Вычислено, %: C 48.30; H 5.12; N 29.65.

2,4-Ди-(4-ацетил-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)-6-диэтиламино-1,3,5-триазин (9c). Опыт 5, табл. 3. Из 0.6 г (0.006 моль) ацетилацетона **1a** и 0.7 г (0.003 моль) азида **8b** в присутствии 0.043 г (0.0006 моль) диэтиламина. Выход 0.94 г (78%), порошок белого цвета, т.пл. 156–160°C (этилацетат). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1740 (C=O), 1573 (N=N триазола). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.25 т (3H, $NCH_2C\underline{H}_3$, ^3J 6.8 Гц), 2.62 с [3H, H_3C–C(O)], 2.81 с (3H, CH_3), 3.54 к (2H, $NC\underline{H}_2CH_3$, ^3J 6.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 11.5 (триазол-CH_3), 13.2 ($NCH_2\underline{C}H_3$), 29.5 [(O)C–CH_3], 41.6 ($N\underline{C}H_2CH_3$), 138.9 (C^4 *виц*-триазола), 141.4 (C^5 *виц*-триазола), 162.2 (1C 1,2,3-триазина), 167.9 (2C 1,3,5-триазина), 194.4 (C=O). Найдено, %: C 50.47; H 5.98; N 34.26. $C_{17}H_{22}N_{10}O_2$. Вычислено, %: C 51.25; H 5.57; N 35.16.

Опыт 6, табл. 3. Из 0.6 г (0.006 моль) ацетилацетона **1a** и 0.7 г (0.003 моль) азида **8b** в присутствии 0.063 г (0.0006 моль) диэтаноламина. Выход 1.04 г (87%), порошок белого цвета, т.пл. 156–60°C (этилацетат).

2,4,6-Три-(4-ацетил-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)-1,3,5-триазин (11a). Опыт 1, табл. 4. Из 0.85 г (0.0085 моль) ацетилацетона **1a** и 0.5 г (0.0024 моль) азида **10** в присутствии 0.06 г (0.00085 моль) диэтиламина. При смешивании исходных реагентов температура увеличилась до 38°C, образовался осадок. Реакционную массу выдержали при постоянном перемешивании 20 мин. Выход 0.56 г (51%), порошок белого цвета, т.разл. 286°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1738 (C=O), 1569 (N=N триазола). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.64 с [3H, H_3C–C(O)], 2.91 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{1}H (H_2SO_4 конц.), δ, м.д.: 2.46 с [3H, H_3C–C(O)], 2.49 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 9.4 (триазол-CH_3), 28.1 [(O)C–$\underline{C}H_3$], 134.6 (C^4 *виц*-триазола), 143.4 (C^5 *виц*-триазола), 150.9 (3C 1,3,5-триазина), 191.3 (C=O). Найдено, %: C 49.02; H 3.51; N 36.47. $C_{18}H_{18}N_{12}O_3$. Вычислено, %: C 48.00; H 4.03; N 37.32.

Опыт 2, табл. 4. Из 0.85 г (0.0085 моль) ацетилацетона **1a** и 0.5 г (0.0024 моль) азида **10** в присутствии 0.09 г (0.00085 моль) диэтаноламина. При смешивании исходных реагентов температура увеличилась до 43°C, образовался осадок. Реакционную массу выдержали при постоянном перемешивании 20 мин. Выход 0.9 г (81%), порошок белого цвета, т.разл. 286°C.

2,4,6-Три-(5-метил-4-этоксикарбонил-1,2,3-триазол-1-ил)-1,3,5-триазин (11b). Опыт 3, табл. 4. Из 1.02 г (0.0078 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.5 г (0.0024 моль) азида **10** в присутствии 0.057 г (0.00078 моль) диэтиламина. Выход 0.17 г (13%), порошок белого цвета, т.разл. 282°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1732 (C=O), 1563 (N=N триазола). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.20 т (3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, ^3J 6.7 Гц), 2.72 с (3H, CH_3), 4.12 к (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, ^3J 6.7 Гц). Спектр ЯМР ^{1}H (H_2SO_4 конц.), δ, м.д.: 1.24 т (3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, ^3J 6.8 Гц), 2.93 с (3H, CH_3), 4.32 к (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, ^3J 6.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 8.6 (триазол-CH_3), 12.8 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 66.5 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 129.2 (C^4 *виц*-триазола), 143.6 (C^5 *виц*-триазола), 150.7 (C=O), 157.6 (3C 1,3,5-триазина). Найдено, %: C 47.82; H 3.96; N 31.53. $C_{21}H_{24}N_{12}O_6$. Вычислено, %: C 46.67; H 4.48; N 31.10.

Опыт 4, табл. 4. Из 1.02 г (0.0078 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.5 г (0.0024 моль) азида **10** в присутствии 0.082 г (0.00078 моль) диэтаноламина. Выход 0.7 г (54%), порошок белого цвета, т.разл. 282°C.

2-Азидо-4,6-ди-(4-ацетил-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил-1,3,5-триазин (12a). Опыт 5, табл. 4. Из 0.5 г (0.005 моль) ацетилацетона **1a** и 0.5 г (0.0025 моль) азида **10** в присутствии 0.036 г

(0.0005 моль) диэтиламина. При смешивании исходных реагентов температура увеличилась до 34°C. Выход 0.44 г (48%), порошок белого цвета. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1731 (C=O), 2156 (N_3). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.63 с [3H, H_3C–C(O)], 2.85 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 11.7 (триазол-CH_3), 28.6 [(O)C–$\underline{C}H_3$], 139.8 (C^4 *виц*-триазола), 143.2 (C^5 *виц*-триазола), 163.5 (1C 1,3,5-триазина), 168.4 (2C 1,3,5-триазина), 192.1 (C=O). Найдено, %: C 49.02; H 3.51; N 36.47. $C_{13}H_{12}N_{12}O_2$. Вычислено, %: C 42.39; H 3.28; N 45.64.

Опыт 6, табл. 4. Из 0.5 г (0.005 моль) ацетилацетона **1a** и 0.5 г (0.0025 моль) азида **10** в присутствии 0.053 г (0.0005 моль) диэтаноламина. При смешивании исходных реагентов температура увеличилась до 38°C. образовался осадок. Реакционную массу выдержали при постоянном перемешивании 20 мин. Выход 0.49 г (53%), порошок белого цвета.

2-Азидо-4,6-ди-(5-метил-4-этоксикарбонил-1,2,3-триазол-1-ил)-1,3,5-триазин (12b). Опыт 7, табл. 4. Из 0.64 г (0.005 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.5 г (0.0025 моль) азида **10** в присутствии 0.037 г (0.0005 моль) диэтиламина. Выход 0.44 г (41%), порошок белого цвета, т.пл. 210–215°C (с разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1732 (C=O), 2142 (N_3). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.34 т (3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, ^3J 6.8 Гц), 2.92 с (3H, CH_3), 4.34 к (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, ^3J 6.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 11.8 (триазол-CH_3), 14.6 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 61.2 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 137.0 (C^4 *виц*-триазола), 141.4 (C^5 *виц*-триазола), 161.3 (C=O), 163.4 (1C 1,3,5-триазина), 168.4 (2C 1,3,5-триазина). Найдено, %: C 43.21; H 3.02; N 40.13. $C_{15}H_{16}N_{12}O_4$. Вычислено, %: C 42.06; H 3.76; N 39.24.

Опыт 8, табл. 4. Из 0.64 г (0.005 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.5 г (0.0025 моль) азида **10** в присутствии 0.053 г (0.0005 моль) диэтаноламина. Выход 0.46 г (43%), порошок белого цвета, т.пл. 210–215°C (с разл.).

2,4,6-Триазидо-1,3,5-триазин (10). К раствору 3.1 г (0.0168 моль) цианурхлорида в 20 мл ацетона добавили раствор 5.5 г (0.084 моль) азида натрия в 20 мл воды. Реакционную массу выдерживали при постоянном перемешивании при 50°C в течение 4 ч. По окончании реакционную массу охладили. Осадок отфильтровали. Выход 2.5 г (73%), кристаллы белого цвета, т.пл. 93°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2146 (N_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 171.5 (3C 1,3,5-триазина).

ВЫВОДЫ

Применение диэтаноламина позволило синтезировать ряд функционально-замещенных би- и полициклических 1,2,3-триазолсожержащих систем за 2 ч с высокими значениями выходов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Иркутской области в рамках научного проекта № 20-43-383003 р_мол_а.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bozorov K., Zhao J., Aisa H.A. *Bioorg. Med. Chem*. **2019**, *27*, 3511–3531. doi 10.1016/j.bmc.2019.07.005
2. Feng L.S., Zheng M.J., Zhao F., Liu D. *Arch. Pharm*. **2020**, *354*, 2000163. doi 10.1002/ardp.202000163
3. Xu Z., Zhao S.J., Liu Y. *Eur. J. Med. Chem*. **2019**, *183*, 111700. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111700
4. Wang X.-X., Sun S.-Yu., Dong Q.-Q., Wu X.-X., Tang W., Xing Y.-Q. *Med. Chem. Commun*. **2019**, *10*, 1740–1754. doi 10.1039/C9MD00208A
5. Zhang B. *Eur. J. Med. Chem*. **2019**, *168*, 357–372. doi 10.1016/j.ejmech.2019.02.055
6. Mantoani S.P., de Andrade P., Chierrito T.P.C., Figueredo A.S., Carvalho I. *Curr. Med. Chem*. **2019**, *26*, 4403–4434. doi 10.2174/0929867324666170727103901
7. 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
8. Song M.X., Deng X.Q., *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*. **2018**, *33*, 453–478. doi 10.1080/14756366.2017.1423068
9. Lal K., Yadav. P. *Anti-cancer Agents Med. Chem*. **2018**, *18*, 21–37. doi 10.2174/1871520616666160811113531
10. Neto J.S.S., Zeni G. *Coord. Chem. Rev*. **2020**, *409*, 213217. doi 10.1016/j.ccr.2020.213217
11. de Souza M.V.N., da Costa C.F., Facchinetti V., Gomes C.R.B., Pacheco P.M. *Curr. Org.*

Synth. **2019**, *16*, 244–257. doi 10.2174/1570179416666190104141454

12. Hosseinnejad T., Fattahi B., Heravi M.M. *J. Mol. Model*. **2015**, *21*, 264. doi 10.1007/s00894-015-2810-2
13. Походыло Н.Т., Обушак М.Д. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1300–1303. [Pokhodylo N.T., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem*. **2019**, *55*, 1241–1242.] doi 10.1134/S107042801908027X
14. Huisgen R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598.
15. Huisgen R. *Angew. Chem., Int. Ed*. **1963**, *2*, 633–645.
16. Berg R., Straub B.F. *Beilstein J. Org. Chem*. **2013**, *9*, 2715–2750. doi 10.3762/bjoc.9.308
17. Meldal M., Tornøe C.W. *Chem. Rev*. **2008**, *108*, 2952–3015. doi 10.1021/cr0783479
18. Singh M.S., Chowdhury S., Koley S. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 5257–5283. doi 10.1016/j.tet.2016.07.044
19. Jin T., Kitahara F., Kamijo Sh., Yamamoto Y. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 2824–2827. doi 10.1016/j.tetlet.2008.02.115
20. Danence L.J.T., Gao Ya., Li M., Huang Yu., Wang J. *Chem. Eur. J*. **2011**, *17*, 3584–3587. doi 10.1002/chem.201002775
21. Yeung D.K.J., Gao T., Huang J., Sun Sh., Guo H., Wang J. *Green Chem*. **2013**, *15*, 2384–2388. doi 10.1039/c3gc41126e
22. Wang L., Peng Sh., Danence L.J.T., Gao Y., Wang J. *Chem. Eur. J*. **2012**, *18*, 6088–6093. doi 10.1002/chem.201103393
23. Голобокова Т.В., Пройдаков А.Г., Кижняев В.Н. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 443–451. [Golobokova T.V., Proidakov A.G., Kizhnyaev V.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 446–453.] doi 10.1134/S1070428020030136
24. Голобокова Т.В., Пройдаков А.Г., Кижняев В.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1333–1337. [Golobokova T.V., Proidakov A.G., Vereshchagin L.I., Kizhnyaev V.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 1308–1312.] doi 10.1134/S1070428015090171

Organocatalytic Reaction of Enamine-Azide Addition in Synthesis of 1,4,5-Substituted 1,2,3-Triazoles

T. V. Sokolnikova*, A. G. Proidakov, and V. N. Kizhnyaev

Irkutsk State University, Faculty of Chemistry, ul. K. Marksa, 1, Irkutsk, 664003 Russia
**e-mail: t.golobokova@rambler.ru*

Received December 7, 2020; revised December 21, 2020; accepted December 28, 2020

The paper demonstrates the high efficiency of using diethanolamine as an organic catalyst in cycloaddition reactions of organic (including heterocyclic) mono-, di- and triazides to CH-activated substrates. As a result, a number of functionally substituted bi- and polycyclic systems were synthesized.

Keywords: enamine, organic azide, cycloaddition, diethanolamine, organic catalyst, 1,2,3-triazole, 1,3,5-triazine