

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛА ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЕЙ АЛКИЛАЗИДОВ С МЕТИЛЕНАКТИВНЫМИ КЕТОНАМИ В СИСТЕМЕ K_2CO_3 /ДМСО

© 2021 г. Н. Т. Походьло, Р. Д. Савка, М. Д. Обушак*

Львовский национальный университет им. Ивана Франко, Украина, 79005 Львов, ул. Кирилла и Мефодия, 6
*e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua

Поступила в редакцию 18.01.2021 г.

После доработки 10.02.2021 г.

Принята к публикации 12.02.2021 г.

Взаимодействие β -кетозэфиров и ацетилацетона с алкилазидами в системе K_2CO_3 /ДМСО выступает удобным методом синтеза три- и дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов с алкильными заместителями в положении 1 триазольного цикла.

Ключевые слова: азиды, 1,2,3-триазолы, реакция Димрота, 1,3-дикарбонильные соединения, циклоконденсации

DOI: 10.31857/S0514749221060057

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к производным 1*H*-1,2,3-триазола в значительной мере обусловлен биологической активностью многих соединений, содержащих этот фрагмент [1, 2]. В частности, ранее обнаружена противоопухолевая активность некоторых производных 1,2,3-триазола и найдены зависимости строение – активность, позволяющие оптимизировать поиск более активных соединений [3–5].

Одним из наиболее удобных методов синтеза 1,2,3-триазолов, набирающих популярность в последние годы, выступает взаимодействие азидов с метиленактивными кетонами (реакция Димрота) [6–17], поскольку некоторые варианты этой реакции соответствуют требованиям концепции клик-химии и могут быть осуществлены без использования тяжелых металлов в качестве катализаторов. Более того, такие превращения можно проводить одnoreакторно, что было показано на примере синтеза 1,2,3-триазолов, включающего преобразование спиртов в азиды действием азидата натрия в присутствии *N*-(*n*-толуолсульфонил)-

имидазола, тетрабутиламмоний йодида и триэтиламина и последующую циклизацию азидов с метиленактивными кетонами [18]. Такие превращения получили название органоклик-реакции и им обычно приписывают механизм 1,3-диполярного [3+2]-циклоприсоединения [19–21].

Считалось, что реакции азидов с метиленактивными кетонами, активированными сложноэфирной группой (β -кетозэфирами), хемоселективны. Однако недавно нами обнаружено, что сложноэфирная группа может конкурировать с кетогруппой при взаимодействии с азидами [12, 15]. Так, при изучении реакций арилазидов с алкил-3-*R*-3-оксопропаноатами в условиях реакции Димрота (MeONa/MeOH) было установлено, что в ряде случаев в результате атаки азидогруппы на сложноэфирную образуются стабильные 3-*R*-2-диазо-3-оксо-*N*-(арил)пропанамиды. Показано, что с наибольшими выходами такие диазосоединения образуются, если радикал является изопропилом, циклопропилом, диэтоксиметилом, арилазиды содержат электроноакцепторные заместители, а

определяющее влияние на выход диазопродуктов имеет выбор системы основание–растворитель [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы исследовали взаимодействие β-кетоэфиров с алкилазидами. В отличие от ароматических азидов, алкилазиды менее реакционноспособны и гораздо менее изучены в таких циклизациях. В большинстве работ исследовано их взаимодействие с ацетоуксусным эфиром. Изучены, например, эфиры 3-арил-2-азидопропановых кислот [22] и 2-азидонорборнен [23]. На основе 1-алкил-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот получены соединения, обладающие широким спектром биологической активности. Среди них найдены активаторы калиевых каналов большой проводимости [24], ингибиторы сукцинатдегидрогеназы [25], соединения, обладающие фунгицидным и инсектицидным действием [26].

Ранее показано, что в системе K₂CO₃/DMCO бензилазиды выступают удобными реагентами для получения 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов [27]. В данной работе мы исследовали взаимодействие бензилазида **1a** с рядом β-кетоэфиров разного строения, содержащих алкильные, арильные и гетарильные заместители. Было установлено, что бензилазид **1a** реагирует с 3-алкил-3-оксопропаноатами **2a–f**, 3-оксо-3-фенилпропаноатом **2g** и 3-(фуран-2-ил)-3-оксопропаноатом **2h** хемоселективно, без образования диазосоединений, что дало возможность получить с хорошими выходами 1-бензил-5-R¹-1,2,3-триазол-4-карбоновые кислоты **3a–h** (схема 1).

Для синтеза соединений, содержащих 2 триазольных цикла в одной молекуле, использовали 1,2-бис(азидометил)бензол (**4**). Конденсацией ди-

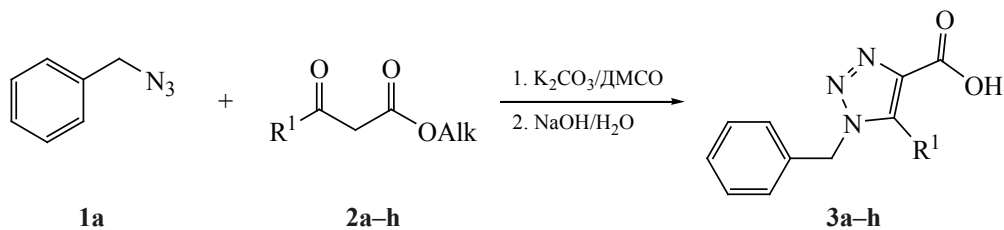
азида **4** с ацетоуксусным эфиром **2a** синтезировано соединение **5** с выходом 87% (схема 2). Рядом дальнейших преобразований эфир **5** превращен в соответствующую кислоту **6** и бис-аллиламид **7**, который служит перспективным мостиковым лигандом для синтеза π-комплексов переходных металлов. Так, ранее было показано, что N-аллиламиды 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот образуют π-комплексы меди, в которых координационная сфера атома Cu(I) состоит из аллильного фрагмента, атома кислорода карбонильной группы и атома азота N³ триазольного ядра [28].

Как уже отмечалось, в последнее время все шире применяют одnoreакторные методы синтеза, позволяющие получать азиды *in situ* и вводить их в реакции с метиленактивными карбонильными соединениями. Этот подход был реализован нами при использовании метил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (**8**). Нуклеофильное замещение хлора азидогруппой и циклизацию ацетоуксусного эфира с образовавшимся азидом проводили без выделения последнего, в результате чего получено соединение **9** с выходом 57% (схема 3).

В аналогичных условиях одnoreакторного синтеза испытан также 4,4'-бис(бромметил)бифенил (**10**). Получен бис-эфир **11**, который легко подвергается гидролизу в щелочных условиях с образованием соответствующей кислоты **12** (схема 4). Контроль за ходом гидролиза осуществляли с помощью ИК спектроскопии, наблюдая изменения в интенсивности полос поглощения карбонильных групп соединений **11** (1708 см⁻¹) и **12** (1682 см⁻¹).

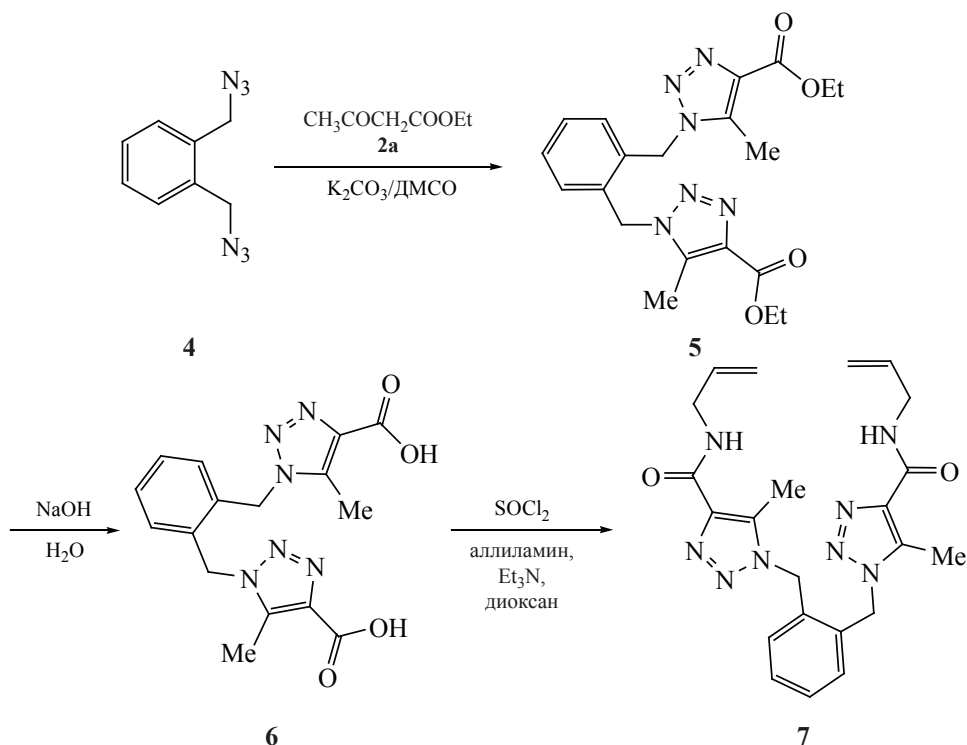
Установлено, что 3-азидопропанамид **1b** в системе K₂CO₃/DMCO реагирует с ацетилацетоном **13** с образованием триазола **14** с хорошим выходом (83%) (схема 5). 4-Ацетилтриазолы типа **14** – удобные реагенты для дальнейших преобразова-

Схема 1



R¹ = Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**), *i*-Pr (**d**), цикло-Pr (**e**), EtSCH₂ (**f**), Ph (**g**), фуран-2-ил (**h**).

Схема 2



ний по ацетильной группе [29, 30]. Для этих же целей может быть использован амидный фрагмент соединения **14**.

Разработанная методика была использована нами для синтеза соединений, содержащих 5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазольный фрагмент. Выбор такой группировки обусловлен поиском соединений с противоопухолевой активностью с учетом того, что недавно производные {5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-тетразол-1-ил}уксусной кислоты продемонстрировали значительный уровень активности на линиях клеток рака молочной железы [31]. Было изучено взаимодействие азидов **1b,c** с эфиром **2i** и установлено, что при этом образуются триазолы **15a, b** с умеренным выходом (схема 6). Эфир **15a** действием

алюмогидрида лития восстановлен до спирта **16**. На примере соединения **15b** показана возможность получения 1,5-дизамещенных триазолов. Гидролизом эфира **15b** и последующим декарбокисилированием кислоты **17** получен триазол **18**, в котором амидный фрагмент был восстановлен до амина **19**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H записаны на приборах VarianUnity+400 (Varian Co., США) и BrukerAvance 500 (Bruker Co., США) с рабочей частотой 400 и 500 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре Agilent 1100 LC/MSD (Agilent Technologies Co., США) со способом ионизации АРСІ. Спектры ИК записаны на спектрометре

Схема 3

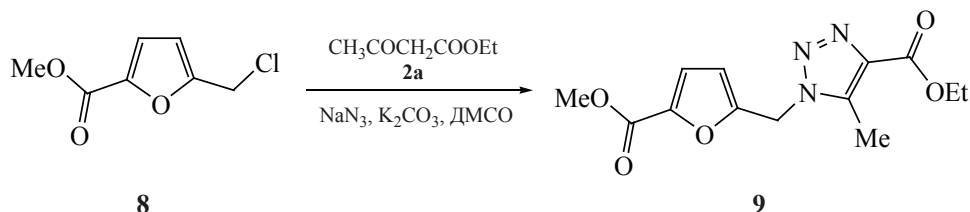
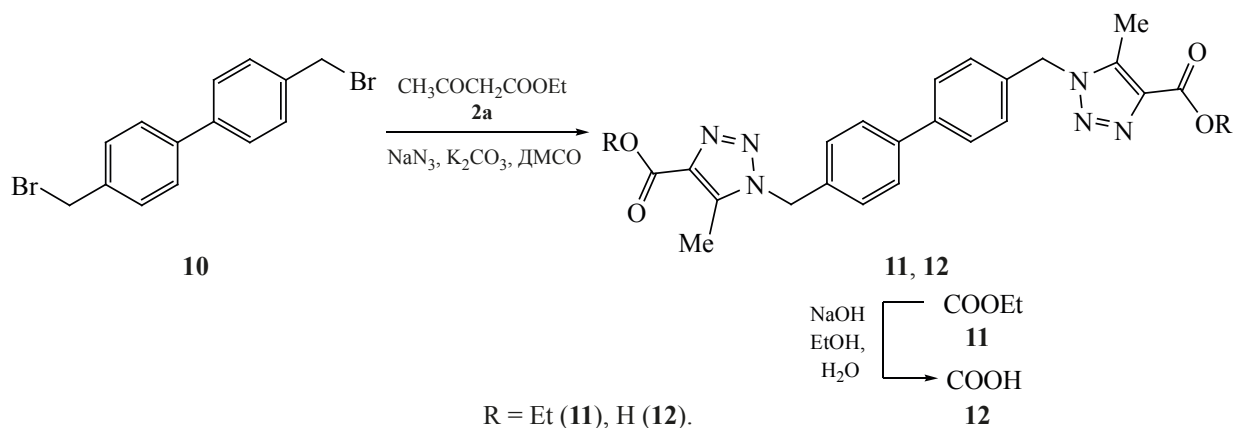


Схема 4



FTIR Spectrum 2000 Perkin Elmer. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba 1106 (Carlo-Erba Co., Италия). Температуру плавления определяли на приборе Boetius (VEB Wägetechnik Rapido, Германия). Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol, UV-254.

Кетозфиры **2** получены по описанной нами ранее методике [32].

Азиды 1a–c (общая методика). К раствору галогенпроизводного (0.1 моль) в 50 мл MeOH прибавляли раствор 6.5 г NaN₃ в 15 мл H₂O и кипятили 2–3 ч. Упаривали в вакууме метанол и экстрагировали азид хлористым метиленом. После упаривания растворителя в вакууме получали чистые азиды.

Бензилазид (1a). Выход 12.65 г (95%), бесцветная жидкость [27]. Масс-спектр (ХИ), m/z : 134 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 63.07; Н 5.43; N 31.51. C₇H₇N₃. Вычислено, %: С 63.14; Н 5.30; N 31.56.

3-Азидопропанамид (1b). Выход 10.61 г (93%), т.пл. 55–57°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.34 т (2H, CH₂, *J* 6.5 Гц), 3.46 т (2H, CH₂, *J* 6.5 Гц), 6.85 с (1H, NH), 7.36 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 115 [$M + H$]⁺. Найдено, %:

С 31.51; Н 5.34; N 49.07. C₃H₆N₄O. Вычислено, %: С 31.58; Н 5.30; N 49.10.

1-(2-Азидоэтил)пирролидин (1c). Выход 13.31 г (95%), бесцветная жидкость. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.72–1.85 м (4H, CH₂), 2.54–2.62 м (4H, CH₂), 2.70 т (2H, CH₂, *J* 6.1 Гц), 3.35 т (2H, CH₂, *J* 6.1 Гц). Масс-спектр (ХИ), m/z : 141 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 51.52; Н 8.71; N 39.83. C₆H₁₂N₄. Вычислено, %: С 51.41; Н 8.63; N 39.97.

1,2-Бис(азидометил)бензол (4) синтезировали аналогично соединению **1**, используя 2 экв NaN₃. Выход 18.05 г (96%), бесцветная жидкость [33]. Масс-спектр (ХИ), m/z : 189 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 51.14; Н 4.22; N 44.71. C₈H₈N₆. Вычислено, %: С 51.06; Н 4.28; N 44.66.

1,2,3-Триазол-4-карбоновые кислоты 3a–h, 5, 14, 15 (общая методика). К раствору 0.01 моль соответствующего азиды в 4 мл ДМСО прибавляли 9.6 г (0.07 моль) K₂CO₃ и 0.01 моль β-кетозфира **2** или ацетилацетона **13** (для синтеза эфира **5** использовали двойное количество ДМСО, K₂CO₃ и ацетоуксусного эфира). Суспензию перемешивали при 40–50°C в течение 10 ч, охлаждали до 5°C и прибавляли 30 мл воды. Осадок отфильтровывали

Схема 5

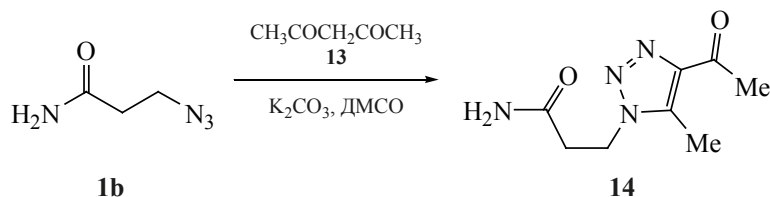
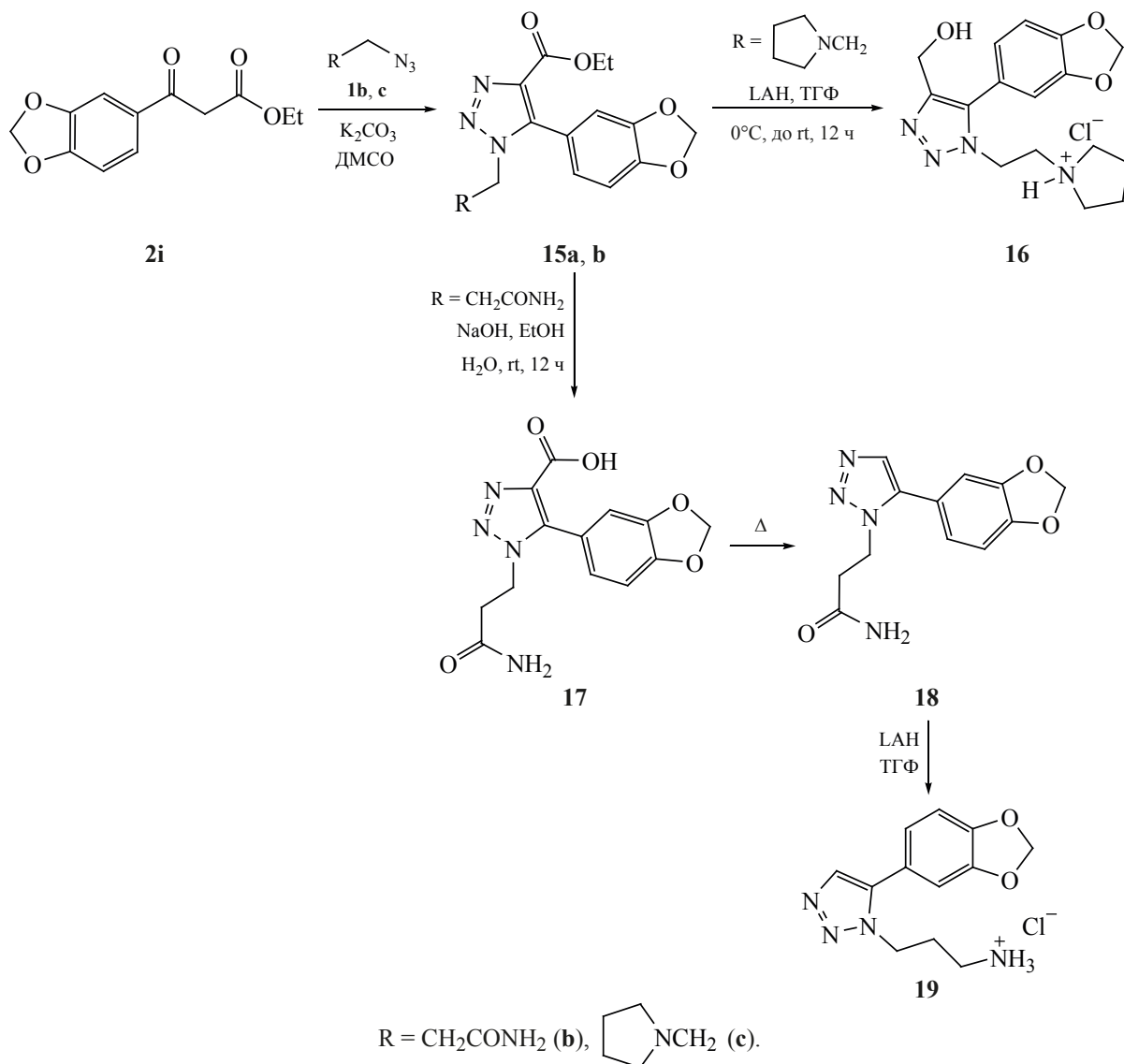


Схема 6



и получали эфиры кислот **3** и **5**. Для превращения эфиров в кислоты их растворяли в 10 мл спирта и прибавляли 4 мл 30%-го водного раствора NaOH. Для синтеза кислоты **6** использовали 4 мл 60%-го водного раствора NaOH. Смесь кипятили в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подкисляли соляной кислотой до pH 1.0. Осадок отфильтровывали и при необходимости перекристаллизовывали из спирта или смеси спирт–вода.

1-Бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3a) [27]. Выход 1.58 г (73%), т.пл. 160–161°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.44 с (3H, CH₃), 5.59 с (2H, CH₂), 7.19 д (2H,

$\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$, J 7.2 Гц), 7.25–7.38 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}^{3,4,5}$, 12.75 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 218 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: С 60.65; Н 5.19; N 19.38. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 60.82; Н 5.10; N 19.34.

1-Бензил-5-этил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3b). Выход 1.78 г (77%), т.пл. 108–109°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH₃, J 7.4 Гц), 2.91 к (2H, CH₂, J 7.4 Гц), 5.64 с (2H, CH₂^{бенз}), 7.21 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$, J 7.2 Гц), 7.27–7.46 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}^{3,4,5}$), 12.92 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 232 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: С 62.43; Н 5.78; N 18.22. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 62.33; Н 5.67; N 18.17.

1-Бензил-5-пропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3с). Выход 1.84 г (75%), т.пл. 72–73°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.78 т (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 1.23–1.41 м (2H, CH₂), 2.87 т (2H, CH₂, *J* 7.6 Гц), 5.64 с (2H, CH₂N), 7.21 д (2H, H^{2,6}_{аром}, *J* 7.4 Гц), 7.26–7.47 м (3H, H^{3,4,5}_{аром}), 12.93 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 246 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 63.81; Н 6.02; N 17.02. C₁₃H₁₅N₃O₂. Вычислено, %: С 63.66; Н 6.16; N 17.13.

1-Бензил-5-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3д). Выход 1.74 г (71%), т.пл. 80–81°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.14 д (6H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 3.42 гептет (2H, CH, *J* 6.9 Гц), 5.71 с (2H, CH₂), 7.14 д (2H, H^{2,6}_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.24–7.41 м (3H, H^{3,4,5}_{аром}), 12.95 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 246 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 63.74; Н 6.11; N 17.01. C₁₃H₁₅N₃O₂. Вычислено, %: С 63.66; Н 6.16; N 17.13.

1-Бензил-5-циклопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3е). Выход 1.58 г (65%), т.пл. 64–65°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.94–0.98 м (4H, H_{циклопр}), 1.71–1.75 м (1H, H_{циклопр}), 5.65 с (2H, CH₂N), 7.19 д (2H, H^{2,6}_{аром}, *J* 6.8 Гц), 7.28 т (1H, H⁴_{аром}, *J* 6.8 Гц), 7.33 т (2H, H^{3,5}_{аром}, *J* 6.8 Гц). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 244 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 63.99; Н 5.58; N 17.13. C₁₃H₁₃N₃O₂. Вычислено, %: С 64.19; Н 5.39; N 17.27.

1-Бензил-5-(этилтиометил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3ф). Выход 1.77 г (64%), т.пл. 53–54°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.11 т (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 2.43 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 4.15 с (2H, CH₂S), 5.67 с (2H, CH₂N), 7.27 д (2H, H^{2,6}_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.30–7.42 м (3H, H^{3,4,5}_{аром}). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 278 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 56.50; Н 5.64; N 15.26. C₁₃H₁₅N₃O₂S. Вычислено, %: С 56.30; Н 5.45; N 15.15.

1-Бензил-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3г). Выход 1.87 г (67%), т.пл. 188–189°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 5.45 с (2H, CH₂N), 6.93–7.00 м (2H_{аром}), 7.22–7.28 м (3H_{аром}), 7.31 д (2H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.42–7.49 м (3H_{аром}). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 280

[*M* + H]⁺. Найдено, %: С 68.91; Н 4.74; N 15.17. C₁₆H₁₃N₃O₂. Вычислено, %: С 68.81; Н 4.69; N 15.05.

1-Бензил-5-(фуран-2-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3h). Выход 1.70 г (63%), т.пл. 156–157°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 5.82 с (2H, CH₂), 6.62 д.д (1H, H⁴_{фуран}, *J* 1.6, 3.2 Гц), 7.12 д (2H, H^{2,6}_{аром}, *J* 7.6 Гц); 7.25–7.28 м (4H, H^{3,4,5}_{аром} + H³_{фуран}), 7.84 уш.с (1H, H⁵_{фуран}), 13.00 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 270 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 62.67; Н 3.96; N 15.73. C₁₄H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: С 62.45; Н 4.12; N 15.61.

Диэтил-1,1'-[1,2-фениленбис(метилен)]бис-(5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат) (5). Выход 2.84 г (69%), т.пл. 98–99°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.33 т (6H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 2.50 с (6H, CH₃^{триазол}), 4.33 к (4H, CH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 5.85 с (4H, CH₂N), 6.74–6.78 м (2H_{аром}), 7.30–7.34 м (2H_{аром}). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 413 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 58.41; Н 5.66; N 20.23. C₂₀H₂₄N₆O₄. Вычислено, %: С 58.24; Н 5.87; N 20.38.

3-(4-Ацетил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-пропанамид (14). Выход 1.63 г (83%), т.пл. 63–64°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.47 с (3H, CH₃), 2.51 с (3H, CH₃), 2.68 т (2H, CH₂, *J* 5.2 Гц), 4.42 т (1H, CH₂N, *J* 5.2 Гц), 6.89 с (1H, NH), 7.40 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 197 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 48.90; Н 6.27; N 28.48. C₈H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: С 48.97; Н 6.16; N 28.56.

Этил-5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (15а). Выход 1.83 г (51%), т.пл. 42–43°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.24 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц). 1.59–1.71 м (4H, CH₂), 2.26–2.37 м (4H, CH₂N), 2.80 т (2H, CH₂N, *J* 6.0 Гц), 4.20 к (2H, CH₂O, *J* 7.1 Гц), 4.31 т (2H, CH₂N, *J* 6.0 Гц), 6.10 с (2H, OCH₂O), 6.91 д (1H, H⁵_{аром}, *J* 8.0 Гц), 6.94–7.03 м (2H, H^{2,6}_{аром}). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 359 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 60.41; Н 6.28; N 15.52. C₁₈H₂₂N₄O₄. Вычислено, %: С 60.32; Н 6.19; N 15.63.

Этил-1-(3-амино-3-оксопропил)-5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (15б). Выход 2.49 г (75%), т.пл. 58–59°C.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.08 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 2.74 т (2H, CH_2 , J 6.8 Гц), 4.20 к (2H, CH_2O , J 7.2 Гц), 4.34 т (1H, CH_2N , J 6.8 Гц), 6.10 с (2H, OCH_2O), 6.76 с (1H, NH), 6.93–7.01 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{6,7}$), 7.03 с (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^4$), 7.38 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 333 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 54.34; Н 4.97; N 16.81. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 54.21; Н 4.85; N 16.86.

Однореакторный синтез эфиров 1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты 9, 11 (общая методика). К раствору 2.86 г (0.016 моль) метил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (8) или 2.72 г (0.008 моль) 4,4'-бис(бромметил)бифенила (10) в 10 мл ДМСО прибавляли 1.25 г (0.019 моль) NaN_3 . Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем к реакционной смеси прибавляли 10 г (0.072 моль) K_2CO_3 и 2.05 мл (0.016 моль) ацетоуксусного эфира и перемешивали при 40–50°C в течение 12 ч, охлаждали до 5°C и прибавляли 100 мл воды. Экстрагировали 50 мл хлористого метилена, сушили сульфатом натрия. Растворитель упаривали и получали триазолы 9 и 11.

Этил-1-[[5-(метоксикарбонил)фуран-2-ил]-метил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (9). Выход 2.67 г (57%), желтая жидкость. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.26 т (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.46 с (3H, CH_3), 3.74 с (3H, CH_3O), 4.26 к (2H, CH_2O , J 6.8 Гц), 5.76 с (2H, CH_2N), 6.70 д (1H, $\text{H}_{\text{фуран}}$, J 3.2 Гц), 7.24 д (1H, $\text{H}_{\text{фуран}}$, J 3.2 Гц). Масс-спектр (ХИ), m/z : 294 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 53.30; Н 5.24; N 14.21. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 53.24; Н 5.16; N 14.33.

Диэтил-1,1'-[бифенил-4,4'-диилбис(метилен)]бис(5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат) (11). Выход 2.81 (72%), т.пл. 166–167°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2988, 2934, 2906, 1708 (СО), 1567, 1480, 1450, 1425, 1398, 1370, 1341, 1305, 1242, 1200, 1185, 1099, 1081, 1021, 981, 848, 796, 786. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.40 т (6H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 2.48 с (6H, $\text{CH}_3^{\text{триазол}}$), 4.41 к (4H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 5.56 с (4H, NCH_2), 7.23 д (4H $_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц), 7.51 д (4H $_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц). Масс-спектр (ХИ), m/z : 489 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 63.79; Н 5.67; N 17.40. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С 63.92; Н 5.78; N 17.20.

Гидролиз эфиров 5 и 11. К раствору 0.01 моль эфира в 20 мл спирта прибавляли 4 мл 60%-го водного раствора NaOH. Смесь кипятили в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подкисляли соляной кислотой до pH 1.0. Осадок отфильтровывали и при необходимости перекристаллизовывали из спирта или смеси спирт–вода.

1,1'-[1,2-Фениленбис(метилен)]бис(5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота) (6). Выход 3.38 г (95%), т.пл. 218–219°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.49 с (6H, $\text{CH}_3^{\text{триазол}}$), 5.84 с (4H, CH_2), 6.74–6.80 м (2H $_{\text{аром}}$), 7.30–7.37 м (2H $_{\text{аром}}$). Масс-спектр (ХИ), m/z : 357 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 53.75; Н 4.67; N 23.40. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С 53.93; Н 4.53; N 23.58.

1,1'-[Бифенил-4,4'-диилбис(метилен)]бис(5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота) (12). Выход 3.59 г (83%), т.пл. 256–257°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3040, 2885, 2657, 2586, 1682 (СО), 1574, 1479, 1451, 1337, 1301, 1266, 1234, 1195, 1097, 932, 781, 757. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.50 с (6H, CH_3), 5.69 с (4H, CH_2), 7.31 д (4H $_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.68 д (4H $_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 13.04 уш.с (2H, СООН). Масс-спектр (ХИ), m/z : 433 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 61.01; Н 4.74; N 19.57. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С 61.10; Н 4.66; N 19.43.

1,1'-[1,2-Фениленбис(метилен)]бис(N-аллил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид) (7). К 5 г (0.014 моль) кислоты 6 прибавляли 10 мл тионилхлорида и кипятили 3 ч. После упаривания остатка тионилхлорида получали хлорангидрид кислоты 6 с количественным выходом. Прибавляли порциями 3.93 г (0.01 моль) хлорангидрида к охлажденному на ледяной бане раствору 1.14 г (0.02 моль) аллиламина и 2.8 мл (0.02 моль) триэтиламина в 10 мл диоксана. Смесь оставляли при комнатной температуре на ночь. Прибавляли 30 мл воды, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из спирта. Выход 3.65 г (84%), т.пл. 117–118°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.54 с (6H, CH_3), 3.86–3.90 м (4H, CH_2NHCO), 5.07 д.д (2H, $\text{H}_{\text{и с}}^{\text{CH}=\text{CH}}$, J 1.4, 10.2 Гц), 5.15 д.д (2H, $\text{H}_{\text{т р а н с}}^{\text{CH}=\text{CH}}$, J 1.4, 17.1 Гц), 5.85 с (4H, CH_2), 5.93–5.97 м (2H, $-\text{CH}=\text{}$), 6.67–6.72 м (2H $_{\text{аром}}$), 7.29–7.33 м (2H $_{\text{аром}}$), 8.65 уш.с (2H, NH). Масс-спектр (ХИ),

m/z : 435 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 60.71; Н 5.81; N 25.90. $C_{22}H_{26}N_8O_2$. Вычислено, %: С 60.81; Н 6.03; N 25.79.

{5-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил}метанола гидрохлорид (16). К раствору 1.18 г (0.0033 моль) соединения **15a** в 50 мл ТГФ при 0°C и перемешивании прибавляли порциями 0.14 г (0.0033 моль) алюмогидрида лития и оставляли на ночь. Охлаждали и прибавляли каплями 0.14 мл воды, 0.28 мл 10%-го NaOH и снова 0.28 мл воды. Перемешивали при комнатной температуре 15 мин, фильтровали через тонкий слой силикагеля и после упаривания растворителя в вакууме прибавляли 4 мл эфира, насыщенного хлористым водородом (~2.0 М). Образовавшийся осадок отфильтровывали. Выход 0.98 г (95%), т.пл. 176°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.73–1.85 м (2H, CH_2), 1.88–2.03 м (2H, CH_2), 2.87–3.00 м (2H, CH_2), 3.38–3.49 м (2H, CH_2), 3.61–3.69 м (2H, CH_2), 4.36–4.41 м (3H, $CH_2 + OH$), 4.68 т (2H, CH_2 , J 6.5 Гц), 6.12 с (2H, OCH_2O), 7.05 д (1H, $H_{аром}^5$, J 7.9 Гц), 7.09 д (1H, $H_{аром}^6$, J 7.9 Гц), 7.17 с (1H, $H_{аром}^2$), 10.97 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 317 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 54.33; Н 6.14; N 15.96. $C_{16}H_{20}N_4O_3 \cdot HCl$. Вычислено, %: С 54.47; Н 6.00; N 15.88.

1-(3-Амино-3-оксипропил)-5-(бензо[*d*][1,3]-диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (17). Растворяли 0.64 г (2 ммоль) эфира **15b** в 30 мл этанола, прибавляли раствор 0.08 г (2 ммоль) NaOH в 1 мл воды и оставляли на ночь. Упаривали этанол, остаток растворяли в воде, экстрагировали хлористым метиленом. Водный слой подкисляли HCl до кислой реакции. Образовавшийся осадок кислоты **17** отфильтровывали. Выход 0.56 г (92%), т.пл. 156–157°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.73 т (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.33 т (2H, CH_2 , J 6.8 Гц), 6.11 с (2H, OCH_2O), 6.75 с (1H, NH), 6.93–7.00 м (2H, $H_{аром}^{6,7}$), 7.02 с (1H, $H_{аром}^4$), 7.35 с (1H, NH), 12.56 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 305 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 51.45; Н 3.92; N 18.37. $C_{13}H_{12}N_4O_5$. Вычислено, %: С 51.32; Н 3.98; N 18.41.

3-{5-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил}пропанамид (18). Кислоту **17** нагревали при температуре плавления до прекраще-

ния выделения CO_2 . Охлаждали. Выход соединения **18** количественный, т.пл. 128–129°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.71 т (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.35 т (2H, CH_2 , J 6.8 Гц), 6.12 с (2H, OCH_2O), 6.75 с (1H, NH), 6.94–7.02 м (2H, $H_{аром}^{6,7}$), 7.02 с (1H, $H_{аром}^4$), 7.61 с (1H, $H_{триазол}$), 7.33 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 261 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 55.25; Н 4.53; N 21.40. $C_{12}H_{12}N_4O_3$. Вычислено, %: С 55.38; Н 4.65; N 21.53.

3-[5-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]пропан-1-амин гидрохлорид (19). К раствору 0.26 г (1 ммоль) амида **18** в 5 мл ТГФ при 0°C и перемешивании прибавляли порциями 0.1 г (2.1 ммоль) алюмогидрида лития и оставляли на ночь. Кипятили 2 ч, охлаждали и прибавляли по каплям 0.1 мл воды, затем 0.2 мл 10%-го NaOH и снова 0.1 мл воды. Перемешивали при комнатной температуре 15 мин, фильтровали через тонкий слой силикагеля и после упаривания растворителя в вакууме прибавляли 1 мл эфира, насыщенного хлористым водородом (~2.0 М). Образовавшееся вязкое масло отделяли. Выход 0.21 г (75%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.09 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 3.26–3.47 м (2H, CH_2), 4.46 т (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 6.12 с (2H, OCH_2O), 7.02 д (1H, $H_{аром}^7$, J 7.5 Гц), 7.09 д (1H, $H_{аром}^6$, J 7.6 Гц), 7.15 с (1H, $H_{аром}^4$), 7.83 с (1H, $H_{триазол}$), 7.89 уш.с (3H, NH_3^+). Масс-спектр (ХИ), m/z : 247 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 50.84; Н 5.22; N 19.98. $C_{12}H_{15}ClN_4O_2$. Вычислено, %: С 50.98; Н 5.35; N 19.82.

ВЫВОДЫ

Показано, что циклоконденсация алкилазидов с β -кетозэфирами или 1,3-дикетонами в условиях основного катализа выступает удобным методом синтеза производных 1,2,3-триазола с алкильными заместителями в положении 1, привлекательных для исследований противоопухолевой активности.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Национального фонда исследований Украины (проект 2020.01/0166) и Министерства образования и науки Украины (проект «Разработка перспективных методов конструирования соединений с антимикробным и противораковым действием» № 0121U107777).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Farooq T. *Advances in Triazole Chemistry*. 1st Edn, Elsevier. **2020**.
2. Rani A., Singh G., Singh A., Maqbool U., Kaur G., Singh J. *RSC Adv.* **2020**, 5610–5635. doi 10.1039/C9RA09510A
3. Pokhodylo N., Shyyka O., Finiuk N., Stoika R. *Ukr. Biochem. J.* **2020**, 92, 23–32. doi 10.15407/ubj92.05.023
4. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Finiuk N.S. *Biopolym. Cell.* **2019**, 35, 321–330. doi 10.7124/bc.000A0F
5. Manikala V.K., Rao V.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 863–868. doi 10.1134/S1070428020050206
6. Голобокова Т.В., Пройдаков А.Г., Кижняев В.Н. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 442–450. [Golobokova T.V., Proidakov A.G., Kizhnyaev V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 446–453.] doi 10.1134/S1070428020030136
7. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Goreschnik E.A., Obushak M.D. *ChemistrySelect.* **2020**, 5, 260–264. doi 10.1002/slct.201904688
8. Походьло Н.Т., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1300–1303. [Pokhodylo N.T., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1241–1243.] doi 10.1134/S107042801908027X
9. Yan Z., Li Y., Ma M. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7204–7208. doi 10.1021/acs.orglett.9b02089
10. Походьло Н.Т., Шийка О.Я., Савка Р.Д., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 1083–1091. [Pokhodylo N.T., Shyyka O.Y., Savka R.D., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1090–1099.] doi 10.1134/S1070428018070205
11. Blastik Z.E., Klepetarova B., Beier P. *ChemistrySelect.* **2018**, 3, 7045–7048. doi 10.1002/slct.201801344
12. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Obushak M.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 773–779. doi 10.1007/s10593-018-2348-1
13. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Tupyachak M.A., Obushak M.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 209–212. doi 10.1007/s10593-018-2256-4
14. Lin W., Wang Y.-M., Chai S.C., Lv L., Zheng J., Wu J., Zhang Q., Wang Y.D., Griffin P.R., Chen T. *Nat. Commun.* **2017**, 741. doi 10.1038/s41467-017-00780-5
15. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Matyichuk V.S., Obushak M.D., Pavlyuk V.V. *ChemistrySelect.* **2017**, 2, 5871–5876. doi 10.1002/slct.201700577
16. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya. *Synth. Commun.* **2017**, 47, 1096–1101. doi 10.1080/00397911.2017.1313427
17. Singh H., Khanna G., Khurana J.M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3075–3080. doi 10.1016/j.tetlet.2016.05.082
18. Jin G., Zhang J., Fu D., Wu J., Coa S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 12, 5446–5449. doi 10.1002/ejoc.201200830
19. Jalani H.B., Karagöz A.C., Tsogoeva S.B. *Synthesis.* **2017**, 49, 29–41. doi 10.1055/s-0036-1588904.
20. John J., Thomas J., Dehaen W. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 10797–10806. doi 10.1039/C5CC02319J
21. Lima C.G.S., Ali A., van Berkel S.S., Westermann B., Paixao M.W. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 10784–10796. doi 10.1039/C5CC04114G
22. Походьло Н.Т., Савка Р.Д., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 723–726. [Pokhodylo N.T., Savka R.D., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 734–737.] doi 10.1134/S1070428017050141
23. Походьло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 470–472. [Pokhodylo N.T., Matyichuk V.S., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 481–483.] doi 10.1134/S1070428017030332
24. Calderone V., Fiamingo F.L., Amato G., Giorgi I., Livi O., Martelli A., Martinotti E. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2618–2626. doi 10.1016/j.ejmech.2008.02.032
25. Wang Z.-J., Gao Y., Hou Y.-L., Zhang C., Yu S.-J., Bian Q., Li Z.-M., Zhao W.-G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 86, 87–94. doi 10.1016/j.ejmech.2014.08.029
26. Chen X.-B., Shi D.-Q. *Phosphorus Sulfur Silicon Rel. Elem.* **2008**, 183, 1134–1144. doi 10.1080/10426500701578522
27. Cottrell I.F., Hands P., Houghton P.G., Humphrey G.R., Wright S.H.B. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 301–304. doi 10.1002/jhet.5570280216
28. Слывка Ю.И., Павлюк А.В., Ардан Б.Р., Походьло Н.Т., Горешник Е.А., Демченко П.Ю. *ЖНХ.* **2012**, 57, 885–891. [Slyvka Yu.I., Pavlyuk A.V., Ardan B.R., Pokhodilo N.T., Goreschnik E.A., Demchenko P.Yu. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2012**, 57, 815–821.] doi 10.1134/S0036023612060216
29. Походьло Н.Т., Савка Р.Д., Обушак М.Д. *ХГС.* **2014**, 50, 593–598. [Pokhodylo N.T. Savka R.D., Obushak M.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 544–549.] doi 10.1007/s10593-014-1505-4
30. Pokhodylo N., Savka R., Obushak M. *Curr. Chem. Lett.* **2021**, 10, 53–66. doi 10.5267/j.ccl.2020.7.004

31. Arshad M., Bhat A.R., Pokharel S., Kim J.-E., Lee E.J., Athar F., Choi I. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 229–236. doi 10.1016/j.ejmech.2013.11.008
32. Походьло Н.Т., Савка Р.Д., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1267–1279. [Pokhodylo N.T., Savka R.D., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1421–1431.] doi 10.1134/S1070428020080138
33. Chen M., Bao L., Peng P., Zheng S., Xie Y., Lu X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11887–11891. doi 10.1002/anie.201606385

Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivatives by the Cyclocondensation of Alkylazides with Active Methylene Ketones in the K₂CO₃/DMSO System

N. T. Pokhodylo, R. D. Savka, and M. D. Obushak*

Ivan Franko National University of Lviv, ul. Kyryla i Mefodiya, 6, Lviv, 79005 Ukraine

**e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua*

Received January 1, 2021; revised February 10, 2021; accepted February 12, 2021

It was shown that the reaction of β -ketoesters and acetylacetone with alkyl azides in the K₂CO₃/DMSO system is a convenient method for the synthesis of tri- and disubstituted 1*H*-1,2,3-triazoles with alkyl substituents in position 1 of the triazole ring.

Keywords: azides, 1,2,3-triazoles, Dimroth reaction, 1,3-dicarbonyl compounds, cyclocondensation