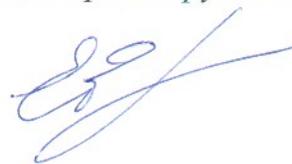


*На правах рукописи*



**ЕФИМОВ Илья Вагизович**

Реакции  $\beta$ -азолиленаминов с азидами и гидроксамоилхлоридами.

Синтез 4-азолил-1,2,3-триазолов и 4-азолилизоксазолов

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Екатеринбург - 2015

Работа выполнена на кафедре технологии органического синтеза Химико-технологического института ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»

Научный руководитель –

доктор химических наук, профессор  
**Бакулев Василий Алексеевич**

Официальные оппоненты:

**Бабаев Евгений Вениаминович**,  
доктор химических наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», ведущий научный сотрудник кафедры органической химии

**Горбунов Евгений Борисович**,  
кандидат химических наук, ФГБУН  
«Институт органического синтеза им.  
И. Я. Постовского» УРО РАН,  
научный сотрудник лаборатории  
гетероциклических соединений

Ведущая организация –

ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Защита состоится «16» марта 2015 года в 15:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», <http://dissoviet.science.urfu.ru/news2/>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы диссертационного исследования

Реакции [3+2] диполярного циклоприсоединения представляют огромный интерес для фундаментальной и прикладной науки. Они прочно вошли в арсенал эффективных методов синтеза пятичленных гетероциклических соединений. Взаимодействие азидов и нитрилоксидов с соединениями, содержащими в структуре двойные или тройные связи, предоставляет возможность синтеза 1,2,3-триазолов и изоксазолов. Использование в этих реакциях металлических катализаторов привело к открытию Шарплессом и Мелдалом CuAAC реакции и провозглашению нобелевским лауреатом Барри Шарплессом новой философии органического синтеза – «click-chemistry». В свою очередь эти открытия инициировали большое количество новых работ в области синтеза 1,2,3-триазола и продемонстрировали большое значение использования «click-chemistry» в различных областях органического синтеза, медицинской химии, химии материалов и биологической химии. Альтернативой использованию ацетиленов в CuAAC реакции является применение енаминов как синтетических эквивалентов ацетиленов. Взаимодействие енаминов с азидами протекает в мягких условиях, с высокой регио- и стереоселективностью и не требуют металлических катализаторов, что имеет большое преимущество для применения этих реакций в биологической химии.

Анализ литературных данных показал, что, несмотря на широкое использование в органическом синтезе ациклических и циклических енаминов, реакции азолиленаминов с азидами и нитрилоксидами и их предшественниками – гидроксамоилхлоридами до опубликования наших работ известны не были. Вместе с тем эти реакции открывают возможность синтеза бициклических ансамблей пятичленных гетероциклов, которые представляют интерес для медицинской химии как новые биологически активные соединения.

Все выше сказанное определило актуальность настоящего исследования, включающего в первую очередь разработку методов синтеза и исследование реакций  $\beta$ -азолиленаминов с азидами и гидроксамоилхлоридами.

### Цель работы

Целью настоящей работы является выявление возможности протекания и определения условий реакции циклоприсоединения для неизученных в этих реакциях  $\beta$ -азолиленаминов с азидами и гидроксамоилхлоридами, установление закономерностей этих процессов и разработка на их основе новых методов синтеза 4-азолил-1,2,3-триазолов и 4-азолилизоксазолов имидазольного, оксадиазольного, изоксазольного, изотиазольного, 1,2,3-триазольного и тиadiaзольного ряда.

В связи с поставленной целью основными задачами исследования являются:

- синтез исходных соединений:
  - енаминов:  $\beta$ -(имидазол-5-ил)-,  $\beta$ -(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-,  $\beta$ -(изоксазол-5-ил)-,  $\beta$ -(1,2,3-триазол-5-ил)-,  $\beta$ -(1,2,3-тиadiaзол-5-ил),  $\beta$ -(изотиазол-5-ил)-енамины;
  - азидов: арил-, алкил-, имидазол-5-ил-, тозил- и мезилазиды;
  - арил- и пиридилгидроксамоилхлоридов.
- Систематическое исследование реакции алкил-, арил-, имидазол-5-ил-, тозил- и мезилазидов в реакциях с  $\beta$ -азолиленаминами.

- Разработка новых методов синтеза 1,4-дизамещенных и незамещенных по азоту цикла 1,2,3-триазолов.
- Изучение реакции арил- и пиридилгидроксиаминов с  $\beta$ -азолиленаминами. На основе обнаруженных данных определены возможности синтеза 4-(имидазол-5-ил)-, 4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-, 4-(изоксазол-5-ил)-, 4-(изотиазол-5-ил)- и 4-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)изоксазолов.

#### **Научная новизна:**

1. Впервые осуществлены и систематически исследованы реакции циклоприсоединения  $\beta$ -азолиленаминов с азидами и гидроксиаминовхлоридами, обнаружены новые химические реакции и трансформации азолиленаминов.
2. Разработаны новые методы синтеза 4-азолил-1,2,3-триазолов и изоксазолов и синтезированы ансамбли новых 4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,2,3-триазолов или малоизученных (4-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)-1,2,3-триазолов, 4-изоксазолил-1,2,3-триазолов, 4-имидазол-5-ил-1,2,3-триазолов, 4-(1,2,3-триазол-5-ил)-1,2,3-триазолов и изоксазолов.
3. В результате исследования реакции  $\beta$ -азолиленаминов с сульфониламидами показано, что в зависимости от природы енамина и условий проведения реакции образуются либо незамещенные по циклу 1,2,3-триазолы, либо, в результате новой перегруппировки, триазолилдиаминоалкены и имидазолилдиаминоалкены.
4. Осуществлен анализ реакций енаминов с азидами и показано, что образование различных продуктов реакции может быть объяснено разнообразными (с сохранением и разложением) способами трансформации промежуточных триазолинов.

#### **Практическая значимость:**

1. На основе изученной реакции азолиленаминов с ароматическими и алифатическими азидами разработан эффективный и препаративно удобный метод синтеза 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов. Простота осуществления, региоспецифичность образования и высокие выходы конечных продуктов позволяют отнести его к процессам «click-chemistry».
2. В результате исследования реакций разнообразных азолиленаминов с сульфониламидами разработан метод синтеза 4-азолил-1,2,3-триазолов, незамещенных по азоту триазольного цикла. На примере реакций с сульфониламидами показано, что синтезированные триазолы являются ценными билдинг-блоками в синтезе как 1- так и 2-замещенных-4-азолил-1,2,3-триазолов.
3. На основе реакции  $\beta$ -азолиленаминов с гидроксиаминовхлоридами разработан метод синтеза 4-азолилизоксазолов, содержащих помимо изоксазольного (два изоксазольных цикла), имидазольный, 1,2,4-оксадиазольный, 1,2,3-триазольный и 1,2,3-тиадиазольный циклы. Полученные соединения представляют интерес для медицинской химии в плане поиска новых биологически активных молекул.

**Личный вклад автора** состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по синтезу и химическим свойствам енаминов, азидов и гидроксиаминовхлоридов, а также по их участию в реакции [3+2] циклоприсоединения, в проведении химических экспериментов, анализе экспериментальных и спектральных данных, обработке и обобщении результатов. Диссертант также осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций результатов проведенных исследований.

**Публикации и апробация работы.** Результаты работы опубликованы в 3 статьях в изданиях, рекомендуемых ВАК, и в 4 сборниках тезисов докладов. Основные результаты работы представлены в виде стендовых и устных докладов на II всероссийской конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 23-27 апреля 2012 г.); Всероссийской конференции «Органический синтез: Химия и технология» (Екатеринбург, 4-8 июня 2012 г.); III международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 17-23 сентября 2013 г.); III всероссийской конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 21-25 апреля 2014 г.).

**Структура и объем работы.** Материал диссертации изложен на 138 страницах и включает 88 схем, 4 таблицы, 18 рисунков и 1 приложение. Работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и списка литературы из 122 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулирована цель и задачи исследования, показана научная новизна и практическая значимость работы.

В литературном обзоре (Глава 1) «Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения  $\beta$ -азолиленаминов к азидам и нитрилоксидам» приведен анализ литературных данных о реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения енаминов к азидам и гидроксамоилхлоридам. В обзоре также рассмотрены основные пути стабилизации образующихся неароматических циклов.

### Глава 2. Результаты и обсуждение

#### 2.1. Синтез $\beta$ -азолиленаминов

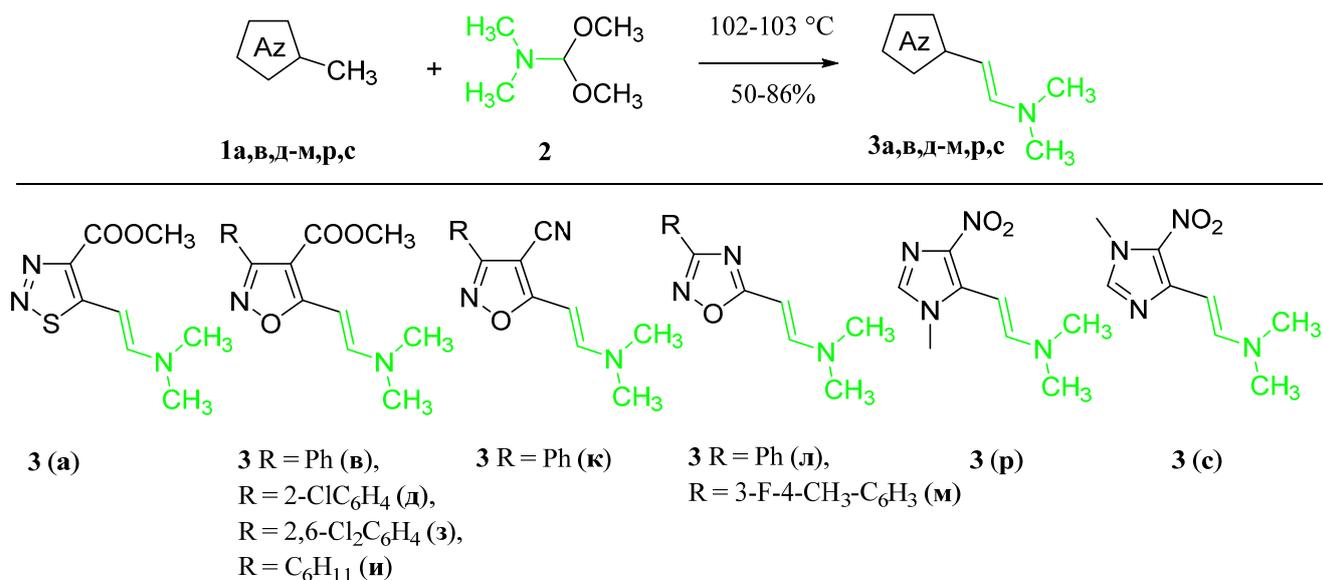
Основные методы синтеза енаминов включают реакции карбонильных соединений с аминами, взаимодействие бромалкенов с аминами и реакции соединений с активной метиленовой или метильной группой с ацетальными амидами карбоновых кислот.

Первые два метода не пригодны для получения азолиленаминов ввиду ограниченной доступности азолилацетальдегидов и 2-азолилбромалкенов. Поэтому для получения азолиленаминов нами был выбран метод, основанный на реакции 5-метилазолов с диметилацеталем диметилформаида (ДМА-ДМФА) и реактивом Бредерека (*трет*-бутоксид-(бис-диметиламино)метаном).

##### 2.1.1. Синтез $\beta$ -азолиленаминов с использованием ДМА-ДМФА

В качестве объектов исследования были выбраны производные 5-метилизоксазола, 5-метил-1,2,4-оксадиазола, 5-метил-1,2,3-тиадиазола, 5-метил-1,2,3-триазола, 5-метилимидазола и 4-метилимидазола.

### Схема 1 – Синтез β-азолиленаминов с ДМА-ДМФА



Мы показали, что при взаимодействии 5-метилазолов **1а,в,д,з-м,р,с** с ДМА-ДМФА **2** при 102-103°C образуются β-азолиленамины **3а,в,д,з-м,р,с** с выходами от умеренных до высоких (схема 1). Структура полученных продуктов была подтверждена методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и элементного анализа. На основании значений КССВ (13.0 – 13.6 Гц) между протонами при двойной связи в енаминах **3а-с** можно заключить, что они находятся в *транс*-положении.

В то же время было обнаружено, что 5-метил-1*H*-1,2,3-триазолы **1н,о,п** не превращаются в енамины **3н,о,п** даже при длительном кипячении с ДМА-ДМФА.

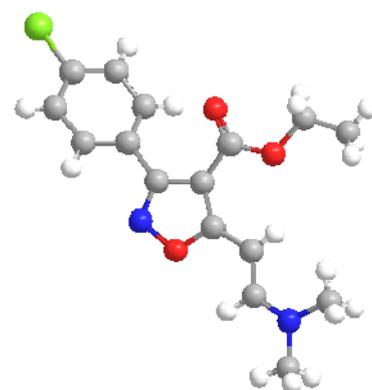
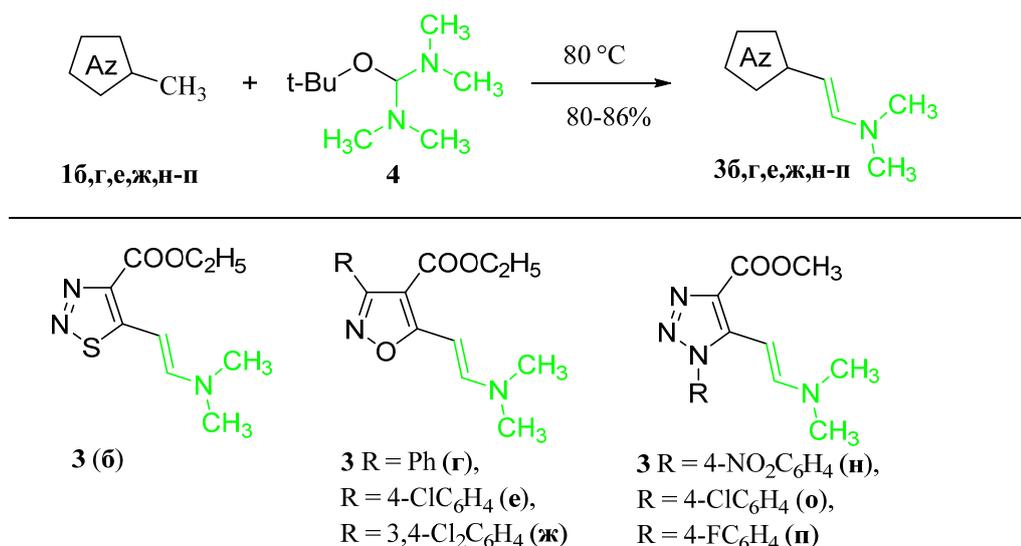


Рисунок 1 – Молекулярная структура β-(изоксазол-5-ил)енамина **3е**

#### 2.1.2. Синтез енаминов с использованием реактива Бредерека

β-(1,2,3-Триазол-5-ил)-енамины **3н,о,п** были синтезированы с использованием реактива Бредерека (**4**) (схема 2). В структуре реактива Бредерека присутствуют две электронодонорные аминогруппы, что облегчает образование *трет*-бутоксид-аниона и ускоряет его взаимодействие с соединениями с активной метильной группой. С другой стороны, *трет*-бутоксид-анион обладает способностью легче отрывать протон от молекулы 5-метилазола в сравнении с метокси-анионом благодаря большей основности.

Схема 2 – Синтез β-азолиленаминов с реактивом Бредерека



Таким образом мы показали, что 5-метил-1,2,3-триазолы **1н,о,п** гладко взаимодействуют с реактивом Бредерека **4** с образованием β-(1,2,3-триазолил)-енаминов **3н,о,п** с высокими выходами.

Следует отметить, что при взаимодействии ДМА-ДМФА с 5-метилазолами **1б,г,е,ж**, имеющими в своем составе этоксикарбонильную группу, протекает также и побочная реакция переэтерификации с образованием соединения с метоксикарбонильной группой. Поэтому β-азолиленамины **3б,г,е,ж** были получены с использованием реактива Бредерека.

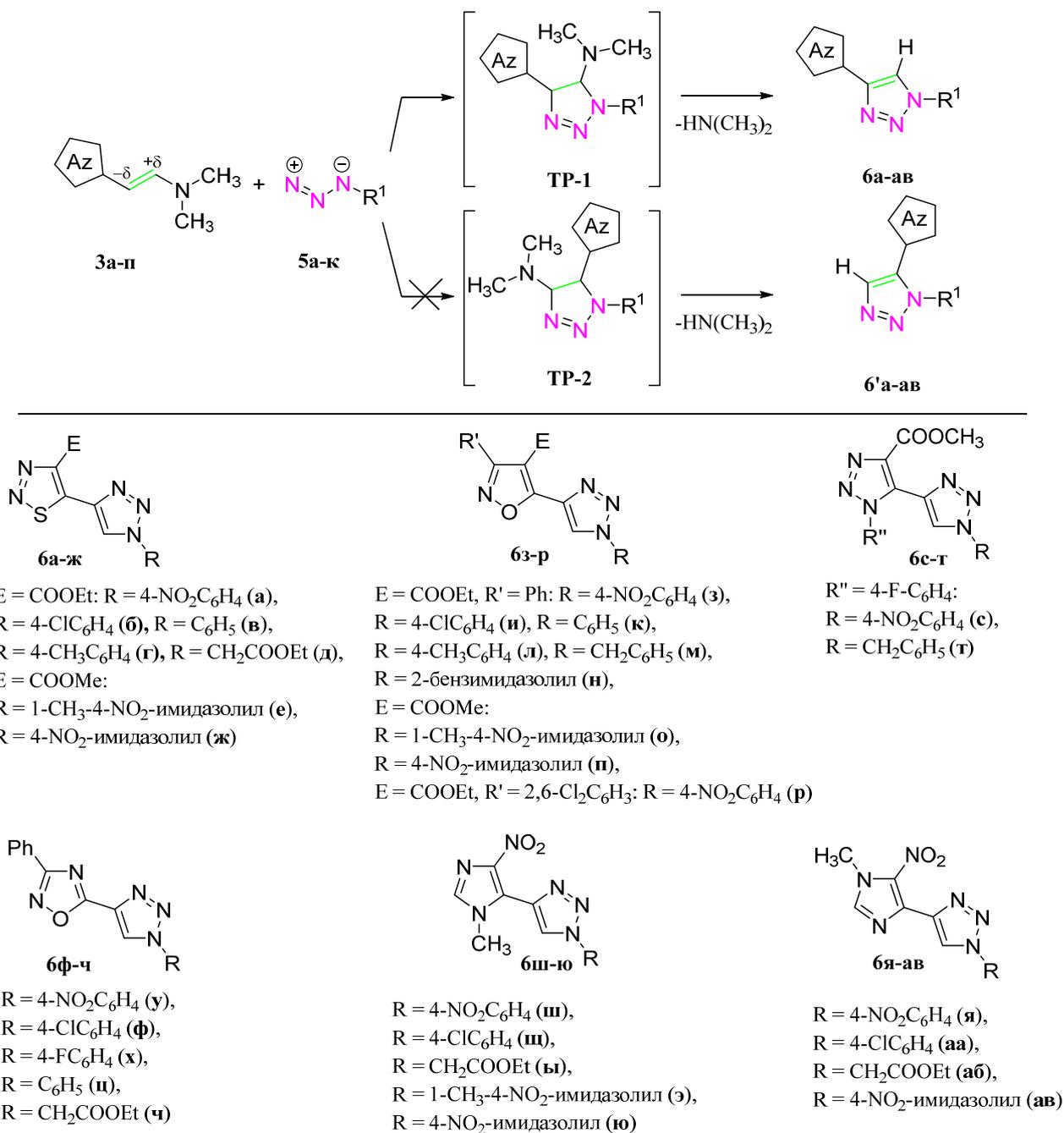
Структура полученных соединений была подтверждена методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также с помощью данных РСА (рисунок 1).

В результате этого исследования нами разработан препаративно удобный метод синтеза β-азолиленаминов, которые были использованы при проведении исследований реакций с азидами и гидроксамоилхлоридами.

### 2.2.1. Взаимодействие β-азолиленаминов с ароматическими, алифатическими и гетероциклическими азидами

С целью разработки нового метода синтеза бициклических ансамблей азолов мы осуществили систематическое исследование взаимодействия β-азолиленаминов **3а-п** с ароматическими, алифатическими и гетероциклическими азидами **5а-к**.

Схема 3 – Взаимодействие β-азолиленаминов 3 с азидами 5.



Показано, что в реакции β-азолиленаминов **3а-с** с ароматическими, алифатическими и гетероциклическими азидами **5а-к** с выходами 60-93% образуются исключительно бициклические ансамбли типа **6а-ав** (схема 3). Следует отметить, что образование изомерных соединений **6**, 1,5-дизамещенных 1,2,3-триазолов **6'** не происходит. Структура полученных (4-азол-5-ил)-1,2,3-триазолов была подтверждена с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, включая 2D HSQC и HMBSC метод, масс-

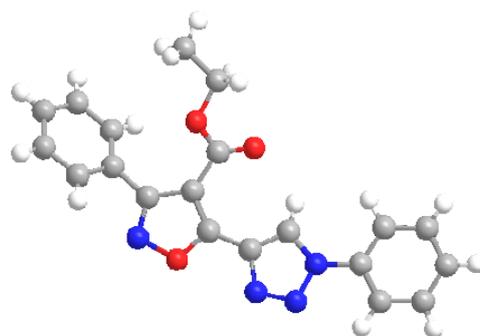


Рисунок 2 – Молекулярная структура триазола **6к**

спектрометрии, а также данных РСА (рис. 2). Следует отметить, что характерной особенностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  всех полученных триазолов **6** является наличие сигнала Н-5 в области 8.8 – 9.5 м.д.

С целью определения оптимальных условий синтеза целевых 4-(азол-5-ил)-1,2,3-триазолов были проведены эксперименты по оценке влияния на выход продукта растворителей, температуры и времени проведения процесса. Так, была проведена серия опытов по взаимодействию *n*-нитрофенилазида с 1,2,4-оксадиазол-5-ил-енамином **3л** в ДМФА, ДМСО, *m*-ксилоле, а также в отсутствие растворителя. Результаты представлены в таблице 1. В ходе работы было установлено, что оптимальным условием проведения данной реакции является сплавление реагентов. Проведение же реакции в растворителе не только увеличивает время процесса, но и снижает выход.

Таблица 1 – Влияния природы растворителя на время и выход продуктов реакции енаминов **3** с азидами **5**

№ п/п	Растворитель	Концентрация исходных соединений <b>3</b> , ммоль/мл	Т, °С	Время, ч	Выход, %
1	ДМСО	0.33	70	10	63
2	ДМФА	0.33	110	2.5	79
3	ДМСО	0.33	110	0.5	89
4	<i>m</i> -ксилол	0.33	110	0.66	74
5	расплав	-	110	0.33	92

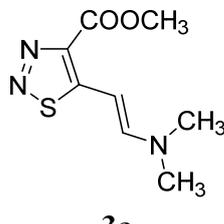
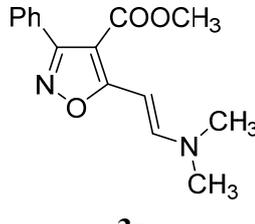
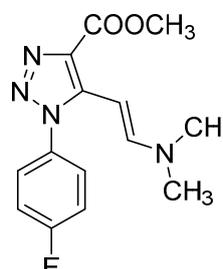
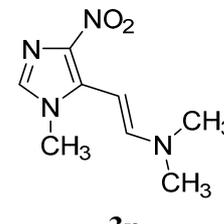
По-видимому, реакция включает первоначальное образование триазилинов **ТР-1**, которые в результате элиминирования молекулы диметиламина подвергаются трансформации в триазолы **6а-аг**. Следует отметить, что образование второго региоизомера **ТР-2** не происходит. Прецеденты синтеза относительно стабильных 5-амино-1,2,3-триазилинов в реакции енаминов с азидами описаны в литературе [Fusco, R. *Gazz. Chim. Ital.* **1961**. 849].

Реакции азидов с енаминами относят к реакциям с обратными электронными требованиями, поскольку введение электроно-акцепторных заместителей в молекулу азида (диполя) и электроно-донорных в молекулу енамина (диполярфила) благоприятствует протеканию реакции циклоприсоединения [Lopez, A.S. et al. *J. Org. Chem.* **2013**. 1576].

Известно, что скорость реакции циклоприсоединения тесно связана с энергетическими зазорами между граничными орбиталями реагентов. Сужение такого зазора способствует протеканию реакции. Скорость реакции определяется разницей в энергиях ВЗМО енамина и НСМО азида. Таким образом, введение электроно-акцепторных заместителей в молекулу азида позволяет понизить энергию НСМО, что приводит к увеличению скорости реакции.

Для определения влияния заместителей в молекуле азида на скорость циклизации с енаминами нами определена степень конверсии енаминов **3а,в** в реакции с азидами **5а,б,г,е**. Величины степени конверсии, которые обратно пропорциональны времени реакции, приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Степень конверсии (в %) енаминов **3** в реакции с азидами **5** в ДМСО за 120 минут

	Енамины <b>3</b>			
Азиды <b>5</b>	 <b>3a</b>	 <b>3b</b>	 <b>3n</b>	 <b>3p</b>
$N_3C_6H_4NO_2$ <b>5a</b>	78	63	78	86
$N_3C_6H_4Cl$ <b>5б</b>	41	13	-	-
$N_3C_6H_5$ <b>5д</b>	20	6	-	-
$N_3C_6H_4CH_3$ <b>5г</b>	15	2	-	-

Из таблицы 2 видно, что степень конверсии енаминов **3a,в** уменьшается при уменьшении электроноакцепторных свойств заместителей молекулы арилазида. Таким образом, мы можем сделать вывод, что введение электроно-акцепторных заместителей в молекулу азидов ускоряет их реакцию с енаминами. Енамины **3a,в,п,р** могут быть расположены в ряд относительной реакционной способности (рис. 3).

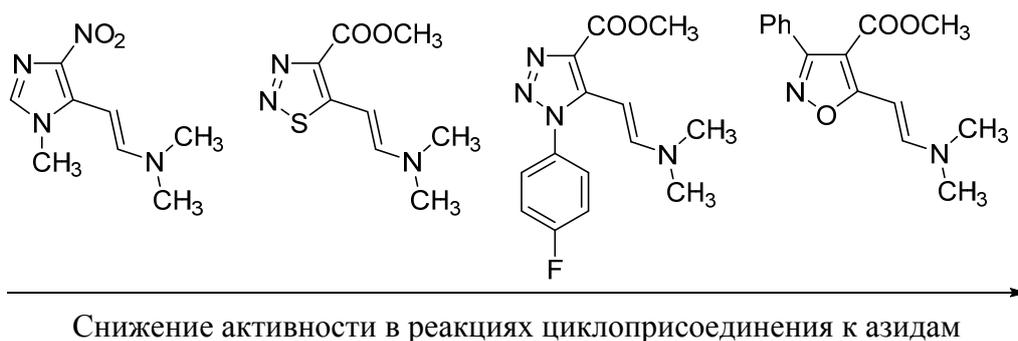


Рисунок 3 – Активность в реакциях циклоприсоединения енаминов к азидам

Данные квантово-химических расчетов<sup>1</sup> энергий граничных орбиталей азидов **5a,б,г** и енаминов показывают (рис. 4), что введение электроно-акцепторных заместителей в молекулу азидов уменьшает зазор в граничных орбиталях реагирующих молекул. Из

<sup>1</sup>Квантово-химические расчеты выполнены м.н.с. ИОС УрО РАН Шафиковым М.З. в программе ORCA 3.0 методом функционала плотности DFT (density functional theory) с использованием гибридного функционала B3LYP и трехэкспоненциальных базисов TZVP.

рисунка также видно, что ВЗМО всех  $\beta$ -азолиленаминов имеет значительно более низкое значение, чем  $\beta$ -фениленамина, что согласуется с более высокой реакционной способностью этого соединения. К сожалению, данные расчетов не позволили объяснить относительную реакционную способность  $\beta$ -азолиленаминов.

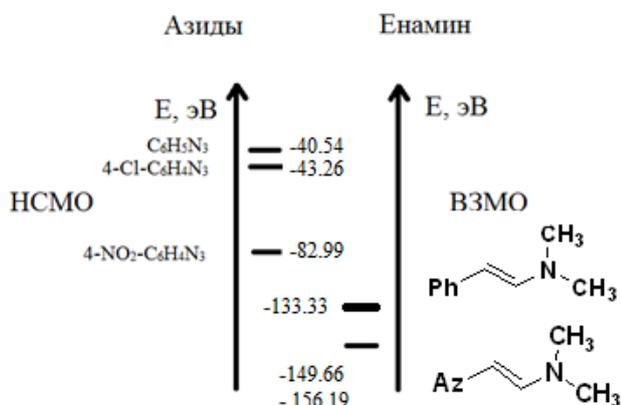


Рисунок 4 – Значения энергий НСМО азидов **5a,б,д** и ВЗМО енаминов

Выполненные расчеты показали, что региоселективность реакции енаминов с азидами может быть объяснена наиболее благоприятным взаимодействием между терминальным атомом азота азида, на котором в большей степени сконцентрирована НСМО и нуклеофильным  $\beta$ -атомом углерода енаминового фрагмента, который имеет наибольший коэффициент в ВЗМО енамина. Локализация энергий ВЗМО енамина **3a** и НСМО азида **5a** представлена на рисунке 5.

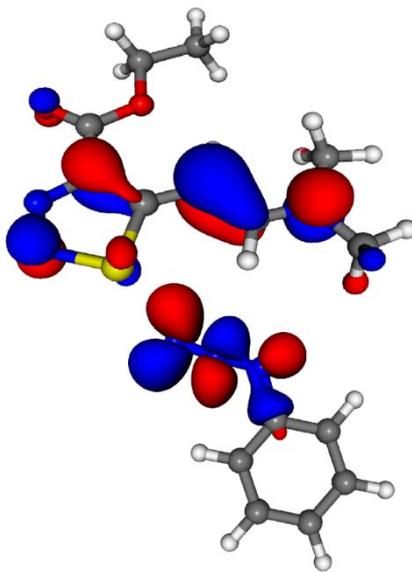


Рисунок 5 – Локализация энергий ВЗМО енамина **3a** и НСМО азида **5a**

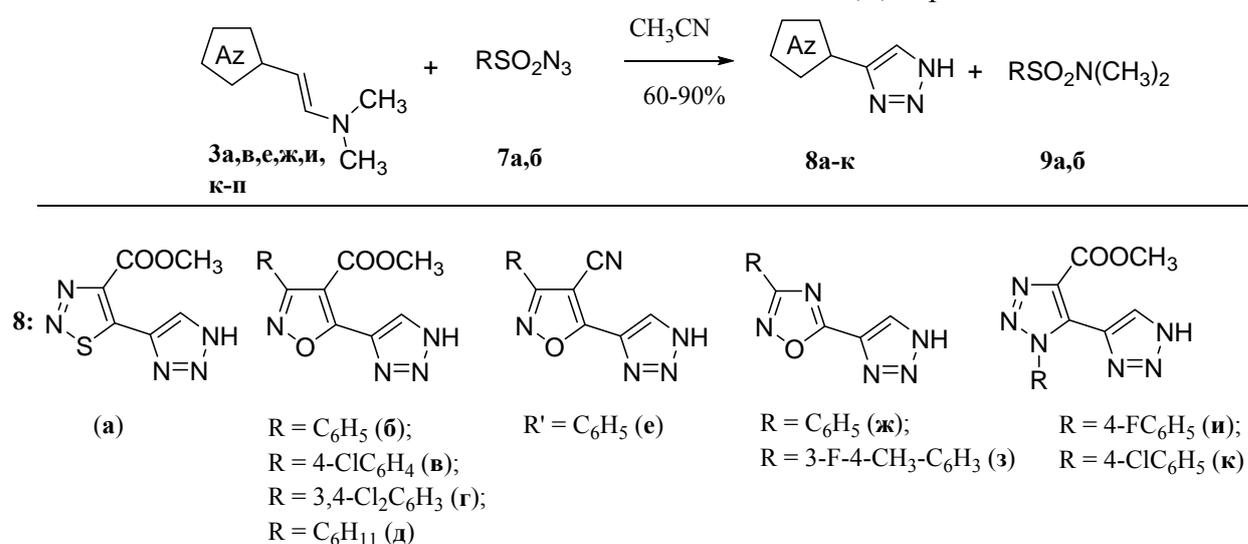
В результате проведенных исследований мы показали, что  $\beta$ -азолиленамины гладко взаимодействуют с ароматическими, алифатическими и гетероароматическими азидами с образованием исключительно одного из возможных изомеров – 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов. На основе полученных данных разработан новый общий и эффективный метод получения 4-(азол-5-ил)-1,2,3-триазолов. Простота осуществления, региоспецифичность

образования и высокие выходы конечных продуктов позволяют отнести его к процессам «click-chemistry».

## 2.2.2 Взаимодействие β-азолиленаминов с сульфонилазидами

С целью получения 1-сульфонил-4-азолил-1,2,3-триазолов, потенциальных предшественников азавинилкарбенов, которые могут внедряться в простые и кратные связи с образованием разнообразных гетероциклических соединений и ценных органических веществ [Gevorgyan, V. *Angew. Chem.* **2013**. 1371], нами проведено исследование взаимодействия β-азолиленаминов **3** с тозил- и мезилазидами **7**.

Схема 4 – Синтез *N*-незамещенных 4-азолил-1,2,3-триазолов



7,9 R = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**а**); R = CH<sub>3</sub> (**б**)

Обнаружено, что реакции β-азолиленаминов **3а-п** с сульфонилазидами **7а,б** в органических растворителях приводят вместо ожидаемых 1-сульфонил-1,2,3-триазолов к *N*-незамещенным 4-азолил-1,2,3-триазолам **8а-к** с выходами 52 - 93 % (схема 4). Реакция сопровождается образованием *N,N*-диметилсульфонамидов **9**; тозиламид **9а** был выделен и идентифицирован с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и сравнением Т. пл. с данными, описанными в работе [Zibinsky, M. *Org. Lett.* **2011**. 4870].

Мы показали, что оптимальными условиями реакции являются использование ацетонитрила в качестве растворителя, проведение реакции при комнатной температуре и очистка конечного продукта экстракцией из водного раствора. Использование повышенной температуры и других растворителей приводит к снижению выходов конечных продуктов. Структура триазолов **8а-к** была подтверждена комбинацией спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, включающей 2D НМВС эксперименты, с масс-спектрометрией. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C всех полученных соединений содержат сигналы в области 8.3-8.8 и 132.6-134.2 м.д соответствующие Н-5 и С-4 соответственно. Кроме того, в 2D НМВС <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C спектрах соединения **8а** наблюдается кросс-пик, соответствующий взаимодействию Н-5 и С-4, а в 2D НМВС <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N наблюдаются кросс-пики Н-5 с обоими атомами азота N<sup>1</sup> и N<sup>2</sup>.

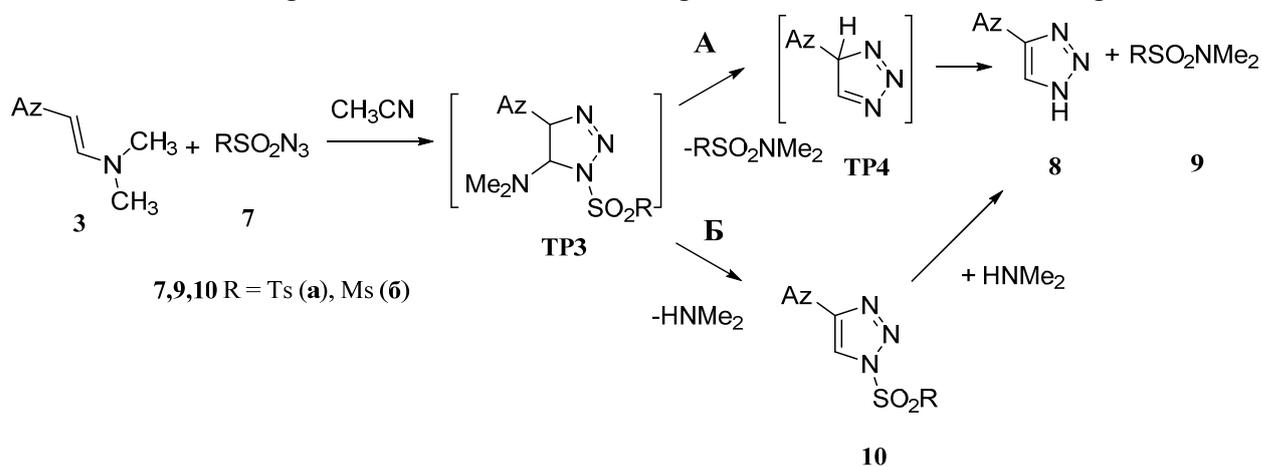
*N*-Незамещенные 1,2,3-триазолы **8** были получены из енаминов **3**, содержащих 1,2,3-тиадиазольное, 1,2,3-триазольное, изоксазольное и 1,2,4-оксадиазольное кольца. *N*-

Незамещенные 1,2,3-триазолы обладают многими интересными биологическими свойствами [Kume, M. *J. Antibiot.* **1993.** 177]. Однако, в отличие от 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов, методы получения *N*-незамещенных 1,2,3-триазолов разработаны в малой степени и включают реакции азида натрия с малодоступными соединениями: азолилалкинами, азолилалкенами и азолигалогеноалкенами [Wu, Y.-M. *Synlett.* **2006.** 645]. Вероятно по этой причине гетероциклические системы, в которых 1,2,3-триазолы сопряжены с другими азолами, очень скудно представлены в литературе [Ferreira, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2013.** 5391], и общий и эффективный метод их синтеза до проведения наших исследований разработан не был.

Предполагаемый механизм образования *N*-незамещенных 1,2,3-триазолов включает на первой стадии 1,3-диполярное циклоприсоединение  $\beta$ -азолиленамина к сульфонлазиду с образованием 1-сульфонил-5-амино-1*H*-1,2,3-триазиолина **TP3** (схема 5). Далее возможны два пути протекания реакции. Согласно первому, на второй стадии процесса происходит отщепление сульфонамида **9** с последующим 1,4-гидридным сдвигом в 4*H*-триазоле **TP4** и образование триазола **8**. Согласно второму пути, происходит элиминирование диметиламина с образованием 1-сульфонил-1,2,3-триазола **10**. На следующей стадии происходит взаимодействие диметиламина с сульфонилтриазолом с образованием конечного триазола **8** и сульфонамида **9**.

С целью выбора механизма нами было исследовано взаимодействие 1-тозил-1,2,3-триазола **10ж** с диметиламином в ацетонитриле при комнатной температуре в условиях, аналогичных получению соединений **8** из енаминов **3** и азидов **7**. В результате реакции был получен *N*-незамещенный 1,2,3-триазол **8ж** и тозиламид **9а**. Эти результаты косвенно подтверждают механизм **Б**.

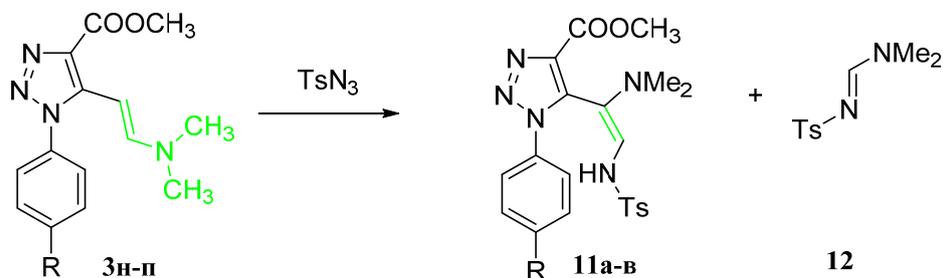
Схема 5 – Предполагаемый механизм образования 4-азолил-1*H*-1,2,3-триазолов **8**



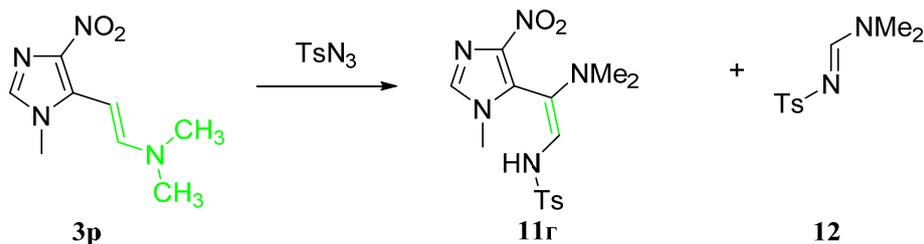
Несмотря на то, что образование *N*-незамещенных 1,2,3-триазолов при взаимодействии енаминов **3** с сульфонлазидами является главным направлением реакции, мы обнаружили, что взаимодействие  $\beta$ -1,2,3-триазиолиленаминов **3н-п** и  $\beta$ -имидазолиленамина **3р** в неполярных растворителях, таких как гексан или 1,4-диоксан, или проведение реакции в отсутствие растворителя приводит к образованию новых продуктов трансформации триазиолинового цикла □ диаминоалкенов **11а-г** и амидина **12** (схема 6). Диамины **11а-г** малорастворимы в 1,4-диоксане и легко могут быть отделены от

амидина **12** при помощи фильтрования. Амидин **12** был выделен из реакционной массы при помощи колоночной хроматографии на силикагеле в системе этилацетат:гексан (1:1). Реакция енаминов **3н-п** с тозилазидом представляет редкий пример трансформации енаминов в диаминоалкены, которую недавно обнаружили Контини и Эрба при изучении реакции морфолиноенаминов с сульфонлазидами [Contini, A. *RSC Adv.* **2012**. 10652].

Схема 6 – Синтез (*E*)-азолил-этен-1,2-диаминов **11**



**3** R = NO<sub>2</sub> (**н**); R = Cl (**о**); R = F (**п**);  
**11** R = NO<sub>2</sub> (**а**, 49%), R = Cl (**б**, 42%), R = F (**в**, 41%).



Структура диаминов **11а-г** была подтверждена данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, включая 2D НМВС эксперименты, LCMS, а также РСА (рисунок 6). В отличие от данных Контини, диамины **11а-г** находятся в *E*-изомерной форме. Данные спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H амидина **12** соответствуют представленным ранее [Niu, Z. *J. Org. Biomol. Chem.* **2013**. 2460].

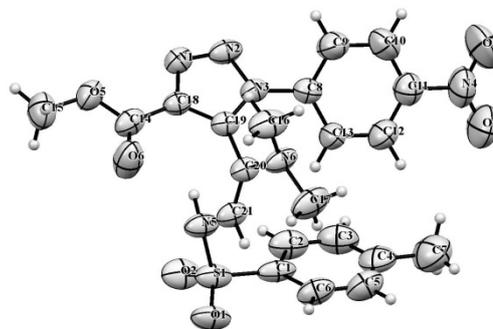
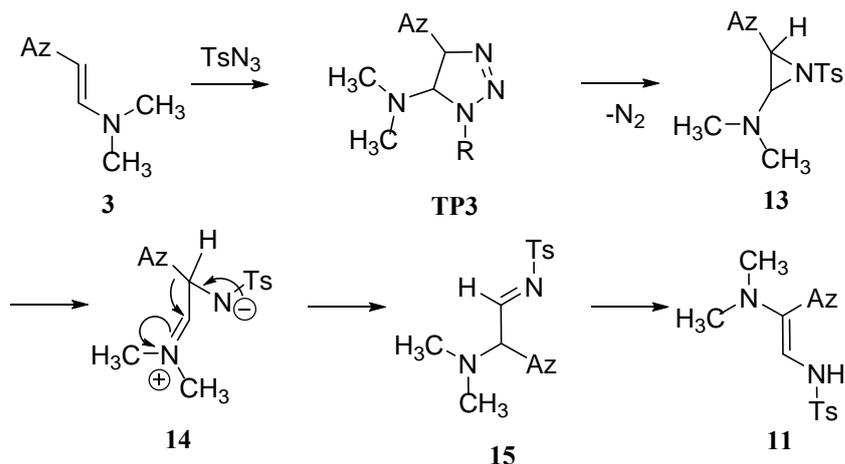


Рисунок 6 – Молекулярная структура алкена **11а**

Предполагаемый механизм образования диаминоалкенов включает на первом этапе образование триазиолина **ТРЗ** (схема 7). Далее происходит элиминирование молекулы азота с образованием азиридина **13**. В свою очередь, азиридин **13** подвергается трансформации в конечный продукт реакции через раскрытие азиридинового кольца с образованием цвиттер-иона **14** с четвертичным атомом азота и последующими 1,2-азольным и 1,3-гидридным сдвигами.

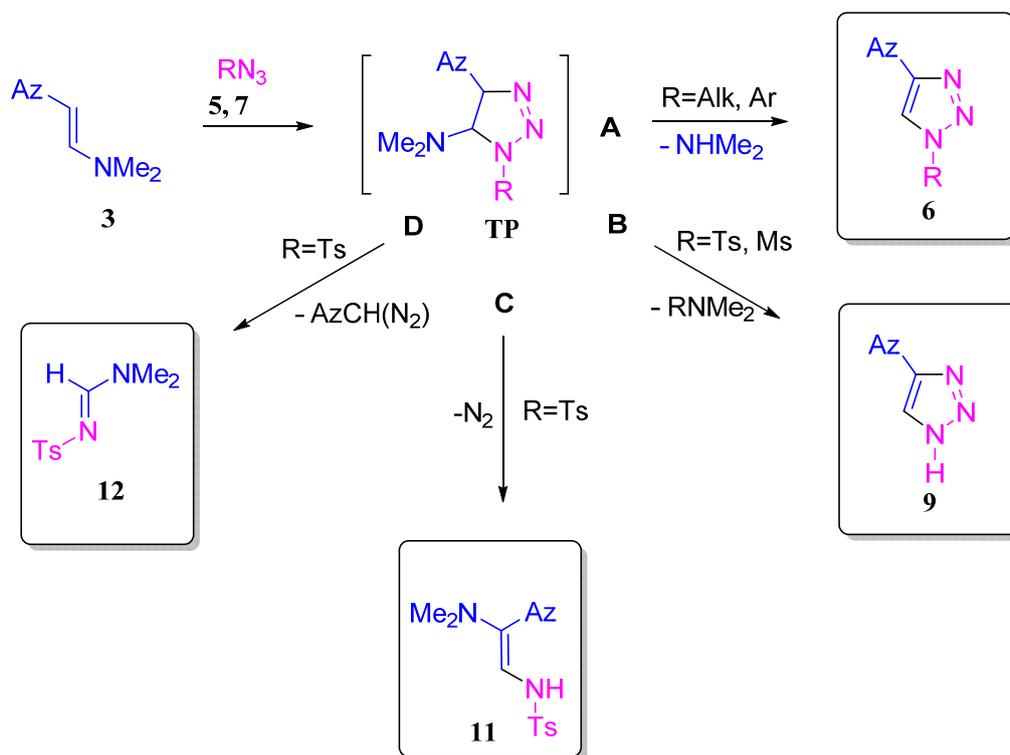
Схема 7 – Механизм образования диаминоалкенов **11**



Таким образом, в результате исследований реакции  $\beta$ -азолиленаминов с сульфониламидами был разработан новый общий и эффективный метод получения *N*-незамещенных 1,2,3-триазолов. Обнаружено, что при взаимодействии  $\beta$ -1,2,3-триазолил- и  $\beta$ -имидазолиленаминов с тозилазидом происходит образование 1,2-диаминоэтиленов и *N,N*-диметил-*N'*-сульфониламидоформамидинов.

Обобщая результаты исследований реакций  $\beta$ -азолиленаминов с азидами, изложенные в разделах 2.2.1 и 2.2.2, можно сделать вывод, что образование различного типа соединений в этих реакциях может быть объяснено возможностью реализации разных типов стабилизации (A, B, C и D) промежуточных неароматических 5-амино-1,2,3-триазолинов **TP**, как продемонстрировано на схеме 8. Элиминирование диалкиламина приводит к ароматизации триазолинового цикла и образованию 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов **6**, как показано в разделе 2.2.1. Элиминирование *N,N*-диметилсульфамида **9** приводит к ароматическим *N*-незамещенным 1,2,3-триазолам **8a-к**. Предполагается, что образование амидина **12** протекает по механизму 1,3-дипольного раскрытия цикла промежуточного триазолина **TP**. Поскольку реакция образования 1,2-диаминоэтилена **11** сопровождается образованием продукта циклораспада, амидина **12**, логично предположить, что на первоначальном этапе процесса образования **11** также происходит образование триазолина **TP**. Второй этап реакции включает элиминирование молекулы азота и образование азиридина **13**. Примечательно, что в этилендиаминах **11** диметиламиногруппа и азольный остаток связаны с одним и тем же атомом углерода, в отличие от енамина **3** и азиридина **13**, в которых они связаны с соседними атомами углерода. Эти факты можно объяснить 1,2-сдвигом азольного кольца.

Схема 8 – Пути стабилизации 5-амино-1,2,3-триазиолинов



Таким образом, при исследовании реакций  $\beta$ -азолиленаминов с сульфониламидами мы изучили различные пути стабилизации триазиолинового цикла, который образуется на первом этапе процесса. Был разработан новый общий и эффективный метод получения *N*-незамещенных 1,2,3-триазолов с хорошими выходами. Показано, что при взаимодействии  $\beta$ -1,2,3-триазилил- и  $\beta$ -имидазолиленаминов с тозилазидом происходит образование 1,2-диаминоэтиленов **11** и *N,N*-диметил-*N'*-сульфониламидоформамина **12**.

### 2.2.3. Получение 4-азолил-*NH*-сульфонил-1,2,3-триазолов

Поскольку реакция  $\beta$ -азолиленаминов с сульфониламидами приводит к *NH*-незамещенным триазолам, с целью получения 4-азолил-1*H*-сульфонил-1,2,3-триазолов нами проведено исследование взаимодействия сульфонилхлоридов **16а,б,в** с *N*-незамещенными 1,2,3-триазолами **8**. Показано, что в результате реакции тозилхлорида, 2,4-диметилбензолсульфонилхлорида и мезилхлорида с *N*-незамещенными 1,2,3-триазолами в присутствии основания (ДИПЭА или ТЭА) при комнатной температуре в этиловом спирте в течение 20 минут с выходами 26-93% образуются смеси 4-азолил-1*H*-сульфонил-1,2,3-триазолов **17** и 4-азолил-2*H*-сульфонил-1,2,3-триазолов **18** (схема 9) Изомер **19** зафиксирован не был.



Схема 10 – Взаимодействие триазола **8ж** с сульфонилахлоридом **16в**

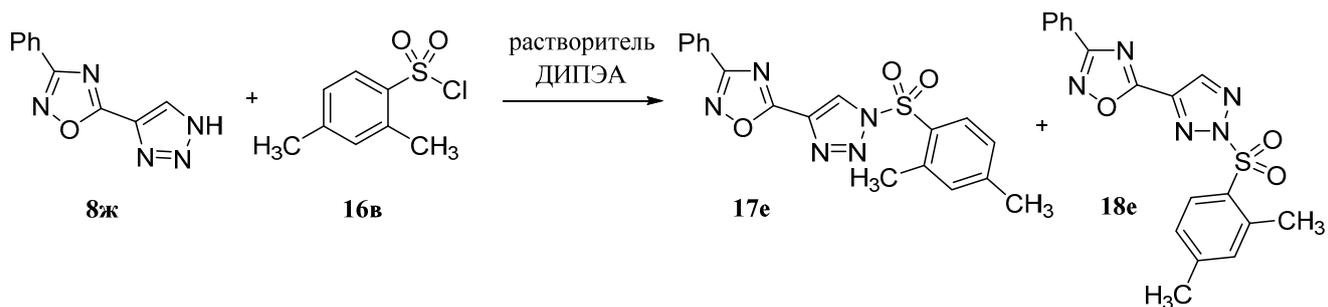


Таблица 3 – Влияние температуры и растворителя на соотношение продуктов **17е** и **18е**

№ п/п	<b>17е</b> , %*	<b>18е</b> , %*	Растворитель	Температура, °С	Выход, %
1	13	87	1,4-диоксан	20	62
2	14	86	CHCl <sub>3</sub>	20	91
3	33	67	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	0	73
4	12	88	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	20	79
5	9	91	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	40	78
6	7	93	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	60	70

\* содержание изомеров в смеси определено на основании данных ЯМР <sup>1</sup>H

Мы показали, что доля 2-сульфонилтриазола увеличивается с повышением температуры реакции. По-видимому, 1-сульфонилтриазолы являются продуктами кинетического контроля реакции, а 2-сульфонилтриазолы – термодинамического. Таким образом, мы показали, что реакции *N*-незамещенных 1,2,3-триазолов с сульфонилахлоридами протекают по N<sup>1</sup> и N<sup>2</sup> положениям 1,2,3-триазольного цикла, давая в результате смесь 1- и 2-сульфонил-4-азолил-1,2,3-триазолов.

Соотношение изомерных продуктов зависит как от природы азольного фрагмента, так и от природы сульфонилахлорида. 4-(1,2,3-Тиадиазол-5-ил)-1,2,3-триазол **16а** и 4-(изоксазол-5-ил)-1,2,3-триазол **16с** в результате реакции с мезил- и тозилхлоридами дают главным образом 1-замещенный 1,2,3-триазол. С другой стороны, реакция 1,2,3-тиадиазол-4-ил-1,2,3-триазола **16а** и 1,2,4-оксадиазол-4-ил-1,2,3-триазола **16б** с более объемным 2,4-диметилфенилсульфонилхлоридом приводит в основном к 2-

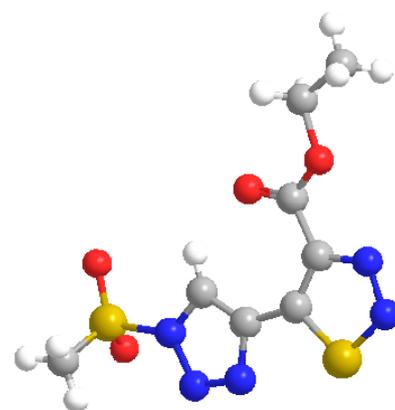


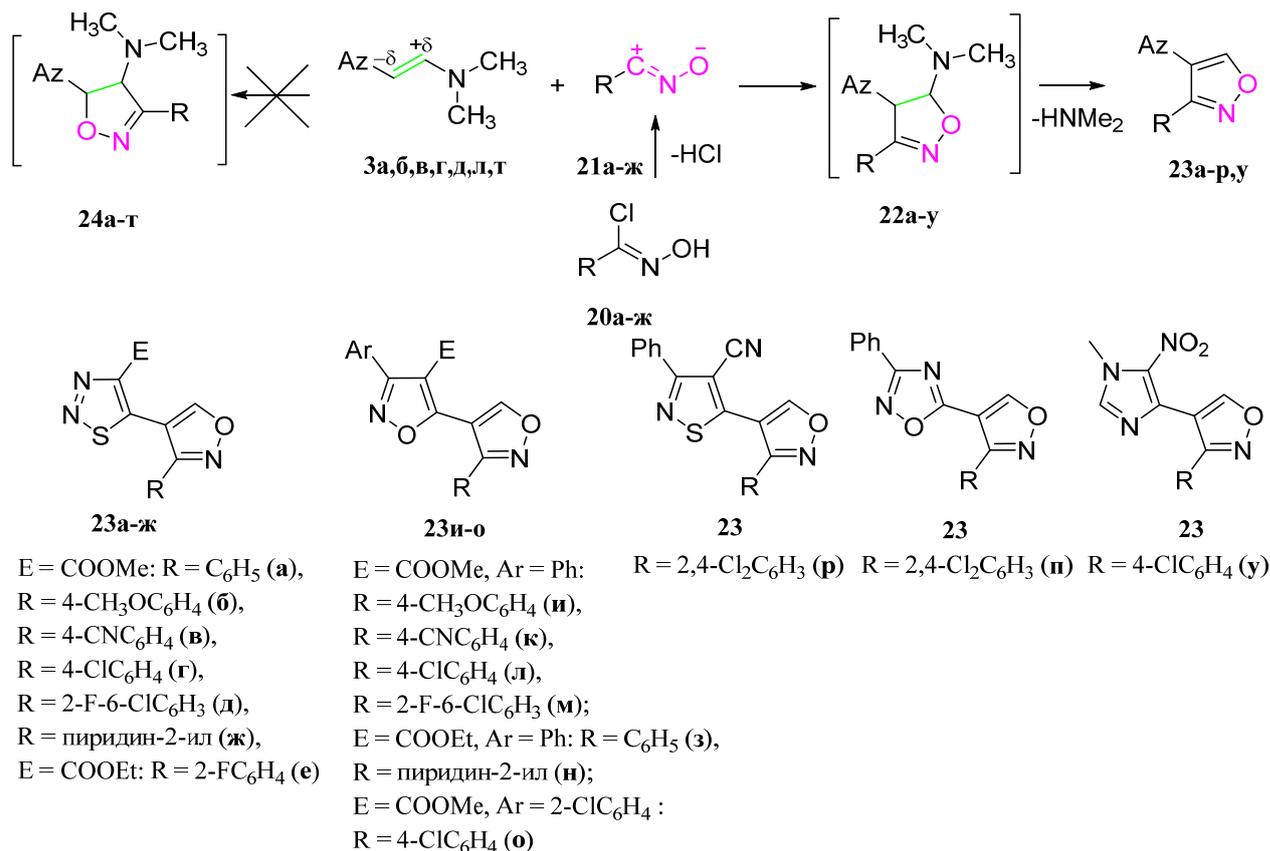
Рисунок 8 – Молекулярная структура сульфонилахлорида

замещенным триазолам, вероятно, вследствие стерических препятствий, возникающих при атаке в положение 1. Склонность тиадиазолил- и изоксазолил-триазолов образовывать в большей степени 1-замещенный продукт в сравнении с оксадиазолил-триазолом может быть объяснена увеличением электроно-избыточности азольного кольца в ряду 1,2,4-оксадиазол < изоксазол < 1,2,3-тиадиазол. Мы показали, что доля 2-сульфонилтриазола увеличивается с повышением температуры реакции. По-видимому, 1-сульфонилтриазолы являются продуктами кинетического контроля реакции, а 2-сульфонилтриазолы – термодинамического.

### 2.3. Взаимодействие β-азолиленаминов с гидроксамоилхлоридами

С целью разработки методов синтеза 4-азолил-изоксазолов, синтез которых бедно представлен в литературе, нами проведено систематическое исследование взаимодействия β-азолиленаминов **3а-л,т** с ароматическими и гетероциклическими гидроксамоилхлоридами **20а-ж**. Показано, что в результате реакции образуются исключительно 4-азол-5-илизоксазолы **22а-р** с выходами от 60 до 80% (схема 11).

Схема 11 – Взаимодействие енаминов с гидроксамоилхлоридами

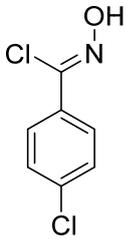
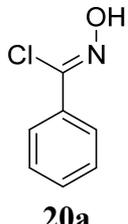
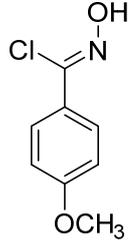
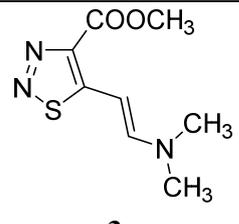
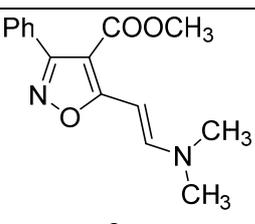


Проведение реакций при повышенной температуре приводит к снижению выхода продуктов, вероятно, по причине разложения исходного гидроксамоилхлорида. Использование таких растворителей как этиловый спирт, хлороформ или этилацетат также приводит к снижению выхода целевых изоксазолов. Использование ТЭА или других оснований не оказывает влияния на выход продуктов реакции. Таким образом, в отличие от реакции с азидами, взаимодействие β-азолиленаминов с гидроксамоилхлоридами протекает в более мягких условиях, при комнатной температуре и в присутствии растворителя.

Так же как в случае с азидами, реакции β-азолиленаминов с нитрилоксидами контролируются НСМО 1,3-диполя [Реутов, О. А. Органическая химия. **2004**. 4. 150]. Введение электроно-акцепторных заместителей в молекулу нитрилоксида должно понижать энергию НСМО и увеличивать скорость реакции. Действительно, при введении двух электроно-акцепторных заместителей (F, Cl) в молекулу гидроксамоилхлорида время реакции составило 12 часов (**23д**), тогда как при введении в молекулу электроно-

донорного заместителя (OMe) время реакции увеличивается до 24 часов (изоксазол **23б**). Данные о времени протекания реакций  $\beta$ -азолиленаминов с нитрилоксидами представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Время реакции (в часах)  $\beta$ -азолиленаминов с гидроксамоилхлоридами

	 <b>20д</b>	 <b>20е</b>	 <b>20а</b>	 <b>20б</b>
 <b>3а</b>	12	16	18	24
 <b>3в</b>	18	28	30	32

Структуры всех полученных 4-азолилизоксазолов **35а-р** подтверждены данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ; отнесение в спектрах сделано на основании 2D НМВС эксперимента. Следует отметить, что характерной особенностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  всех полученных изоксазолов является наличие сигнала в области 9.4 – 10.3 м.д. В 2D НМВС спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **23а** наблюдаются кросс-пики в области 9.5 и 161.2 м.д. для Н-5 и С-5 соответственно. В случае соединений **23з,н** структуры однозначно подтверждены с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 9 и 10).

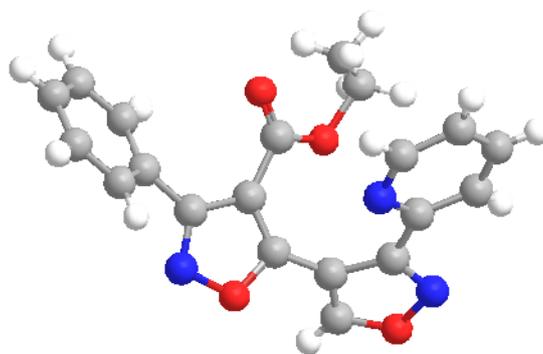


Рисунок 9 – Молекулярная структура изоксазола **23н**

Механизм образования 4-(азол-5-ил)изоксазолов может быть представлен как 1,3-диполярное циклоприсоединение  $\beta$ -азолиленаминов к нитрилоксидам. На первой стадии процесса происходит образование нитрилоксидов **21а-ж**, которые *in situ* вступают во взаимодействие с енаминами **3а,в,г,д,л,т**. По аналогии с литературными данными [Sasaki, T. *NOTES*. 1968. 2212] можно предположить, что циклоприсоединение енаминов к нитрилоксидам первоначально приводит к образованию 5-аминоизоксазолинов **22а-у**, которые далее превращаются в изоксазолы **23а-у**. В случае  $\beta$ -имидазолиленамина **3р** нам удалось выделить промежуточные изоксазолины **22с,т** с выходом 65-67%. Структура полученных соединений была подтверждена данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также на основании 2D НМВС эксперимента. Отличительной особенностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  изоксазолинов является сигнал в области 5.2-5.3 м.д., характерный для двух протонов неароматического цикла. Исходя из значения КССВ (4.02 Гц), можно заключить, что они находятся в *цис*-положении. Полученный изоксазолин **23т** далее был вовлечен в реакцию ароматизации в уксусной кислоте. В результате был получен изоксазол **23г**.

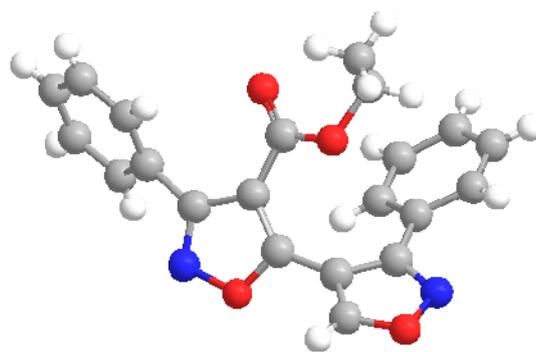


Рисунок 10 – Молекулярная структура изоксазола **23з**

Таким образом, мы показали, что реакции арил- и гетарилгидроксиаминоклоридов с  $\beta$ -азолиленаминами приводят к ароматическим 4-(имидазол-5-ил)-, 4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-, 4-(изоксазол-5-ил)-, 4-(изотиазол-5-ил)- и 4-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)изоксазолам. В результате проведенного исследования нами было обнаружено, что взаимодействие  $\beta$ -(имидазолил)енамина с гидроксиаминоклоридами **20а,г** приводит к неароматическим изоксазолинам **22с,т**.

В результате проведенного исследования реакций  $\beta$ -азолиленаминов с ароматическими и гетероциклическими енаминами нами был разработан общий и эффективный метод получения 4-(азол-5-ил)изоксазолов.

#### **Результаты испытаний на противоопухолевую активность**

Полученные соединения **6** и **20** были испытаны на цитотоксическую активность на культурах клеток человека A549 (карцинома легкого), RD (рабдомиосаркома) и MS (меланома) кандидатом химических наук Гришко В.В. в Институте технической химии УрО РАН (г. Пермь). Триазолы **6к, 6н, 6с** и изоксазол **23е** показали слабую активность.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**По результатам работы можно сделать следующие выводы:**

1. Впервые проведено систематическое исследование реакций  $\beta$ -азолиленаминов ряда имидазола, 1,2,3-триазола, 1,2,3-тиадиазола, изотиазола, изоксазола и оксадиазола с ароматическими, алифатическими и гетероароматическими азидами. Показано, что образование в этой реакции как продуктов циклоприсоединения, так и циклораспада может быть классифицировано в зависимости от способов стабилизации образующихся на первой стадии нестабильных 5-аминотриазолинов.

2. Разработан препаративно удобный метод синтеза 3-азолиленаминов реакцией 5-метилазолов с диметилацеталем диметилформамида и реактивом Бредерека. Полученные

$\beta$ -азолиленамины были использованы в качестве исходных реагентов при проведении исследований их реакций с азидами и гидроксамоилхлоридами.

3. Показано, что  $\beta$ -азолиленамины гладко взаимодействуют с азидами с образованием исключительно одного из возможных изомеров  $\square$  1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов. На основании полученных данных разработан новый общий и эффективный метод получения 4-(азол-5-ил)-1,2,3-триазолов. Простота осуществления, региоспецифичность образования и высокие выходы конечных продуктов позволяют отнести его к процессам “click-chemistry”.

4. В результате исследования реакций  $\beta$ -азолиленаминов с сульфониламидами было обнаружено, что реакция протекает по нескольким направлениям с образованием незамещенных по азоту цикла 4-азолил-1,2,3-триазолов, диаминоалкенов и продуктов циклораспада. Был разработан новый общий и эффективный метод получения *N*-незамещенных 4-азолил-1,2,3-триазолов. Показано, что при взаимодействии  $\beta$ -1,2,3-триазол-5-ил- и  $\beta$ -имидазол-5-иленаминов с тозилатом идет образование *E*-1,2-диаминоэтиленов и *N,N*-диметил-*N'*-сульфонамидоформамидина.

5. Продемонстрировано, что реакции 4-азолил-1,2,3-триазолов с сульфониламидами протекают по положениям 1 и 2 1,2,3-триазольного цикла с образованием смесей 1- и 2-сульфонил-4-азолил-1,2,3-триазолов. Соотношение изомерных продуктов зависит как от природы азольного фрагмента, так и от природы сульфониламида.

6. Показано, что  $\beta$ -азолиленамины реагируют с гидроксамоилхлоридами в мягких условиях, в отсутствие оснований с образованием одного из возможных региоизомеров, 3-арил-4-азолил-изоксазола. Механизм реакции подтвержден выделением и идентификацией промежуточного 5-аминоизоксазолина. На основании полученных данных разработан метод синтеза 4-азолил-изоксазолов, содержащих помимо изоксазольного еще один изоксазольный, имидазольный, 1,2,4-оксадиазольный, 1,2,3-триазольный и 1,2,3-тиадиазольный циклы.

#### **Основное содержание работы опубликовано в следующих работах:**

##### **Статьи в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК:**

1. Ефимов И. В. Новый метод синтеза 4-азол-5-ил-1,2,3-триазолов / В. А. Бакулев, И. В. Ефимов, Н. А. Беляев, Ю. А. Розин, Н. Н. Волкова, О. С. Ельцов // *XTC*. - 2011. - № 12. - С. 1900-1902 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

2. Ефимов И. В. Новый метод синтеза 4-азол-5-ил-изоксазолов / В. А. Бакулев, И. В. Ефимов, Н. А. Беляев, С. С. Жидовинов, Ю. А. Розин, Н. Н. Волкова, А. А. Хабарова, О. С. Ельцов // *XTC*. - 2012. - № 12. - С. 2002-2004 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

3. Efimov, I. Reaction of  $\beta$ -azolylenamines with sulphonyl azides as an approach to *N*-unsubstituted 1,2,3-triazoles and ethene-1,2-diamines / I. Efimov, V. Bakulev, N. Beliaev, T. Beryozkina, U. Knippschild, J. Leban, F. Zhi-Jin, O. Eltsov, P. Slepukhin, M. Ezhikova and W. Dehaen // *Eur. J. Org. Chem.* - 2014. - Vol. 17. - P. 3684-3689 (0,4 п.л./0,2 п.л.).

##### **Другие публикации:**

4. Ефимов И. В. Синтез и реакции азолиленаминов / И. В. Ефимов, С. С. Жидовинов, Т. В. Березкина, Ю. А. Розин, Ю. М. Шафран, Н. А. Беляев, О. С. Ельцов, Ю. О. Субботина, В. А. Бакулев // *Успехи синтеза и комплексообразования: материалы II Всероссийской конференции*. Москва: РУДН, 2012. - С. 18 (0,3 п.л./0,1 п.л.).

5. Ефимов И. В. Взаимодействие  $\beta$ -азолиленаминов с 1,3-диполярными соединениями / И. В. Ефимов, Н. А. Беляев, В. А. Бакулев, Н. Н. Волкова, Ю. А. Розин // Органический синтез: Химия и технология: материалы Всероссийской конференции. Екатеринбург: УрФУ. 2012. - С. 96 (0,3 п.л./0,1 п.л.).

6. Ефимов И. В. Реакции конденсации и гетероциклизации  $\beta$ -азолиленаминов / И. В. Ефимов, Т. В. Березкина, Н. А. Беляев, С. Б. Быданцев, С. С. Жидовинов, Д. Л. Привалова, Е. В. Садчикова, В. А. Бакулев // Новые направления в химии гетероциклических соединений: материалы III Международной конференции. Пятигорск, 2013. - С. 43 (0,3 п.л./0,1 п.л.).

7. Ефимов И. В. Реакции  $\beta$ -азолиленаминов с сульфонлазидами / И. В. Ефимов, Т. В. Березкина, Н. А. Беляев, С. Б. Быданцев, Н. А. Рупакова, В. А. Бакулев // Успехи синтеза и комплексообразования: материалы III Всероссийской конференции. Москва: РУДН. 2014. - С. 165 (0,3 п.л./0,1 п.л.).