

Н. Т. Походило, В. С. Матийчук, Н. Д. Обушак\*

**ХЕМОСЕЛЕКТИВНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРИЛАЗИДОВ  
С ЭТИЛ-3-ОКСО-4-(ТРИФЕНИЛФОСФОРАНИЛИДЕН)БУТАНОАТОМ**

Изучено взаимодействие арилазидов с этил-3-оксо-4-(трифенилфосфоранилиден)бутаноатом в различных условиях и установлено, что реакция протекает хемоселективно с образованием одного из двух возможных изомеров. Синтезированы новые (1Н-1,2,3-триазол-5-ил)уксусные кислоты.

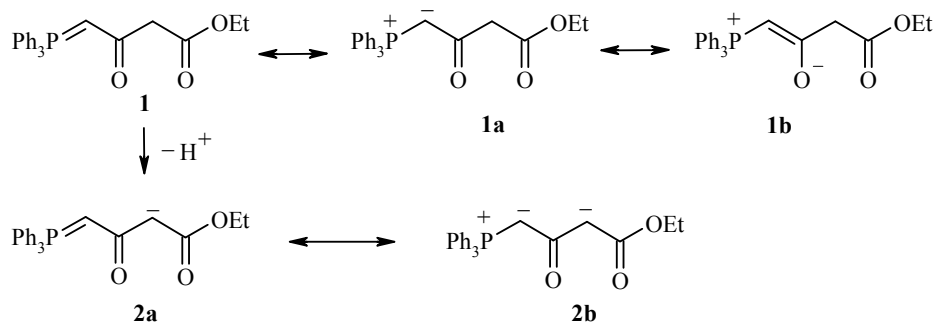
**Ключевые слова:** азиды, 1Н-1,2,3-триазол, гетероциклизации, хемоселективность.

В последнее время, после обнаружения биологической активности и других практически полезных свойств многих производных 1,2,3-триазола, возросло количество работ, посвященных изучению этих соединений и усовершенствованию методов их синтеза, о чем свидетельствуют обзоры, в которых эти вопросы обсуждаются [1–5].

Одним из основных подходов к конструированию 1,2,3-триазольного цикла является взаимодействие азидов с ацетиленами или метиленактивными соединениями [1–5]. Циклоприсоединение азидов к ацетиленам используют, как правило, для синтеза триазольных фрагментов с одинаковыми заместителями в положениях 4 и 5, так как при использовании несимметричных алкинов возможно образование двух региоизомеров. Взаимодействие азидов с анионами метиленактивных соединений, обычно содержащими возле карбанионного центра группу СО или CN, и илидами фосфора с кетогруппой в  $\alpha$ -положении, вследствие строгого распределения зарядов, отмечается большей региоселективностью [3]. Однако в таких реакциях возможны побочные процессы, например, диазоперенос с восстановлением азидогруппы до аминогруппы [3]. Отметим, что в литературе не описаны реакции азидов с соединениями, содержащими несколько потенциальных карбанионных центров.

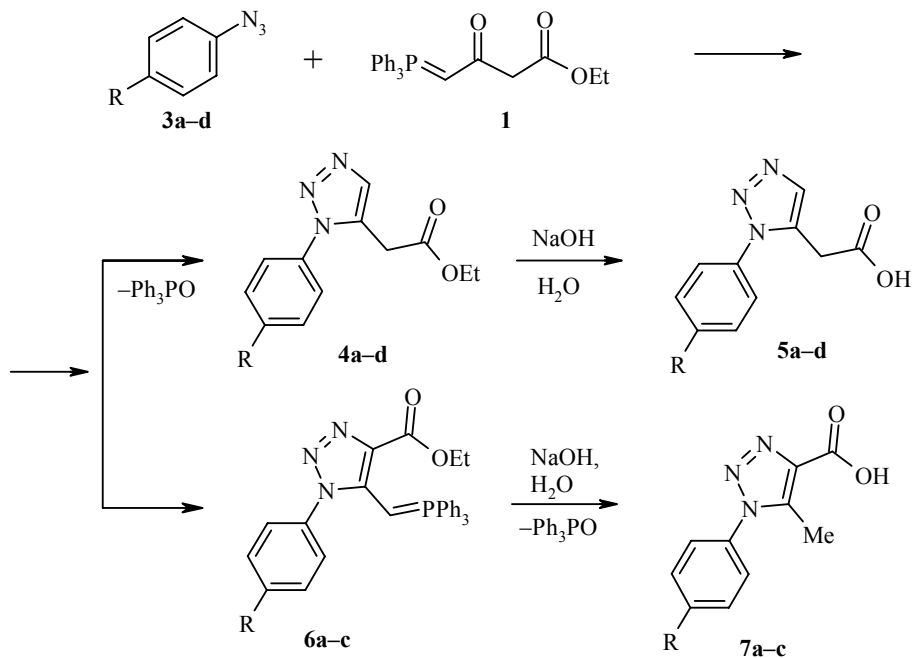
В настоящей статье мы сообщаем о результатах исследования взаимодействия арилазидов с этил-3-оксо-4-(трифенилфосфоранилиден)бутаноатом (**1**). Вследствие значительной полярности связи C=P в таких илидах отрицательный заряд локализуется на атоме кислорода и происходит 1,3-диполярное циклоприсоединение азиды к енольной форме илида **1b** с дальнейшим отщеплением трифенилфосфиноксида [6]. Следует отметить, что несинхронный анионный механизм, предусматривающий присоединение на первой стадии терминального атома азота азидогруппы к илиду **1a** и последующую атаку по карбонильной группе, приводит к аналогичному результату. Отметим также, что вследствие атаки азидогруппой илидного фрагмента возможен и другой путь реакции. В ряде случаев выделены фосфазины и диазосоединения, что является следствием 1,3-диполярного присоединения азиды не по связи C=C, а по сильно поляризованной связи C=P [6].

Строение депротонированного соединения **1** можно изобразить резонансными структурами **2a,b** [7], указывающими на возможность электрофильной атаки по обоим реакционным центрам (положения 2 и 4).



Таким образом, при взаимодействии ильида **1** с ариламидами **3** атака азидогруппы может осуществляться в положение 2 или 4. В работе [8] описана реакция соединения **1** с С-электрофилом по положению 2. В нашем случае электрофильный центр – терминальный атом азидогруппы.

Мы исследовали взаимодействие азидов **3** с илидом **1** в различных условиях, варьируя растворители и основания: бензол, Et<sub>3</sub>N в бензоле, NaN в бензоле, NaOMe в метаноле, KOH в ДМСО. Установлено, что при проведении реакции в бензоле образуются триазиолиацетаты **4a-d**, которые без выделения подвергали гидролизу до кислот **5a-d**.



**3-7** a R = H, b R = Me, c R = Cl, d R = NO<sub>2</sub>

Выходы соединений **5a–d** в различных условиях проведения реакций\*

Соединение	Выход, %				
	бензол	Et <sub>3</sub> N в бензоле	NaH в бензоле	NaOMe в метаноле	KOH в ДМСО
<b>5a</b>	56	74	49	7**	–
<b>5b</b>	57	77	54	8**	–
<b>5c</b>	64	80	58	13***	–
<b>5d</b>	71	65	36	–	–

\* Реакции проводили при 75–80 °С, в метаноле при температуре его кипения.

\*\* Кислоты **7a,b** получены в следовых количествах.

\*\*\* Обнаружено также 6% соединения **7c**.

Реакция протекает в таком же направлении, если к реакционной смеси прибавить основание (Et<sub>3</sub>N или NaH). Однако в случае NaH выходы соединений **5** несколько уменьшаются, а при использовании триэтиламина, напротив, скорость реакции и выходы увеличиваются (таблица). Реакции во всех случаях протекают при комнатной температуре с ощутимым экзотермическим эффектом. Уменьшение выхода триазола **5d** в присутствии оснований связано с конкурентными реакциями восстановления исходного 4-нитрофенилазида **3d**, что отмечалось и в литературе [9].

Попытки изменить направление реакции и получить соединения **6** не увенчались успехом. С возрастанием основности среды влияние конкурентных реакций становилось более ощутимым. При использовании сильно основных сред (NaOMe в метаноле, KOH в ДМСО) реакционная смесь осмолялась. Только в одном случае, при использовании 4-хлорфенилазида **3c** и проведении реакции в метаноле в присутствии MeONa, с невысоким выходом получили эфир **6c**, идентифицированный по кислоте **7c** [10], образующейся в результате гидролиза группы Ph<sub>3</sub>P=CH. С помощью метода спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H обнаружены также следовые количества кислот **7a,b**.

Продукты реакции во всех опытах анализировали методом хромато-масс-спектрометрии. В качестве побочных продуктов фиксировали ароматические амины.

Определенный недостаток синтетических методов, в которых используют фосфорные илиды, состоит в том, что продукт реакции необходимо отделять от трифенилфосфиноксида, образующегося в этих реакциях. Поэтому рассматриваемый метод удобно использовать в синтезе триазолсодержащих кислот и аминов, которые легко выделять через растворимые в воде соли.

Отметим, что триазолилуксусные кислоты **5a–d** довольно устойчивы и выдерживают нагревание в растворе до 80 °С без декарбоксилирования, что характерно для кислот подобного строения [11].

Таким образом установлено, что циклизация арилазидов с этил-3-оксо-

4-(трифенилфосфоранилиден)бутаноатом протекает хемоселективно. Получены новые (1H-1,2,3-триазол-5-ил)уксусные кислоты – перспективные реагенты для органического синтеза.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Varian Unity +400 (400 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$ , стандарт ТМС. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Agilent 1100 LC/MSD с химической ионизацией.

Исходный ирид **1** синтезировали реакцией 4-хлорацетоуксусного эфира с трифенилфосфином и последующим действием основания [12]. Азиды **3a–d** получали по методике [13].

**Синтез (1-арил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)уксусных кислот 5a–d** (общая методика). Растворяют 3.9 г (0.1 моль) ирида **1** в 50 мл бензола и прибавляют при перемешивании 0.1 моль арилазида **2** и 14 мл триэтиламина. Реакционную смесь нагревают 2 ч, затем прибавляют 50 мл 14% раствора NaOH и нагревают ещё 2 ч. Отделяют водный слой, промывают небольшим количеством бензола и подкисляют. Образовавшийся осадок кислоты **5** отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Остальные опыты (см. таблицу) проводят аналогично с использованием эквимольных соотношений реагентов и основания в 50 мл соответствующего растворителя.

**(1-Фенил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)уксусная кислота 5a.** Выход 74%, т. пл. 128–129 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.77 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.48–7.64 (5H, м, H Ph); 7.73 (1H, с, H Tr); 12.50 (1H, уш. с, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : 204  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 58.88; Н 4.51; N 20.57.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 59.11; Н 4.46; N 20.68.

**[1-(4-Метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]уксусная кислота 5b.** Выход 77%, т. пл. 149–150 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.44 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.72 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.37 (4H, м, H Ar); 7.70 (1H, с, H Tr); 12.67 (1H, уш. с, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : 218  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 60.76; Н 5.23; N 19.22.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 60.82; Н 5.10; N 19.34.

**[1-(4-Хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]уксусная кислота 5c.** Выход 80%, т. пл. 185–186 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.80 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.57 (2H, д,  $J = 8.8$ , H-3,5 Ar); 7.61 (2H, д,  $J = 8.8$ , H-2,6 Ar); 7.73 (1H, с, H Tr); 12.68 (1H, уш. с, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : 238  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 50.30; Н 3.27; N 17.75.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 50.54; Н 3.39; N 17.68.

**[1-(4-Нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]уксусная кислота 5d.** Выход 65%, т. пл. 219–220 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.80 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.73 (1H, с, H Tr); 8.03 (2H, д,  $J = 8.8$ , H-3,5 Ar); 8.46 (2H, д,  $J = 8.8$ , H-2,6 Ar); 12.68 (1H, уш. с, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : 249  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 48.31; Н 3.02; N 22.39.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 48.39; Н 3.25; N 22.57.

**5-Метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота 7a.** Выход 2%, т. пл. 147–148 °С [14–16].

**5-Метил-1-(4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота 7b.** Выход 2%, т. пл. 183–184 °С [16].

**5-Метил-1-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота 7c.** Выход 6%, т. пл. 213–214 °С [15, 16].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. V. Gil, M. J. Arévalo, Ó López, *Synthesis*, 1589 (2007).
2. M. Rodriguez, M. Taddei, *Top Heterocycl. Chem.*, 213 (2006).
3. В. П. Кривопапов, О. П. Шкурко, *Успехи химии*, **74**, 369 (2005).
4. A. R. Katritzky, Y. Zhang, S. K. Singh, *Heterocycles*, **60**, 1225 (2003).
5. A. E. Koumbis, J. K. Gallo, *Curr. Org. Chem.*, **7**, 771 (2003).
6. M. Regiltz, M. Tawfik, H. Heydt, *Synthesis*, 805 (1979).
7. H. Feist, P. Langer, *Synthesis*, 3877 (2008).
8. M. L. Gelmi, D. Pocar, *Synthesis*, 453 (1992).
9. K. M. Pietrusiewicz, J. Monkiewicz, *J. Org. Chem.*, **48**, 788 (1983).
10. H.-S. Dong, B. Wang, *J. Chin. Chem. Soc.*, **52**, 103 (2005).
11. C. R. Jacobson, E. D. Amstutz, *J. Org. Chem.*, **18**, 1183 (1953).
12. L. Benati, P. C. Montevicchi, P. Spagnolo, *Gazz. Chim. Ital.*, **122**, 249 (1992).
13. *Organic Syntheses*, R. S. Schreiber (Ed.), Wiley, New York, 1951, vol. 31, p. 14.
14. O. Dimroth, *Liebigs Ann. Chem.*, **364**, 183 (1909).
15. H. El. Khadem, H. A. R. Mansour, M. H. Meshreki, *J. Chem. Soc. (C)*, 1329 (1968).
16. X.-W. Sun, P.-F. Xu, Z.-Y. Zhang, *Magn. Reson. Chem.*, **36**, 459 (1998).

Львовский национальный университет  
им. Ивана Франко, Львов 79005, Украина  
e-mail: obushak@in.lviv.ua

Поступило 21.12.2008  
После доработки 22.10.2009