

# 1-Сульфонил-1,2,3-триазолы – перспективные реагенты для синтеза азотсодержащих линейных и гетероциклических структур (микрообзор)

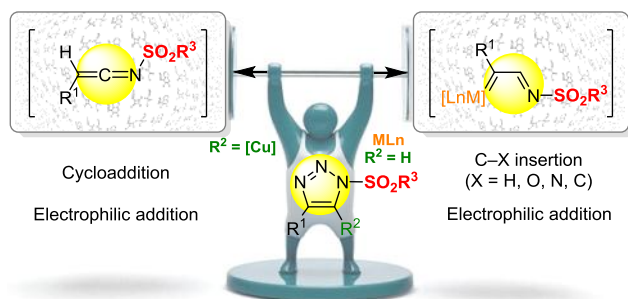
Юлия А. Волкова<sup>1\*</sup>, Сергей А. Горбатов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: yavolkova@gmail.com

Поступило 27.01.2016

Принято 30.03.2016

В обзоре обобщены и проанализированы основные методы синтеза 1-сульфонил-1,2,3-триазолов и их ключевые химические трансформации за последние 10 лет.



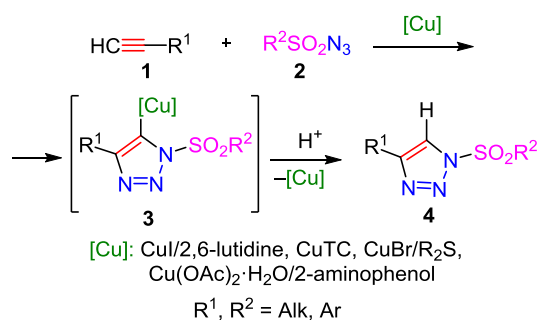
## Введение

Современные тенденции в области катализируемого медью азид-алкинового циклоприсоединения (Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition, CuAAC) выходят далеко за границы целевого синтеза 1,2,3-триазолов.<sup>1</sup> Значительное внимание уделяется изучению 1,2,3-триазолов в качестве предшественников самых разнообразных азотсодержащих органических соединений.<sup>2</sup> В первую очередь это касается 1-сульфонил-1,2,3-триазолов, образующихся в процессе реакции CuAAC сульфонилазидов с ацетиленами и являющихся исходными для генерации *N*-сульфонилкетениминов и азовинильных карбенов.<sup>3</sup>

## Синтез 1-сульфонил-1,2,3-триазолов

Классическим методом синтеза 1-сульфонил-1,2,3-триазолов является прямое сульфонирование 1*H*-1,2,3-триазолов сульфонилахлоридами.<sup>4</sup> Данный способ имеет ряд недостатков: образование смеси изомерных *N*<sup>1</sup>- и *N*<sup>2</sup>-сульфонилтриазолов, жесткие условия реакций и невысокие выходы продуктов,<sup>5,6</sup> в связи с чем в последние годы широкое распространение получила реакция CuAAC ацетиленов **1** с сульфонилазидами **2**, как хемоселективный вариант синтеза 1-сульфонил-5*H*-1,2,3-триазолов **4**. Реакция протекает через промежуточное образование высокореакционноспособных 5-медь-1-сульфонил-1,2,3-триазолов **3**. К настоящему моменту для реакций CuAAC сульфонилазидов с ацетиленами предложены каталитические системы: CuI/2,6-лутидин,<sup>7</sup> CuTC,<sup>8</sup> Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O/2-аминофенол<sup>9</sup> и CuBr/R<sub>2</sub>S,<sup>10</sup> которые позволяют получать 1-сульфонил-1,2,3-триазолы с высокими выходами даже в водных средах.

дин,<sup>7</sup> CuTC,<sup>8</sup> Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O/2-аминофенол<sup>9</sup> и CuBr/R<sub>2</sub>S,<sup>10</sup> которые позволяют получать 1-сульфонил-1,2,3-триазолы с высокими выходами даже в водных средах.



**Юлия Алексеевна Волкова** окончила с отличием Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова в 2008 г., там же в 2011 г. защитила кандидатскую диссертацию. В настоящее время научный сотрудник Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН. Круг научных интересов: химия гетероциклов, синтез стероидов.

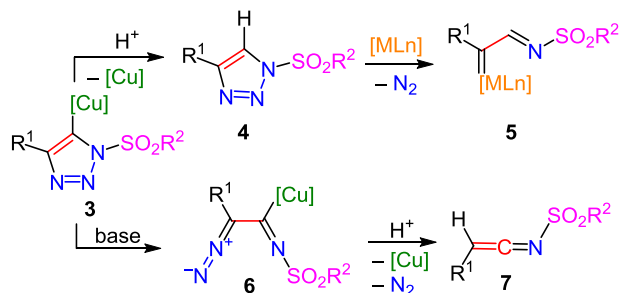


**Сергей Александрович Горбатов** окончил Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева (Москва) в 2016 г. по специальности химическая технология синтетических биологически активных веществ. В настоящее время аспирант Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН. Круг научных интересов: химия гетероциклов, гетероциклические производные стероидов.

## Реакционная способность

Можно выделить два основных типа реакционной способности 1-сульфонил-1,2,3-триазолов.<sup>3,11</sup> С одной стороны, 1-сульфонил-5*H*-1,2,3-триазолы **4** могут разлагаться в присутствии подходящего металлокатализатора с образованием электрофильных  $\alpha$ -иминометаллокарбенов **5**. Их основные химические трансформации, включая реакции внедрения по связи C–X (X = H, O, N или C) и нуклеофильного присоединения, подробно описаны в обзоре Девиса.<sup>12</sup> С другой стороны, для 5-медь-1-сульфонил-1,2,3-триазолов **3** характерно расщепление связи N<sup>1</sup>–N<sup>2</sup>, приводящее к образованию открытого продукта – диазоимина **6**,<sup>13,14</sup> элимирование молекулы азота из которого может обеспечивать образование синтетически труднодоступных *N*-сульфонилкетениминов **7**. Последние характеризуются прежде

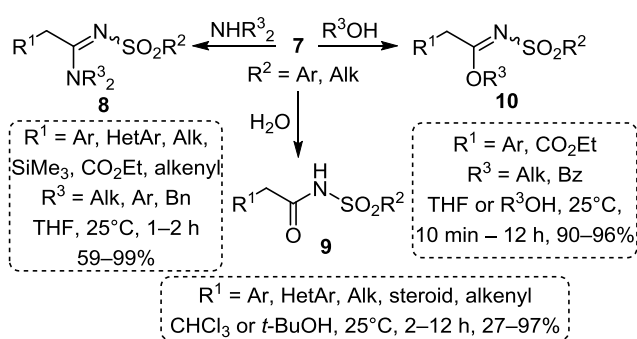
всего высокой электрофильностью иминиевого атома углерода. Наиболее интересные примеры их превращений рассмотрены далее.



[MLn] = Rh<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>R)<sub>4</sub>; [Cu] = CuI, CuBr; base = Et<sub>3</sub>N, 2,6-lutidine, Py

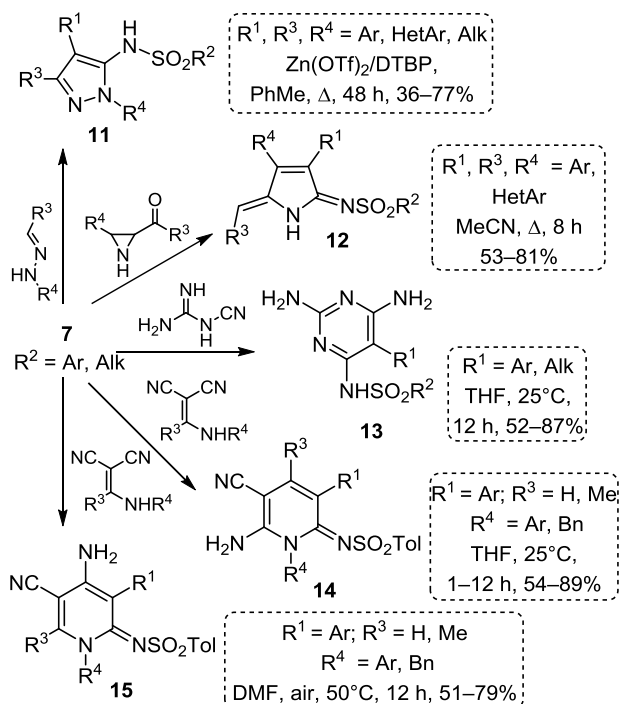
## Нуклеофильное присоединение

В работе Чанга<sup>15</sup> впервые была показана возможность вовлечения сульфонилкетениминов **7**, генерируемых *in situ* разложением 5-медь-1-сульфонил-1,2,3-триазолов **3**, в реакцию нуклеофильного присоединения со вторичными аминами, что позволило разработать эффективный метод синтеза *N*-сульфониламидинов **8**. Развитие этого направления включало использование в качестве нуклеофилов воды<sup>16,17</sup> и первичных спиртов,<sup>9,18</sup> приводивших к *N*-сульфониламидам **9** и *N*-сульфонил-имидатам **10** соответственно.



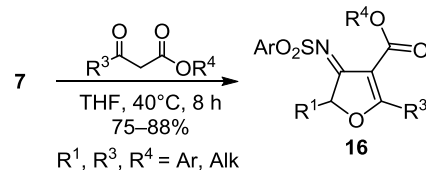
## Реакции с *N*-нуклеофилами

Реакции *N*-нуклеофилов с кетениминами **7** легли в основу новых методов синтеза целого ряда N,O-гетероциклов. Было показано, что 5-сульфонамидопиразолы **11** могут быть получены каскадной гетероциклизацией с гидразонами при использовании каталитической системы Zn(OTf)<sub>2</sub>/DTBP в кипящем толуоле.<sup>19</sup> Синтез 2-имино-3-пирролинов **12** был осуществлен реакцией с кетоазиридинами в кипящем ацетонитриле.<sup>20</sup> Реакцией с цианогванидином в мягких условиях были получены 2,6-диамино-4-сульфониламидопиримидины **13** с хорошими выходами.<sup>21</sup> Трехкомпонентная гетероциклизация тозилата с арилацетиленами и 2-амино(метил)-малонитрилами оказалась эффективна для получения 4-амино- и 6-амино-2-иминопиридинов **14** и **15**.<sup>22</sup> Направление данной реакции зависело от условий ее проведения: при комнатной температуре в ТГФ с хорошими выходами были получены 4-амино-2-иминопиридины **14**, а при слабом нагревании в ДМФА в качестве основных продуктов были выделены 6-амино-2-иминопиридины **15**.



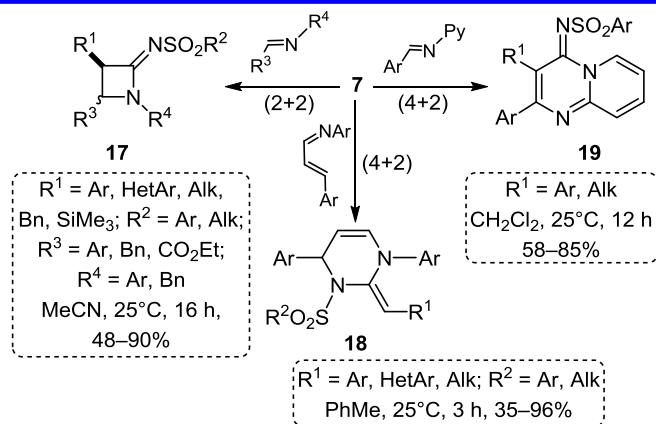
## Реакции с $\pi$ -нуклеофилами

Взаимодействие *N*-сульфонилкетениминов **7** с  $\pi$ -нуклеофилами изучено на примере енолизируемых  $\beta$ -дикарбонильных соединений.<sup>23</sup> Серия 4-арилсульфонилимино-4,5-дигидрофуранов **16** была получена из  $\beta$ -кетозэфиров с хорошими выходами. Ограничения метода связаны прежде всего с ацетиленовым компонентом: алкил-ацетилены к целевым продуктам не приводили.



## Реакции циклоприсоединения

Характерные для кетениминов реакции циклоприсоединения для *N*-сульфонилкетениминов изучены слабо. В 2006 г. Фокин показал, что *N*-сульфонилкетенимины **7** активны в реакции (2+2) циклоприсоединения, протекающей с основаниями Шиффа с образованием *N*-сульфонилазетидин-2-иминов **17**.<sup>24</sup> Впоследствии были предложены новые методы синтеза *N*-сульфонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов **18** из  $\alpha,\beta$ -непредельных иминов<sup>25</sup> и пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-иминов **19** из иминов на основе 2-аминопиридинов по реакциям внутримолекулярного (4+2) циклоприсоединения.<sup>26</sup>



Авторы благодарят Российский научный фонд (грант 15-34-70030) за финансовую поддержку.

## Список литературы

- (a) Schulze, B.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2522. (b) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696. (c) Hassan, S.; Muller, T. J. J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 617.
- Wu, P.; Fokin, V. V. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 7.
- Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.
- Beryozkina, T. V.; Efimov, I. V.; Fabian, W. M. F.; Beliaev, N. A.; Slepukhin, P. A.; Isenov, M. L.; Dehaen, W.; Lubec, G.; Eltsov, O. S.; Fan, Z.; Thomas, J.; Bakulev, V. A. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6189.
- Belskaya, N.; Subbotina, J.; Lesogorova, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *40*, 51.
- Bakulev, V. A.; Beryozkina, T. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 4. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 4.]
- (a) Eun, E. Y.; Ahlquist, M.; Seok, H. K.; Imhyuck, B.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Chang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1730. (b) Yoo, E. J.; Bae, I.; Cho, S. H.; Han, H.; Chang, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1347.
- Raushel, J.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4952.
- Yantao, L.; Xinyan, W.; Jimin, X.; Qun, Z.; Yi, Z.; Yuefei, H. *Tetrahedron* **2011**, 6294.
- Wang, F.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhaoa, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1830.
- Kim, S. H.; Park, S. H.; Choi, J. H.; Chang, S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2618.
- Davies, H. M. L.; Alford, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5151.
- Bakulev, V.; Dehaen, W.; Beryozkina, T. *Top. Heterocycl. Chem.* **2015**, *40*, 1.
- Harmon, R. E.; Stanley, F.; Gupta, S. K.; Jr.; Johnso, J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3444.
- Bae, I.; Han, H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2038.
- Cho, S. H.; Yoo, E. J.; Bae, I.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16046.
- Cassidy, M. P.; Raushel, J.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3154.
- Yoo, E. J.; Ahlquist, M.; Bae, I.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5520.
- Li, Y.; Hong, D.; Zhu, Y.; Lu, P.; Wang, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8086.
- Cui, S.-L.; Wang, J.; Wang, Y.-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5023.
- Yavari, I.; Nematpour, M.; Ghazanfarpour-Darjani, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 942.
- Zhou, F.; Liu, X.; Zhang, N.; Liang, Y.; Zhang, R.; Xin, X.; Dong, D. *Org. Lett.* **2013**, *5*, 5786.
- Shang, Y.; Ju, K.; He, X.; Hu, J.; Yu, S.; Zhang, M.; Liao, K.; Wang, L.; Zhang, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5743.
- Whiting, M.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3157.
- Lu, W.; Song, W.; Hong, D.; Lu, P.; Wang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1768.
- Namitharana, K.; Pitchumani, K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 93.