

Тольятти 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
1.1. Синтез и биологическая активность соединений имеющих одновременно 1,2,3-триазольный и 1,3 диоксоциклановых фрагментов	8
1.2 Синтез и биологическая активность α -ацетиленовых альдегидов	15
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	22
2.1 Синтез и гидролиз этилацеталей непредельных альдегидов	22
2.2 Синтез 2-арилэтинил и 2-алкинилзамещенных 1,3-диоксоцикланов.....	28
2.3 Синтез 4-(1,3-диоксациклан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазолов	43
2.4. Подбор эффективного катализатора реакции ацетализации ацетиленовых альдегидов.....	67
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	79
3.1. Оборудование, реагенты, материалы и методики исследования.....	79
3.2 Очистка растворителей.....	80
3.3 Синтез исходных соединений.....	81
3.3.1 Диэтилацетали ацетиленовых альдегидов (общая методика).....	81
3.3.2 Альдегиды.....	82
3.4 Синтез ацетиленовых 1,3-диоксоцикланов	84
3.5 Синтез 4-(1,3-диоксоциклан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазолов 22а–д	86
3.6 Методика изучения кинетики реакции фенилпропаргилового альдегида с этиленгликолем на сульфокатионитах	88
3.6.1 Исходные вещества и материалы.....	88
3.6.2 Методика определения статической обменной емкости ионитов	89
3.6.3 Методика кинетического эксперимента	90
3.6.4 Газохроматографический анализ проб	90
3.6.5 Пример расчета константы скорости, энергии активации и предэкспоненциального множителя	92
ВЫВОДЫ.....	93

ВВЕДЕНИЕ

Азот- и кислородсодержащие гетероциклы являются основой многих биологически активных соединений с широчайшим спектром действия. В последние годы предметом многих исследований стали производные 1,2,3-триазола. Это связано в первую очередь с высокой физиологической активностью триазольных производных: они обладают анти-ВИЧ, антимикробной, противовирусной и антипролиферативной активностью. Такие вещества используются в качестве промежуточных продуктов при синтезе антибиотиков, а также в качестве инсектицидов, фунгицидов и регуляторов роста растений. Кроме того, триазолы нашли применение как красители, ингибиторы коррозии и фотостабилизаторы и фотоматериалы. Самостоятельный интерес представляют производные триазола, содержащие 1,3-диоксоциклановые фрагменты, в частности препараты этаконазол и пропиконазол, которые применяются как системные фунгициды для защиты сельскохозяйственных культур.

К сожалению, в литературе описано ограниченное число методов синтеза 1,3-диоксоциклановых производных 1,2,3-триазола. В связи с этим разработка новых селективных и атом-экономных методов синтеза 1,3-диоксоциклановых производных 1,2,3-триазола является важной и актуальной задачей.

Цель и задачи исследования

Цель работы – разработка научных основ для разработки технологического процесса получения триазолов, содержащих 1,3-диоксациклановые заместители в боковой цепи на основе препаративно доступных ацеталей.

Поставленная в работе цель включала решение следующих задач:

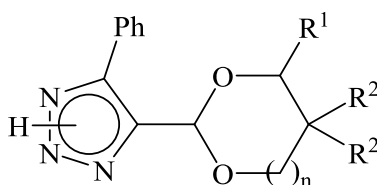
-получение ряда новых гетероциклических соединений на основе 1,2,3-триазолов и 1,3-диоксоцикланов;

-изучение формальной кинетики реакции ацетиленовых альдегидов с диолами в присутствии высокотехнологичных катализаторов – ионообменных смол;

- подбор условий эффективного синтеза 1,3-диоксоциклановых производных 1,2,3-триазола;

- получение данных о строении синтезированных соединений с помощью комплекса современных физико-химических методов: спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа.

Объект и предмет исследования. В соответствии с поставленной целью, объектами настоящего исследования явились замещенные 1,2,3-триазолы содержащие 1,3-диоксациклановый фрагмент.



Перспективным направлением синтеза данных потенциально биологически активных соединений могут служить реакция азид-алкинового циклоприсоединения в ряду ацеталей ацетиленовых альдегидов.

Предметом исследования явилась реакция циклоприсоединения азида калия к линейным и циклическим ацеталем α -ацетиленовых альдегидов, с широким набором заместителей.

Новизна исследований

-впервые показано, что 1-фенил-3,3-диэтоксипроп-1-ины могут быть использованы для эффективного синтеза потенциально биологически активных производных 1,2,3-триазола.

-синтезированы не описанные ранее производные 1,2,3-триазолов, содержащие 1,3-диоксоалкановый заместитель, представляющие

потенциальный интерес как регуляторы роста растений, фунгициды и противомикробные препараты.

- изучена формальная кинетика реакции фенилпропаргилового альдегида с этиленгликолем на ионообменных смолах Amberlyst 15, КУ-2-8, КУ-23 и Tulsion T-62.

- разработан удобный и эффективный способ синтеза пропаргиловых альдегидов, основанный на гидролизе соответствующих этилацеталей в водной уксусной кислоте.

Методы проведения исследования. Изучены и проанализированы литературные данные. Проведенные лабораторные исследования, которые были выполнены с применением современных методов, как в синтезе, так и в анализе веществ.

Теоретическая, научная, практическая значимость полученных результатов.

Разработан препаративный метод синтеза производных 1,2,3-триазолов, содержащих 1,3-диоксоалкановый заместитель из доступных и удобных, с точки зрения введения различных заместителей, исходных ацеталей. Выявлены кинетические закономерности реакции фенилпропаргилового альдегида с этиленгликолем на ионообменных смолах.

Научная обоснованность и достоверность.

Достоверность и надежность полученных результатов экспериментов и выводов работы обеспечены тщательным контролем условий проведения экспериментов, а также использованием современных физико-химических методов анализа структуры синтезированных соединений, включая спектроскопию ЯМР и рентгеноструктурный анализ.

Научные положения и результаты исследования, выносимые на защиту.

На защиту выносятся следующие положения:

- методика синтеза 1,3-диоксоциклан-2-илзамещенных 1,2,3-триазолов на основе циклических ацеталей ацетиленовых альдегидов;
- высокоэффективный способ проведения гидролиза этилацеталей пропаргиловых альдегидов;
- сравнительные данные об активности ионообменных смол в реакции ацетализации фенилпропаргилового альдегида этиленгликолем.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты работы докладывались на всероссийской конференции с международным участием «Химия и химическое образование XXI века» (г. Санкт-Петербург, март 2017г.), на зимней конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2016» (Москва, 2016 г.).

Опубликованность результатов

По результатам работы опубликована одна статья в журнале «Доклады академии наук. Серия химическая». Результаты работы представлены в виде научно-технического отчета к договору № 1321601 «Разработка способов синтеза потенциально биологически активных гетероциклов на основе 1,3-диоксацикланов и ениновых кетонов» между Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» и федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Тольяттинский государственный университет».

Личный вклад диссертанта

Исследованы и представлены материалы по теме диссертации. Полученные результаты в диссертации были выполнены совместными усилиями автора и соавторами опубликованных работ. Автор непосредственно участвовал во всех

лабораторных экспериментах, анализах полученных результатов, расчетах и формулировке выводов.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов и списка использованной литературы. Работа изложена на 97 страницах, содержит 66 рисунков, 9 таблиц, библиографию из 62 наименований.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Синтез и биологическая активность соединений имеющих одновременно 1,2,3-триазольный и 1,3 диоксоциклановых фрагментов

В последние годы, 1,2,3-триазолы стали предметом многих исследований. Они имеют особый интерес, как физиологические соединения [1–5]. 1,2,3-Триазолы имеют широкий спектр биологической активности, среди которых отмечаются анти-ВИЧ активность [6,7], антимикробная в отношении грамположительных бактерий [8], противовирусная [9] и антипролиферативная активность [10]. Они используются в качестве промежуточных продуктов при синтезе антибиотиков [11-13]. Производные 1,2,3-триазола применяются в качестве инсектицидов [14], фунгицидов [15] и регуляторов роста растений [16,17]. 1,2,3-триазолы также нашли свое применение в промышленности как красители, ингибиторы коррозии (с использованием меди и медных сплавов), фотостабилизаторы, фотоматериалы и агрохимикаты. Производные 1,2,3-триазолов показали значимые виды биологической активности в антимикробных [18], болеутоляющих [19], противовоспалительных [20] и противоопухолевых [21] областях.

Первое упоминание о реакции между алкинами и азидами, с образованием 1,2,3-триазолов появилось в 1893 году. А. Михаэль, сообщил, что выдерживая на свету или нагревая в запаянной ампуле, при температуре 100 °С в течение 8 часов смесь фенилазида **1** и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты **2** в эфире, ему удалось получить соответствующий 1,2,3-триазол **3** (рис. 1).

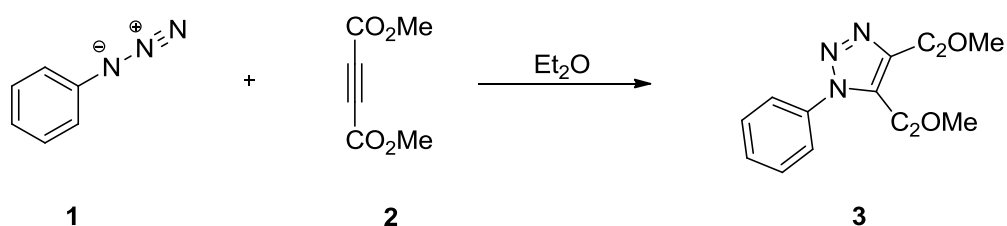


Рис. 1. Схема реакции между фенилазидом и ацетилендикарбоновой кислоты.

Р. Хьюсен, смог разработать общую концепцию 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам [22,23]. Однако, хотя он и использовал термический вариант реакции, который является наиболее простым, его открытие так и не получило широкого использования. Это связано с тем, что в процессе реакции терминальных или ассиметричных алкинов **5** с азидами **4** образуется смесь из двух изомеров: 1,4- **6** и 1,5-дизамещенных триазола **7**, которую весьма трудно разделить (рис. 2). Несмотря на то, что возможно варьировать соотношение получаемых изомеров, в зависимости от типа заместителей R_1 и R_2 в исходных соединениях и условий проведения реакции, получить чистый продукт не удавалось.

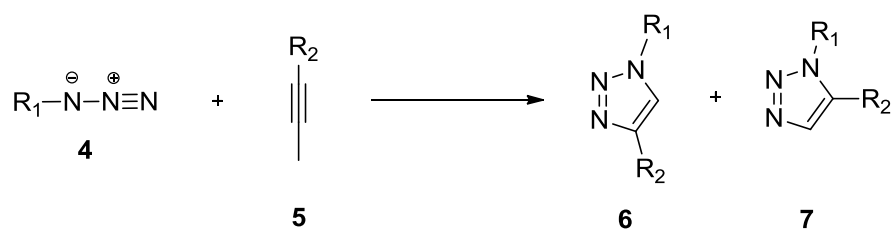


Рис. 2. Схема реакции между алкинами и азидами.

Однако, в последнее время вновь уделяется большое внимание 1,3-диполярному циклоприсоединению азидов и 1,2-алкинов по Хьюсену, в связи с открытием азидалкинового циклоприсоединения катализируемого $Cu(I)$ (CuAAC). В первые, данный метод катализа был разработан в научных группах М. Мельдаля и Б. Шарплесса совместно с В. Фокиным. Они смогли доказать, что можно использовать соединения одновалентной меди в качестве катализатора в реакциях с несимметричными алкинами и при этом получать исключительно 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы. К тому же, в данном методе появилось множество преимуществ, среди которых возможность применять различные растворители, в том числе водно-органические смеси и слабое влияние заместителей при азидной и алкиновой группах.

В отличие от термического варианта реакции Хьюсгена, которая протекает синхронно, каталитическая реакция с использованием соединений меди(I) в корне меняет ее механизм, который имеет уже ступенчатый характер. Рассматривая механизм реакции, следует отметить образование ацетиленида меди **8**, присоединение к нему азида **1** и циклизацию образующегося интермедиата в производное **9**. В дальнейшем происходит сужение цикла, которое сопровождается образованием 5-металлзамещенного триазола **10**. Затем гидролизуются связи углерод-медь и наконец, образуется 1,2,3-триазол **6** (рис. 3).

Благодаря тому, что для такого пути реакции энергия интермедиатов весьма снижена, общая скорость превращения увеличивается в 10^7 раз по сравнению с согласованным процессом.

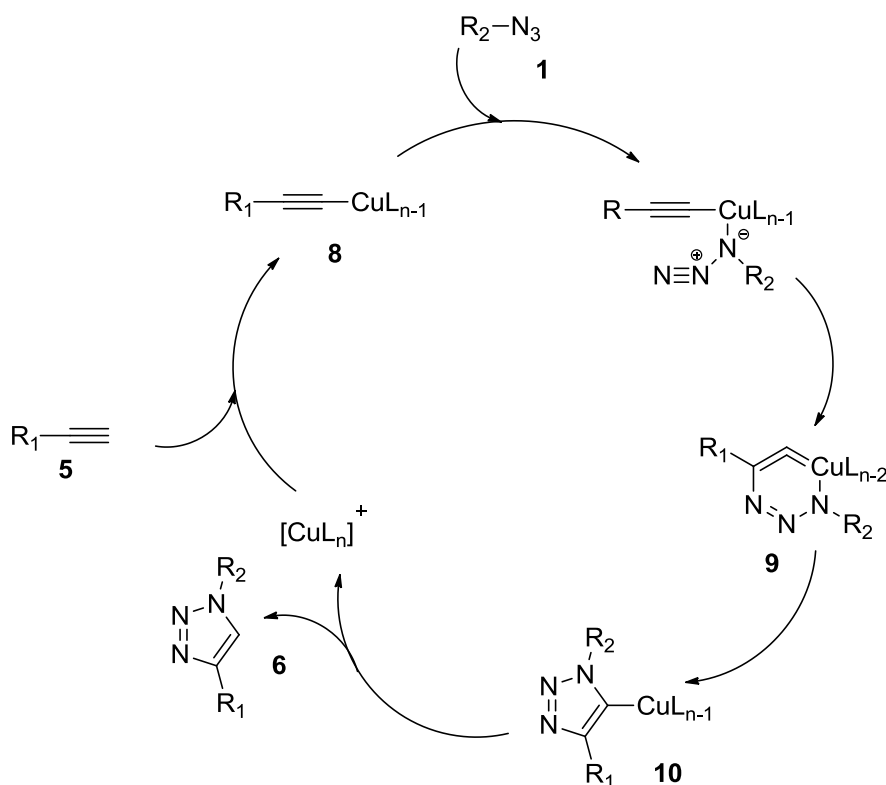


Рис. 3. Механизм каталитической реакции с Cu(I).

Источники Cu(I) могут быть самыми различными, а выходы продуктов реакции остаются очень высокими, несмотря на то, что реагенты могут находиться как в растворе, так и в агрегированных смесях.

В водной среде, для получения Cu(I), наиболее часто применяют систему из сульфата меди и аскорбата натрия. Дальнейшие исследования показали, что в ходе клик-реакции следует использовать избыток аскорбата натрия, поскольку в ходе реакции восстановитель, как соль слабой кислоты, выступает в роли буфера для связывания кислотности. Это ведет к смещению равновесия реакции в сторону образования Cu₂O. Избыток аскорбата натрия, необходим для того, чтобы препятствовать окислению кислородом воздуха оксида меди(I), тем самым постоянно поддерживая нужную концентрацию Cu(I). Наночистицы оксида, которые пребывают в растворе мало окисляются, поскольку в основном, идет окисление аскорбата. К тому же создается бескислородная среда, за счет использования избытка соли аскобиновой кислоты.

Еще одним варианта катализа является использование комплексов рутения (RuAAC), с образованием 1,5-дизамещенных триазолов. В отличие от реакций с использованием в качестве катализатора соединения Cu(I), данный метод позволяет синтезировать полностью замещенные триазолы, что связано с участием в самой реакции дизамещенных алкинов. Часто используемыми катализаторами в этом случае являются RuCl(PPh₃)₂, Cp^{*}Ru(COD) и Cp^{*}[RuCl₄]. Применение катализаторов содержащих циклопентадиенильный лиганд (Cp) показало, что лучшие результаты достигаются с использованием пентаметилциклопентадиенильного лиганда (Cp^{*}).

Предполагаемый механизм заключается в образование активных каталитических частиц [Cp^{*}RuCl]. Затем происходит обмен лигандов на азид и алкин **11**. После этого атом азота связывается с алкиновым терминальным атомом углерода и образуется цикл **12**, восстановительное элиминирование которого приводит к получению 1,5-замещенного 1,2,3-триазола **7** (рис. 4).

Подводя итог отметим, что для селективного образования 1,2,3-триазолов ведущую роль играет каталитическая система, условия и растворитель.

Производные 1,2,3-триазолов, в состав которых входят 1,3-диоксоциклановые фрагменты, имеют особый интерес, поскольку на их основе

получают средства защиты растений, передвигающиеся по сосудистой системе.[2]

Получают 1,3-диоксоциклоалканы различными методами, одним из которых является взаимодействие олефинов и карбонильных соединений по реакции Принса.

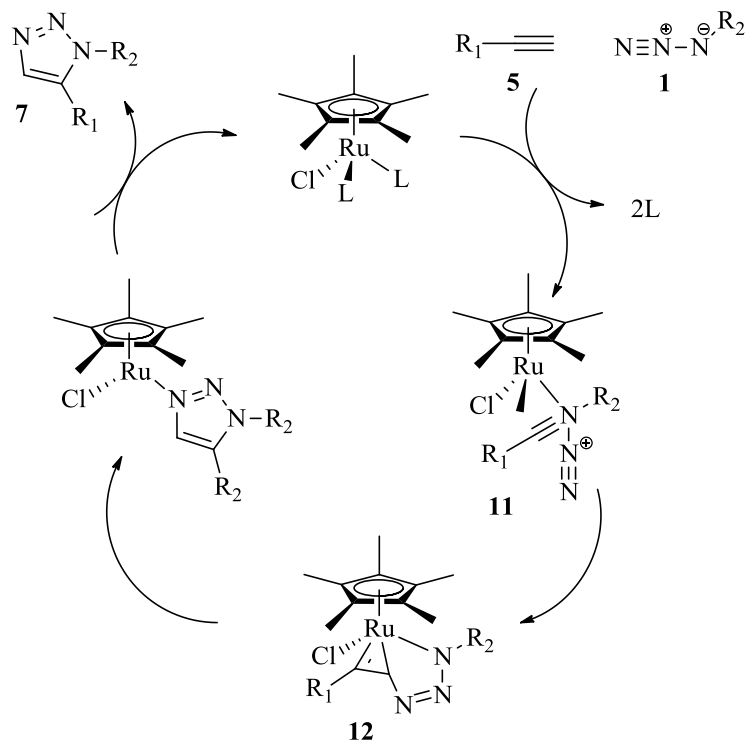


Рис. 4. Механизм каталитической реакции с (RuAAC).

В данном синтезе можно использовать различные альдегиды, но лучшие результаты достигаются взаимодействием с формальдегидом или его смесью с ацетальдегидом (рис. 5).

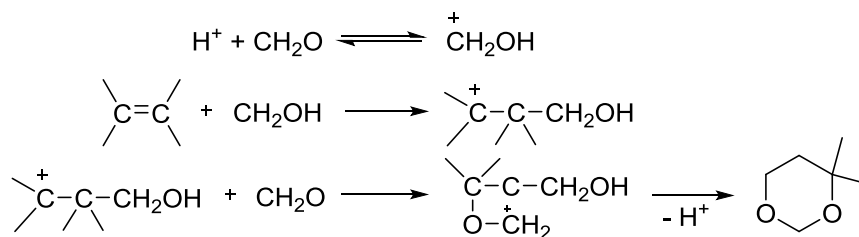


Рис.5. Схема реакции Принса – получение 1,3-диоксоалканов.

Однако по реакции Принса, невозможно синтезировать широкий спектр соединений 1,3-диоксоциклоанового рода, содержащих различное число атомов углерода в цикле. Более успешным методом синтеза необходимых диоксоциклоалканов является ацетализация карбонильными соединениями различных полиоксисоединений, в том числе и 1,2-, 1,3- и 1,4-диолов. Реакция ведется с использованием кислотных катализаторов и значительно расширяет спектр получаемых пяти-, шести- и семичленных гетероциклов (рис. 6).

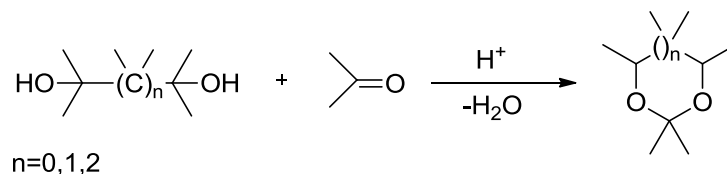


Рис. 6. Схема ацетализации карбонильными соединениями различных полиоксисоединений.

Данные гетероциклические системы широко применяются в качестве исходных и промежуточных соединений. Например, научная группа Вага и их соавторы опубликовали статью о применении замещенного диоксоциклоалкана для получения 4,8-дидесметил телитромицина (рис. 7-8).

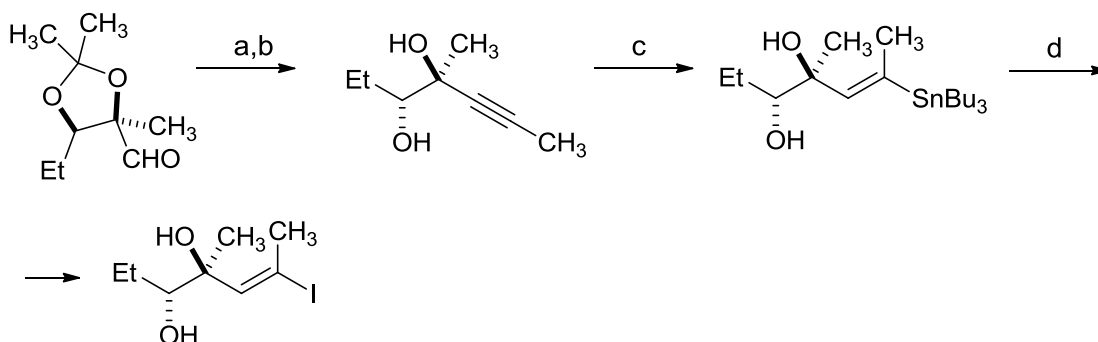
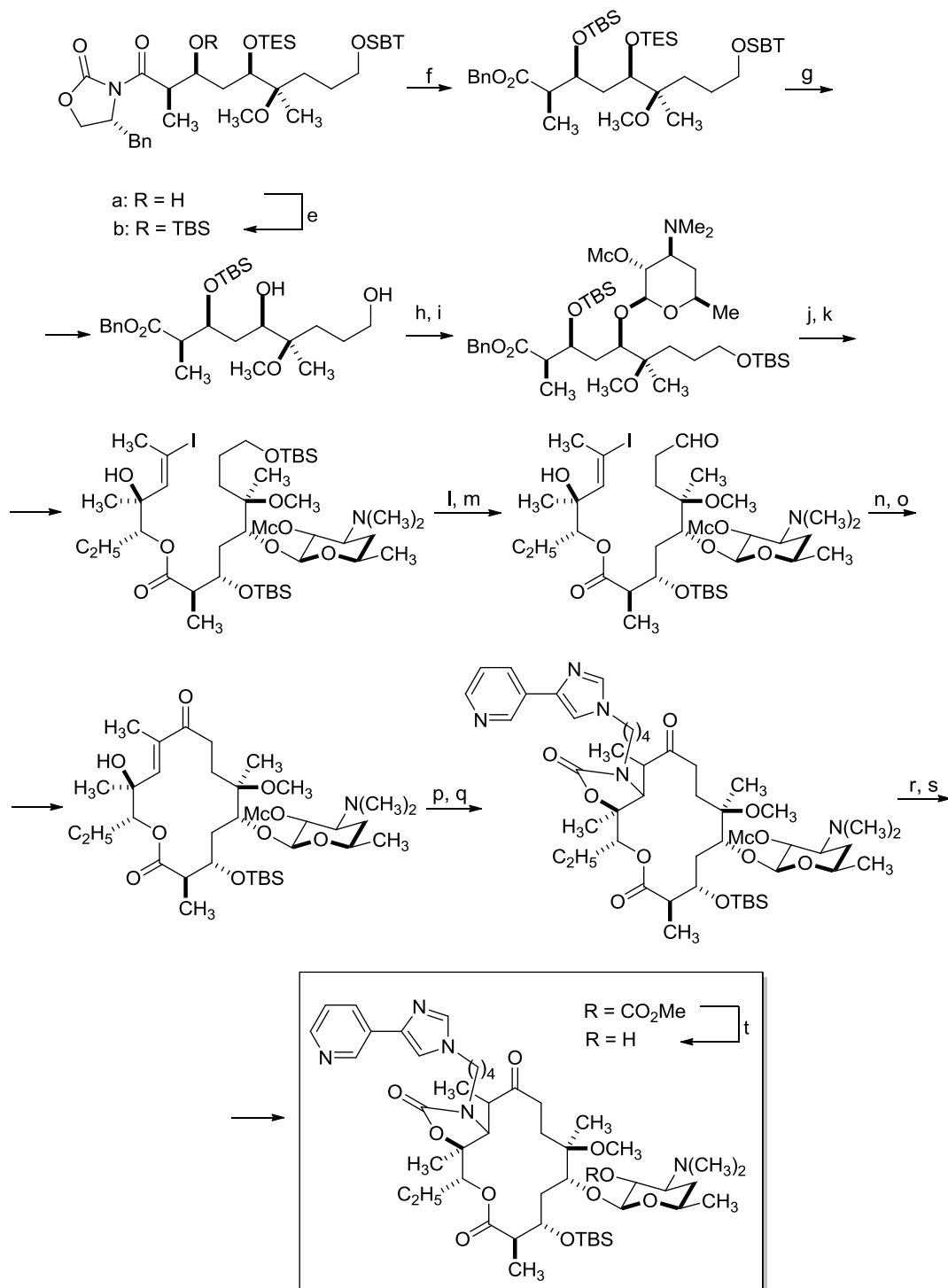


Рис. 7. Схема примера применения 1,3-диоксоалканов.

Полученное соединение обладает противомикробной активностью, что подчеркивает важность синтеза производных диоксоциклоалканов, как биологически активных соединений.



a) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 67%. b) *n*-BuLi, MeI, THF then 1 N HCl, MeOH, 64% over two steps. c) Pd₂(dba)₃, Bu₃SnH, THF, 48%. d) I₂, CH₂Cl₂, 82%. e) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0 °C. f) *n*-BuLi, BnOH, THF, -78 °C to rt, 7 h, 63% over two steps. g) CSA, MeOH, 0 °C, 1 h, 85%. h) TBSCl, imidazole, DMF. i) AgOTf, 18, 4 Å MS, toluene/CH₂Cl₂, 72% over two steps. j) 10% Pd/C, H₂, EtOH/EtOAc (1:1). k) C₆H₂Cl₃COCl, NEt₃, THF, 3 h, DMAP, PhMe, 16 h, 72% over two steps. l) HF·Pyr, THF/Pyr. m) DMP, CH₂Cl₂, 73% over two steps. n) CrCl₂/NiCl₂ (100/1), DMSO. o) DMP, CH₂Cl₂, 18% over two steps. p) NaH, CDI, DMF/THF(10/1), -15 to 0 °C, 30 min. q) 23, CH₃CN, H₂O, 72 h, 45% over two steps, dr = 6:1 at C-10. r) TAS-F, H₂O, DMF, 16 h. s) NCS, Me₂S, Et₃N, CH₂Cl₂, -20 to 0 °C, 55%. t) MeOH, rt, 65%.

Рис. 8. Схема получения 4,8-дидесметил телитромицина.

1.2 Синтез и биологическая активность α -ацетиленовых альдегидов

α -Ацетиленовые (пропаргиловые) альдегиды находят широкое применение в направленном синтезе многих практически значимых веществ, в том числе потенциально биологически активных гетероциклов [32-37]. Альдольно-кратоновой конденсацией α -ацетиленовых альдегидов с ароматическими и гетероароматическими ацетильными производными получают перспективный класс полифункциональных соединений – кросс-сопряженные пентенины [38, 39]. Такие соединения проявляют нелинейно-оптические свойства [40], а также используются в синтезе ацетиленовых и диеновых кетосульфидов [41, 42], ненасыщенных аминокетонов [43, 44], производных гетероциклов [45-48].

Получают α -ацетиленовые альдегиды обычно окислением соответствующих первичных пропаргиловых спиртов [49, 50], реакцией ацетиленидов лития с диметилформамидом [51], гидролизом ацетиленовых фенилсульфидов [52] или соответствующих ацеталей [39]. Последний вариант вызывает особый интерес, поскольку исходные соединения для этого синтеза – ацетали ацетиленовых альдегидов могут быть получены легко и с хорошим выходом из соответствующих терминальных ацетиленов по реакции Чичибабина-Бодру [39]. Известен ряд способов проведения гидролиза: реакцию ведут при нагревании в системе $\text{H}_2\text{SO}_4\text{--AcOH--H}_2\text{O}$ [34, 39], при комнатной температуре в смеси муравьиной кислоты с дихлорметаном [53] или же в присутствии ионообменной смолы Amberlyst 15 в водном ацетоне (20 °C) [54]. Указанные способы не всегда дают хорошие выходы, требуют больших затрат времени или же сложны в исполнении.

α -Ацетиленовые (пропаргиловые) альдегиды широко применяются в синтезе потенциально биологически активных веществ, гетероциклических соединений, а также полифункциональных материалов для нелинейной оптики и органического синтеза. В частности, направленная функционализация α -ацетиленовых альдегидов позволяет получать важный класс полиненасыщенных соединений – 1,5-дизамещенные пент-2-ен-4-ин-1-оны. Эти

линейно сопряженные ениновые кетоны успешно применяются в синтезе ацетиленовых и диеновых кетосульфидов, ненасыщенных аминокетонов, а также биологически активных гетероциклов: производных пиразолина, 1,2,3-триазола, фурана и азиридина.

В реакции альдегидов и кетонов с водой образуется нестабильный первичный продукт реакции (гидрат), который способен стабилизироваться в единственном случае распада на составляющие:

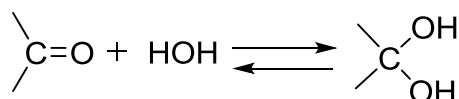


Рис. 9. Схема реакции альдегидов с водой

Равновесие этой реакции, в большинстве случаев, значительно сдвинуто влево, в сторону исходных реагентов. Сила сдвига равновесия напрямую зависит от заряда карбонильного атома углерода. С увеличением положительного заряда атома углерода, увеличивается и реакционная способность самого карбонильного соединения, в результате чего уменьшается и сам сдвиг равновесия. Это видно на примере сильно реакционноспособного формальдегида, поскольку альдегиды частично гидратируются, чего нельзя сказать о кетонах. Двухатомные спирты или гликоли, у которых две гидроксильные группы присоединены к одному атому углерода, в основном, не могут быть выделены, что также наблюдается и в случаях с соответствующими аминокислосоединениями:

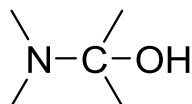


Рис.10. Пример аминокислосоединения

Реакционная способность карбонильных соединений повышается с наличием функциональных групп, которые проявляют *-I*- и *-M*-эффекты, что улучшает образование гидратов. В отдельных случаях устойчивость гидратов вырастает

настолько, что их можно выделить. Это видно на примере хлораля, глиоксалиевой кислоты, нингадрина, мезоксалевой кислоты.

Аналогичная ситуация наблюдается и с устойчивостью полуацеталей и аминокислосоединений. Известны случаи выделения альдегидаммиака, образованного хлоралем и устойчивые полуацетали, полученные из хлораля и эфира глиоксалиевой кислоты.

При взаимодействии спиртов с альдегидами и кетонами, зачастую даже без добавления кислотных катализаторов, образуются полуацетали:

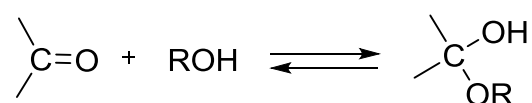


Рис. 11. Схема взаимодействия альдегидов со спиртами.

Если в реакции присутствует сильная кислота, то полуацетали превращаются в ацетали и кетали, из соответствующих альдегидов и кетонов:

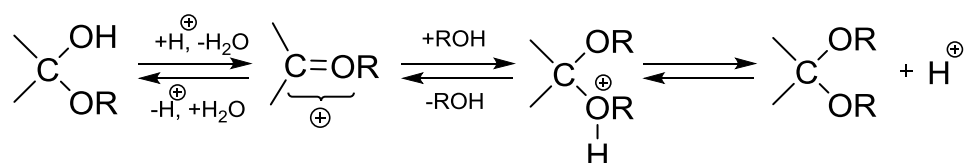


Рис. 12. Схема превращения полуацеталей в ацетали.

Ацетали образуются из карбонильных соединений и одноатомных спиртов, с наличием в реакции безводных минеральных кислот, достаточно стабильно только у альдегидов, что обусловлено смещением равновесия реакции в сторону продуктов о котором говорилось выше. В свою очередь, данная реакция с кетонами идет с очень низкими выходами кеталей, или не проходит вовсе. Для повышения выходов используют водоотнимающие средства.

Зачастую, для получения диметилацеталей используют диметилсульфит как связывающее воду средство. Этот сложный эфир проявляет высокую чувствительность к действию воды и его омыление сопровождается образованием сернистого газа, что приводит к необратимости реакции.

Диэтиацетали получают из этилового эфира ортомуравьиной кислоты, поскольку он является легко гидролизующим соединением ацетального типа:

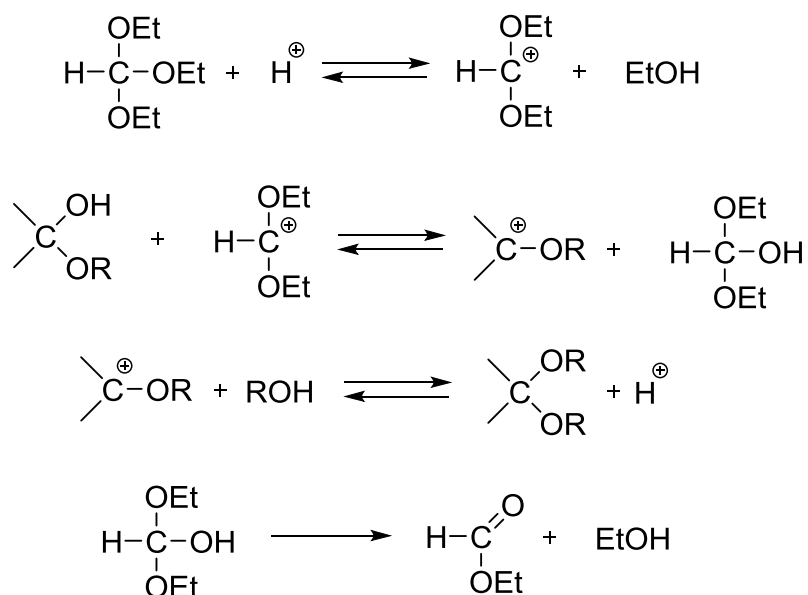


Рис. 13. Схема получения диэтиацеталей из этилового эфира ортомуравьиной кислоты.

Хотя данный механизм довольно логичен, он требует дальнейшей доработки. Дело в том, что алкоксигруппы могут изначально поступать из спирта, регенерируемого под воздействием кислот на этилортоформиат, что в дальнейшем приводит к образованию диэтилкеталей, которые, в последствии, под действием высококипящих спиртов претерпевают переэтерификацию. С сильно разветвленными спиртами, как раз-таки получают диэтилкетали, что обуславливается пространственными сложностями спиртов.

Рассматривая механизм реакции, следует отметить, что она протекает только в кислотной среде. Используя этилортоформиат с кетонами в различных спиртах (C_3 и выше) донором алкоксильных групп для ацеталей служит спирт, а не ортоэфир

В дальнейшем, учитывая сильное алкилирующее свойство диалкоксикарбониевых катионов, которые образуются при взаимодействии

ортоэфиров и кислот, Кабус и Димрот предложили упрощенный механизм реакции [55, 56]:

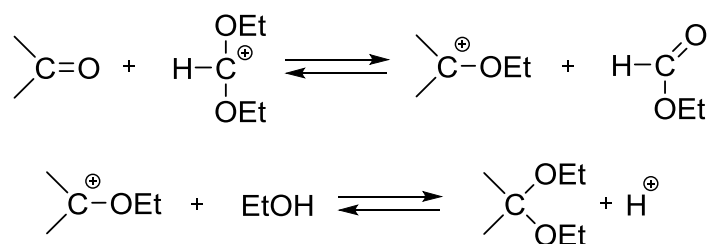


Рис. 14. Схема реакции предложенная Кабусом и Димротом.

Возможно, что оба механизма протекают одновременно, с получением единого целевого продукта.

Лучшие выходы для ацетализации наблюдаются при использовании этилортоформиата, поэтому его используют чаще всего. Применение других алкилортоформиатов снижает выходы, а использование этилортоацетата не приводит к результату вовсе [57]. Однако почти количественные выходы получаются при использовании альдегидов, одновременно содержащих эклектроноакцепторные и электронодонорные заместители.

Ацетали и кетали легко гидролизуются до образования исходных продуктов, за счет того, что используются одни и те же катализаторы для прямой и обратной реакции в равновесном состоянии. Особенно легко гидролиз проходит у трудно получаемых ацеталей и кеталей, зачастую настолько эффективно, что их используют как водоотнимающие вещества в различных реакциях. Наиболее устойчивыми к воде считаются ацетали альдегида муравьиной кислоты.

Енолы с такой же легкостью способны гидролизываться. Так, дигидропиран и алкоксидигидропиран образуют алдегиды *o*-оксивалериановой и глютаровой кислот соответственно:

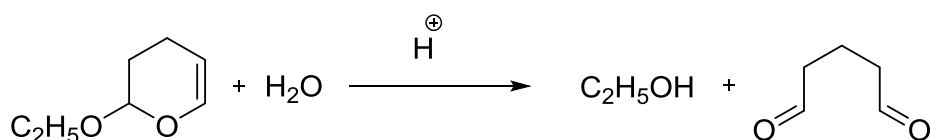


Рис. 15. Схема гидролиза энолов.

Зачастую, ацетали используют для временной защиты карбонильной группы, поскольку они проявляют лучшую устойчивость к воздействию кислот и оснований, чем карбонильные соединения. Одним из классов веществ, применяемых в настоящее время с этой целью, являются 1,3-диоксоцикланы:

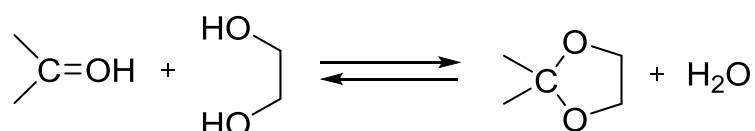


Рис. 16. Схема образования 1,3-диоксоланов.

Диоксоланы не только проявляют лучшую устойчивость к гидролизу, чем карбонильные соединения, но и положение равновесия смещено в сторону их получения.

При синтезе диоксоланов применяют метод азеотропной отгонки воды, которая образуется в ходе реакции. В зависимости от температуры самой реакции и температуры кипения исходного вещества, превращаемого в диоксолан, используют различные растворители, такие как метилен хлористый, бензол, ксилол, хлороформ и др. В реакции используют различные гликоли с широким спектром заместителей.

В качестве катализаторов могут использоваться минеральные и органические кислоты, а также ионообменные смолы типа Amberlyst 15 и пр.

Еще одним направлением получения диоксоланов является использование функциональных групп в самой молекуле. Например, по реакции Дильса-Альдера используют циклические ацетали с двойной связью в боковой цепи:

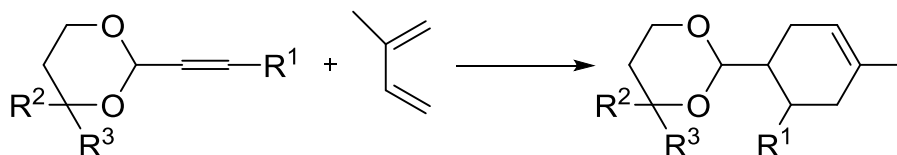


Рис. 17. Схема получения диоксоланов по реакции Дильса-Альдера.

Недостатком данного метода является то, что одновременно с основным процессом проходят побочные реакции по двойной связи, в результате чего, не удается добиться хорошего выхода целевых диоксоланов.

Для решения данной проблемы используют каталитические количества катионита КУ-2. Благодаря этому уменьшается длительность реакции и значительно повышается выход продуктов. В некоторых случаях выход достигает 96%. [58]

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Целью настоящего исследования являлся синтез 1,3-диоксоцикланзамещенных производных 1,2,3-триазолов. Для синтеза этих соединений могут быть применены различные синтетические последовательности, однако, в любой из них ключевыми стадиями будут являться азид-алкиновое циклоприсоединение и формирование циклоацетального фрагмента. В связи с этим необходимо подробно изучить реакции циклоприсоединения азидов к ацетиленовым 1,3-диоксоцикланам, а также реакции ацетализации 1,2,3-триазольных альдегидов. Но прежде всего, требуется подобрать эффективные методики синтеза исходных соединений.

2.1 Синтез и гидролиз этилацеталей непредельных альдегидов

В качестве исходных веществ использовались коммерчески доступные алкины: фенилацетилен и гексин-1. Согласно литературным данным, этилацетали α -ацетиленовых альдегидов могут быть получены из терминальных алкинов двумя основными способами: взаимодействием комплексов Июича с триэтилортоформиатом (реакция Бодру-Чичибабина) [39] или по методу Хоука, т.е. прямым взаимодействием алкинов при длительном нагревании с ортомуравьиным эфиром в присутствии ZnI_2 [49]. С нашей точки зрения, несмотря на трехстадийность (последовательное получение реактивов Гриньяра, Июича и собственно реакция Бодру-Чичибабина) и использование пожароопасного растворителя первый способ является более предпочтительным и эффективным, поскольку обеспечивает более высокие выходы целевых ацеталей. Действительно, при кипячении эфирного раствора фенилэтинилмагнийбромида с избытком (1.1–1.2 мольн.) триэтилортоформиата в течение 5–7 ч диэтилацеталь фенилпропиналя выделяется с выходом около 80%. Кроме того, увеличение избытка реактива Гриньяра по отношению фенилацетилену на 5–10% сверх стехиометрического позволяет добиться выхода целевой ацетали 90–92%. Выход диэтилацетали геп-2-тин-1-аля в этих

условиях оказался несколько ниже и составил 78% от теоретического. Следует отметить, что разработанная нами методика синтеза хорошо воспроизводится и легко масштабируется до мультиграммовых количеств (например, вплоть до 1 моль (101 г) фенилацетилен).

Полученные соединения представляют из себя бесцветные жидкости со слабым запахом, устойчивые при длительном хранении. Согласно данным газовой хроматографии ацетали содержат не менее 98% основного вещества и, таким образом, не требуют дополнительной очистки. Строение этилацеталей надежно подтверждается совокупностью физико-химических методов анализа. В спектре ЯМР ^1H диэтилацетали фенилпропиналя присутствуют сигналы этокси-групп в области δ_{H} 1.15–1.20 м.д., а в спектре ЯМР ^{13}C имеются сигналы при δ_{H} 83.49 и 84.92 м.д., соответствующие атомам углерода тройной связи. Малоинтенсивная полоса валентных колебаний тройной связи в ИК спектре данного соединения располагается при 2230 см^{-1} . Спектроскопические характеристики диэтилацетали гепт-2-ин-1-аля аналогичны. Масс-спектр электронной ионизации дополнительно подтверждает состав вещества (рис. 18). Физические константы полученных веществ (точка кипения, плотность, показатель преломления) совпадают с приведенными ранее литературными данными [29].

Существует ряд методик гидролиза ацеталей до α -ацетиленовых альдегидов: реакцию можно проводить при нагревании в системе $\text{H}_2\text{SO}_4\text{--AcOH--H}_2\text{O}$ [34, 39], при комнатной температуре в смеси муравьиной кислоты с дихлорметаном [53] или же в присутствии ионообменной смолы Amberlyst 15 в водном ацетоне (20 °C) [54]. Указанные способы не всегда дают хорошие выходы, требуют больших затрат времени или же сложны в исполнении. В связи с этим необходимо было разработать эффективную и удобную методику получения ароматических α -ацетиленовых альдегидов гидролизом соответствующих ацеталей.

Line#:1 R.Time:10.530(Scan#:1107)

MassPeaks:273

RawMode:Averaged 10.525-10.535(1106-1108) BasePeak:139(7932587)

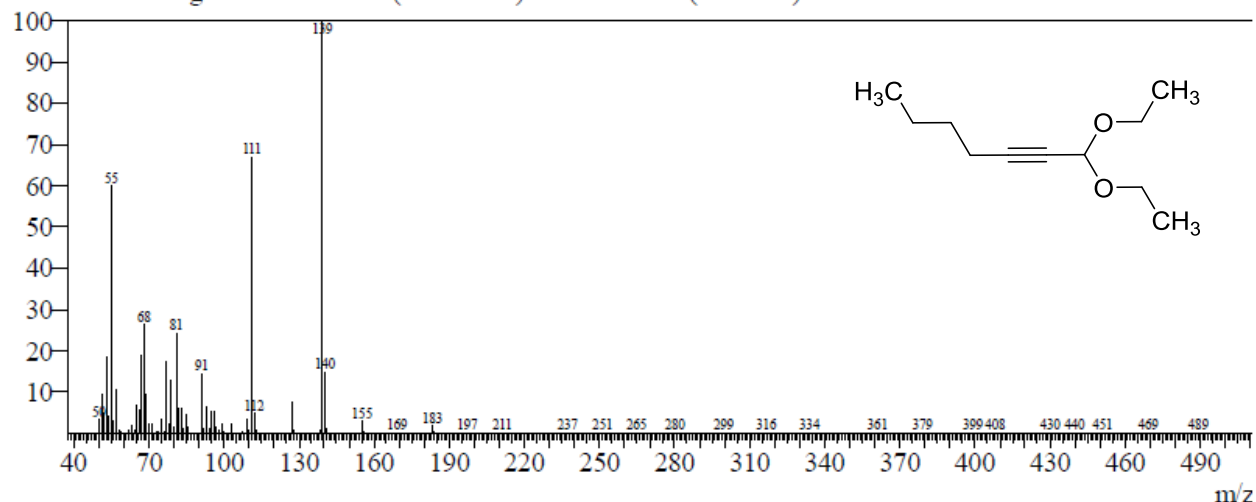
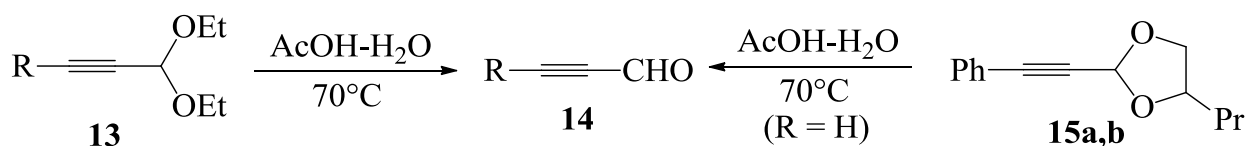


Рис. 18. Масс-спектр электронной ионизации диэтилацетали гепт-2-ин-1-аля

Нами обнаружено, что гидролиз этилацеталей фенилпропиналя **13a** и *n*-толилпропиналя **13b**, полученных по разработанной ранее методике [39], идет при нагревании до 70–80 °С в водной уксусной кислоте. По данным газожидкостной хроматографии реакция полностью завершается за 5–15 мин (степень превращения ацеталей **13a** и **13b** достигает 96–98%). После обработки реакционных смесей насыщенным раствором гидрокарбоната натрия альдегиды **14a** и **14b** легко выделяются экстракцией и их выход составляет 94 и 92 % соответственно.



R = Ph (**a**), R = 4-MeC₆H₄ (**b**)

В этих же условиях гидролиз 4-пропил-2-фенилэтинил-1,3-диоксолана **15a** [34] идет гораздо хуже. Степень превращения циклической ацетали **15a** не превышает 75% даже при длительном нагревании реакционной смеси (2–3 ч).

Кроме того, данный процесс сопровождается образованием побочных продуктов. Таким образом, в синтезе α -ацетиленовых альдегидов более эффективным оказывается использование линейных ацеталей **13**.

Гидролиз диэтилацетала гепт-2-ин-1-аля в данных условиях идет медленнее и сопровождается образованием побочных продуктов, поэтому в этом случае применяли стандартную методику гидролиза нагреванием в смеси серная кислота–вода–уксусная кислота, отгоняя при этом образующийся этиловый спирт в небольшом вакууме. Выход альдегида составляет 84%.

Чистота полученных альдегидов (97–98%) подтверждается газо-жидкостной хроматографией, а их строение – совпадением физико-химических констант с известными литературными данными [39], а также физико-химическими методами. В ИК спектре альдегида **14b** присутствуют характеристические полосы валентных колебаний карбонильной группы (1657 см^{-1}) и тройной связи (2186 см^{-1}). Спектр ЯМР ^1H содержит уширенный синглет, соответствующий протону формильной группы ($\delta_{\text{H}} = 9.37\text{ м.д.}$), а в спектре ЯМР ^{13}C имеются сигналы ацетиленовой связи ($\delta_{\text{C}} = 88.28\text{ и }95.65\text{ м.д.}$), а также группы $\text{C}=\text{O}$ ($\delta_{\text{C}} = 176.55\text{ м.д.}$) (см. рис.19-21).

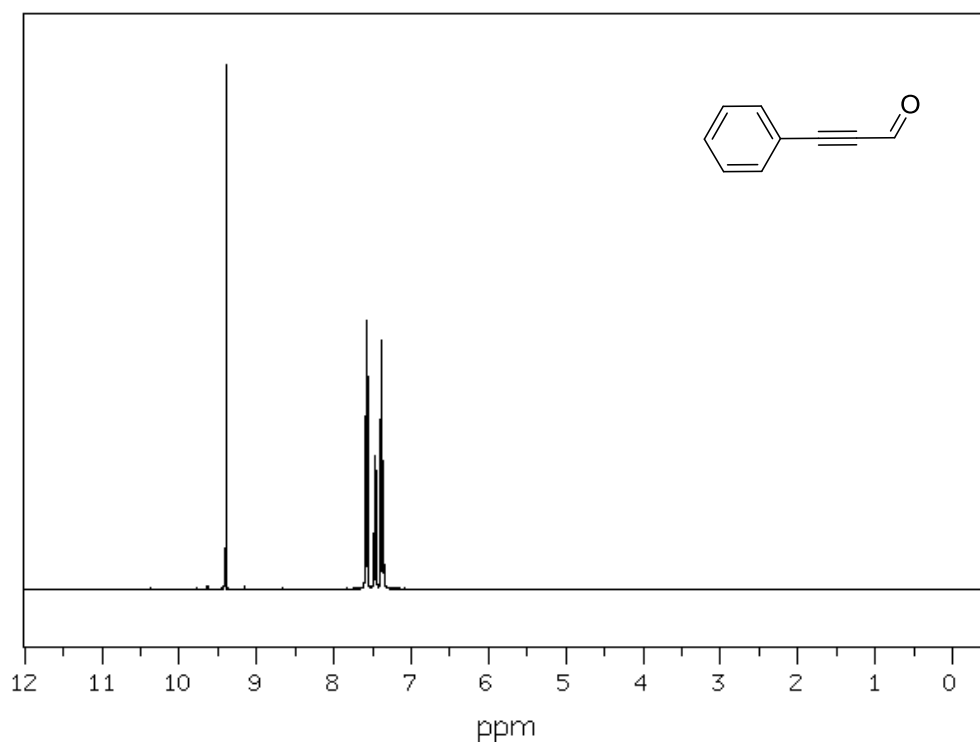


Рис. 19. Спектр ЯМР ^1H фенилпропиналя (300 МГц, растворитель – CDCl_3)

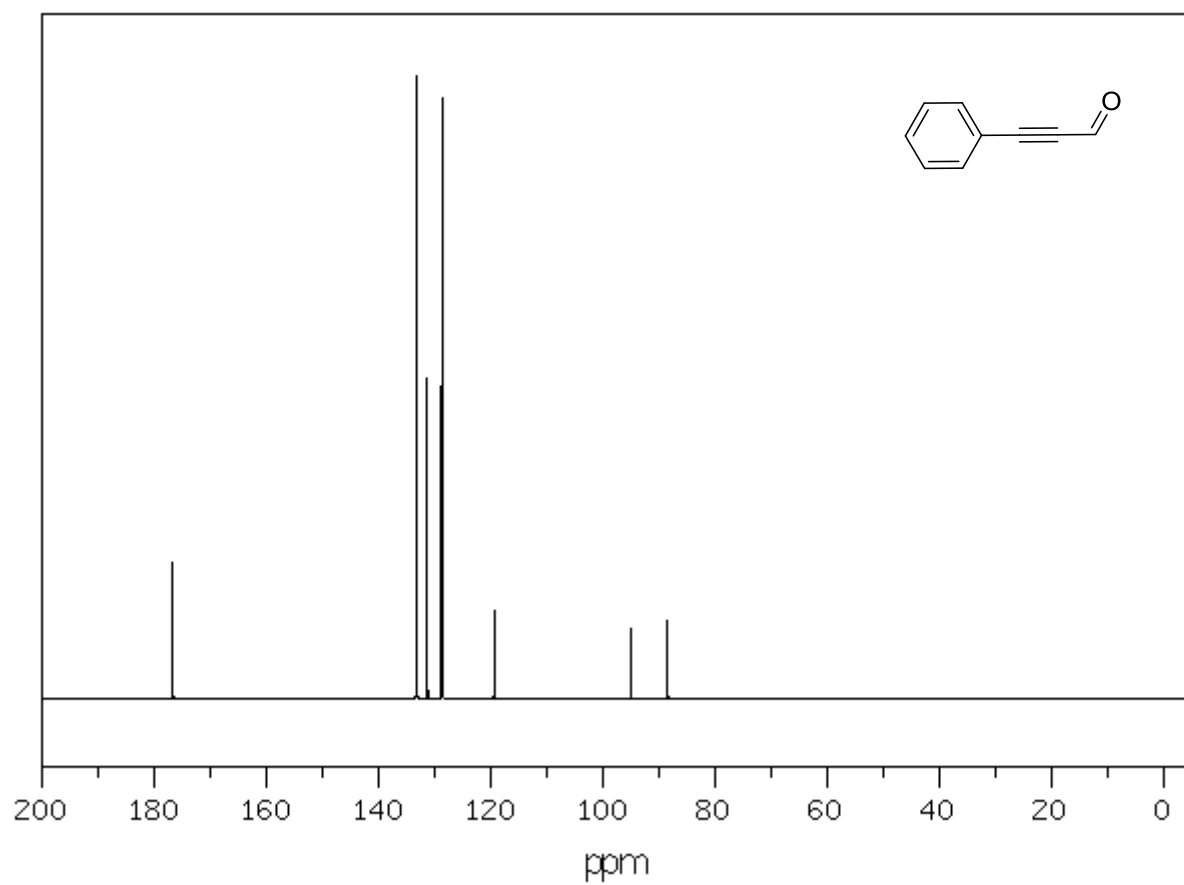


Рис. 20. Спектр ЯМР ^{13}C фенилпропиналя (75 МГц, растворитель – CDCl_3)

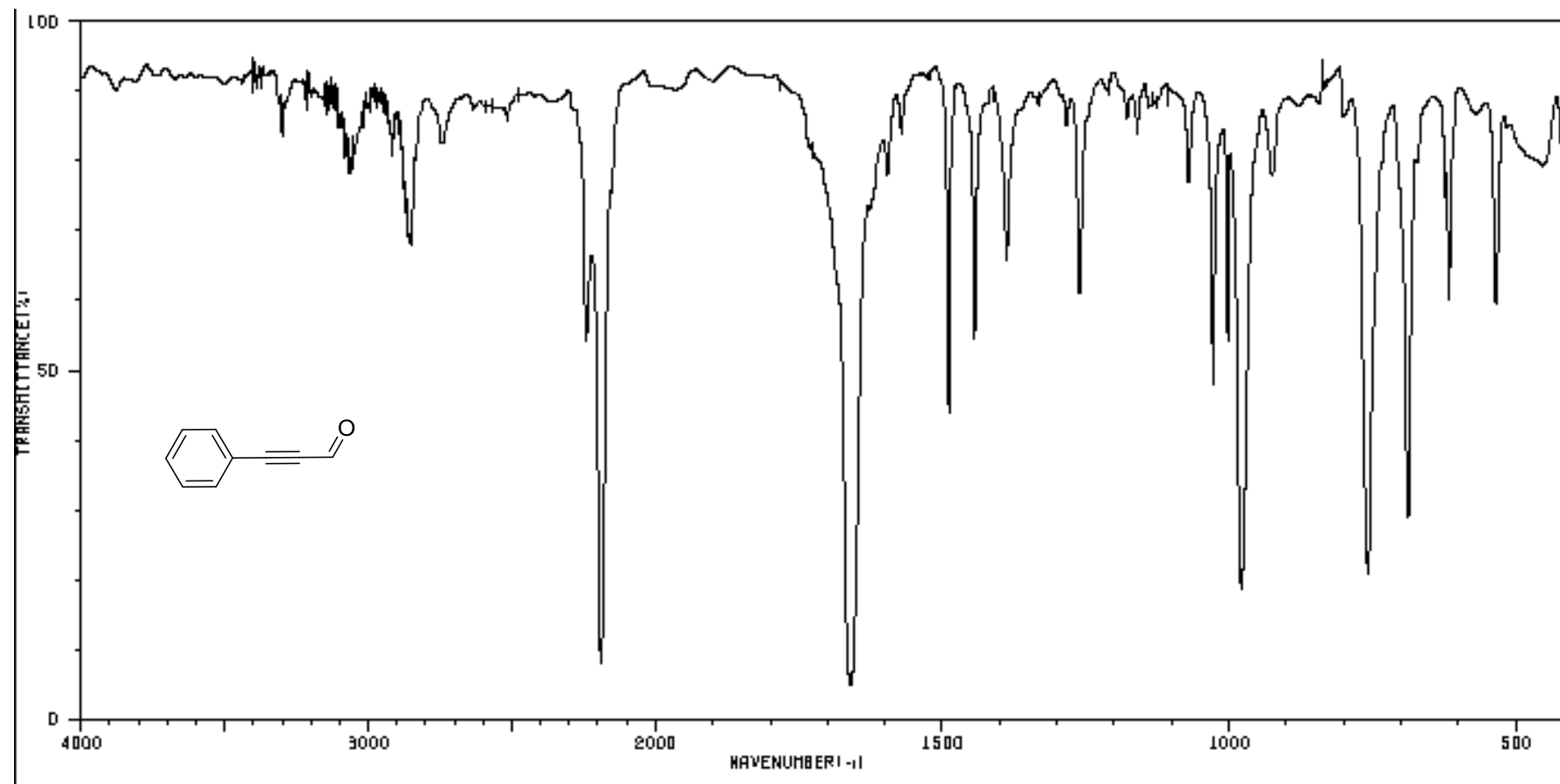


Рис. 21. ИК спектр фенилпропиналя (капля между пластинами KBr)

Полученные нами ацетиленовые альдегиды представляют собой желтоватые подвижные жидкости с сильным характерным запахом. Данные соединения, особенно ароматические альдегиды постепенно быстро темнеют, в связи с чем их хранили в холодильнике, в сосуде под азотной подушкой.

Таким образом, нами был разработан удобный и эффективный способ синтеза фенилпропиналя и *n*-толилпропиналя, основанный на гидролизе соответствующих этилацеталей. Необходимо отметить, что данный способ характеризуется высоким выходом продуктов, мягкостью условий, а также простотой исполнения.

2.2 Синтез 2-арилэтинил и 2-алкинилзамещенных 1,3-диоксоцикланов

Как отмечалось в литературном обзоре, циклические ацетали непредельных альдегидов и кетонов представляют значительный интерес в плане дальнейшего синтеза на их основе многих биологически активных соединений [32,33]. В настоящее время подробно описаны соответствующие производные акролеина, кротонового и коричного альдегидов [34]. Вместе с тем сведения об 1,3-диоксоланах и 1,3-диоксанах, содержащих ацетиленовые заместители, немногочисленны [62].

Синтезированные нами α -ацетиленовые альдегиды и их диэтилацетали послужили исходным сырьем для получения пяти- и шестичленных 2-алкинил- и 2-арилэтинилзамещенных 1,3-диоксоцикланов. Данный синтез может быть осуществлен двумя путями: ацетализацией альдегидов, а также переацетализацией их диэтилацеталей 1,2- и 1,3-диолами. В обоих случаях реакцию проводили в условиях, обеспечивающих удаление побочно образующегося продукта из сферы реакции. В реакции диола с альдегидом воду отгоняли в виде азеотропной смеси с бензолом по Дину и Старку, при синтезе из соответствующей ацетали отгоняли образующийся этанол вместе с бензолом, причем состав дитиллята контролировался методом газо-жидкостной хроматографии и процесс вели до отсутствия спирта в дистилляте. В качестве

катализатора применяли *n*-толуосульфокислоту, которую удаляли по окончании синтеза промывкой раствором гидрокарбоната натрия.

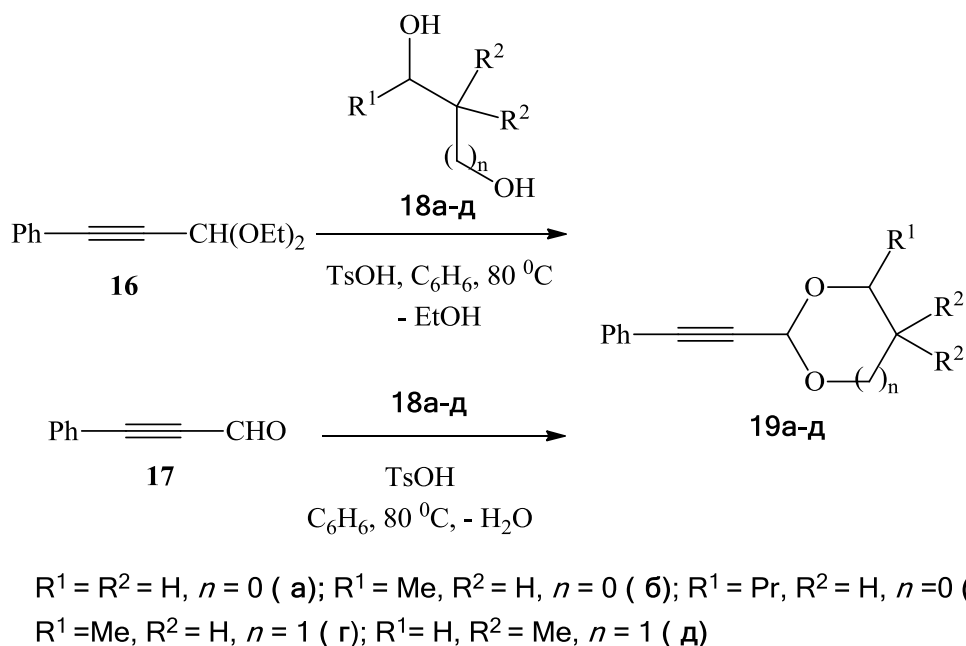


Рис. 22. Схема получения пяти- и шестичленных 2-алкинил- и 2-арилэтинилзамещенных 1,3-диоксоцикланов.

Целевые продукты реакции были выделены фракционированием в вакууме с выходами 80–90%. Согласно данным хромато-масс-спектрометрии, для реакционных смесей, а также кубовых остатков ректификации в ходе реакции не образуется сколько-нибудь заметных количеств побочных продуктов, в том числе аддуктов диола по кратным связям. Полученные вещества имели не менее 98% основного вещества по данным газовой хроматографии.

Реакция фенилпропиналя и его диэтилацетали с 1,4-бутандиолом в тех же условиях сопровождается образованием побочных продуктов и выход 2-фенилэтинил-1,3-диоксепана низок.

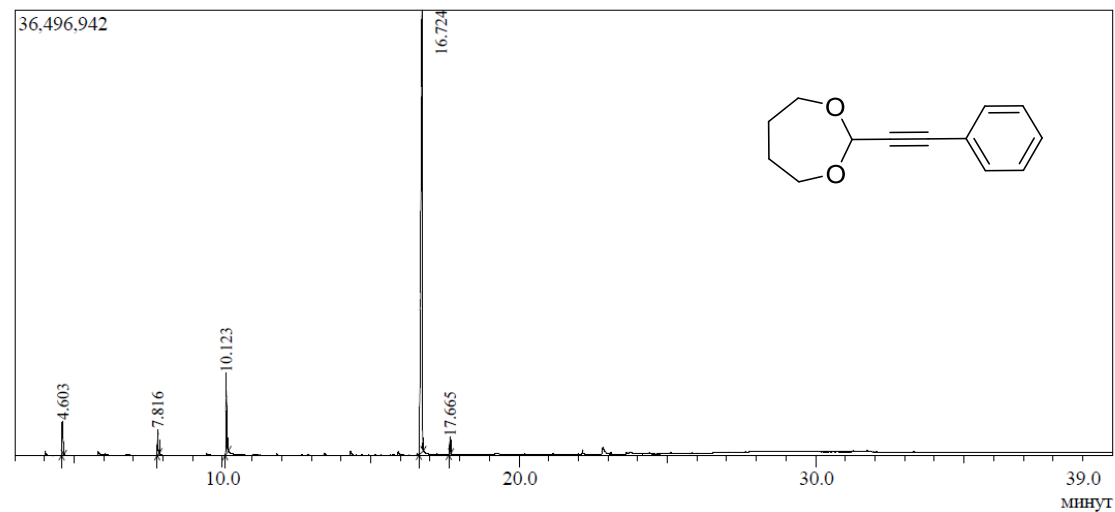


Рис. 23. Хроматограмма 2-фенилэтинил-1,3-диоксепана.

Line#:4 R.Time:16.723(Scan#:4118)

MassPeaks:299

RawMode:Averaged 16.720-16.727(4117-4119) BasePeak:102(3591388)

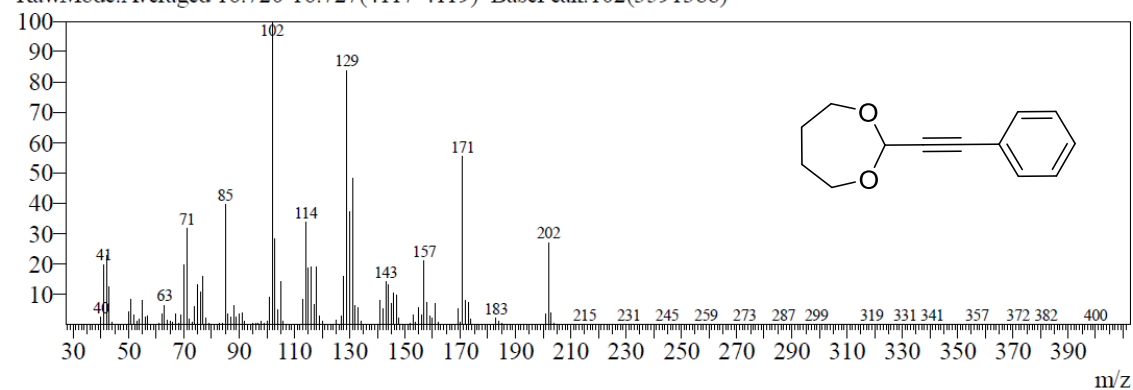


Рис. 24. Масс-спектр 2-фенилэтинил-1,3-диоксепана

Строение полученных соединений было подтверждено спектроскопией и ЯМР ^1H и ^{13}C , а также ИК и масс-спектрами. Следует отметить, что в реакции с 1,2-пропандиолом, 1,3-бутандиолом и 1,2-пентандиолом образуются смеси цис- и транс-изомеров соответствующих 1,3-диоксоланов и 1,3-диоксанов, что подтверждается данными ГХ-МС и спектров ЯМР.

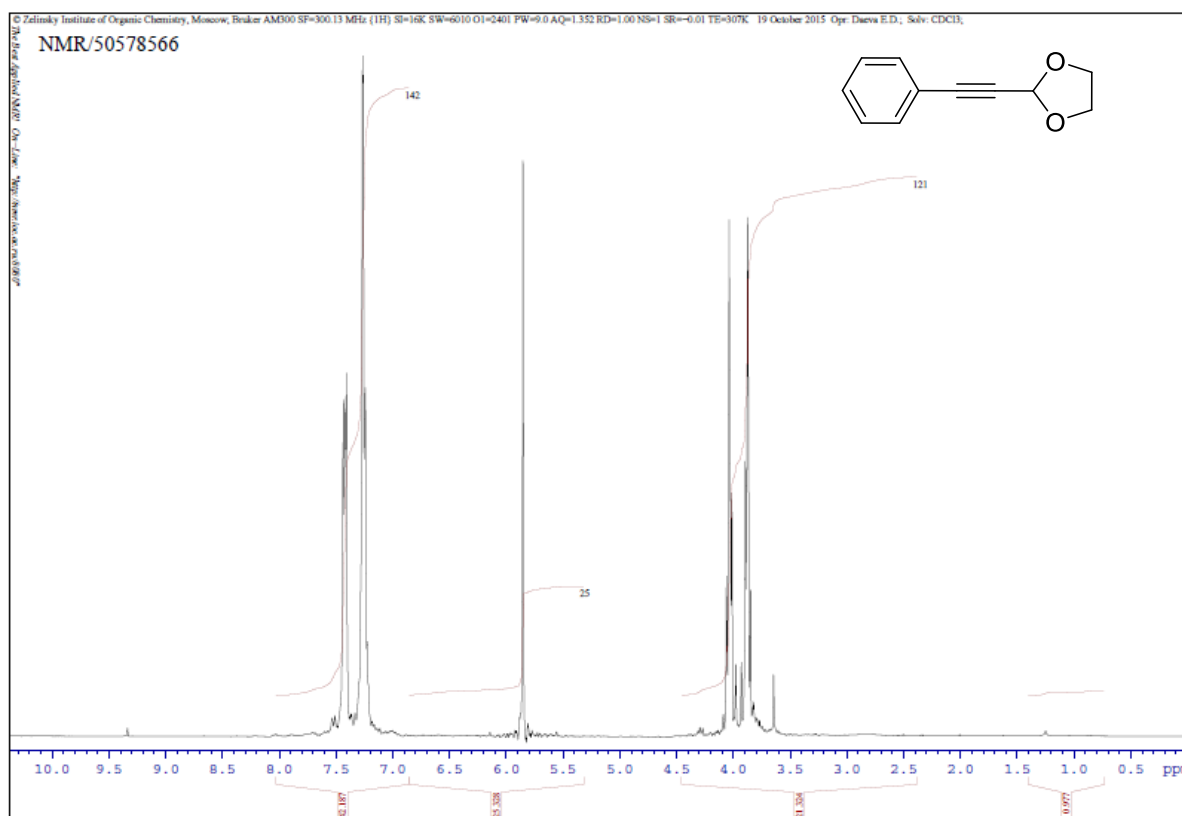


Рис. 25. Спектр ЯМР ^1H 2-фенилэтинил-1,3-диоксолана **19a**

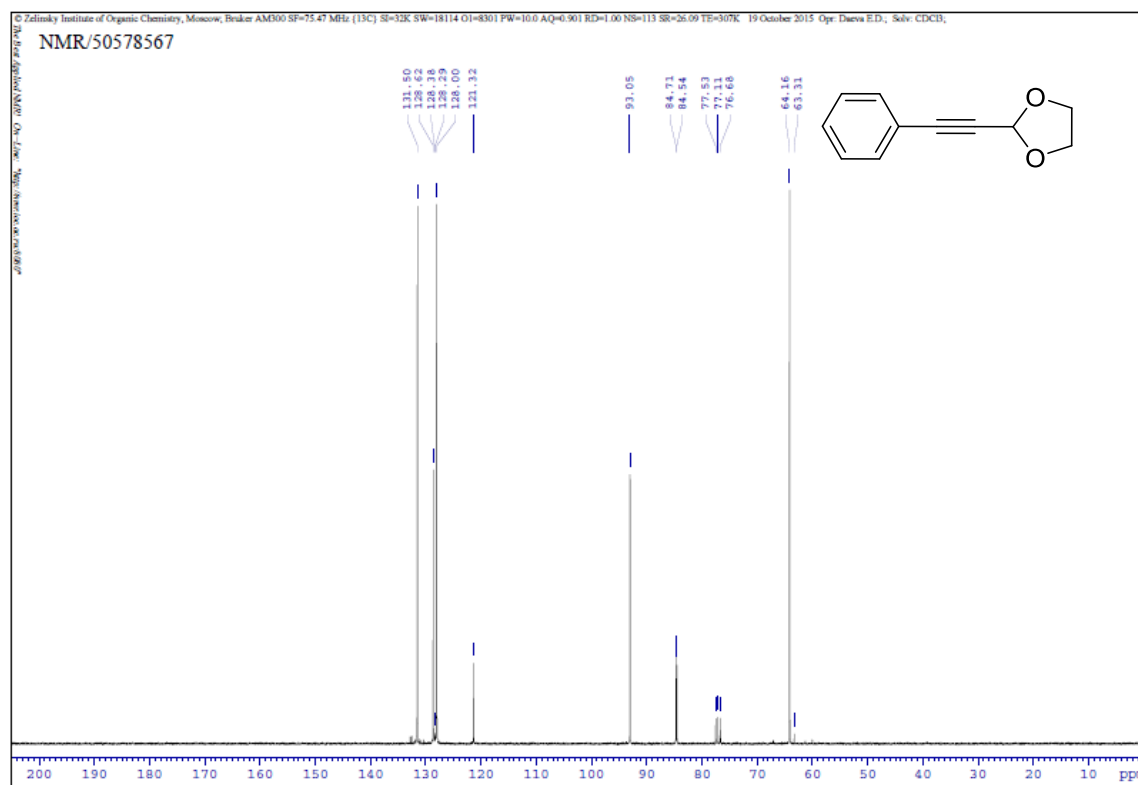
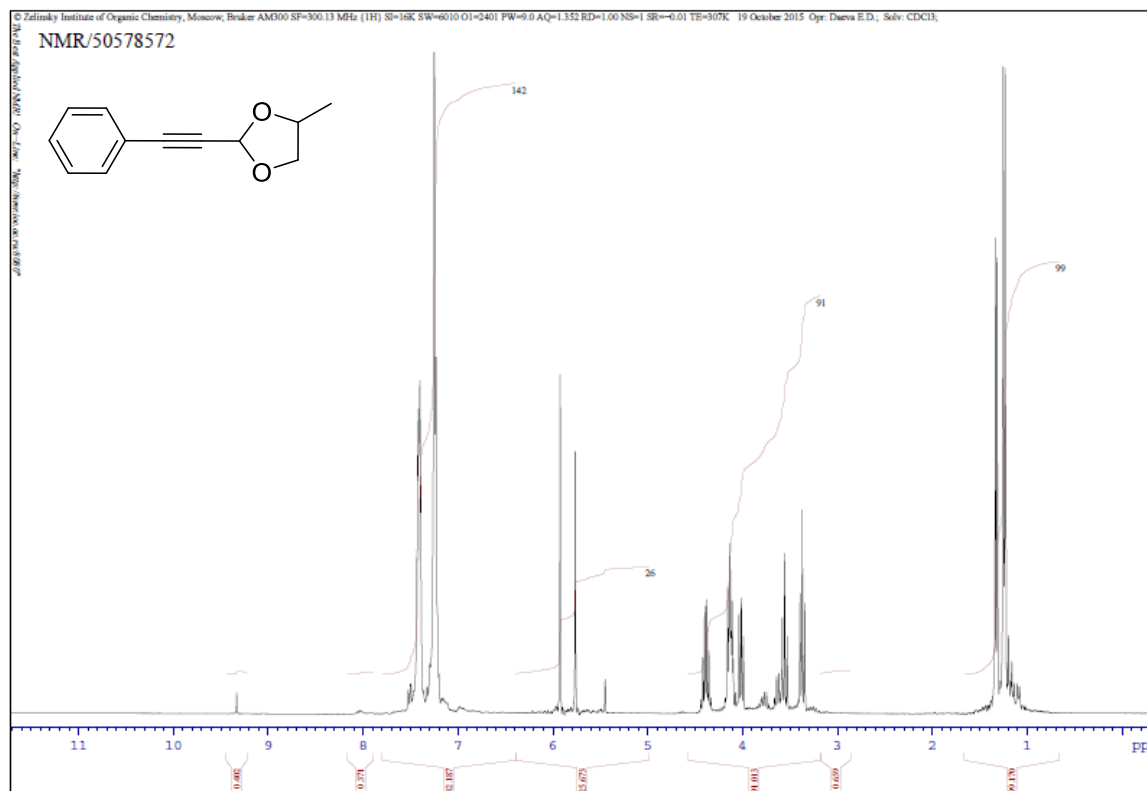


Рис. 26. Спектр ЯМР ^{13}C 2-фенилэтинил-1,3-диоксолана **19a**



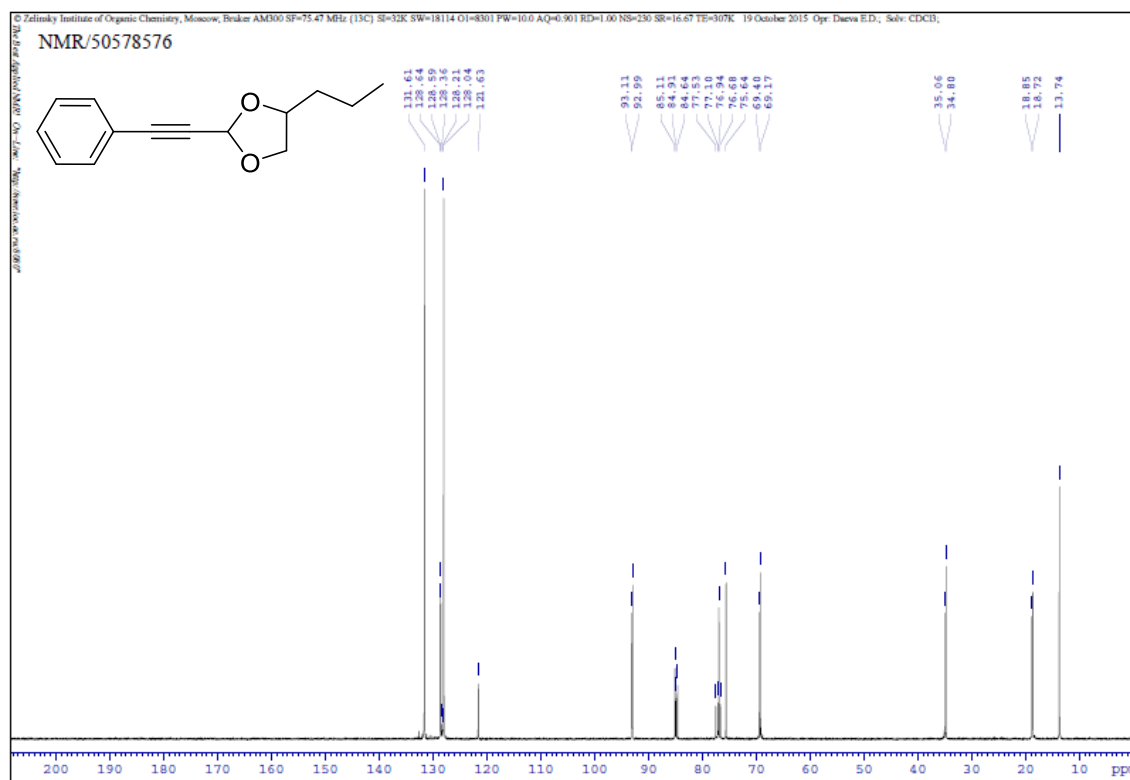


Рис. 30. Спектр ЯМР ^{13}C 4-пропил-2-фенилэтинил-1,3-диоксолана, смесь *цис*- и *транс*-изомеров **19в**

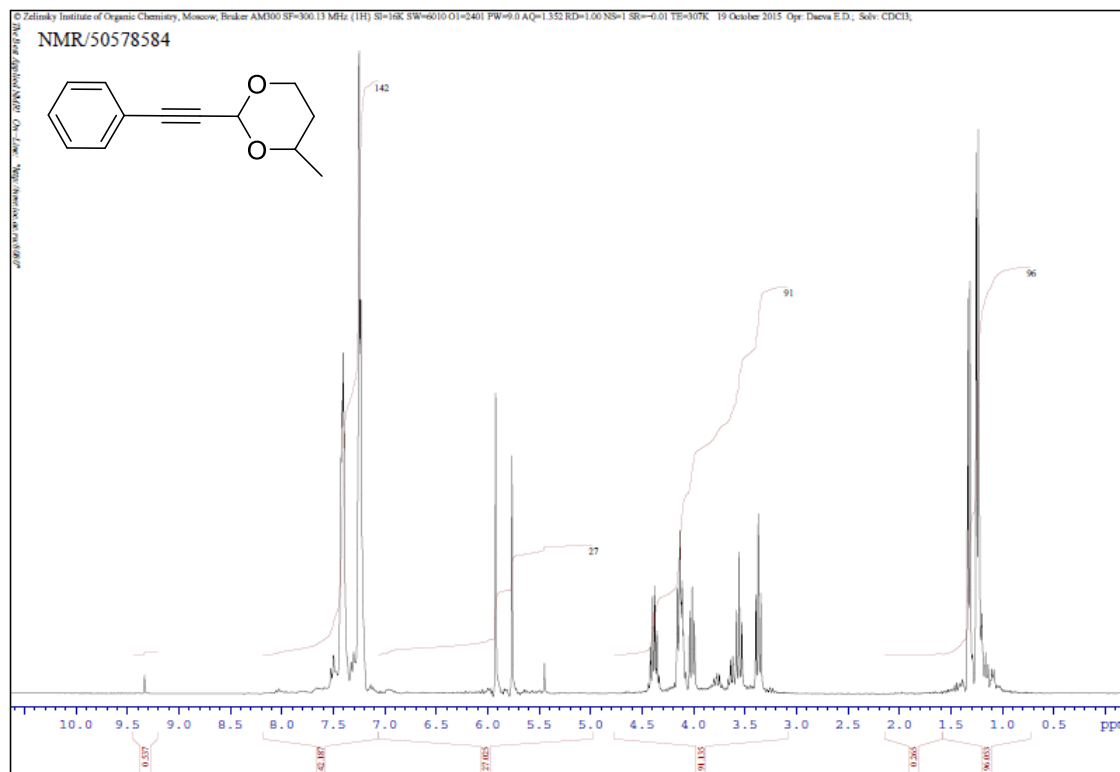


Рис. 31. Спектр ЯМР ^1H 4-метил-2-фенилэтинил-1,3-диоксана смесь *цис*- и *транс*-изомеров **19г**

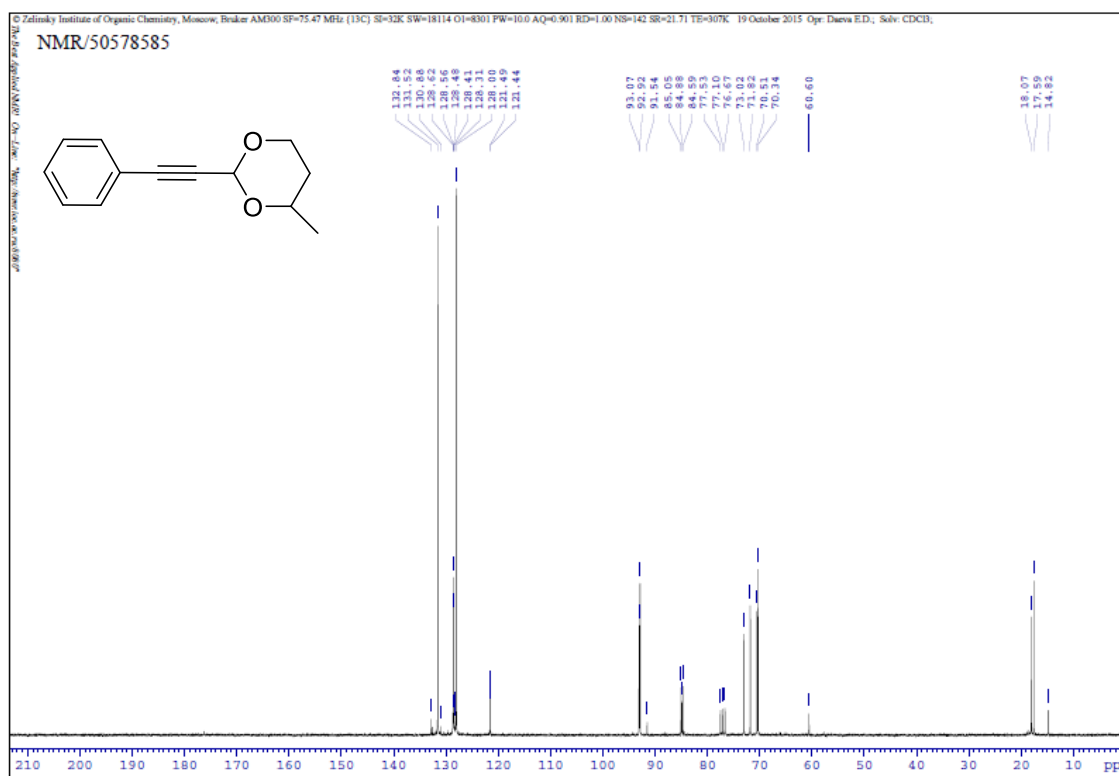


Рис. 32. Спектр ЯМР ^{13}C 4-метил-2-фенилэтинил-1,3-диоксана, смесь *цис*- и *транс*-изомеров **19г**

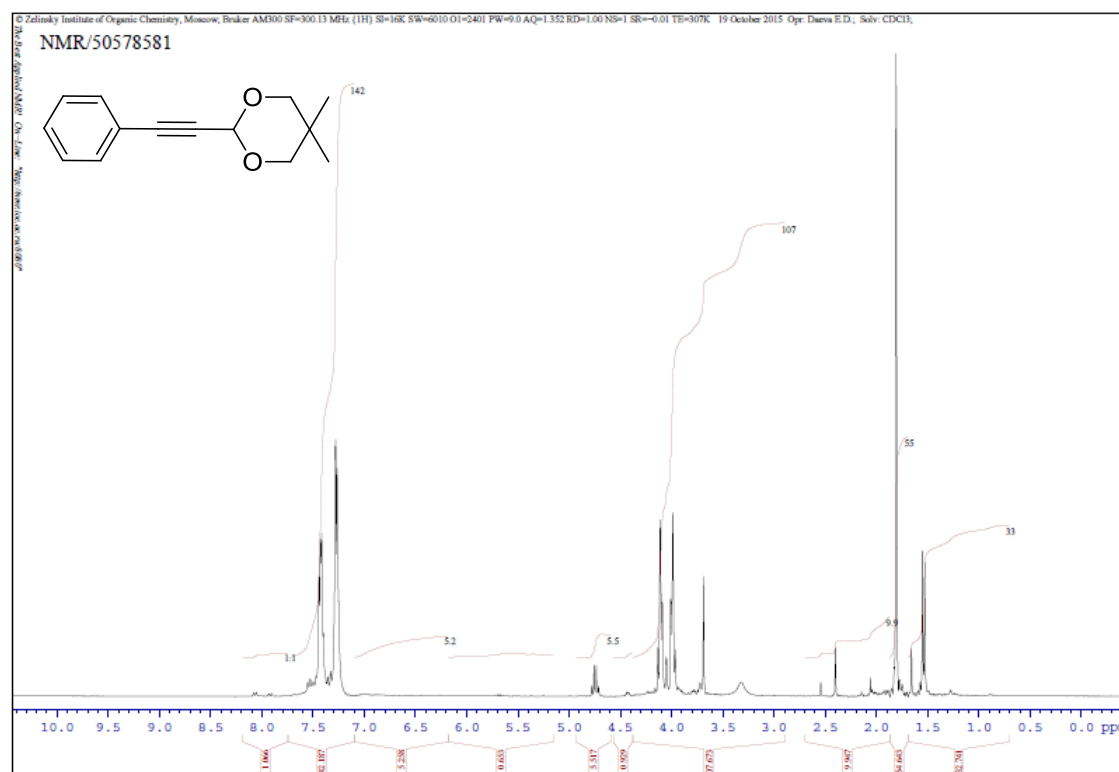


Рис. 33. Спектр ЯМР ^1H 3,3-диметил-2-фенилэтинил-1,3-диоксан **19д**

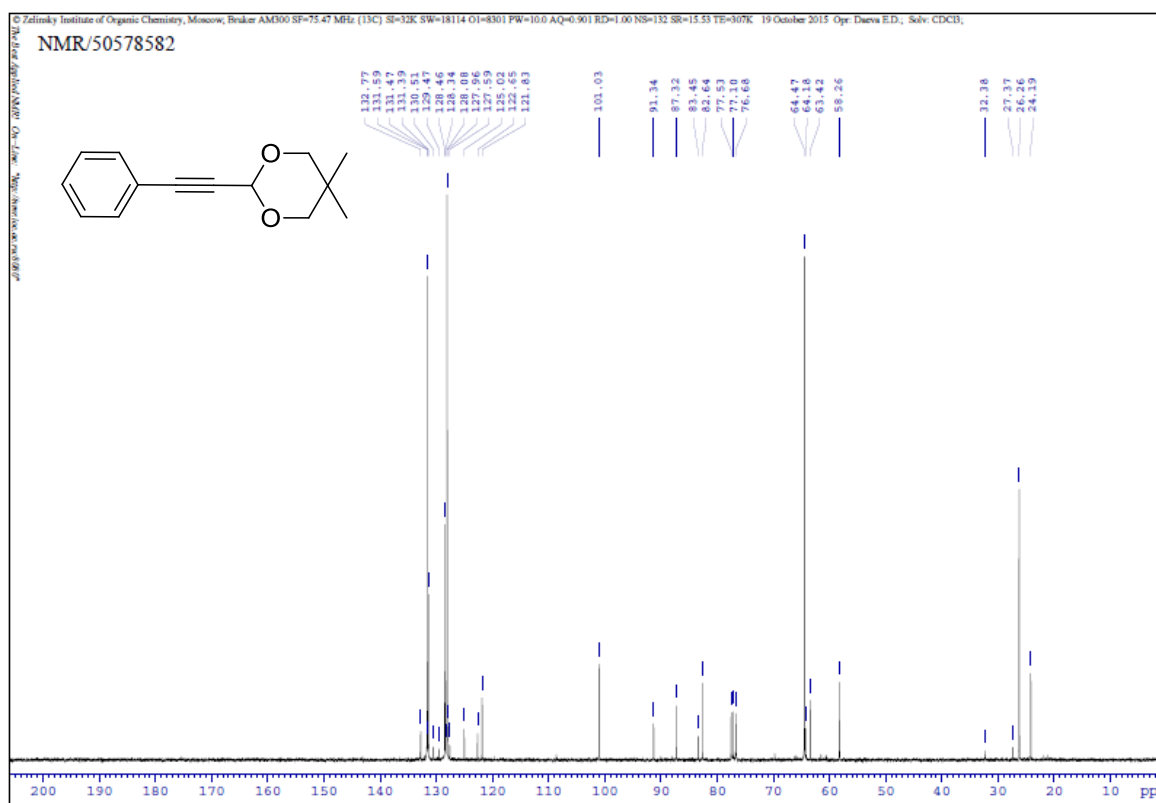


Рис. 34. Спектр ЯМР ^{13}C 3,3-диметил-2-фенилэтинил-1,3-диоксан **19д**

Line#:1 R.Time:14.390(Scan#:2279)

MassPeaks:190

RawMode:Averaged 14.385-14.395(2278-2280) BasePeak:102(6073418)

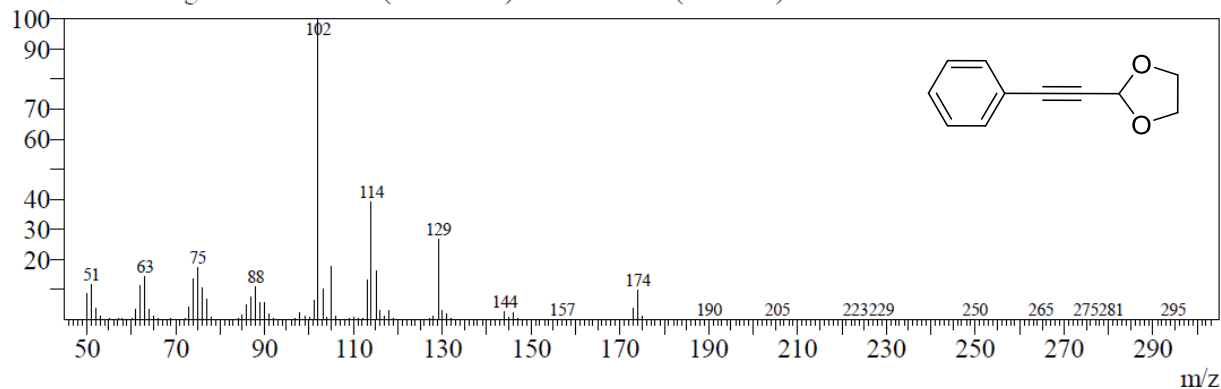


Рис. 35. Масс-спектр 2-фенилэтинил-1,3-диоксолана **19а**

Line#:2 R.Time:14.715(Scan#:1944)
MassPeaks:189
RawMode:Averaged 14.710-14.720(1943-1945) BasePeak:102(6896262)

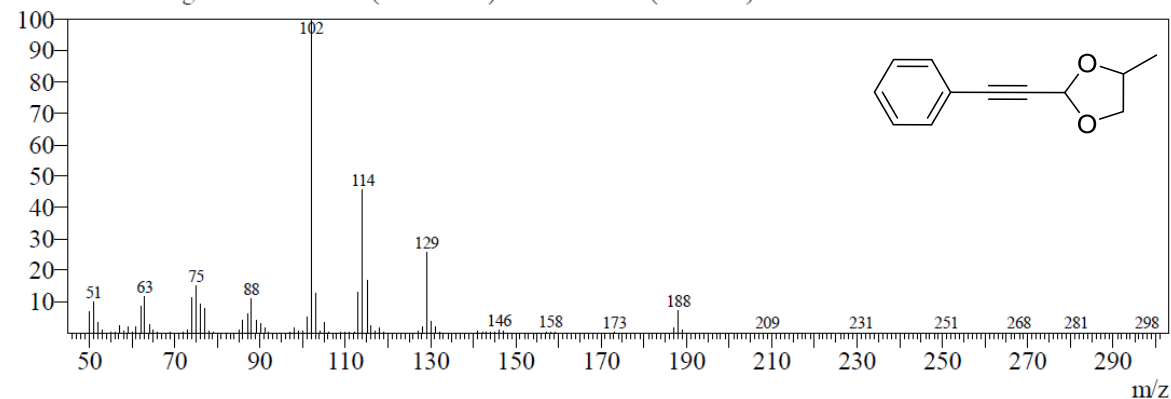


Рис. 36. Масс-спектр 4-метил-2-фенилэтинил-1,3-диоксолана, смесь *цис*- и *транс*-изомеров **19b**

Line#:4 R.Time:27.960(Scan#:4993)
MassPeaks:194
RawMode:Averaged 27.955-27.965(4992-4994) BasePeak:102(2684411)

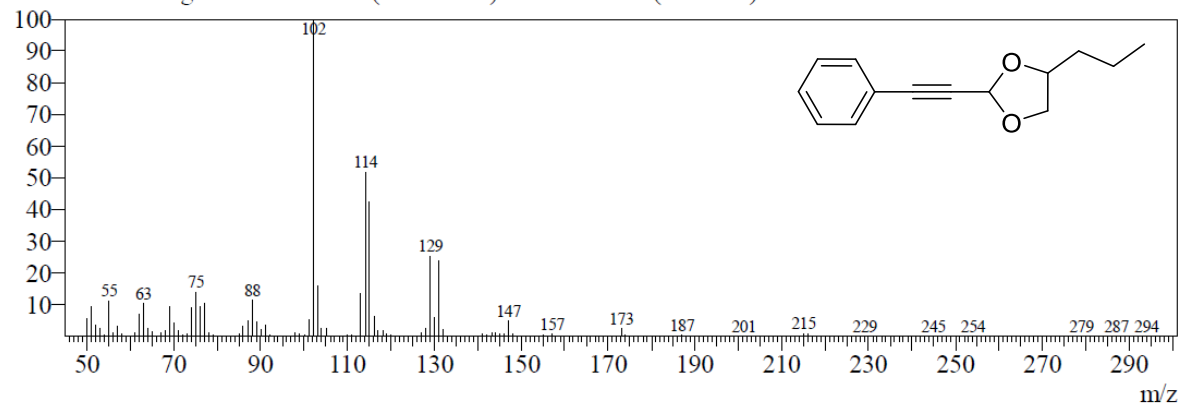


Рис. 37. Масс-спектр 4-пропил-2-фенилэтинил-1,3-диоксолана, смесь *цис*- и *транс*-изомеров **19v**

Line#:1 R.Time:15.640(Scan#:3493)

MassPeaks:203

RawMode:Averaged 15.637-15.643(3492-3494) BasePeak:102(972083)

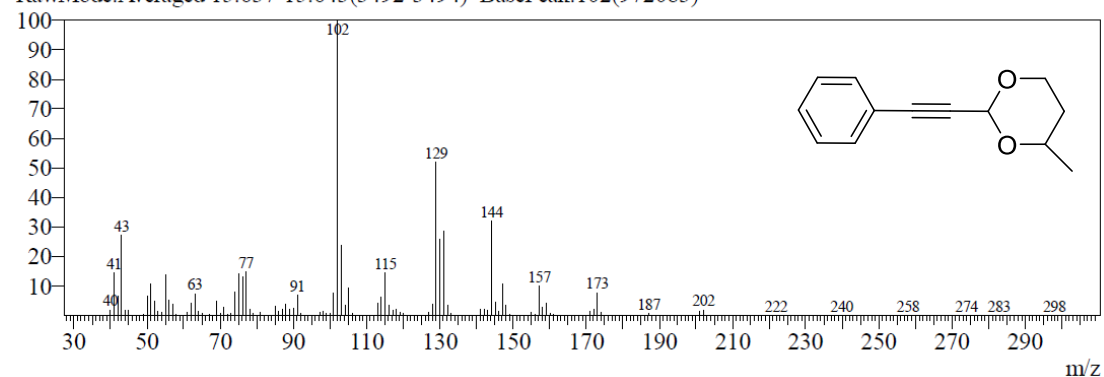


Рис. 38. Масс-спектр 4-метил-2-фенилэтинил-1,3-диоксана, смесь *цис*- и *транс*-изомеров **19г**

Line#:3 R.Time:13.810(Scan#:2944)

MassPeaks:196

RawMode:Averaged 13.807-13.813(2943-2945) BasePeak:129(1024181)

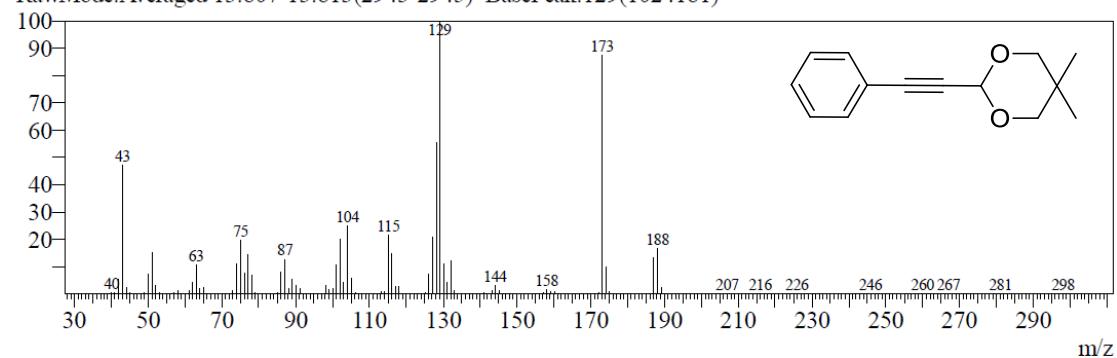


Рис. 39. Масс-спектр 3,3-диметил-2-фенилэтинил-1,3-диоксан **19д**

В ИК спектрах полученных ацетиленовых 1,3-диоксоцикланов присутствует характеристическая полоса валентных колебаний тройной связи в области 2120–2230 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H содержат синглеты протона Н-2 цикла в области δ_H 5.44–5.93 м.д. Сигналы остальных диоксоциклановых протонов располагаются при δ_H 3.34–4.47 м.д. В случае соединений 19б-г, представляющих собой смеси стереоизомеров, данные сигналы налагаются друг на друга, что затрудняет их однозначное соотнесение со структурой того или иного стереоизомера. В спектрах ЯМР ¹³C имеются сигналы, характерные для тройной связи (δ_C 76.2–85.1 м.д.), атомов углерода С-2 (δ_C 92–101 м.д.) и С-4,5(6) (δ_C 69.1–76.9 м.д.) диоксоцикланового фрагмента, а также присутствуют сигналы «ароматических атомов углерода» в области δ_C 122–132 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C смесей диастереомеров соединений 19б-г все указанные сигналы удвоены.

Изучение закономерностей фрагментации молекулярных ионов соединений 19а-д, в условиях масс-спектрометрии электронного удара, показало, что основным направлением распада является элиминирование резонансно стабильных пропаргильных ионов. Таким образом в масс-спектре наблюдаются пики с *m/z* равными 115. Схема масс-спектрометрической фрагментации 5,5-диметил-2-фенилэтинил-1,3-диоксана в качестве примера представлена на рисунке 40.

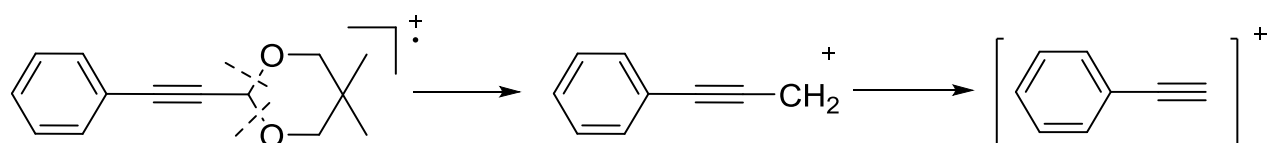


Рис. 40. Схема масс-спектрометрической фрагментации ацетиленовых 1,3-диоксоцикланов на примере 5,5-диметил-2-фенилэтинил-1,3-диоксана (электронная ионизация, 70 эВ)

Выявленные закономерности в масс-спектрах данных соединений могут быть использованы для надежной их идентификации методом газовой

хроматографии в сложных смесях и разработки системы аналитического контроля качества производства.

Нами изучены особенности молекулярного и кристаллического строения 5,5-диметил-2-фенилэтинил-1,3-диоксана **19д** – кристаллического соединения. На рисунке 41 приведен общий вид молекулы данного соединения, в таблицах даны экспериментально найденные длины связей, валентные и торсионные углы.

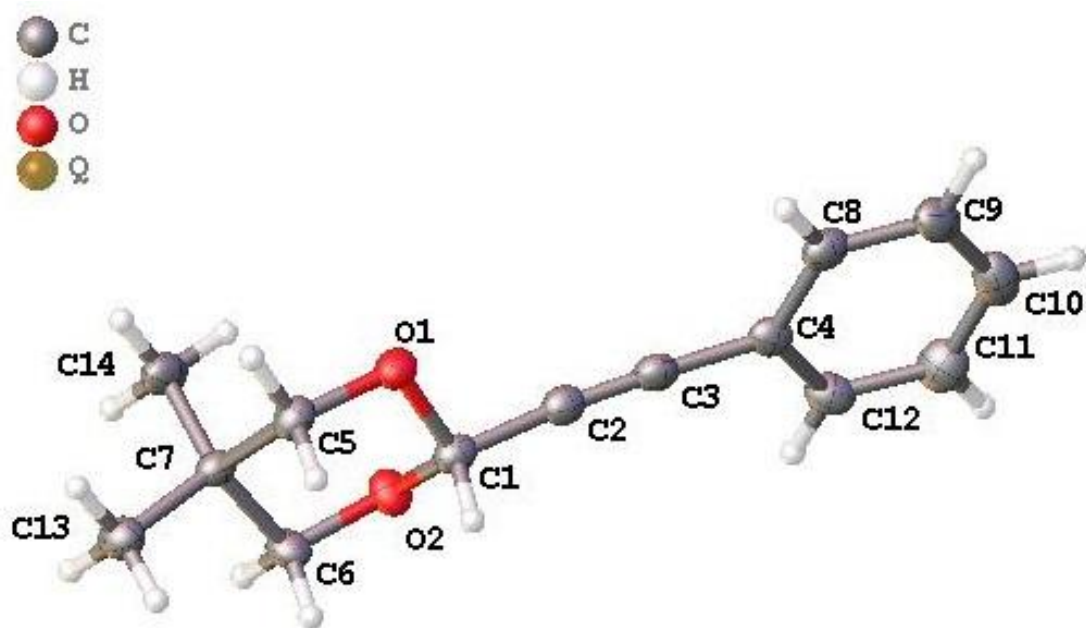


Рис. 41. Общий вид молекулы **19д** в тепловых эллипсоидах (атомы приведены с вероятностью 50%)

Таблица 1. Экспериментально найденные длины связей молекулы **19д**

Bond	<i>d</i> , Å	Bond	<i>d</i> , Å	Bond	<i>d</i> , Å	Bond	<i>d</i> , Å
O ¹ -C ¹	1.409(3)	C ² -C ³	1.188(3)	C ⁶ -C ⁷	1.518(4)	C ¹⁰ -C ¹¹	1.377(4)
O ¹ -C ⁵	1.432(3)	C ³ -C ⁴	1.438(3)	C ⁷ -C ¹³	1.518(3)	C ¹¹ -C ¹²	1.382(3)
O ² -C ¹	1.405(3)	C ⁴ -C ⁸	1.394(4)	C ⁷ -C ¹⁴	1.519(4)	-	-
O ² -C ⁶	1.432(3)	C ⁴ -C ¹²	1.386(3)	C ⁸ -C ⁹	1.380(3)	-	-
C ¹ -C ²	1.463(3)	C ⁵ -C ⁷	1.523(4)	C ⁹ -C ¹⁰	1.379(3)	-	-

Таблица 2. Экспериментально найденные валентные углы молекулы **19д**

Bond angle	φ, deg	Bond angle	φ, deg	Bond angle	φ, deg
C ¹ O ¹ C ⁵	109.3(1)	O ² C ⁶ H ^{6B}	109.4	H ¹⁰ C ¹⁰ C ¹¹	120.1
C ¹ O ² C ⁶	109.6(1)	O ² C ⁶ C ⁷	111.4(1)	C ¹⁰ C ¹¹ H ¹¹	119.9
O ¹ C ¹ O ²	111.4(1)	H ^{6A} C ⁶ H ^{6B}	108.0	C ¹⁰ C ¹¹ C ¹²	120.3(2)
O ¹ C ¹ H ¹	109.1	H ^{6A} C ⁶ C ⁷	109.4	H ¹¹ C ¹¹ C ¹²	119.8
O ¹ C ¹ C ²	108.9(1)	H ^{6B} C ⁶ C ⁷	109.3	C ⁴ C ¹² C ¹¹	120.4(2)
O ² C ¹ H ¹	109.0	C ⁵ C ⁷ C ⁶	106.9(1)	C ⁴ C ¹² H ¹²	119.8
O ² C ¹ C ²	109.3(1)	C ⁵ C ⁷ C ¹³	109.1(1)	C ¹¹ C ¹² H ¹²	119.8
H ¹ C ¹ C ²	109.1	C ⁵ C ⁷ C ¹⁴	110.8(1)	C ⁷ C ¹³ H ^{13A}	109.4
C ¹ C ² C ³	174.3(2)	C ⁶ C ⁷ C ¹³	108.9(1)	C ⁷ C ¹³ H ^{13B}	109.5
C ² C ³ C ⁴	177.3(2)	C ⁶ C ⁷ C ¹⁴	110.5(1)	C ⁷ C ¹³ H ^{13C}	109.4
C ³ C ⁴ C ⁸	120.9(2)	C ¹³ C ⁷ C ¹⁴	110.5(1)	H ^{13A} C ¹³ H ^{13B}	109.6
C ³ C ⁴ C ¹²	120.0(2)	C ⁴ C ⁸ H ⁸	120.0	H ^{13A} C ¹³ H ^{13C}	109.5
C ⁸ C ⁴ C ¹²	119.0(2)	C ⁴ C ⁸ C ⁹	120.1(2)	H ^{13B} C ¹³ H ^{13C}	109.5
O ¹ C ⁵ H ^{5A}	109.1	H ⁸ C ⁸ C ⁹	119.9	C ⁷ C ¹⁴ H ^{14A}	109.5
O ¹ C ⁵ H ^{5B}	109.2	C ⁸ C ⁹ H ⁹	119.8	C ⁷ C ¹⁴ H ^{14B}	109.5
O ¹ C ⁵ C ⁷	112.2(1)	C ⁸ C ⁹ C ¹⁰	120.4(2)	C ⁷ C ¹⁴ H ^{14C}	109.5
H ^{5A} C ⁵ H ^{5B}	107.9	H ⁹ C ⁹ C ¹⁰	119.8	H ^{14A} C ¹⁴ H ^{14B}	109.4
H ^{5A} C ⁵ C ⁷	109.2	C ⁹ C ¹⁰ H ¹⁰	120.1	H ^{14A} C ¹⁴ H ^{14C}	109.5
H ^{5B} C ⁵ C ⁷	109.1	C ⁹ C ¹⁰ C ¹¹	119.8(2)	H ^{14B} C ¹⁴ H ^{14C}	109.4

Таблица 3. Экспериментально найденные торсионные углы молекулы **19д**

Torsion angle	ω , deg	Torsion angle	ω , deg	Torsion angle	ω , deg
C ⁵ O ¹ C ¹ O ²	63.5(2)	H ^{5A} C ⁵ C ⁷ C ⁶	173.0	C ⁶ C ⁷ C ¹⁴ H ^{14C}	-56.4
C ⁵ O ¹ C ¹ H ¹	-56.9	H ^{5A} C ⁵ C ⁷ C ¹³	-69.4	C ¹³ C ⁷ C ¹⁴ H ^{14A}	63.0
C ⁵ O ¹ C ¹ C ²	-175.9(1)	H ^{5A} C ⁵ C ⁷ C ¹⁴	52.4	C ¹³ C ⁷ C ¹⁴ H ^{14B}	-57.0
C ¹ O ¹ C ⁵ H ^{5A}	-178.9	H ^{5B} C ⁵ C ⁷ C ⁶	-69.4	C ¹³ C ⁷ C ¹⁴ H ^{14C}	-177.0
C ¹ O ¹ C ⁵ H ^{5B}	63.4	H ^{5B} C ⁵ C ⁷ C ¹³	48.2	C ⁴ C ⁸ C ⁹ H ⁹	179.3
C ¹ O ¹ C ⁵ C ⁷	-57.8(2)	H ^{5B} C ⁵ C ⁷ C ¹⁴	170.1	C ⁴ C ⁸ C ⁹ C ¹⁰	-0.7(3)
C ⁶ O ² C ¹ O ¹	-64.5(2)	O ² C ⁶ C ⁷ C ⁵	-52.2(2)	H ⁸ C ⁸ C ⁹ H ⁹	-0.8
C ⁶ O ² C ¹ H ¹	55.9	O ² C ⁶ C ⁷ C ¹³	-169.9(1)	H ⁸ C ⁸ C ⁹ C ¹⁰	179.3
C ⁶ O ² C ¹ C ²	175.1(1)	O ² C ⁶ C ⁷ C ¹⁴	68.6(2)	C ⁸ C ⁹ C ¹⁰ H ¹⁰	-179.6
C ¹ O ² C ⁶ H ^{6A}	-61.8	H ^{6A} C ⁶ C ⁷ C ⁵	68.8	C ⁸ C ⁹ C ¹⁰ C ¹¹	0.4(3)
C ¹ O ² C ⁶ H ^{6B}	-179.8	H ^{6A} C ⁶ C ⁷ C ¹³	-48.9	H ⁹ C ⁹ C ¹⁰ H ¹⁰	0.5
C ¹ O ² C ⁶ C ⁷	59.2(2)	H ^{6A} C ⁶ C ⁷ C ¹⁴	-170.4	H ⁹ C ⁹ C ¹⁰ C ¹¹	-179.5
O ¹ C ¹ C ² C ³	112(2)	H ^{6B} C ⁶ C ⁷ C ⁵	-173.1	C ⁹ C ¹⁰ C ¹¹ H ¹¹	-179.2
O ² C ¹ C ² C ³	-126(2)	H ^{6B} C ⁶ C ⁷ C ¹³	69.1	C ⁹ C ¹⁰ C ¹¹ C ¹²	0.8(3)
H ¹ C ¹ C ² C ³	-7	H ^{6B} C ⁶ C ⁷ C ¹⁴	-52.4	H ¹⁰ C ¹⁰ C ¹¹ H ¹¹	0.8
C ¹ C ² C ³ C ⁴	6(5)	C ⁵ C ⁷ C ¹³ H ^{13A}	-60.1	H ¹⁰ C ¹⁰ C ¹¹ C ¹²	-179.2
C ² C ³ C ⁴ C ⁸	-95(4)	C ⁵ C ⁷ C ¹³ H ^{13B}	179.8	C ¹⁰ C ¹¹ C ¹² C ⁴	-1.7(3)
C ² C ³ C ⁴ C ¹²	82(4)	C ⁵ C ⁷ C ¹³ H ^{13C}	59.8	C ¹⁰ C ¹¹ C ¹² H ¹²	178.3
C ³ C ⁴ C ⁸ H ⁸	-3.4	C ⁶ C ⁷ C ¹³ H ^{13A}	56.2	H ¹¹ C ¹¹ C ¹² C ⁴	178.2
C ³ C ⁴ C ⁸ C ⁹	176.6(2)	C ⁶ C ⁷ C ¹³ H ^{13B}	-63.9	H ¹¹ C ¹¹ C ¹² H ¹²	-1.8
C ¹² C ⁴ C ⁸ H ⁸	179.8	O ¹ C ⁵ C ⁷ C ⁶	51.8(2)	C ¹⁴ C ⁷ C ¹³ H ^{13C}	-62.3
C ¹² C ⁴ C ⁸ C ⁹	-0.2(3)	O ¹ C ⁵ C ⁷ C ¹³	169.4(1)	C ⁵ C ⁷ C ¹⁴ H ^{14A}	-58.1
C ³ C ⁴ C ¹² C ¹¹	-175.4(2)	O ¹ C ⁵ C ⁷ C ¹⁴	-68.7(2)	C ⁵ C ⁷ C ¹⁴ H ^{14B}	-178.0
C ³ C ⁴ C ¹² H ¹²	4.6	C ⁶ C ⁷ C ¹³ H ^{13C}	176.1	C ⁵ C ⁷ C ¹⁴ H ^{14C}	62.0
C ⁸ C ⁴ C ¹² C ¹¹	1.4(3)	C ¹⁴ C ⁷ C ¹³ H ^{13A}	177.8	C ⁶ C ⁷ C ¹⁴ H ^{14A}	-176.4
C ⁸ C ⁴ C ¹² H ¹²	-178.6	C ¹⁴ C ⁷ C ¹³ H ^{13B}	57.7	C ⁶ C ⁷ C ¹⁴ H ^{14B}	63.6

2.3 Синтез 4-(1,3-диоксациклан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазолов

Соединения, имеющие в своем строении 1,2,3-триазольные и 1,3-диоксоциклоалкановые фрагменты могут быть использованы в качестве гербицидов, а также служить в ранее разработанных синтезах полифункциональных реагентов [7, 8]. Нами разработаны новые методы синтеза триазолов, содержащих 1,3-диоксациклановые заместители в боковой цепи.

Нами изучено два пути синтеза циклоацетальных производных 1,2,3-триазола, заключающихся в следующих синтетических последовательностях:

- получение 1,2,3-триазольных альдегидов и ацетализация их диолами (*путь «А»*);
- прямое азид-алкиновое циклоприсоединение к циклическим ацеталам α -ацетиленовых альдегидов (*путь «В»*).

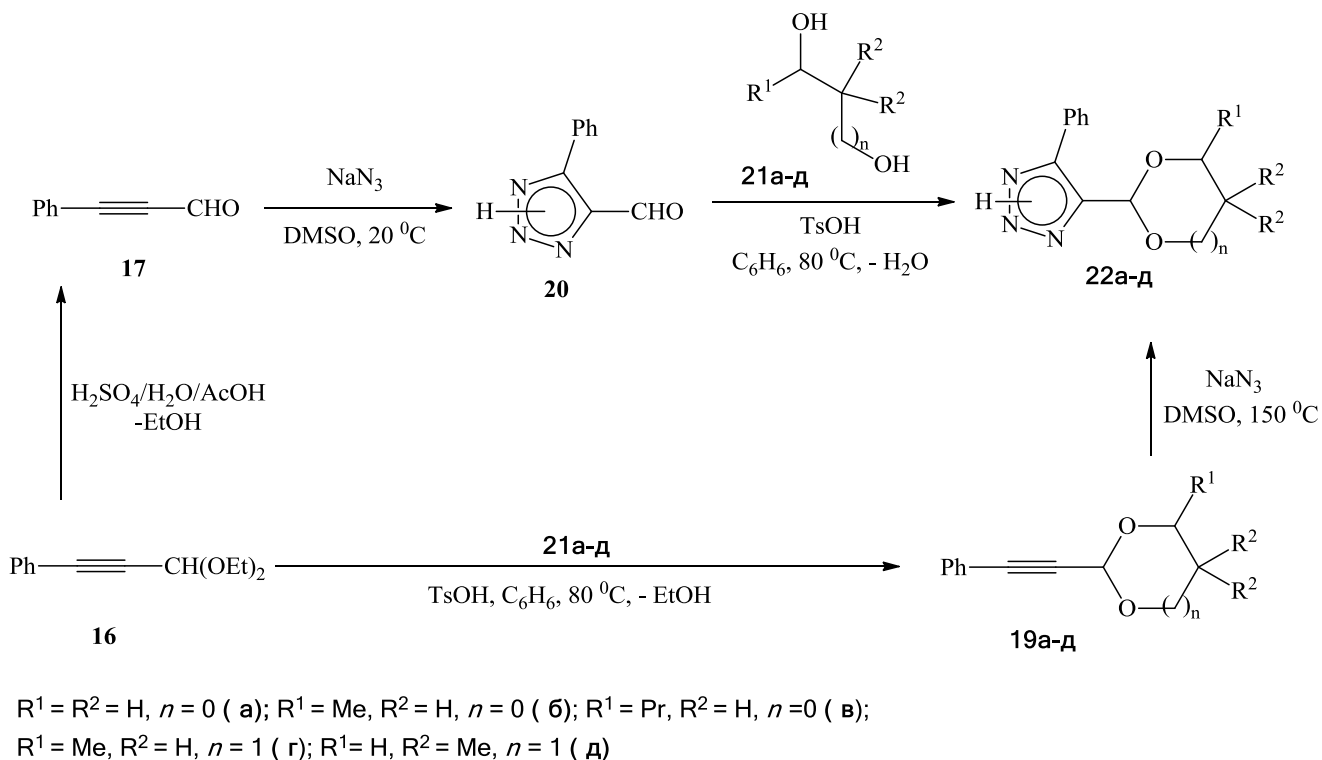


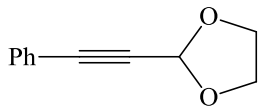
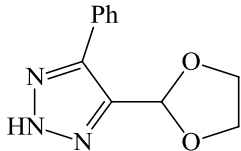
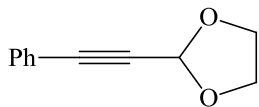
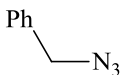
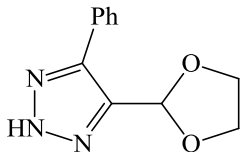
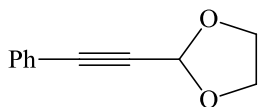
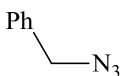
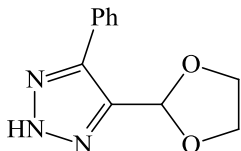
Рис. 42. Схема синтеза триазолов, содержащих 1,3-диоксациклановые заместители в боковой цепи

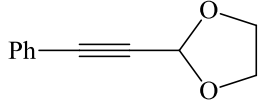
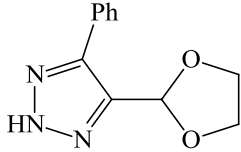
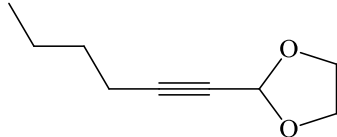
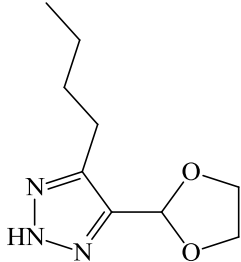
Фенилпропаргиловый альдегид вводили в реакцию с азидом натрия в диметилсульфоксиде при комнатной температуре в условиях методики, предложенной авторами работы диолами (*путь «А»*) [59]. В результате с выходом 70% был получен 5-фенил-1,2,3-триазол-4-карбальдегид, который подвергли ацетализации этиленгликолем (в бензоле, в присутствии *n*-толуолсульфокислоты), отгоняя образующуюся в ходе реакции воду в виде азеотропной смеси с бензолом по Дину-Старку. Анализ полученной реакционной смеси методом тонкослойной хроматографии показал помимо гетероциклического альдегида **20** наличие побочных продуктов. Для получения чистого продукта реакционную смесь разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выходы целевых продуктов — диоксоциклановых производных 1,2,3-триазола при этом составили лишь 20–25%.

Низкий выход обусловлен, по всей видимости, потерями вещества при хроматографическом выделении, что является существенным недостатком с точки зрения разработки технологического процесса. В связи с этим нами была изучена реакция циклических ацеталей α -ацетиленовых альдегидов, полученных ранее (раздел 2.2) с азидом натрия, а также с бензилазидом. Предварительные эксперименты показали, что изучаемые ацетиленовые циклические ацетали малореакционноспособны при взаимодействии с азидами. Проведение реакции в ДМФА при комнатной температуре в условиях разработанной ранее в нашей лаборатории методики [35,47], азид-алкиновое циклоприсоединение в системе CuSO_4 -аскорбат натрия в смеси $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$ [61], а также термический вариант азид-алкинового циклоприсоединения (кипячение реагентов в толуоле) не дали положительных результатов. Однако было обнаружено, что данная реакция идет при нагревании до 150–155°C в диметилсульфоксиде. Полная конверсия исходного алкина наблюдается через 8–10 ч. Результаты проведенных нами экспериментов по оптимизации методики суммированы в таблице 4.

Выделение продукта реакции включало две стадии. В начале отгоняли в вакууме диметилсульфоксид и выделяли промежуточно образующуюся кристаллическую 1,2,3-триазольную соль, промывали ее бензолом, сушили и растворяли в воде. При добавлении к полученному раствору соляной кислоты выпадал продукт реакции, который извлекали диэтиловым эфиром.

Таблица 4. Подбор условий эффективного протекания реакции 2-алкинил- и 2-фенилэтинил-1,3-диоксоцикланов с азидом натрия и бензилазидом.

Пример	Исходные вещества		Условия реакции	Продукт реакции	Выход, %
	Алкин	Азид			
1		NaN_3	ДМФА, 20°C, 24 ч*		0**
2			<i>трет</i> -Бутиловый спирт-вода, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ аскорбат натрия, 20°C, 24 ч***		0**
3			Толуол, 110°C 6 ч*		0**

4		NaN_3	ДМСО, 150–155°C, 8 ч*		70
5		NaN_3	ДМСО, 150–155°C, 8 ч*		0**

* реакция Хьюсгена

** контроль методом ТСХ

*** реакция в условиях Фокина-Шарплеса

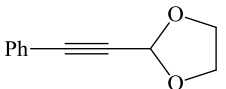
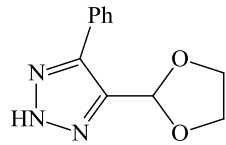
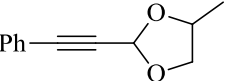
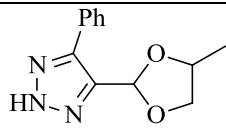
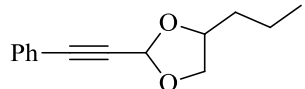
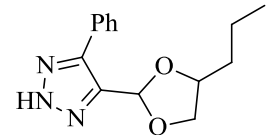
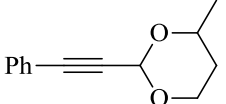
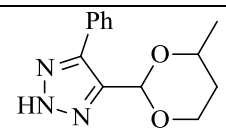
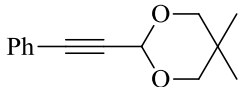
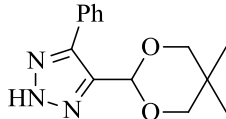
Таким образом, сравнение двух конкурентных путей синтеза показало, что второе направление является более эффективным, так как в первом случае взаимодействие гетероциклического альдегида **20** с диолами **21a–д** сопровождается смолообразованием и это снижает выход и затрудняет выделение целевых замещенных триазолов **22a–д**.

По разработанной методике нами был наработан представительный ряд целевых соединений (таблица 5). Полученные соединения представляют из себя бесцветные кристаллы или бесцветные вязкие масла. Согласно данным тонкослойной и газовой хроматографии полученные вещества являются индивидуальными и содержат не менее 95% основного вещества.

Строение полученных соединений было доказано масс-спектрометрией и спектрами ЯМР ^1H . На рисунках 43–47 представлены масс-спектры электронной ионизации (70 эВ) соединений **22a–д**. В этих спектрах присутствует пик молекулярного иона $[\text{M}]^{++}$ и пик $[\text{M}-\text{H}]^+$, а их интенсивность изменяется от 60 до 100%. Общее направление распада молекулярных ионов заключается в разрыве связей С–О 1,3-диоксоциклоалканового цикла, что подтверждается появлением пиков с $m/z = 189$ (рис. 48).

Дальнейшее направление распада обуславливается появлением пиков с $m/z = 172$ и 144 . Последняя стадия фрагментации заключается в отщепление молекул N_2 и HCN , что соответствует деградации 1,2,3-триазольного цикла [25].

Таблица 5. Выходы и физические константы 1,3-диоксоцикланзамещенных 1,2,3-триазолы

Пример	Исходные вещества		Продукт реакции	Выход, %	Внешний вид, т.пл., °С
	Алкин	Азид			
1		NaN_3		70	Бесцветный порошок, т. пл. 56–57°С.
2		NaN_3		30	Бесцветное вязкое масло.
3		NaN_3		54	Бесцветное вязкое масло.
4		NaN_3		61	Бесцветное вязкое масло.
5		NaN_3		73	Бесцветные пластинчатые кристаллы, т. пл. 125–127 °С.

Line#:5 R.Time:14.340(Scan#:3403)
MassPeaks:187
RawMode:Averaged 14.337-14.343(3402-3404) BasePeak:102(4193801)

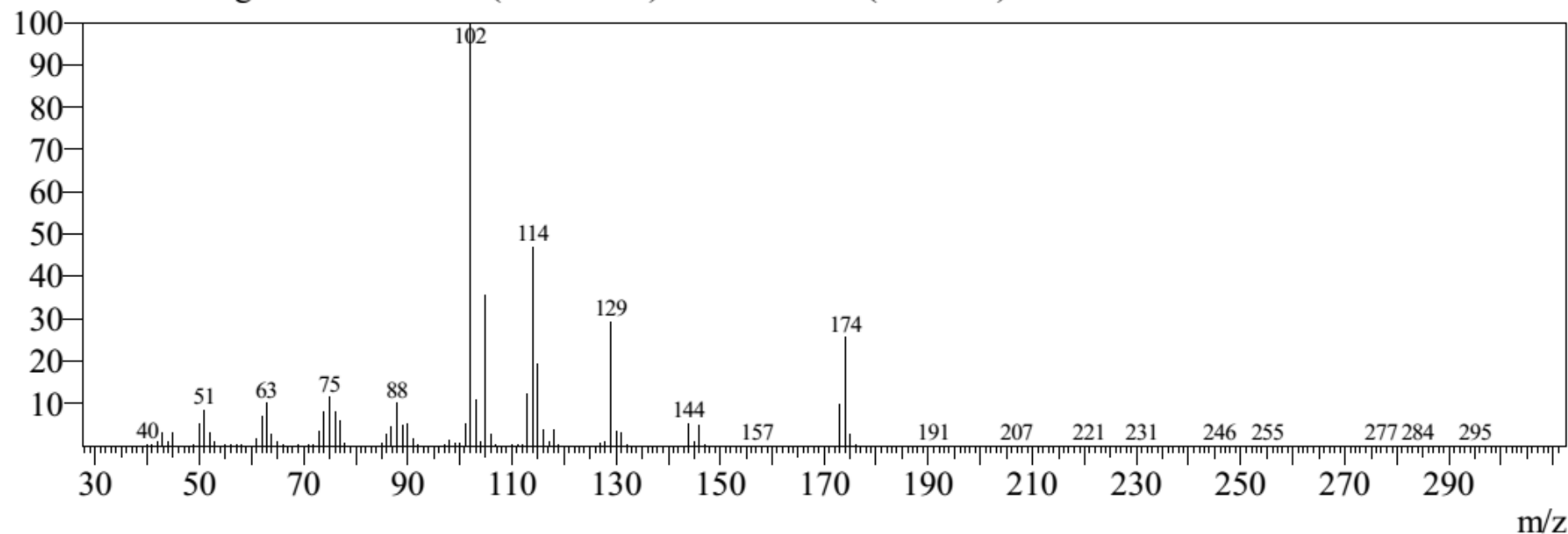


Рис. 43. Масс-спектр 4-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазола **22a**

Line#:4 R.Time:20.627(Scan#:5289)

MassPeaks:314

RawMode:Averaged 20.623-20.630(5288-5290) BasePeak:172(2547166)

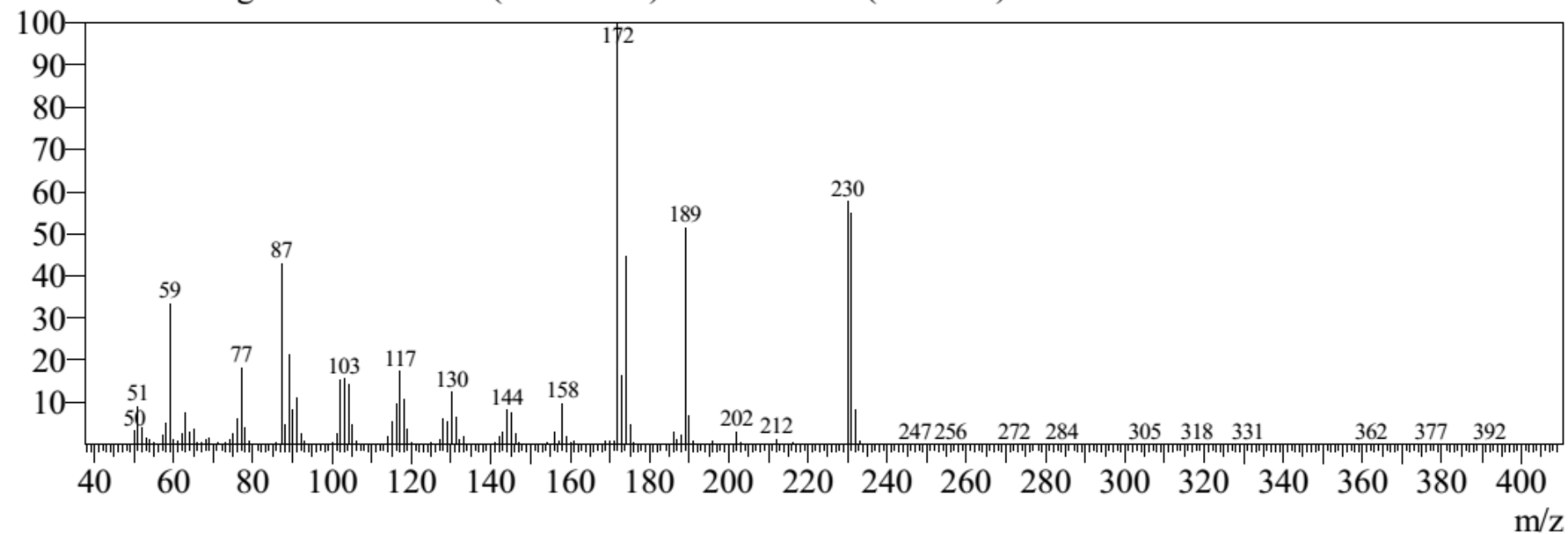


Рис. 44. Масс-спектр 4-(4-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазола **226**

Line#:7 R.Time:22.320(Scan#:5797)

MassPeaks:281

RawMode:Averaged 22.317-22.323(5796-5798) BasePeak:172(1070232)

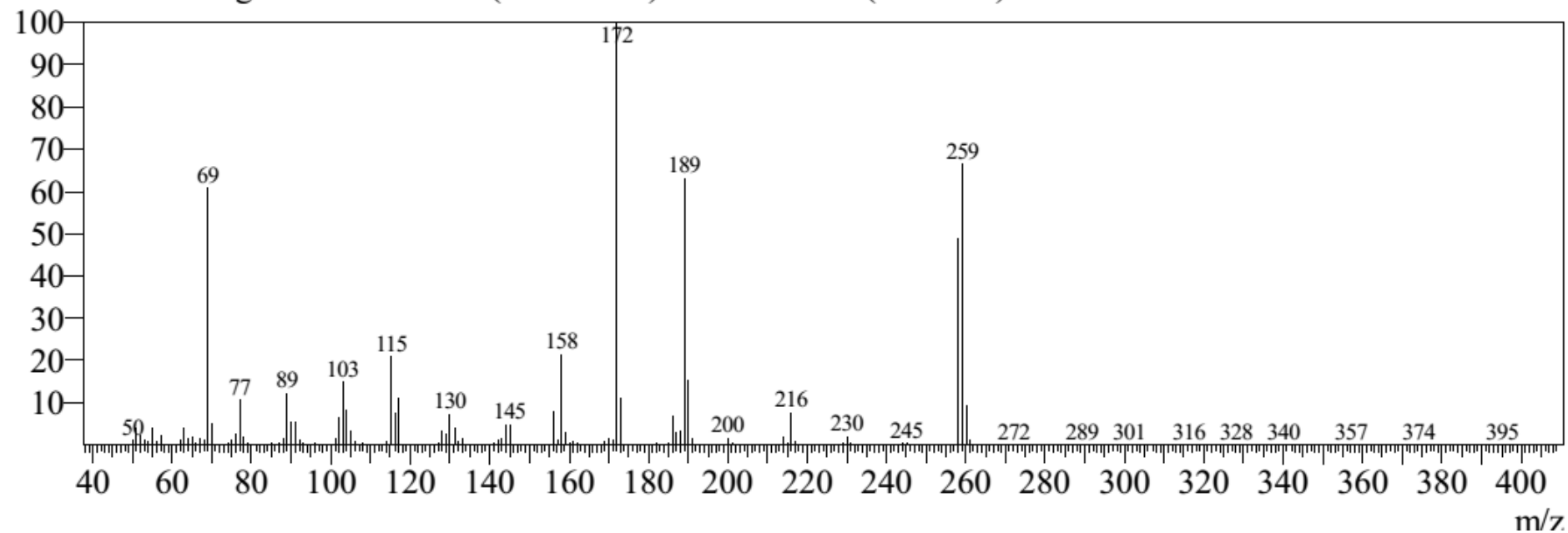


Рис. 45. Масс-спектр 4-(4-пропил-1,3-диоксолан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазола **22в**

Line#:6 R.Time:21.757(Scan#:5628)

MassPeaks:320

RawMode:Averaged 21.753-21.760(5627-5629) BasePeak:189(4279577)

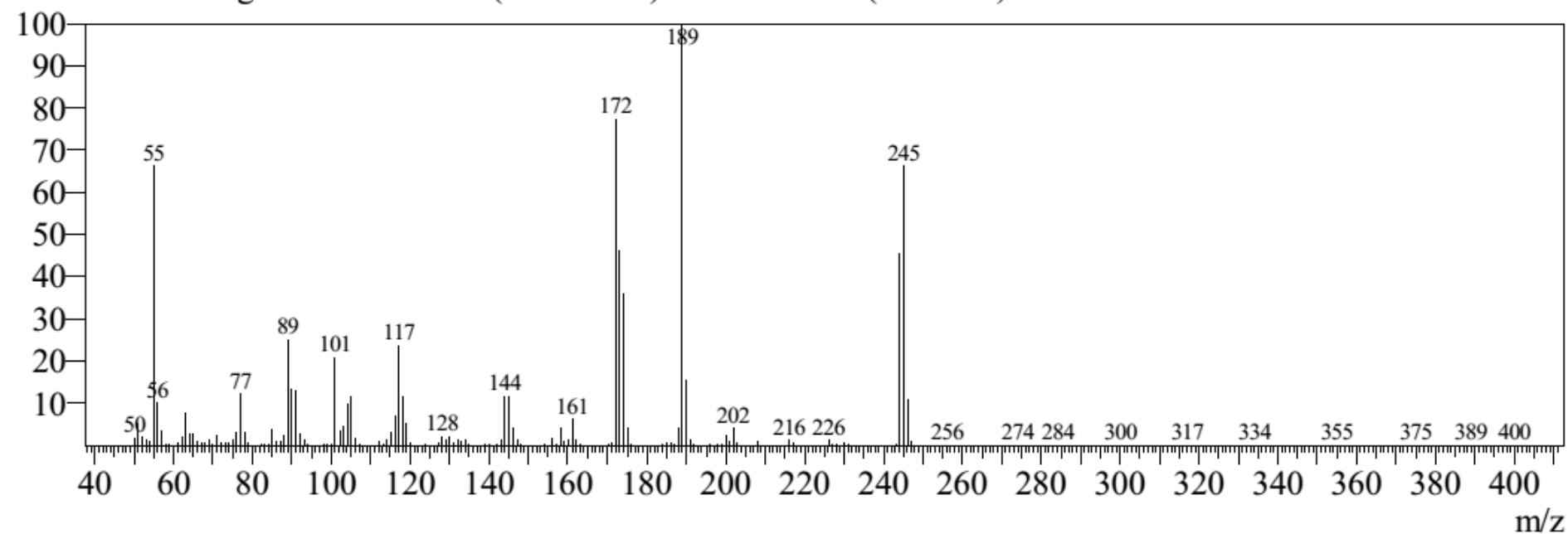


Рис. 46. Масс-спектр 4-(4-метил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазола **22г**

Line#:3 R.Time:22.160(Scan#:5749)

MassPeaks:304

RawMode:Averaged 22.157-22.163(5748-5750) BasePeak:173(1620964)

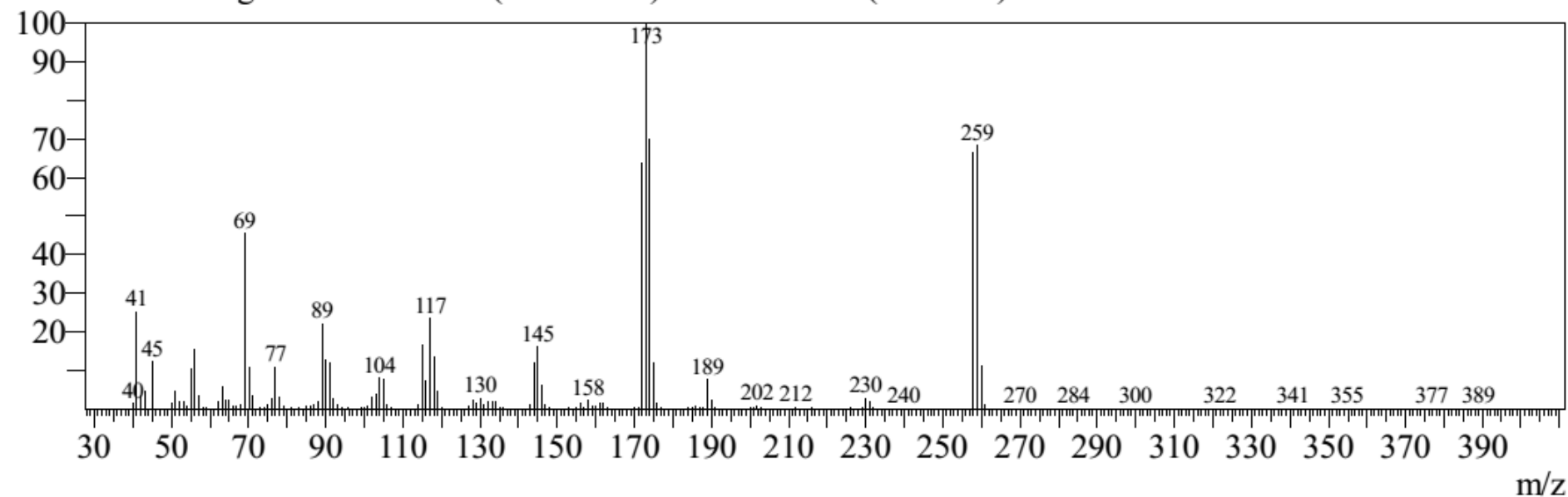


Рис. 47. Масс-спектр 4-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фенил- 1,2,3-триазола **22д**

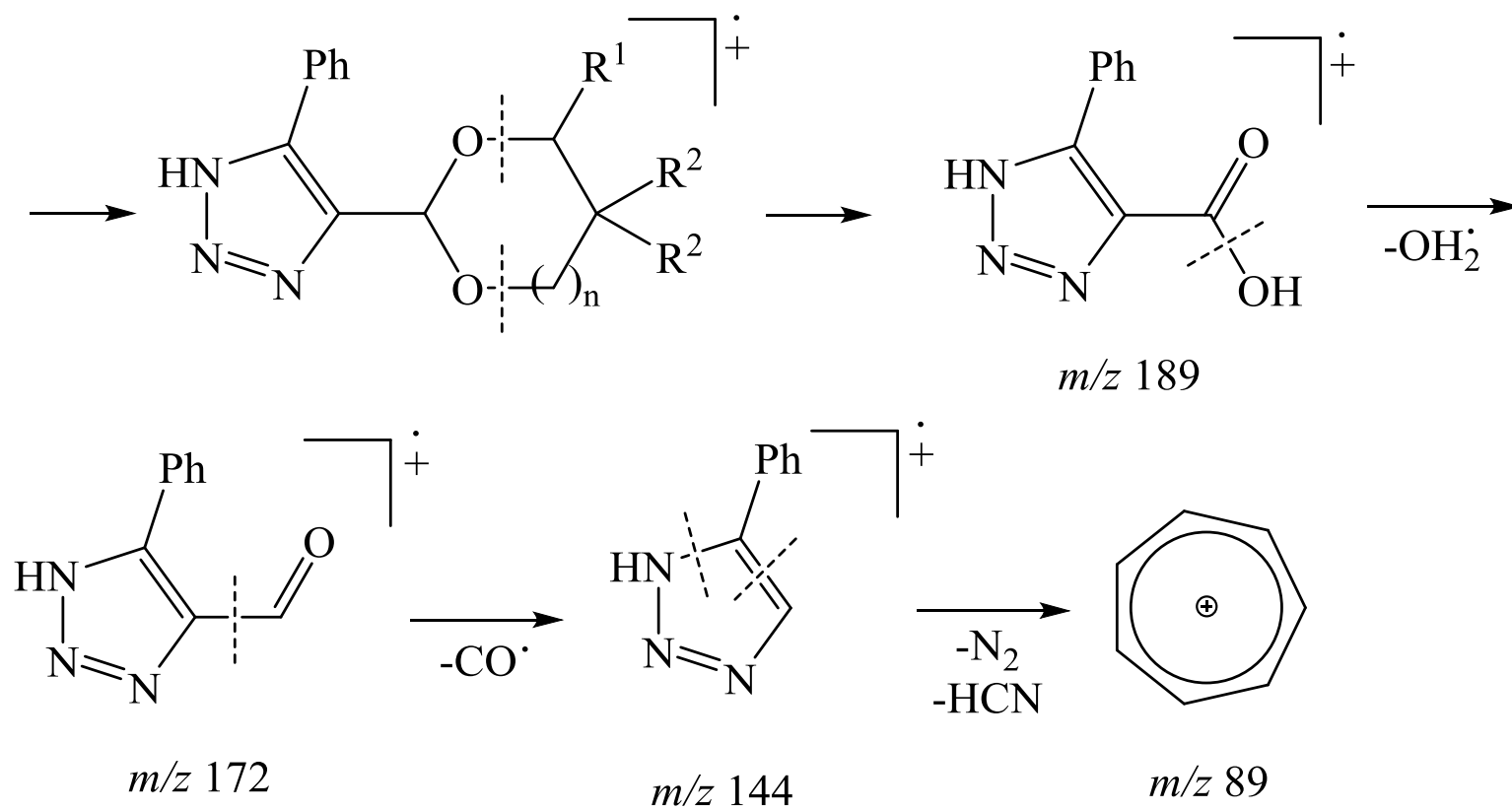


Рис. 48. Схема фрагментации молекулярных ионов соединений **22a-d**

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C представлены на рисунках 49–56. В спектрах ЯМР ^1H триазолов **22a–д** в области $\delta_{\text{H}} = 3.6\text{--}4.2$ м. д. находятся сигналы протонов CH_2 -групп диоксацикланового цикла, к тому же имеется синглет около $\delta_{\text{H}} = 6$ м.д., который соответствует протону метиновой группы (H^2). В случае соединения **22д** в спектре содержится пара синглетов при $\delta_{\text{H}} = 0.80$ и 1.30 м. д., отвечающих протонам аксиальной и экваториальной CH_3 -групп соответственно, что может означать жесткую конформацию этого цикла.

Протоны алкильных групп R^1 ($\delta_{\text{H}} = 0.8\text{--}2$ м.д.), а также диоксоцикланового цикла в случае соединений **22б–г** дают серию мультиплетов. При этом точно сопоставить пики к какому то определенному диастереомеру и точно их интегрировать невозможно. Два синглета в области $\delta_{\text{H}} = 6.1\text{--}6.3$ м.д. относятся к протонам метиновых групп (H^2) двух диастереомеров.

Во всех спектрах целевых соединений **22a–д** находится соответствующий уширенный синглет (уш.с) ($\delta_{\text{H}} = 10\text{--}11.6$ м.д.) протона цикла 1,2,3-триазолов. В итоге, нами разработана новая методика синтеза не описанных ранее 4-(1,3-диоксоциклан-2- ил)-5-фенил-1,2,3-триазолов, которые представляют интерес, как потенциально биологически активные соединения.

Необходимо отметить, что при длительном хранении данные соединения постепенно гидролизуются, о чем свидетельствует сигнал в области $\delta_{\text{C}} 184$ м.д. спектров ЯМР ^{13}C , соответствующий карбонильной группе 5-фенил-1,2,3-триазол-4-карбальдегида (рис. 57).

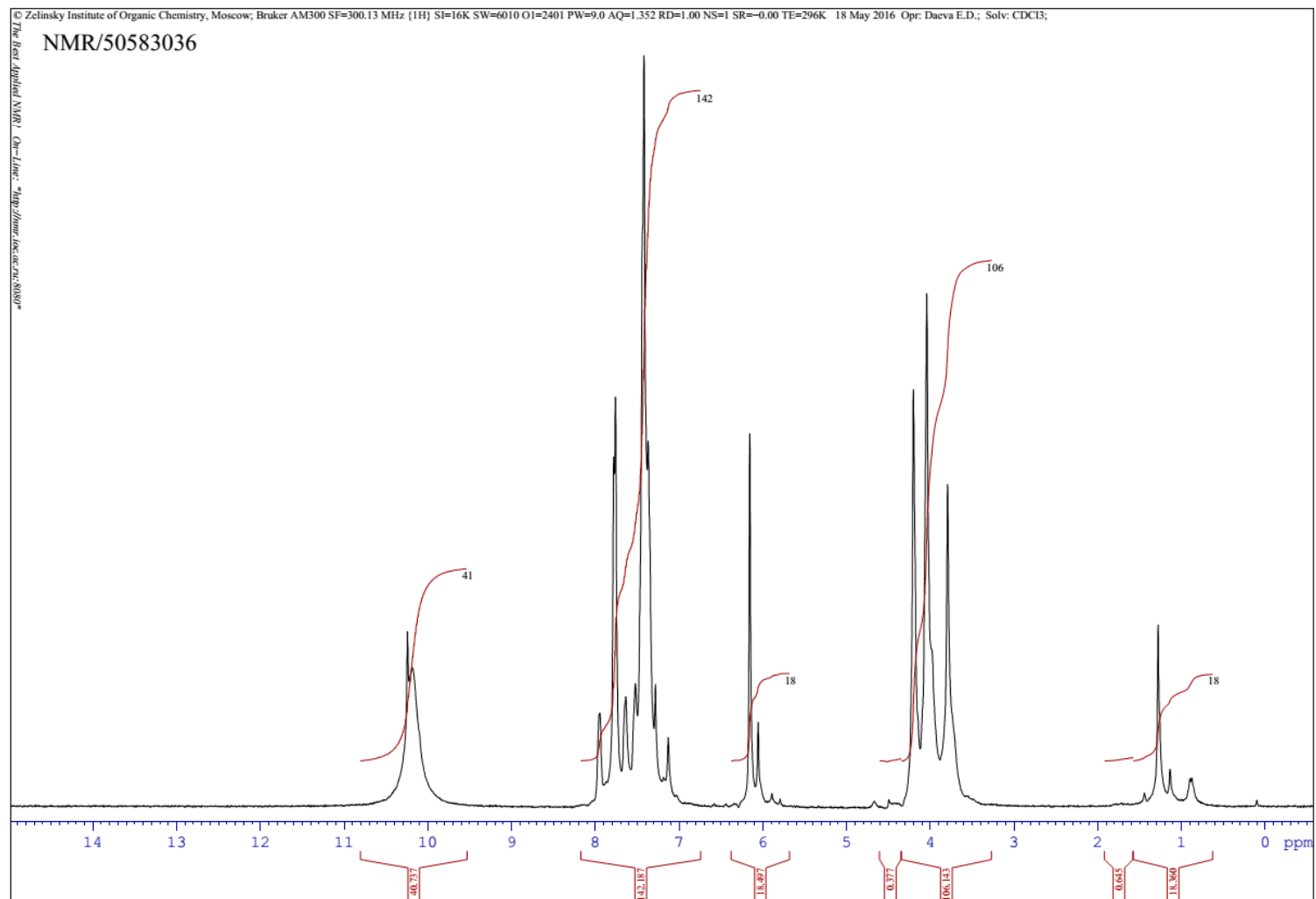


Рис. 49. Спектр ЯМР ^1H 4-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазола **22a**

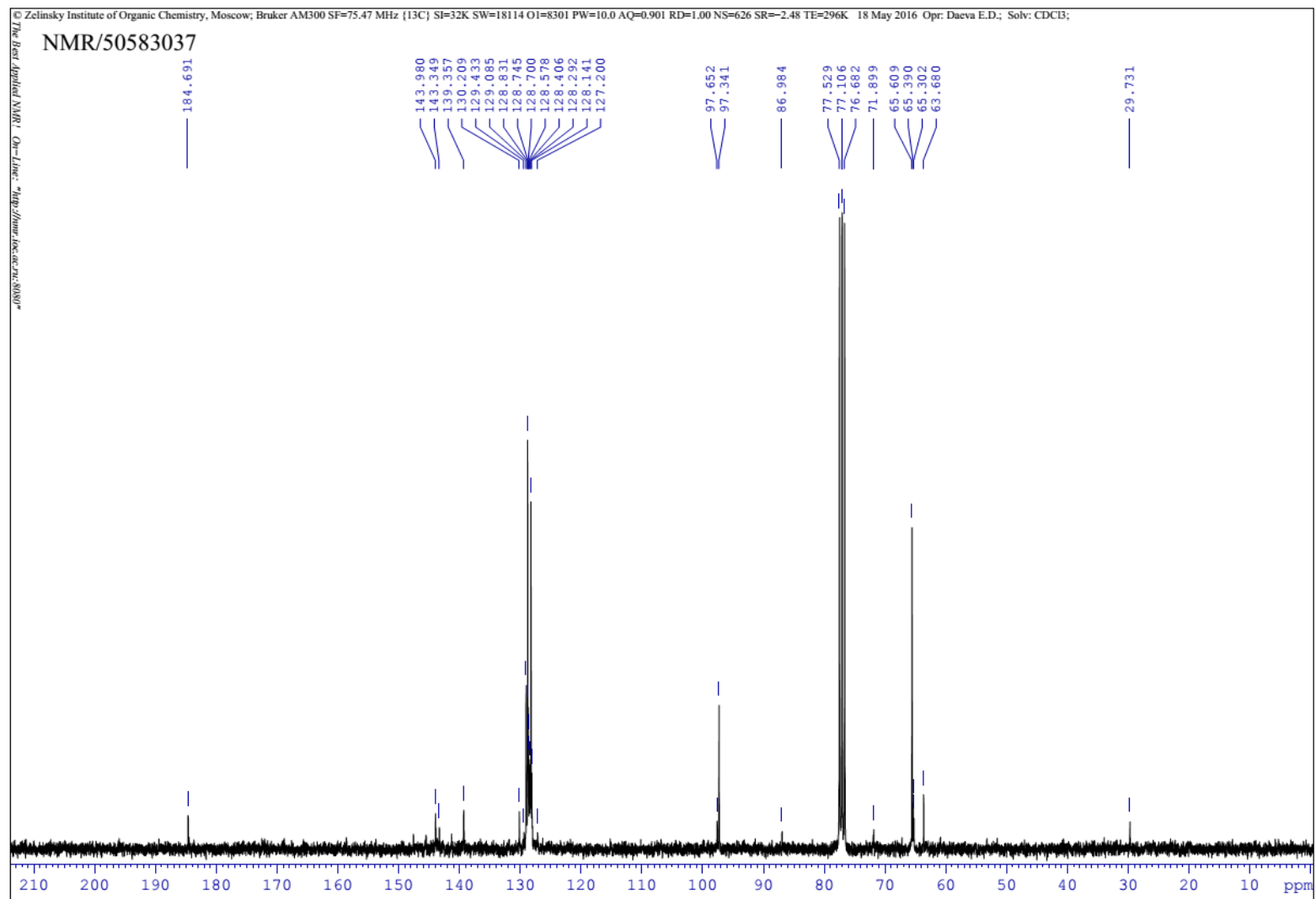


Рис. 50. Спектр ЯМР ^{13}C 4-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазола **22a**

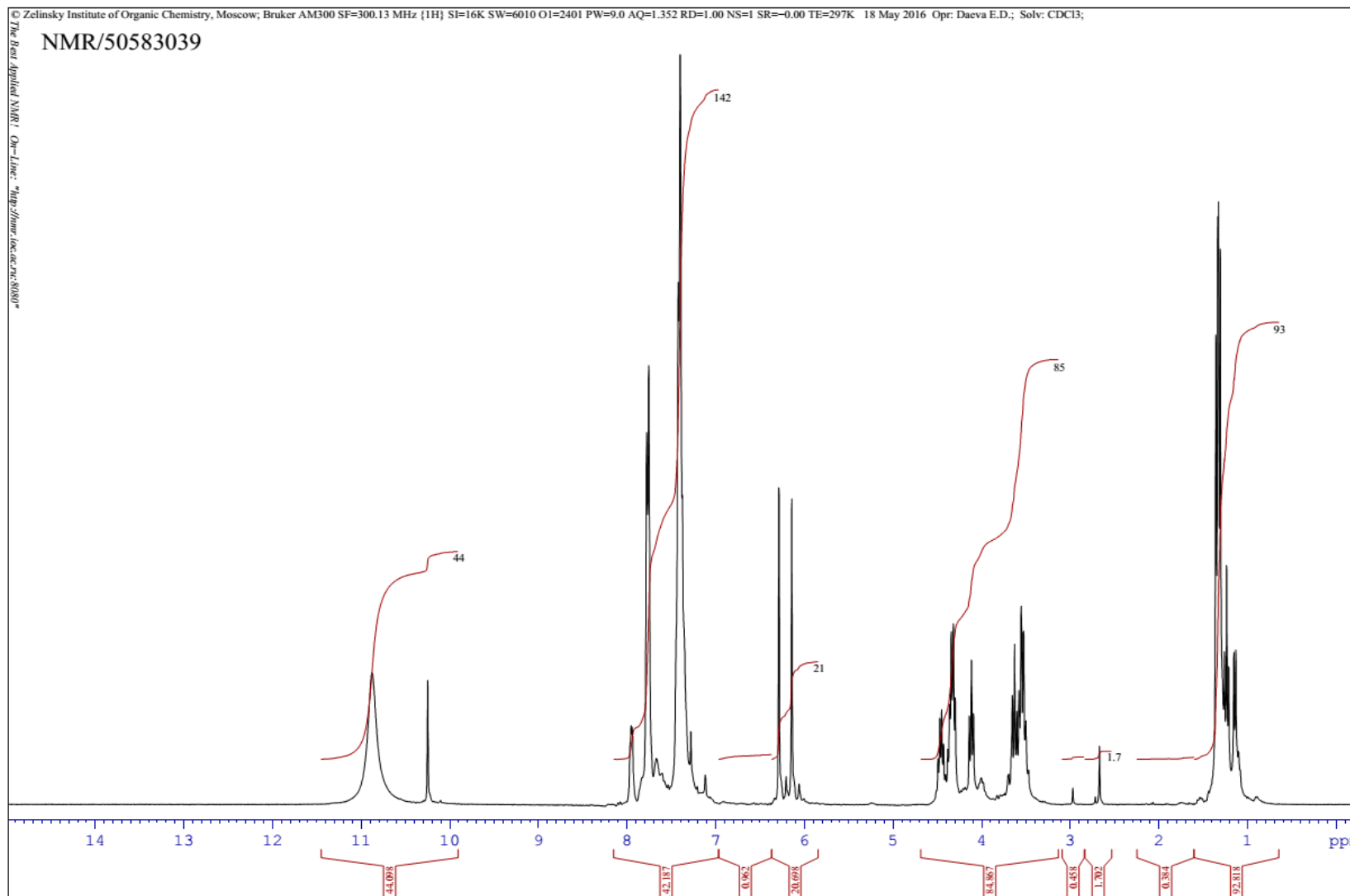


Рис. 51. Спектр ЯМР ^1H 4-(4-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазола **226**

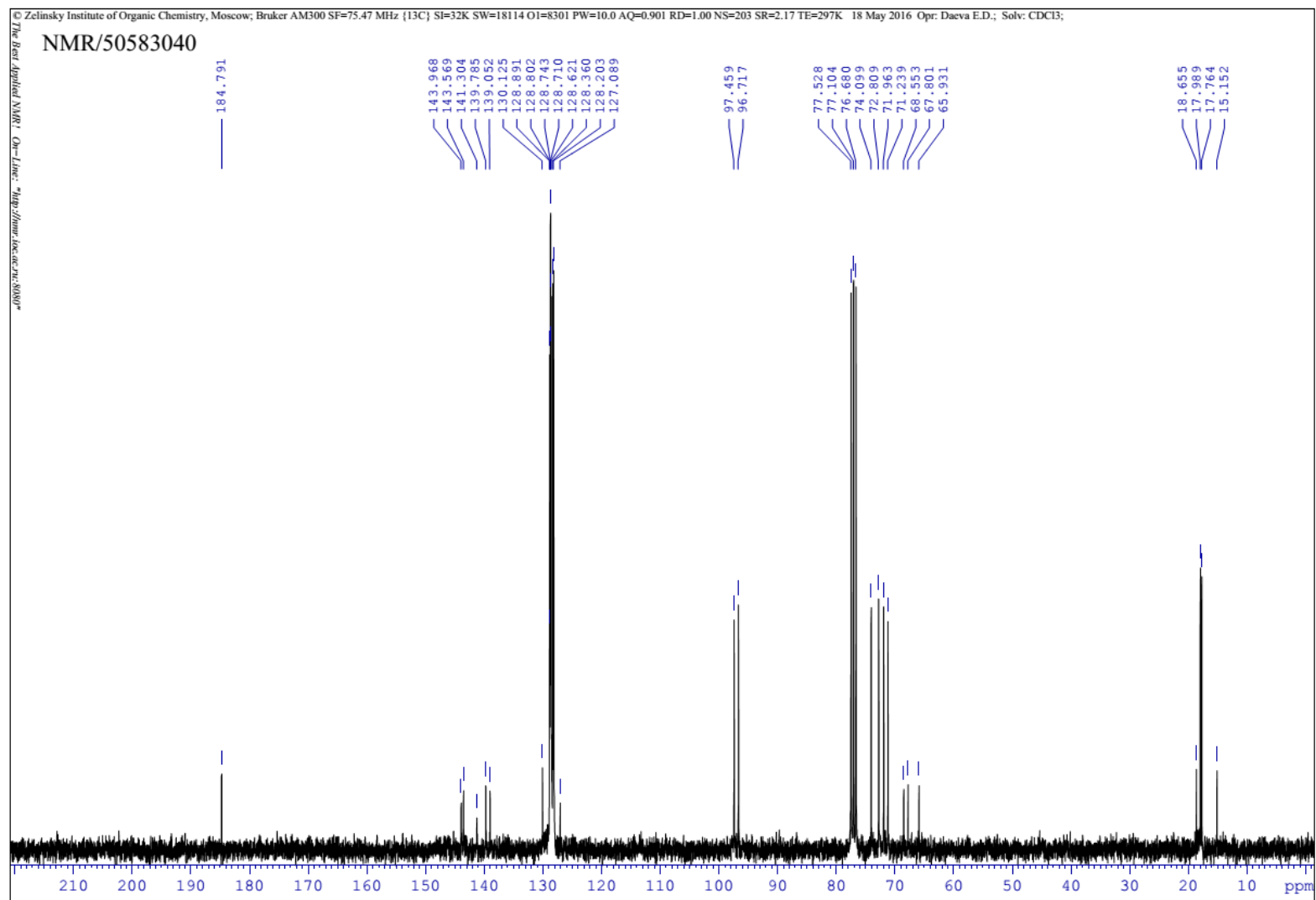


Рис. 52. Спектр ЯМР ¹³C 4-(4-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазола **226**

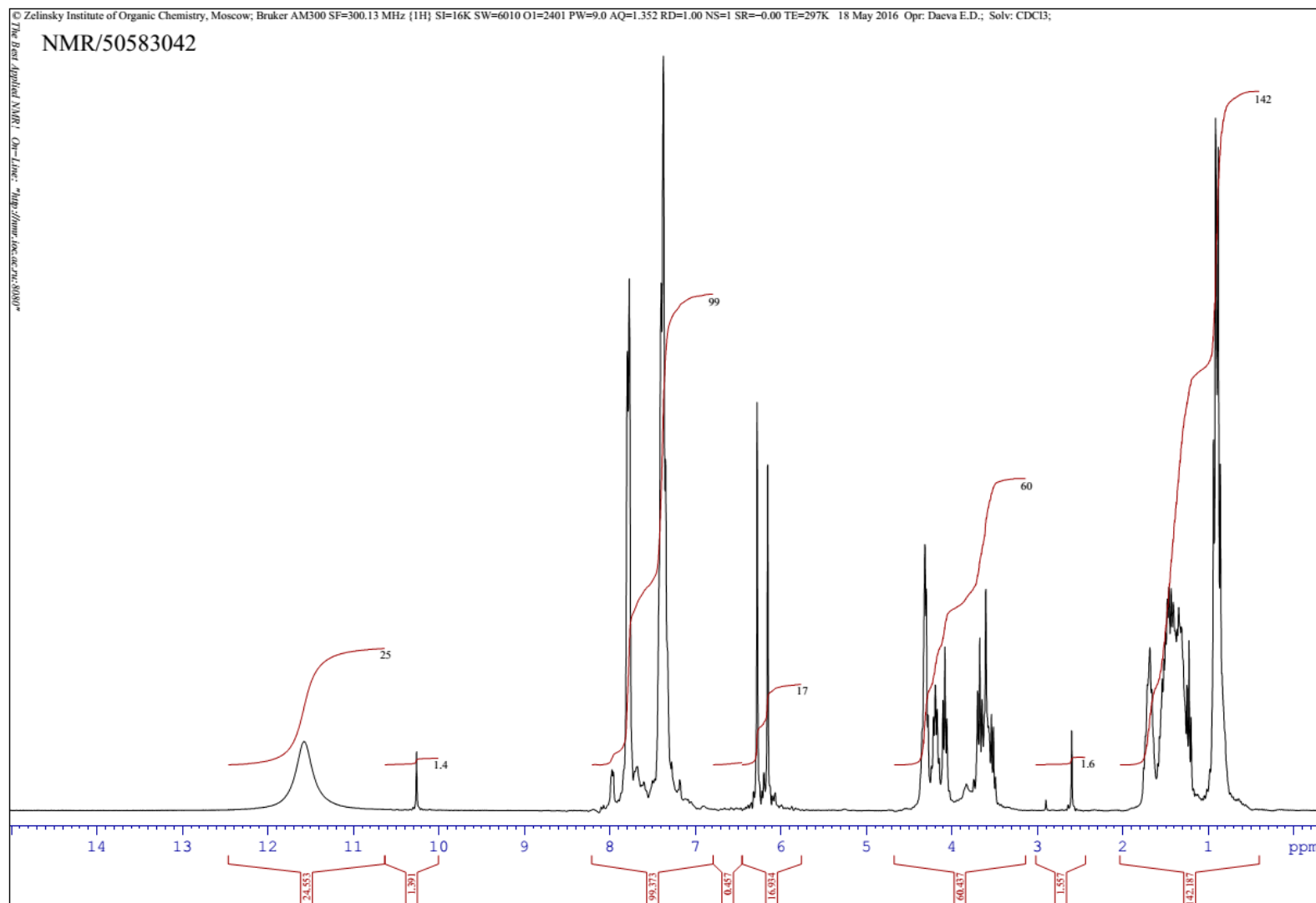


Рис. № 53. Спектр ЯМР ^1H 4-(4-пропил-1,3-диоксолан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазола **22в**

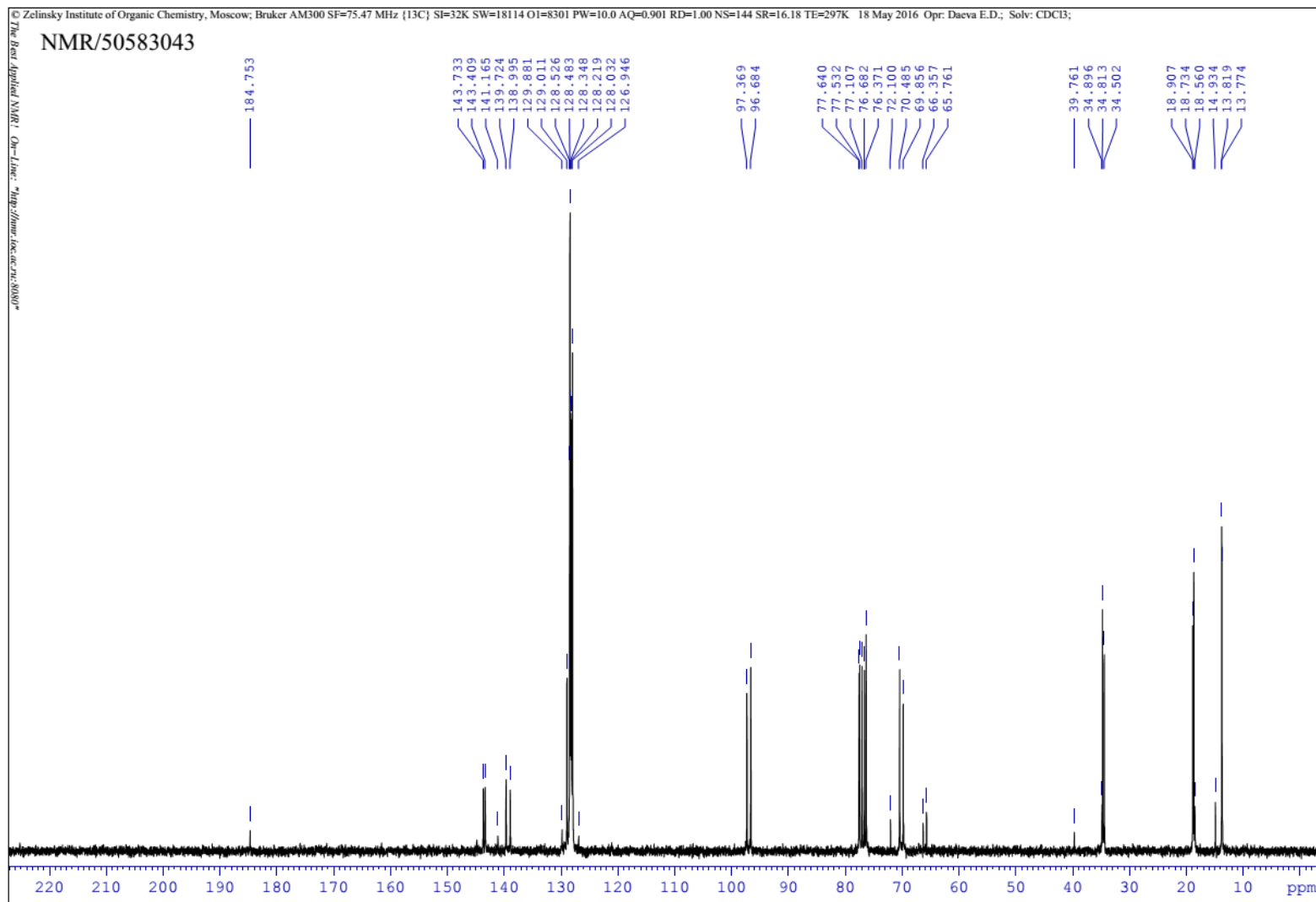


Рис. 54. Спектр ЯМР ¹³C 4-(4-пропил-1,3-диоксолан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазола **22в**

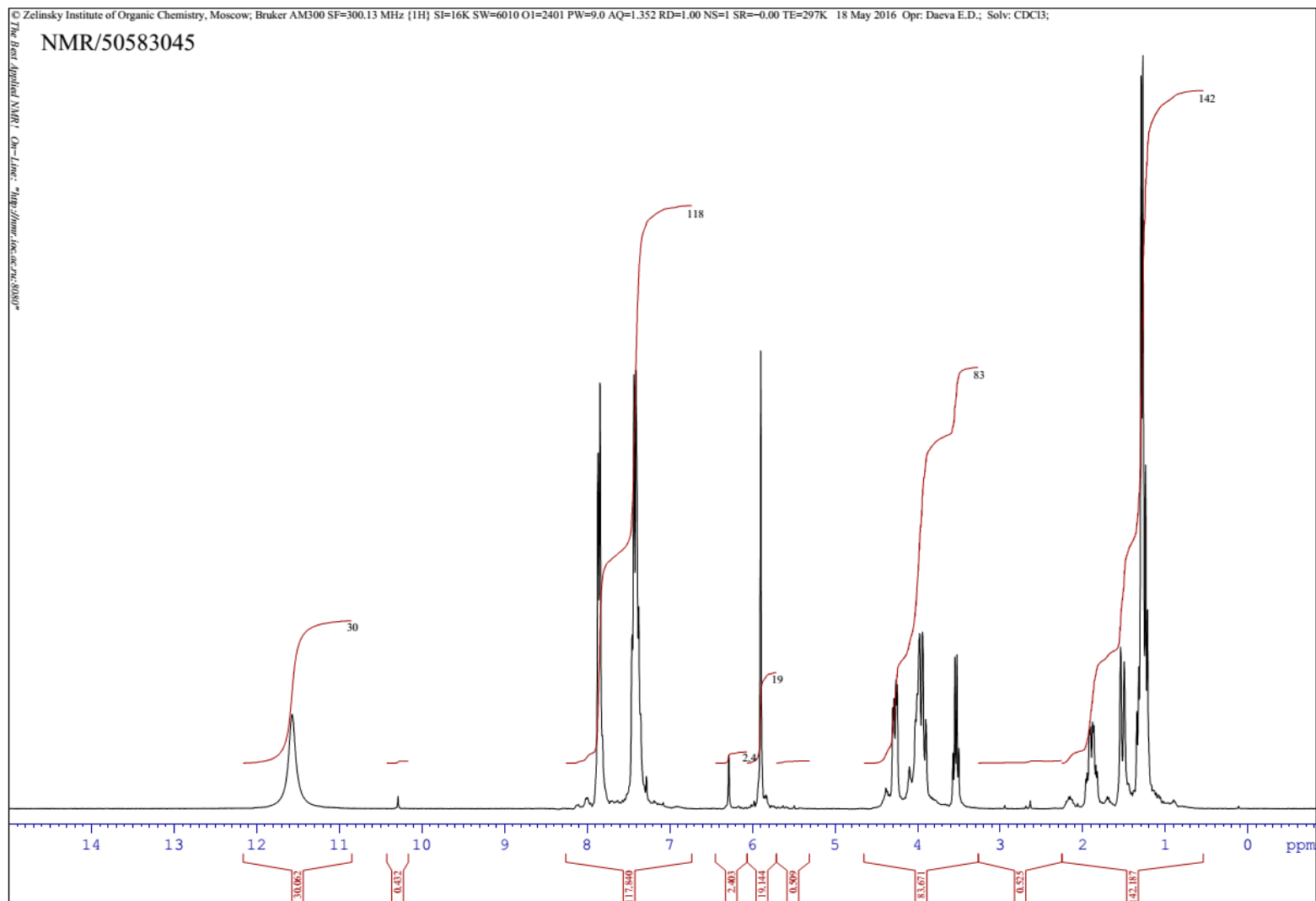


Рис. 55. Спектр ЯМР ^1H 4-(4-метил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазола **22г**

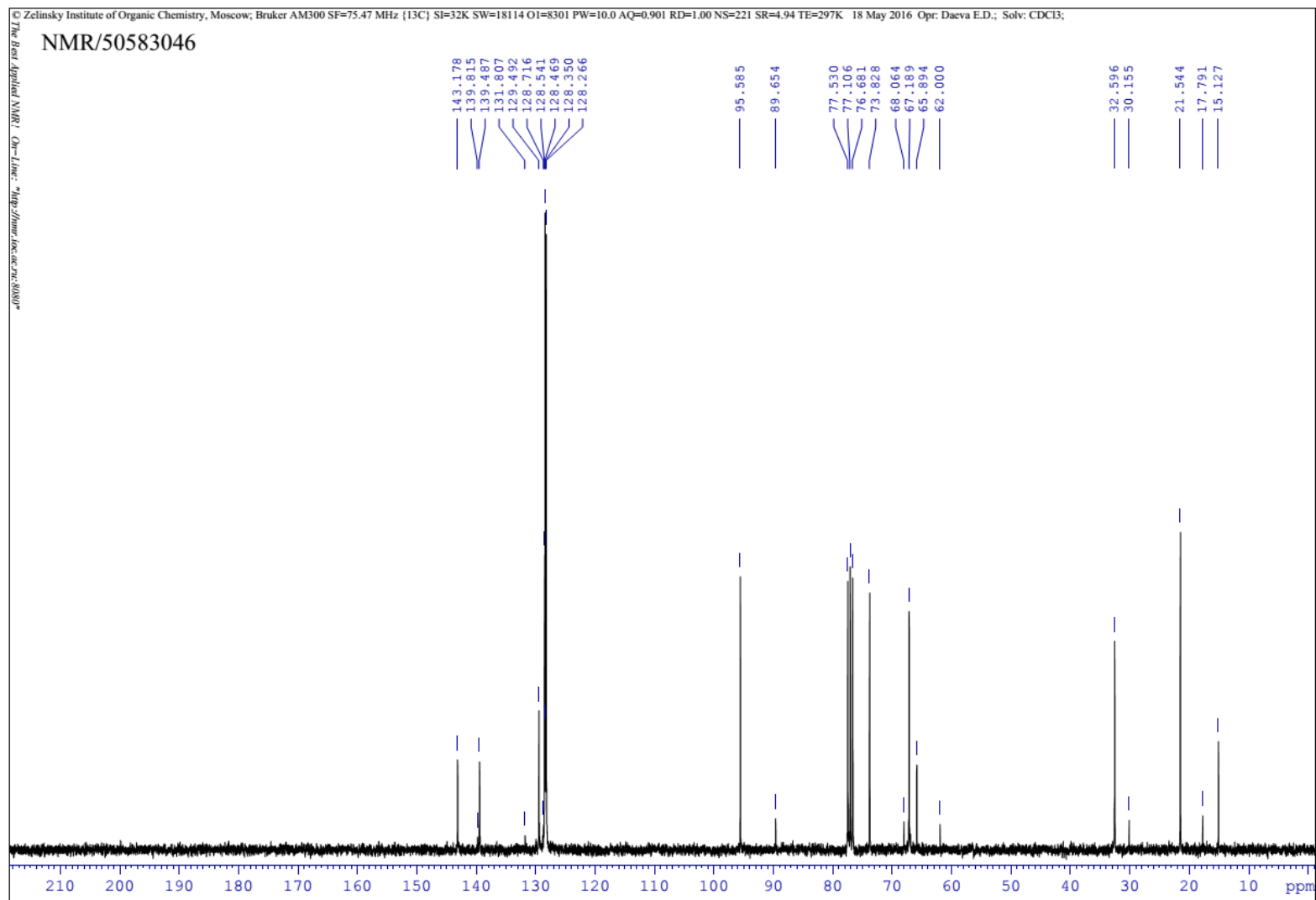
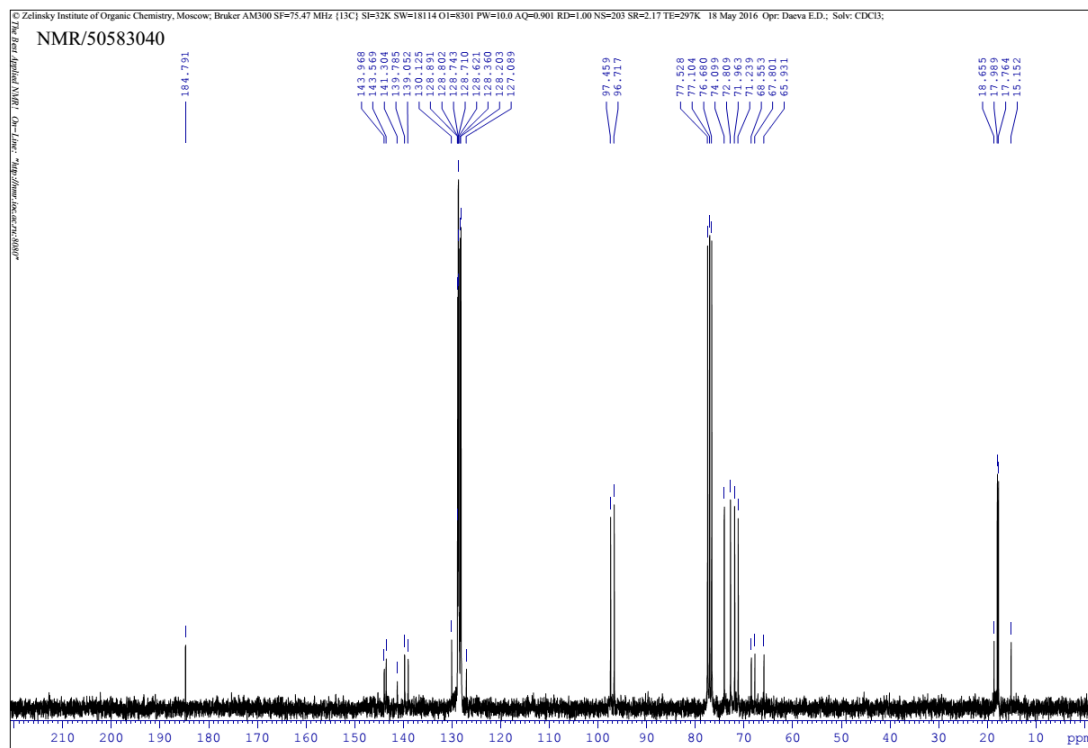


Рис. 56. Спектр ЯМР ¹³C 4-(4-метил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазола **22г**

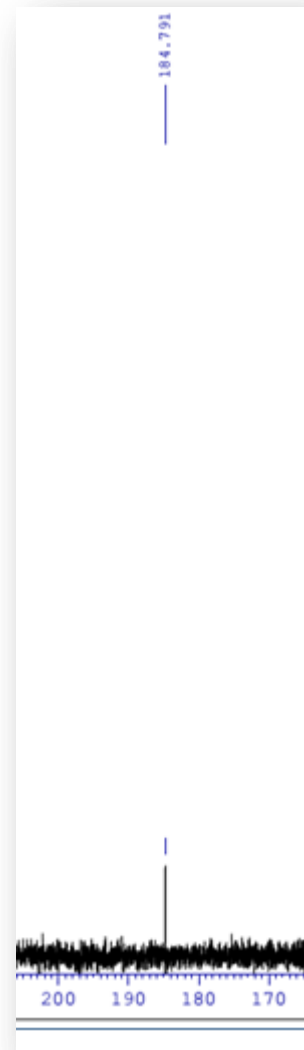


а)

Рис. 57. Спектр ЯМР ^{13}C гидролиз продуктов при длительном хранении:

а) в диапазоне от 0 до 220 млн.д.;

б) в диапазоне от 160 до 210 млн.д.



б)

Таким образом, нами была разработана методика синтеза на основе ацетиленовых альдегидов и их ацеталей 1,3-диоксоалканзамещенных 1,2,3-триазолов.

Выявлены условия эффективного протекания реакции, обеспечивающие получение целевых соединений с выходами 30–75%. Изучены масс-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектры 4-(1,3-диоксациклан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазолов.

Разработан эффективный способ синтеза 4,5-дизамещенных 1,2,3-триазолов на основе 1-фенил-3,3-ди-этоксипроп-1-инов, представляющих интерес в качестве потенциально биологически активных соединений.

2.4. Подбор эффективного катализатора реакции ацетализации ацетиленовых альдегидов

Согласно литературным данным, наиболее технологичными катализаторами ацетализации (переацетализации) альдегидов являются ионообменные смолы в кислотной форме. В ходе предварительных экспериментов нами было установлено, что сульфокатиониты проявляют высокую активность и селективность в реакции фенилпропаргилового альдегида с этиленгликолем. При использовании данных катализаторов реакция протекает очень быстро, при этом практически не образуется побочных продуктов (ГЖХ) и 2-фенилэтинил-1,3-диоксолан выделяется с выходом не ниже 85%. С целью выявления наиболее эффективного катализатора для данного процесса нами была изучена формальная кинетика взаимодействия фенилпропаргилового альдегида с этиленгликолем в присутствии коммерчески доступных макропористых ионообменных смол КУ-23, Amberlyst 15 и Tulsion T-62, а также в присутствии гелевого сульфокатионита КУ-2-8. Эксперименты проводили в термостатируемом реакторе с мешалкой, в условиях значительного (двадцатикратного и более) избытка этиленгликоля по отношению к фенилпропаргиловому альдегиду в системе растворителей бензол-1,4-диоксан. Перед использованием сульфокатионит высушивали до постоянной массы при 105 °С и оставляли до набухания в реакционной смеси не менее чем на 12 часов. Концентрации исходных веществ и продукта реакции – 2-фенилэтинил-1,3-диоксолана определяли методом газожидкостной хроматографии.

Установлено, что кинетика рассматриваемой реакции в данных экспериментальных условиях подчиняется кинетическому уравнению первого порядка, о чем свидетельствует линейность анаморфоз, полученных в координатах $\ln(C_0/C)$ –время. Наблюдаемые величины констант скорости первого порядка при различных температурах и энергии активации представлены в таблице. Видно, что в представленной серии наиболее активным катализатором является сульфокатионит Tulsion T-62, а гелевый

сульфокатионит КУ-2-8 наименее активен. Необходимо отметить, что энергия активации реакции на катионите Amberlist 15 существенно ниже порога внутридиффузионного лимитирования ($42 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$), т.е. лимитирующей стадией процесса в данном случае, по всей видимости, является внутренняя диффузия реагентов в зерне катализатора. По-видимому, это является причиной более низкой активности Amberlist 15 по сравнению с Tulsion T-62.

Таблица 6. Константы скорости ацетализации фенилпропаргилового альдегида этиленгликолем в присутствии различных сульфокатионитов

Катализатор	Константа скорости реакции $k \cdot 10^2, \text{ мин}^{-1}$			
	323 К	333 К	343 К	353 К
Amberlist 15	6.8 ± 0.5	8.1 ± 0.3	9.1 ± 0.1	16.8 ± 1
Tulsion T-62	6.6 ± 0.3	12.5 ± 0.2	18.8 ± 2.0	28.0 ± 1.8
КУ-2-8	1.1 ± 0.05	1.38 ± 0.05	2.51 ± 0.16	3.61 ± 0.33

Ниже представлены графики, для расчета порядка реакции с разными катионитами.

Amberlyst 15 , 70 °C

Для уравнения первого порядка.

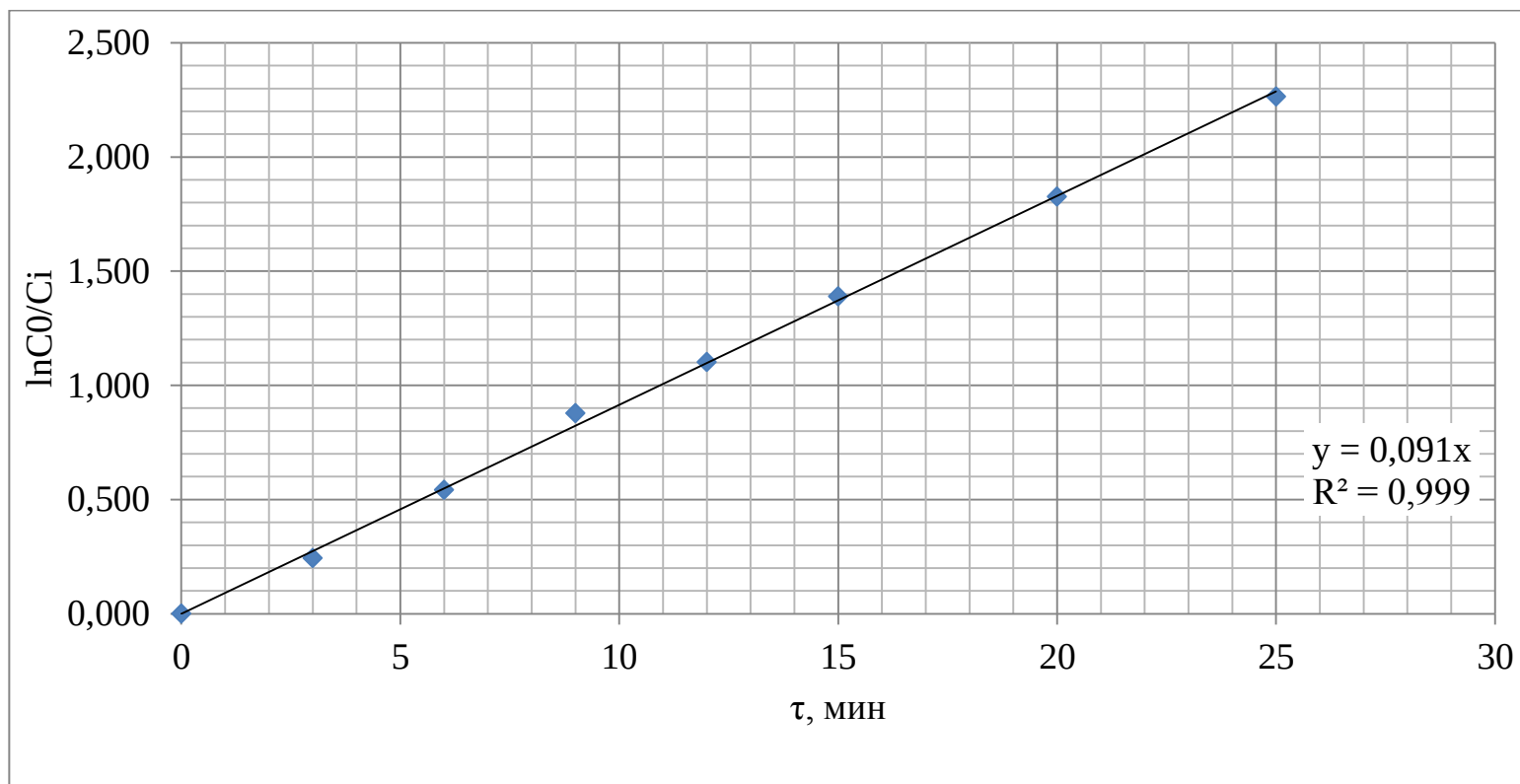


Рис. 58. График зависимости $\ln C_0/C_i$ от времени.

Amberlyst 15 , 70 °C

Для уравнения второго порядка.

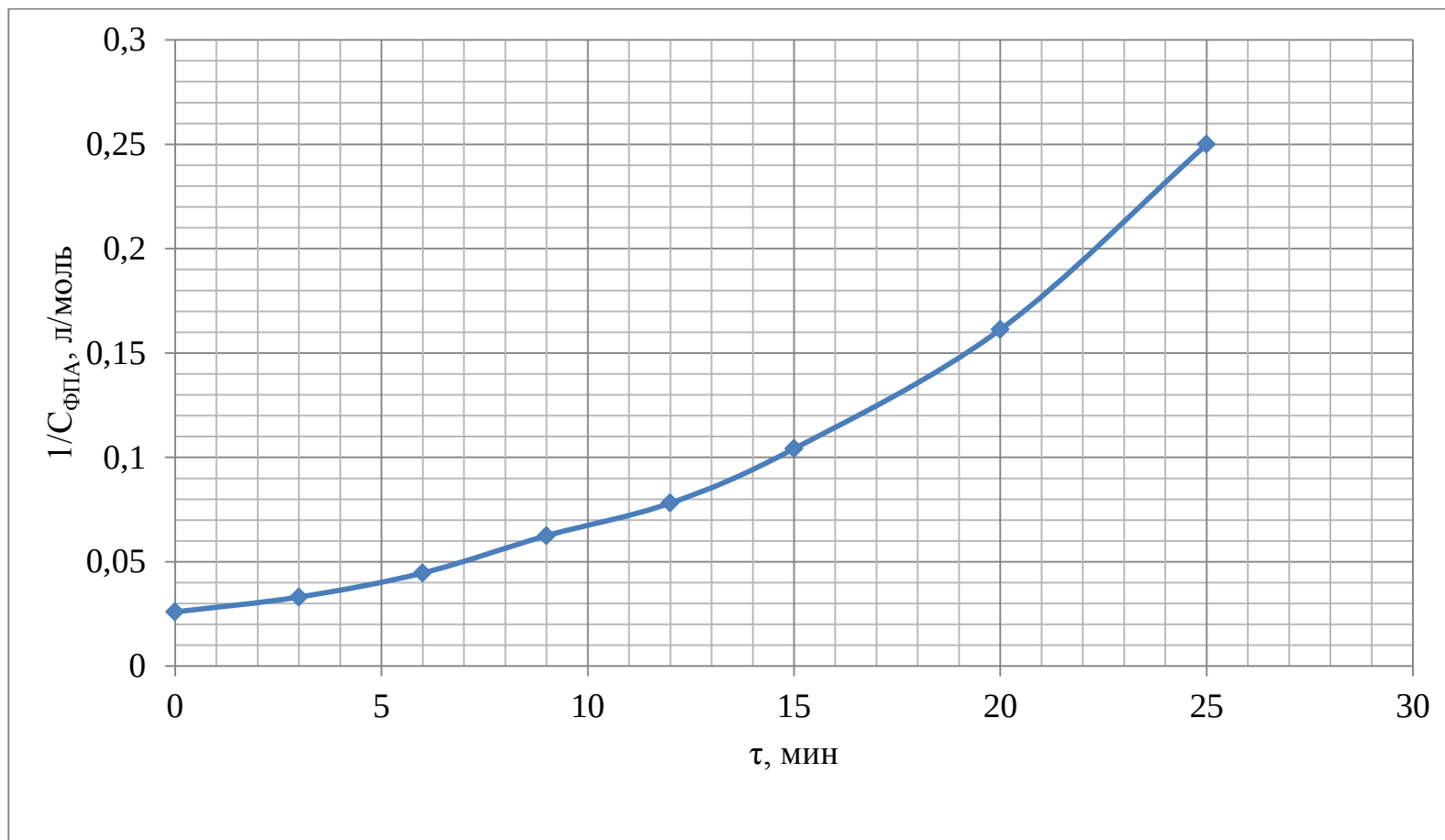


Рис. 59. График зависимости $1/C_i$ от времени.

Константа скорости реакции равна

$$k \pm \Delta k = 0.091 \pm 0.001$$

Tulsion T-62, 60 °C

Для уравнения первого порядка.

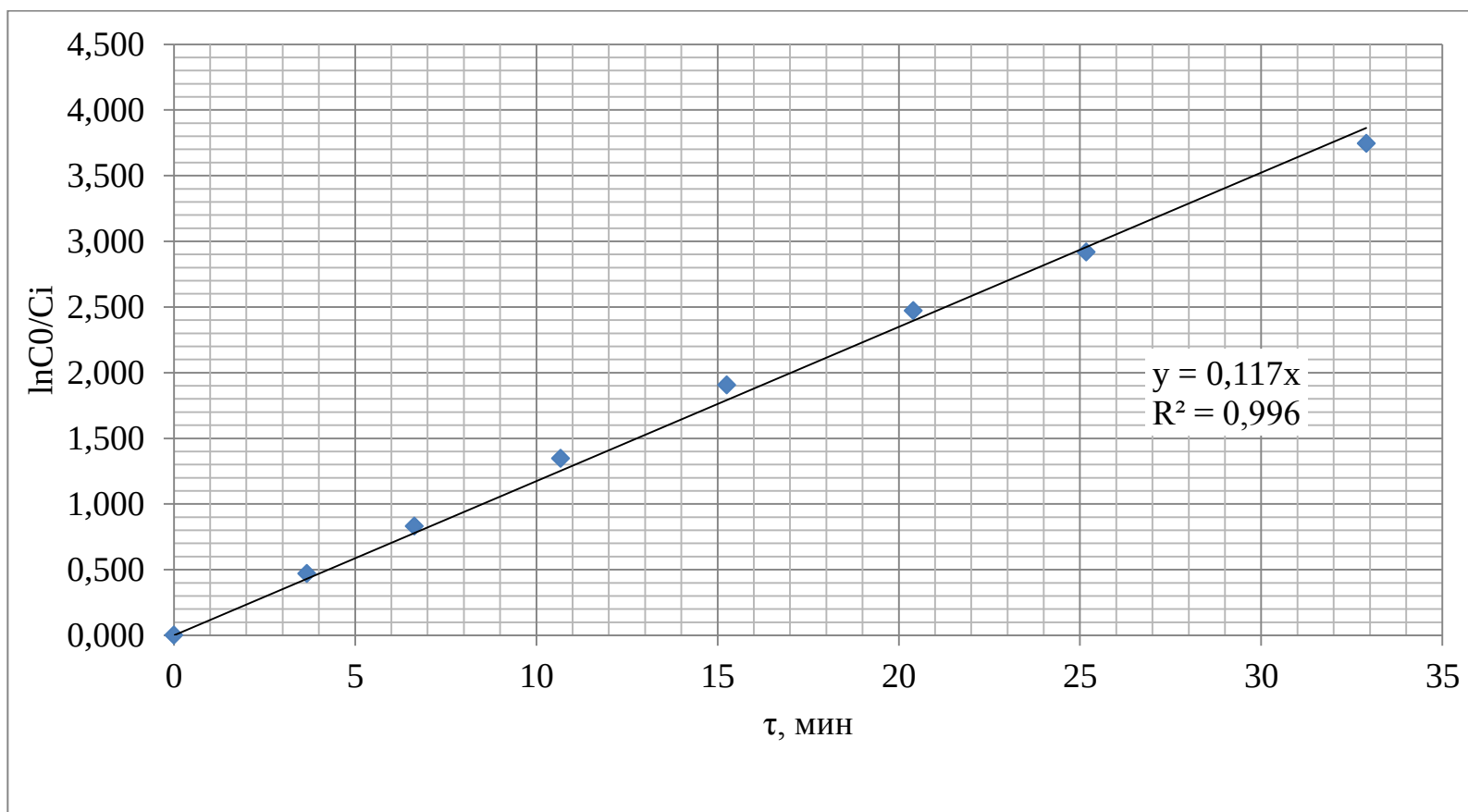


Рис. 60. График зависимости $\ln C_0/C_i$ от времени.

Tulsion T-62, 60 °C

Для уравнения второго порядка.

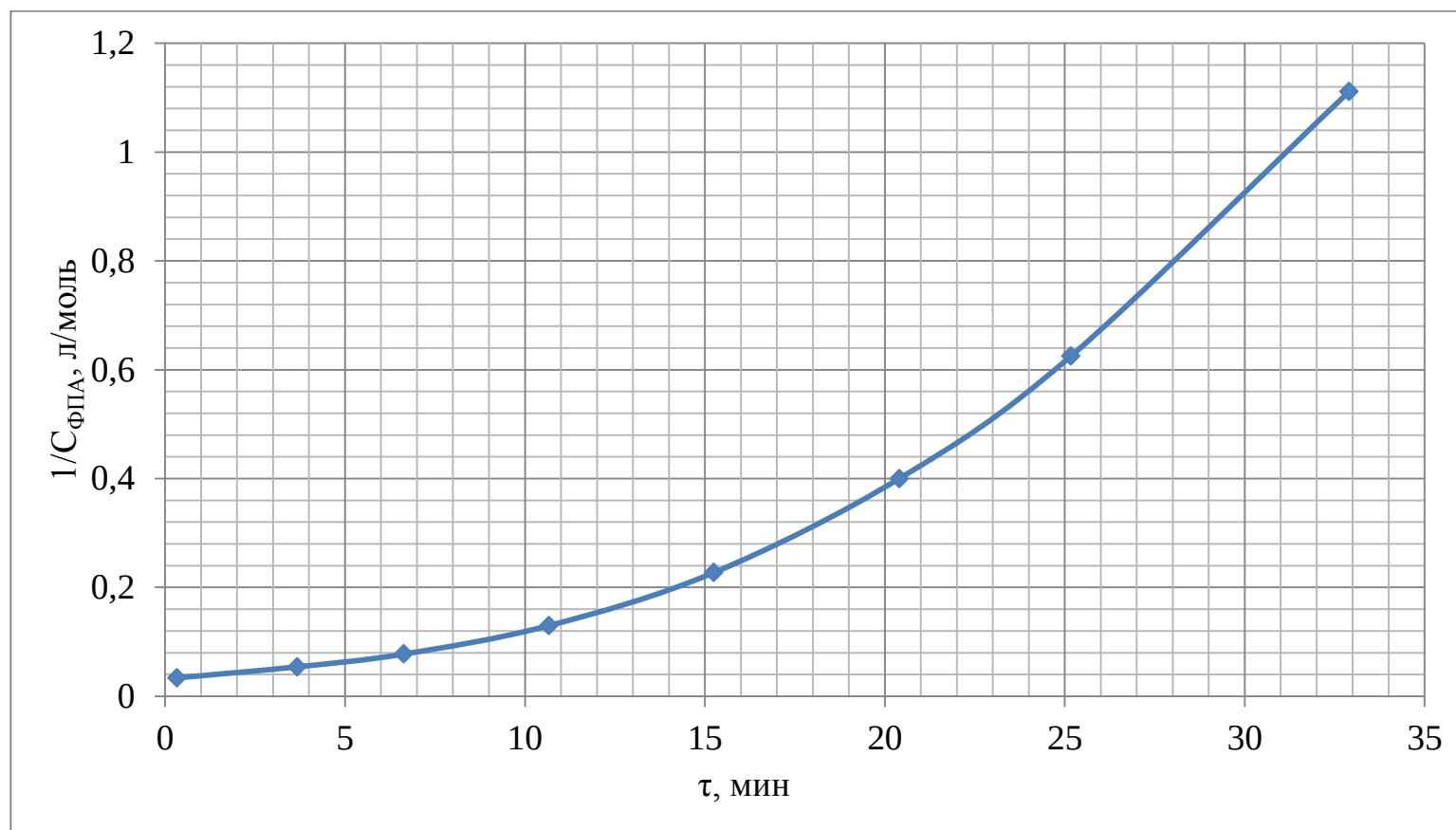


Рис. 61. График зависимости $1/C_i$ от времени.

Константа скорости реакции равна

$$k \pm \Delta k = 0.125 \pm 0.002$$

Ку 2-8, 50 °С

Для уравнения первого порядка.

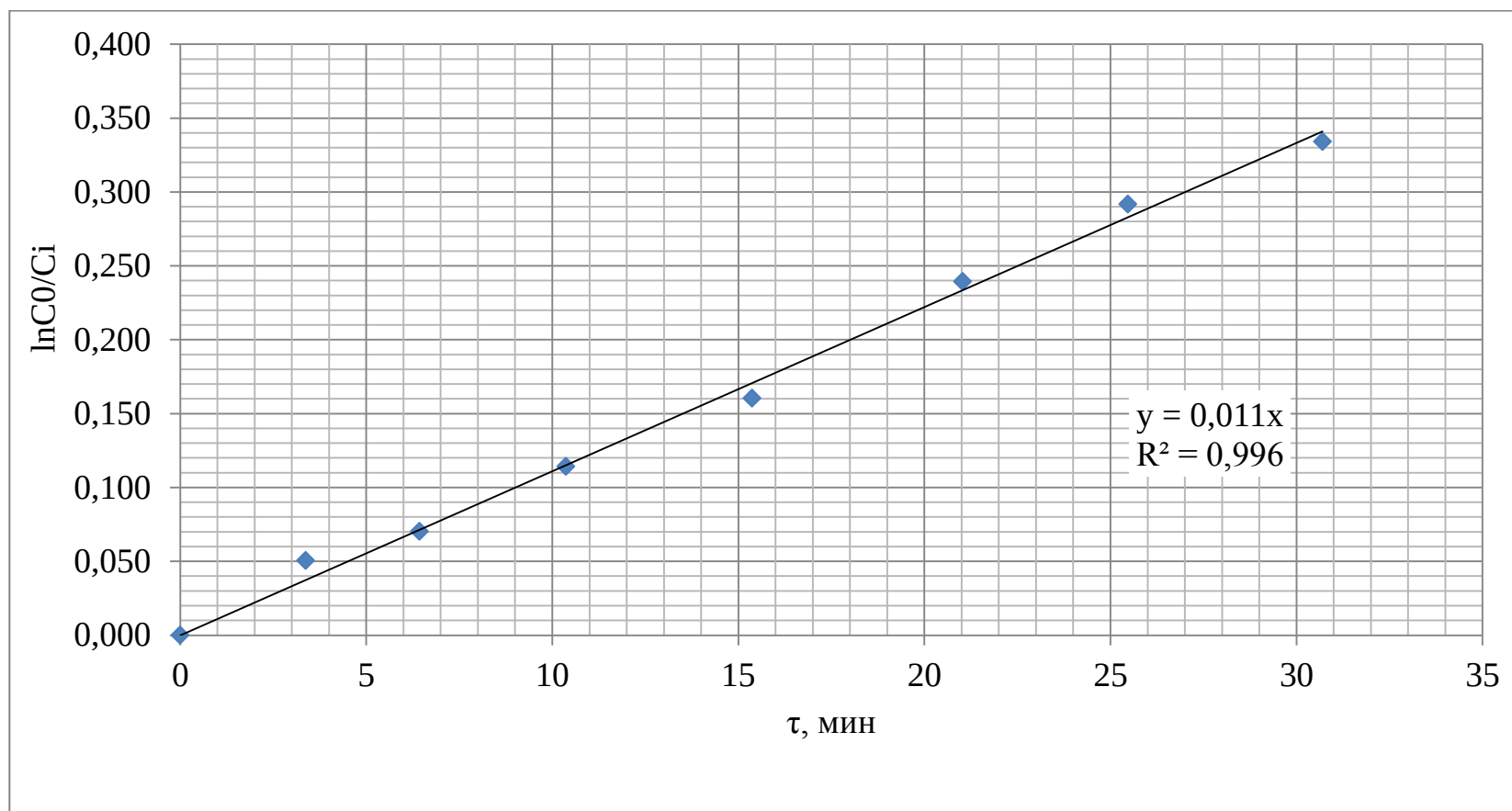


Рис. 62. График зависимости $\ln C_0/C_i$ от времени.

Ку 2-8, 50 °C

Для уравнения второго порядка.

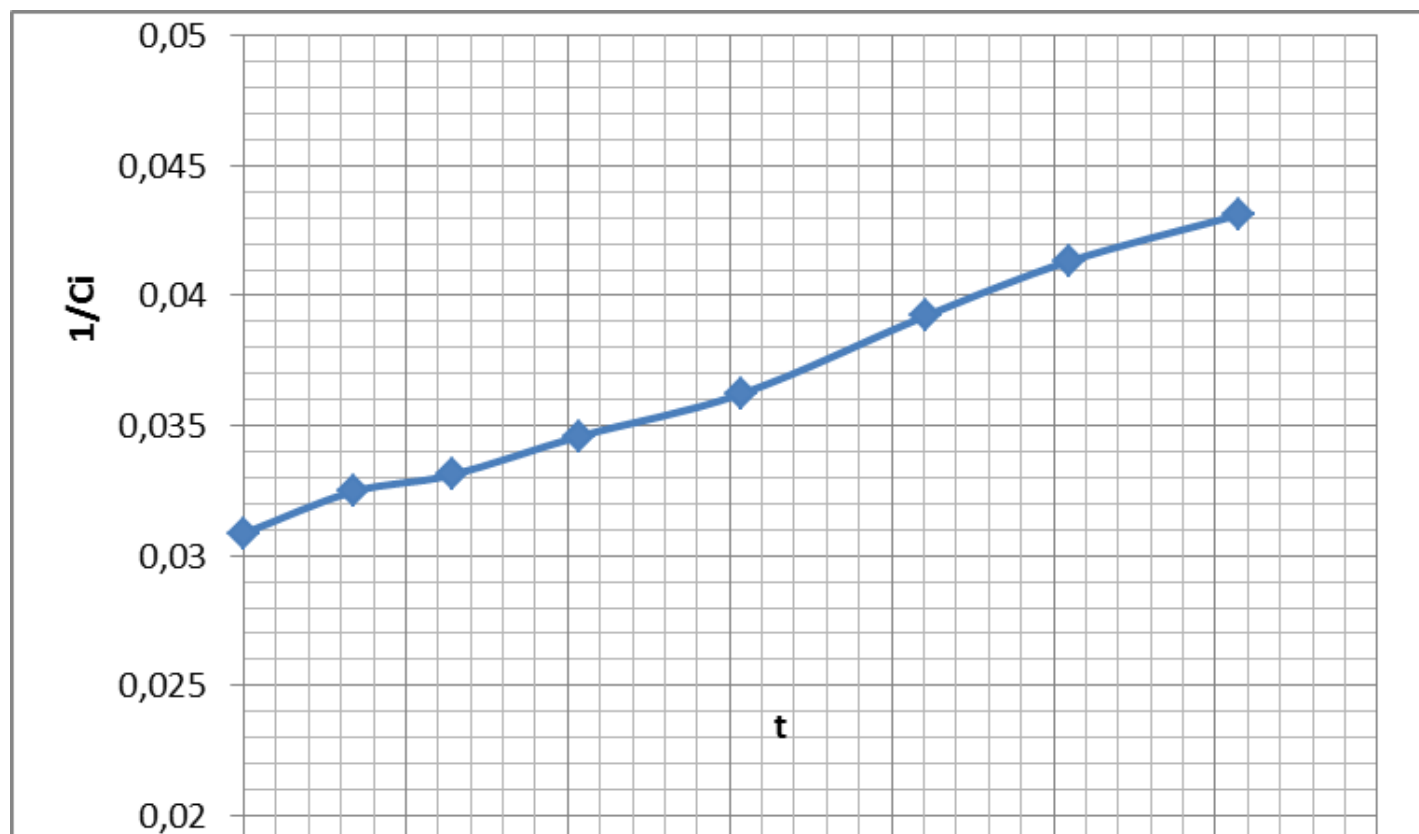


Рис. 63. График зависимости $1/C_i$ от времени.

Константа скорости реакции равна

$$k \pm \Delta k = 0,012 \pm 0,001$$

Ниже представлены графики температурной зависимости катионитов

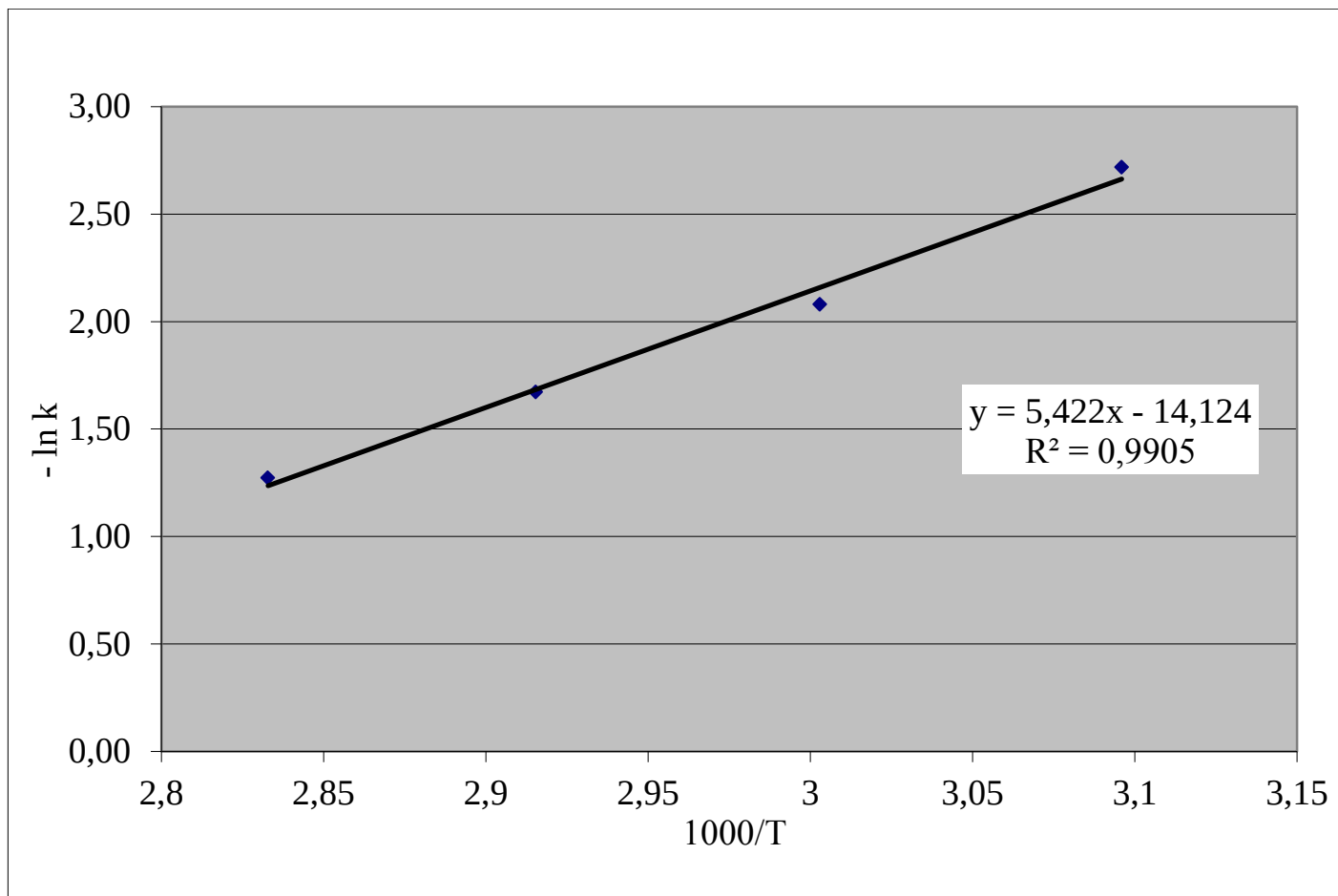


Рис. 64. График температурной зависимости Т-62.

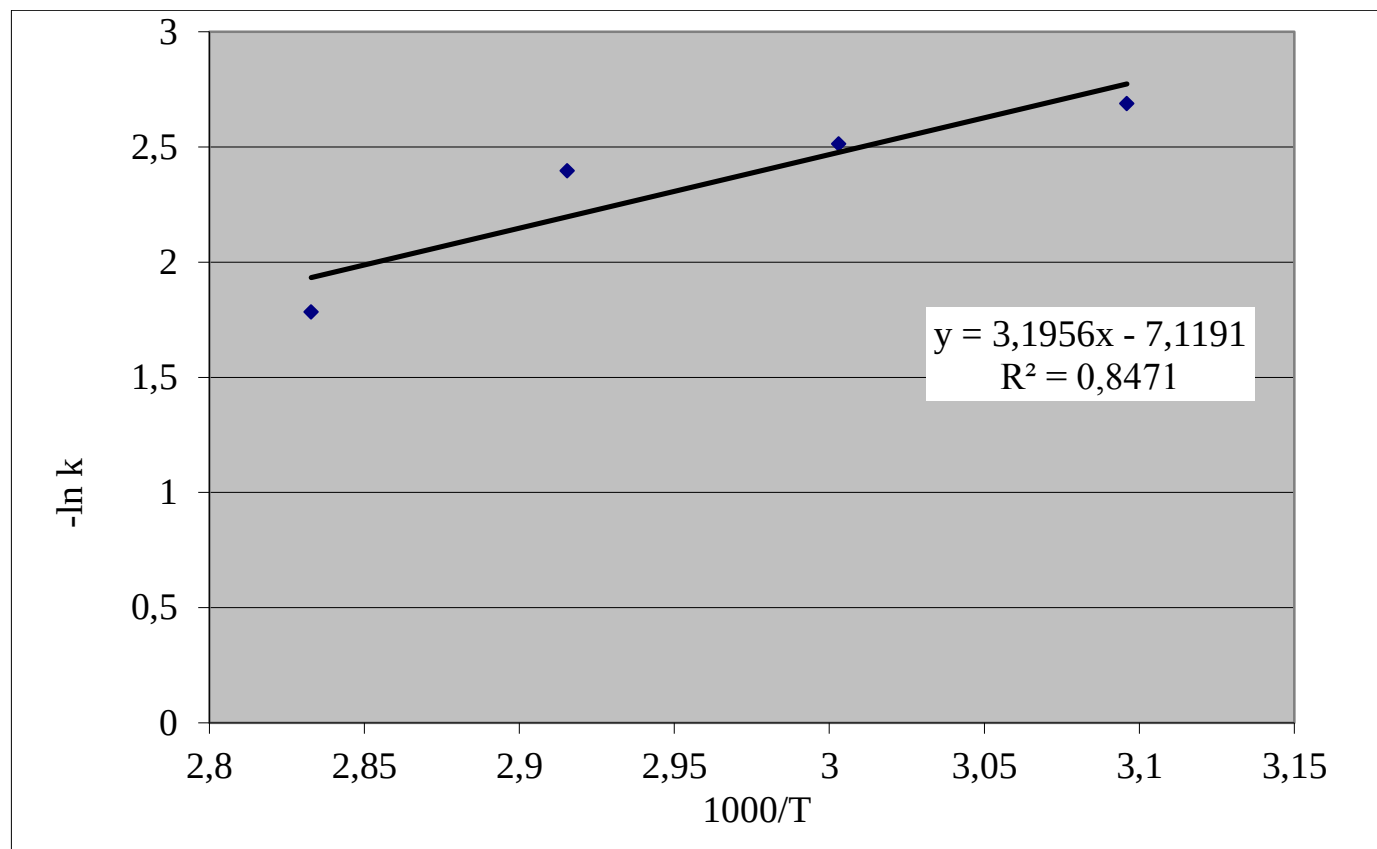


Рис. 65. График температурной зависимости Amberlyst-15.

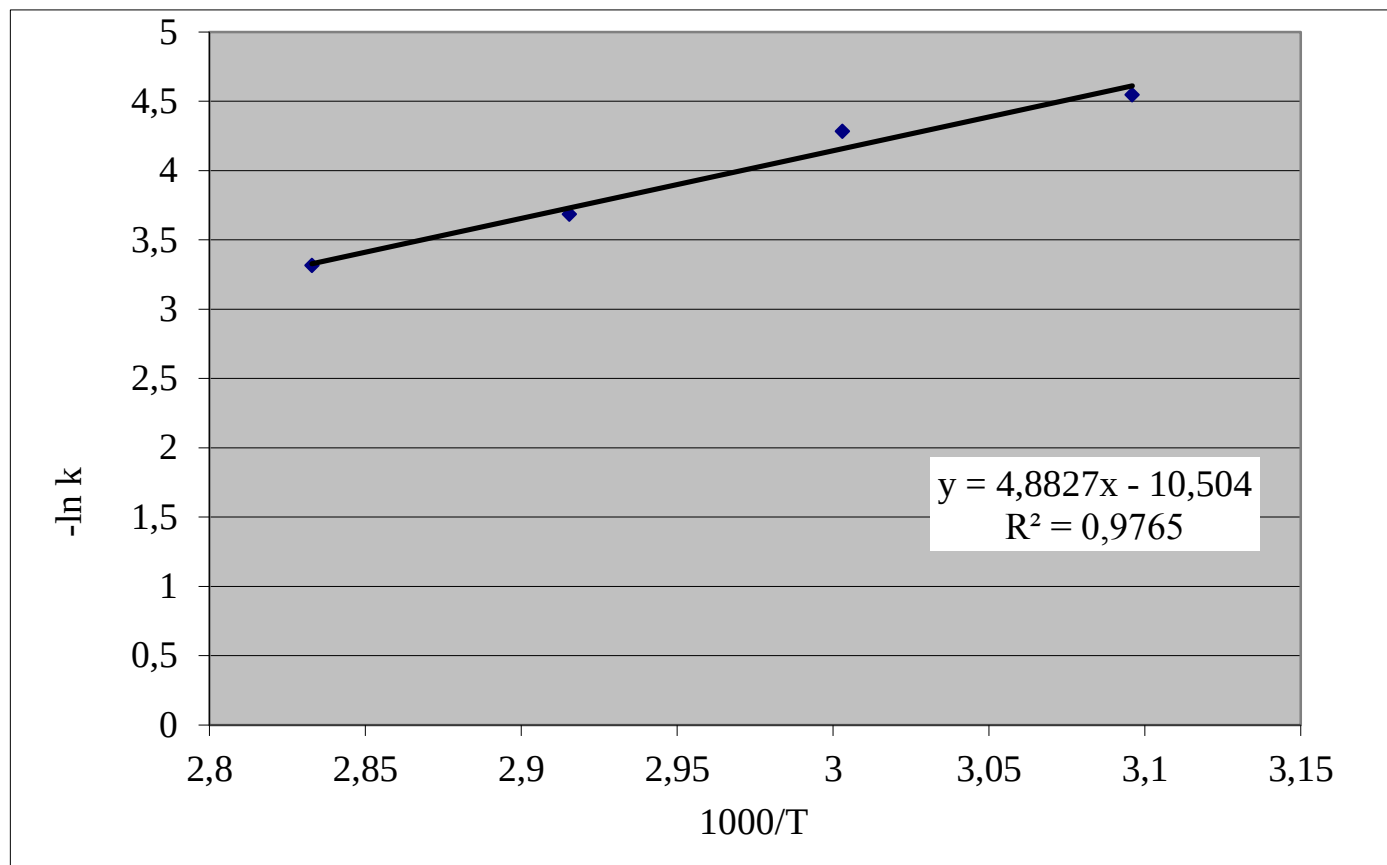


Рис. 66. График температурной зависимости K_{y-2} .

По уравнению Аррениуса,

$$k = Ae^{(-E_a/RT)}$$

Отсюда

$$E_a = \text{tg}\alpha \cdot R.$$

Таблица 7. Зависимость энергии активации и предэкспоненциального множителя от катионита

Катионит	E_a , кДж/моль	$A \cdot 10^4$
<i>Amberlyst 15</i>	26.6	7.119
<i>Tulsion T-62</i>	45.1	14,124
<i>Ky-2</i>	39.9	10.504

Таким образом, на основании полученных кинетических данных можно рекомендовать ионообменную смолу Tulsion T-62 в качестве эффективного катализатора при промышленной реализации процесса. Несомненным преимуществом данного катализатора является и высокая механическая устойчивость.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Оборудование, реагенты, материалы и методики исследования

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре BrukerAM-300 (рабочие частоты 300 и 75 МГц соответственно) в CDCl_3 при температуре 25 °С с использованием Me_3Si в качестве внутреннего стандарта.

Масс-спектры электронной ионизации получали на хромато-масс-спектрометре «Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra» с капиллярной колонкой Rtx-5MS (5% дифенил- и 95% диметилполисилоксана) длиной 30 м, при энергии излучения 70 эВ.

ИК спектры снимали на приборе ФСМ-1201 с Фурье-преобразованием в диапазоне 4000–400 см^{-1} . В качестве образца использовали каплю, раздавленную между пластинами KBr, кристаллические образцы изучали в таблетках KBr.

Рентгеноструктурный анализ монокристаллического образца 5,5-диметил-2-фенилэтинил-1,3-диоксана **19д** выполняли на дифрактометре Bruker Apex II CCD area detector.

Ход реакции и индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil (элюент EtOAc : петролейный эфир = 1 : 3), а также с помощью газовой хроматографии на приборе Кристаллюкс 4000М с капиллярной колонкой ZB-1 50 м × 0.25 мм (неподвижная фаза – 100% полидиметилсилоксан, толщина пленки 0.5 мкм) в условиях программирования температуры колонки от 100 до 250 °С; газ-носитель – гелий.

Температуры плавления измерены в открытых капиллярах и не исправлены. Использовали коммерчески доступные арилацетилены, гексин-1 (Sigma Aldrich), азид натрия и диолы. ДМСО перед использованием сушили над молекулярным ситом 3 Å.

3.2 Очистка растворителей

трет-Бутиловый спирт (т. кип. 82°C) использовали без дополнительной очистки.

Диметилсульфоксид (т. кип. 189°C) выдерживали не менее 12 ч над NaOH, а затем перегоняли под вакуумом (2-3 мм рт.ст., т. кип. 50°C) для очистки от воды и примесей диметилсульфида и сульфона. Хранили над молекулярным ситом 4А.

N,N-Диметилформамид (т. кип. 152°C) перемешивали с KOH и перегоняли над CaO, для избавления от примесей воды и муравьиной кислоты.

1,4-Диоксан (т. кип. 102°C) довольно трудно очистить, поскольку содержит много примесей, а многие описанные методы его очистки малоэффективны, либо совсем приводят к разложению жидкости. Один из традиционных методов очистки, который был нами использован, заключается в следующем. Смесь 150 мл воды, 20 мл HCl (конц.) и 1,5 л диоксана кипятили с холодильником Аллина в течение 6 ч в медленном токе инертного газа, чтобы удалить ацетальдегид, который может образовываться при гидролизе примеси ацетала диола. Затем раствор охлаждали и добавляли KOH (гранулы) до прекращения растворения и до образования гетерогенного раствора. Верхний слой (диоксана) осушали над KOH, а затем кипятили не менее 12 ч над натрием, пока натрий не перестал иметь блестящую поверхность. Потом отгоняли растворитель и хранили его в атмосфере азота.

Использование LiAlH_4 для осушки диоксана нами не рассматривалось, поскольку при температуре кипения растворителя LiAlH_4 разлагается.

Диэтиловый эфир (т. кип. 34,5°C) очищали перегонкой над пластинками натрия, соблюдая все необходимые меры предосторожности, связанные с легковоспламеняющимися свойствами эфира. Хранили в склянке, с плотно закрывающейся крышкой над натрием.

Бензол (т. кип. 110,6°C) очищали от примесей тиофена, воды и олефинов традиционным методом, смешивая его с серной кислотой (конц.), из расчета $C_6H_6:H_2SO_4=10:1$, а затем удаляя слой кислоты. Операцию повторяли до тех пор, пока кислотный слой не принимал слабо окрашенный цвет. Затем бензол перегоняли и хранили в склянке из темного стекла.

Толуол (т. кип. 110,6°C) очищали подобным способом, но при смешивании с серной кислотой поддерживали температуру ниже 30°C. Такие меры предпринимались в связи с тем, что толуол и ксилолы способны гораздо проще сульфироваться, чем бензол. Однако, зачастую, очистку проводили простой перегонкой, так как толуол образует азеотропные смеси с водой, а температура кипения этих углеводородов гораздо выше, чем у воды.

Серную кислоту (т. кип. 305°C) использовали без дополнительной очистки.

Уксусную кислоту (т. кип. 118°C) очищали от воды перегонкой с триацетилборатом.

3.3 Синтез исходных соединений

Ацетали ацетиленовых альдегидов получены по разработанной ранее методике [29].

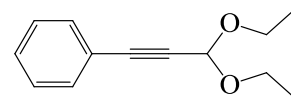
3.3.1 Диэтилацетали ацетиленовых альдегидов (общая методика)

К раствору 0.26 моль $EtMgBr$, полученному из 6.3 г (0.26 моль) Mg и 28.3 г (0.26 моль) $EtBr$ в 250 мл абс. Et_2O добавляли при охлаждении водой раствор 0.24 моль соответствующего ацетилена в 50 мл эфира. Реакционную смесь кипятили в течение 4–5 ч, затем добавляли 39.0 г (0.26 моль) триэтилортоформиата и кипятили еще 7–9 ч. После этого реакционную смесь охлаждали и добавляли по каплям 100 мл насыщенного раствора NH_4Cl , а затем 20 мл воды для растворения выпавшего осадка. Органический слой отделяли, а

водный слой экстрагировали трижды по 30 мл эфира. Органический слой и эфирные экстракты объединяли и сушили над Na_2SO_4 , после чего растворитель отгоняли на водяной бане, а остаток перегоняли в вакууме.

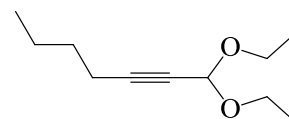
Диэтилацеталь 3-фенилпроп-2-иналя (13a)

Выход 90%, т.кип. 144–148 °С (12 мм рт. ст.); ср. лит. [60]: т.кип. 144–145 °С (14 мм рт. ст.).



Диэтилацеталь гепт-2-иналя (13b)

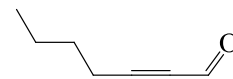
Выход 78%, т.кип. 99–100 °С (10 мм рт. ст.); ср. лит. [60]: т.кип. 88–92 °С (10 мм рт. ст.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ (%)): 183 [$\text{M} - 1$]⁺ (2), 155 (3), 140 (15), 139 (100), 111 (67), 91 (14), 85 (5), 81 (24), 77 (17), 68 (26), 55 (60), 53 (19).



3.3.2 Альдегиды

Гепт-2-иналь (14b).

Смесь 15 г 0,082 моль диэтилацетали гептиналя **13a**, 16.5 мл 5%-го водного раствора H_2SO_4 и 12 мл AcOH нагревали при перемешивании (70–80 °С) в течение 1 часа, отгоняя при этом дистиллят в слабом вакууме. Реакционную массу после охлаждения и дистиллят обрабатывали кристаллическим NaHCO_3 до pH 6-7, объединяли, извлекали продукт экстракцией 3 × 30 мл эфира. Экстракт сушили над Na_2SO_4 , эфир отгоняли, а остаток перегоняли в вакууме в атмосфере азота. Выход 84%, желтоватая жидкость с характерным запахом, темнеющая при хранении, т.кип. 71.5–73 °С (40 мм рт. ст.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ (%)): 110 [M]⁺ (2), 109 [$\text{M} - 1$]⁺ (2), 95 (65), 91 (10), 82 (15), 81 (70), 79 (49), 77 (17), 69.0 (25), 68 (100), 67 (86), 66 (34), 65 (20), 63 (15), 62 (11), 55 (16), 54 (17), 53 (82), 52 (38), 51 (66), 50 (56).

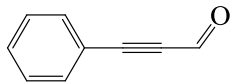


Арилпропинали (общая методика)

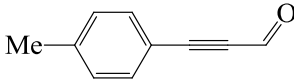
Смесь 0.1 моль соответствующей ацетиленовой ацетали **13** в 70 мл уксусной кислоты и 15 мл воды нагревали на кипящей водяной бане в течение 15–20 мин,

после чего реакционную массу охлаждали и выливали при перемешивании в 1200 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. При необходимости добавляли кристаллический NaHCO_3 до достижения нейтрального pH. Альдегид извлекали тремя-четырьмя порциями по 50 мл эфира. Эфирные экстракты сушили над безводным MgSO_4 , эфир отгоняли на водяной бане, а остаток перегоняли в вакууме, в атмосфере аргона.

3-Фенилпроп-2-ин-1-аль 17.

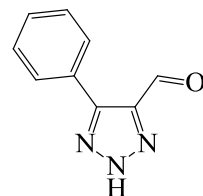
Светло-желтая жидкость с характерным запахом,  темнеющая на воздухе, выход 94%, т.кип. 95–96°C (5 мм рт. ст.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 130 (51) $[M]^+$, 102 (100), 87 (6), 74 (49), 63 (21), 50 (42).

3-(4-Метилфенил)проп-2-ин-1-аль.

Светло-желтая жидкость с характерным запахом,  темнеющая на воздухе, выход 92%, т.кип. 113–114°C (3 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2186 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1657 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.35 с (3H, Me), 7.12–7.20 м (2H, Ar), 7.42–7.50 м (2H, Ar), 9.37 уш.с. (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.52 (Me), 88.28 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 95.65 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 116.05, 129.35, 133.10, 141.99, 176.55 ($\text{C}=\text{O}$).

5-Фенил-1,2,3-триазол-4-карбальдегид (20).

К энергично перемешиваемому раствору 3.57 г (55 ммоль) азида натрия в 110 мл ДМСО в течение 10 мин добавляли раствор 0.65 г (50 ммоль) фенилпропиналя **17** в 35 мл ДМСО, поддерживая при этом температуру реакционной смеси 20–25 °C с помощью бани с ледяной водой. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и вылили при интенсивном перемешивании в двухфазную смесь 300 мл 15%-го раствора KH_2PO_4 и 350 мл метил-*трет*-бутилового эфира. Слои разделили, водный слой экстрагировали 100 мл метил-



трет-бутилового эфира. Объединенную органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали, после чего эфир отгоняли на водяной бане. Полученный альдегид по своим константам соответствовал литературным данным [30], содержал не менее 98% основного вещества и использовался в последующих синтезах без дополнительной очистки.

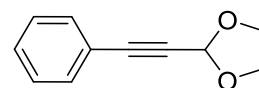
3.4 Синтез ацетиленовых 1,3-диоксоцикланов

Способ 1. Раствор карбонильного соединения **17** (0.088 моля), диола **18** (0.106 моля) и 10 мг TsOH в 15 мл бензола кипятили с ловушкой Дина-Старка, отгоняя воду в виде азеотропа с бензолом. По окончании выделения расчетного количества воды реакционную смесь охлаждали, промывали раствором NaHCO_3 и сушили над Na_2SO_4 . Затем бензол отгоняли, а остаток перегоняли в вакууме.

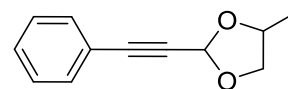
Способ 2. Раствор ацеталя **16** (0.05 моля), диола **18** (0.055 моля) и 100 мг TsOH в 50 мл бензола кипятили, отгоняя фракцию, содержащую бензол и этиловый спирт. По мере отгонки дистиллята в кипящий раствор добавляли свежий растворитель. Отгонку вели до отсутствия этанола в пробе дистиллята (контроль ГЖХ). Продолжительность реакции составляла 1.5–2 ч. По окончании выделения воды реакционную смесь охлаждали, промывали раствором NaHCO_3 и сушили над Na_2SO_4 . Затем бензол отгоняли, а остаток перегоняли в вакууме.

2-(Гекс-1-ин-1-ил)-1,3-диоксолан. Выход 88% (способ 2), т.кип. 121–123 °C (24 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 3.73–3.95 (м, H(4), H(5)); 1.24–1.45 (м, H, Bu); 2.09–2.30 (м, H, Bu); 5.46 (с, H(2)). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 92.8 (C(2)); 64.0 (C(4), C(5)); 13.4, 17.9, 21.6, 30.0 (C, Bu); 75.8, 86.1 (C $\equiv$ C).

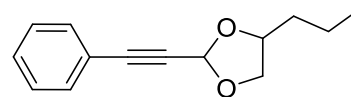
2-Фенилэтинил-1,3-диоксолан (19а). Выход 84% (способ 1), 82% (способ 2), т.кип. 155–158 °С (15 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 3.84–4.07 (м, H(4), H(5)); 7.21–7.28 (м, H, Ph); 7.42 (д.д, H, $J = 8.1, 1.8$ Гц); 5.85 (с, H(2)). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 93.0 (C(2)); 64.2 (C(4), C(5)); 121.3, 128.0, 128.6, 131.5 (C, Ph); 84.5, 84.7 (C $\equiv$ C).



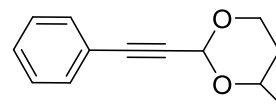
4-Метил-2-фенилэтинил-1,3-диоксолан, смесь *цис*- и *транс*-изомеров (19б). Выход 80% (способ 2), т.кип. 162–164 °С (17 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 3.35–3.40, 3.51–3.82, 3.98–4.07, 4.08–4.20, 4.31–4.47 (все м, H(4), H(5)); 7.21–7.28 (м, H, Bu, *цис*); 7.33–7.37 (м, H, Ph, *транс*); 1.33 (д, Me, *цис*-, $J = 6.1$ Гц); 1.24 (д, Me, *транс*-, $J = 6.1$ Гц); 5.77 (с, H(2), *цис*-); 5.92 (с, H(2), *транс*-). Соотношение *цис*- и *транс*-форм 1 : 1.3. Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 93.1 (C(2), *цис*-); 92.9 (C(2), *транс*-); 70.5 (C(4), *цис*-); 70.3 (C(4), *транс*-); 73.0 (C(5), *цис*-); 71.8 (C(5), *транс*-); 121.4, 121.5, 128.0, 128.5, 128.6, 131.5 (C, Ph); 18.1 (C, Me, *цис*-); 17.6 (C, Me, *транс*-); 84.6, 84.9, 85.1 (C $\equiv$ C).



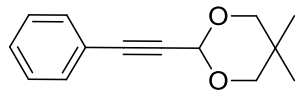
4-Пропил-2-фенилэтинил-1,3-диоксолан, смесь *цис*- и *транс*-изомеров (19в). Выход 88% (способ 2), т.кип. 177–188 °С (10 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 3.59–3.70, 3.61–3.68, 3.97–4.08, 4.13–4.18, 4.23–4.35 (все м, H(4), H(5)); 7.37–7.50 (м, H, Ph, *цис*-); 7.19–7.35 (м, H, Ph, *транс*-); 0.91–0.96 (м, Me, *цис*- + *транс*-); 1.22–1.85 (м, CH₂, *цис*- + *транс*-); 5.79 (с, H(2), *цис*-); 5.93 (с, H(2), *транс*-). Соотношение *цис*- и *транс*-форм 1 : 1.3. Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 93.1 (C(2), *цис*-); 93.0 (C(2), *транс*-); 69.4 (C(4), *цис*-); 69.2 (C(4), *транс*-); 76.9 (C(5), *цис*-); 75.6 (C(5), *транс*-); 121.4, 121.6, 128.0, 128.6, 131.6 (C, Ph); 13.7, 18.7, 18.8, 34.8, 35.1 (C, Pr); 84.6, 84.6, 84.9, 85.1 (C $\equiv$ C).



4-Метил-2-фенилэтинил-1,3-диоксан, смесь *цис*- и *транс*-изомеров (19г). Выход 87% (способ 2), т.кип. 132–134 °С (13 мм рт. ст.).



Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 3.34–3.38, 3.47–3.54, 3.89–3.93, 4.01–4.06, 4.12–4.16 (все м, H(4), H(5)); 0.80–0.89; 1.15–1.75, 2.12–2.16 ; 5.44 (с, H(2), *цис*-); 5.58 (с, H(2), *транс*-). Соотношение *цис*- и *транс*-форм 1 : 1.2. Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 92.9 (C(2), *цис*-); 92.7 (C(2), *транс*-); 69.3 (C(4), *цис*-); 69.2 (C(4), *транс*-); 76.8 (C(5), *цис*-); 75.4 (C(5), *транс*-); 13.3, 13.8, 18.1, 18.8, 18.9, 21.7, 30.1, 30.2, 34.9, 35.1 (C Pr); 76.3, 76.4, 86.0, 86.4 ($\text{C}\equiv\text{C}$).

3,3-Диметил-2-фенилэтинил-1,3-диоксан (19д). Выход  32% (способ 1), т.кип. 145–147 °С (15 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 3.95–4.15 (м, H(4), H(5)); 7.23–7.30, 7.39–7.46 (все м, H, Ph); 1.81 (с, Me). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 101.0 (C(2)); 64.5 (C(4), C(5)); 128.1, 128.4, 131.4, 131.6 (C, Ph); 26.3 (Me); 82.6, 87.3 ($\text{C}\equiv\text{C}$).

3.5 Синтез 4-(1,3-диоксоциклан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазолов 22а–д

Способ 1. К раствору 3.1 г (0.018 моль) альдегида **20** и 1.5 г (0.024 моль) этиленгликоля **21а** в 20 мл бензола добавили 100 мг толуолсульфоновой кислоты и кипятили смесь с насадкой Дина–Старка до прекращения выделения воды. Реакционную смесь охлаждали, промывали раствором NaHCO_3 и сушили над Na_2SO_4 , растворитель отгоняли в вакууме. Продукт **22а** выделяли хроматографией на силикагеле (EtOAc : петролейный эфир = 1 : 1). Выход, желтоватые кристаллы 0.88 г (23%).

Способ 2. К раствору 0.34 г (5.25 ммоль) NaN_3 в 10 мл сухого ДМСО добавляли 5 ммоль соответствующего соединения из **23а–д**. Раствор нагревали при 150–155 °С в течение 8–10 часов до полного превращения соединений **23а–д** (контроль методом ТСХ), после чего растворитель отгоняли в вакууме. Твердый остаток промывали на фильтре 10 мл сухого бензола и сушили на воздухе в течение 10–15 мин. К полученной соли добавляли 10 мл воды, а затем HCl (1 : 1) до pH 4–5. Продукт извлекали диэтиловым эфиром (3 × 15 мл),

экстракт сушили над Na_2SO_4 , затем удаляли растворитель в вакууме, а остаток выдерживали при 20–25 мм рт. ст. в течение 1–1.5 часов.

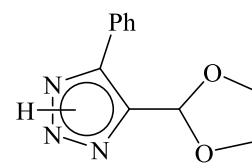
4-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазол (22a).

Выход 24% (методика А), 70% (методика Б). Бесцветный порошок, т. пл. 56–57°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:

3.80–4.20 м (4H, $\text{H}^{4,5}$), 6.16 с (1H, H^2), 7.13–7.64 м (3H, H^{Ar}), 7.13–7.95 м (2H, H^{Ar}), 10.17 уш.с. (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 216 (100) $[M-1]^+$, 189 (43), 172 (46), 130 (13), 117 (22), 102 (20), 89 (30), 73 (78), 63 (15), 51 (17).

Найдено (%): С 60.57; Н 5.19. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$.

Вычислено (%): С 60.82; Н 5.10.



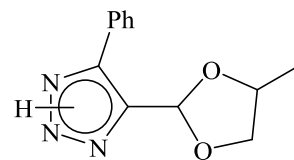
4-(4-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-

триазол (22б). Выход 20% (методика А), 30% (методика Б). Бесцветное вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:

1.14–1.36 м (Me), 3.47–3.70 м ($\text{H}^{4,5}$), 4.09–4.14 м ($\text{H}^{4,5}$), 4.30–4.50 м ($\text{H}^{4,5}$), 6.14 с (H^2), 6.29 с (H^2), 7.32–7.46 м (H^{Ar}), 7.75–7.78 м (H^{Ar}), 7.93–7.97 м (H^{Ar}), 10.88 уш.с (NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 230 (60) $[M-1]^+$, 189 (52), 172 (100), 158 (12), 144 (10), 130 (15), 117 (19), 103 (17), 87 (43), 77 (19), 59 (35), 51 (10).

Найдено (%): С 62.46; Н 5.77. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$.

Вычислено (%): С 62.33; Н 5.67.



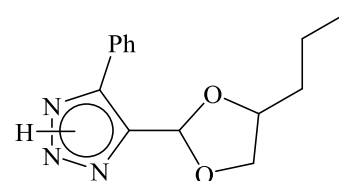
4-(4-пропил-1,3-диоксолан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-

триазол (22в). Выход 23% (методика А), 54% (методика Б). Бесцветное вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H

(CDCl_3), δ , м. д.: 0.84–0.98 м (Pr), 1.21–1.76 м (Pr), 3.49–3.70 м ($\text{H}^{4,5}$), 4.06–4.35 м ($\text{H}^{4,5}$), 6.16 с (H^2), 6.28 с (H^2), 7.28–7.48 м (H^{Ar}), 7.71–7.84 м (H^{Ar}), 7.96–7.99 м (H^{Ar}), 11.58 уш.с (NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 259 (65) $[M]^+$, 189 (62), 172 (100), 158 (21), 145 (5), 115 (20), 103 (15), 89 (13), 77 (12), 69 (61).

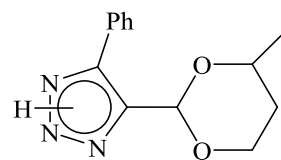
Найдено (%): С 64.71; Н 6.43. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$.

Вычислено (%): С 64.85; Н 6.61.



4-(4-метил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазол

(22г). Выход 24% (методика А), 61% (методика Б).



Бесцветное вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.22–

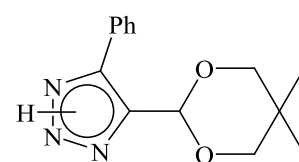
1.35 м (Me), 1.50–1.54 м (Me), 1.83–1.97 м ($\text{H}^{4,5,6}$), 3.50–3.57 м ($\text{H}^{4,5,6}$), 3.90–4.07 м ($\text{H}^{4,5,6}$), 4.25–4.30 м ($\text{H}^{4,5,6}$), 5.90 с (H^2), 6.29 с (H^2), 7.35–7.46 м (H^{Ar}), 7.81–7.90 м (H^{Ar}), 11.57 уш.с (NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 245 (65) [M] $^+$, 189 (100), 172 (77), 144 (15), 117 (25), 101 (22), 89 (28), 77 (18), 56 (11), 55 (67).

Найдено (%): С 63.28; Н 6.09. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$.

Вычислено (%): С 63.66; Н 6.16.

4-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-

триазол (22д). Выход 25% (методика А), 73% (методика



Б). Бесцветные пластинчатые кристаллы, т. пл. 125–127

°С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.80 с (3H, CH_3^{eq}), 1.30 с (3H, CH_3^{ax}), 3.69 д (2H, $\text{H}^{4(6)\text{eq}}$, $^2J_{\text{HH}}$ 11.4 Гц), 3.86 д (2H, $\text{H}^{4(6)\text{ax}}$, $^2J_{\text{HH}}$ 11.4 Гц), 5.80 с (1H 2), 7.37–7.50 м (3H, H^{Ar}), 7.84 д.д (2H, H^{Ar} , J 8.6, 2.0 Гц), 11.74 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 259 (68), 189 (8), 173 (100), 145 (16), 117 (23), 89 (22), 77 (11), 69 (45), 45 (12), 41 (25).

Найдено (%): С 64.72; Н 6.70. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$.

Вычислено (%): С 64.85; Н 6.61.

3.6 Методика изучения кинетики реакции фенилпропаргилового альдегида с этиленгликолем на сульфокатионитах

3.6.1 Исходные вещества и материалы

В работе использовались ионообменные смолы на основе сульфированных сополимеров стирола с дивинилбензолом в кислой форме: КУ-2×8, КУ-23 по ГОСТ 20298-74, Amberlyst 15 WET производства фирмы Rohm and Haas и Tulsion T-62 WET производства фирмы «ТЕРМАКС ЛИМИТЕД». Смола КУ-2×8 является гелевой, остальные – макропористые.

Перед использованием ионообменные смолы промывали деионизированной водой (не менее 1 л на 10 г ионита) и высушивали сначала на воздухе, а затем в сушильном шкафу при 105 °С в течение 10 ч. Подготовленные таким образом катализаторы хранили в плотно закрытой таре в эксикаторе над безводным хлоридом кальция.

3.6.2 Методика определения статической обменной емкости ионитов

Статическую обменную емкость ионитов (СОЕ, мэкв[Н⁺]/г) определяли обратным алкалиметрическим титрованием по следующей методике:

В коническую колбу с притертой крышкой поместили навеску катионита (1.0000 г), добавили 100 мл 0.1 н. раствора NaOH и выдерживали при комнатной температуре, временами аккуратно перемешивая так, чтобы слой катионита не остался на стенках колбы, не менее 12 ч. Потом отобрали пипеткой 25 мл раствора из колбы и оттитровывали 0.1 н. раствором HCl с использованием индикатора метилового оранжевого. Статическую объемную емкость (СОЕ, мэкв/г) рассчитали по формуле:

$$\text{СОЕ} = \frac{n(VNk - V_1N_1k_1)}{g}$$

где n – отношение общего объема анализируемого раствора к объему, взятому на анализ;

V – объем раствора, взятого на анализ, мл;

V_1 – объем раствора 0.1 н. HCl, пошедший на титрование, мл;

N и N_1 – нормальность растворов щелочи и кислоты соответственно;

k и k_1 – поправочные коэффициенты к нормальностям растворов щелочи и кислоты соответственно;

g – масса сульфокатионита, взятая на анализ, г.

В таблице 8 приведены рассчитанные СОЕ.

Таблица 8. Свойства катализаторов

Катализатор	COE, Мэкв*г ⁻¹
Amberlist-15	4,56
Тy-62 WET H	4,48
Кy-2	4,60

3.6.3 Методика кинетического эксперимента

Кинетику изучали в термостатируемом стеклянном реакторе с мешалкой. В реактор помещали навеску катализатора, 15 мл 1,4-диоксана, 20 мл бензола и расчетное количество этиленгликоля; оставляли до набухания ионита на ночь. Затем реактор помещали в ультратермостат М01, пускали в ход мешалку и выдерживали при заданной температуре (± 0.01 °С) в течение 20–30 мин, затем вводили в реактор заданное количество фенилпропаргилового альдегида. Далее отбирали из реактора пробы объемом 0.5 мл на газохроматографический анализ.

3.6.4 Газохроматографический анализ проб

Количественное определение фенилпропаргилового альдегида в пробах проводили методом внутреннего стандарта. Для этого к отобранной из реактора пробе (0.5 мл) добавляли равный объем бензольного раствора дифенила (внутренний стандарт) концентрацией 100 мг/см³, перемешивали и вводили микрошприцем 1 мкл полученной смеси испаритель газового хроматографа. Режим работы хроматографа:

колонка – кварцевая капиллярная ZB-1 длиной 50 м и внутренним диаметром 0.25 мм, неподвижная фаза – 100% полидиметилсилоксан, толщина пленки 0.5 мкм);

детектор – пламенно-ионизационный;

газ-носитель – гелий;

температура испарителя 300 °С;

температура испарителя 250 °С;

температура детектора 315 °С.

Типовая хроматограмма смеси с внутренним стандартом приведена на рис. 66.

Проводили не менее трех анализов смеси пробы с внутренним стандартом; за результат принимали среднее значение. Предварительно было показано, что относительная погрешность результатов анализа не превышает 3%.

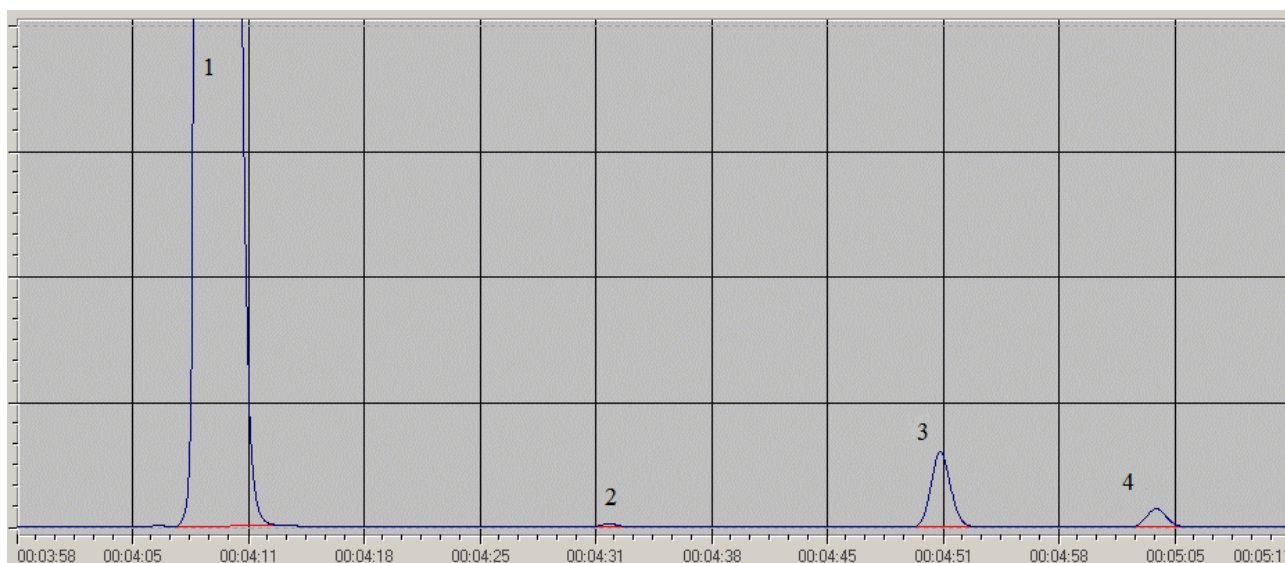


Рис. 67. Типовая хроматограмма реакционной смеси ацетализации фенилпропаргилового альдегида с добавкой внутреннего стандарта. 1 – диоксан + бензол; 2 – фенилпропаргильовый альдегид; 3 – дифенил; 4 – 2-фенилэтинил-1,3-диоксолан

3.6.5 Пример расчета константы скорости, энергии активации и предэкспоненциального множителя

Типовой пример расчета константы скорости первого порядка представлен в таблице 9.

Таблица 9. Пример расчета константы скорости реакции фенилпропаргилового альдегида (ФПА) с этиленгликолем ($C_{\text{ФПА}}^0 = 33.1$ моль/л; $t = 60$ °С; катализатор - Ту-62, масса катализатора 0.1516 г, $\text{COE} = 4.48$ мэкв[H^+]/г)

Время, мин	$C_{\text{ФПА}}$, моль/л	$\ln (C_{\text{ФПА}}^0 / C_{\text{ФПА}})$	k , с^{-1}	$\Delta k = k_{\text{сред.}} - k $, с^{-1}
0	29.6	0.000	-	-
3.5	18.5	0.470	0.128	0.003
6.5	12.9	0.831	0.125	0.000
10.5	7.7	1.347	0.126	0.001
15.0	4.4	1.906	0.125	0.000
20.0	2.5	2.471	0.121	0.004
25.0	1.6	2.918	0.116	0.009

Таким образом, $k_{\text{сред.}} = 0.125 \pm 0.002$, с^{-1} ; погрешность определения константы скорости 1.6 %;

Константа скорости реакции с учетом концентрации катализатора (количество H^+ -катализатора, отнесенное к объему реакционной смеси моль/л) $k' = 0.125 / 0.0272 = 4.60$ л / моль·с.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что циклические ацетали (1,3-диоксоланы и 1,3-диоксаны) фенилпропаргилового альдегида вступают в реакции с азидом натрия в условиях термической активации (ДМСО, 150–155°C), с образованием соответствующих производных 1,2,3-триазола. Разработана методика синтеза 1,3-диоксоцикланил замещенных 1,2,3-триазолов и определены границы ее применимости по отношению к исходным веществам.

2. Разработана препаративная экспресс-методика гидролиза диэтилацеталей фенилпропаргилового и *n*-толилпропаргилового альдегида, обеспечивающая выход соответствующих альдегидов 92–93% и содержанием основного вещества не ниже 96%.

3. В результате изучения формальной кинетики ацетализации фенилпропаргилового альдегида этиленгликолем в присутствии ионообменных смол определены порядок и константы скорости реакций, а также параметры активации процесса. Показано, что активность (по константе скорости) ионообменных катализаторов в изученной серии убывает в ряду: Tulsion T-62 > Amberlyst-15 > КУ-2-8. На основании полученных данных выданы рекомендации для разработки технологического процесса.

4. Выявлены закономерности фрагментации молекулярных ионов 1,3-диоксоциклан-2-илзамещенных 1,2,3-триазолов в условиях электронной ионизации. Полученные данные могут быть использованы для идентификации таких соединений в сложных смесях методом хромато-масс-спектрометрии и разработки системы аналитического контроля качества производства.

5. Методом рентгеноструктурного анализа изучено кристаллическое строение впервые синтезированного 4,4-диметил-2-фенилэтинил-1,3-диоксана. Все впервые синтезированные соединения охарактеризованы данными ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Lauria A., Delisi R., Mingoia F., Terenzi A., Martorana A., Barone G., Almerico A.M. // *Europ. J. Org. Chem.* **2014**. P. 3289.
2. Каплан Г.И., Кукаленко С.С. // Триазолы и их пестицидная активность. В сб. Современные проблемы химии и химической промышленности. М.: НИИТЭХИМ, **1983**. 39 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Кишенев: Картя Молдовеняскэ, **1990**. Т. 2. 528 с.
4. Голованов А.А., Один И.С. // *ЖОрХ*. **2015**. Т. 51. С. 460.
5. Голованов А.А., Один И.С., Бекин В.В., Вологжанина А.В., Бушмаринов И.С., Злотский С.С. Герасимов Ю.Л., Пурьгин П.П. // *ЖОрХ*. **2016**. Т. 52. С. 434.
6. R. Alvarez, S. Velazquez, F. San, S. Aquaro, C. De, C.F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M.J. Camarasa // *J. Med. Chem.* 37 (**1994**) 4185-4194.
7. S. Velazquez, R. Alvarez, C. Perez, F. Gago, C. De, J. Balzarini, M.J. Camarasa // *Antivir. Chem. Chemother.* 9 (**1998**) 481-489.
8. M.J. Genin, D.A. Allwine, D.J. Anderson, M.R. Barbachyn, D.E. Emmert, S.A. Garmon, D.R. Graber, K.C. Grega, J.B. Hester, D.K. Hutchinson, J. Morris, R.J. Reischer, C.W. Ford, G.E. Zurenko, J.C. Hamel, R.D. Schaadt, D. Stapert, B.H. Yagi // *J. Med. Chem.* 43 (**2000**) 953-970.
9. A.K. Jordão, V.F. Ferreira, T.M. Souza, G.G. Faria, V. Machado, J.L. Abrantes, M.C. de Souza, A.C. Cunha // *Bioorg. Med. Chem.* 19 (**2011**) 1860-1865.
10. S.G. Agalave, S.R. Maujan, V.S. Pore // *Chem. Asian J.* 6 (**2011**) 2696-2718
11. C. Peto, G. Batta, Z. Gyorgydeak, F. Sztaricskai, J // *Carbohydr. Chem.* 15 (**1996**) 465-483.

12. M. Kume, T. Kubota, Y. Kimura, H. Nakashimizu, K. Motokawa, M. Nakano, *J // Antibiot.* 46 (1993) 177-182.
13. R.C. Mearman, C.E. Newall, A.P. Tonge, *J // Antibiot. (Tokyo)* 37 (1984) 885-891.
14. I.K. Boddy, G.G. Briggs, R.P. Harrison, T.H. Jones, M.J. O'Mahony, I.D. Marlow, B.G. Roberts, R.J. Willis, R. Bardsley, J. Reid // *Pestic. Sci.* 48 (1996) 189-196.
15. K.H. Buechel, H. Gold, P.E. Frohberger, H. Kaspers, German Patent 2407305, 1975 // *Chem. Abstr.* 83 (1975) 206290.
16. F. Reisser, British Patent 8101239, 1981; *Chem. Abstr.* 96 (1981) 69006.
17. H.R. Krueger, U. Schroeer, D. Baumert, H. Joppien, German Patent 2936951, 1981 // *Chem. Abstr.* 96 (1981) 52509.
18. A.M. Isloor, B. Kalluraya, P. Shetty, *Eur // J. Med. Chem.* 44 (2009) 3784-3787.
19. A.M. Isloor, B. Kalluraya, M. Rao, *J // Saudi Chem. Soc.* 4 (3) (2000) 265-270.
20. B. Kalluraya, A.M. Isloor, P.V. Frank, R.L. Jagadesha, S. Shenoy // *Indian J. Heterocycl. Chem.* 11 (2001) 159-162.
21. D. Sunil, A.M. Isloor, P. Shetty // *Der Pharma Chemica* 1 (2) (2009) 19-26
22. Попков С.В., Коваленко Л.В. № 2434001 // *PXTY.* 1980, 34.
23. C. Pardin, I. Roy, W. D. Lubell, J. K. Keillor // *Chem. Biol. Drug Des.*, 72, 189 (2008).
24. Голованов А.А., Раскильдина Г.З., Бекин В.В., Бунев А.С., Михайлова Н.Н., Злотский С.С. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2016. № 7. С. 1757–1760.
25. Miller S.I., Lii R.-R., Tanaka Y. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1979. P. 15.

26. Бондарев Г.Н., Петров А.А // *ЖОрХ*. **1968**, 4, 27.
27. Шустрова Т.А., Беляев Н.Н., Стадничук М.Д // *ЖОрХ*. **1985**, 55, 1777.
28. Голованов А.А., Гусев Д.М., Вологжанина А.В., Бекин В.В., Писарева В.С // *ЖОрХ*. **2014**, 50, 21.
29. Голованов А.А., Латыпова Д.Р., Бекин В.В., Писарева В.С., Вологжанина А.В., Докичев В.А. // *ЖОрХ*. **2013**. Т. 49. С. 1282.
30. Jourenet M., Cai D., Kowal J.J., Larsen R.D. // *Tetrahedron Lett.* **2001**. V. 42. P. 9117.
31. Vologzhanina A.V., Golovanov A.A., Gusev D.M., Odin I.S., Apreyan R.A., Suponitsky K.Yu // *Cryst. Growth. Des.* **2014**, 14, 4402.
32. Journet M., Cai D., Kowal J.J., Larsen R.D. Highly Efficient and Mild Synthesis of Various 5-Substituted-4-carbaldehyde-1,2,3-triazole Derivatives // *Tetrahedron Letters*. **2001**. Vol. 42. № 52. P. 9117–9118.
33. Krishna P.R., Sekhar E.R., Kannan V. The use Acetylenic Aldehydes in Baylis-Hillman Reactions: Synthesis of Versatile Allyl Propargyl Alcohols // *Tetrahedron Letters*. **2003**. Vol. 44. № 27. P. 4973–4975.
34. Голованов А.А., Раскильдина Г.З., Бекин В.В., Бунев А.С., Михайлова Н.Н., Злотский С.С. Синтез циклических ацеталей карбонильных соединений ацетиленового ряда // *Известия академии наук. Серия химическая*. **2016**. № 7. С. 1757–1760.
35. Злотский С.С., Раскильдина Г.З., Голованов А.А., Бормотин А.А., Бекин В.В. Синтез 1,3-диоксоциклан-2-илзамещенных 1,2,3-триазолов // *Доклады академии наук*. **2017**. Т. 472. № 1. С. 43–46.
36. Медведева А.С., Новокшонова И.А., Афонин А.В., Сафронова Л.П., Циклоприсоединение этилендиамина к ацетиленовым γ -гидроксиальдегидам // *Журнал органической химии*. **2005**. Т. 41. № 11. С. 1742–1743.
37. Новокшонова И.А., Медведева А.С., Афонин А.В., Сафронова Л.П. // *Журнал органической химии*. **2004**. Т. 40. № 8. С. 1261.

38. Бекин В.В., Писарева В.С., Голованов А.А. Оценка электрофильности 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов квантово-химическим методом // Башкирский химический журнал. **2012**. Т. 19. № 1. С. 130–134.
39. Голованов А.А., Латыпова Д.Р., Бекин В.В., Писарева В.С., Вологжанина А.В., Докичев В.А. Синтез 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов // Журнал органической химии. **2013**. Т. 49. № 9. С. 1282–1286.
40. Vologzhanina A.V., Golovanov A.A., Gusev D.M., Odin I.S., Apreyan R.A., Suponitsky K.Yu. Intermolecular Interactions and Second-Harmonic Generation Properties of (*E*)-1,5-Diarylpen-tenyn-1-ones // Crystal Growth Design. **2014**. Vol. 14. № 9. P. 4402–4410.
41. Kowalczyk R., Boratyński P.J. Stereoselective thia-Michael 1,4-Addition to Acyclic 2,4-Dienones and 2-En-4-ynones // Advanced Synthesis and Catalysis. **2016**. Vol 358. № 8. P. 1289–1295.
42. Голованов А.А., Гусев Д.М., Вологжанина А.В., Бекин В.В., Писарева В.С. Нуклеофильное тиолирование 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов // Журнал органической химии. **2014**. Т. 50. № 1. С. 21–28.
43. Голованов А.А., Один И.С., Вологжанина А.В., Бекин В.В., Небритова А.Е. Синтез 5-амино-1,5-диарилпента-2,4-диен-1-онов // Журнал органической химии. **2014**. Т. 50. № 7. С. 963–967.
44. Голованов А.А., Бекин В.В., Один И.С., Чертов А.Ю., Григорьева О.Б., Писарева В.С. Нуклеофильное присоединение гетероциклических аминов к сопряженным ениновым кетонам // Журнал органической химии. **2015**. Т. 51. № 12. С. 1723–1727.
45. Один И.С., Голованов А.А., Бекин В.В., Писарева В.С. Синтез и ацилирование 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов // Химия гетероциклических соединений. **2013**. Т. 49. № 11. С. 1818–1820.
46. Голованов А.А., Бекин В.В., Злотский С.С., Кунавин Ю.А., Вологжанина А.В., Гусев Д.М., Бунев А.С. Новый пример циклизации (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов в функциональные производные фурана // Химия гетероциклических соединений. **2015**. Т. 51. № 10. С. 929–932.

47. Голованов А.А., Один И.С., Бекин В.В., Вологжанина А.В., Бушмаринов И.С., Злотский С.С., Герасимов Ю.Л., Пурьгин П.П. Азолилзамещенные 1,2,3-триазолы // Химия гетероциклических соединений. **2016**. Т. 52. № 3. С. 434–440.
48. Du X., Xie X., Liu Y. Gold-Catalyzed Cyclization of Alkynylaziridines as an Efficient Approach toward Functionalized N-Phth Pyrroles // Journal of Organic Chemistry. **2010**. Vol. 75. № 2. P. 510–513.
49. Wille F., Saffer L., Weißkopf W. Zur Kenntnis des Propargylaldehyds I. Darstellung, Polymerisation und Reaktion mit Aminen // Justus Liebigs Annalen der Chemie. **1950**. Vol. 568. № 1. P. 34–46.
50. Гусейнов М.М., Велиев М.Г., Комаров Н.В., Рагимов А.А., Мустафаева П.Р. Способ получения пропиолового альдегида // А.с. 666162. **1979**.
51. Journet M., Cai D., DiMichele L.M., Larsen R.D. Highly Efficient Synthesis of α,β -Acetylenic Aldehydes from Terminal alkynes Using DMF as the Formylating reagent // Tetrahedron Letters. **1998**. Vol. 39. № 36. P. 6427–6428.
52. Fortes C.C., Garrote C.F.D. Synthesis of α -acetylenic aldehydes from 2-acetylenic phenyl sulfides // Synthetic Communications. **1993**. Vol. 23. № 20. P. 2869–2977.
53. Alphonse F.-A., Karim R., Cano-Soumillac C., Hebray M., Collison D., Garnar D., Joule J.A. A Bis(*h*5-cyclopentadienyl)cobalt Complex of a Bis-dithiolene: a Chemical Analogue of the Metal Centres of the DMSO Reductase Family of Molybdenum and Tungsten Enzymes, in Particular Ferredoxin Aldehyde Oxidoreductase // Tetrahedron Letters. **2005**. Vol. 61. № 46. P. 11010–11019.
54. Hughes G., Kreher D., Wang C., Batsanov A.S., Bryce M.R. Ethynyl p-extended 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazoles and 2-phenyl 5-(2-thienyl)-1,3,4-oxadiazoles: synthesis, X-ray crystal structures and optical properties // Organic and Biomolecular Chemistry. **2004**. Vol. 2. № 22. P. 3363–3367.
55. S. Kabuss // Angew. Chem., 78, 714 (**1966**).
56. K. Dimroth, P. Heinrich // Angew. Chem., 78, 714 (**1966**).
57. H. Post. J. Am. Chem. Soc., 55, 4176 (1933) // J. Org. Chem., 5, 244 (**1940**).

58. Кафаров В.В., Поникаров И.И., Выгон В.Г., Перелыгин О.А. Исследование продольного перемешивания в сплошной фазе центробежного экстрактора с волнообразной насадкой // ЖПХ, **1974**, т.47, вып.6, с. 1325-1329
59. M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz // J. Comput. Chem., **1993**, 14, 1347.
60. В. Д. Яснопольский, Физико-химические константы органических соединений с тройной связью // Изд. АН Азерб. ССР, Баку, **1966**, 564.
61. Rodionov V.O., Fokin V.V., Finn M.G. // Angew.Chem. Int. Ed. **2005**. – V44. – P. 2210-2215.
62. Pinhey, J.T. et al // Australian Journal of Chemistry. vol. 31. **1978**. p. 113 – 120.