

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
(институт)
Химия, химические процессы и технологии
(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ
Завкафедрой
_____ Остапенко Г.И.
« ____ » _____ 2016 г.

ЗАДАНИЕ
на выполнение бакалаврской работы

Студентке Уразовой Маргарите Андреевне

1. Тема «Синтез и химические превращения циклических производных карбонильных соединений ацетиленового ряда»
2. Срок сдачи студентом законченной выпускной квалификационной работы июнь 2016
3. Исходные данные к выпускной квалификационной работе литература по теме исследования
4. Содержание выпускной квалификационной работы (перечень подлежащих разработке вопросов, разделов) Введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение, список литературы.
5. Ориентировочный перечень графического и иллюстративного материала презентация
6. Консультанты по разделам не предусмотрены
7. Дата выдачи задания «26» февраля 2016г.

Руководитель выпускной
квалификационной работы

(подпись)

Голованов А.А.
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

Уразова М.А.
(И.О. Фамилия)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
(институт)
Химия, химические процессы и технологии
(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
_____ Остапенко Г.И.
«___» _____ 20__ г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН
бакалаврской работы

Студента: Уразовой Маргариты Андреевны
по теме: Синтез и химические превращения циклических производных карбонильных соединений ацетиленового ряда

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	15.04.2016	15.04.2016	Выполнено	
Выполнение экспериментальной части работы	14.05.2016	14.05.2016	Выполнено	
Написание раздела «Экспериментальная часть»	25.05.2016	25.05.2016	Выполнено	

Написание разделов «Результаты и обсуждения», «Введение» «Заключение», «Литература»	30.05.2016	30.05.2016	Выполнено	
Верстка работы, проверка ВКР научным руководителем	1.06.2016	1.06.2016	Выполнено	
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	20.06.2016	20.06.2016	Выполнено	
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	27.06.2016	27.06.2016	Выполнено	

Руководитель выпускной
квалификационной работы

(подпись)

А.А. Голованов

(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

М.А. Уразова

(И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

Выпускная квалификационная работа изложена на 84 страницах, содержит 8 таблиц, 50 схем, 4 рисунка, использован 131 литературный источник.

В работе изучена конденсация ацетиленовых карбонильных соединений и их линейных ацеталей с 1,2- и 1,3-диолами. Установлено, что альдегиды и их производные образуют замещенные 1,3-диоксоциклоалканы с выходом более 70%. Показано, что 2,4-дизамещенные 1,3-диоксоцикланы образуются в виде смеси пространственных изомеров, в которой, согласно данным расчета $V3LYP/6-311+G(2d,p)$, преобладают транс-формы. Разработан метод синтеза впервые полученных 4-(1,3-диоксоциклан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазолов с выходами 30-73%.

Цель работы – разработка методики синтеза производных 2-этинил-1,3-диоксоцикланов на основе конденсации ацетиленовых карбонильных соединений и их линейных ацеталей с 1,2- и 1,3-диолами и их дальнейшая функционализация в реакции 1,3-диполярного присоединения с NaN_3 .

В литературном обзоре изложены сведения о конформации ацетиленовых 1,3-диоксоцикланов, известных методах их получения и применении в органическом синтезе. Проанализированы особенности 1,3-диполярного присоединения алкинов к неорганическим и органическим азидам.

Во второй главе приведены результаты экспериментов и их обсуждение.

В экспериментальной части описаны используемые реагенты, приборы, методики синтеза исходных веществ и продуктов реакции, а также приведены выходы и спектральные характеристики полученных соединений.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	8
ВВЕДЕНИЕ.....	9
2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	11
2.1 Алкинил-замещенные 1,3-диоксоциклоалканы	11
2.1.1 Конформации алкинил-замещенных 1,3-диоксоциклоалканов .	11
2.1.2 Синтез алкинил-замещенных 1,3-диоксоциклоалканов	13
2.1.2 Применение 1,3-диоксоциклоалканов	16
2.2 1,3-Диполярное циклоприсоединение.....	30
2.2.1 1,3-диполярные системы	30
2.2.1 Термическое 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к алкинам.....	31
2.2.2.1 Циклоприсоединение алкинов к азотистоводородной кислоте и азиду натрия.....	31
2.2.2.2 Циклоприсоединение алкинов к азидотриметилсилану и азидотрибутилстаннану	34
2.2.2.3 Циклоприсоединение алкинов к органическим азидам.....	36
2.2.2.4 Циклоприсоединение алкинов с комплексами металлов, содержащих азидные лиганды.....	37
2.2.2 Катализ в синтезе 1,2,3-триазолов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения	38

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	46
2.1 2-Этинил-1,3-диоксоциклоалканы	46
2.1.1 Синтез замещенных 2-этинил-1,3-диоксоциклоалканов	46
2.1.2 Спектральные характеристики 2-этинил-1,3-диоксоциклоалканов	47
2.2 1,3-диоксоциклан-2-илзамещенные 1,2,3-триазолы.....	59
2.2.1 Синтез 1,3-диоксоциклан-2-илзамещенных 1,2,3-триазолов	59
2.2.2 Спектральные характеристики 1,3-диоксоциклан-2-илзамещенных 1,2,3-триазолов	59
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	64
3.1 Используемые реагенты	64
3.2 Синтез исходных соединений.....	65
3.2.1 Синтез диэтилацеталей ацетиленовых альдегидов	65
3.2.2 Синтез ацетиленовых альдегидов [125].....	65
3.2.3 Синтез 4-фенилбут-3-ин-2-она (4) [131].....	66
3.3 Синтез 2-этинил-1,3-диоксоциклоалканов.....	66
3.4 Синтез 5-замещенных 4-(1,3-диоксоциклоалк-2-ил)-1,2,3-триазолов...	68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	70
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	71

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

AIBN	азобисизобутиронитрил
DCM	дихлорметан
DIPA	диизопропиламин
DMP	диметил пимелимидат
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	дипалладия трисдибензилиденацетон
TBDMS	трет-бутилдиметисилил
TBHP	трет-бутилгидропероксид
TBS	трет-бутилсилил
TEA	триэтиламин
ДМА	<i>N,N</i> -диметилацетамид

ВВЕДЕНИЕ

Ацетиленовые 1,3-диоксоцикланы являются весьма интересным классом органических соединений. В своей структуре ацетиленовые 1,3-диоксоцикланы содержат два мостиковых атома кислорода и тройную связь, что делает эти соединения привлекательными для синтеза разнообразных органических веществ. Соединения данного типа находят применение в качестве лакокрасочных материалов, растворителей, полимеров. Некоторые представители 1,3-диоксоцикланов обладают гербицидными свойствами и могут оказывать стимулирующий эффект на рост растений.

Область применения ацетиленовых 1,3-диоксоцикланов (как исходных или промежуточных соединений) в синтезе веществ, обладающих высокой биологической активностью широкого спектра действия, постоянно расширяется. Так, синтезируемые БАВ могут обладать антибактериальным или антибиотическим действием, могут выступать в качестве противораковых средств, ингибиторов абсорбции холестерина или же агентов, корректирующих работу сердечной мышцы.

Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения неорганических азидов по тройной связи ацетиленовых 1,3-диоксоцикланов можно получить 1,2,3-триазолы. Известно, что многие соединения, содержащие триазольное кольцо, обладают высокой биологической активностью, что обуславливает интерес к использованию их в области медицины и сельского хозяйства. А некоторые 1,3-диоксоцикланилзамещенные триазолы применяются в качестве препаратов, обладающих фунгицидным действием.

На данный момент сведения об ацетиленовых 1,3-диоксоцикланах немногочисленны. В связи с этим синтез 2-этинилзамещенных 1,3-диоксоцикланов, и исследование их реакционной способности является актуальной задачей.

Цель работы – разработка методики синтеза производных 2-этинил-1,3-диоксоцикланов на основе конденсации ацетиленовых карбонильных соединений и их ацеталей с 1,2- и 1,3-диолами и их дальнейшая функционализация в реакции 1,3-диполярного присоединения.

В связи с поставленной целью необходимо решить следующие задачи:

- синтезировать исходные карбонильные соединения и линейные диэтилацетали;
- синтезировать ряд ацетиленовых 1,3-диоксоцикланов;
- изучить реакции азид-алкинового присоединения ацетиленовых 1,3-диоксоцикланов с NaN_3 .

2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

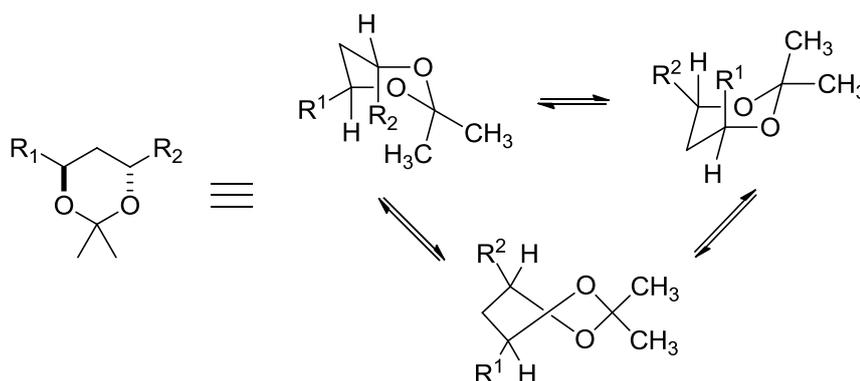
2.1 Алкинил-замещенные 1,3-диоксоциклоалканы

Диоксоциклоалканы – гетероциклические соединения, в структуре которых имеется два мостиковых атома кислорода. Исходя из положения атомов кислорода циклические ацетали могут делиться на 1,2-, 1,3-, 1,4-диоксоциклоалканы и т.д.

2.1.1 Конформации алкинил-замещенных 1,3-диоксоциклоалканов

Конформации 1,3-диоксанов были предметом исследования более 25 лет [1]. Структурные исследования насыщенных шестичленных циклических соединений представляют интерес ввиду конформационного поведения колец и их заместителей, так как конформация молекулы влияет на реакционную способность и биохимическую активность веществ.

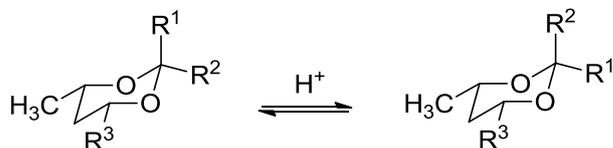
В работе Ричновски, Янга и Пауэрса [2] описываются конформации кресла и твист для 1,3-диоксанов:



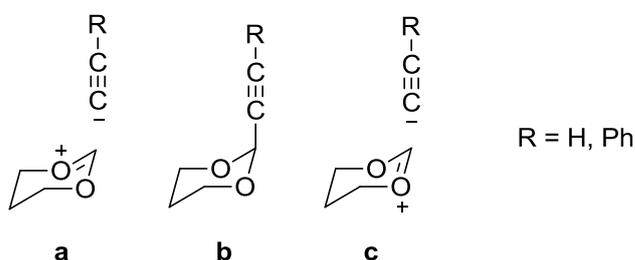
Большинство 1,3-диоксанов принимают конформацию кресла, но небольшое число замещенных 1,3-диоксанов имеют стерические взаимодействия, которые дестабилизируют конформацию кресла и приводят к твист-конформации.

В работе Бейли и соавторов [3] описываются особенности поведения диоксоциклоалканов, а именно равновесие в аксиальном/экваториальном положениях, в различных растворителях (схема 1).

Схема 1.



Отдельно изучено равновесие в случае ацетиленовых заместителей:



Аксиальное положение заместителей в неполярных растворителях может быть также обусловлено стабилизацией аксиальных изомеров за счёт так называемого эффекта Натана-Бейкера (гиперконъюгация), вызываемого частично ионным характером $sp-sp^3$ связи. То есть в неполярных растворителях такой вклад будет ощутим и действительно возможно существования изоформ **a** и **c**, однако с ростом полярности растворителя влияние этого эффекта уменьшается и будет проявляться именно изоформа **b**. При этом отмечено, что за счёт стабилизации, вносимой ацетиленовой группировкой, предпочтительным будет являться аксиальное положение вводимых заместителей.

В работе [4] рассматривались конформационные равновесия 5-винил-, 5-этинил-, и 5-циклопропил-1,3-диоксанов (схема 2). В качестве исследуемых соединений были выбраны 1,3-диоксаны, которые приведены в таблице 1.

Результаты конформационного анализа показали, что в неполярных растворителях, ненасыщенные заместители предпочитают экваториальную

позицию по отношению к метильному заместителю, но во фреоне-21 занимают предпочтительно аксиальное положение.

Схема 2.

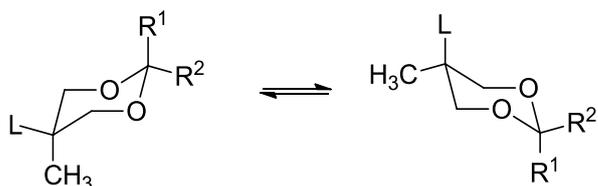
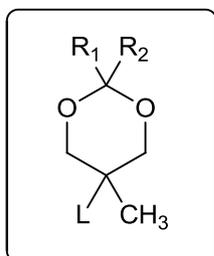


Таблица 1 - Используемые в работе [4] замещенные 1,3-диоксаны

№	L	R ¹	R ²
1	-CH=CH ₂	H	H



2	-C≡CH	-	H
3	Циклопропил-	-	H
4	-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃
5	-C≡CH	-	CH ₃
6	Циклопропил-	-	-
7	-CH=CH ₂	H	CH ₃
8	-C≡CH	H	CH ₃
9	Циклопропил-	H	CH ₃
10	-CH ₂ -CH ₃	H	CH ₃

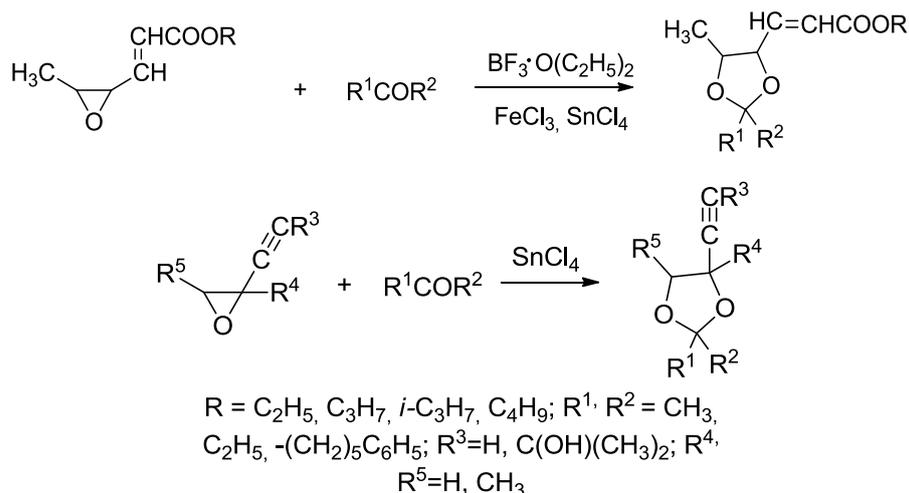
Это результат противодействия электростатического (или дипольного) и пространственного вклада, но подбором растворителей можно управлять конформационной картиной.

2.1.2 Синтез алкинил-замещенных 1,3-диоксоциклоалканов

Сведения о синтезе 1,3-диоксоцикланов, содержащих ацетиленовый фрагмент, немногочисленны. Однако известно, что оксираны, содержащие кратные связи в боковой цепи реагирует с карбонильными соединениями.

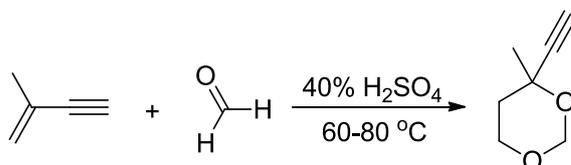
В работах [5, 6] описано получение алкенил- и алкинил-1,3-диоксоланов (схема 3).

Схема 3.



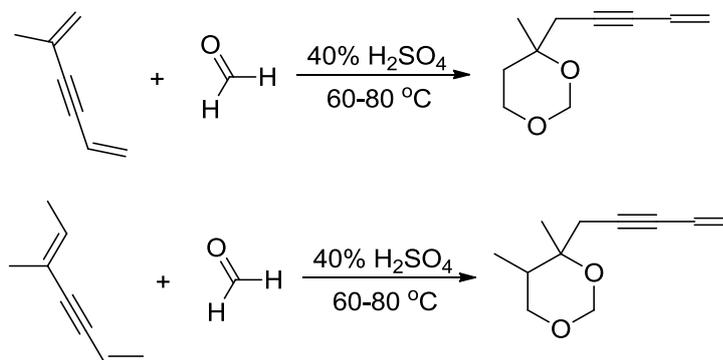
При нагревании формальдегида с изопропенилацетиленом, продуктом реакции будет 4-метил-4-этинил-1,3-диоксан (схема 4).

Схема 4.



Таким же образом идет реакция формальдегида с диенинами. 4-Метил-4-винилэтинил-1,3-диоксан и 4,5-диметил-4-винилэтинил-1,3-диоксан могут быть получены конденсацией формальдегида с соответствующими диенинами (схема 5).

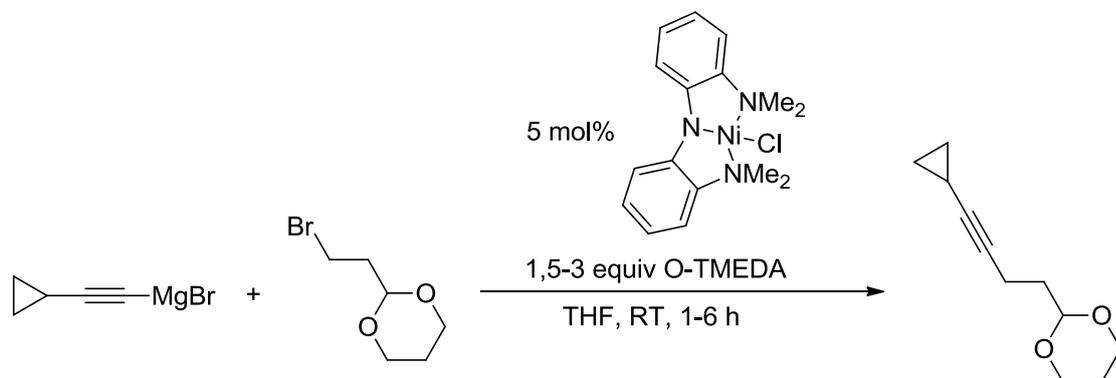
Схема 5.



Вечоркин и коллеги при исследовании кросс-сочетания неактивированных алкилгалогенидов с алькильными реагентами Гриньяра в

присутствии комплекса никеля, в качестве катализатора [7], получили 2-(4-циклопропилбут-3-ин-1-ил)-1,3-диоксан с выходом 77% (Схема 6).

Схема 6.



В основном, остальные методы получения 1,3-диоксациклоалканов базируются на использовании функциональных групп уже полученного циклического ацетала.

2.1.2 Применение 1,3-диоксоциклоалканов

Диоксоциклоалканы находят широчайшее применение в химическом синтезе в качестве исходных и промежуточных соединений. Например, в работе Вага и соавторов [8] описано применение замещенного диоксоциклоалкана в полном синтезе 4,8-дидесметил телитромицина (Схема 7-8).

Схема 7.

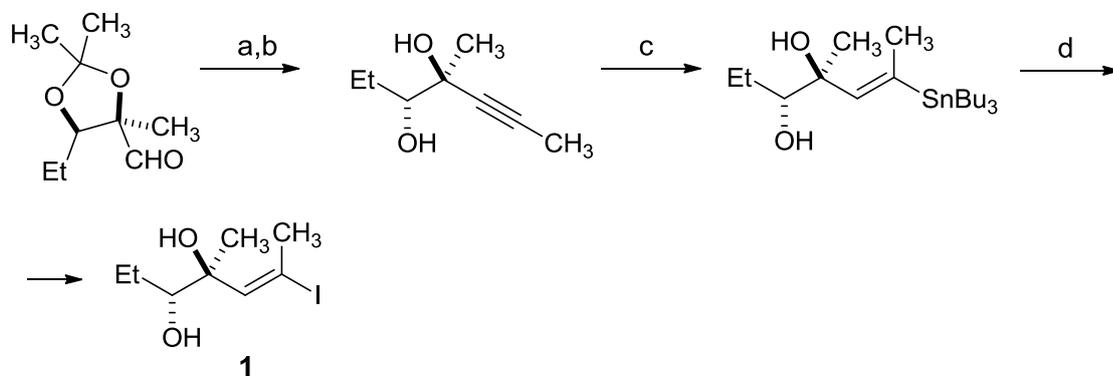
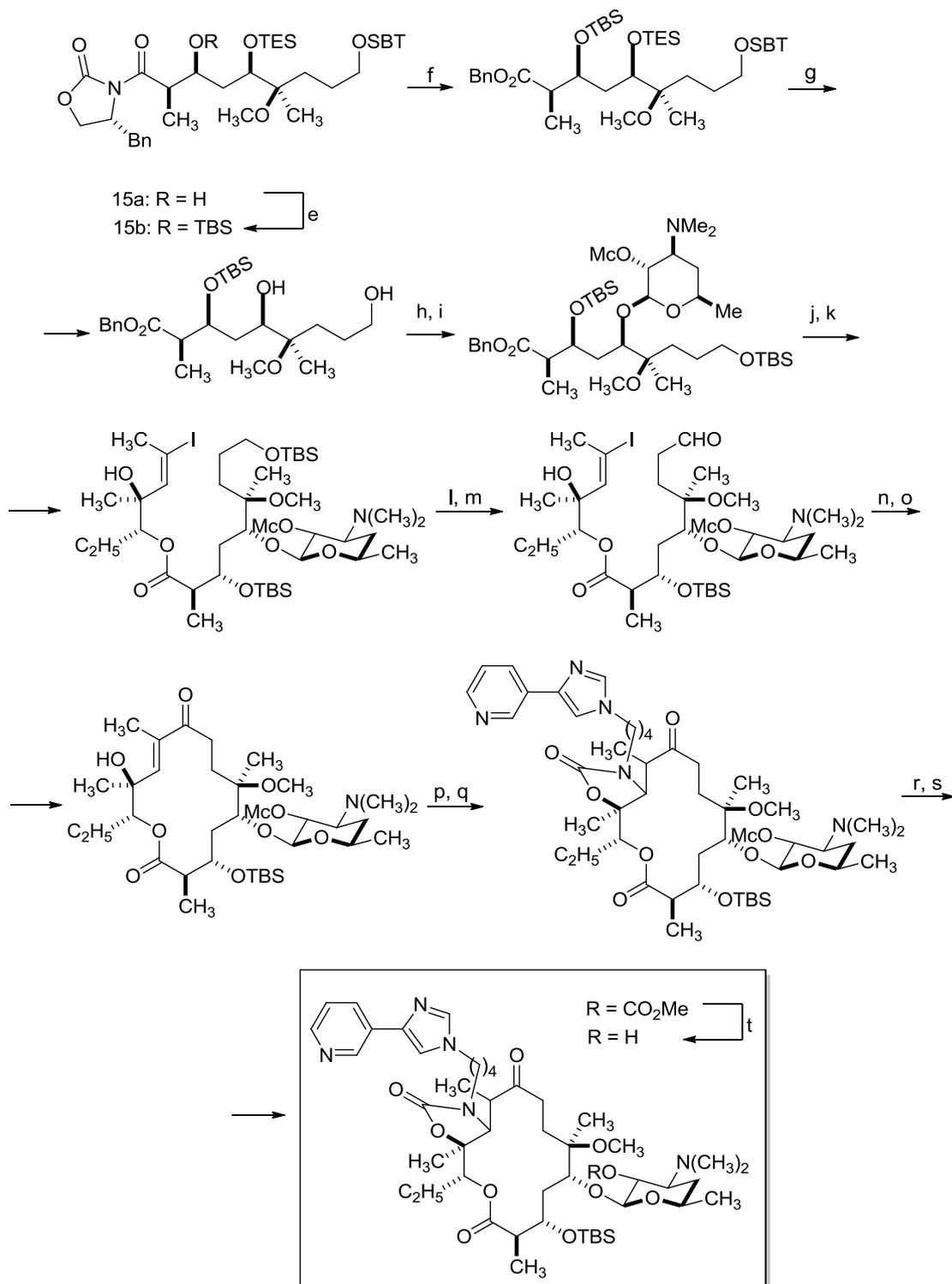


Схема 8.

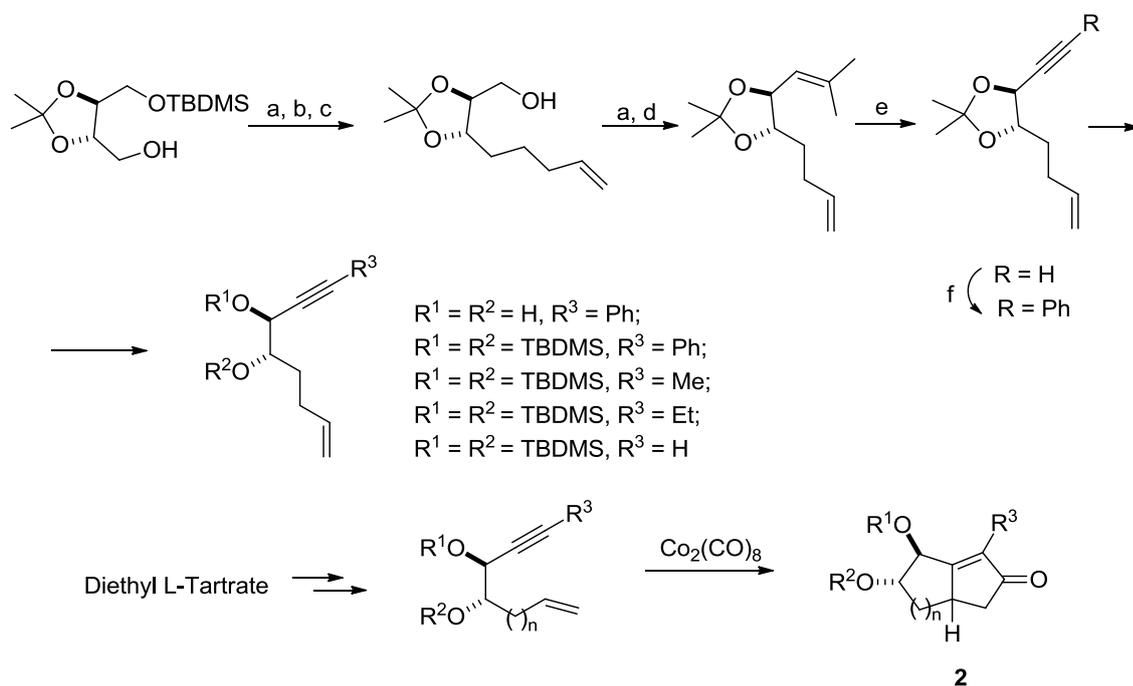


- a) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 67%. b) *n*-BuLi, MeI, THF then 1 N HCl, MeOH, 64% over two steps. c) Pd₂(dba)₃, Bu₃SnH, THF, 48%. d) I₂, CH₂Cl₂, 82%. e) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0 °C. f) *n*-BuLi, BnOH, THF, -78 °C to rt, 7 h, 63% over two steps. g) CSA, MeOH, 0 °C, 1 h, 85%. h) TBSCl, imidazole, DMF. 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, 1, 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%.

Получаемое соединение может использоваться в качестве противомикробного агента, что характеризует важность диоксоциклоалканов в синтезе биологически активных соединений.

Другой способ применения диоксоциклоалканов описан Мукаи (Mukai) и соавторами [9]. При этом, в ходе стереоселективной реакции Паусона-Кханда получается бициклическое производное **2** в присутствии солей кобальта (схема 9).

Схема 9.

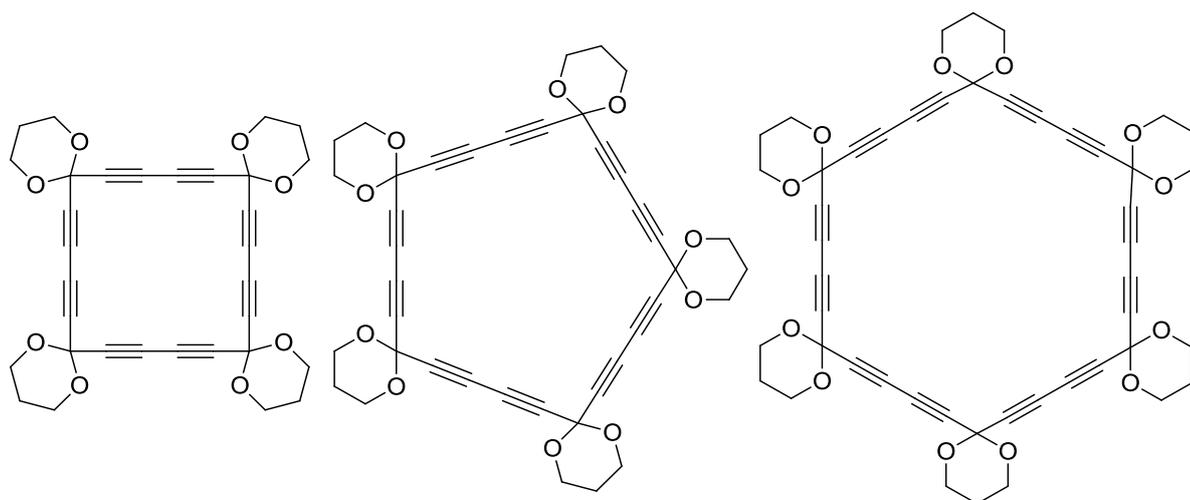
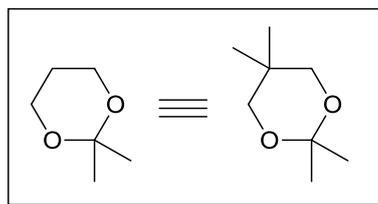


В ходе реакции получают производные диоксоциклоалканов и их ациклические аналоги с различными выходами, которые в виду наличия разных функциональных групп могут находить различное применение в органическом синтезе.

В ряде работ [10, 11, 12] описано получение любопытного класса соединений – полиацетиленов – с использованием диоксоциклоалканов в качестве структурных звеньев при перициклических и оксиперициклических реакциях. Например, Брейком и соавторами [12] описано получение ряда замещенных перициклов. На схеме 10 изображены некоторые из них. Получение данных соединений связано не только с академическим интересом и дальнейшей функционализацией, но и со свойствами данных

соединений, похожими на свойства краун-полиэфиров. Реакция может идти как самопроизвольно, так и в мягких условиях.

Схема 10.



В работе [13] Флигель (Fliegel) и его коллеги описывают получение α -замещенных γ -алкоксиантанатов с применением в том числе диоксоциклоалканов (схемы 11-12).

Схема 11.

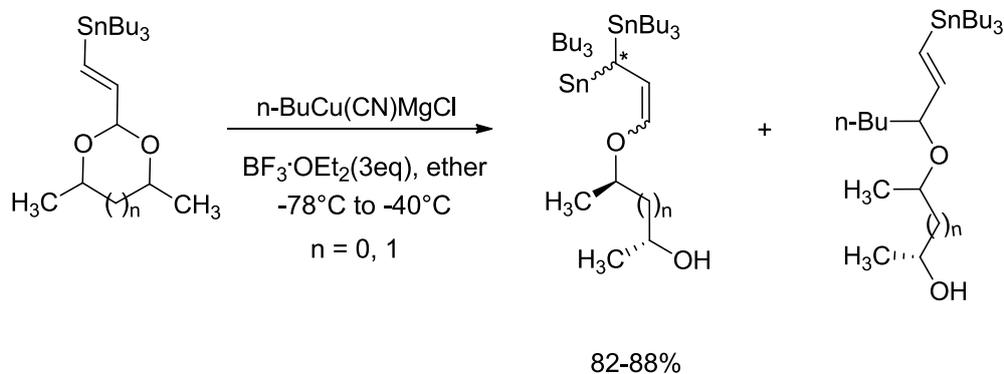
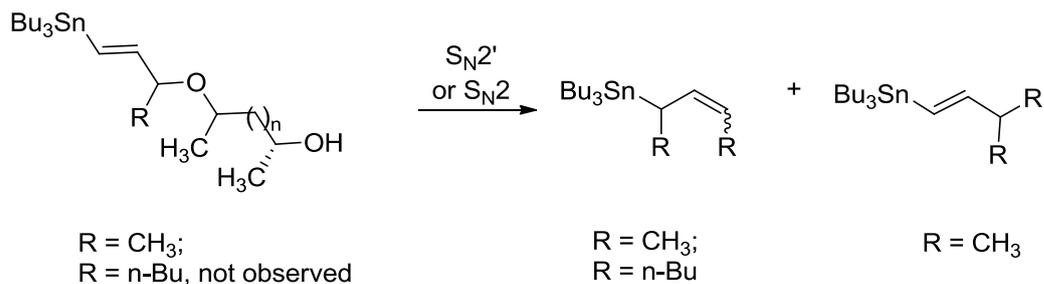
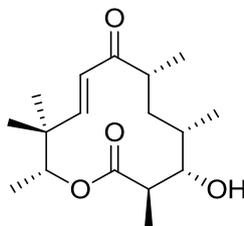


Схема 12.



Получаемые оловоорганические соединения могут найти широкое применение в случаях функционализации исходных соединений требуемыми заместителями.

Оловоорганические производные диоксоциклоалканов представляют интерес для полного синтеза (+)-метинолида [14].



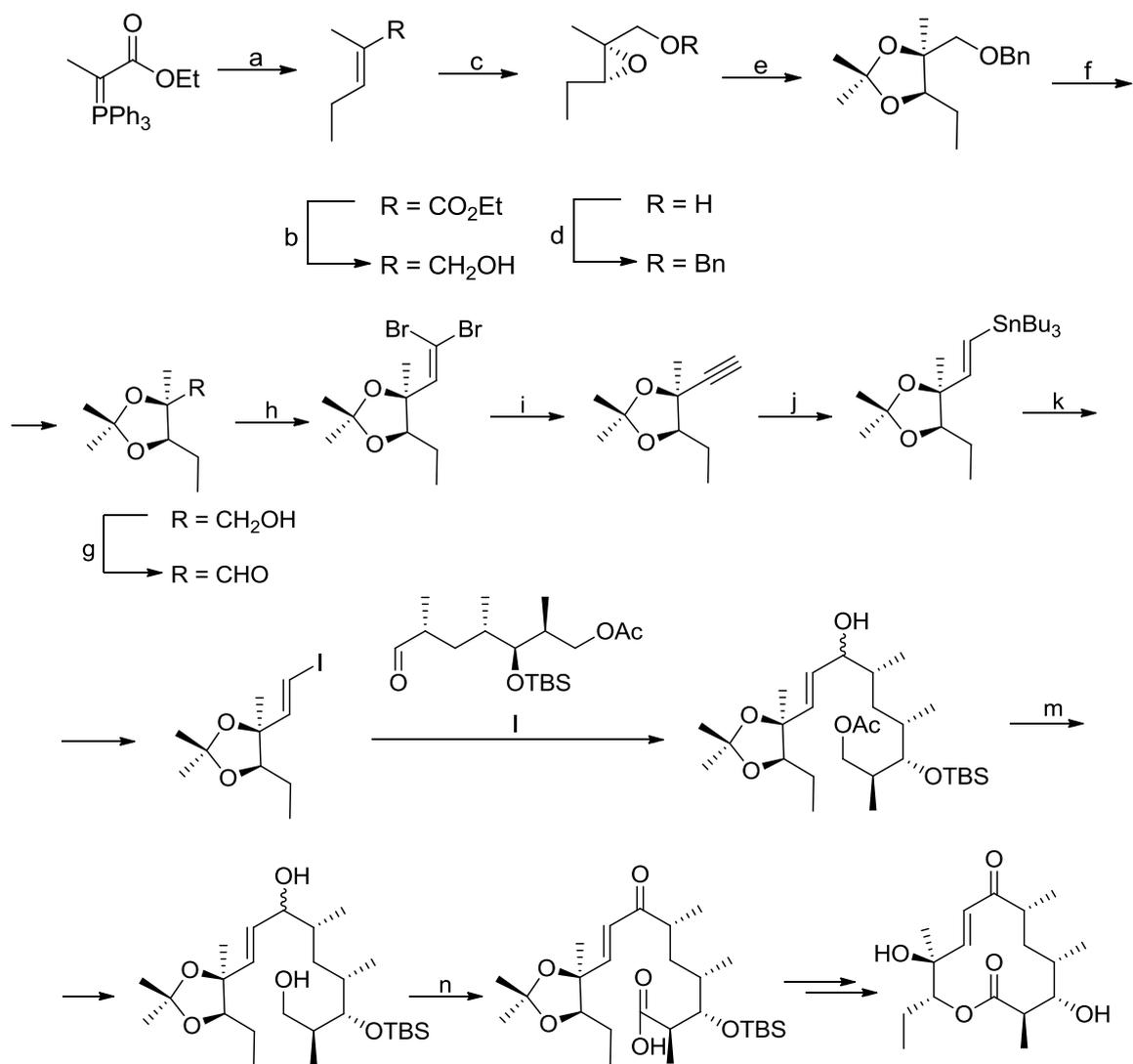
Ментинолид

Один из фрагментов, используемых в синтезе метинолида, получается через стадию образования ацетиленового производного диоксоциклоалкана (схема 13), которое затем успешно подвергается преобразованию в оловоорганический аналог, позволяющий присоединить необходимый скаффолд к другому фрагменту.

Получаемое соединение имеет крайне важные биологические свойства – является антибиотическим и противомикробным агентом. Это в очередной раз подчеркивает важность диоксоциклоалканов в синтезе биологически активных соединений.

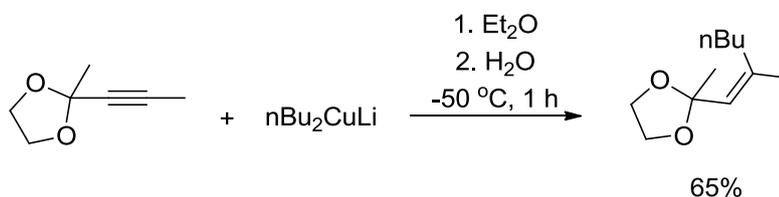
Большое разнообразие диорганокупратов лития способны взаимодействовать с ацетиленовыми диоксоциклоалканами (схема 14), что показано в работе [15].

Схема 13.



a) propanaldehyde, CH_2Cl_2 , rt, 93%; b) LiAlH_4 , AlCl_3 , ether, $-10\text{ }^\circ\text{C}$ to rt, 90%; c) D-(-)-DIPT, $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, TBHP, 4 Å MS, CH_2Cl_2 , $-30\text{ }^\circ\text{C}$, 92%; d) NaH, BnBr, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ to rt; e) $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, acetone, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 90%; f) Li/liquid NH_3 , THF; g) Dess-Martin, CH_2Cl_2 ; h) CBr_4 , PPh₃, CH_2Cl_2 , $-15\text{ }^\circ\text{C}$, 65%; i) EtMgBr, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ to rt, 90%; j) $(n\text{Bu})_3\text{SnH}$, cat. AIBN, C_6H_6 , reflux; k) I_2 , CH_2Cl_2 , rt, 93%; l) $\text{CrCl}_2/\text{NiCl}_2$, DMF, rt, 65%; m) cat. K_2CO_3 , MeOH, rt, quantitative; n) 1. Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 , 2. NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-methyl-2-butene, t-BuOH/ H_2O (3:1), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 90% over two steps.

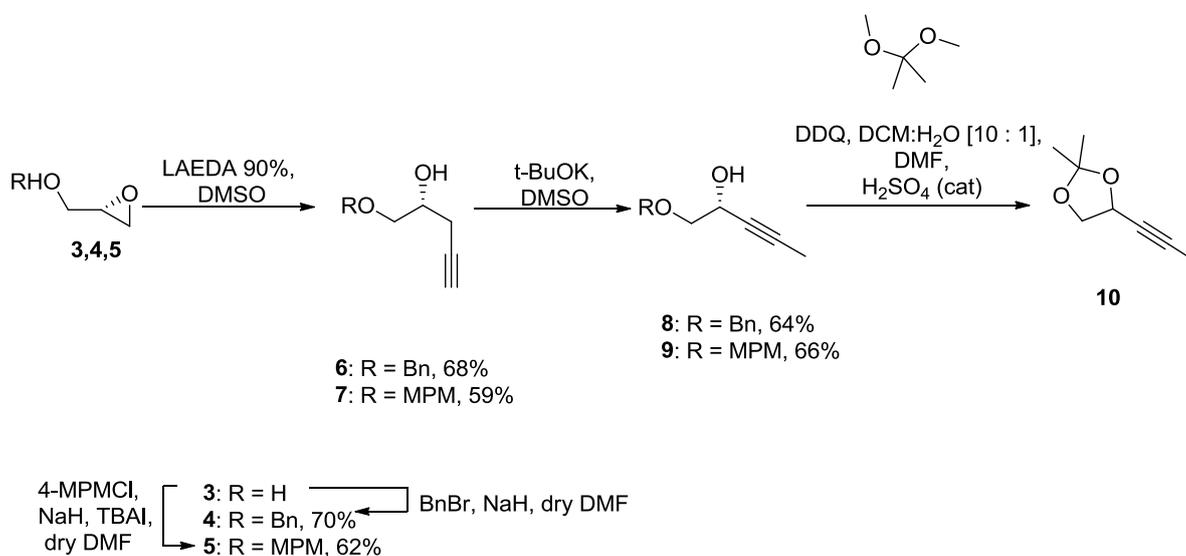
Схема 14.



В работе [16] описан ступенчатый способ получения 2,2-диметил-4-(проп-1-ин-ил)-1,3-диоксолана (схема 15). Вначале получают промежуточные продукты, (R) -1-(бензилокси)пент-3-ин-2-ол **8** и (R) -1-(4-метоксибензилокси)пент-3-ин-2-ол **7**, которые образуются из (R) -глицидола

3. Далее в реакцию вступает соединение **9**, что приводит к образованию 2,2,4-замещенного 1,3-диоксолана.

Схема 15.



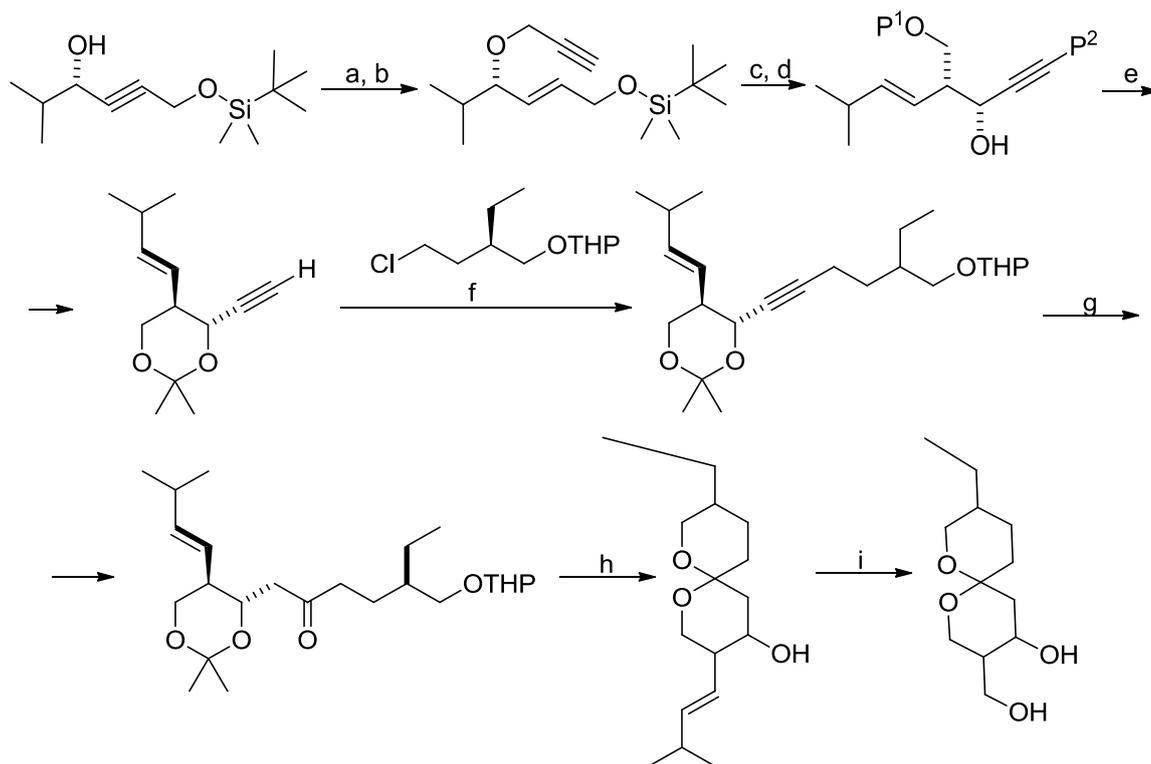
Данный процесс является неотъемлемой частью многоступенчатого синтеза F-DPD (4-фтор-5-гидроксипентан-2,3-диона), который действует как мощный подавитель билюминесценции и обладает сильной антибактериальной активностью.

В своей работе [17] Мидланд (Midland) и Габриель (Gabriel) представили синтез Таларомицина А, приводящий к продукту с высокими степенями оптической и диастереомерной частот. Синтез основывается на двух ключевых шагах – [2,3]-сигматропной перегруппировке Виттинга и [3,3]-перегруппировке Кляйзена, и проходит через образование (4*R*,5*R*)-4-этинил-2,2-диметил-5-((*E*)-3-метилбут-1-ен-1-ил)-1,3-диоксана (схема 16).

Димопулос (Dimopoulos) и другие исследователи из Лондонского университета изучали поведение соединений **11**, **13**, **15**, **17**, и **19** (схемы 17-21) в Ph_3SnH с катализатором Et_3B [18].

В каждом случае, предполагаемые винилстанныны **12**, **14**, **16**, **18** и **20** образовались с селективностью, превышающей 22:1 (схемы 17-21) и выходы продуктов, варьировались от 51 до 86%.

Схема 16.



a) H₂/Pd-CaCO₃; b) NaH, propargyl bromide, 64%; c) 1.1 equiv of *n*-BuLi, 1.1 equiv of Me₃SiCl, 1.2 equiv of *n*-BuLi (P¹ = *t*-BuMe₂Si₂, P² = Me₃Si); d) Bu₄NF (P¹ = P² = H), 85%; e) Me₂C(OMe)₂, H⁺, 52%; f) *n*-BuLi, 73%; g) Sia₂BH, NaOH, H₂O₂, 40%; h) MeOH, H⁺, 94%; i) O₃, NaBH₄, 73%.

Схема 17.

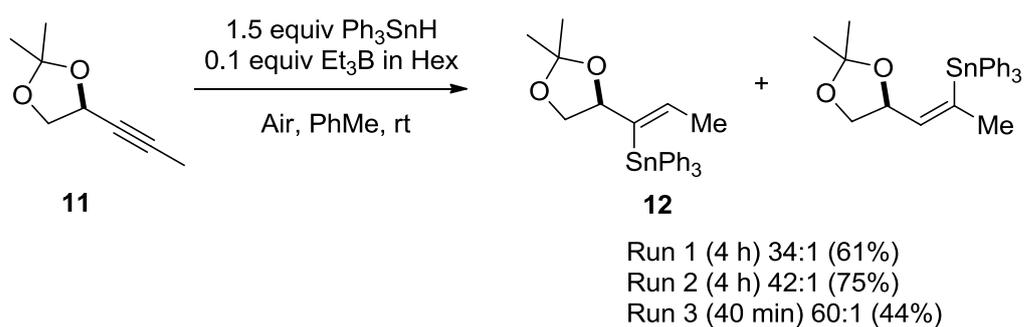


Схема 18.

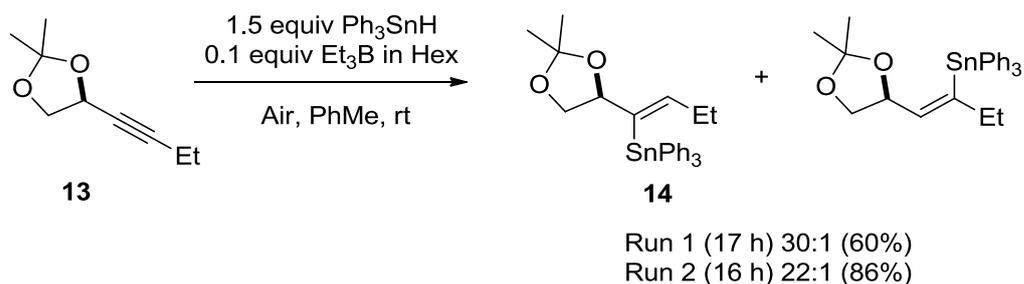


Схема 19.

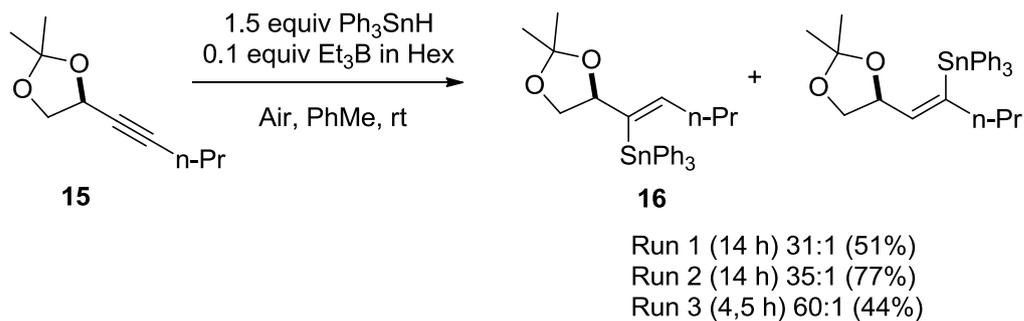


Схема 20.

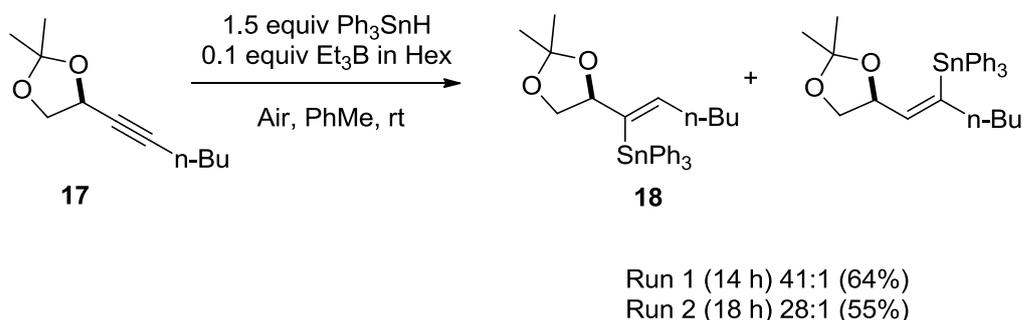
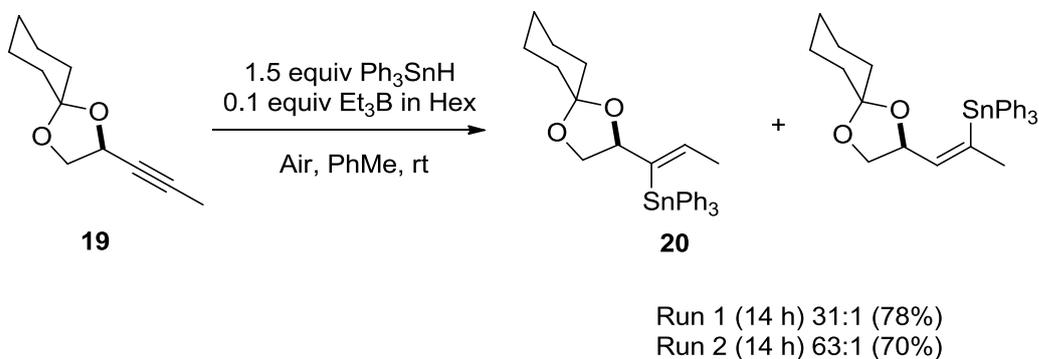


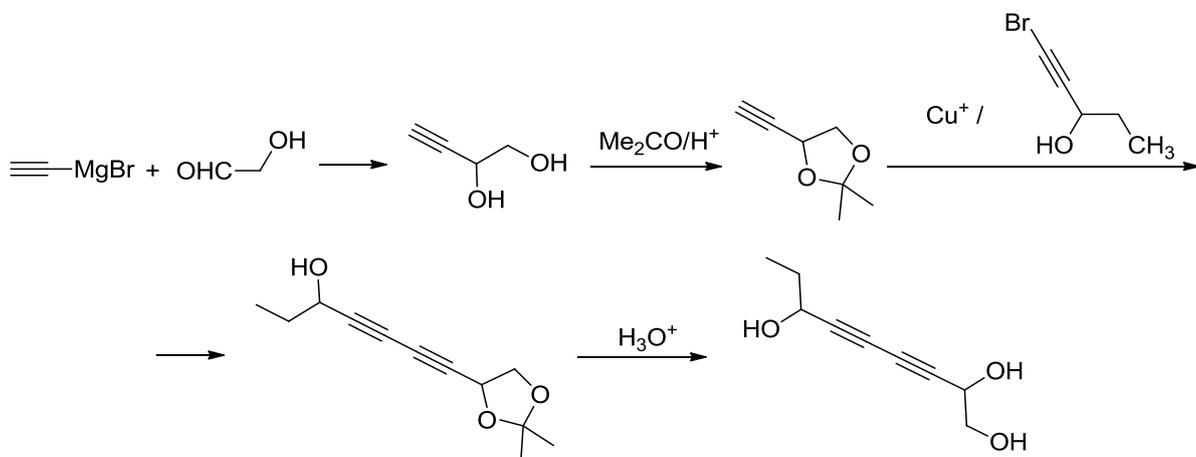
Схема 21.



Функциональная группа циклических ацеталей может быть легко превращена в функциональные группы спиртов, карбоксильных соединений, сложных эфиров, и другие. Так Джонс и его коллеги при изучении базидиальных грибов, обнаружили, что некоторые виды вырабатывают диацетиленовый трехатомный спирт. В следствие чего они провели полный синтез этого триола, промежуточным соединением в котором является 4-этинил-2,2-диметил-1,3-диоксолан (схема 22). Он в свою очередь реагирует с

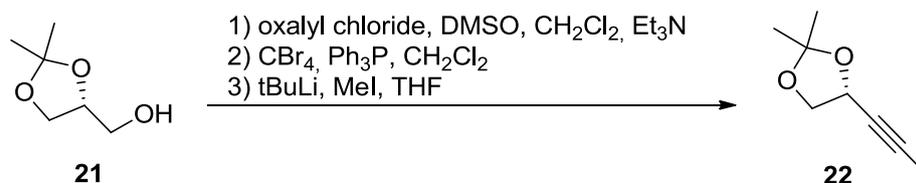
1-бромпент-1-ин-3-олом и с последующим гидролизом образуется смесь диастереоизомеров нона-3,5-диин-1,2,7-триола [19].

Схема 22.



Исследователь Майкл М. Мейджлер и его коллеги в своей работе [20] описали получение (*R*)-2,2-диметил-4-(проп-1-ин-1-ил)-1,3-диоксолана **22** из (*R*)-(+)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанола **21**. Высокопродуктивное окисление по Сверну реагента **21** с оксалилхлоридом привело к образованию альдегида, который был преобразован в 4-алкинил-1,3-диоксолан **22** путем применения гомологизации Витсульского [21] (схема 23).

Схема 23.



Данный процесс, применяется Мейджлером для последующего синтеза синтеза DPD ((*R*)-4,5-дигидрокси-2,3-пентадиенона), который является весьма реакционноспособным соединением и может образовывать сигнальные молекулы, распознающие различные виды бактерий AI-2, что в очередной раз указывает на важность алкинил-замещенных 1,3-диоксоциклоалканов в синтезе биологически активных соединений.

Дэнг (Deng) и соавторы в работе [22] используют 2,2-диметил-4-(проп-1-ин-1-ил)-1,3-диоксолан в синтезе фосфолипидов. 2,2-диметил-4-этинил-1,3-диоксолан играет роль промежуточного агента в синтезе

предшественников фосфолипидов, которые являются важной структурной составляющей клетки. Участие диоксоланов в данном синтезе, вновь свидетельствует об их важности.

Алкинил-замещенные 1,3-диоксоциклоалканы нашли широкое применение в реакции Кинугасы (Kinugasa). Так, в своей работе [23] польские ученые описывают применение диоксоланов с ацетиленовым фрагментом в диастероселективной реакции Кинугасы с шестичленными нитронами (схемы 24, 25, 26).

Схема 24.

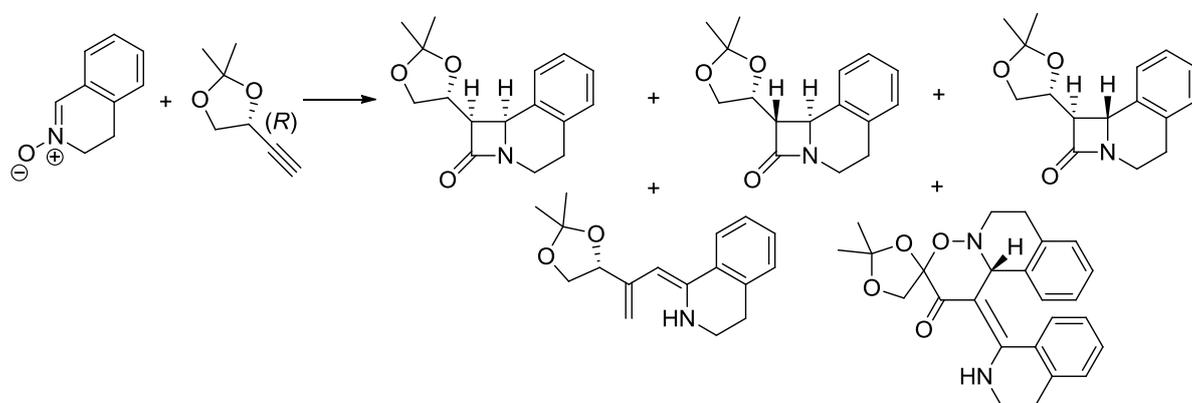


Схема 25.

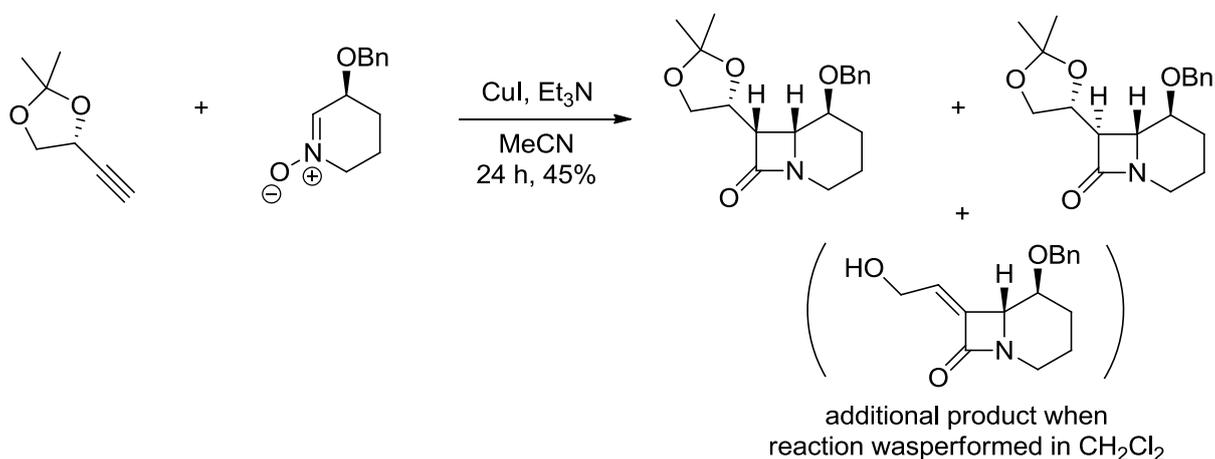
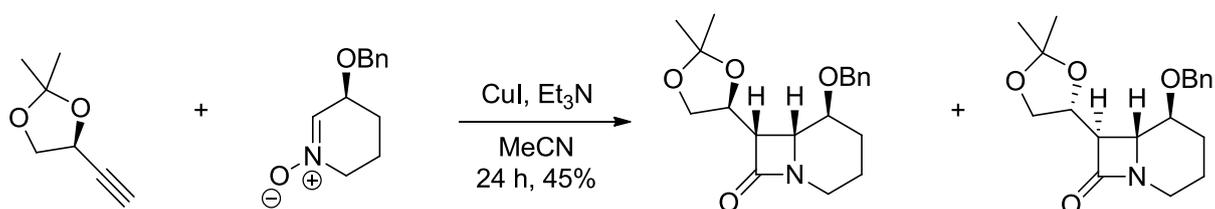


Схема 26.

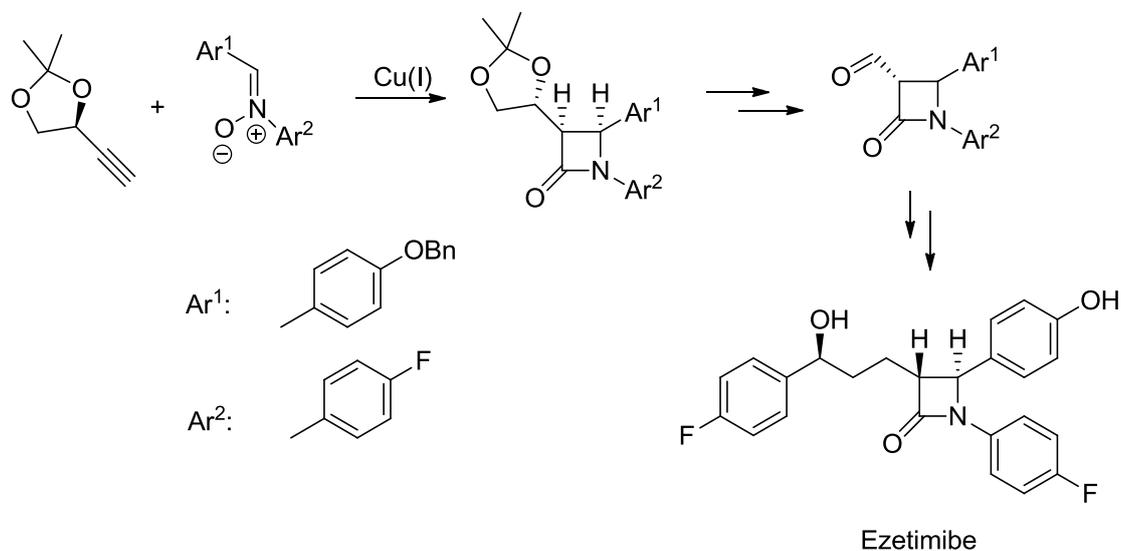


При этом получается большое разнообразие продуктов реакции, которые имеют потенциальную биологическую активность.

Реакция Кинугазы с участием 4-этинил-1,3-диоксоланов и 4-этинил-1,3-диоксанов, также описывается в работе [24], под руководством Мацейко.

В исследованиях Макалака [25], 4-этинил-1,3-диоксоланы и 4-этинил-1,3-диоксы используются в синтезе *N*,4-диарил-замещенных β-лактамов посредством реакции Кинугазы (схема 27).

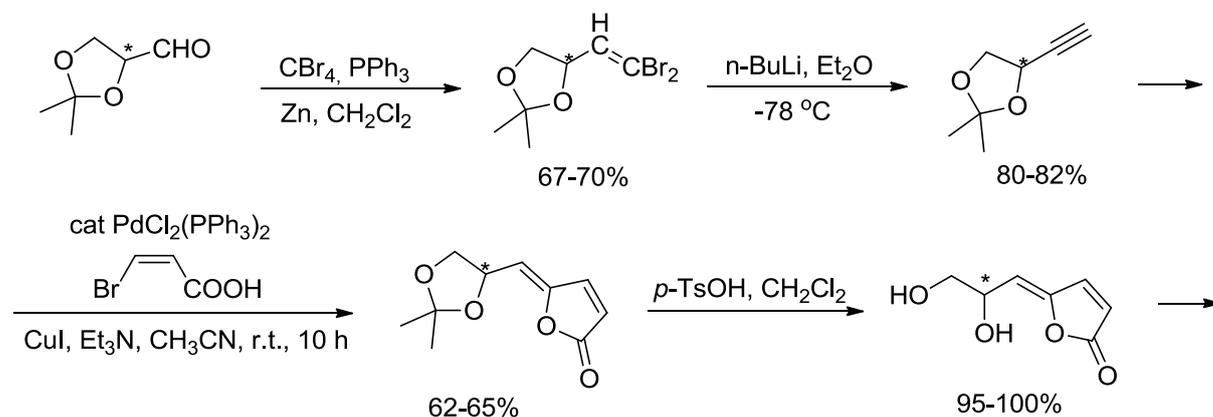
Схема 27.

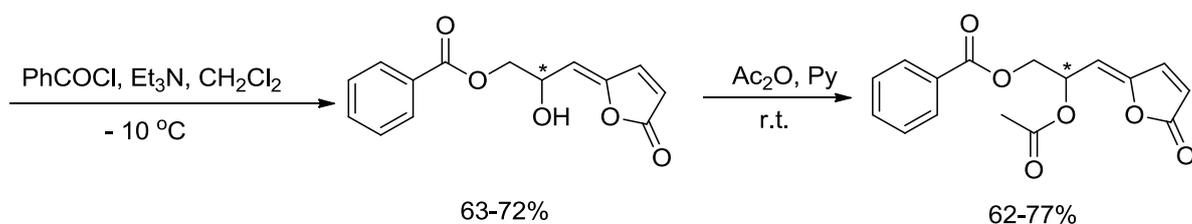


Продукт синтеза – эзетимиб является гиполипидемическим лекарственным средством, способным ингибировать абсорбцию холестерина.

В работе [26] ученых из Китая под руководством Лу описывается полный синтез натурального противоракового средства – Мелодоринола (схема 28).

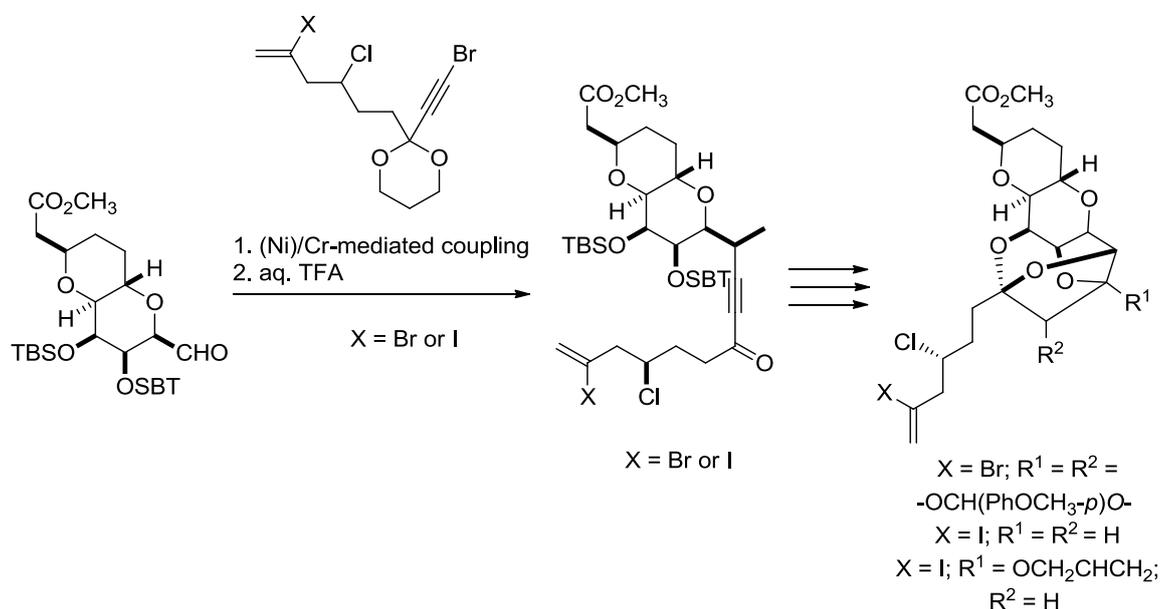
Схема 28.





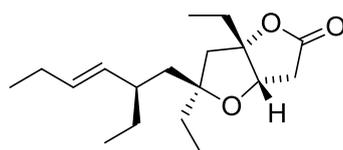
В статье [27], под началом исследователя Ли описывается применение диоксоланов для синтеза строительного блока биологически активного вещества – Галихондрина (схема 29). Производные галихондрина получают большое внимание со стороны научного общества, так как обладают противоопухолевой активностью.

Схема 29.



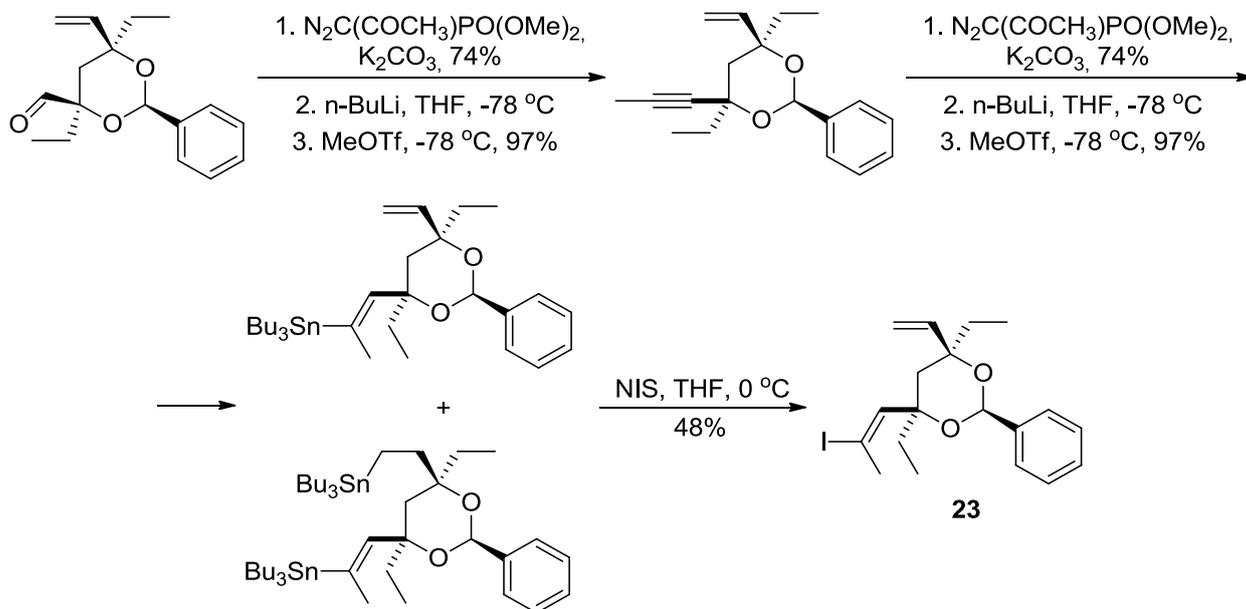
Марианом (Marian) и соавторами в работе [28], описывается участие этинил-замещенных 1,3-диоксанов в синтезе 1,4-цис-энендиолов, которые обладают высокой биологической активностью, позволяющей им активно связываться с доменом SH₂, то есть регулировать через него белок-белковое взаимодействие.

В работе Семмилака (Semmelhack) и соавторов [29] (2*R*,4*R*,6*S*)-4,6-диэтил-2-фенил-4-(проп-1-ин-1-ил)-6-винил-1,3-диоксан выступает как промежуточный компонент в реакции получения соединения **23** (схема 30), участвующего в синтезе Плакортон Б.



Плакторон Б

Схема 30.



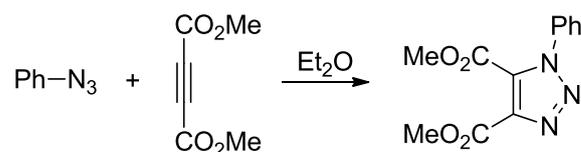
Плакторон Б является активатором Ca^{2+} АТФазы сердечного саркоплазматического ретикулума (SERCA). Молекулы с этой активностью представляют интерес в качестве агентов повышения подачи кальция, с целью коррекции нарушений сердечной мышечной релаксации.

1,3-диоксоциклоалканы, благодаря своим химическим свойствам широко используются для получения гликолей, эфиров, олигомерных соединений и других. Соединения этого класса обладают свойствами растворителей, пластификаторов, ингибиторов коррозии, применяются в качестве лаков и красок, искусственных волокон, полимерных соединений. Также некоторые циклические ацетали имеют гербицидные свойства [30], и могут обладать стимулирующим эффектом на рост растений, а также являются компонентом антимикробных и антигрибковых средств. На основе гетероаналогов ацеталей, содержащих различные функциональные группы создаются эффективные лекарственные препараты широкого спектра действия.

2.2 1,3-Диполярное циклоприсоединение

В 1893 году А. Михаэль впервые описал получение 1,2,3-триазолов реакцией алкинов с азидами. Он открыл, что при термическом взаимодействии диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты и эфирного раствора фенилазида, продуктом реакции является замещенный триазол [31] (схема 31).

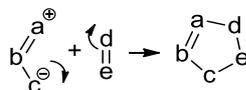
Схема 31.



Таким образом, фундаментальная реакция, включающая терминальные и нетерминальные алкины известна уже более ста лет.

Позднее, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения исследовались Р. Хьюсеном. Так, в начале 1960-х годов был открыт вариант реакции алкинов с азидами без применения катализаторов.

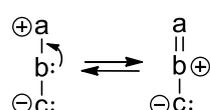
При 1,3-диполярном присоединении в наиболее частых случаях происходит образование циклического соединения с двумя новыми σ -связями за счет двух π -связей [32], т.е. происходит взаимодействие 1,3-диполя **a-b-c** с системой кратных связей **d-e**, которая является диполярофилом:



2.2.1 1,3-диполярные системы



с двойной связью,
b = N

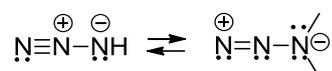


без двойной связи,
b = N или O

1,3-Диполь, **a-b-c**, должен быть определен таким образом, чтобы атом **a** обладал электронным секстетом, т.е. неполной валентной оболочкой в сочетании с положительным зарядом, а атом **c**, отрицательно заряженный центр, имел неподеленную электронную пару. Два таких компонента соединяются с помощью циклического переноса электронов, с исчезновением формальных зарядов и образованием 5-членного кольца. Диполярнофил может быть, как с двойной связью, так и с тройной.

Не могут существовать в стабильном виде соединения с положительным зарядом на атоме С, О или N с дефицитом электронов. Если при атоме **b** свободная электронная пара, восполняющая дефицит электронов на атоме **a**, при этом образует дополнительную связь, то стабилизация возможна. Такая структура полностью октетная и на атоме **b** будет локализован формальный положительный заряд. Азот же будет выступать в роли центрального атома, если развернутая структура несет в себе двойную связь. Двойная связь между атомами **a** и **b** в развернутом 1,3-диполе может отсутствовать, значит НПЭ у атома **b** нужна для стабилизации электрофильного центра. В этом случае атом **b** может быть представлен и азотом и кислородом.

Азиды представляют собой октетно-стабилизированные 1,3-диполи с двойной связью:



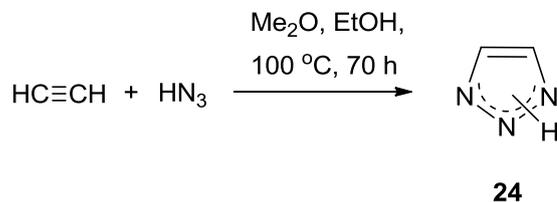
2.2.1 Термическое 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к алкинам

2.2.2.1 Циклоприсоединение алкинов к азотистоводородной кислоте и азиду натрия

Димрота и Фестер были первыми, кто предложили прямой синтез незамещенного *NH*-1,2,3-триазольного кольца взаимодействием азид

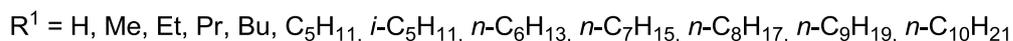
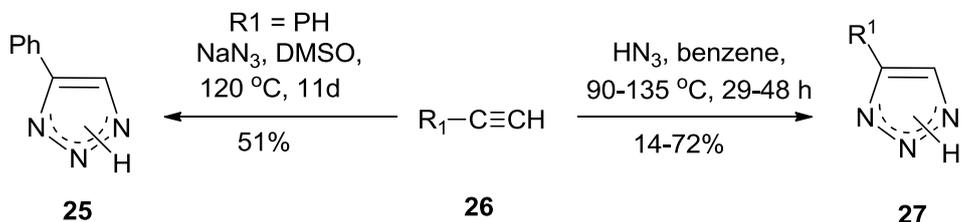
водорода с ацетиленом [33]. Реакцию проводили при длительном нагревании в запаянной трубке (схема 32). Аналогичное преобразование фенилазида с ацетиленом будет происходить быстрее, в течение 40 часов.

Схема 32.



Диполярофилами, используемыми в 1,3-диполярном циклоприсоединении с азидами могут быть ацетилены, содержащие алкильные [34], арильные [35-39], гетероциклические [40-45], карбоксильные, формильные, цианильные, нитрильные, фосфонильные, бензоильные [39, 46-55] заместители, а также остатки нуклеозидов [56]. Хотя циклоприсоединение алкинов с азидами характеризуется существенным экзотермическим эффектом, его высокий барьер активации означает, что реакцию следует проводить при повышенных температурах. Общая процедура подразумевает нагрев реагирующих веществ с обратным холодильником в толуоле, бензоле, спирте, или же при нагревании их в ДМФ/ДМСО. Например, моноалкил- или монофенилацетилены **26** могут взаимодействовать с азидами в бензоле в закрытых сосудах или после нагрева в ДМСО [34, 35, 38] (схема 33).

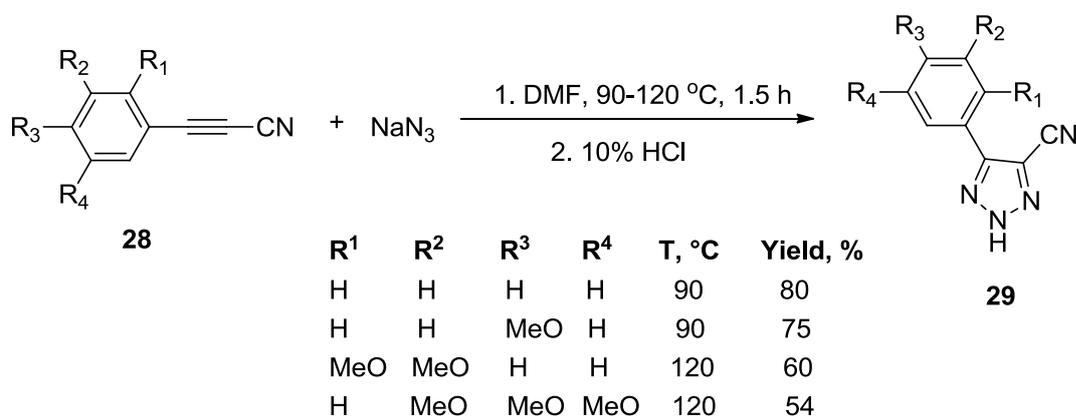
Схема 33.



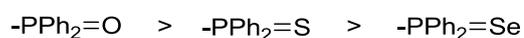
Недостатком этого метода является то, что более высокие температуры сдвигают термодинамическое равновесие в сторону побочных продуктов и выход целевого продукта может быть снижен [49]. Эффективность процесса сильно зависит от пространственных и

электронных факторов заместителей у алкина. Установлено, что введение электроноакцепторных групп (ЭАГ) усиливало выход 1,2,3-триазола. И наоборот увеличение электронодонорных свойств заместителя или наличие нескольких донорных групп (ЭДГ), в то же время на фенилпропионитрилах **28** приводит к снижению выхода триазолов **29** вплоть до 54-60 %, даже несмотря на использование высокой температуры (Схема 34) [49].

Схема 34.

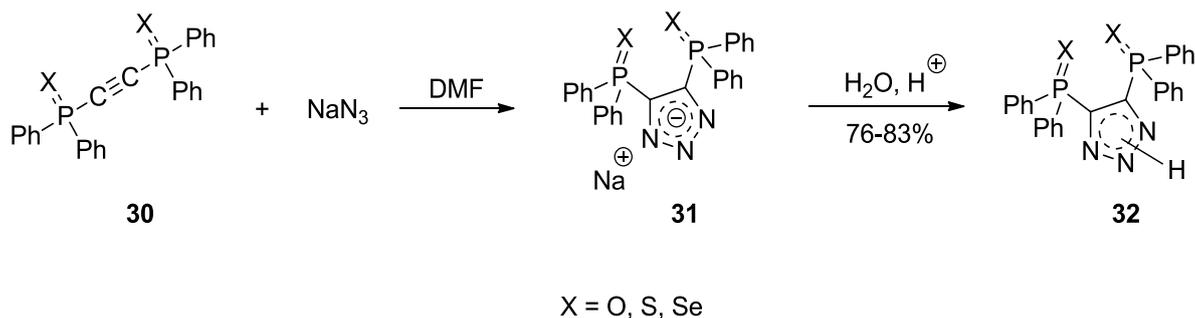


Оксид и сульфид бис-(дифенилфосфин)этилена **30** реагирует экзотермически с NaN_3 в метаноле с получением соли 1,2,3-триазиолида натрия **31** ($\text{X}=\text{O}$, S), (Схема 35) [51-53]. Следует отметить, что реакция с селенидом бис-(дифенилфосфин)этилена **30** ($\text{X}=\text{Se}$) требуется больше нагрева. Реакционная способность ацетиленов в этой реакции уменьшается в ряду:



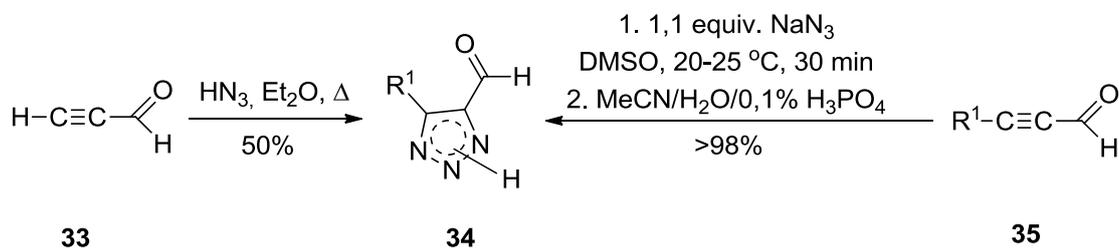
Следовательно, активность тройной связи уменьшается в том же порядке. Окислением 1,2,3-триазиолидов **31** получали свободную кислоту **32** (схема 35). Выбор растворителя является ключевым моментом для реакции циклоприсоединения. Азид натрия подвергают взаимодействию с пропиоловым альдегидом **33** или с его производными **34** в ДМСО при комнатной температуре и получили 4-формил-1,2,3-триазолы **35** с количественными выходами.

Схема 35.



При кипячении с обратным холодильником тех же компонентов в эфире были получены только умеренные выходы (схема 36) [46-48].

Схема 36.

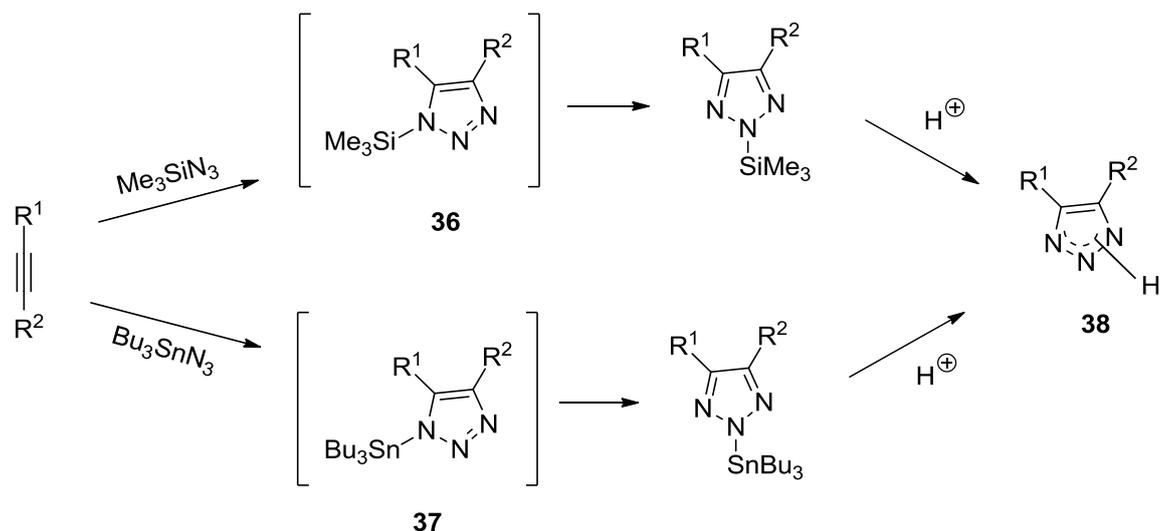


R¹ = H, *n*-Bu, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, Ph, TBSO(CH₂)_n, THPO(CH₂)_n, n = 1,2,3

2.2.2.2 Циклоприсоединение алкинов к азидотриметилсилану и азидотрибутилстаннану

Дальнейшее совершенствование методологий для синтеза 2*H*-1,2,3-триазолов через [3+2]-циклоприсоединение, включает использование триметилсилил- или трибутилстаннил- азидов как 1,3-диполей (схема 37) [57, 35, 49, 44, 58-70]. Таким образом, *NH*-1,2,3-триазолы **38**, были получены с помощью перегруппировки с последующим гидролизом первоначально сформированных 1-триметилсилил или 1-три-*n*-бутилстаннил-1,2,3-триазолов, **36** и **37** (схема 37) с хорошими выходами.

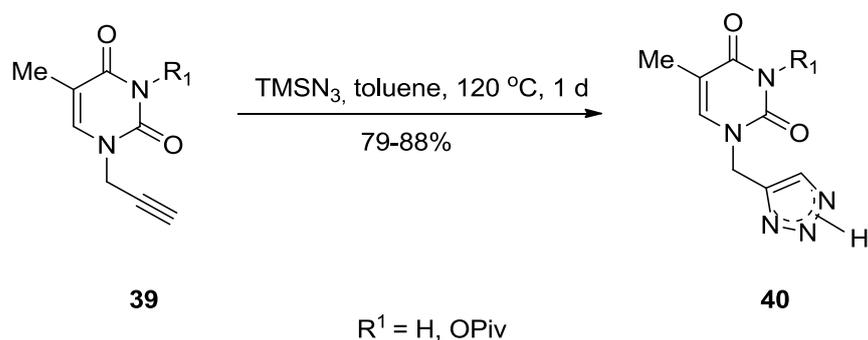
Схема 37.



В отличие от азотистоводородной кислоты, эти азиды термодинамически стабильны. Таким образом, они очень удобные и относительно безопасные заменители для азотистоводородной кислоты во многих реакциях с ацетиленами. Тем не менее, для получения триазолов с помощью реакции этих стабильных азидов с приемлемым выходом, требуется продолжительный нагрев реагентов в различных растворителях с высокой температурой кипения (обычно ДМФ, ДМА, толуол, ксилол).

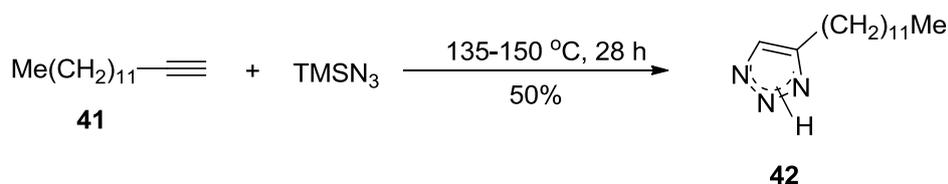
Например, для получения тимин-замещенных *NH*-1,2,3-триазолов **40**, 1-пропаргилтимин **39** и триметилсилилазид непрерывно нагревали в течение 1 дня в толуоле (схема 38) [62].

Схема 38.



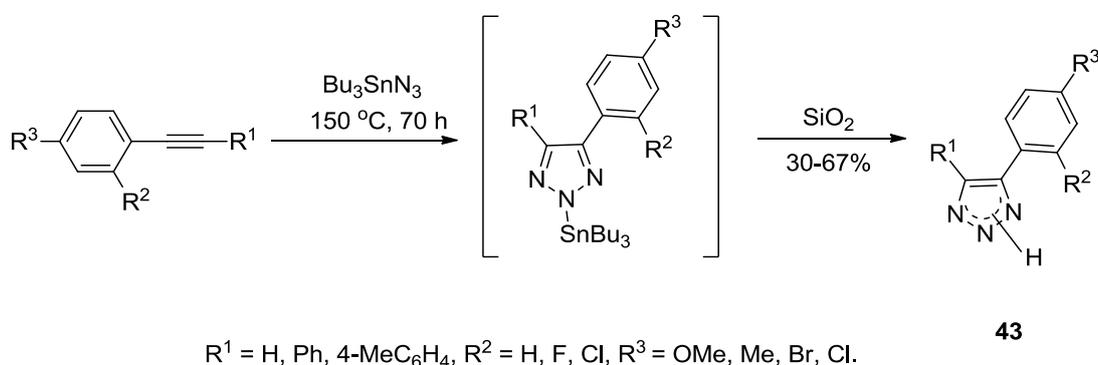
В ряде случаев использовались не только более высокие температуры, но и высокое давление [45, 68, 69]. 4-Додецил-1,2,3-триазол **42** получали путем нагревания тетрадец-1-ина **41** в чистом триметилсилилазиде в автоклаве (схема 39) [69].

Схема 39.



Другими примерами такого циклоприсоединения являются 4,5-дизамещенные *NH*-1,2,3-триазолы **43**, полученные в умеренных количествах (30-67 %) описанные в работах [54, 66]. Реакция три-*n*-бутилстанниламида с моно- и дизамещенными алкинами проводили путем нагревания реакционной смеси в запаянной трубке (схема 40) [54, 66].

Схема 40.



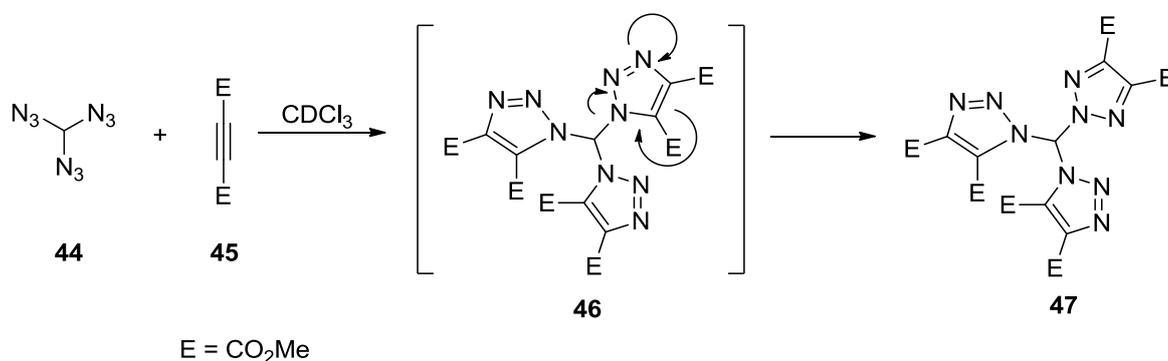
2.2.2.3 Циклоприсоединение алкинов к органическим азидам

2*H*-1,2,3-триазол может быть получен реакцией ацетилена с выбранными органическими азидами, если они имеют уходящую группу в своей структуре. Такие группы облегчают гидролиз или N-N/N-C перегруппировки, протекающие на следующей стадии [66-68, 71-83]. Было показано, что 3-нитробензоил, пивалоилоксиметил, перфторалкилвинил, или трифторметансульфонил азида реагируют с ацетиленами с образованием *NH*-1,2,3-триазолов [62, 66, 71-75], в то время как (азидометантриил)трибензол, 7-азидоциклогепта-1,3,5-триен, этил-3-азидоакрилат, 3-азидо-1,2,3-три-*трет*-бутилциклопроп-1-ен, диэтиловый азидо(бензамидо)метилфосфонат, алкил 3-азидо-2-алкеноаты и азидометиамины дают смесь 2-*R*-1,2,3-триазола и *NH*-триазола, или 1- и 2-замещенные 1,2,3-триазолов с избытком последнего изомера [68, 76-82].

Интересный пример три-(1,2,3-триазол) **47** включает стадию *N*(1)-*N*(2) перегруппировки в ходе реакции триазидометана **44** с ДМАД (схема 41) [82].

¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопия и монокристаллические дифракции рентгеновских экспериментов показали, что 3:1 аддукт существует в структуре **47**, состоящей из одного 2-замещенного и двух 1-замещенных триазолов. Одно из трех первоначально сформированных симметричных триазольных колец в **46** прошли 1,5-сигматропную алкил перегруппировку с получением **47**.

Схема 41.



Движущей силой этой перегруппировки была необходимость для молекулярной системы уменьшить внутреннее стерическое напряжение. Устранение триазольного фрагмента из симметричного аддукта **46** с последующим его повторным добавлением привело к соединению **47**.

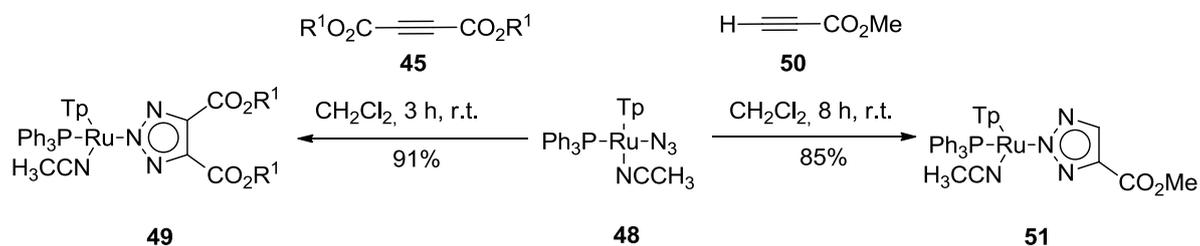
2.2.2.4 Циклоприсоединение алкинов с комплексами металлов, содержащих азидные лиганды

Азидные комплексы металлов могут вступать в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения. Co(III)-, Ru(IV)-, Pd(II)-, Pt(II)-, V(III)-, Ir(III)-, Mo(II)-, Os(IV)- и Ta(V)-содержащие комплексы были описаны в работах [84-95]. Как правило, металл-азидные комплексы реагируют с алкинами до устойчивых 2*H*-1,2,3-триазолов при более низких температурах и за более короткое время по сравнению с реакцией NaN₃ и HN₃ с алкинами. Следует также отметить, что механизм реакции металл-

азидных комплексов с диполярофилами аналогична реакции TMSN_3 и BuSnN_3 , описанной выше (схема 37). Тем не менее, комплекс триазолата, содержащий $N(1)$ -связанный лиганд сразу превращается в термодинамически более стабильный $N(2)$ -связанный изомер.

Обработка рутениевого координированного азида **48** избытком DMAD, DEAD **45** или метилпропиолатом **50** при комнатной температуре, приводит к $N(2)$ -связанному 4,5-бис(метоксикарбонил)-1,2,3-триазолату $(\text{CH}_3\text{CN})[\text{Ru}]-\text{N}_3\text{C}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$ **49**, и 4-(метоксикарбонил)-1,2,3-триазолату $(\text{CH}_3\text{CN})[\text{Ru}]-\text{N}_3\text{C}_2\text{HCO}_2\text{Me}$ **51** с высокими выходами (схема 42).

Схема 42.



Диазидный комплекс рутения реагирует с алкинами в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. В зависимости от структуры алкинов и условий реакции, циклоприсоединения происходит за счет участия одного или двух азидных групп и приводит к рутений координированному триазолату с лигандом у $N(2)$ -атома [92].

2.2.2 Катализ в синтезе 1,2,3-триазолов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения

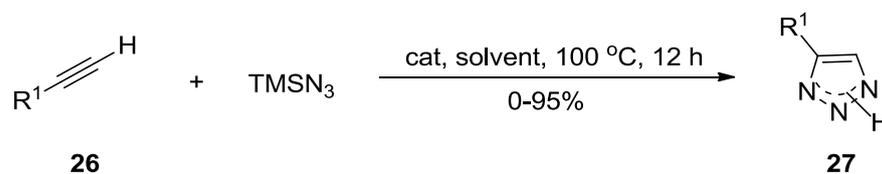
Медь(I)-катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение (CuAAC) эффективный способ синтеза 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов [96-99, 101]. С другой стороны, Ru-катализируемая реакция терминальных алкинов с алкилазидами является уникальной по отношению к 1,5-дизамещенным-1,2,3-триазолам [96, 99]. В этих методах активность неорганических азидов подавляется мягкими условиями и получение 4,5-

дизамещенных *NH*-1,2,3-триазолов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения становится безрезультатным. С другой стороны, есть примеры металл-катализируемого синтеза *NH*-1,2,3-триазолов основанные на азиде натрия или лития [102, 103, 104-106]. Другими примерами 1,3-диполей для этой реакции являются триметилсилилазид [107-108] и органические азиды [50, 63, 109-115]. В этом случае реакция с органическими азидами сопровождается перестройкой или ликвидацией органического остатка и приводит к *NH*- или 2-*R*-1,2,3-триазолам.

Основная проблема региоселективности для несимметричных 4- или 5-монозамещенных и 4,5-дизамещенных 1*H*-триазолов контролируется использованием хорошо известных подходов "клик-химии". Эта проблема становится незначительной в случае *NH*-1,2,3-триазолов и их 2-замещенных производных из-за их таутомерии или симметрии, вызванной заместителем во втором положении. Введение катализатора облегчает циклоприсоединение и дает возможность расширить сферу применения этой реакции. Это объясняет, почему металл-катализируемые синтезы в настоящее время очень популярны в химии триазолов.

Так, например, [3+2]-циклоприсоединение неактивированных терминальных алкинов **26** с триметилсилилазидом, в присутствии катализатора Cu(I) (CuI, CuCl и т.д.), проходит гладко, и приводит к получению соответствующих *NH*-1,2,3-триазолов **27** с превосходными выходами (схема 43) [108]. Среди исследованных растворителей, протонные оказывают больший эффект на эту реакцию. Смесь ДМФА и MeOH улучшает выход 1,2,3-триазолов **27** до 59-69% по сравнению с 14-55%, получаемыми в других случаях. Другие медные катализаторы, такие как Cu(II)Br₂ и Cu(0) (порошкообразный), также являются эффективными [108]. Реакция без медного катализатора характеризуется более низким выходом (13%). Не содержащие медь катализаторы (AuCl₃, AgCl и ZnCl₂) не оказывают никакого эффекта.

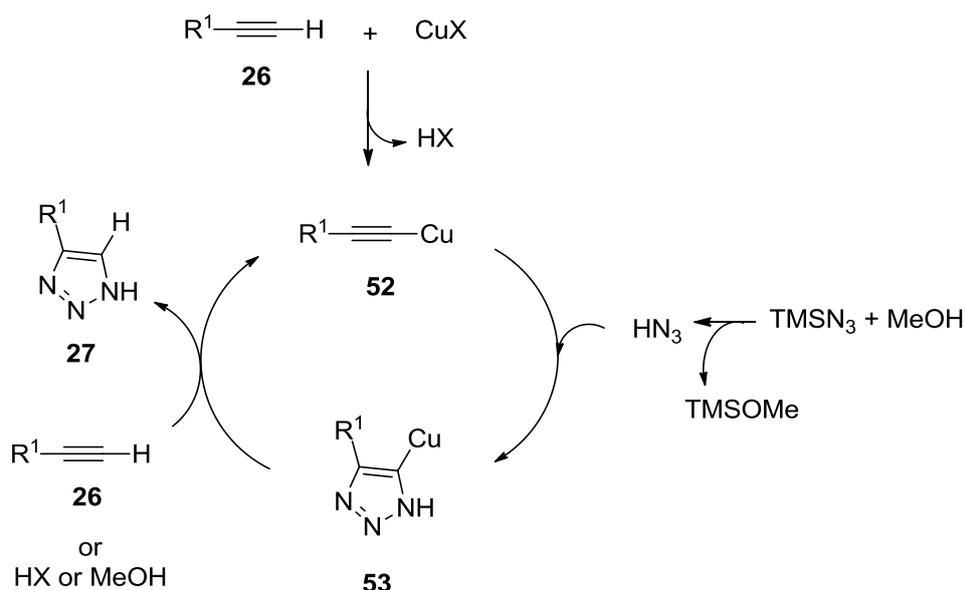
Схема 43.



cat: Cu(0), CuCl, CuI, CuBr₂, AuCl₃, AgCl, ZnCl₂; solvent: MeOH, DMF, MeOH/DMF; R¹ = 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeCO₂C₆H₄, C₁₀H₂₁, t-Bu, BnOCH₂, PhSO₂(Me)NCH₂, i-Pr₃Si.

Механизм катализируемого циклоприсоединения осуществляется с помощью многокомпонентного одnoreакторного синтеза, предложенного в работах [105, 108, 115-120]. В самом начале этой реакции CuX взаимодействует с терминальным алкином **26**, что приводит к ацетилениду меди **52** [108], это означает, что лишь терминальные алкины проявляют высокую реакционную способность в данном синтезе. Одновременно с этим, в ходе реакции TMSN₃ с MeOH образуется HN₃. Так как тройная связь C-C в ацетилениде меди **52** уже активирована, то [3+2]-циклоприсоединение происходит сразу же. Протолиз связи C-Cu, инициируемый терминальными алкинами **26**, HX или MeOH приводит к интермедиату **53**, и дает на конечной стадии *NH*-1,2,3-триазолы **27** (схема 44) [108].

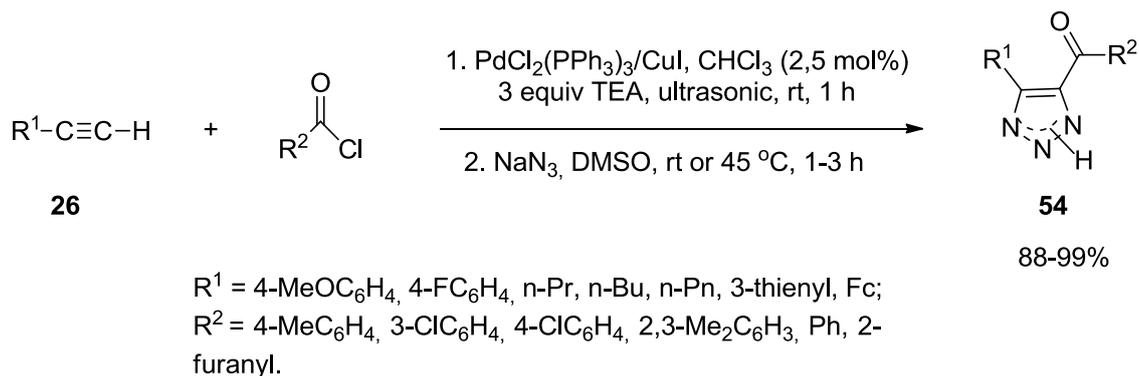
Схема 44.



Металл-катализируемые одnoreакторные синтезы 1,2,3-триазолов можно разделить на два типа. Первый из них включает две последовательные реакции сщепления и циклоприсоединения, приводящих к 4,5-дизамещенным *NH*-1,2,3-триазолам. Реакция сочетания Соногаширы позволяет создать

ацетиленовые диполярофилы, участвующие в следующей стадии 1,3-диполярного циклоприсоединения [122-124, 104]. Катализируемую палладием реакцию Соногаширы и 1,3-диполярного циклоприсоединения ацилхлоридов, терминальных ацетиленов, и азид натрия проводится с ультразвуковым ускорением в одном реакторе, что приводит к получению 4,5-дизамещенных-2*H*-1,2,3-триазолов **54** (Схема 45) [122].

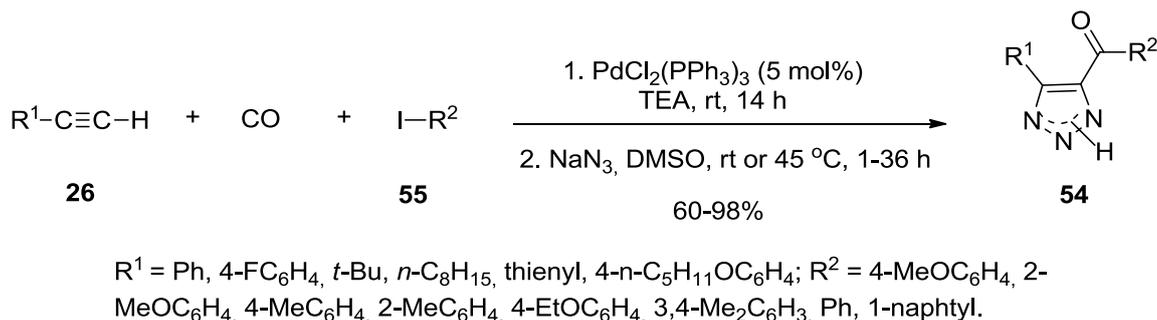
Схема 45.



Параметры реакции (время реакции, выход и т.д.) не зависят от электронных свойств заместителей в арилзамещенных терминальных ацетиленов и ацилхлоридах. Взаимодействие алифатических терминальных ацетиленов протекает гораздо медленнее по сравнению с арилацетиленами. Длина алифатической цепи не является решающим фактором, влияющим на выходы этого процесса.

Однореакторный четырехкомпонентный синтез 4,5-дизамещенных триазолов **54** Pd-катализируемой реакцией терминальных ацетиленов **26** с моноокисью углерода, арилийодидом **55**, и азидом натрия проходит в мягких условиях (схема 46) [123].

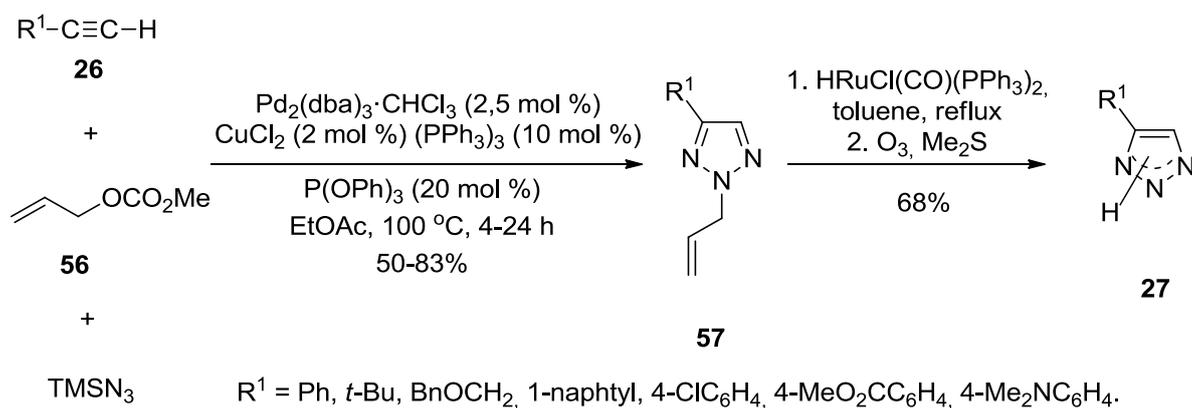
Схема 46.



Этот класс одnoreакторных реакций характеризуется атомной эффективностью, он с легкостью может быть реализован в промышленном масштабе (схемы 41, 42). Одnoreакторные каталитические реакции второго типа возникают, когда циклоприсоединение с последующим нуклеофильным замещением (арилированию, алкилирование и т.д.) дают *NH*-триазолы, что далее приводит к 2-арил- или 2-алкил-1,2,3-триазолам, [125, 104, 116-120].

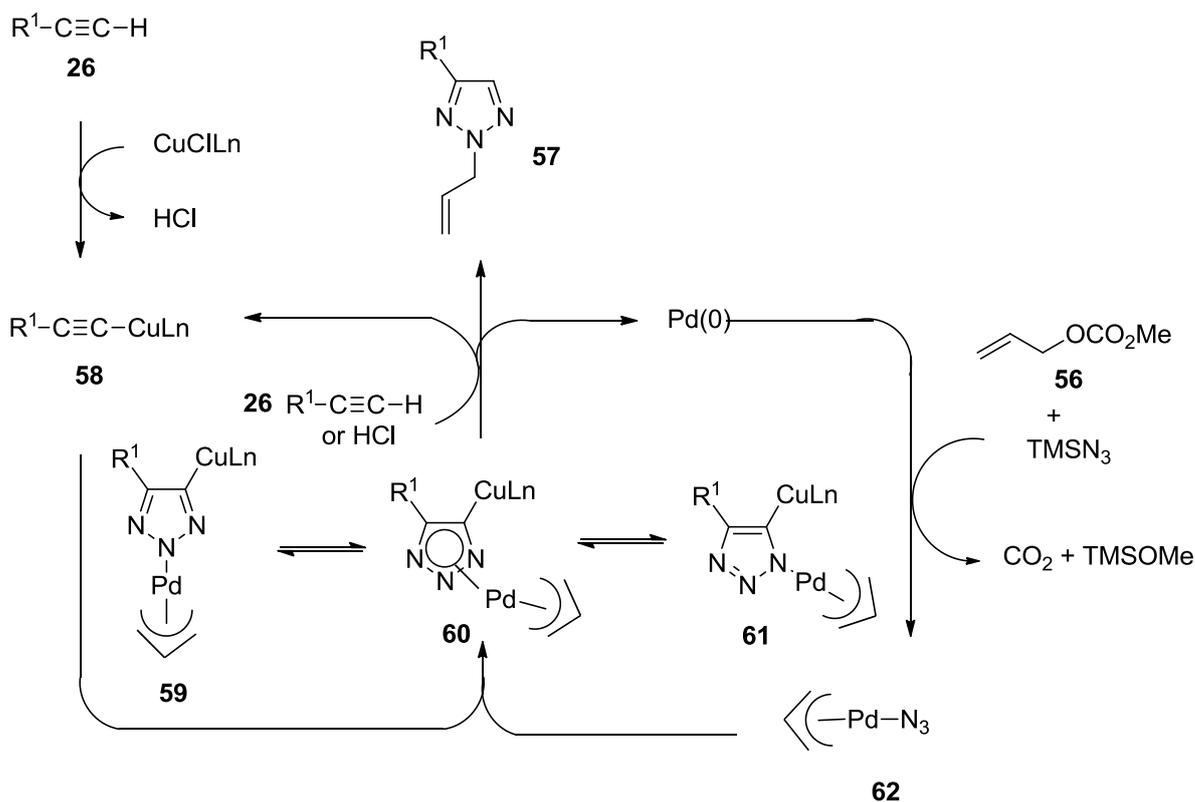
Региоселективное образование 2-аллилтриазола **57** путем трехкомпонентной реакции сочетания между аллилметилкарбонатом **56**, TMSN_3 и алкинами в присутствии каталитического количества $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (схема 47) показано в публикациях [116-119].

Схема 47.



Механизм для этого биметаллического катализа показан на схеме 48 [118].

Схема 48.

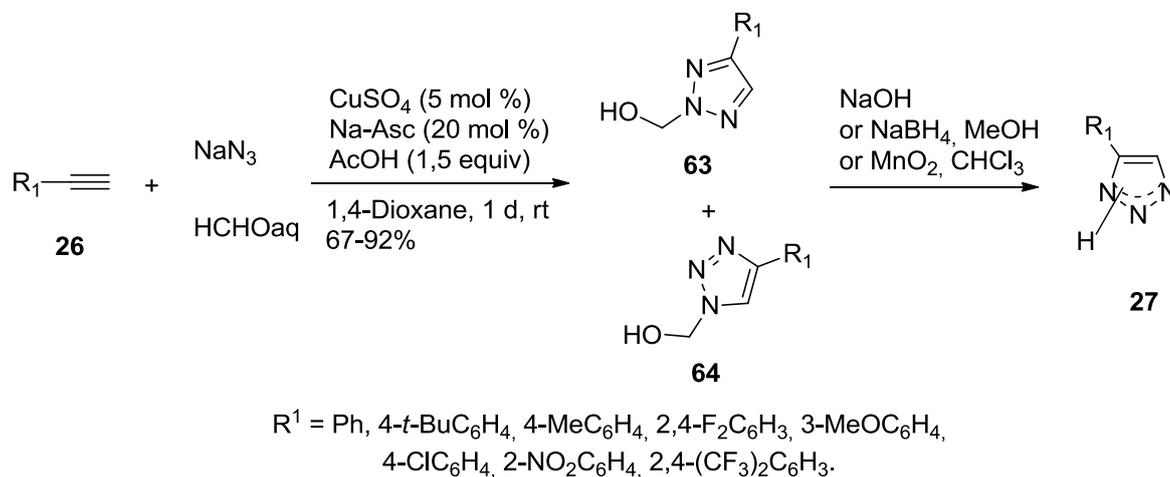


Во-первых, аллилметилкарбонат, триметилсилилазид, и Pd(0) взаимодействуют с получением π-аллилпалладиевого азидного комплекса **62**. Этот этап каталитического цикла сопровождается образованием CO₂ и триметилсилилметоксида. В то же время, в ходе реакции алкина **26** и CuClLn, формируются ацетиленид меди **58** и хлороводород. Затем, 1,3-диполярное циклоприсоединение между азидным фрагментом комплекса **62** с ацетиленидом меди **58** приводит к комплексу палладия **61**. Промежуточный комплекс **61** существует в равновесии с комплексом палладия **59** посредством вмешательства палладиевого комплекса **60**. Регенерация Pd(0) катализатора восстановительным элиминированием комплекса **59** дает в результате 2-аллилтриазол **57**. Cu активируют тройную связь C-C путем формирования ацетиленида меди. Одной из основных особенностей этой реакции, это чрезвычайно высокая региоселективность, так как не образуется ни одного другого изомера. Структура конечного продукта контролируется составом комплексного катализатора.

Несколько примеров синтеза 2-гидроксиметил-2*H*-1,2,3-триазолов **63** были представлены в литературе [49, 120]. Однореакторная ступенчатая

реакция формальдегида, NaN_3 , и терминального алкина **26** проходящая в подкисленной среде (pH 6,5), представляет другой пример синтеза 2-замещенных триазолов каталитическим циклоприсоединением [120] (схема 49).

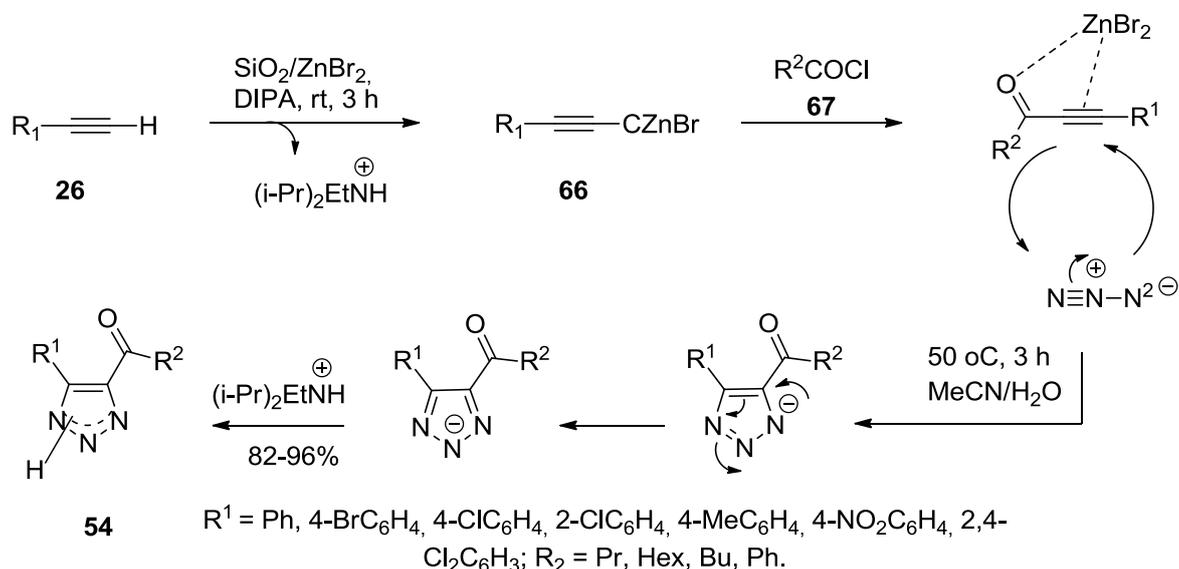
Схема 49.



Для всех тестируемых алкинов, были получены 1- и 2-гидроксиимил триазолы **63** и **64**.

4,5-Дизамещенные 1,2,3-триазолы **65** могут быть получены с помощью эффективного однореакторного синтеза, такого как кросс-сочетание/1,3-диполярное циклоприсоединение между ацилхлоридами **67**, терминальными алкинами **26**, и азидом натрия [123, 124]. Реакцию проводят в присутствии бромиды цинка на кремнеземе (схема 50) [124].

Схема 50.



Когда все реагенты, $ZnBr_2$ (как катализатор) и основание (DIPA или TEA) растворены в различных растворителях (MeCN, диоксан, ТГФ, ДМФА), получается малый выход желаемого 1,2,3-триазола **54**. Тем не менее, если реакцию проводить в последовательном режиме (реакцию между хлористым ацилом **67** и ацетиленом в первую очередь, и реакцию с добавлением азида впоследствии), то достигается 62-96%-ный выход продукта.

Реакция проводится в различных растворителях или в условиях без растворителя (SFC), добавляя $ZnBr_2$ или $ZnBr_2/SiO_2$ (10%) в смесь ацилхлорид/ацетилен на начальной стадии. Далее добавляется азид натрия и 1,3-диполярным циклоприсоединением через интермедиат **66** получают 2*H*-1,2,3-триазол **54** (схема 42).

Анализ литературы по данной теме показал, что существует множество разнообразных подходов к синтезу 2*H*-1,2,3-триазолов через 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов с алкинами, которое включает в себя термический, каталитический, однореакторный многоступенчатый синтез и синтез в твердой фазе. Есть очевидные преимущества использования их в более крупных масштабах. Тем не менее, основной задачей для распространения их в промышленности является доступность и стоимость алкинов. К тому же, взрывной характер органических/неорганических азидов существенно ограничивает их использование для промышленного синтеза.

(**6e**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{H}$, $n = 0$ (**6f**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{CH}_3$, $n = 1$ (**6g**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$, $n = 1$ (**6h**).

Чтобы добиться более высоких выходов 2-этинил-1,3-диоксоциклоалканов, удаляли из реакционной смеси воду, образующуюся в реакции с карбонильными соединениями **3a,b** и **4**. Также отгоняли этанол, выделяющийся в реакции с ацеталями **2a,b**. Это позволило получить продукты с выходом 74-88%. Однако в реакции с 4-фенилбут-3-ин-2-оном **4**, не удалось добиться выхода **6f**, превышающего 35%, т.к. процесс сопровождался осмолением.

Выходы 1,3-диоксоциклоанов **6a-h** и их температуры кипения (плавления) приведены в разделе 3.3 экспериментальной части.

2.1.2 Спектральные характеристики 2-этинил-1,3-диоксоциклоалканов

В таблицах 2 и 4 представлены данные спектров ЯМР ^1H и в таблицах 2 и 4 данные спектров ЯМР ^{13}C для соединений **6a-h**.

У соединения **6a,b** $R^2 = \text{H}$, т.е. они не содержат в своей структуре заместителей в 4 положении диоксоциклоанового кольца и в их спектрах наблюдается синглетный пик (в области δ_{H} 5.45-5.85 м.д.), соответствующий метиновому протону у второго атома С, что можно наблюдать на примере соединения **6b** (рисунок 1).

Соединения **6a,b,f** не замещены в положения 4 и 5 диоксоциклоанового цикла, что приводит к характерным [127] мультиплетам (в области δ_{H} 3.7-4.2 м.д.), относящимися к протонам метиленовых групп С-4 и С-5.

Спектры ЯМР ^{13}C (таблица 3) соединений **6a,b,f** содержат сигналы атомов С-4 и С-5 δ_{C} 64 м.д. и С-2 δ_{C} 92-101 м.д.. Атомы углерода тройной связи дают сигналы в области δ_{C} 75-87 м.д.

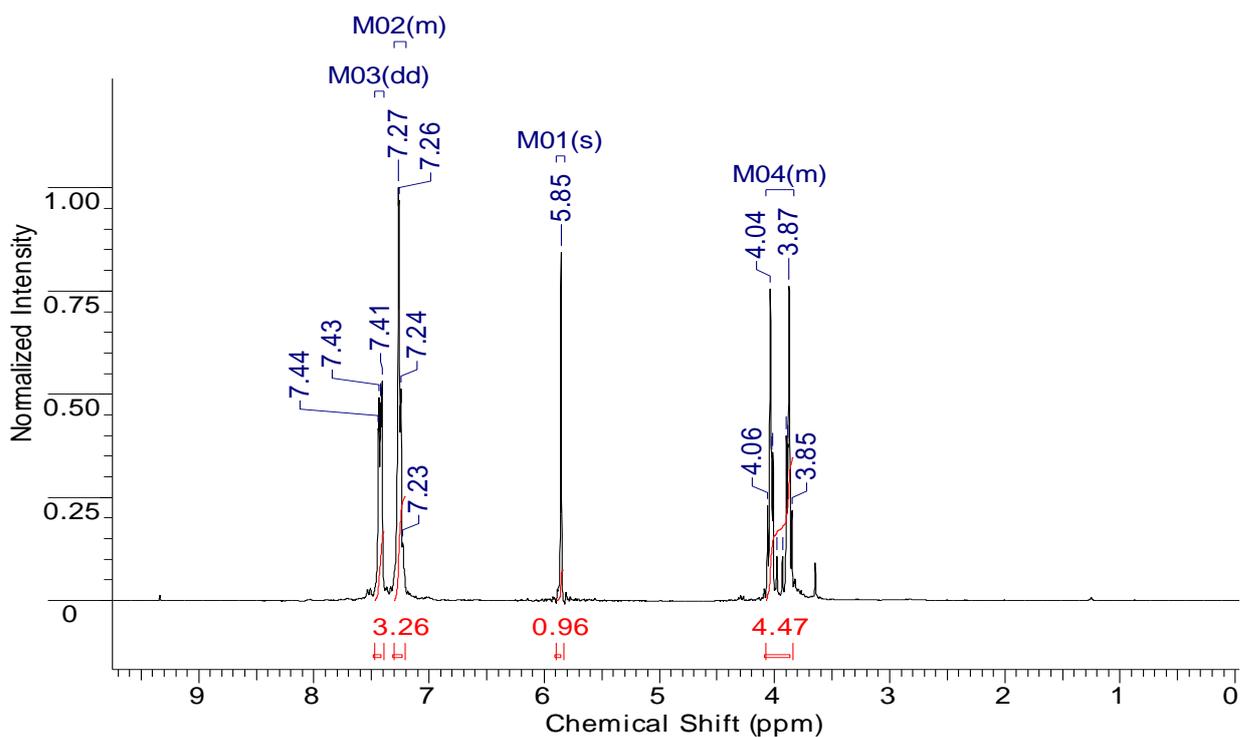


Рисунок 1 – ЯМР ^1H спектр соединения **6b**.

Исходя из спектров ЯМР ^1H , ^{13}C соединений **6c-e,h** наблюдается что эти 1,3-диоксоцикланы представляют собой смеси стереоизомеров. Чтобы с большей точностью соотнести сигналы в спектрах соединений **6c-e,h**, был выполнен квантовохимический расчет величин относительной энтальпии процесса *транс-цис*-изомеризации, при этом величина ΔH *транс*-изомеров была принята равной нулю (таблица 6). Для всех соединений $\Delta H_{\text{цис}} > 0$, что свидетельствует о большей термодинамической стабильности *транс*-изомеров.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **6c-e,h** присутствует пара синглетов метинового протона при атоме С-2 в области δ_{H} 5.44-5.93 м.д., причем сигнал, находящийся в более слабом поле соответствует *цис*-, а в сильном поле – *транс*-изомеру (таблица 2, рисунок 2). В области δ_{H} 3.34-4.47 м.д. наблюдается серия мультиплетов, образованная сигналами протонов у атомов С-4,5 (соединения **6c-e**) и у атомов С-4,5,6 (соединение **6h**). В случае соединения **6d** сигналы $R^1 = \text{Bu}$ и $R^2 = \text{Pr}$ перекрываются и образуют три широких мультиплета в области δ_{H} 0.8-2.16 м.д. Соотношение *цис*:-*транс*-

форм, определенное на основании интегральной интенсивности сигналов метинового протона при атоме С-2 составляет $\sim 1 : (1.2-1.3)$. Приблизительно такое же соотношение *цис*-:*транс*-форм было получено при хроматографическом анализе соединений **6с-е,h**.

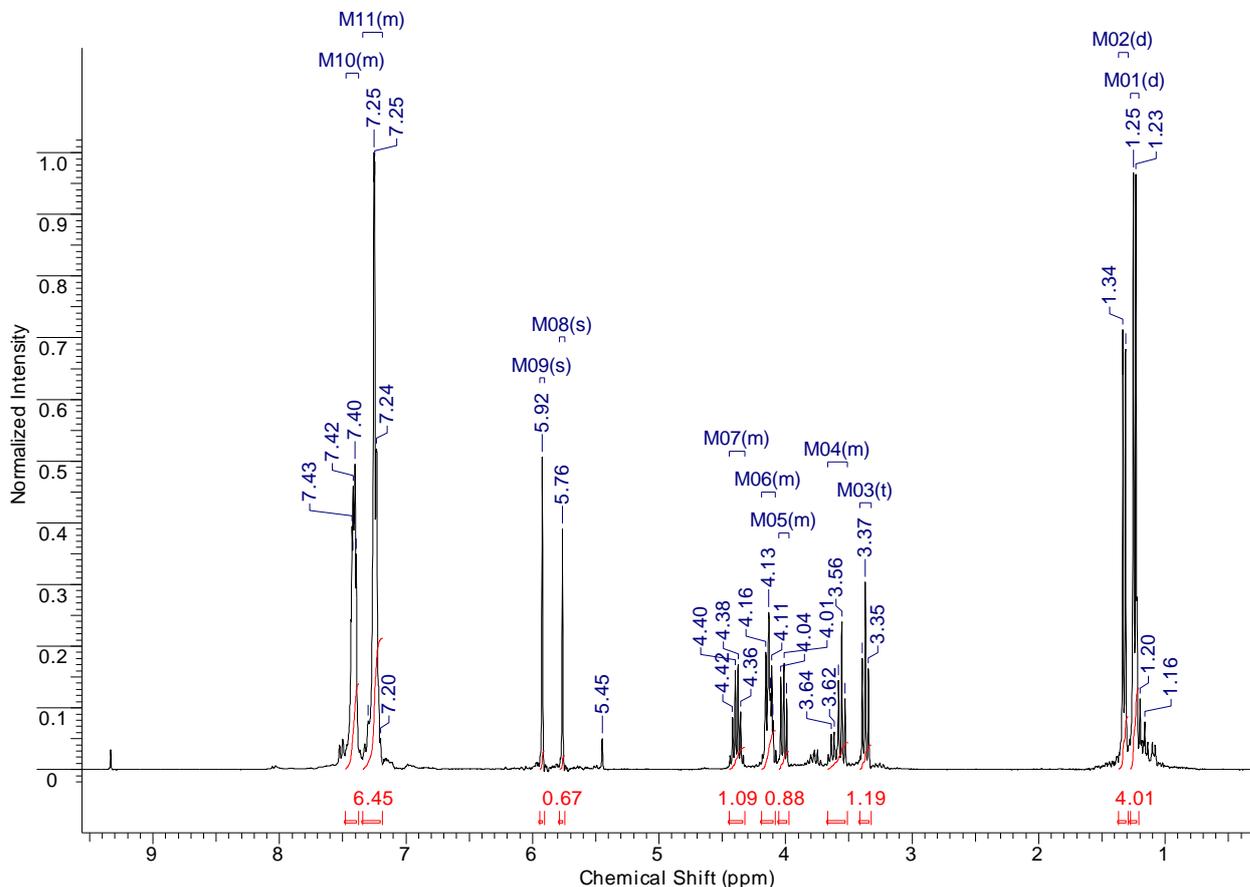


Рисунок 2 – ЯМР ^1H спектр соединения **6с**.

Спектры ЯМР ^{13}C *цис*-/*транс*-1,3-диоксоланов **6с-е,h** (таблица 2) содержат парные сигналы, соответствующие атомам С-4 (δ_{C} 69.1-70.5 м.д.), С-5 (δ_{C} 71.8-76.9 м.д.) и С-2 (δ_{C} 92.7-93.1 м.д.), при этом сигналы *цис*-изомеров, имеющие меньшую интенсивность, во всех случаях находятся в более сильном поле. Сигналы атомов углерода тройной связи располагаются при δ_{C} 76.2-85.1 м.д.

В спектре ЯМР ^1H (таблица 3, рисунок 3) соединения **6g** присутствует пара дублетов в области δ_{H} 3.50-4.83 м.д., образованная протонами Н-4 и Н-6 гетероцикла. Метильным заместителям (R^4) соответствуют два синглетных

пика в области δ_H 0.92-1.11 м.д.. Протоны фенильного заместителя образуют мультиплетные пики в области δ_H 7.26-7.50 м.д.. Данные спектра ЯМР ^{13}C 1,3-диоксана **6g** представлены в таблице 4.

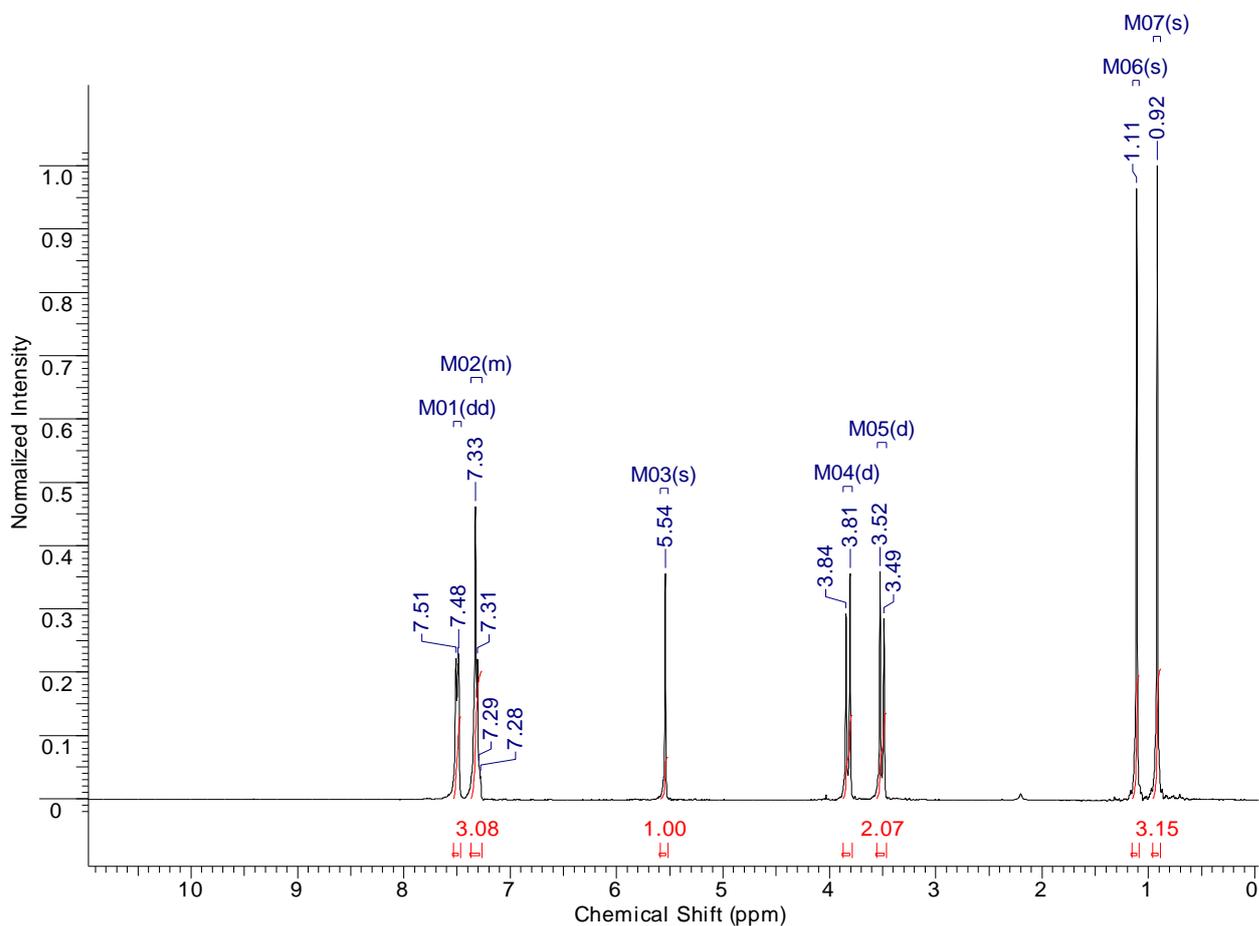
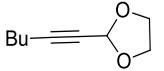
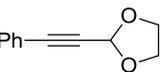
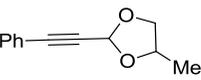
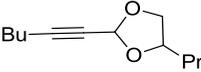
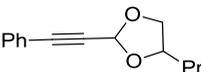
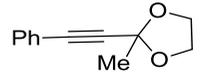


Рисунок 3 – ЯМР 1H спектр соединения **6g**.

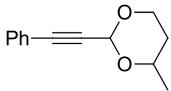
Таблица 2 – Данные спектров ЯМР ^1H ацетиленовых 1,3-диоксоциклоалканов **6a-f, h**

№	Структура	δ , м.д.							Соотношение <i>цис-</i> : <i>транс-</i> по данным спектров ЯМР ^1H
		$\text{H}^{4,5(4,5,6)**}$	R^1		R^2		R^3		
			<i>цис-</i>	<i>транс-</i>	<i>цис-</i>	<i>транс-</i>	<i>цис-</i>	<i>транс-</i>	
1	2	3	4		5		6		7
6a		3.73-3.95 м	1.24-1.45 м, 2.09-2.30 м		–		5.46 с (H^2)		–
6b		3.84-4.07 м	7.21-7.28 м, 7.42 д.д ($J = 8.1, 1.8\text{Гц}$)		–		5.85 с (H^2)		–
6c*		3.35-3.40 м, 3.51-3.82 м, 3.98-4.07 м, 4.08-4.20 м, 4.31-4.47 м	7.47-7.37 м	7.33-7.37 м	1.33 д ($\text{CH}_3, J = 6.1\text{Гц}$)	1.24 д ($\text{CH}_3, J = 6.1\text{Гц}$)	5.77 с (H^2)	5.92 с (H^2)	1 : 1.3

Продолжение таблицы 2.

1	2	3	4	5	6	7		
6d*		3.34-3.38 м, 3.47-3.54 м, 3.89-3.93 м, 4.01-4.06 м, 4.12-4.16 м	0.80-0.89 м [CH ₃ (в R ¹), <i>цис</i> - + <i>транс</i> - и CH ₃ (в R ²), <i>цис</i> - + <i>транс</i>], 1.15-1.75 м и 2.12-2.16 м [CH ₂ (в R ¹), <i>цис</i> - + <i>транс</i> - и CH ₂ (в R ²), <i>цис</i> - + <i>транс</i>] ^{***}		5.44 с (H ²)	5.58 с (H ²)	1 : 1.2	
6e*		3.59-3.70 м, 3.61-3.68 м, 3.97-4.08 м, 4.13-4.18 м, 4.23-4.35 м	7.37-7.50 м	7.19-7.35 м	0.91-0.96 м (CH ₃ , <i>цис</i> - + <i>транс</i> -), 1.22-1.85 м (CH ₂ , <i>цис</i> - + <i>транс</i> -)	5.79 с (H ²)	5.93 с (H ²)	1 : 1.3
6f		3.95-4.15 м	7.23-7.30 м, 7.39-7.46 м		—	1.81 с (2-CH ₃)		—

Продолжение таблицы 2.

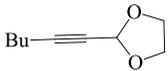
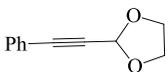
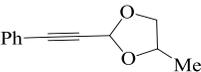
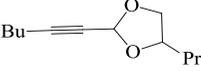
1	2	3	4		5		6		7
6h*		3.37 (т, $J = 7.34$ Гц); 3.50-3.68 м; 3.97-4.05 м; 4.06-4.19 м; 4.32-4.44 м	7.35-7.54 м	7.17-7.35 м	1.24 д (CH ₃ , $J = 6.24$ Гц)	1.33 (CH ₃ , $J = 6.24$ Гц)	5.76 с	5.92 с	1 : 1.3

* спектры смеси *цис*- и *транс*-изомеров;

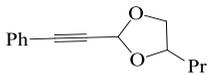
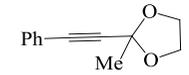
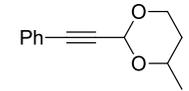
** в случае 1,3-диоксанов имеются сигналы для Н⁴, Н⁵ и Н⁶;

*** сигналы групп R¹ и R² в *цис*- и *транс*-изомерах перекрываются друг с другом.

Таблица 3 – Данные спектров ЯМР ^{13}C ацетиленовых 1,3-диоксоланов **6a-f**

№	Структура	δ , м.д.										
		C^2		C^4		C^5		R^1	R^2		R^3	$\text{C}\equiv\text{C}$
		<i>цис-</i>	<i>транс-</i>	<i>цис-</i>	<i>транс-</i>	<i>цис-</i>	<i>транс-</i>		<i>цис-</i>	<i>транс-</i>		
1	2	3		4				5	6		7	8
6a		92.8		64.0				13.4, 17.9, 21.6, 30.0	–		–	75.8, 86.1
6b		93.0		64.2				121.3, 128.0, 128.6, 131.5	–		–	84.5, 84.7
6c*		93.1	92.9	70.5	70.3	73.0	71.8	121.4, 121.5, 128.0, 128.5, 128.6, 131.5	18.1	17.6	–	84.6, 84.9, 85.1
6d*		92.9	92.7	69.3	69.2	76.8	75.4	13.3, 13.8, 18.1, 18.1, 18.8, 18.9, 21.7, 30.1, 30.2, 34.9, 35.1**	–		–	76.3, 76.4, 86.0, 86.4

Продолжение таблицы 3.

1	2	3		4				5	6		7	8
6e*		93.1	93.0	69.4	69.2	76.9	75.6	121.6, 121.6, 128.0, 128.6, 128.6, 131.6	13.7, 18.7, 18.8, 34.8, 35.1		–	84.6, 84.9, 85.1
6f		101.0		64.5				128.1, 128.4, 131.4, 131.6	–	–	26.3	82.6, 87.3
6h*		93.1	92.9	70.5	70.3	73.0	71.8	121.4, 121.5, 128.0, 128.5, 128.6, 131.5	18,1	17,6	–	84.6, 84.9, 85.1

* спектры смеси *цис*- и *транс*-изомеров;

** сигналы групп R¹ и R² в *цис*- и *транс*-изомерах перекрываются друг с другом.

Таблица 4 – Данные спектра ЯМР ^1H ацетиленового 1,3-диоксана **6g**

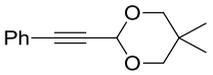
№	Структура	δ , м.д.				
		H^2	$\text{H}^{4,6}$	R^4		R^1
				Экваториальное положение	Аксиальное положение	
6g		5.54 с (1H, H^2)	3.51 д (2H, $\text{H}^{4(6),\text{eq}}$, $^2J_{\text{HH}}$ 11.4 Гц), 3.82 д (2H, $\text{H}^{4(6),\text{ax}}$, $^2J_{\text{HH}}$ 11.4 Гц)	0.92 с (3H, CH_3^{eq})	1.11 с (3H, CH_3^{ax})	7.26-7.37 м (3H, H^{Ar}), 7.50 д.д (2H, H^{Ar} , J_{HH} 7.6, 2.2 Гц)

Таблица 5 – Данные спектра ЯМР ^{13}C ацетиленового 1,3-диоксана **6g**

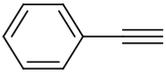
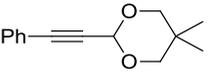
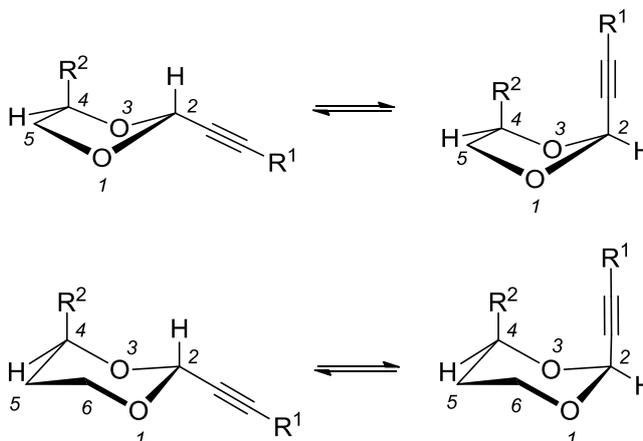
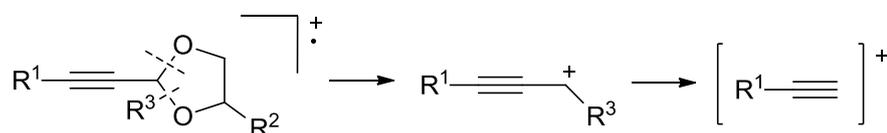
№	Структура	δ , м.д.				
		C^2	$\text{C}^{4,5,6}$	R^4		
				Экваториальное положение	Аксиальное положение	
6g		90.85	30.34 (C^5), 75.43 (2C, C^4 , C^6)	22.14	22.64	83.49 ($\text{Ph}\underline{\text{C}}\equiv\text{C}$), 85.46 ($\text{Ph}\text{C}\equiv\underline{\text{C}}$), 121.49 (C^{Ar}), 128.20 (2C^{Ar}), 128.89 (C^{Ar}), 131.87 (2C^{Ar}).

Таблица 6 – Относительные величины ΔH *транс-цис*-изомеризации соединений **6с-е** по данным расчета B3LYP/6-31+G(*d,p*)



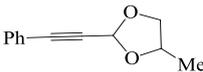
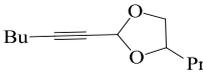
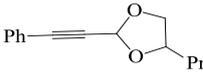
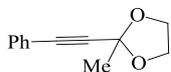
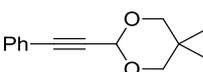
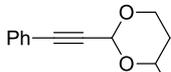
	6с	6d	6е
Параметр	$R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Me}, n = 0$	$R^1 = \text{Bu}, R^2 = \text{Pr}, n = 0$	$R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Pr}, n = 0$
ΔH , ккал/моль	0.189	0.465	1.157

В масс-спектрах электронной ионизации соединений **6а-ф** (таблица 7) присутствуют малоинтенсивные пики молекулярных ионов. Основным направлением их фрагментации является отщепление резонансно стабилизированных пропаргильных ионов [128], о чем свидетельствуют наблюдаемые в спектрах пики с m/z 114 (соединения **6b,c,e**), 95 (соединения **6a,d**) и 128 (соединение **6f**). Дальнейшая фрагментация пропаргильных ионов приводит к появлению пиков с m/z 81 (соединения **6a,d**) и 102 (соединения **6b,c,e,f,g,h**), соответствующих бутил- и фенилацетиленовому осколкам:



Кроме того, при масс-спектрометрической фрагментации соединений **6а-ф** происходит отщепление молекул формальдегида, что является характерным процессом для циклических ацеталей [128], однако интенсивность пиков соответствующих осколочных ионов ($M - 29$) в большинстве случаев невелика.

Таблица 7 – Масс-спектры ацетиленовых 1,3-диоксоцикланов **6a-h**

№	Соединение	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %):
6a		154 (4) [M] ⁺ , 153 (43) [$M-H$] ⁺ , 126 (17), 125 (100), 111 (23), 95 (10), 91 (10), 81 (70), 67 (77), 51 (88)
6b		174 (10) [M] ⁺ , 144 (3), 129 (27), 114 (39), 102 (100), 88 (11), 75 (17), 63 (14), 51 (11)
6c*		188 (7) [M] ⁺ , 129 (26), 114 (45), 102 (100), 88 (11), 75 (15), 63 (11), 51 (10)*
6d*		196 (2) [M] ⁺ , 195 (18) [$M-H$] ⁺ , 167 (19), 154 (12), 99 (13), 95 (31), 93 (17), 91 (10), 86 (13), 82 (19), 81 (40), 77 (16), 69 (100), 68 (36), 67 (74), 55 (36), 53 (33), 52 (16), 51 (20), 43 (47), 42 (19), 41 (88)*
6e*		215 (1) [$M-H$] ⁺ , 147 (5), 129 (26), 114 (51), 102 (100), 88 (11), 75 (14), 63 (10), 55 (11)*
6f		188 (17) [M] ⁺ , 187 (13) [$M-H$] ⁺ , 173 (87) [$M-Me$] ⁺ , 132 (12), 130 (11), 129 (100), 128 (55), 127 (21), 116 (15), 115 (21), 104 (25), 102 (20), 101 (11), 87 (13), 77 (14), 75 (19), 74 (11), 63 (10), 51 (15), 43 (47)
6g		216 (53) [M] ⁺ , 171 (28), 147 (13), 145 (11), 144 (30), 143 (13), 131 (77), 130 (30), 129 (57), 114 (12), 103 (26), 102 (100), 77 (13), 75 (11)
6h*		202 (2) [M] ⁺ , 147 (11), 144 (32), 131 (29), 130 (26), 129 (52), 103 (24), 102 (100), 77 (15), 76 (13), 75 (14), 55 (14), 51 (11), 43 (27), 41 (15)*

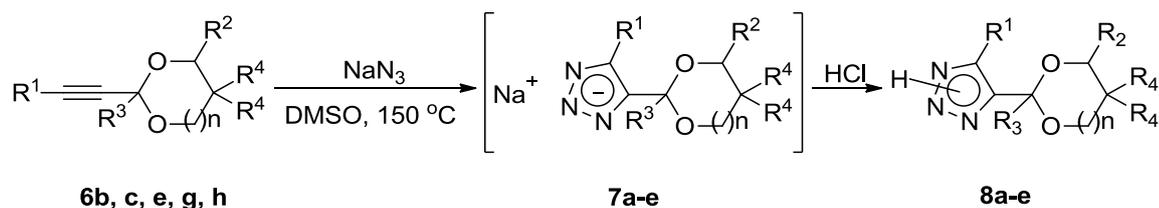
* приведены данные для *цис*-изомеров. Масс-спектры *цис*- и *транс*-изомеров практически идентичны.

Таким образом, в работе предложена простая методика, позволяющая синтезировать 2-этинилзамещенные 1,3-диоксоцикланы с выходом 74-90%.

2.2 1,3-диоксоциклан-2-илзамещенные 1,2,3-триазолы

2.2.1 Синтез 1,3-диоксоциклан-2-илзамещенных 1,2,3-триазолов

Азид-алкиновое циклоприсоединение соединений **6b,c,e,g,h** требует длительного (8-10 ч) нагревания реагентов в ДМСО при 150-155 °С. В результате чего образуются соли натрия **7**, которые, при обработке раствором HCl переходят в 1,2,3-триазолы **8a-e**.



Где $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{H}, n = 0$ (**8a**); $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{H}, n = 0$ (**8b**); $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Pr}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{H}, n = 0$ (**8c**); $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{H}, n = 1$ (**8d**); $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Me}, n = 1$ (**8e**).

Выходы 1,3-диоксоциклан-2-илзамещенных 1,2,3-триазолов **8a-e** составляют 30-73%. Соединения **8a,e** удалось получить с наибольшими выходами. Наименьшие выходы были получены в случае 1,3-диоксоциклан-2-илзамещенных 1,2,3-триазолов **8b,c**.

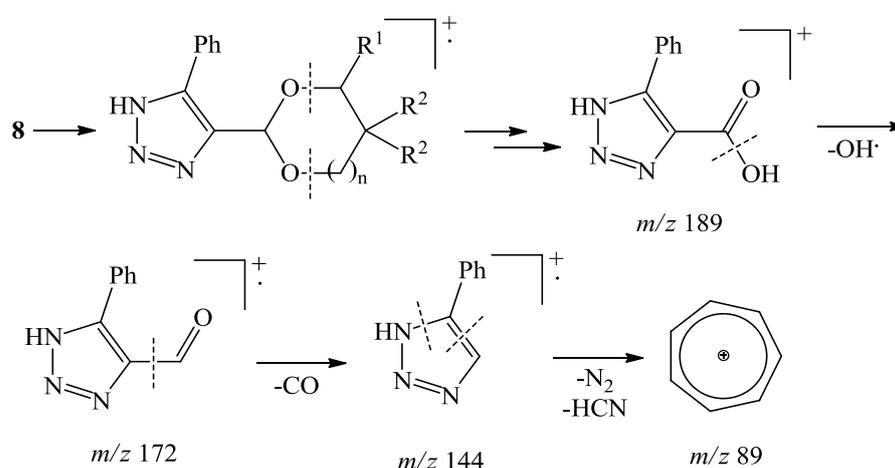
Ввиду того, что соединение **6f** образуется с малым выходом, в реакцию с азидом натрия его не вводили.

Следует подчеркнуть, что азид-алкиновое циклоприсоединение алкинил-замещенных диоксоцикланов **6a,d** в данных условиях не идет.

2.2.2 Спектральные характеристики 1,3-диоксоциклан-2-илзамещенных 1,2,3-триазолов

Состав синтезированных триазолов **8** был подтвержден данными элементного анализа, а их строение – масс-спектрометрией, а также спектрами ЯМР ^1H (таблица 8). Масс-спектры электронной ионизации (70 эВ) соединений **8** содержат пики молекулярных ионов $[\text{M}]^+$ и $[\text{M}-\text{H}]^+$,

интенсивность которых изменяется в пределах 60-100%. Общим направлением распада молекулярных ионов является разрыв связей С–О 1,3-диоксоцикланового цикла, что обуславливает появление пиков с m/z 189. Дальнейший распад приводит к образованию пиков с m/z 172 и 144. Заключительной стадией фрагментации является отщепление молекул N_2 и HCN , что характерно для деградации 1,2,3-триазольного цикла [128]. Согласно данным хромато-масс-спектрометрического анализа, соединения **8b-d** представляют собой смеси *цис*- и *транс*-изомеров, при этом их масс-спектры практически идентичны.



В области δ_H 3.6-4.2 м. д. спектров ЯМР 1H (таблица 8) триазолов **8a,e** имеются характерные сигналы протонов CH_2 -групп диоксоцикланового цикла, а также присутствует синглет около δ_H 6 м. д., соответствующий протону метиновой группы (H^2). В случае соединения **8e** спектр содержит два синглета при δ_H 0.80 и 1.30 м. д., отвечающие протонам аксиальной и экваториальной CH_3 -групп соответственно, что свидетельствует о жесткой конформации данного цикла.

Спектры соединений **8b-d**, представляющих собой смеси *цис*- и *транс*-изомеров, плохо разрешены в области резонанса протонов алкильных групп R^1 (δ_H 0.8-2 м. д.) и диоксоцикланового цикла, что затрудняет однозначное отнесение сигналов к тому или иному диастереомеру и их точное

интегрирование. Пара синглетов в области δ_{H} 6.1-6.3 м. д. соответствуют протонам метиновой групп (H^2) двух диастереомеров.

В спектрах всех триазолов **8** присутствует характерный уширенный синглет (δ_{H} 10-11.6 м. д.) протона 1,2,3-триазольного цикла (рисунок 4).

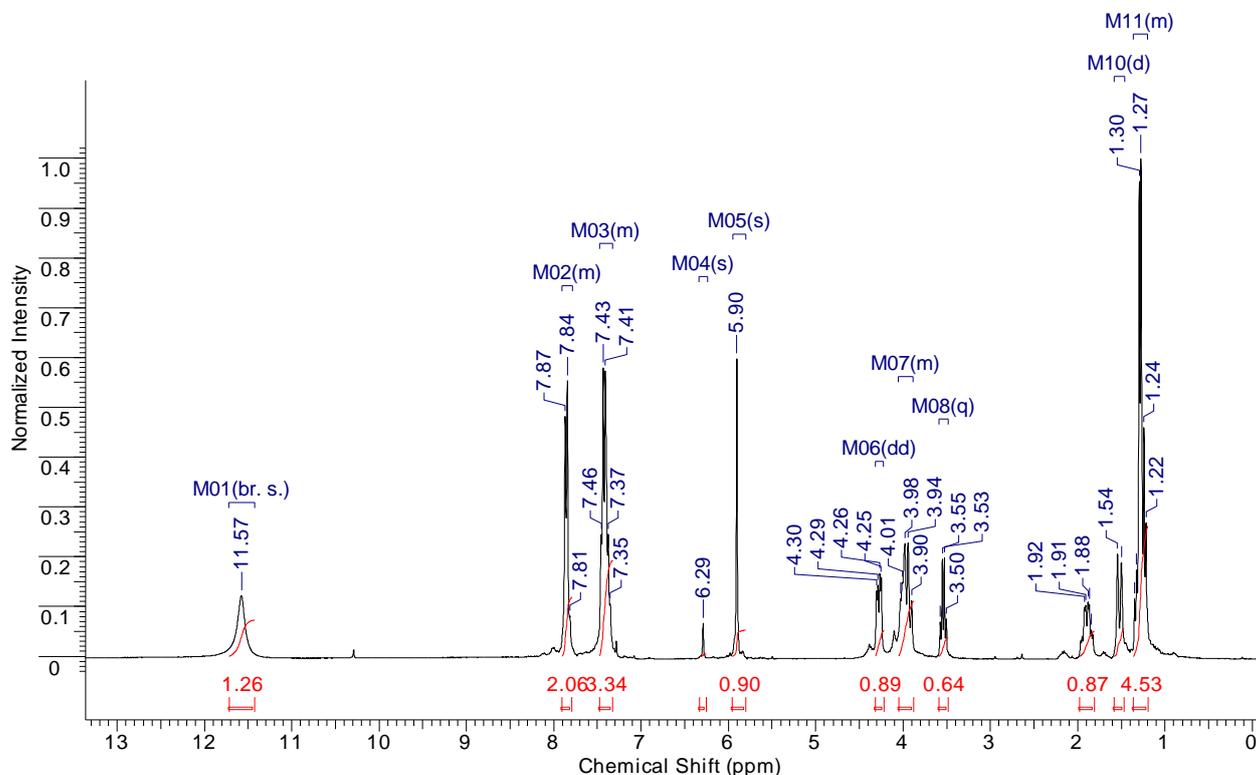
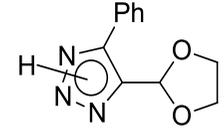
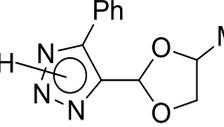
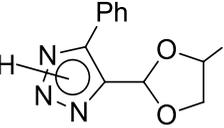


Рисунок 4 – ЯМР ^1H спектр соединения **8d**.

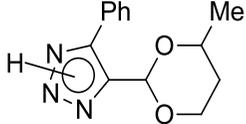
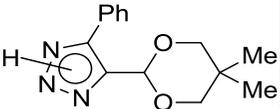
Таким образом, разработан способ синтеза не описанных ранее 4-(1,3-диоксоциклан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазолов, представляющих интерес, как потенциально биологически активные соединения.

Данные о выходах, температурах плавления, элементном анализе и масс-спектрах синтезированных 1,2,3-триазолов приведены в разделе 3.4 экспериментальной части.

Таблица 8 – Данные спектров ЯМР ^1H 1,3-диоксоциклан-2-илзамещенных 1,2,3-триазолов **8a-e**

№	Соединения	δ , м.д.					
		R^1 (Ph)	Диоксоциклановый фрагмент	R^2	R^4		Триазольное кольцо
					Аксиальное положение	Экваториальное положение	
8a		7.13-7.64 м, 7.13-7.95 м	6.06 с, 6.16 с (H^2); 3.80-4.20 м ($\text{H}^{4,5}$)	–	–	–	10.17 уш. с
8b*		7.32-7.46 м, 7.75-7.78 м, 7.93-7.97 м	6.14 с, 6.29 с (H^2), 3.47-3.70 м, 4.09-4.14 м, 4.30-4.50 м ($\text{H}^{4,5}$)	1.14-1.36 м	–	–	10.25 с, 10.88 уш. с
8c*		7.28-7.48 м, 7.71-7.84 м, 7.96-7.99 м	6.16 с, 6.28 с (H^2); 3.49-3.70 м, 4.06-4.35 м ($\text{H}^{4,5}$)	0.84-0.98 м, 1.21-1.76 м	–	–	10.26 с, 11.58 уш. с

Продолжение таблицы 8.

8d*		7.35-7.46 м, 7.81-7.90 м	1.83-1.97 м(H ^{4,5,6}), 3.50-3.57 м (H ^{4,5,6}), 3.90-4.07 м (H ^{4,5,6}), 4.25-4.30 м (H ^{4,5,6}), 5.90 с (H ²), 6.29 с (H ²)	1.22-1.35 м, 1.50- 1.54 м	–		11.57 уш.с
8e		7.37-7.50 м, 7.84 д.д (<i>J</i> 8.6, 2.0 Гц)	3.69 д (H ^{4(6)eq} , ² <i>J</i> _{HH} 11.4 Гц), 3.86 д (H ^{4(6)ax} , ² <i>J</i> _{HH} 11.4 Гц), 5.80 с (H ²)	–	1.30 с	0.80 с	11.74 с

*

спектры

смеси

цис-

и

транс-изомеров

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C были сняты на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно). Растворитель – CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры электронной ионизации получали на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP 2010 Ultra с капиллярной колонкой Rtx-5MS (5% дифенил- и 95% диметилполисилоксана) длиной 30 м, при энергии ионизации 70 эВ. Квантовохимический расчет величин относительной энтальпии процесса *транс-цис*-изомеризации был выполнен с помощью с помощью программного пакета GaussView 5.0, методом B3LYP/6-31+G(d,p). 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 пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой ZB-1 50 м \times 0.25 мм (неподвижная фаза – 100% ПДМС, толщина пленки 0.5 мкм). Температуры плавления измерены в открытых капиллярах и не исправлены.

3.1 Использованные реагенты

Фенилацетилен производства “Acros Organics” перед использованием перегоняли. ДМСО перед использованием сушили над молекулярным ситом 3Å . Использовались коммерчески доступные растворители, 1,2-, 1,3-диола, *n*-толуолсульфокислота и азид натрия, которые применяли без дополнительной очистки.

3.2 Синтез исходных соединений

3.2.1 Синтез диэтилацеталей ацетиленовых альдегидов

Общая методика синтеза диэтилацеталей ацетиленовых альдегидов

К полученному из 6.34 г Mg и 28.3 г C₂H₅Br раствору EtMgBr (0.26 моль) в абсолютном эфире (250 мл) добавляли раствор ацетилена (0.24 моль в 50 мл эфира), охлаждая водой. Полученную реакционную смесь кипятили 4-5 ч, после чего добавили 39 г (0.26 моль) триэтилортоформиата и кипятили еще 7-8 ч. Далее прикапывали 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Органический слой отделили, а водный экстрагировали 3-мя порциями диэтилового эфира (по 30 мл) и объединили с органическим слоем. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия. После чего отгоняли эфир на водоструйном насосе, а остаток перегоняли в вакууме.

Диэтилацеталь гепт-2-ин-1-оля 2a. Выход 78%, т. кип. 88-92°C (10 Торр) [129]: т. кип. 99-100°C (10 мм рт. ст.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 183 (2) $[M-1]^+$, 155 (3), 140 (15), 139 (100), 111 (67), 91 (14), 85 (5), 81 (24), 77 (17), 68 (26), 55 (60), 53 (19).

Диэтилацеталь 3-фенилпроп-2-ин-1-оля 2b. Выход 90%, т. кип. 144-148°C (12 мм рт.ст.) {т. кип. 144-145°C (14 Торр) [129]}.

3.2.2 Синтез ацетиленовых альдегидов [125]

К 0.05 моль ацеталю добавили 10 мл 5%-ного водного раствора H₂SO₄ и 7.5 мл AcOH. Смесь нагревали при перемешивании (70-80°C) в течение 1 ч, отгоняя при этом дистилят в слабом вакууме. Реакционную массу после охлаждения и дистилят обрабатывали кристаллическим NaHCO₃ до pH 6-7, после чего объединили и извлекали продукт экстракцией 3 × 30 мл эфира. Экстракт сушили над Na₂SO₄, эфир отгоняли, а остаток перегоняли в вакууме в атмосфере азота.

Гепт-2-ин-1-аль 3a. Выход 84%, т. кип. 71.5-73°C (40 Торр). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 110 (2) $[M]^+$, 109 (2) $[M-1]^+$, 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).

3-Фенилпроп-2-ин-1-аль 3b. Выход 92%, т. кип. 118-121°C (40 Торр) {т. кип. 112.5-113°C (15 Торр) [130]}.

3.2.3 Синтез 4-фенилбут-3-ин-2-она (4) [131]

К 11 г (0.48 моль) натриевой фольги в 100 мл абсолютного эфира по каплям добавляли 51 г (0.5 моль) свежеперегнанного фенилацетилена в 100 мл эфира. По окончании выделения водорода образовавшуюся суспензию порциями прибавляли при охлаждении льдом к 51 г (0.5 моль) свежеперегнанного As_2O_3 . Смесь оставляли на 12-16 ч, затем выливали на лед, экстрагировали эфиром, эфирный слой промывали водой, раствором NaHCO_3 , снова водой и сушили над Na_2SO_4 . Эфир отгоняли, а остаток перегоняли в вакууме. Выход 36 г (50%), т. кип. 122-125°C (14 Торр) (т. кип. 122-124°C (14 Торр [128])).

3.3 Синтез 2-этинил-1,3-диоксоциклоалканов

Общая методика получения 2-этинил-1,3-диоксоциклоалканов способом 1

Раствор (0.088 моль) карбонильного соединения **3**, 0.106 моль диола **5** и 10 мг толуолсульфокислоты в 15 мл бензола кипятили, отгоняя воду в виде азеотропа с бензолом по Дину-Старку. По окончании выделения воды реакционную смесь охлаждали, промывали раствором NaHCO_3 и сушили над Na_2SO_4 , после чего бензол отгоняли, а остаток перегоняли в вакууме.

Общая методика получения 2-этинил-1,3-диоксоциклоалканов способом 2

Способ 2. К (0.05 моль) ацеталя и (0.055 моль) гликоля в круглодонной колбе добавили 100 мг толуолсульфокислоты и прилили 50 мл бензола. Кипятили с дефлегматором и обратным холодильником в течение 1.5-2 ч при температуре ≈ 80 °С. При этом, по мере отгона дистиллята бензола с этиловым спиртом добавляли первый в реакционную смесь, при помощи капельной воронки. Отгонку вели до отсутствия этанола (ГЖХ) в пробе дистиллята. Полученную смесь промыли свежеприготовленным 10%-ным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделили, а водный экстрагировали диэтиловым эфиром и добавили к органическому слою. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и отгоняли растворитель водоструйным насосом на водяной бане. Остаток перегоняли в вакууме.

2-(Гекс-1-ин-1-ил)-1,3-диоксолан 6a. Выход 88% (способ 2), т.кип. 121-123 °С (24 Торр).

2-Фенилэтинил-1,3-диоксолан 6b. Выход 84% (способ 1), 82% (способ 2), т. кип. 155–158°С (15 Торр).

4-Метил-2-фенилэтинил-1,3-диоксолан 6c. Выход 80% (способ 2), т. кип. 162-164 °С (17 Торр).

2-(Гекс-1-ин-1-ил)-4-пропил-1,3-диоксолан 6d. Выход 87% (способ 2), т. кип. 132-134 °С (13 Торр).

4-Пропил-2-фенилэтинил-1,3-диоксолан 6e. Выход 88% (способ 2), т. кип. 177-188 °С (10 Торр).

2-Метил-2-фенилэтинил-1,3-диоксолан 6f. Выход 32% (способ 1), т. кип. 145-147 °С (15 Торр).

5,5-Диметил-2-(фенилэтинил)-1,3-диоксан 6g. Выход 74% (способ 2). Бесцветные иглы, т. пл. 58-60°С (пентан). Найдено (%): С 77.54; Н 7.50. $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2$. Вычислено (%): С 77.75; Н 7.46.

4-Метил-2-(фенилэтинил)-1,3-диоксан 6h. Выход 84% (способ 2). т. кип. 184-187 °С (21 Торр).

3.4 Синтез 5-замещенных 4-(1,3-диоксоциклоалк-2-ил)-1,2,3-триазолов

Общая методика синтеза 5-замещенных 4-(1,3-диоксоциклоалк-2-ил)-1,2,3-триазолов

0.34 г (5.25 ммоль) NaN_3 растворили в 10 мл сухого ДМСО и добавили 5 ммоль соответствующего 1,3-диоксоциклоалкана. Нагревали реакционную смесь 8-10 часов на глицериновой бане при температуре 150-155 °С до полного превращения 1,3-диоксоциклоалкана (контроль методом ТСХ). Следом, отогнали DMSO на глицериновой бане в вакууме. Оставшийся остаток промыли сухим бензолом (10 мл) на фильтре и сушили на воздухе 10-15 мин. К полученной соли **7** прилили 10 мл воды и раствор HCl (1:1) до pH 4-5. Смесь проэкстрагировали диэтиловым эфиром (3×15 мл). Экстракт сушили над Na_2SO_4 , затем отогнали растворитель в вакууме. Остаток выдерживали при 20-25 мм рт. ст. в течение 1-1.5 ч.

4-(1,3-Диоксолан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазол 8a. Выход 70%. Бесцветный порошок, т. пл. 56-57°С. 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 (смесь цис- и транс-изомеров) 8b. Выход 30%. Бесцветное вязкое масло. 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 (смесь цис- и транс-изомеров) 8c. Выход 54%. Бесцветное вязкое масло. 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. $C_{14}H_{17}N_3O_2$. Вычислено (%): С 64.85; Н 6.61.

4-(4-Метил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазол 8d. Выход 61%. Бесцветное вязкое масло. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 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. $C_{13}H_{15}N_3O_2$. Вычислено (%): С 63.66; Н 6.16.

4-(5,5-Диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фенил-1,2,3-триазол 8e. Выход 73%. Бесцветные пластинчатые кристаллы, т. пл. 125-127 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 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. $C_{14}H_{17}N_3O_2$. Вычислено (%): С 64.85; Н 6.61.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Конденсацией карбонильных соединений и их линейных диэтилацеталей с 1,2- и 1,3-диолами синтезирован ряд замещенных 2-этинил-1,3-диоксоцикланов. Методом ЯМР ^1H спектроскопии выявлено, что некоторые полученные соединения в растворе содержатся в виде смеси *цис*- и *транс*-стереоизомеров.

2. Квантово-химическим методом B3LYP/6-31+G(d,p) были рассчитаны величины ΔH *транс-цис*-изомеризации некоторых 2-этинил-1,3-диоксоцикланов, что показало наибольшую термодинамическую стабильность *транс*-изомеров в смеси.

3. На основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-этинилзамещенных 1,3-диоксоцикланов синтезирован ряд производных 1,2,3-триазолов. Методом ЯМР ^1H спектроскопии показано, что некоторые из полученных соединений в кристаллической фазе и в растворе находятся в виде смеси *цис*- и *транс*-стереоизомеров. Установлено, что алкинилзамещенные 1,3-диоксоцикланы не вступают в реакцию азид-алкинового присоединения в используемых условиях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anteunie M. J. O. A review on the conformational aspects in the 1,3-dioxane system / M. J. O. Anteunie, D. Tavernier, F. Borremans // *Heterocycles*. – 1976. – № 4. – С. – 293-371.
2. Rychnovsky S. D. Chair and twist-boat conformations of 1,3-dioxanes: Limitations of molecular mechanics force fields / S. D. Rychnovsky, G. Yang, J. P. Powers. // *J. Org. Chem.* – 1993. – № 58 – С. – 5251-5255.
3. Bailey W. F. Conformational analysis. XXIX. 2-Substituted and 2,2-disubstituted 1, 3-dioxanes. Generalized and reverse anomeric effects / W. F. Bailey, E. L. Eliel. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1974. – Т. 96. – №. 6. – С. – 1798-1806.
4. Anteunis M. NMR experiments on acetals. Part 55. Conformational equilibria in 5-ethenyl-, 5-ethynyl- and 5-cyclopropyl-1,3dioxane / M. Anteunis, R. Caherlynck and R. De Waele // *Bull. Soc. Chim. Belg.* – 1974. – Т. 83. – №. 11-12. – С. – 483-495.
5. Самитов Ю.Ю. / Ю.Ю. Самитов [и др.] // *Химия гетероцикл. соедин.* – 1972. – № 4. – С. 447.
6. Глушко Л.П. / Л.П. Глушко [и др.] // *ЖОрХ.* – 1971. – № 7. С. 1591.
7. Cross-coupling of nonactivated alkyl halides with alkynyl grignard reagents: A nickel Pincer complex as the catalyst / Vechorkin O. [и др.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – Т. 50. – №. 49. – С. – 11777-11781.
8. Desmethyl macrolides: synthesis and evaluation of 4,8-didesmethyl telithromycin / Wagh B. [и др.] // *ACS med.l chem. lett.* – 2012. – Т. 3. – №. 12. – С. – 1013-1018.
9. Pauson-Khand reaction of optically active 6,7-bis(tert-butyl dimethylsiloxy)non-1-en-8-yne / Mukai C. [и др.] // *J. Org. Chem.* – 2000. – Т. 65. – №. 20. – С. – 6654-6659.

10. Leibrock B. Synthesis of new cyclic homoconjugated oligodiacetylenes / B. Leibrock, O. Vostrowsky, A. Hirsch // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001. – Т. 2001. – №. 23. – С. – 4401-4409.
11. Synthesis and stereochemical resolution of functional [5] pericyclines. / Maurette L. [и др.] // *Tetrahedron.* – 2004. – Т. 60. – №. 44. – С. – 10077-10098.
12. Brake M. Synthesis and characterization of oxygen-substituted pericyclines / M. Brake, V. Enkelmann, U. H. F. Bunz // *J. Org. Chem.* – 1996. – Т. 61. – №. 4. – С. – 1190-1191.
13. Preparation of α -substituted γ -alkoxyallylstannanes from β -tributylstannyl acrolein acetals: scope of the method and primary rationalization of the obtained results / F. Fliegel [и др.] // *J. Organomet. Chem.* – 2005. – Т. 690. – №. 3. – С. – 659-673.
14. Yadav J. S. Stereoselective formal total synthesis of (+)-methynolide / J. S. Yadav, T. V. Pratap, V. Rajender // *J. Org. Chem.* – 2007. – Т. 72. – №. 15. – С. – 5882-5885.
15. Alkenyl copper reagents-18: Carbocupration of acetylenic acetals and ketals synthesis of manicone, geranial and 2, 4 (*E*, *Z*)-dienals / A. Alexakis [и др.] // *Tetrahedron.* – 1984. – Т. 40. – №. 4. – С. – 715-731.
16. Inhibition of quorum sensing and biofilm formation in *Vibrio harveyi* by 4-fluoro-DPD; a novel potent inhibitor of AI-2 signalling / M. Kadirvel [и др.] // *Chem. Commun.* – 2014. – Т. 50. – №. 39. – С. – 5000 – 5002.
17. Midland M. M. Synthesis of (-)-talaromycin A / M. M. Midland, J. Gabriel // *J. Org. Chem.* – 1985. – Т. 50. – №. 7. – С. – 1143-1144.
18. O-directed free-radical hydrostannations of propargyl ethers, acetals, and alcohols with Ph_3SnH and Et_3B / P. Dimopoulos [и др.] // *Organ. Lett.* – 2005. – Т. 7. – №. 24. – С. – 5369-5372.
19. Jones E. R. H. Chemistry of the higher fungi. Part XVII. Polyacetylenic metabolites from *Clitocybe rhizophora* Velen (Resumed) / E. R. H. Jones, B. E. Lowe, G. Lowe // *J. Chem. Soc.* – 1964. – С. – 1476-1481.

20. Synthesis and biological validation of a ubiquitous quorum-sensing molecule / M. M. Meijler [и др.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – Т. 43. – №. 16. – С. – 2106-2108.
21. Witulski B. First total synthesis of the marine illudalane sesquiterpenoid alcyopterosin E / B. Witulski, A. Zimmermann, N. D. Gowans // *Chem. Comm.* – 2002. – №. 24. – С. – 2984-2985
22. Deng Y. Total synthesis of oxidized phospholipids. 3. The (11*E*)-9-hydroxy-13-oxotridec-11-enoate ester of 2-lysophosphatidylcholine / Y. Deng, R. G. Salomon. // *J. Org. Chem.* – 2000. – Т. 65. – №. 20. – С. – 6660-6665.
23. Asymmetric Kinugasa reaction involving six-membered cyclic nitrones / B. Grzeszczyk [и др.] // *Tetrahedron.* – 2012. – Т. 68. – №. 52. – С. – 10633-10639.
24. An entry to the carbapenem antibiotic scaffold via the asymmetric Kinugasa reaction / M. Maciejko [и др.] // *Synthesis.* – 2012. – №. 18. – С. – 2825-2839.
25. Synthesis of N, 4-diaryl substituted β -lactams via Kinugasa cycloaddition/rearrangement reaction / M. Michalak [и др.] // *Tetrahedron.* – 2012. – Т. 68. – №. 52. – С. – 10806-10817.
26. Total synthesis of both enantiomers of melodorinol. Redetermination of their absolute configurations / X. Lu [и др.] // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1997. – Т. 8. – №. 18. – С. – 3067-3072.
27. Li J. Unified Synthesis of C1-C19 Building Blocks of Halichondrins via Selective Activation/Coupling of Polyhalogenated Nucleophiles in (Ni)/Cr-Mediated Reactions / J. Li, W. Yan, Y. Kishi // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – Т. 137. – №. 19. – С. – 6226-6231.
28. Marian C. Design and synthesis of a potential SH2 domain inhibitor bearing a stereodiversified 1,4-cis-enediol scaffold. / C. Marian, R. Huang, R. F. Borch // *Tetrahedron.* – 2011. – Т. 67. – №. 52. – С. – 10216-10221.

29. Semmelhack M. F. Synthesis of Plakortone B and Analogs / M. F. Semmelhack, R. J. Hooley, C. M. Kraml // *Org. Lett.* – 2006. – Т. 8. – № 23. – С. – 5203-5206.
30. Гербицидная активность ряда замещенных циклических ацеталей / С. А. Тимофеева [и др.] // *Баш. Хим. Ж.* – 2011. – Т. 18. – № 3.
31. Michael, A. Ueber die Einwirkung von Diazobenzolimid auf Acetylendicarbonsäuremethylester / A. Michael // *J. Prakt. Chem.* – 1893. – № 48. – P. 94-95.
32. Parai S. The Chemistry of Alkenes / S. Parai – New York: Interscience – 1964. – 739 p.
33. Hartzel L. M. Synthesis of 4-alkyl-1,2,3-triazoles from acetylenic compounds and hydrogen azide / L. M. Hartzel, F. R. Benson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1954. – № 76 – P. 667-670.
34. Synthesis and antiinflammatory activity of some 1,2,3- and 1,2,4-triazolepropionic acids / R. T. Buckler [и др.] // *J. Med. Chem.* – 1978. – № 21(12). – P. – 1254-1260.
35. Synthesis and in vitro antiinflammatory activity of 4-phenyl-1,2,3-triazole derivatives / O. Livi [и др.]. // *Eur. J. Med. Chem.* – 1983. – Т. 18. – № 5. – P. –471-475.
36. 2-Benzazepines. [1,2,3]Triazolo[4,5-d][2]benzazepines and dibenzo[c,f][1,2,3]triazolo[3,4-a]azepines: Synthesis and evaluation as central nervous system agents / E. J. Trybulski [и др.]. // *J. Med. Chem.* – 1983. – Т. 26. – № 3. – P. – 367-372.
37. 1,4- and 2,4-substituted-1,2,3-triazoles as potential potassium channel activators. VII / V. Calderone [и др.] // *IL Farmaco* – 2005. – Т. 60. – № 3. – P. – 367-375.
38. 1,2,3-Triazole derivatives as new cannabinoid CB1 receptor antagonists / Hou D.-R. [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – № 19. – P. – 1022-1025.

39. Synthesis and antimalarial activities of a diverse set of triazole-containing furamide analogues / O. Berger [и др.] // *Chem. Med. Chem.* – 2011. – № 6. – P. – 2094-2108.
40. The development of new triazole based inhibitors of tumor necrosis factor- α (TNF- α) production / J. S. Tullis [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – № 13. – P. – 1665-1668.
41. Click chemistry with 2-ethynyl-4,5,6,7-tetrahydroindoles: Towards functionalized tetrahydroindole-triazole ensembles / L. N. Sobenina [и др.] // *Synthesis.* – 2013. – Т. 45. – № 5. – P. – 678-682.
42. SAR of 2,6-diamino-3,5-difluoropyridinyl substituted heterocycles as novel p38MAP kinase inhibitors / L. P. Revesz [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – № 12. – P. – 2109-2112.
43. 1-(1,2,3-Triazol-4-yl)-benzimidazolones, a new series of heterocyclic derivatives / L. Bertelli [и др.]. // *J. Heterocycl. Chem.* – 2000. – Т. 37. – № 5. – P. – 1169-1176.
44. Synthesis and structure-affinity relationship investigations of 5-heteroaryl-substituted analogues of the antipsychotic sertindole. A new class of highly selective r1 adrenoceptor antagonists / T. Balle [и др.] // *J. Med. Chem.* – 2003 – № 46. – P. – 265-283.
45. Sheehan J. C. The synthesis of triazole analogs of histamine and related compounds / J. C. Sheehan, C. A. Robinson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1949. – № 71. – P. – 1436-1440.
46. Highly efficient and mild synthesis of variously 5-substituted-4-carbaldehyde-1,2,3-triazole derivatives / M. Journet [и др.] // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – № 42. – P. – 9117-9118.
47. Structure-activity relationship study of a novel necroptosis inhibitor, necrostatin-7 / W. Zheng [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – № 18. – P. – 4932-4935.

48. Synthesis and biological evaluation of 4-aryl-5-cyano-2H-1,2,3-triazoles as inhibitor of HER2 tyrosine kinase / Z. Y. Cheng [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007 – № 15. – P. – 1533-1538.

49. 1,2,3-Triazoles as conjugative π -linkers in push-pull chromophores: importance of substituent positioning on intramolecular charge-transfer / P. D. Jarowski [и др.] // *Org. Lett.* – 2008. – Т. 10. – № 15. – P. – 3347-3350.

50. Trofimenko S. 4,5-Bis(diphenylphosphanyl)-1,2,3-triazole and its conversion to 1,1,3,3-tetraphenyl-1,3-diphospha-2,4,5,6-tetraazapentalene / S. Trofimenko, A. L. Rheingold, C. D. Incarvito // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003 – № 42. – P. – 3506-3509.

51. Rheingold A. L. 4,5-Bis(diphenylphosphinoyl)-1,2,3-triazole: A powerful new ligand that uses two different modes of chelation / A. L. Rheingold, L. M. Liable-Sands, S. Trofimenko // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2000 – Т. 112. – № 18. – P. – 3459-3462.

52. Rheingold A. L. 4,5-Bis(diphenylthiophosphinoyl)-1,2,3-triazole, LT^{S2}: a new varidentate ligand containing diphenylthiophosphinoyl moieties. / A. L. Rheingold, L. M. Liable-Sands, S. Trofimenko // *Inorg. Chim. Acta.* – 2002 – № 330. – P. – 38-43.

53. Tanaka Y. Synthesis and nucleophilic properties of 4-aryl-5-triphenylphosphonium-1,2,3-triazole ylides or 4-aryl-1,2,3-triazol-5-yl triphenylphosphoranes / Y. Tanaka, S. I. Miller // *J. Org. Chem.* – 1973. – Т. 38. – № 15. – P. – 2708-2712.

54. Preparation and local anaesthetic activity of benzotriazinone and benzoyltriazole derivatives / G. Caliendo [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 1999 – № 34. – P. – 1043-1051.

55. Synthesis of C-nucleoside analogues starting from 1-(methyl-3-O-benzyl-4, 6-O-benzylidene-2-deoxy- α -D-altropyranosid-2-yl)-4-phenyl-but-3-yn-2-one / L. H. Taboada [и др.] // *J. Carbohydr. Chem.* – 2004. – Т. 23. – № 5. – P. – 325-335.

56. Padwa A. 1, 3-Dipolar cycloaddition chemistry / A. Padwa. – New York: Wiley-Interscience, 1984. – T. 1. – P. – 1-176.
57. Birkofer L. 1,3-Cycloadditionen mit trimethylsilyl-azid; über isomere N-acetyl-1,2,3-triazole. / L. Birkofer, P. Wegner // Chem. Ber. – 1966. – № 99. – P. – 2512-2517.
58. Birkofer L. Isomere N-Acetyl-1,2,3-triazole. / L. Birkofer, P. Wegner // Chem. Ber. – 1967. – № 100. – P. – 3485-3494.
59. 4,5-Di(2-pyridyl)-1,2,3-triazolate: the elusive member of a family of bridging ligands that facilitate strong metal–metal interactions / C. Richardson [и др.] // Dalton Trans. – 2008 – № 19. – P. – 2534-2537.
60. Kim D. K. Synthesis and biological evaluation of novel 2-pyridinyl-[1,2,3]triazoles as inhibitors of transforming growth factor β 1 type 1 receptor / D. K. Kim, J. Kim, H. J. Park // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – T. 14. – № 1. – P. – 2401-2405.
61. Kosztkowska-Stawinska M. Synthesis of 1,2,3-triazolo-nucleosides via the post-triazole N-alkylation. / M. Kosztkowska-Stawinska, E. Mironiuk-Puchalska, T. Rowicki. // Tetrahedron – 2012. – № 68. – P. – 214-225.
62. Synthesis and evaluation of (2-phenethyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)(phenyl)methanones as Kv1.5 channel blockers for the treatment of atrial fibrillation / B. E. Blass [и др.] // – Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – T. 16. – № 17. – P. – 4629-4632.
63. N-Substituted-1,2,3-triazoles: synthesis, characterization and evaluation as cannabinoid ligands / C. G. Oliva [и др.] // Arkivoc – 2010. – № 2. – P. – 127-147.
64. Bioisosteres of arecoline: 1,2,3,6-tetrahydro-5-pyridyl-substituted and 3-piperidyl-substituted derivatives of tetrazoles and 1,2,3-triazoles. synthesis and muscarinic activity / E. K. Moltzen [и др.] // J. Med. Chem. – 1994. – T. 37. – № 24. – P. – 4085-4099.

65. Substituent variation in azabicyclic triazole- and tetrazole-based muscarinic receptor ligands / S. M. Jenkins [и др.] // *J. Med. Chem.* – 1992. – № 35. – P. – 2392-2406.
66. On the problem of 1 full text via crossref-azirines / M. Regitz [и др.] // *Bull. Soc. Chim. Belg.* – 1981. – Т. 90. – № 6. – P. – 615-632.
67. Simo O. 2-Triazolylpyrimido[1,2,3-cd]purine-8,10-diones via 1,3-dipolar cycloadditions to 2-ethynylpyrimido[1,2,3-cd]purine-8,10-dione. / O. Simo, A. Rybar, J. Alfoldi // *J. Heterocycl. Chem.* – 2000 – Т. 37. – № 5. – P. – 1033-1039.
68. Heterocyclic amides: inhibitors of acyl-coa:cholesterol *o*-acyl transferase with hypocholesterolemic activity in several species and antiatherosclerotic activity in the rabbit / A. D. White [и др.] // *J. Med. Chem.* – 1996. – № 39. – P. – 3908-3919.
69. Synthesis of pentafluorosulfanylpyrazole and pentafluorosulfanyl-1,2,3-triazole and their derivatives as energetic materials by click chemistry. / C. Ye [и др.] // *Org. Lett.* – 2007. – Т. 9. – № 19. – P. – 3841-3844.
70. Synthesis and muscarinic activities of quinuclidin-3-*l*-triazole and -tetrazole derivatives / H. J. Wadsworth [и др.] // *J. Med. Chem.* – 1992 – № 35. – P. – 1280-1290.
71. Saalfrank R. W. Substituent-dependent competition between 1,5- and 1,5'-cyclization of vinyl azides. 1,2,3-triazoles and 4,5-dihydro-1*h*-tetrazol-5-ylidenes from methyl 3,3-diazido-2-cyanoacrylate with amines / R. W. Saalfrank, U. Wirth, C.-J. Lurz // *J. Org. Chem.* – 1989. – Т. 54. – №18. – P. – 4356-4359.
72. Modifiable bidentate systems *via* N–C rearrangement in triazoles. / E. A. S. Smith [и др.] // *Chem. Commun.* – 2011. – Т. 47. – № 1. – P. – 319-321.
73. Mayot E. F-amphiphilic 1,2,3-triazoles by unexpected intramolecular cyclisation of vinyl azides / E. Mayot, P. Lemiere, C. Gerardin-Charbonnier // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – № 13. – P. – 2232-2239.

74. Shainyan B. A. Trifluoromethanesulfonyl azide as a convenient reagent for synthesis of triazoles. / B. A. Shainyan, V. I. Meshcheryakov // Russ. J. Org. Chem. – 2001. – T. 37. – № 12. – P. – 1797-1798.

75. Nabiev O. G. Cyanomethylamines and azidomethylamines: new general methods of the synthesis and transformations / O. G. Nabiev, Z. O. Nabizade, R. G. Kostyanovsky // Mendeleev Commun. – 2009. – T. 19. – № 5. – P. – 281-283.

76. Priebe H. Organic azides. a simple synthesis of alkyl 3-azido-2-alkenoates / H. Priebe // Acta. Chem. Scand. – 1987. – T. 41. – № 9. – C. – 640-645.

77. Antiaromatic compounds-24. Steric effects on valence isomerizations in the dewar pyridine/azaprismane/pyridine system / U. Hees [и др.] // Tetrahedron. – 1989. – T. 45. – №. 10. – C. – 3115-3130.

78. Naidorf-Meir S. Synthetic methods. 39. Reactions and rearrangements in 2-oxa[3.2.0]bicycloheptanones. / S. Naidorf-Meir, A. Hassner // J. Org. Chem. – 1992. – T. 57. – №. 19. – C. 5102-5105.

79. Chhen A. I. Bromures d' ω -azidoalkyl triphénylphosphonium comme dipôles-1,3 = ω -Azidoalkyl triphenylphosphonium bromides as 1,3-dipoles / A. I. Chhen, M. Soufiaoui, R. Carrie // Bull. Soc. Chim. Fr. – 1992 – № 4. – C. – 308-314.

80. Hypervalent iodine chemistry: New oxidation reactions using the iodosylbenzene-trimethylsilyl azide reagent combination. Direct α - and β -azido functionalization of triisopropylsilyl enol ethers / P. Magnus [и др.] // J. Am. Chem. Soc. – 1996. – T. – 118. – № 14. – C. – 3406-3418.

81. Utility of a polymeric azide reagent in the formation of di- and triazidomethane. Their NMR spectra and the X-ray structure of derived triazoles / A. Hassner [и др.] // J. Org. Chem. – 1990. – T. 55. – №. 8. – C. 2304-2306.

82. Synthesis and thermal isomerization of carboxylic and phosphonic α -aminoesters substituted with a triazole ring / S. Achamlale [и др.] // Phosphorus. Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2007. – T. 182. – №. 2. – C. 357-367.

83. 1,3-Dipolar cycloadditions to coordinated azide in cobalt chelate complexes of the type LCo(chelate)N_3 / T. Kemmerich [и др.] // *Inorg. Chem.* – 1982. – Т. 21 – № 3. – С. –1226-1232.

84. Kinetics of 1,3-Dipolar Cycloadditions of Dimethylacetylenedicarboxylate to cobaloxime-azide, $\text{LCo(DH)}_2\text{N}_3$, complexes / B. T. Hsieh [и др.] // *Inorg. Chim. Acta.* – 1987. – Т. 134. – №. 1. – С. – 31-42.

85. Parimal P. Stereochemical aspects of the cycloaddition reaction products of the coordinated azide in palladium complexes $[\text{Pd(N-N-S)(N}_3)]$ / P. Parimal, C. Sukla, N. Kamalaksha // *Inorg. Chim. Acta.* – 1987. – Т. 170. – № 1. – С. – 27-35.

86. Metalloporphyrins containing σ -bonded nitrogen axial ligands. 1. Synthesis and characterization of Indium(III) porphyrin complexes. Molecular structures of (4-phenyltetrazolato)- and (5-methyltetrazolato)(2,3,7,8,12,13,17,18-octaethylporphinato)Indium(III) / R. Guillard [и др.] // *Inorg. Chim. Acta.* – 1991. – Т. 30. – № 1. – С. – 16-27.

87. Ein einfaches Verfahren zur Herstellung von organozinnaziden. Synthese and struktur der sterisch gehinderten stannylazide ${}^t\text{Bu}_3\text{SnN}_3$ und ${}^t\text{Bu}_2\text{Sn(N}_3)_2$ / D. Hanssgen [и др.] // *J. Organomet. Chem.* – 1995. – Т. 494. – № 12. – С. – 223-228.

88. Pachhunga K. Reactivity study of cyclopentadienyl Osmium(II) bisphosphine azido complexes with activated alkynes and nitriles: Isolation of osmium triazolato and tetrazolato complexes by 1,3-dipolar addition / K. Pachhunga, P. J. Carroll, K. M. Rao // *Inorg. Chim. Acta.* – 2008. – Т. – 361. – №. 7. – С. 2025-2031.

89. Synthesis and reactivity of ruthenium azido complexes containing a hydridotris(pyrazolyl)borate ligand and dimerization of terminal alkynes in organic and aqueous media. / C.-K. Chen [и др.] // *Organometallics.* – 2009. – Т. 28. – №. 12. – С. – 3358-3368.

90. Nongbri S. L. Arene ruthenium β -diketonato triazolato derivatives: Synthesis and spectral studies (β -diketones: 1-phenyl-3-methyl-4-benzoyl pyrazol-

5-one, acetylacetone derivatives) / S. L. Nongbri, B. Das, K. M. Rao // *J. Organomet. Chem.* – 2009. – Т. 694. – №. 24. – С. – 3881-3891.

91. 1,3-Dipolar cycloadditions of Ruthenium(II) azido complexes with alkynes and nitriles. / S. Miguel-Fernandez [и др.] // *Inorg. Chem.* – 2013. – Т. 52. – №. 8. – С. – 4293-4302.

92. Herberhold M. Pentamethylcyclopentadienyl-tantal(V)-komplexe (Cp*Ta) mit 1,2,3-triazolato-liganden / M. Herberhold, A. Goller, W. Milius. // *Z. Anorg. Allg. Chem.* – 2003. – Т. 629. – №. 7-8. – С. 1162-1168.

93. Chang C.-W. Synthesis of ruthenium triazolato and tetrazolato complexes by 1,3-dipolar cycloadditions of ruthenium azido complex with alkynes and alkenes and regiospecific alkylation of triazolates / C.-W. Chang, G.-H. Lee // *Organometallics.* – 2003. – Т. 22. – №. 15. – С. – 3107-3116.

94. Reactivity and X-ray Structural Studies in Ligand Substitution of [Cp/(Ind)Ru (dppf)Cl] – epimerisation in [Cp/(Ind)Ru(Josiphos)Cl]{Cp = η^5 -C₅H₅, Ind = η^5 -C₇H₉, dppf = 1, 1'-Bis (diphenylphosphanyl)ferrocene, Josiphos = (R)-(-)-1-[(S)-2-(Diphenylphosphanyl)ferrocenyl]ethylidicyclohexylphosphane}. / Ng S. Y. [и др.] // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2007. – Т. 2007. – №. 3. – С. – 452-462.

95. Tome A. C. Product class 13: 1,2,3-triazoles. / A. C. Tome // *Sci. Synth.* – 2004. – Т. 13. – С. – 415-601.

96. Kosmrly J. Click triazoles. / J. Kosmrly. – New York: Springer Berlin Heidelberg, 2012. – 236 с.

97. Krivolapov V. P. 1,2,3-Triazole and its derivatives. Development of methods for the formation of the triazole ring / V. P. Krivopalov, O. P. Shkurko // *Russ. Chem. Rev.* – 2005. – Т. 74. – №. 4. – С. – 339-379.

98. Alvarez-Builla J. Five-membered heterocycles with three heteroatoms: Triazoles. / Alvarez-Builla J., Vaquero J. J., Barluenga J. // *Modern heterocyclic chemistry.* – 2011. – № 2 – С. – 989-1045.

99. A stepwise huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes / V. V. Rostovtsev [и др.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – Т. 114. – №. 14. – С. – 2708-2711.

100. Tornøe C. W. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. / C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal. // *J. Org. Chem.* – 2002. – Т. 67. – №. 9. – С. – 3057-3064.
101. Synthesis and in vitro antiinflammatory activity of 4-phenyl-1,2,3-triazole derivatives / O. Livi [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 1983. – Т. 18. – №. 5. – С. – 471-475.
102. Synthesis and antimalarial activities of a diverse set of triazole-containing furamide analogues / O. Berger [и др.] // *ChemMedChem.* – 2011. – Т. 6. – №. 11. – С. – 2094-2108.
103. CuO-Promoted construction of *N*-2-aryl-substituted-1,2,3-triazoles via azide-chalcone oxidative cycloaddition and post-triazole arylation / Y. Zhang [и др.] // *Org. Lett.* – 2011. – Т. 14. – №. 1. – С. – 26-29.
104. Lu L.-H. Preparation of 1*H*-1,2,3-triazoles by cuprous ion mediated cycloaddition of terminal alkyne and sodium azide / L.-H. Lu, J.-H. Wu, C.-H. Yang // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2008. – Т. 55. – №. 2. – С. – 414-417.
105. Approaches towards the synthesis of allenyl azides. / G. L'abbe [и др.] // *Bull. Soc. Chim. Belg.* – 1983. – Т. 92. – №. 10. – С. – 881-891.
106. Bromo-directed *N*-2 alkylation of *NH*-1,2,3-triazoles: efficient synthesis of poly-substituted 1,2,3-triazoles / X.-J. Wang [и др.] // *Org. Lett.* – 2009. – Т. 11. – №. 23. – С. – 5490-5493.
107. Jin T. Copper-catalyzed synthesis of *N*-unsubstituted 1,2,3-triazoles from nonactivated terminal alkynes / T. Jin, S. Kamijo, Y. Yamamoto // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – Т. 2004. – №. 18. – С. – 3789-3791.
108. Transformations of 1-(oxiranylmethyl)-1,2,3-triazoles into 2-(oxiranylmethyl)-1,2,3-triazoles and alkanenitriles / A. Osawa [и др.] // *Synlett.* – 2013. – Т. 24. – №. 2. – С. – 207-210.
109. A novel modular approach to triazole-functionalized phthalocyanines using click chemistry / M. Juricek [и др.] // *J. Org. Chem.* – 2008. – Т. 74. – №. 1. – С. – 21-25.

110. Dimeric assemblies from 1,2,3-triazole-appended Zn(II) porphyrins with control of *NH*-tautomerism in 1,2,3-triazole / C. Maeda [и др.] // *Org. Lett.* – 2008. – Т. 10. – №. 4. – С. – 549-552.
111. Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinolone-aminoglycoside hybrid antibiotics / V. Pokrovskaya [и др.] // *J. Med. Chem.* – 2009. – Т. 52. – №. 8. – С. – 2243-2254.
112. Cohrt A. E. Traceless azido linker for the solid-phase synthesis of *NH*-1,2,3-triazoles via Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reactions / A. E. Cohrt, J. F. Jensen, T. E. Nielsen // *Org. Lett.* – 2010. – Т. 12. – №. 23. – С. – 5414-5417.
113. Ulrich G. A general synthetic route to 3,5-substituted boron dipyrromethenes: applications and properties / G. Ulrich, R. Ziessel, A. Haefele // *J. Org. Chem.* – 2012. – Т. 77. – №. 9. – С. – 4298-4311.
114. Yap A. H. β -Tosylethylazide: a useful synthon for preparation of N-protected 1, 2, 3-triazoles via click chemistry / A. H. Yap, S. M. Weinreb // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Т. 47. – №. 18. – С. – 3035-3038.
115. Kamijo S. Four-component coupling reactions of silylacetylenes, allyl carbonates, and trimethylsilyl azide catalyzed by a Pd(0)-Cu(I) bimetallic catalyst. Fully substituted triazole synthesis from seemingly internal alkynes / S. Kamijo, T. Jin, Y. Yamamoto // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Т. 45. – №. 4. – С. – 689-691.
116. Synthesis of triazoles from nonactivated terminal alkynes via the three-component coupling reaction using a Pd(0)-Cu(I) bimetallic catalyst / S. Kamijo [и др.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Т. 125. – №. 26. – С. – 7786-7787.
117. A one-pot procedure for the regiocontrolled synthesis of allyltriazoles via the Pd-Cu bimetallic catalyzed three-component coupling reaction of nonactivated terminal alkynes, allyl carbonate, and trimethylsilyl azide / S. Kamijo [и др.] // *J. Org. Chem.* – 2004. – Т. 69. – №. 7. – С. 2386-2393.
118. Regiospecific synthesis of 2-allyl-1,2,3-triazoles by palladium-catalyzed 1, 3-dipolar cycloaddition / S. Kamijo [и др.] // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Т. 43. – №. 52. – С. – 9707-9710.

119. Kalisiak J. Efficient synthesis of 2-substituted-1,2,3-triazoles / Kalisiak J., K. B. Sharpless, V. V. Fokin. // *Org. Lett.* – 2008. – Т. 10. – №. 15. – С. – 3171-3174.

120. Gao Y. [3+2]-Cycloaddition reactions in the solid-phase synthesis of 1,2,3-triazoles / Y. Gao, Y. Lam // *Org. Lett.* – 2006. – Т. 8. – №. 15. – С. – 3283-3285.

121. Facile one-pot synthesis of 4,5-disubstituted 1,2,3-(*NH*)-triazoles through Sonogashira coupling / 1, 3-dipolar cycloaddition of acid chlorides, terminal acetylenes, and sodium azide / J. Li [и др.] // *Org. Lett.* – 2009. – Т. 11. – №. 14. – С. – 3024-3027.

122. One-pot synthesis of 4,5-disubstituted 1,2,3-(*NH*)-triazoles using terminal acetylenes, carbon monoxide, aryl iodides, and sodium azide / N. Li [и др.] // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Т. 52. – №. 9. – С. 980-982.

123. One-pot synthesis of 4,5-disubstituted 1,2,3-(*NH*)-triazoles by silica supported-zinc bromide in the aerobic condition. / A. Keivanloo [и др.] // *C. R. Chimie.* – 2013. – Т. 16. – №. 3. – С. – 239-243.

124. Kamal A. An improved iron-mediated synthesis of *N*-2-aryl substituted 1,2,3-triazoles / A. Kamal, P. Swapna // *RSC Advances.* – 2013. – Т. 3. – №. 20. – С. 7419-7426.

125. Synthesis of 1,5-disubstituted (*E*)-pent-2-en-4-yn-1-ones / A. A. Golovanov [и др.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2013. – Т. 49. – №. 9. – С. – 1264-1269.

126. Nightingale D. The synthesis of acetylenic ketones from acid anhydrides and sodium phenylacetylene / D. Nightingale, F. Wadsworth // *J. Am. Chem. Soc.* – 1945. – Т. 67. – №. 3. – С. – 416-418.

127. Получение, строение и превращения циклических формалей глицерина / Г.З. Раскильдина [и др.] // *Изв. АН, Сер. Хим.* – 2015. – №. 9. – С. – 2095.

128. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии / А.Т. Лебедев. – Москва: Изд-во Бином, лаборатория знаний, 2003. – 185 с.

129. Яснопольский В.Д. Физико-химические константы органических соединений с тройной связью / В.Д. Яснопольский. – Баку: Изд-во АН Азерб. ССР, 1966. – 564 с.

130. Потехин А.А. Свойства органических соединений / А.А. Потехин. – Ленинград: Изд-во Химия, 1984. – 336 с.

131. Palladium-catalysed hydroarylation and hydrovinylation of 3,3-dialkoxy-1-aryl-1-propynes. An approach to 3-aryl- and 3-vinylquinolines / S. Sacchi [и др.] // Tetrahedron. – 1996. – Т. 52. – №. 30. – С. – 10225-10240.