

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский Томский
политехнический университет»

на правах рукописи

МОРОЗОВА МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**Новый метод гидро-дедiazонирования и региоселективный цинк-
катализируемый метод 1,3-диполярного циклоприсоединения**

02.00.03 – органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени кандидата

химических наук

Научный руководитель
доктор химических наук,
Трусова Марина Евгеньевна.

Томск 2017

Список используемых сокращений

АДТ – арендиазоний тозилаты

ААС – Азид-Алкиновое циклоприсоединение

CuAAS – Азид-Алкиновое циклоприсоединение в присутствии медь-содержащих катализаторов

MetAAS – Металл-катализируемое циклоприсоединение алкинов и азидов

«**click-chemistry**» – «клик-химия»

RuAAS – Азид-Алкиновое циклоприсоединение в присутствии рутений-содержащих катализаторов

ZnAAS – Азид-Алкиновое циклоприсоединение в присутствии цинк-содержащих катализаторов

DHPHE – (2,6-диметил-3,5-бис(этоксикарбонил)-1,4-дигидропиридин

Ср*RuCl**** – пентаметилциклопентадиенил рутений хлорид

РСА – рентгеноструктурный анализ

Оглавление

Общая характеристика работы	5
Глава 1. Литературный обзор.....	9
1.1 Циклоприсоединение азидов с алкинами в присутствии медь-содержащих катализаторов (CuAAC).....	10
1.1.1 Использование CuAAC в органическом синтезе: тенденции и перспективы.....	10
1.1.2 CuSO ₄ /аскорбат натрия и родственные каталитические системы и их синтетическое применение.....	11
1.1.3 CuAAC в присутствии N-, P-содержащих лигандов.....	12
1.1.4 Механизм реакции CuAAC.....	25
1.2 Азид-Алкиновое циклоприсоединение в присутствии рутений-содержащих катализаторов (RuAAC).....	32
1.2.1 Применение RuAAC в органическом синтезе.....	32
1.2.2 Механизм RuAAC.....	35
1.3 Азид-Алкиновое циклоприсоединение в присутствии серебро-содержащих катализаторов (AgAAC).....	38
1.3.1 Применение AgAAC в органическом синтезе.....	38
1.3.2 Механизм AgAAC.....	41
1.4 Азид-Алкиновое циклоприсоединение в присутствии других металлов.....	43
Глава 2. Исследование реакции гидро-дедиазонирования АДТ в воде в присутствии наночастиц железа, покрытых углеродной оболочкой.....	47
Глава 3. Экспериментальная часть.....	52
Глава 4. Реакция AAC алкинов с азидами в присутствии системы Zn(OAc) ₂ /аскорбиновая кислота в воде.....	55
4.1 Реакции AAC терминальных ацетиленов с азидами в присутствии системы Zn(OAc) ₂ /аскорбиновая кислота в воде.....	55
4.2 Реакция ZnAAC интернальных алкинов с азидами в	

присутствии $Zn(OAc)_2$ /аскорбиновая кислота в воде.....	68
4.3 Механизм ZnAAC.....	76
Глава 5. Экспериментальная часть.....	87
Выводы.....	106
Список литературы.....	107

Общая характеристика работы

Актуальность исследования.

Ароматические соли диазония являются уникальным по своей широкой применимости классом веществ в органической химии. За всю историю создания ароматических солей диазония они показали себя как незаменимые субстраты в различных превращениях, связанных как с реакциями замещения диазо-группы на различные нуклеофилы, так и электрофильными реакциями самой диазо-группы.

В 2008 году на кафедре БИОХ был впервые синтезирован и охарактеризован новый класс ароматических солей диазония - арендиазоний тозилаты. Данные соли обладают рядом преимуществ перед известными: они стабильны при хранении, хорошо растворимы в воде и во многих органических растворителях. За счет широкой растворимости в различных растворителях и высокой реакционной способности АДТ уже нашли применение в органическом синтезе.

Тем не менее расширение границ применимости арендиазоний тозилатов является актуальной задачей. В данном исследовании нами открыты новые реакции арендиазоний тозилатов, которые, в свою очередь, позволили разработать региоселективный метод 1,3-диполярного циклоприсоединения в присутствии системы $Zn(OAc)_2$ /аскорбиновая кислота в воде.

Работа выполнялась при поддержке грантов Грант РФФИ мол_а №12-03-31594, Грант РФФИ 13-03-98009 р_сибирь_а, РФФИ 16-33- 00348 мол_а, Государственного задания «Наука» № 4.5924.2017.

Цель работы.

Целью работы является разработка нового метода гидро-дediaзонирования и региоселективного цинк-катализируемого метода 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Научная новизна.

- Впервые обнаружено свойство углеродных поверхностей катализировать процесс гидро-дедиазонирования арендиазоний тозилатов в воде.
- Впервые показано, что Zn^{2+} способен катализировать 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов с ацетиленов в воде.
- Впервые выделен и охарактеризован промежуточный продукт реакции азид-алкинового циклоприсоединения в присутствии цинка, на основании которого предположен механизм 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов с алкинами в присутствии Zn^{2+} в воде.
- Впервые обнаружена реакция азид-алкинового циклоприсоединения в присутствии цинка с несимметричными интернальными ацетиленами в воде, приводящая к образованию одного изомера.
- Обнаружено, что региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов с алкинами определяется стерическими эффектами в алкине.
- Впервые получены и доказаны структуры 12 ранее неизвестных 1,4-дизамещенных и 1,4,5-тризамещенных -1,2,3-триазолов

Практическая значимость.

- Впервые разработан метод гидро-дедиазонирования арендиазоний тозилатов в воде в присутствии углеродных поверхностей.
- Впервые разработан новый синтетический метод получения 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов в ходе Zn-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения в воде.
- Впервые разработан новый региоселективный метод получения 1,4,5-тризамещенных-1,2,3-триазолов в ходе Zn-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения в присутствии в воде.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на Всероссийских научно-практических конференциях

студентов, аспирантов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск 2011, 2013, 2016 гг.), Международных конференциях студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск 2012, 2013 гг.), Молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск 2012 г.), II Международной Российско-Казахстанской конференции по химии и химической технологии (Караганда 2012 г.), Всероссийских научно-технических конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Высокие технологии в современной науке и технике» (Томск 2013, 2016 гг.), XXVIII Международной научно-технической конференции «РЕАКТИВ-2013» (Иркутск 2013 г.), International Conference “Modern Trend in Organic Chemistry” (Домбай 2016 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи, материалы 13 докладов, тезисы 3 докладов.

Объем и структура работы. Работа изложена на 120 страницах, содержит 9 рисунков, 9 схем и 11 таблиц. Состоит из 5 глав, выводов и списка литературы из 116 наименований.

Автор выражает благодарность профессору В.Д. Филимонову (БИОХ ИФВТ Томский Политехнический университет) и М.С. Юсубову (ТОВПМ ИПР Томский Политехнический университет) за обсуждение отдельных частей диссертационной работы. Автор выражает искреннюю благодарность своим научному руководителю д.х.н., доценту М.Е. Трусовой, и соруководителю к.х.н., доценту П.С. Постникову (Томский Политехнический университет) за помощь и постоянное внимание к работе. Отдельную благодарность, автор выражает Лаборатории каталитических исследований ТГУ (Томский Государственный университет) за исследование образцов ЯМР-спектроскопией.

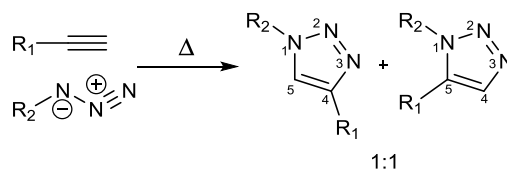
Положения, выносимые на защиту.

- Метод гидро-дедиазонирования арендиазоний тозилатов в присутствии углеродных материалов.

- Региоселективный метод синтеза 1,4-дизамещенных и 1,4,5-тризамещенных-1,2,3-триазолов в присутствии Zn^{2+} в воде.
- Механизм реакции ZnAAC в присутствии Zn^{2+} в воде.

Глава 1. Литературный обзор

В середине 20 века R. Huisgen [1] открыл реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов и ацетиленов с образованием 1,2,3-триазолов по общей схеме:



Данная реакция дала начало целой группе методов и подходов в органическом синтезе. Это превращение является ярким примером атом-экономичных реакций, сопровождающихся образованием стабильных гетероциклических систем. Вместе с тем, классическая реакция ААС, открытая R. Huisgen, имеет один существенный недостаток, связанный с низкой региоселективностью в условиях термически индуцируемого процесса. Тем не менее классические работы R. Huisgen к настоящему времени процитированы более 130 раз, причем наибольшее количество цитирований относится к периоду с 2001 г. по настоящее время.

В первую очередь это связано с предложенной К.В. Sharpless в 2001 г. концепцией «клик-химии» («click-chemistry») [2]. Реакции, отвечающие требованиям «клик-химии», должны соответствовать следующим критериям:

- 1) Мягкие условия реакции (в идеале процесс должен быть нечувствительным к кислороду и влаге);
- 2) Использование легко доступных исходных веществ;
- 3) Отсутствие растворителя или проведение реакций в максимально доступных и экологичных растворителях (например, вода);
- 4) Простота выделения продукта.

Предложенная концепция оказала решающее влияние на развитие современных технологий, а именно молекулярной инженерии, органической и медицинской химии [3–7], а также наук о полимерах и материалах [8–13]. К числу реакций, отвечающих требованиям «клик-химии», К.В. Sharpless отнес реакции нуклеофильного замещения с раскрытием цикла, реакции

карбонильных соединений, реакции с образованием С-С связей и реакцию ААС.

Позднее К.В. Sharpless и V.V. Fokin одновременно с М. Meldal предложили альтернативный метод проведения реакции ААС в присутствии солей меди. [14,15]. Отличительной особенностью предложенной системы стала высокая региоселективность: в ходе реакции наблюдалось образование исключительно 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов. Более того, дешевизна и доступность катализаторов, простота аппаратного оформления процесса, равно как и простота выделения целевого продукта, сделало данное превращение ярким примером концепции «клик-химии». Данное открытие дало мощный толчок развитию химии ААС и применению данного превращения в органическом синтезе, биохимии, наук о материалах и полимерной химии [8–13, 16–18].

Данный литературный обзор посвящен описанию современных методов металл-катализируемых реакций циклоприсоединения алкинов и азидов (MetAAS) и исследованию механизмов данных превращений.

1.1 Циклоприсоединение азидов с алкинами в присутствии медь-содержащих катализаторов (CuAAS)

1.1.1 Использование CuAAS в органическом синтезе: тенденции и перспективы

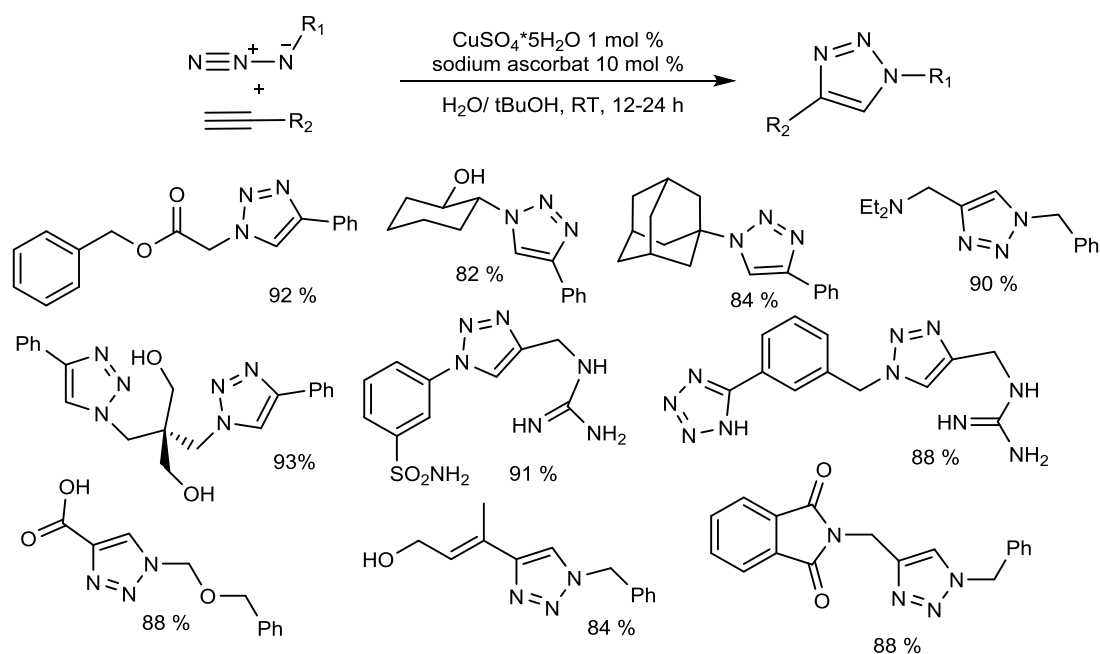
Как указывалось выше, открытие реакции CuAAS стало новым толчком в развитии химии и технологии. Стоит лишь сказать, что первооткрыватель данного превращения, V.V. Fokin, стал претендентом на нобелевскую премию. Ключевая работа V.V. Fokin [14] по данным WoS процитирована на сегодняшний день более 6300 раз. В первую очередь это связано с широким применением данного синтетического метода [4–13, 16, 17, 19, 20–23].

Конечно же, в рамках данного литературного обзора невозможно охватить в полной мере все аспекты синтетического применения реакции CuAAS. Тем не менее мы взяли на себя смелость ограничиться лишь

ключевыми аспектами использования ААС в современной химической науке и продемонстрировать возможные модификации данного превращения.

1.1.2 CuSO₄/аскорбат натрия и родственные каталитические системы и их синтетическое применение

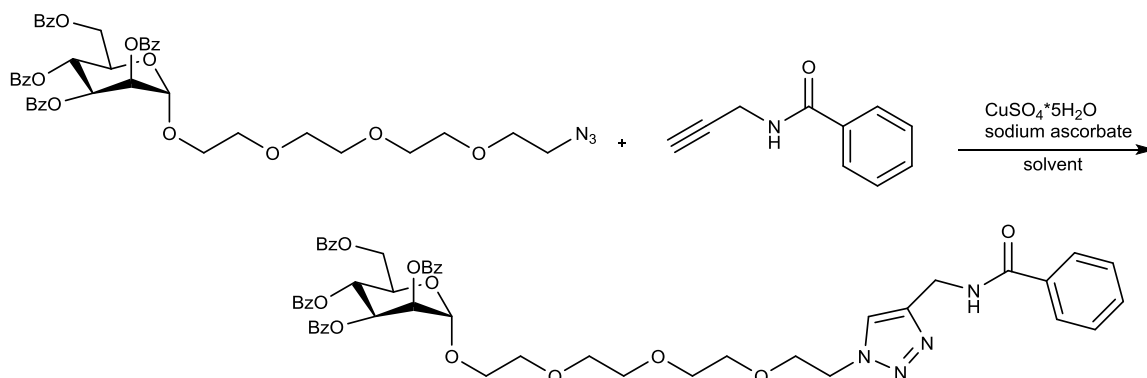
Несмотря на большое разнообразие медьсодержащих катализаторов (CuSO₄*5H₂O, CuI, CuOTf*C₆H₆, [Cu(NCCH₃)₄][PF₆]), используемых для ААС, наиболее распространенной является каталитическая система CuSO₄/аскорбат натрия предложенная в оригинальной работе К.В. Sharpless–V.V. Fokin [14]:



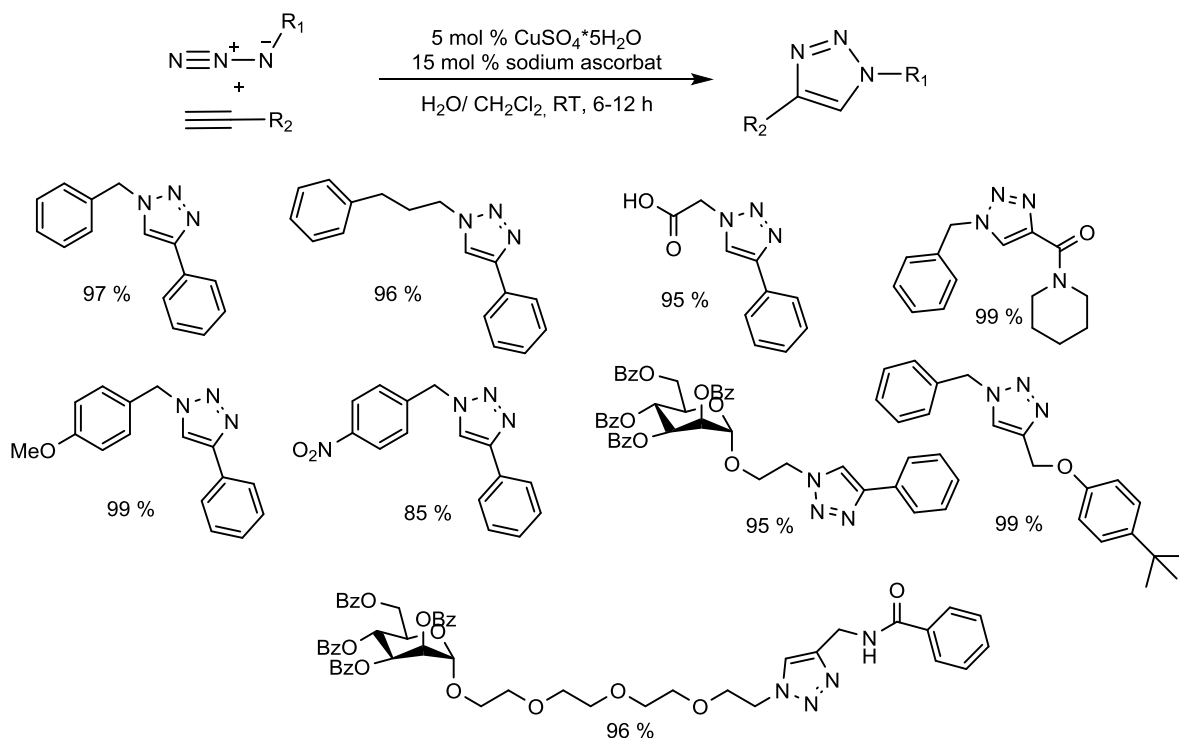
Авторами показано, что в реакцию CuAAC в присутствии CuSO₄/аскорбат натрия вступают азиды различной структуры (ароматического, алифатического и гетероциклического строения) и только терминальные ацетилены. В работе [14] показана возможность проведения реакции как с ароматическими, так и с алифатическими ацетиленами. Система CuSO₄/аскорбат натрия отличается дешевизной, доступностью и простотой и позволяет получать соответствующие триазолы с высокими и умеренными выходами.

Система CuSO₄/аскорбат натрия демонстрирует высокую толерантность к различным растворителям. Так, В. У. Lee и его коллегами

[25] показано, что CuAAC способна протекать в водных и водно-органических растворителях ($\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$):

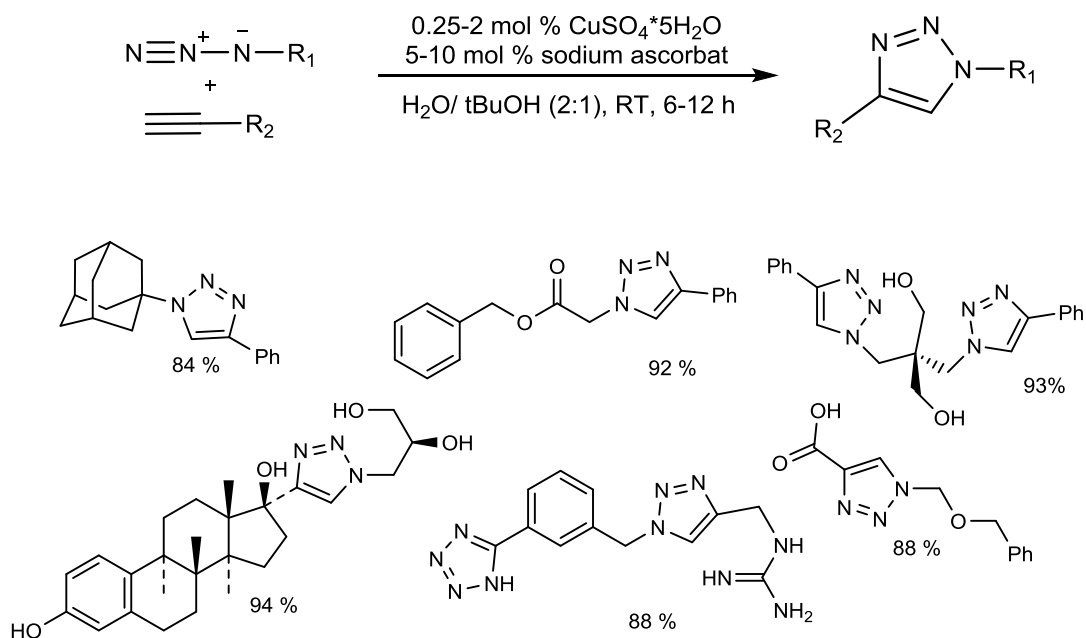


Авторами показано [25], что при проведении реакции CuAAC в бифазной системе $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) в присутствии 5 мол % $\text{CuSO}_4/15$ мол % аскорбата натрия время реакции сокращается с 24 до 12 часов, выходы целевых продуктов составляют не менее 85 %:



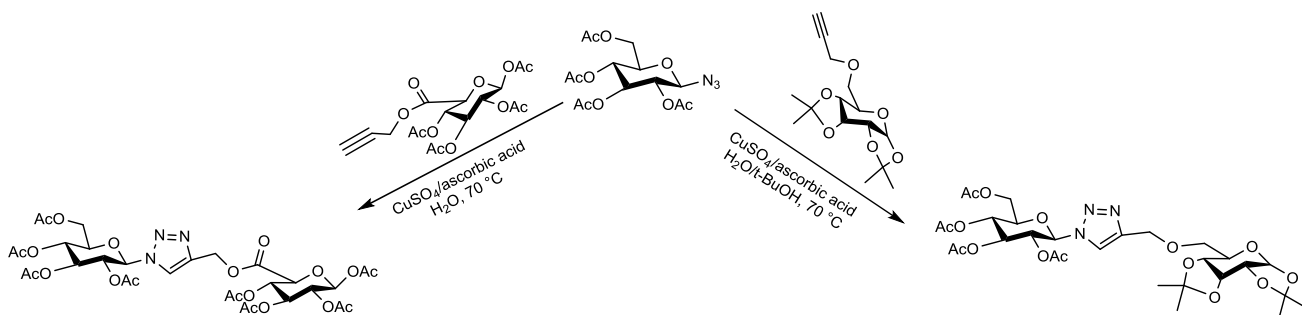
Авторами показано, что оптимальными условиями является 5 мол % $\text{CuSO}_4/15$ мол % аскорбата натрия в смеси $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ (1:1).

Вопрос об оптимальных количествах катализатора обсуждался неоднократно. Так, F. Нимо [26] было показано, что оптимальные количества катализатора для реакции CuAAC лежат в пределах от 0,25 до 2 мол % для CuSO_4 и 5-10 мол % аскорбата натрия в смеси $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ (2:1):



При увеличении концентрации катализатора наблюдается снижение выходов продуктов реакции. Авторы связывают это с термодинамическим состоянием промежуточных соединений, что подтверждено и результатами квантово-химических расчетов.

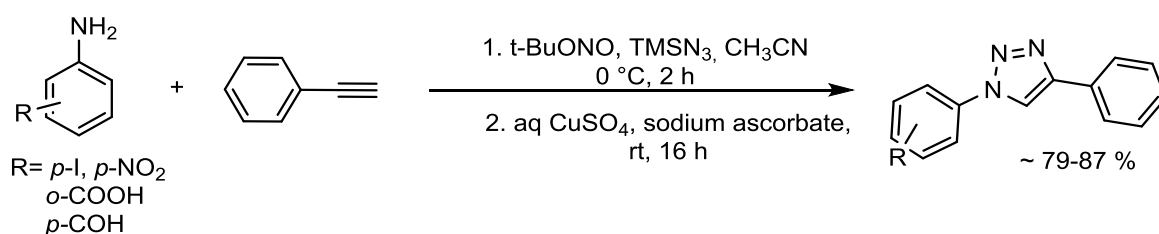
Научной группой Rakesh A. Akula [28] исследовалась применимость каталитической системы CuSO_4 /аскорбиновая кислота для гликоосодержащих субстратов:



Как видно из схемы каталитическая система демонстрирует высокую активность, как и в смеси $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$, так и в H_2O , что позволяет получать соответствующие аддукты с хорошими выходами.

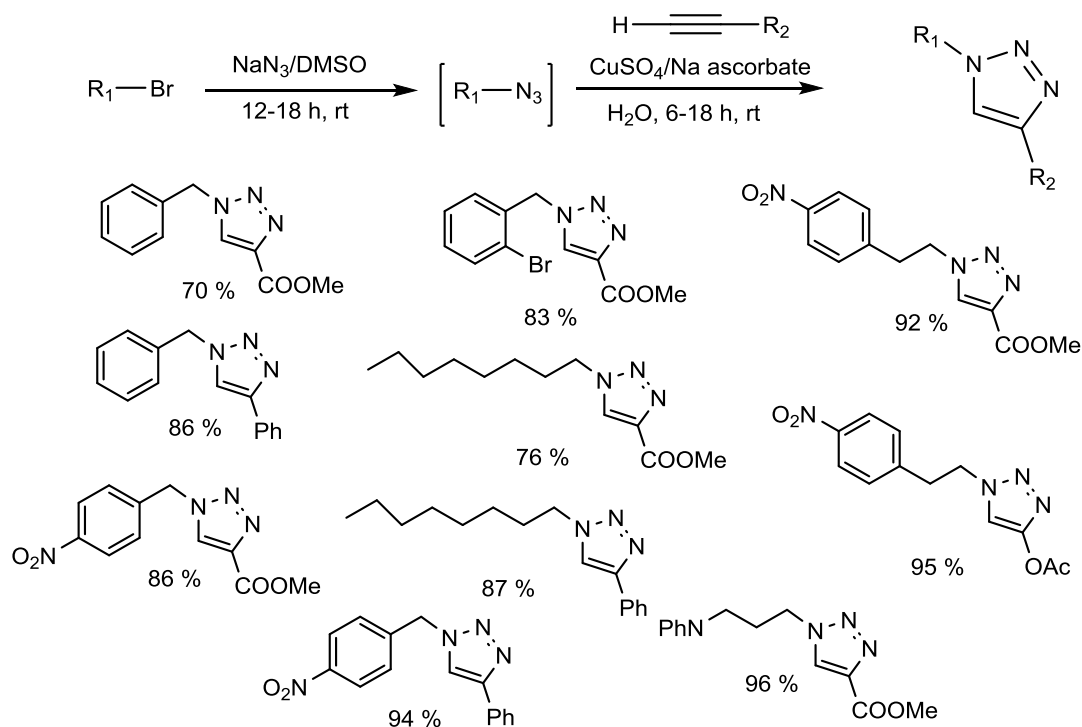
Кроме того, каталитическая система CuSO_4 /аскорбат натрия может быть использована для одnoreакторных методов синтеза триазолов из ароматических аминов [29], галогенидов [30] и солей диазония [31–37].

К. Barral и его коллеги [29] показали возможность применения системы CuSO_4 /аскорбат натрия для одnoreакторного метода синтеза 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов из ароматических аминов по общей схеме:



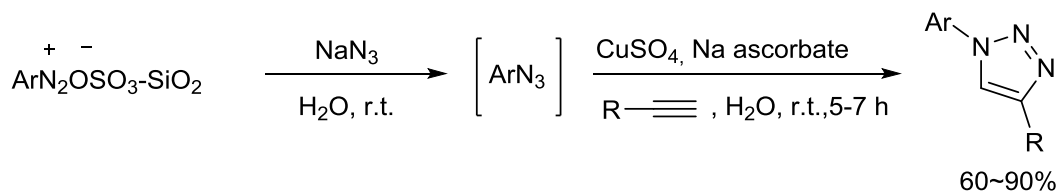
Данный метод включает две последовательные реакции. На первом этапе происходит диазотирование-азидирование под действием $t\text{-BuONO}$ и TMSN_3 в ацетонитриле при пониженной температуре с образованием соответствующих ароматических азидов. На втором, после добавления в реакционную массу каталитической системы CuSO_4 /аскорбат натрия и фенилацетилена, образуются соответствующие триазолы с высокими выходами. В данной работе впервые показана принципиальная возможность получения 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов из аминов в условиях одnoreакторного синтеза.

Еще одним примером одnoreакторного метода синтеза 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов является работа научной группой К. Каспрзак с использованием галогенидов для получения азидов [30]:



Авторами получен широкий ряд 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов из ароматических галогенидов с выходами от 70 % до 96 %. В данной работе рассмотрены алифатические азиды, ароматические и алифатические ацетилены.

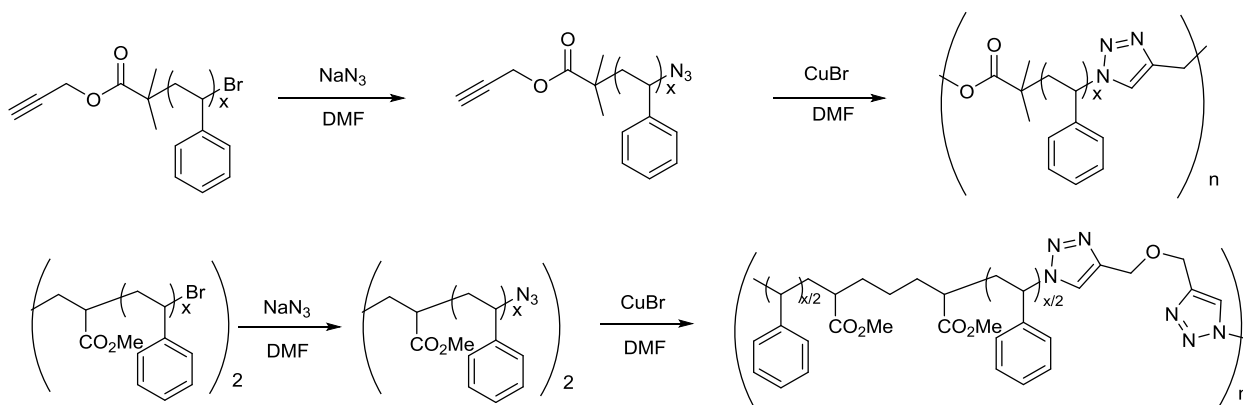
Кроме того, примером применения каталитической системой CuSO_4 /аскорбат натрия служит серия работ Amin Zarei [31–37] посвященная исследованию и разработке эффективного и региоселективного метода синтеза 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов с использованием арилдиазоний силикасульфатов в воде по схеме:



Процесс имеет достаточно общий характер. Так, авторами были получены 1,4-дизамещенные-1,2,3-триазолы с высокими выходами из арилдиазоний силикосульфатных солей, имеющих как донорные, так и акцепторные заместители, а также с использованием стерически затрудненных арилдиазоний силикосульфатов соли. Авторами отмечено,

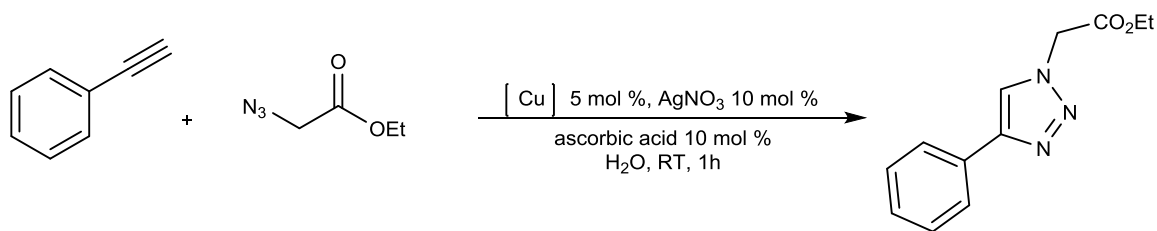
что *o*-заместители незначительно увеличивают время реакции и уменьшают выход соответствующего продукта. Данную особенность авторы связывают со стерическими затруднениями при образовании продукта реакции 1,4-дизамещенного-1,2,3-триазола.

В 2002 г. V.V. Fokin [14] показал, что реакция CuAAC идет через образование соответствующего купрата ацетиленида, для генерации которого необходимы соли одновалентной меди. Именно поэтому внимание ученых привлекли каталитические системы на основе одновалентной меди в отсутствие аскорбата натрия. Так научной группой К. Matyjaszewski [38] показан простой и удобный метод синтеза полимерных материалов в присутствии CuBr по схеме:



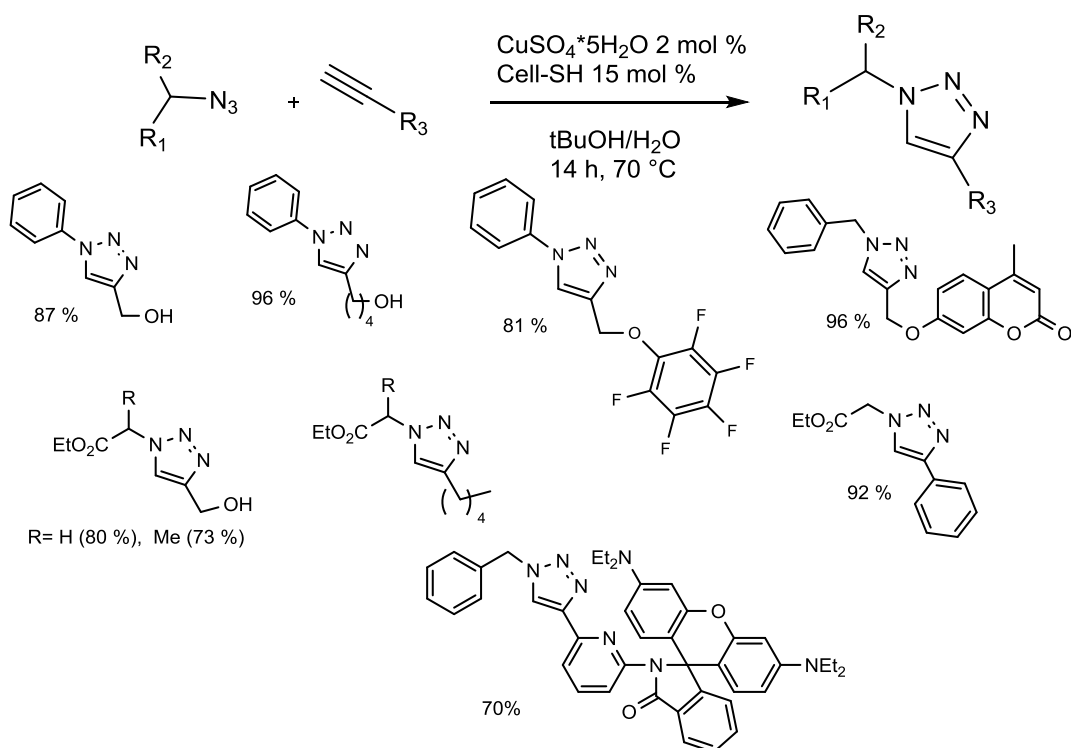
На первой стадии протекало азидирование в присутствии азиды натрия в ДМФА, после полной конверсии исходного бромида в систему добавляли CuBr и проводили реакцию AAC в течении 15 часов. Авторами экспериментально показано применимость реакции CuAAC для синтеза полимерных материалов с высокой молекулярной массой. Данный метод получения полимерных материалов является более быстрым и экономически эффективным по сравнению с ранее известными методами получения указанных соединений.

Научной группой R.M. Moorman [39] показано, что AAC может протекать в присутствии 5 мол. % CuCl₂, CuBr, CuI, CuSO₄, Cu₂(OH)PO₄, CuNO₃ без добавок аскорбиновой кислоты по схеме:



Авторами также замечено, что каталитические добавки AgNO_3 к системе CuI /аскорбиновая кислота значительно уменьшают время реакции (с 24 часов до 1 часа) и увеличивают выход продукта (с 8% до 85%). Однако, авторами не объяснен замеченный экспериментальный факт.

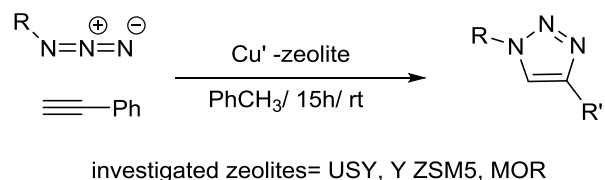
При использовании системы CuSO_4 /аскорбат натрия существует недостаток, связанный с низкой стабильностью Cu(I) , которая в ходе реакции быстро окисляется под воздействием кислорода воздуха до Cu(0) . В связи с этим требуется дополнительная очистка конечного продукта. Для решения данной проблемы F.-X. Felrin и его коллеги [40] разработали метод реакции ААС в смеси $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ в присутствии $\text{CuSO}_4/\text{Cell-SH}$ по общей схеме:



Созданный авторами катализатор представляет собой целлюлозную фильтровальную бумагу, модифицированную тиогликолевой кислотой (Cell-SH).

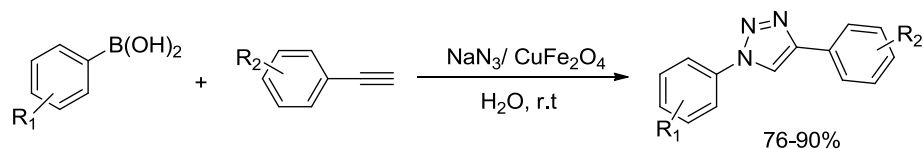
SH). Авторами показано, что данный катализатор эффективно восстанавливает Cu(II) до Cu(I). Одним из основных преимуществ данного катализатора является способность используемого материала адсорбировать на себя свободные ионы меди, что в дальнейшем положительно сказывается на выделении продукта реакции.

Еще одним примером применения катализатора, который существенно облегчает процессы выделения и очистки целевых продуктов, служит метод разработанный Somer J. и его коллегами [41]. Авторами была продемонстрирована возможность проведения 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов с терминальными ацетиленами в присутствии одновалентной меди, иммобилизированной в порах цеолита, по общей схеме:



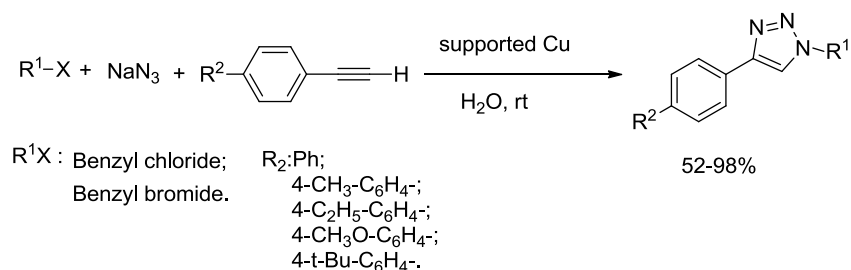
Главным преимуществом использования такого катализатора, является его способность к регенерации и возможность повторного использования без уменьшения выхода целевых продуктов.

Suresh A. Kumar продемонстрировал способ получения 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов под действием магнитоуправляемых наночастиц CuFe_2O_4 , из ароматических бороновых кислот в присутствии NaN_3 [42] по общей схеме:



Главным преимуществом катализатора CuFe_2O_4 является возможность его многократного использования и простота отделения от реакционной массы. Хотелось отметить, что авторам удалось получить 1,2,3-триазолы из о-замещенных ароматических борных кислот с высокими выходами, что подчеркивает синтетическую применимость метода.

В 2011 году Yan Wang и его коллеги [43] предложили использовать ионные жидкости для осуществления 1,3-диполярного циклоприсоединения. Авторами было показано, что использование ионных жидкостей, в состав которых входит медь, приводит к увеличению выходов триазолов и уменьшению времени реакции. Указанная каталитическая система эффективна в реакциях ААС, представленных на схеме:

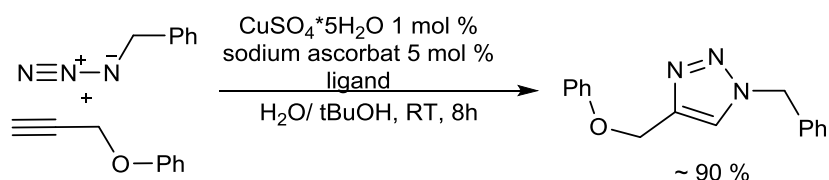


На данный момент наиболее распространенной и часто используемой системой является CuSO₄/аскорбат натрия. Однако, данная каталитическая система имеет серьезный недостаток: генерирующиеся активные ионы Cu(I) малостабильны и быстро окисляются действием кислорода воздуха до неактивной Cu(0). В связи с этим, современным трендом CuAAS является разработка новых каталитических систем, содержащих лиганды, которые бы стабилизировали Cu(I) и не затрудняли выделение продуктов.

1.1.3 CuAAS в присутствии N-, P-содержащих лигандов

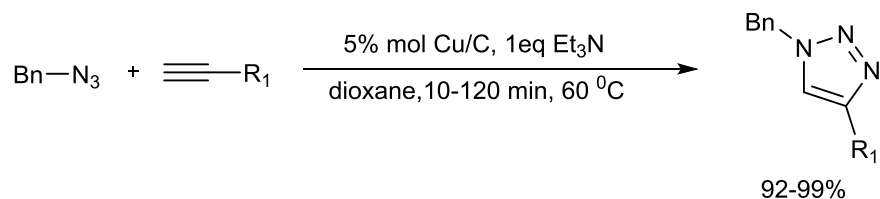
Высокая активность каталитической системы CuSO₄/аскорбат натрия вместе со своими явными преимуществами имеет несколько существенных недостатков. В первую очередь они связаны с использованием относительно высоких количеств металла и, зачастую, низкой скоростью реакции. Именно поэтому одним из важнейших направлений в химии CuAAS стал поиск путей активации катализатора [20, 22].

Так, в работе V.V. Fokin[14] показал, что использование азотсодержащих лигандов (например, 2,6-диметилпиридин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин) уменьшает время реакции с 12-24 часов до 8, и увеличивается выход целевого продукта до 90 %:

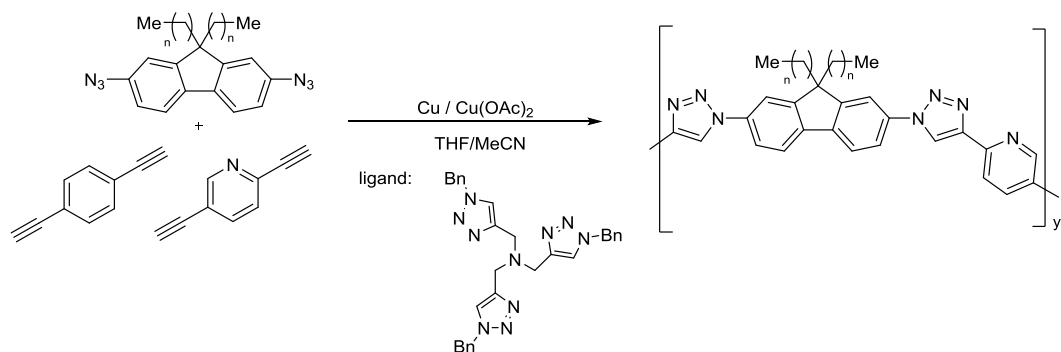


Таким образом, впервые продемонстрировано, что азотсодержащие катализаторы уменьшают время и увеличивают выходы продуктов в реакции CuAAC.

Научной группой В. Lipshutz [44] предложено использовать Cu/C в качестве катализатора реакции AAC в водном диоксане. Авторы показали, что увеличение температуры до 60 °С значительно снижает время реакции, а использование добавок Et₃N, в качестве азотсодержащего лиганда, способствует ускорению процесса (полная конверсия субстрата наступает через 4-120 мин) и снижению количества катализатора Cu/C до 5 мол %:

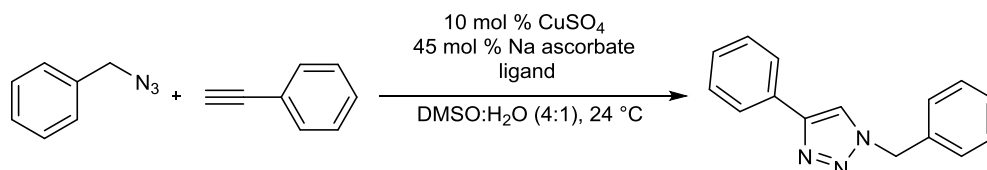


Joost N. Reek и его коллегами [45] показана применимость реакции CuAAC для синтеза новых флуоресцентных сопряженных полимеров в смеси ТГФ/ацетонитрил в присутствии Cu/Cu(OAc)₂/трисбензилтриазиоламин по схеме:

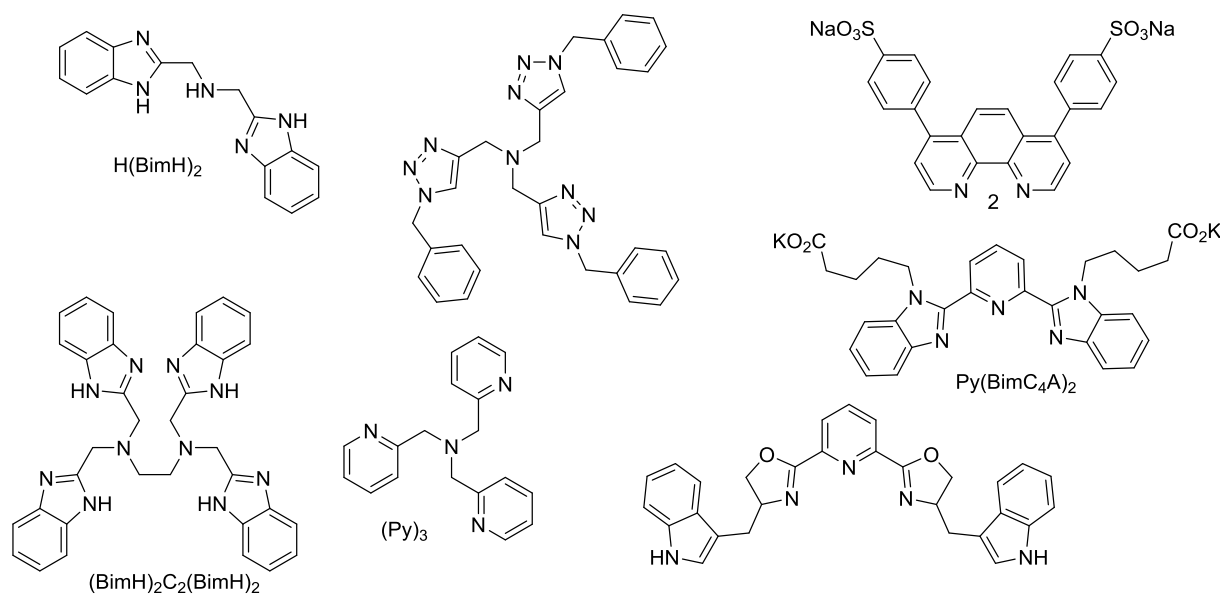


Полученные в результате полимеры могут быть использованы в качестве флуоресцентных материалов и металлсодержащих лигандов для химических превращений. Полученные соединения в дальнейшем могут быть использованы как новые биогибридные материалы.

Научной группой М. G. Finn [46] проведено систематическое исследование влияния азотсодержащих лигандов на реакции CuAAC по общей схеме:

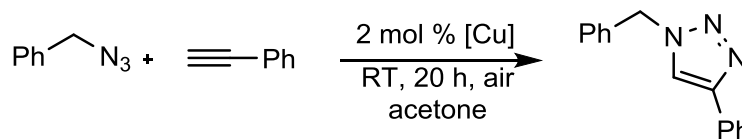


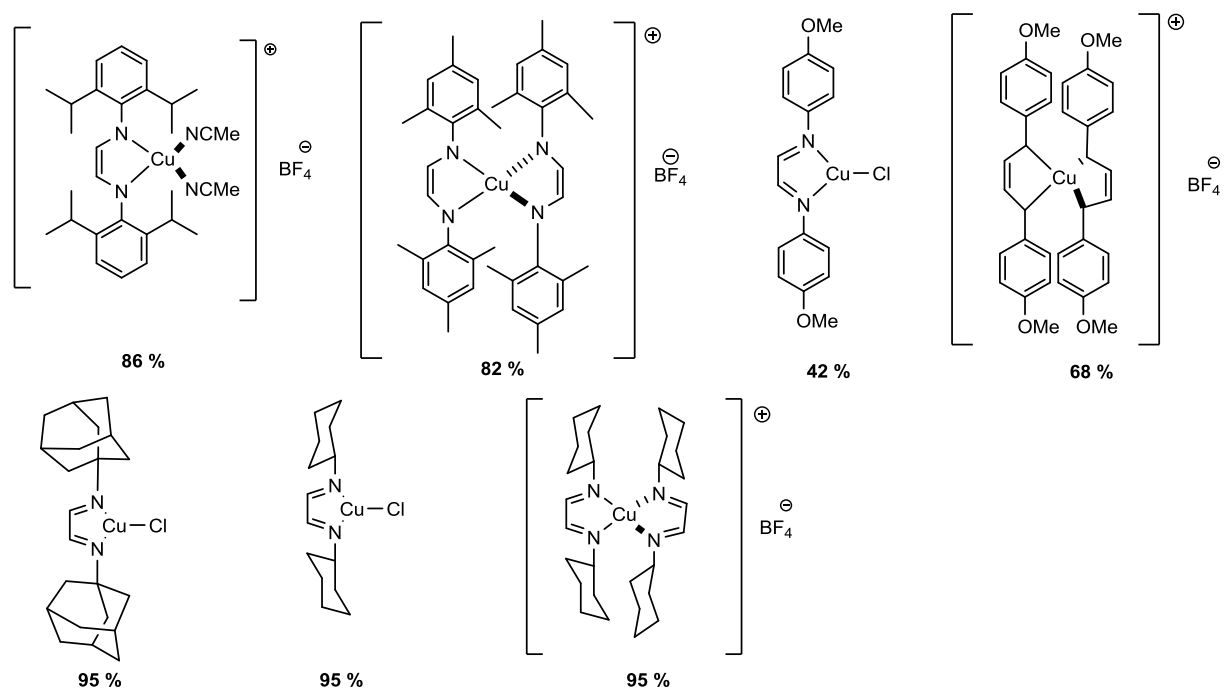
Ligand:



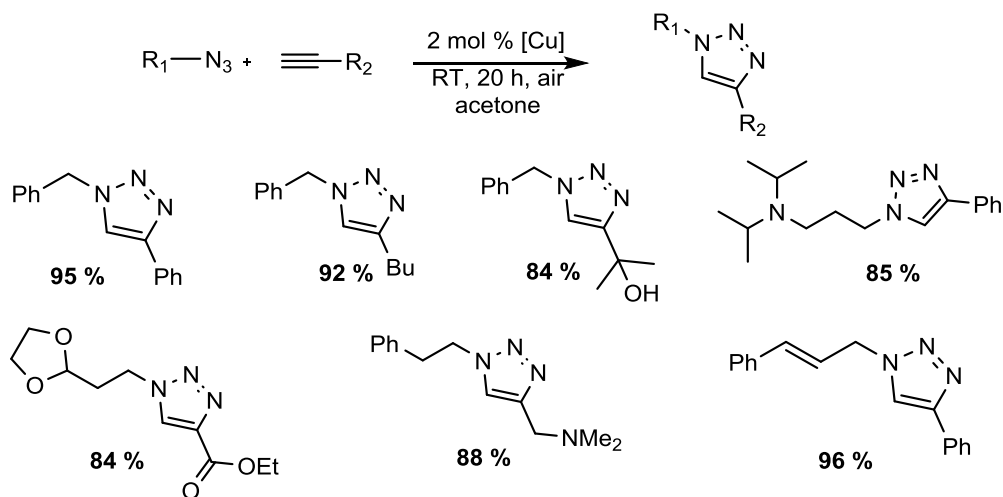
Авторы исследовали различное мольное содержание лигандов в каталитической системе, кроме того анализировали особенности выделения целевых продуктов после проведения реакции CuAAC. Авторами доказано, что лиганды, содержащие в структуре трис(2-бензимидазолилметил)амины, являются наиболее эффективными. Так, с их использованием удалось снизить содержание меди до 0,01-0,5 мол %.

Díez-González S. и его коллегами [47] показана возможность проведения реакции AAC в присутствии диимминовых комплексов меди.

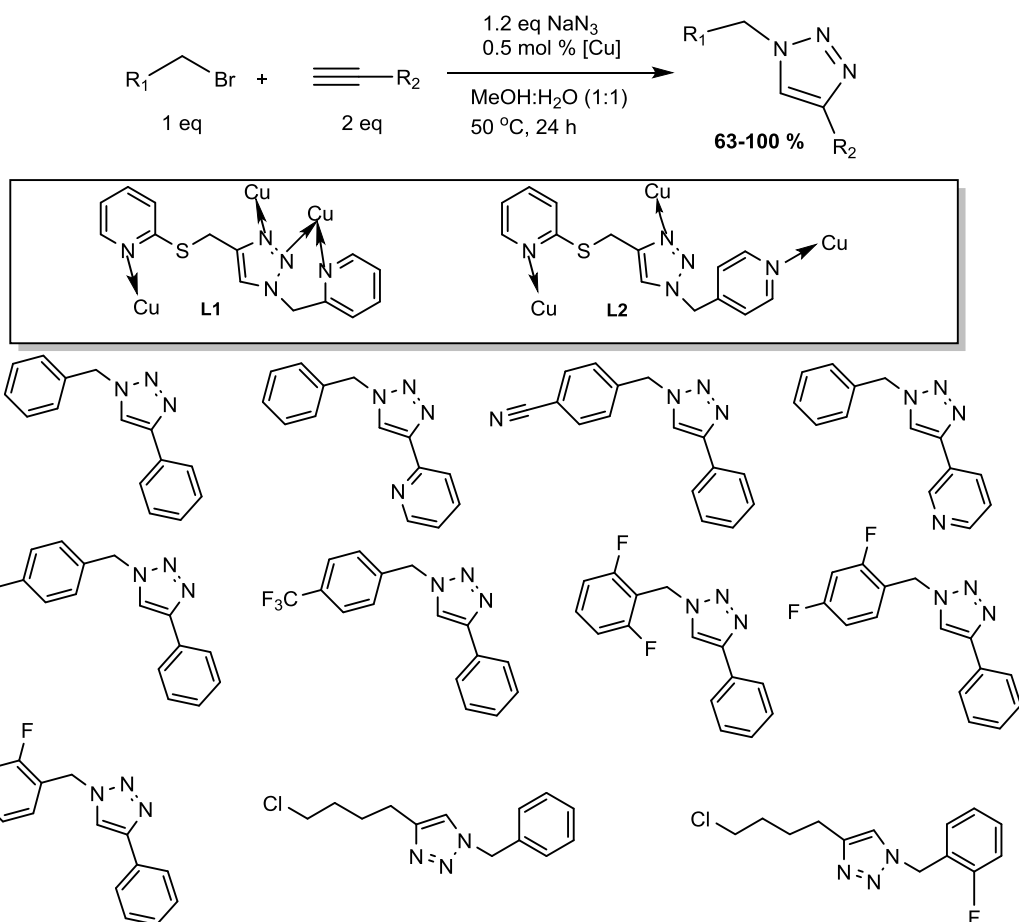




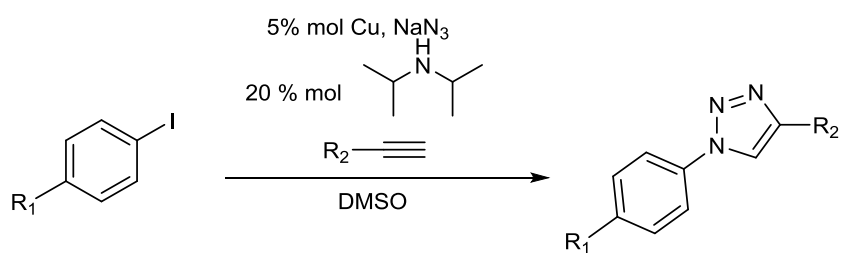
Наиболее предпочтительными оказались дииминовые комплексы, в структуре которых присутствует либо адамантан, либо алифатическая составляющая. После проведения оптимизации условий Díez-González S. и его коллегами [47] получен широкий ряд 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов по общей схеме:



Научной группой L. Jiang [48] впервые показана возможность использования тиофен- и пиридил-содержащих 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов в качестве лигандов для CuAAC по общей схеме:

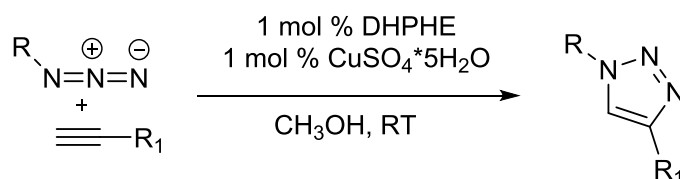


Так же примером реакции образования 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов в условиях одnoreакторного превращения может служить метод предложенный Ying Chen и его коллегами [49] с использованием иодаренов в качестве исходных субстратов по общей схеме:



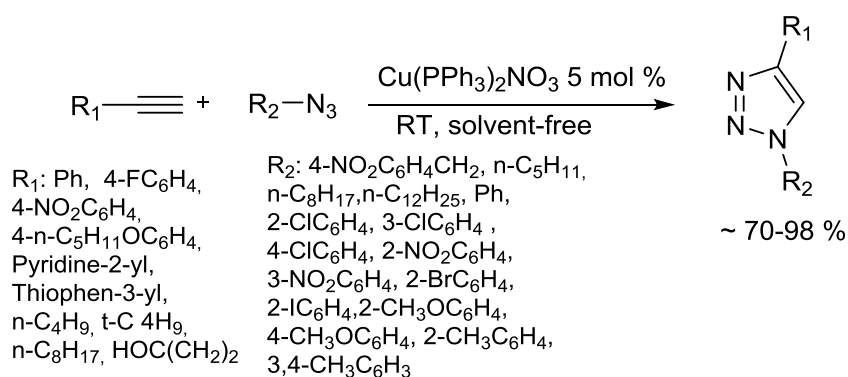
Метод заключается в генерировании арилизидов из соответствующих арилиодидов с последующей циклизацией с ацетиленами под действием 5 мол % пористой Cu , 20 мол % диизопропиламина в среде ДМСО. После образования ароматического азида добавлялось эквивалентное количество алкина, реакция протекала при $50\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 11-40 часов. Пористая медь может быть легко отделена от реакционной массы и использована повторно, что несомненно является весьма притягательным в данном методе.

Zuxi Jin и его коллеги [50] для CuAAC предложили каталитическую систему $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в присутствии лиганда DHPHE (2,6-диметил-3,5-бис(этоксикарбонил)-1,4-дигидропиридин) в метаноле:



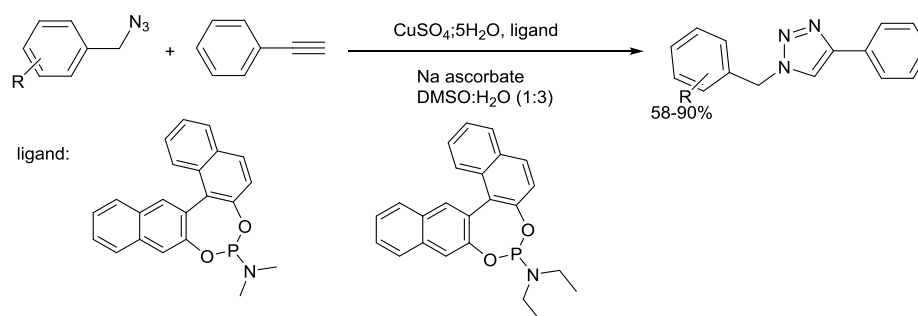
Авторами показано, что DHPHE выполняет несколько функций: он восстанавливает Cu(II) до Cu(I), выступает основанием для образования ацетиленида меди и лигандом для Cu (I).

Научной группой Baohua Chen [51] продемонстрирована возможность проведения AAC без растворителей в присутствии $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ по общей схеме:

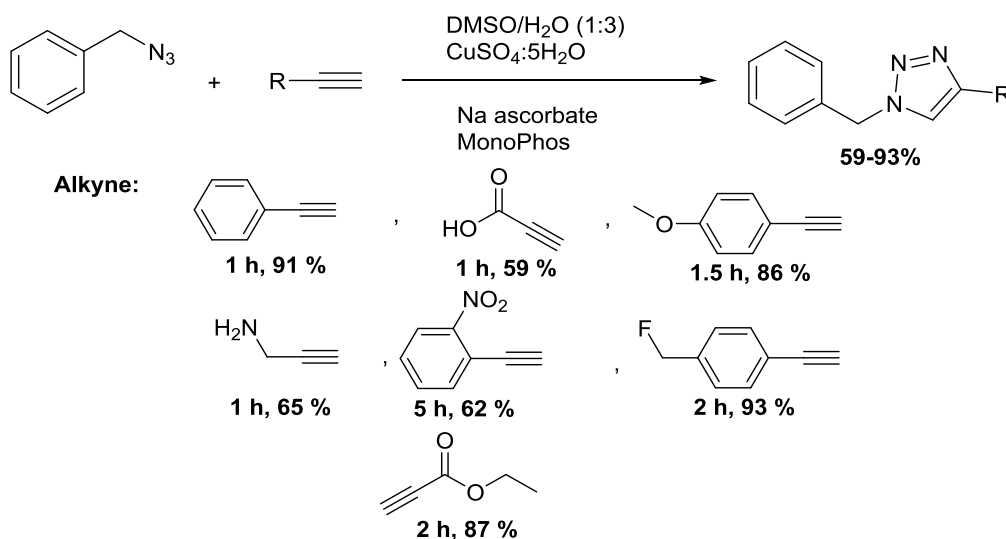


Таким образом, авторами [51] впервые показана возможность проведения реакции AAC в присутствии фосфиновых лигандов. Стоит отметить, что катализатор $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ прост в приготовлении [52].

В работе L.S. Campbell-Verduyn [53] впервые показано, что добавки фосфоамидных лигандов к каталитической системе CuSO_4 /аскорбат натрия в водном ДМСО приводит к увеличению выходов продуктов реакции CuAAC до 90 % и уменьшению времени реакции (с 30 часов до 30 мин) при проведении реакции по общей схеме:



Кроме того, научная группа L.S. Campbell-Verduyn показала, что в отсутствие лиганда требуется 30 часов для достижения полной конверсии ароматических азидов. Авторами было продемонстрировано, что метод отличается высокой толерантностью к заместителям в ацетиленах [53]:



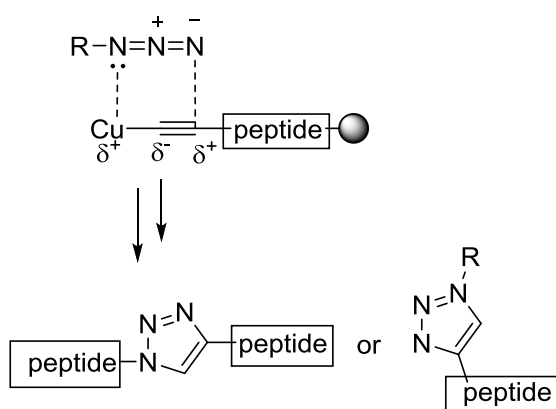
Предположено, что выход 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов напрямую зависит от стабильности образующегося в ходе реакции купрата ацетилена. Таким образом, авторами в очередной раз было косвенно подтверждено, что реакции ААС в присутствии медь-содержащих катализаторов протекают через образование промежуточных купратов соответствующих ацетиленов.

Добавки лигандов различной структуры позволяют уменьшить время реакции и увеличить выходы продуктов. Также, добавки лигандов позволяют избавиться от свободной меди в реакционной смеси.

1.1.4 Механизм реакции CuAAC

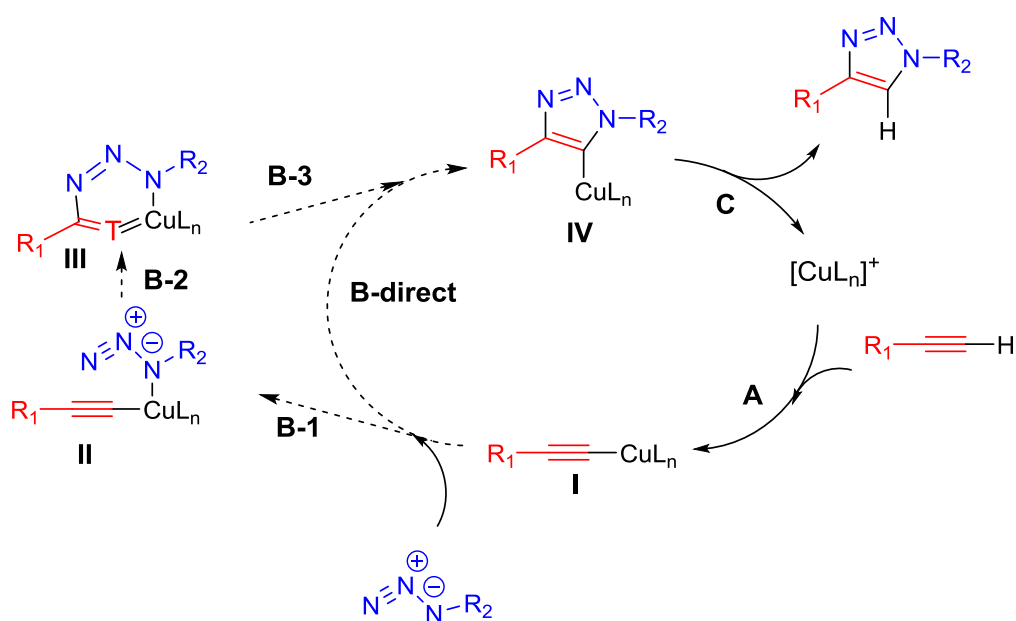
М. Meldal и его научной группой [15] экспериментальным путем впервые определенно, что медь способна катализировать 1,3-диполярное

циклоприсоединение только с терминальными алкинами. При проведении процесса с внутренними алкинами в присутствии медь-содержащих катализаторов авторами не было зафиксировано продукта реакции (исходные реагенты выделены в исходном количестве). В связи с полученными данными М. Meldal предположил схематичное электронное распределение зарядов, в результате которого определяется стереоспецифичность образования только одного продукта (1,4-дизамещенного-1,2,3-триазола) по схеме:



Данное исследование дало толчок к изучению механистических аспектов реакции CuAAC.

В 2002 году научной группой V.V. Fokin впервые предложен механизм реакции CuAAC [14]:



Авторами предположено, что механизм реакции CuAAC начинается с образования ацетиленида меди. Данное предположение подтверждено квантово-химическими расчетами [55]. Далее происходит ступенчатое образование промежуточного продукта (IV) через образование шестичленного металл-цикла (III).

В 2005 году научной группой Нимо F. [26] опубликовано теоретическое исследование механизма реакции AAC в присутствии медь-содержащих катализаторов и в их отсутствии.

Авторами были рассчитаны активационные барьеры и промежуточные состояния двух изомеров 1,4-дизамещенного и 1,5-дизамещенного-1,2,3-триазола. Данные расчеты оказались практически одинаковы. Стоит отметить, что в случае не каталитического AAC происходит образование двух изомеров.

С другой стороны, авторами было подтверждено и обосновано образование 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов в реакции CuAAC (схема 1.1).

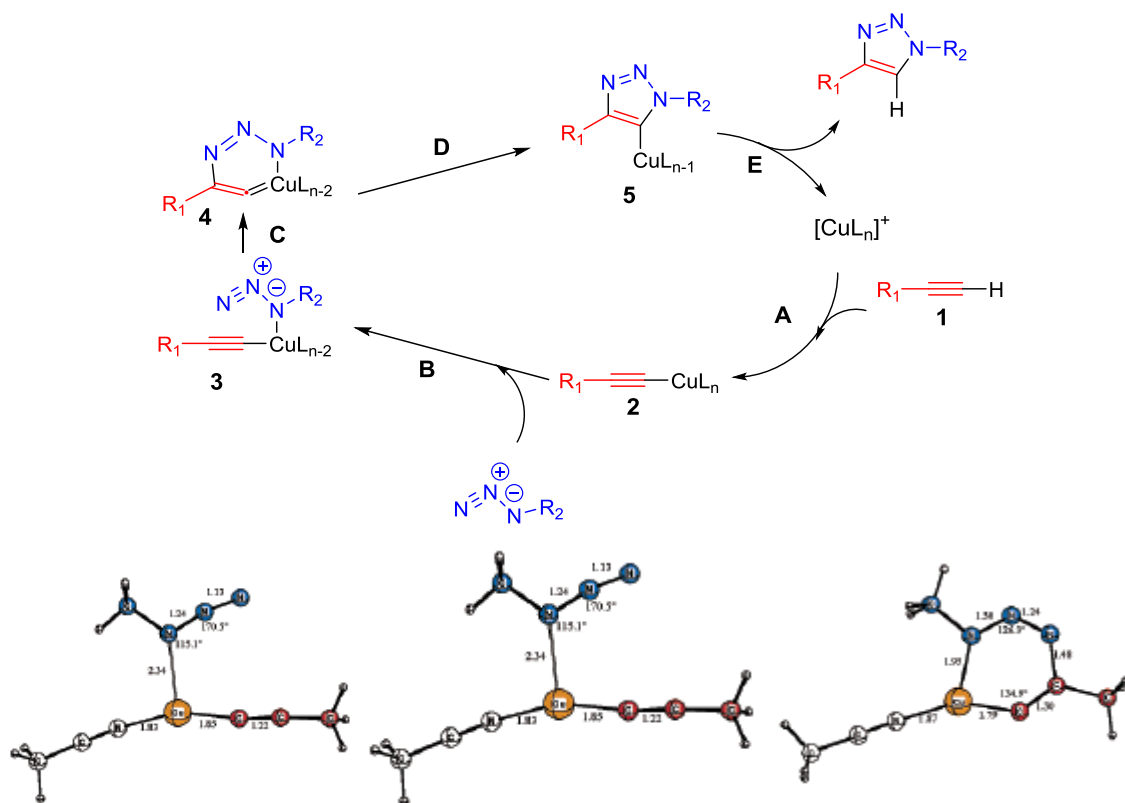
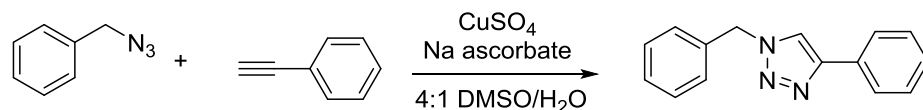


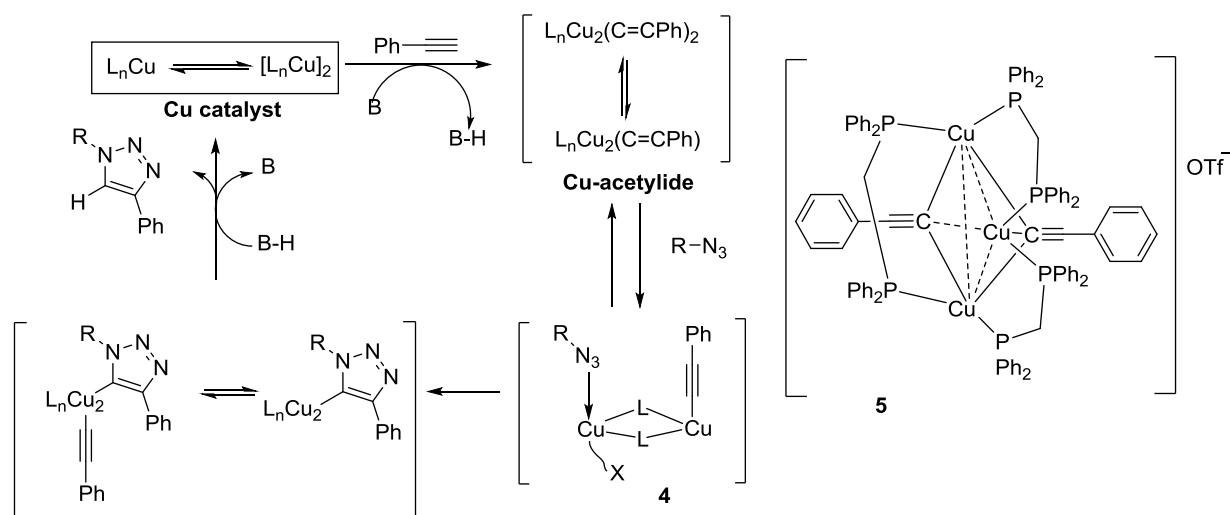
Схема 1.1 – Механизм CuAAC приводящий к образованию 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов

На основании квантово-химических расчетов реакции CuAAC, авторы утверждают, что первой стадией механизма является образование ацетиленида меди (**2, стадия А**) через соответствующий π -комплекс. Далее протекает самопроизвольное образование промежуточного комплекса **3**. На четвертой стадии происходит эндотермический процесс формирования шестичленного металлоцикла (**4, стадия С**). Авторами было выяснено, что наиболее медленной стадией во всем механизме является стадия образования продукта **5** (стадия **D**). Таким образом, при проведении данного исследования было выяснено, что на образование 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов в реакции CuAAC влияет первая стадия образования ацетеленида меди и дальнейшее взаимодействие с азидом.

М. G Finn и его научной группой [27] проведены кинетические исследования реакции CuAAC с помощью ВЭЖХ-МС. В качестве модельных субстратов были взяты бензилазид и фенилацетилен в водном растворе ДМСО в присутствии CuSO_4 /аскорбат натрия по схеме:

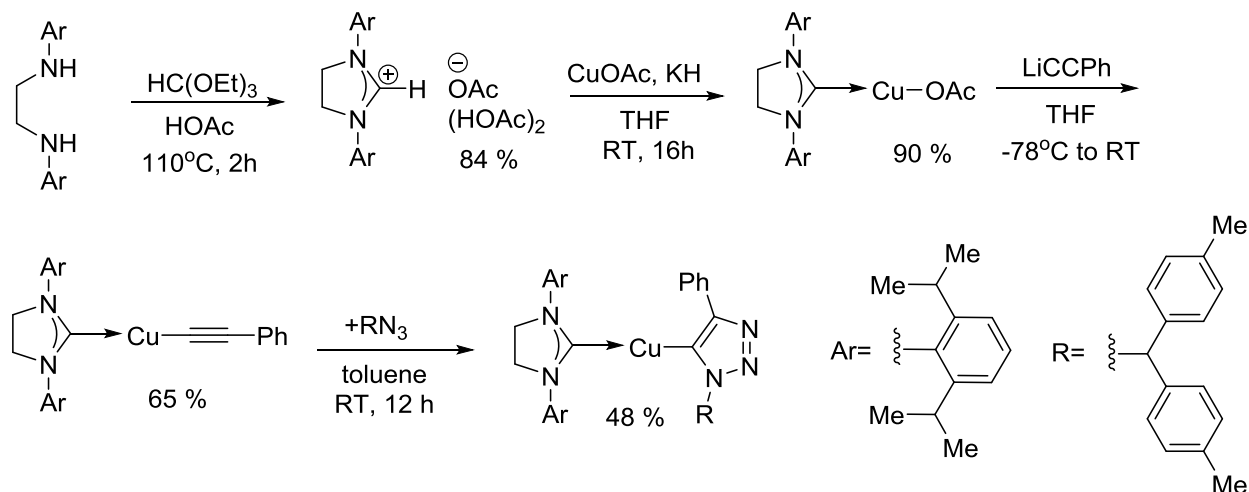


Для подтверждения механизма построены кинетические закономерности с изменением различных параметров реакционной смеси. В результате проведенного исследования выявлено, что избыток алкина тормозит реакцию CuAAC, а избыток меди проявляет ингибирующее действие на бензилазид.



Как видно из схемы продукт **5** образуется при избытке фенилацетилена, что затрудняет взаимодействие азидной составляющей с купратом (**4**). Таким образом, впервые были определены кинетические закономерности реакции ААС в присутствии медь-содержащих катализаторов.

Для подтверждения теоретических результатов группой ученых во главе с Nolte Christoph [55] проведен многостадийный синтез промежуточного продукта реакции CuAAS по общей схеме:



Им удалось не только препаративно выделить стабильный Cu-триаголид, но с помощью рентгеноструктурного анализа доказать структуру интермедиата (рисунок 1.1).

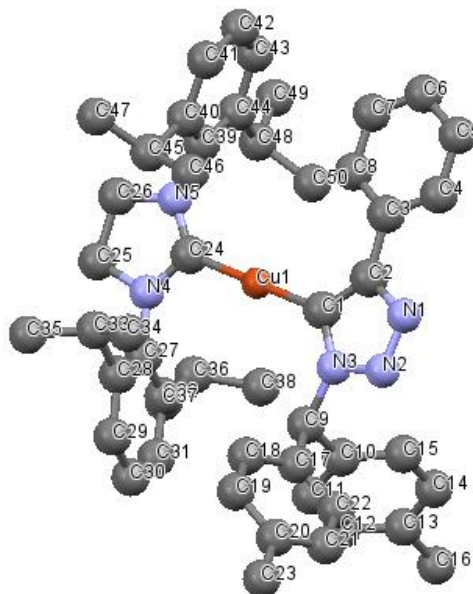
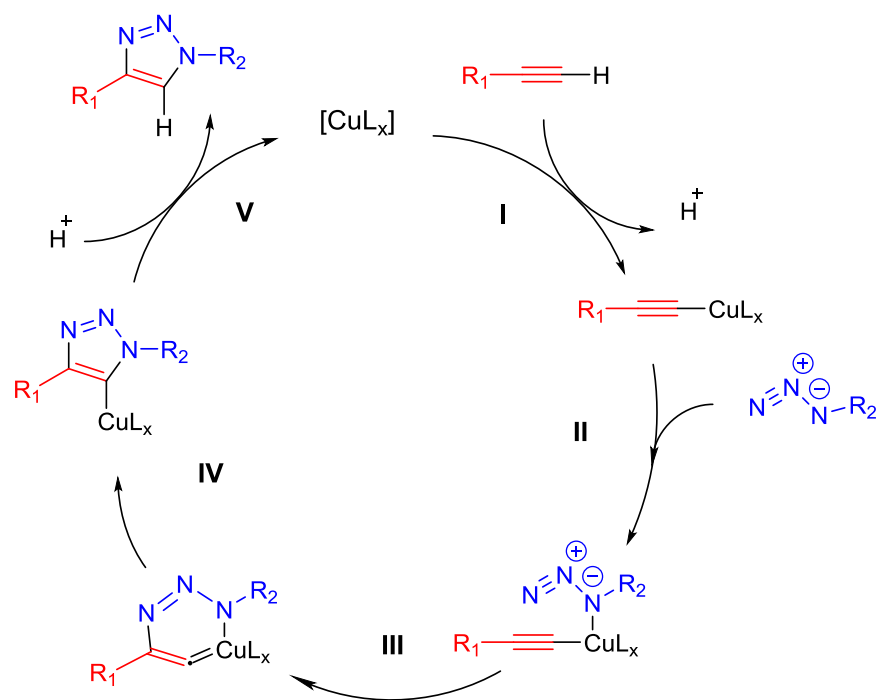


Рисунок 1.1 – Молекулярная структура триазилида меди (I)

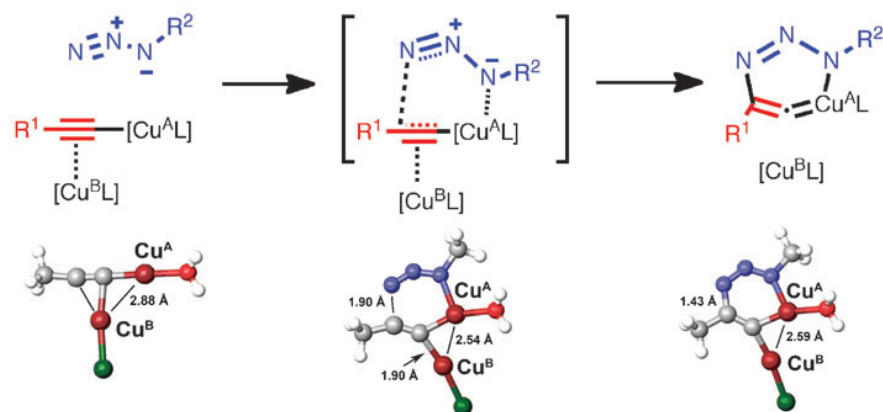
По рентгеноструктурному анализу видно, что незаряженный комплекс с Cu(I) линейно связан с двумя органическими молекулами и имеет 14-электронное координационно ненасыщенное состояние. Пятичленные гетероциклические лиганды лежат в одной плоскости, что приводит к конформации с минимальным стерическим отталкиванием. Орто-положение фенильного заместителя находится в непосредственной близости от атома меди, в результате чего угол Cu-C₂-C₃ является большим, чем угол Cu-C₂-N₅. Таким образом, авторами было показано и экспериментально доказано, что образование 1,2,3-триазолов в присутствии медь-содержащих катализаторов однозначно идет через образование шестичленного металлоцикла.

В 2010 году J.E. Hein и V.V. Fokin [20] опубликован обзор, посвященный исследованиям реакции CuAAC, в котором освещены последние исследования в данной области. На основании проведенных за последние десять лет исследований авторами приведен однозначно доказанный механизм реакций CuAAC с терминальными ацетиленами, представленный на схеме:



В итоге механизм CuAAC заключается в следующем: на первой стадии происходит образование купрат ацетелинида (**I**), для чего необходимо наличие протона при тройной связи (CuAAC протекает только с терминальными ацетиленами). В тоже время медь оказывает влияние на координацию азида, что обуславливает региоселективность данного превращения (**II**). После чего образуется шестичленный цикл, в составе которого содержится медь (**III**). Далее происходит восстановительное элиминирование (**IV**) с дальнейшим гидролизом, и в результате данных превращений образуется 1,4-дизамещенный-1,2,3-триазол (**V**) [20].

Позже для доказательства образования шестичленного цикла содержащего медь (**III**), были проведены квантово-химические расчеты, оптимизирована структура и рассчитаны длины связи [20].



Таким образом, механизм реакции CuAAC с различными медьсодержащими каталитическими системами, в настоящее время, доказан. Стоит еще раз обратить внимание на то, что CuAAC, согласно механизму, может протекать только с терминальными ацетиленами.

В 2013 году V.V. Fokin была опубликована статья в Science [56], в которой суммированы все результаты исследований по механизму реакции CuAAC. Также авторами показано, что механизм образования 1,2,3-триазолов в присутствии медь-содержащих катализаторов протекает по ступенчатому механизму. Данный факт был подтвержден с использованием изотопов меди (^{63}Cu и ^{65}Cu).

На данном этапе развития реакции AAC катализируемой медьсодержащими катализаторами, появляются все более новые катализаторы. Однако, как показано в литературе все Cu-катализаторы работают по одному и тому же механизму, предложенному группой ученых V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless в 2002 году [14].

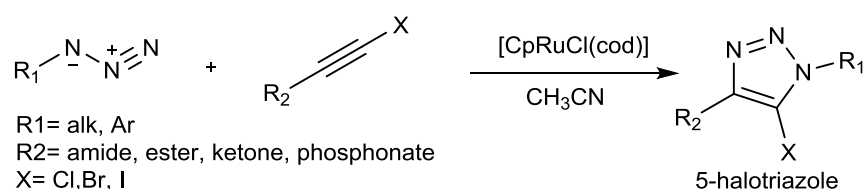
1.2 Азид-Алкиновое циклоприсоединение в присутствии рутенийсодержащих катализаторов (RuAAC)

1.2.1 Применение RuAAC в органическом синтезе

Помимо медных катализаторов наиболее часто используют для азид-алкинового циклоприсоединения каталитические системы на основе рутения (RuAAC). Комплексы на основе рутения региоселективно катализируют циклизацию терминальных алкинов с азидами с образованием 1,5-

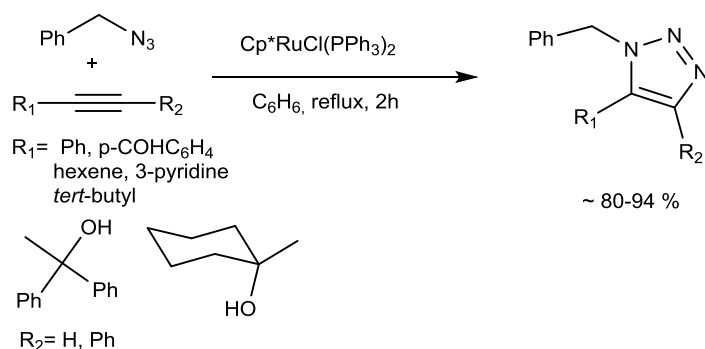
дизамещенных-1,2,3-триазолов и 1,4,5-тризамещенных-1,2,3-триазолов, в отличие от медьсодержащих катализаторов [57–59] Среди множества катализаторов на основе рутения наиболее исследованным является пентаметилциклопентадиенил рутений хлорид ($[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$). Авторами было замечено, что стерические затруднения в исходных субстратах замедляют скорость реакции и снижают выходы продуктов [60].

James S. Oakdale и Valery V. Fokin [60] предложили использовать дициклопентадиенил рутений хлорид $[\text{CpRuCl}(\text{cod})]$ в реакции азид-алкинового циклоприсоединения по общей схеме:



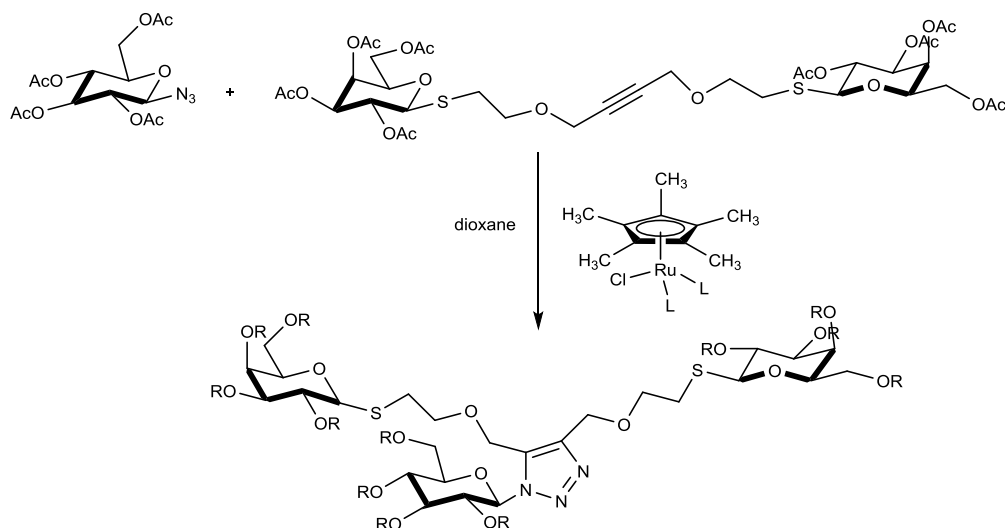
В реакцию вступают азиды как алифатического, так и ароматического строения. Авторами были рассмотрены заместители различной природы в ацетиленовой составляющей, такие как амидные, эфирные, кето-, эфирфосфиновой кислоты, а в качестве галогенида - хлориды, бромиды, иодиды. Также авторами получен широкий ряд 1,4,5-тризамещенных-1,2,3-триазолов, и показано, что независимо от второй составляющей бифункционального ацетилена атом галогена (-Cl, -Br, -I) всегда находится в 5 положении триазольного гетероцикла. Использованный дициклопентадиенил рутений хлорид $[\text{CpRuCl}(\text{cod})]$ в реакции ААС может использоваться повторно.

Научной группой Zhang Li [57] показано применение $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ в реакции ААС по схеме:



Авторами показано, что природа лиганда в катализаторе не влияет на механизм реакции ААС. Zhang Li получен широкий ряд 1,5-дизамещенных-1,2,3-триазолов с выходами от 80 до 94 %.

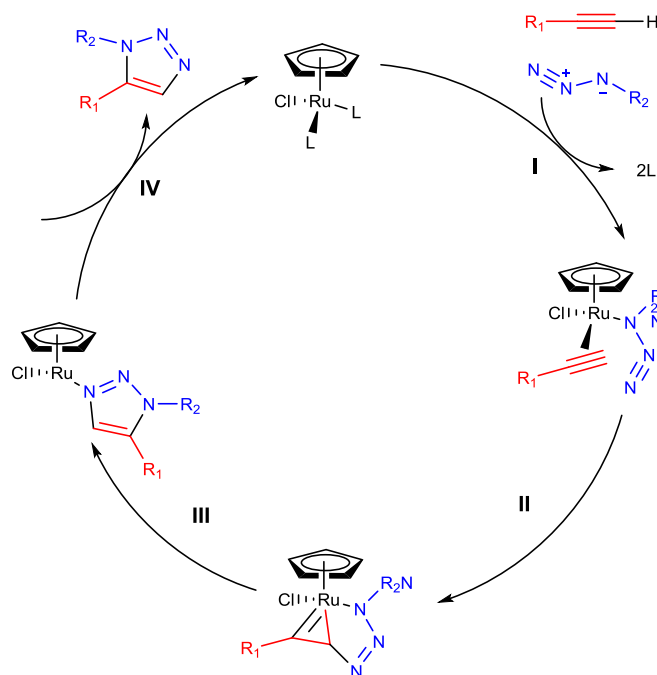
А.А. Сэгни и Ж.Р. Йоханссон показали возможность синтеза кластеров, содержащих гликозидную составляющую (glycoclusters), с участием реакции ААС в присутствии Cp^*RuCl . Данные соединения рассматриваются как перспективные химиотерапевтические соединения, которые участвуют во множестве взаимодействий, таких как распознавание вирусных и бактериальных инфекций, воспалений и метастазирование опухоли [61–64], в изучении белково-углеводных взаимодействий и разработке новых химиотерапевтических агентов [65] и гликополимеров [66]. При решении проблемы синтеза кластеров, содержащих гликозидную составляющую (glycoclusters), А.А. Сэгни и Ж.Р. Йоханссон [67–69] была показано возможность применения реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов с алкинами в присутствии Cp^*RuCl по схеме:



Таким образом, A.J. Cagnoni и J.R. Johansson [67–69.] показан общий синтез кластеров, содержащих гликозидную составляющую (glycoclusters).

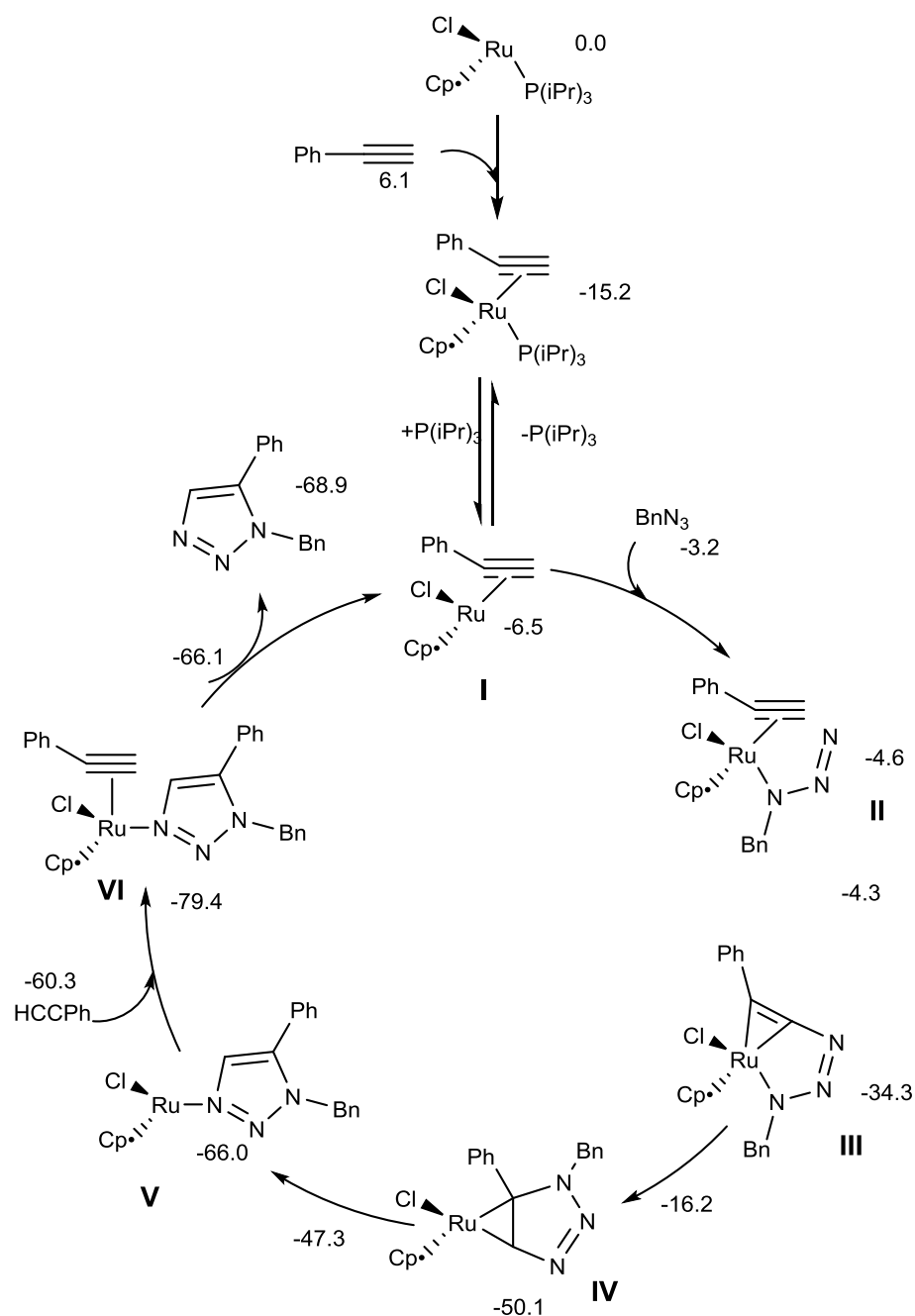
1.2.2 Механизм RuAAC

Первые исследования реакции RuAAC были проведены G.C. Lia и V.V. Fokin [58], которые впервые предположили механизм протекания RuAAC:



Авторами было предположено, что на первой стадии механизма происходит координация и присоединение азиды и алкина вместо уходящих лигандов катализатора. На следующем этапе **II** происходит пространственная ориентация заместителей, при этом новая C-N образуется с более электроотрицательным и менее стерически затруднённым углеродом алкина и терминальным атомом азота в азиде. Образующийся металлоцикл на стадии **III** подвергается восстановительному элиминированию с образованием триазольного цикла. После чего на **IV** стадии происходит регенерация катализатора. Данная теория была подтверждена теоретическими квантово-химическими расчетами.

A. Roater и его коллеги [70] существенно продвинулись в изучении механизма реакции RuAAC:



Как видно из схемы после координации ацетилена Ru-катализатором происходит активация катализатора через переход в 16-электронное ненасыщенное состояние (за счет отрыва фосфиновых лигандов). Затем происходит взаимодействие с азидом через внутренний атом азота, что ведет к образованию промежуточного комплекса II. Далее происходит нуклеофильная атака терминального атома водорода ацетилена на атом азота азиды с образованием сложного металлоцикла III. Внутримолекулярные взаимодействия в промежуточном металлоцикле III приводят к образованию триазольного цикла. После образования продукта Ru-содержащий

катализатор регенерируется. Таким образом авторами показано, что образование 1,2,3-триазолов происходит через первоначальную координацию катализатора с ацетиленом.

Позже E. Voz и N.S. Tuzun [71] с использованием квантово-химических расчетов провели более детальное исследование механизма реакции RuAAC. В своих исследованиях они рассмотрели различные возможные механизмы RuAAC вытекающие из четырех возможных конфигураций предшественника Ru-комплекса азида и алкина (схема 1.2). Это подробное исследование позволило им определить влияние электронных и стерических эффектов на протекание процесса. Авторами показано, что для терминальных ацетиленов наиболее предпочтительным является конфигурация типа **A** (Схема 1.2), когда предпочтительной идет параллельная координация со вторым атомом азота азида и терминальным ацетиленом, который направлен в сторону азидной группировки. С бифункциональными ацетиленами предпочтительно оказалось конфигурация **D** (Схема 1.2), когда азид взаимодействует с первичным атомом азота и функциональная группа Ru-катализатора(Cl) находится в стороне, что позволяет Н-связи взаимодействовать с лигандом. Авторами было показано, что энергетический барьер в случае бифункциональных ацетиленов гораздо выше, чем в случае терминальных ацетиленов (за счет стерических эффектов на стадии атаки алкина).

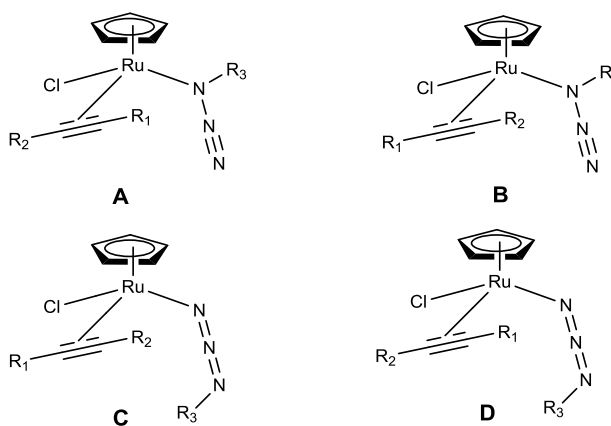


Схема 1.2 – Четыре возможные конфигурации Ru-комплекса азида и алкина (**A**, **B**, **C**, **D**)

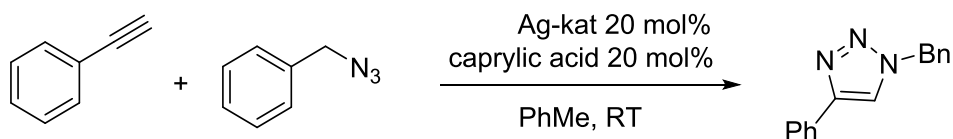
Авторы [71] также подтвердили, что ключевой стадией является формирование промежуточного шестичленного рутениевого цикла. Рассчитанные энергетические барьеры реакции и промежуточные шестичленные металлокомплексы были подтверждены экспериментальным путем.

Ru-содержащие катализаторы проявили себя эффективными и селективными в реакции ААС. Данный тип катализаторов способен активировать не только терминальные, но и интернальные алкины в отличие от Cu-содержащих катализаторов. Тем не менее высокая стоимость катализаторов на основе рутения существенно снижает синтетическую ценность данного метода.

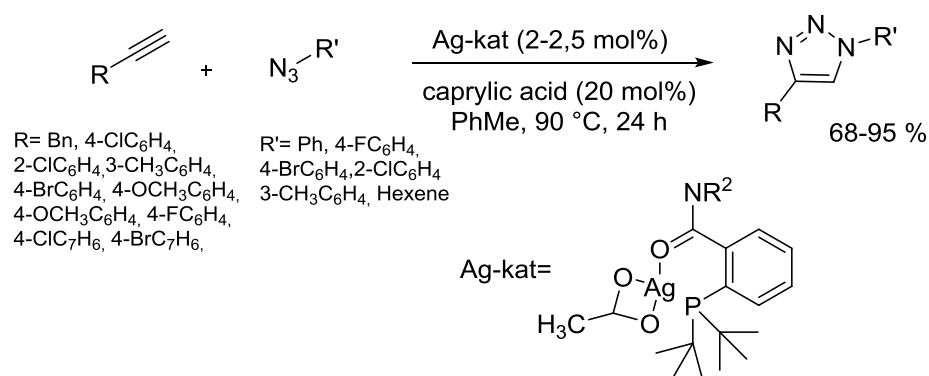
1.3 Азид-Алкиновое циклоприсоединение в присутствии серебро-содержащих катализаторов (AgAAC)

1.3.1 Применение AgAAC в органическом синтезе

Группа J. McNulty и коллеги [72, 73] исследовали реакцию азид-алкинового циклоприсоединения (AAC) в присутствии 10 мол % солей серебра(I) (AgOAc , Ag_2O , AgNO_3 , AgOTf , Ag-лиганд) по общей схеме:



Авторами [72, 73] показано, что соли серебра (AgOAc , Ag_2O , AgNO_3 , AgOTf) не проявляют каталитическую активность в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, в отличие от комплексного катализатора (Ag-лиганд). При оптимизации условий было обнаружено, что требуется избыток ароматического азиды (4 или 8 эквивалентов), который позволяет достичь полную конверсию алкинов и увеличить выход продукта до 98% за 24 часа при комнатной температуре по общей схеме:



Авторами [72, 73] получен широкий ряд 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов в присутствии 20 мол % Ag-катализатора и 20 мол % каприловой кислоты в толуоле при комнатной температуре.

Sarma Diganta и его научная группа [74] показали, что созданный ими Ag-содержащий катализатор AgN(CN)₂ способен работать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с селективным образованием 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов:

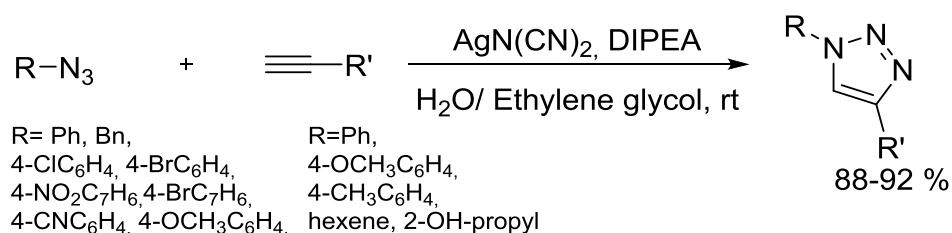
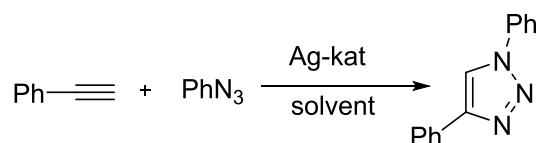


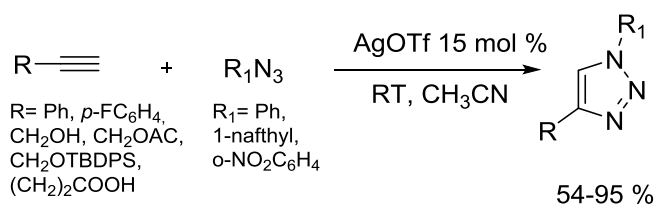
Схема 1.3 – Синтез 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов в присутствии AgN(CN)₂

В данных условиях AgN(CN)₂ выступает как Ag-содержащий катализатор, DIPEA выступает в качестве азотсодержащего лиганда. При рассмотрении различных растворителей (H₂O, ДМФА, ДМСО, толуол) для реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения оптимальной оказалась смесь вода-этиленгликоль. Как видно из схемы 1.3 получен широкий ряд 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов с высокими выходами. Авторами также показано, что AgNO₃, Ag₂O не проявили каталитическую активность в реакции AAC.

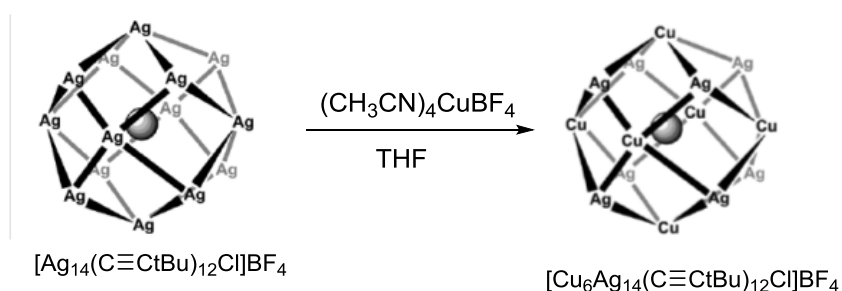
Dutta Samrat и его коллеги [75] рассматривали ряд Ag-содержащих катализаторов, таких как AgOTf, AgNO₃, AgCO₃, AgCl в реакции азид-алкинового циклоприсоединения по общей схеме:



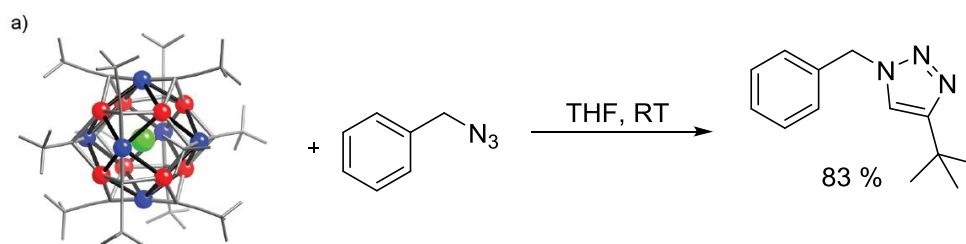
Авторы так же показали, что использование AgNO₃, AgCO₃, AgCl, Ag₂O в качестве катализаторов для AgAAC неэффективно, так как продукт либо не образовывался совсем, либо с очень низким выходом. Авторы провели оптимизацию по растворителям и процентному содержанию катализатора. В результате проведенных исследований оказалось, что наилучшие результаты (высокие выходы продуктов) возможно достичь при использовании 15 мол % AgOTf в ацетонитриле по общей схеме:



Williams Spencer J и его коллеги. [76] создали кластерный металлокомплексный материал, в составе которого одновременно находится серебро и медь по схеме:



В работе показана применимость данного катализатора в реакции AAC на примере бензилазида и изобутилацетиленна в ТГФ по общей схеме:

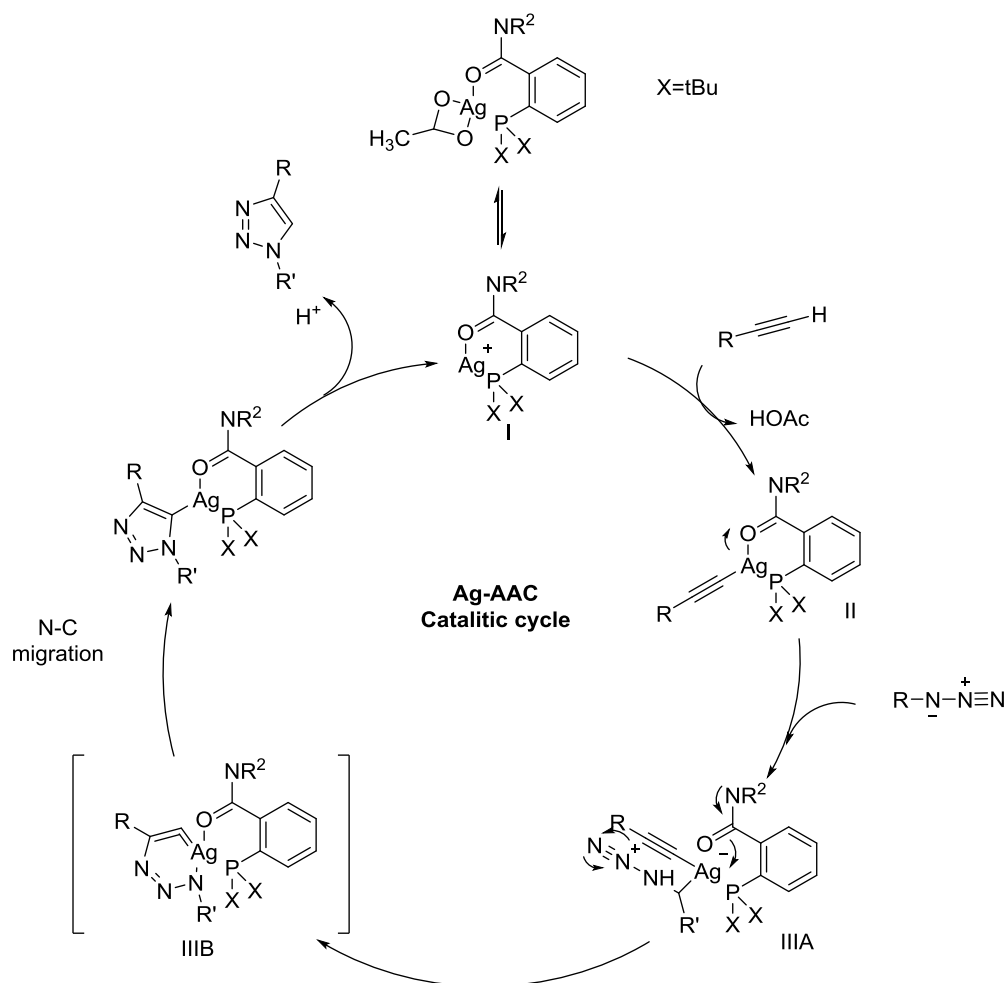


Особенностью катализатора является то, что ацетиленовая составляющая находится уже в составе кластерного металлокомплексного материала. Преимуществами данного катализатора, по словам авторов, является легкость извлечения катализатора и возможность многократного использования.

Преимуществом Ag-содержащих катализаторов в ААС является высокая реакционная способность. В отличие от Cu-содержащих катализаторов данные катализаторы не требуют дополнительных добавок и активации для протекания процесса.

1.3.2 Механизм AgAAC

В 2012 году J. McNulty и его коллегами [73] был предложен механизм протекания AgAAC между ароматическими азидами и терминальными ацетиленами в присутствии Ag(I):



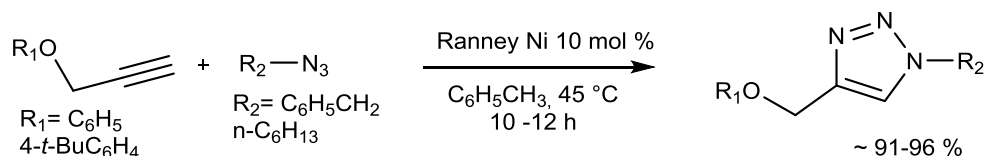
На первой стадии **I** происходит переход из 18-электронокоординационно насыщенного состояния в активное 14-электронокоординационно ненасыщенное состояние за счет потери ацетатной группы в среде растворителя. Затем происходит образование ацетиленида серебра (**II**), который становится более электрофильным за счет распределения электронной плотности через амидные заместители в структуре Ag-содержащей составляющей катализатора. После нуклеофильной атаки азиды образуется 16-электронокоординационно ненасыщенное состояние промежуточного комплекса (**III A**), который переходит в координационно насыщенное состояние (**III B**). В результате перехода образуется 6-ти членный металлоцикл, после образования цикла происходит миграция электронов с атома азота на углерод, за счет чего происходит протонирование катализатора. Таким образом, авторами достаточно подробно был описан каталитический цикл AgAAC, который

также как и CuAAC протекает через образование 6-ти членного металлоцикла.

1.4 Азид-Алкиновое циклоприсоединение в присутствии других металлов

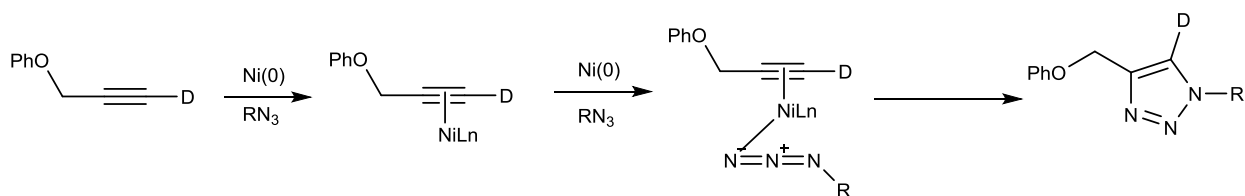
Азид-Алкиновое циклоприсоединение в присутствии никель-содержащих катализаторов (NiAAC)

Научная группа Н. Surya Prakash Rao и G. Chakibanda [77] показала, что Ni-Ренея способен катализировать AAC с образованием 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов по схеме:



Как видно из схемы, авторами получен ряд 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов. При подборке условий использовали 10 мол % солей Ni (Ni(OAc)₂, NiCl₂, NiCO₃, NiSO₄), солей Bi (BiCl₃, BiNO₃) и солей различных металлов (As₂O₃, Sb₂O₃). Оказалось, что соли никеля способны катализировать азид-алкиновое циклоприсоединение (максимальная достигнутая конверсия 70 %), но требовались дополнительные добавки восстановителя (гидразин, глюкоза, лактоза, аскорбат натрия). Никель Ренея выступает одновременно и катализатором, и восстановителем, в связи с чем не требуется использование дополнительных добавок в реакционную смесь.

Авторами также было проведено исследование механизма процесса с использованием дейтероацетиленового производного в присутствии Ni(0):



На первом этапе происходит образование π -комплекса ацетиленида никеля. Авторами было показано, что дейтерий остается в структуре и не идет образование ацетиленида в отличие от CuAAC. Далее происходит координация с фенилазидом, а затем циклизация с образованием 1,4-дизамещенного-1,2,3-триазола.

В результате чего авторами [77] впервые показана возможность протекания 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов с алкинами в присутствии Никеля Ренея.

Азид-Алкиновое циклоприсоединение в присутствии цинк-содержащих катализаторов (ZnAAC)

Как видно из вышеприведенных статей, наиболее распространенным катализатором для реакции AAC является медь. Вместе с тем вышеобозначенные недостатки данной каталитической системы заставляют ученых проводить исследования в поиске альтернативных металлов для проведения процесса. Одним из наиболее многообещающих катализаторов реакции AAC является дешевый, доступный и малотоксичный цинк [78, 79].

Цинк катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение (ZnAAC) впервые было открыто в 2010 г. Xu Meng и его коллегами [78]. Авторы продемонстрировали, что цинк способен катализировать реакцию AAC с образованием 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов между ароматическими азидами и ацетиленами (схема 1.4). В работе рассмотрен ряд Zn-содержащих катализаторов, таких как $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, ZnO , $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$, Zn/C и выяснено, что наилучшим из представленных является Zn/C в N,N-диметилформамиде (DMF). Однако было однозначно доказано, что Zn не способен катализировать данное превращение в воде в отличие от Cu-катализаторов.

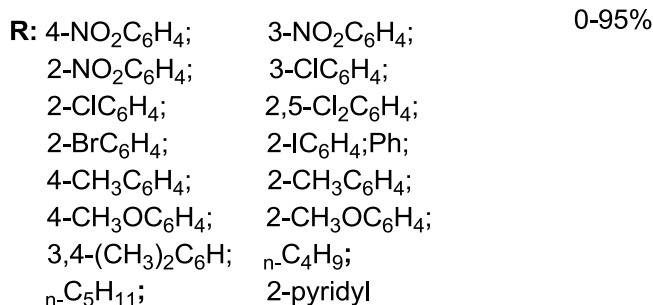
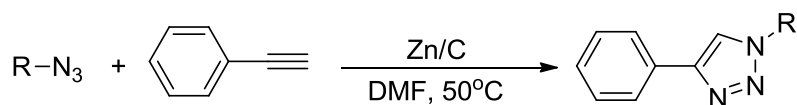
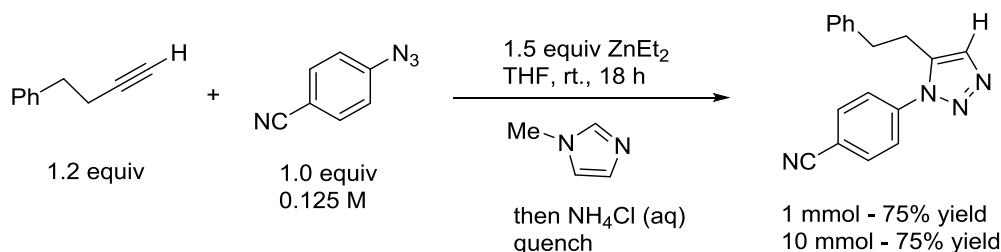
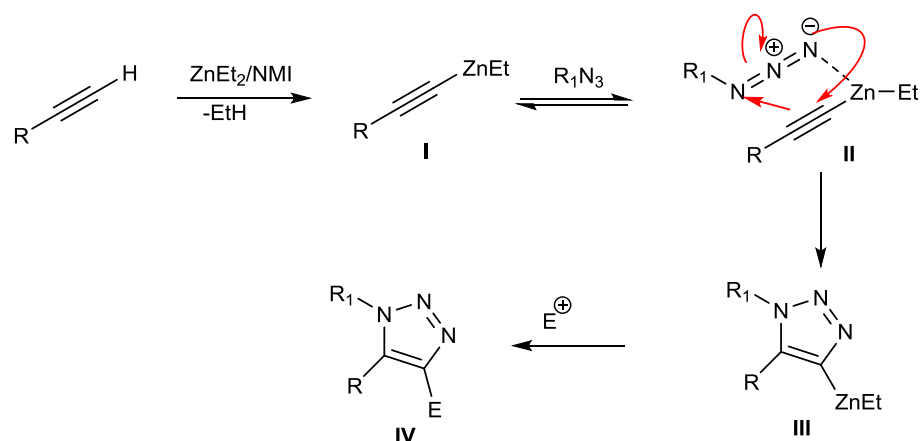


Схема 1.4 – Синтез 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов в присутствии Zn/C.

Существует и еще один пример реакции ААС с соединениями цинка в качестве медиаторов процесса. Группа Smith [79] описала мягкий способ региоселективного образования 1,5-дизамещенных-1,2,3-триазолов с использованием ZnEt₂ при комнатной температуре. Они обнаружили, что простое добавление стехиометрического количества ZnEt₂ к раствору алкина и азида в ТГФ с добавлением 10 % N-метилимидазола (NMI) приводит к региоселективному образованию 1,5-дизамещенного-1,2,3-триазола. В работе исследован широкий ряд растворителей, таких как CH₂Cl₂, 1,4-диоксан, MeCN, PhCF₃, i-ProAc и PhMe. Оптимальным растворителем оказался абсолютизированный ТГФ, в котором полная конверсия достигалась за 18 ч при комнатной температуре или за 2 часа при 100 °С в микроволновом реакторе с выходом 76 % по общей схеме:



Стоит обратить внимание, что авторами был предложен механизм ZnAAC:



Изначально происходит образование ацетиленида цинка (I), после чего идет равновесный процесс с одновременной координацией полученного ацетиленида и азида (II), что приводит к образованию триазольного цикла (III). Исходя из промежуточной структуры (II), авторами было доказано, что данный процесс будет протекать строго с образованием 1,5-дизамещенного-1,2,3-триазола. Так же авторами [79] было показано, что если в систему добавить электрофильную частицу (бром, иодбензол, кетон или альдегид), то будет образовываться 1,4,5-тризамещенный-1,2,3-триазол. Стоит отметить, что образование триазолов в присутствии ZnEt₂ возможно только с терминальными ацетиленами, как и в случае Cu-катализаторов.

Таким образом, реакция азид-алкинового циклоприсоединения на сегодняшний день имеет достаточно большое количество модификаций. В основном реакция осуществляется в водной среде с использованием медных катализаторов, однако существует ряд недостатков и ограничений применения CuAAC (см. выше). С другой стороны реакции AAC возможно проводить в органических растворителях, однако в этом случае уменьшаются рамки применения данного превращения во многих областях, особенно связанные с биохимией. Таким образом, поиски новых методов AAC с применением таких катализаторов, которые бы активировали процесс в воде и при этом не было бы ограничений в структуре используемого ацетилена, что сможет расширить синтетическое применение данного превращения, становится актуальным на сегодняшний день.

Глава 2. Исследование реакции гидро-дедиазонирования АДТ в воде в присутствии наночастиц железа, покрытых углеродной оболочкой

Ароматические диазониевые соли являются одними из наиболее важных строительных блоков в органическом синтезе. Тем не менее широкое использование диазониевых солей ограничено их нестабильностью и взрывоопасностью. Данным недостатком лишены открытые недавно арендиазоний тозилаты, отличающиеся высокой растворимостью в воде и органических растворителях, а также взрывобезопасностью [80,81].

Несмотря на обилие превращений, в которых участвуют арендиазоний тозилаты [80–89], открытым остается вопрос о реакциях гидродедиазонирования данных солей. Реакция гидро-дедиазонирования ароматических солей диазония является классической для химии солей диазония. Данное превращение наиболее интересно в случаях сложных соединений, когда амино-группа служит активатором, либо направляет заместители в требуемое положение бензольного кольца. Затем осуществляется диазотирование-гидро-дедиазонирование и амино-группа удаляется из структуры соединений, либо происходит дальнейшее достраивание молекул. В литературе известны методы восстановления ароматических диазониевых солей [82–87], чаще всего в качестве восстановителей используют H_3PO_2 и ее соли [82, 83], станнит натрия [88], щелочной раствор формальдегида [89], диметилформамид [86], боргидрид натрия [87] и некоторые другие. Однако практически все перечисленные восстанавливающие агенты, имеют недостатки и не отвечают требованиям «зеленой химии».

Наночастицы металлов, покрытые углеродом ($\text{Met}@C$), находят все большее применение в разных областях науки и технике, в том числе и в качестве катализаторов в органических превращениях. Так, инкапсулированные в углерод наночастицы железа, никеля, палладия, проявляют каталитическую активность в реакциях гидро-дегалогенирования и гидрирования хлорбензолов, хлорированных бифенилов исключительно в

мягких условиях, как в жидкой, так и в газовой фазе [90, 91]. Ранее было показано, что АДТ спонтанно реагируют с наночастицами (Met@C) с выбросом азота и ковалентной пришивкой органического остатка на поверхность [91]. Также авторами показано, что на поверхности наночастиц находится 0,124 ммоль/г или $8,88 \times 10^{-4}$ ммоль/м² функциональных групп, что существенно превышает количество используемой для реакции АДТ. Исследование методом элементного анализа и совмещенным методом ТГ/ДСК/ДТА показали, что на процесс ковалентной модификации расходуется лишь 12% взятых в реакцию АДТ. Встает принципиальный вопрос, во что при этом превращается большая часть диазониевых солей и влияют ли используемые наночастицы на эти превращения. Мы исследовали этот вопрос на примере 4-нитробензолдиазоний тозилата **I** и наночастиц Fe@C.

Оказалось, что АДТ **I** в водных растворах при комнатной температуре медленно разлагается до п-нитрофенола за 72 часа (схема 2.1), что является типичным для нуклеофильного замещения ароматических диазониевых солей [88]. При повышении температуры процесса до 40 °С разложение АДТ ускоряется и заканчивается за 12 часов; анализ реакционной массы методом ГХ-МС показывает, что образуется 70% нитрофенола и 30% нитробензола, т.е. помимо гидролиза проходит восстановление АДТ (схема 2.1).

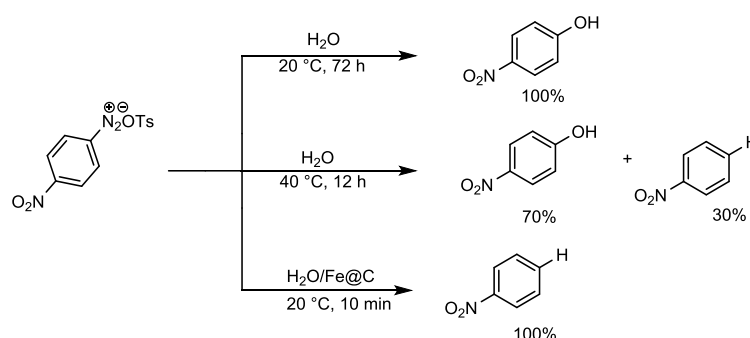
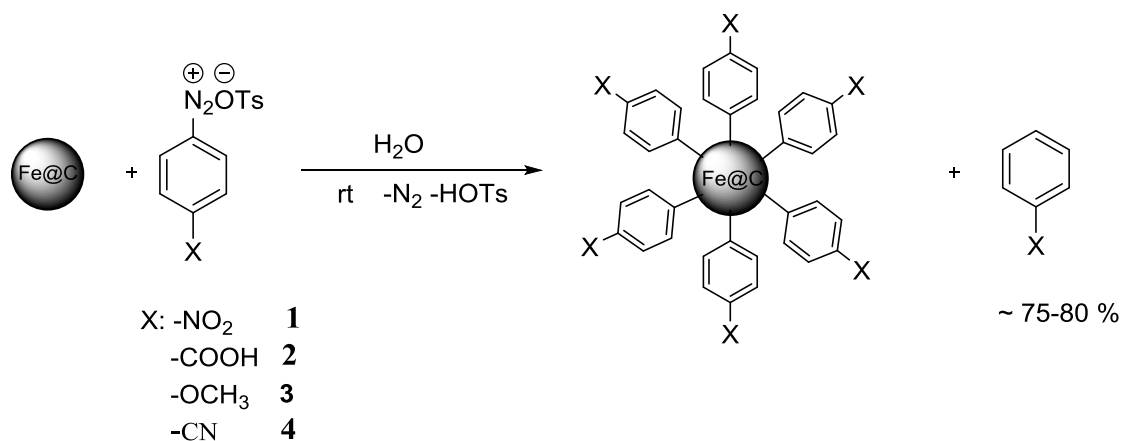


Схема 2.1 – Реакция гидро-дедиазонирования АДТ **I** в водных растворах

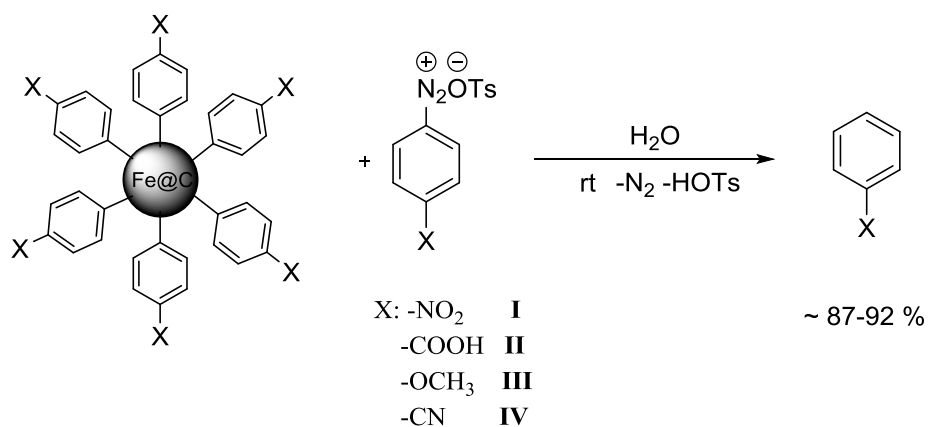
В присутствии 1.3 вес. % Fe@C скорость разложения АДТ **I** при комнатной температуре резко возрастает (диазониевая соль исчезает за 10

мин), т.е. наночастицы Fe@C выступают как эффективный катализатор разложения АДТ. Ранее подобный эффект в химии диазониевых солей был неизвестен. При этом наночастицы Fe@C не только ускоряют разложение АДТ в водных растворах, но в корне меняют и направление реакции, поскольку в продуктах разложения обнаруживается только нитробензол, и не фиксируется нитрофенол, даже в примесных количествах (схема 2.1).

В подобные превращения вступают и АДТ I–IV. Во всех случаях происходит параллельно два процесса: спонтанная модификация наноразмерных частиц железа, покрытых углеродной оболочкой и восстановление непрореагировавшей АДТ. Продукты гидродедиазонирования АДТ регистрировались методом ГХ-МС.



Кроме того, при добавлении уже модифицированных и отмытых наночастиц в водный раствор соответствующей АДТ, реакция протекала в том же направлении:



Таким образом, мы показали на примере ряда АДТ I–IV, что наночастицы железа, покрытые углеродной оболочкой, катализируют реакцию гидро-дедиазонирования АДТ.

Одним из ключевых вопросов, возникающих при анализе экспериментальных данных, является обоснование роли металла в процессе восстановления. Является ли истинным катализатором углеродная оболочка наночастиц или мы наблюдаем эффект металлического ядра?

Для ответа на данный вопрос мы изучили реакции АДТ с терморасширенным графитом, являющимся структурным аналогом углеродных слоев на поверхности наночастиц Met@C. При проведении реакции гидро-дедиазонирования в присутствии терморасширенного графита мы наблюдали продукт восстановления АДТ. Однако полная конверсия АДТ наблюдалась лишь после 24 часов при кратном увеличении удельной поверхности катализатора (500 м²/г против 156 м²/г у наночастиц Met@C). При добавлении AcONa продолжительность реакции уменьшилась до 12 часов, в первую очередь мы это связываем с изменением pH, что согласуется с литературными данными [88].

Столь значительное увеличение времени реакции мы связываем, в первую очередь, со структурными особенностями терморасширенного графита. Так, при высокой удельной поверхности материала часть активных групп заблокирована соединениями фтора, что препятствует восстановлению солей. В свою очередь, углерод на поверхности наночастиц Fe@C находится в sp²-гибридном состоянии [92] и способен взаимодействовать с ароматическими солями диазония, что согласуется с литературными данными [93].

В таблице 2.1 приведены данные сравнения углеродсодержащих поверхностей в реакции гидро-дедиазонирования АДТ в водной среде.

Таблица 2.1 – Результаты гидро-дедиазонирования АДТ в водной среде в присутствии углеродсодержащих поверхностей при комнатной температуре

АДТ	Углеродсодержащая поверхность	Выход/выход* %	Время/время *
I	Наночастицы Fe@C	80/85	2,5 ч./ 1ч.
I	Терморасширенный графит	45/55	24 ч./12-13ч.
II	Наночастицы Fe@C	75	3,5 ч
III	Наночастицы Fe@C	80	2,5ч.
IV	Наночастицы Fe@C	85	3 ч.

*-эквимольная добавка AcONa

Как видно из таблицы 2.1 на примере АДТ I мы показали, что добавки AcONa 1:1 АДТ ускоряют процесс восстановления до нитробензола. Уменьшение времени реакции гидро-дедиазонирования АДТ мы предполагаем связано с тем фактом, что AcONa является мягким основанием, которое благоприятствует восстановлению ароматических диазониеских солей [88]. При проведении гидро-дедиазонирования в присутствии AcONa в водной среде без добавок углеродных материалов после 5 дней конверсия соли диазония составила 30 %, причем при анализе реакционной смеси методом ГХМС нами фиксировался продукт восстановления и соответствующий фенол. Данные эксперименты доказывают ключевую роль углеродсодержащих поверхностей в реакциях восстановления ароматических солей диазония. Вместе с тем, механизм данного процесса остается невыясненным и определенно заслуживает отдельного исследования. Тем не менее, на данный момент предложенный метод является одним из самых мягких для восстановления солей диазония до соответствующих аренов.

Глава 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C регистрировали на спектрометрах Bruker AC 300 и Bruker AM 400, растворитель указан в тексте, химические сдвиги приведены в м.д. Температура плавления определялась на приборе для определения температуры плавления MP50 (Mettler Toledo). Хромато-масс-спектры регистрировали на газовом хроматографе Agilent 7890A с масс-селективным детектором Agilent 5975C (70 эВ). ИК спектры сняты на ИК-Фурье спектрометрах Nicolet 5700 и Bruker Tensor 27 в режиме МНПВО в таблетках KBr и без наполнителя на кристалле ZnSe. Термический анализ проводился с использованием совмещенного ТГА/ДСК/ДТА анализатора SDT Q600 и ТГ/ДТА анализатора NETZSCH STA 409 PC/PG, оборудованного масс-детектором Balzers MID, в атмосфере аргона со скоростью нагрева 10 К/мин.

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Merck, silica gel 60, F254. Детектирование пятен проводили УФ-светом при длине волны 254 нм, а также качественными реакциями на раствор 2-нафтола и реактив Эрлиха.

Характеристика использованных веществ

Ледяную уксусную кислоту, диэтиловый эфир, этилацетат, гексан, этанол, бромистый бутил использовали марки «хч», без предварительной очистки. Ароматические амины использовали марки «хч», при необходимости перекристаллизовывали из подходящего растворителя [94]. р-TsOH \cdot H $_2$ O чистота 98 % «Aldrich», NaNO $_2$ и NaN $_3$ марки «чда», *трет*-бутилнитрит чистота 96 % «Aldrich», 2-нафтол марки «ч», ароматические соли диазония **I-IV** получены по стандартной методике [80], нанокomпозиты Fe@C получены по методу [90] в Институте физики металлов УРО РАН

Типовая методика ковалентной модификации наноразмерных порошков, покрытых углеродной оболочкой. В 15 мл воды растворяли АДТ (0,2 ммоль) и добавляли 0.06 г наноразмерных частиц железа, покрытых углеродной оболочкой. Суспензию подвергали ультразвуковому воздействию в течение 1 секунды. Время модификации 10-15 минут. Полученные порошки

выделяли при помощи магнита или центрифугированием с последовательной промывкой водой, метиловым спиртом и ацетоном.

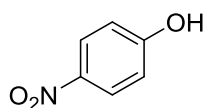
Fe@C-I. ИК-спектр (кристалл ZnSe, отражение) см^{-1} : 881, 1014, 1180, 1346, 1521, 1628, 1701.

Fe@C-II. ИК-спектр (кристалл ZnSe, отражение) см^{-1} : 883, 1014, 1273, 1393, 1601, 1703, 3444.

Fe@C-III. ИК-спектр (кристалл ZnSe, отражение) см^{-1} : 883, 1010, 1240, 1240, 2040, 2018.

Fe@C-IV. ИК-спектр (кристалл ZnSe, отражение) см^{-1} : 883, 1014, 1205, 2040, 2240.

Методика разложения 4-нитробензолдиазоний тозилата (I) при комнатной температуре. В 20 мл воды растворяли 4-нитробензолдиазоний тозилат I (1 ммоль, 0,32 г) и выдерживали при перемешивании в течение 72 часов. После проба из реакционной массы (2 мл) экстрагировалась 3×2 мл этилацетата. Экстракт анализировался на ГХ-МС. Данные ГХМС анализа показали наличие в пробе 100% п-нитрофенола



п-нитрофенол. m/z 139, 109, 93, 81, 65, 39

Методика разложения 4-нитробензолдиазоний тозилата (I) при 40 °С. В 20 мл воды растворяли 4-нитробензолдиазоний тозилат I (1 ммоль, 0,32 г) и выдерживали при перемешивании в течение 12 часов при 40 °С. После проба из реакционной массы (2 мл) экстрагировалась 3×2 мл этилацетата. Экстракт анализировался на ГХ-МС. По данным ГХМС соотношение п-нитрофенола и нитробензола составило 70 % и 30 % соответственно.

Методика разложение 4-нитробензолдиазоний тозилат (I) в присутствии наночастиц Fe@C. в 10 мл воды растворяли 4-нитробензолдиазоний тозилат I (0.2 ммоль, 0.06 г) и прибавляли предварительно диспергированную суспензию 0.06 г Fe@C в 10 мл воды. Наблюдалось бурное выделение газов. После 10 мин (отрицательная проба на

β -нафтол) наночастицы отделялись в магнитном поле, промывались однократно этанолом и ацетоном. Проба из промывных вод (2 мл) экстрагировалась 3×2 мл этилацетата. Экстракт анализировался на ГХ-МС. По данным ГХМС был обнаружен нитробензол (100 %).

Типовая методика восстановления ароматических солей диазоний в присутствии наночастиц Fe@C. 0.06 г (0.2 ммоль) АДТ(I-IV) растворяли в 20 мл воды и прибавляли предварительно диспергированную суспензию 0.06 г Fe@C в 20 мл воды. Наблюдалось бурное выделение газообразного азота. После 2.5-3 ч (отрицательная пробана β -нафтол) наночастицы отделялись в магнитном поле или центрифугировались, промывались этанолом и ацетоном. Водные суспензии экстрагировали 3×50 мл CH₂Cl₂. Экстракт сушили безводным натрием сернокислым, растворитель удаляли на ротаторном испарителе.

Нитробензол. Выход 80%. m/z (Iotn.,%) 134 (4.3) [M]⁺, 119 (18.1), 105 (38.3), 91 (100), 79(48.9), 6 (31.9), 51 (19.1), 39 (61.7). ¹H NMR (300 МГц, CCl₄): δ 7,519 (м, 2H), 7.65 (м, 2H), 8,193 (д, J= 8.35 Гц). ¹³CNMR (75 МГц, CCl₄): δ 148.30, 134.71, 129.43, 123.46

Бензойная кислота. Выход 80%, m/z (Iotn.,%) 122 (80.9), 105 (100), 77 (75.3), 65 (2.7), 51 (36.5), 38 (2.4), 27 (3.6), 18 (2.8). ¹H NMR (300 МГц, CCl₄): δ 7.45 (м, 2H), 7.62 (м, 2H), 8.12 (d, J=8.35 Гц), 12.09 (с, 1H). ¹³CNMR (75 МГц, CCl₄): δ 172.77, 133.83, 130.28, 129.44, 128.49.

Метоксибензол. Выход 75%, m/z (Iotn., %): 108 (100), 93 (13.9), 79 (11.8), 65 (53.9), 50 (6.5), 39 (19.7). ¹H NMR (300 МГц, CCl₄): δ 3.745 (с, 1H), 6.880 (м, 2H), 6,919 (м, 2H), 7,259 (д, J= 8.35 Гц). ¹³CNMR (75 МГц, CCl₄): δ 159.66, 129.50, 120.72, 113.96, 55.06.

Бензонитрил. Выход 85%. m / z (Iotn.,%): 103 (100), 76 (29.3), 50 (9.9), 39 (3.0), 26 (1.0). ¹H NMR (300 МГц, CCl₄): δ 7.33 - 7.74 (м, 5H). ¹³CNMR (75 МГц, CCl₄): δ 132.84, 132.10, 129.21, 118.82, 112.41.

Глава 4. Реакция ААС алкинов с азидами в присутствии системы $Zn(OAc)_2$ /аскорбиновая кислота в воде

4.1 Реакции ААС терминальных ацетиленов с азидами в присутствии системы $Zn(OAc)_2$ /аскорбиновая кислота в воде

В середине 20 века R. Huisgen [1] открыта реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов и ацетиленов. Как было продемонстрировано нами в литературном обзоре (Глава 1), в настоящее время данная реакция стала одним из краеугольных камней современной органической химии. Столь активное использование превращений данных типов непосредственно связано с открытием целой серии синтетических методов с использованием различных металл-содержащих катализаторов, позволяющих преодолеть основной недостаток реакции (Глава 1.).

Реакции ААС нашли широкое применение в органическом синтезе, биохимии, науках о материалах и полимерной химии [8–13, 16–19]. На данный момент существуют различные металл-содержащие каталитические системы (схема 4.1), который направляют реакцию ААС в сторону образования лишь одного изомера.

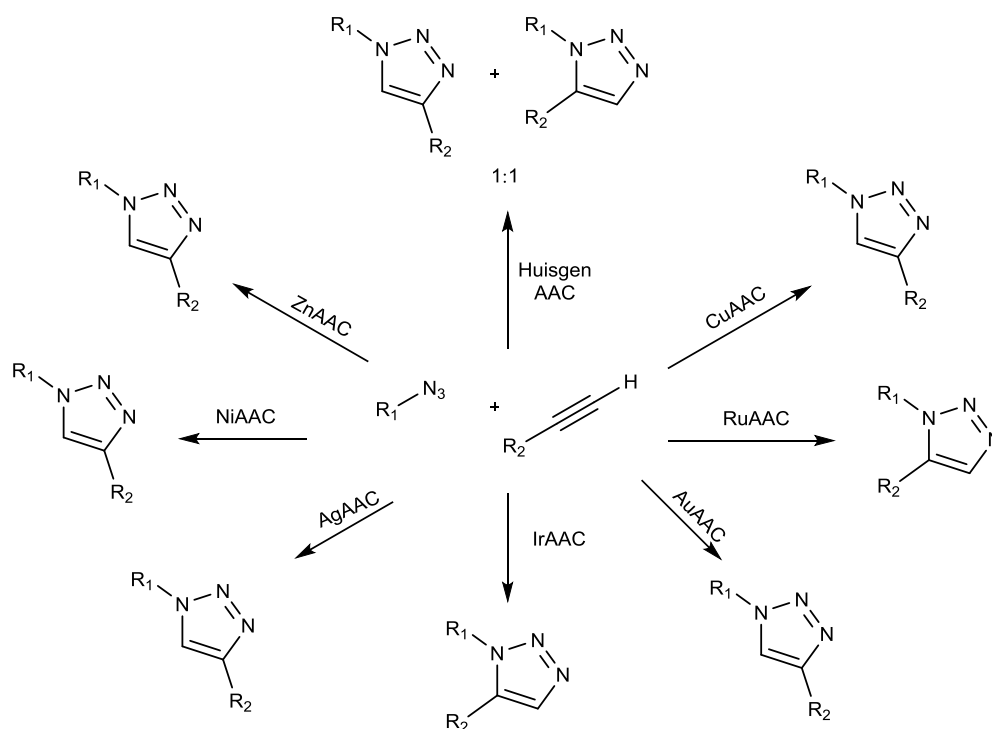


Схема 4.1 – Основные каталитические системы для реакции ААС

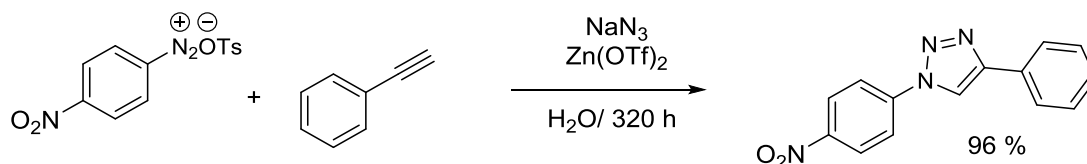
Как видно из схемы 4.1 реакция R. Huisgen [1] протекает с образованием 1,4- и 1,5-дизамещенных-1,2,3-триазолов. При использовании металлосодержащих катализаторов (Cu, Ag, Au) наблюдается образование 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов и только при использовании Ru- и Ir-содержащих катализаторов идет образование 1,5-дизамещенных-1,2,3-триазолов. Применение реакции AAC с образованием одного изомера нашло применение для синтеза биоконъюгатов различной структуры, лигирования, фиксации на твердой фазе, маркирования и модификации нуклеиновых кислот [95–97]. Стоит отметить, что только [Ru], [Zn], [Ir] способны катализировать AAC с образованием 1,4,5-тризамещенных-1,2,3-триазолов. Однако способы получения данных катализаторов многостадийные и дорогостоящие. Наиболее распространенными катализаторами AAC являются системы с Cu-содержащими катализаторами, однако у данной системы есть ряд недостатков, а именно реакция протекает длительное время (время реакции для сложных субстратов может увеличиваться до 48 часов), сложность при очистке продуктов и возможность проведения реакции только с терминальными ацетиленами. К вышеприведенным недостаткам также можно отнести и токсичность данных металлов, что существенно ограничивает их применение в синтезе лекарственных препаратов.

Одним из наиболее перспективных катализаторов для реакции AAC является цинк. В 2010 году впервые Chen Y [49] показали возможность использования цинка в качестве катализатора для реакции AAC с образованием 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов. Авторами был рассмотрен ряд растворителей (CH_3CN , EtOH, ТГФ, ДМСО, ДМФА) и Zn-содержащих катализаторов, таких как ZnCl_2 , ZnBr_2 , ZnO , $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Zn/C и выяснено, что наилучшим из представленных является Zn/C в N,N-диметилформамиде (ДМФА). Однако было однозначно доказано, что Zn/C не способен катализировать данное превращение в воде в отличие от Cu-катализаторов. Более того, авторами данной работы обнаружено, что Zn/C

проявляет низкую активность в реакции с о-замещенными ароматическими азидами. Остается открытым также и вопрос о механизме реакции.

Таким образом, дальнейшее исследование препаративных возможностей цинк-содержащих катализаторов в реакции ААС является крайне актуальной задачей. Главной задачей настоящего диссертационного исследования являлась разработка Zn-катализируемых методов проведения реакции ААС и исследование механизмов данного превращения.

На первом этапе наших исследований нами было обнаружено, что $Zn(OTf)_2$ способен катализировать реакцию ААС между фенилацетиленом **2a** и 1-азидо-4-нитробензолом **1a**, *in situ* генерируемым из соответствующего 4-нитробензолдиазоний тозилата **4a** по схеме:



Несмотря на длительное время реакции выход целевого 1-(4-нитрофенил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазола составил 96 %. Высокий выход целевого продукта и простота реакции заставили нас исследовать данный процесс более детально с использованием азидов, выделенных в индивидуальном виде, в качестве исходных субстратов.

В качестве модельной реакции для изучения влияния катализаторов и оптимизации условий протекания процесса нами была выбрана реакция между 4-нитро-1-азидобензолом **1a** и фенилацетиленом **2a** (схема 4.2, таблица 4.1).

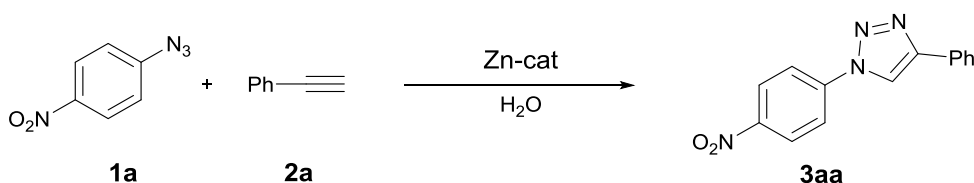


Схема 4.2 – реакция ААС в присутствии Zn-содержащих катализаторов

Таблица 4.1 – Оптимизация условий реакции ААС в присутствии $Zn(OTf)_2$

№, п/п	Катализатор	T, °C	Время, ч	Выход, %
1	$Zn(OTf)_2$ 10 моль %	rt	320	96
2	$Zn(OTf)_2$ 10 моль %, аскорб. к. 20 моль %	rt	280	93
3	$Zn(OTf)_2$ 10 моль %, ,	75	30	90
4	$Zn(OTf)_2$ 10 моль %, аскорб. к. 20 моль %	75	16	86
5	$Zn(OTf)_2$ 10 мол %, ,	75, mw	5	50
6	$Zn(OTf)_2$ 20 моль %, ,	75, mw	6	54
7	$Zn(OTf)_2$ 30 моль %, ,	75, mw	7	60
8	$Zn(OTf)_2$ 40 моль %	75, mw	5	68
9	$Zn(OTf)_2$ 50 моль %	75, mw	5	70
10	$Zn(OTf)_2$ 100 моль %	75, mw	5	76
11	$Zn(OTf)_2$ 10 моль %,аскорб. к. 20 моль %	75, mw	5,5	87

Реакция ААС между **1a** и **2a** при комнатной температуре в присутствии 10 моль % $Zn(OTf)_2$ протекала гладко, однако полная конверсия достигалась за 320 часов, желаемый 1-(4-нитрофенил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазол (**3aa**) был выделен с выходом 96 % (таблица 4.1 № 1). Совершенно очевидным является то, что столь длительное время существенно снижает ценность синтетического метода.

В литературе известно, что аскорбиновая кислота оказывает положительное влияние на скорость реакции ААС в присутствии различных металлсодержащих катализаторов [8-11, 15, 21, 27]. Добавки аскорбиновой кислоты к каталитической системе в реакции ZnAAS несколько уменьшили время полной конверсии исходных реагентов. Оказалось, что при проведении реакции в присутствии 10 моль % $Zn(OTf)_2$ и 20 моль % аскорбиновой кислоты время реакции сократилось до 280 часов, и выход продукта **3aa** составил 93 % (таблица 4.1 № 2). Повышение температуры также ускоряет реакцию ААС в присутствии $Zn(OTf)_2$. При температуре 75 °C (таблица 4.1 № 3) удалось достичь полной конверсии исходных веществ за

30 часов с выходом продукта **3aa** 90 %. Добавки аскорбиновой кислоты к системе при той же температуре позволили снизить время реакции до 16 ч с сохранением высокого выхода продукта **3aa** 86 % (таблица 4.1 № 4).

Известно, что микроволновое излучение оказывает существенное влияние на скорость протекания ААС за счет мгновенного и равномерного нагрева реакционной смеси [98–100]. Оказалось, что, если проводить реакцию ААС в микроволновом реакторе при температуре 75 °С и мощности 80 Вт в присутствии 10 моль % $Zn(OTf)_2$ в воде полная конверсия 1-азидо-4-нитробензола **1a** и фенилацетилена **2a** достигалась за 5 часов, а выход продукта составил 50 % (таблица 4.1 № 5). Для увеличения выхода продукта реакции **3aa** нами проведена серия экспериментов с разными мольными соотношениями $Zn(OTf)_2$ (таблица 4.1 № 5-10).

Нами отмечено, что при увеличении мольного количества $Zn(OTf)_2$ с 10 % до 100 % время реакции варьировалось в промежутке от 5 до 7 часов (таблица 4.1). При использовании эквивалентного количества $Zn(OTf)_2$ выход продукта **3aa** увеличился до 76 % (таблица 4.1 № 10). Максимальный выход (87 %) соединения **3aa** нами был получен в случае использования 10 моль % $Zn(OTf)_2$ /20 моль % аскорбиновой кислоты в микроволновом реакторе при температуре 75 °С и мощности 80 Вт (таблица 4.1 № 11) за 5.5 часов.

При использовании более дешевого и доступного $Zn(OAc)_2$ в качестве катализатора (схема 4.2), нами были отмечены схожие закономерности (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Исследование реакции ААС в присутствии $Zn(OAc)_2$

№, п/п	Катализатор	T, °C	Время, ч	Выход, %
1	$Zn(OAc)_2$ 10 моль %	rt	320	96
2	$Zn(OAc)_2$ 10 моль %	75	28	88
3	$Zn(OAc)_2$ 10 моль %, аскорб. к. 20 моль %	75	16	85
4	$Zn(OAc)_2$ 10 моль %, аскорб. к. 20 моль %	75, mw	6	97
5	$Zn(OAc)_2$ 5 моль %, аскорб. к. 10 моль %	75, mw	8	85
6	$Zn(OAc)_2$ 20 моль %, аскорб. к. 40 моль %	75, mw	5	94
7	$ZnCl_2$ 10 моль %, аскорб. к. 20 моль %	75, mw	6	50
8	$ZnSO_4$ 10 моль %, аскорб. к. 20 моль %	75, mw	6	48

Как видно из данных таблицы 4.2, при комнатной температуре в присутствии 10 моль % $Zn(OAc)_2$ полная конверсия 1-азидо-4-нитробензола **1a** и фенилацетилена **2a** достигалось за 320 ч, а выход составил 96 %. При проведении реакции ZnAAS при 75 °C время реакции сократилось до 28 ч (таблица 4.2 № 2). При проведении реакции ААС в присутствии 10 моль % $Zn(OAc)_2$, и 20 моль % аскорбиновой кислоты время реакции уменьшилось до 16 часов (таблица 4.2 № 3). Благоприятно на протекание процесса влияет и микроволновое излучение. Так, в микроволновом реакторе при температуре 75 °C и мощности 80 Вт время реакции составило 6 часов, а выход составил 97 % (таблица 4.2 № 4).

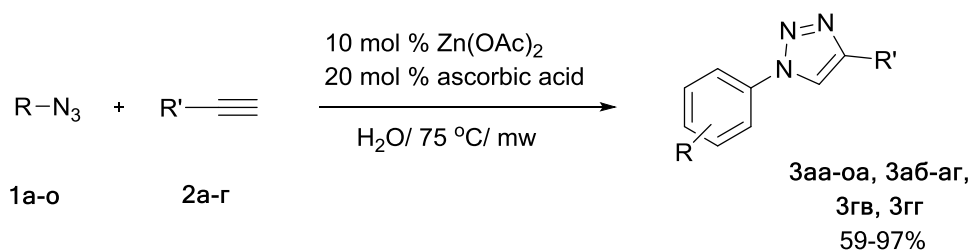
При уменьшении количеств катализаторов (5 моль % $Zn(OAc)_2$ /10 моль % аскорбиновой кислоты) время реакции увеличивалось до 8 ч, выход продукта незначительно снижался до 85 % (таблица 4.2 № 5). В случае увеличения количеств катализаторов до 20 моль % $Zn(OAc)_2$ /40 моль % аскорбиновой кислоты время процесса незначительно уменьшалось (с 6 до 5 ч) при неизменном выходе целевого продукта (таблица 4.2 № 6).

Стоит отметить, что другие соли цинка показали меньшую активность в ZnAAS по сравнению с $Zn(OAc)_2$ и $Zn(OTf)_2$. Так например, при

использовании 10 моль % $ZnCl_2$ /20 моль % аскорбиновой кислоты и 10 моль % $ZnSO_4$ /20 моль % аскорбиновой кислоты, полная конверсия не была достигнута за 6 ч (таблица 4.2 № 7 и 8) и препаративные выходы продукта **3аа** составили 50 % и 48 % соответственно.

Таким образом, оптимальными параметрами для проведения реакции являются: 10 моль % $Zn(OAc)_2$ /20 моль % аскорбиновой кислоты, вода в качестве растворителя и нагрев с использованием микроволнового излучения до 75 °С при мощности 80 Вт.

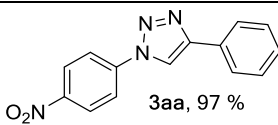
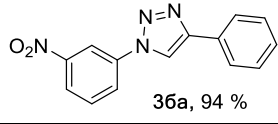
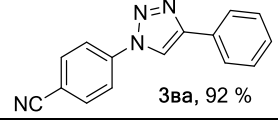
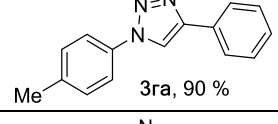
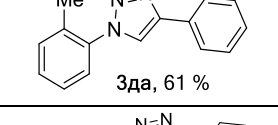
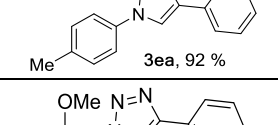
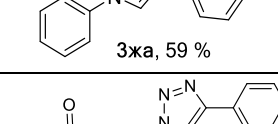
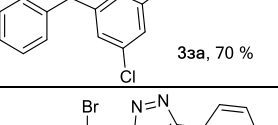
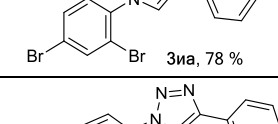
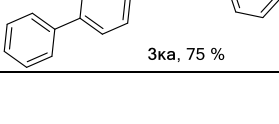
Данные условия использовались нами для оценки границ применимости метода по схеме:

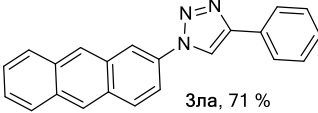
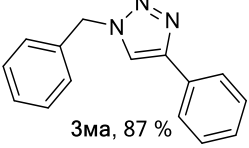
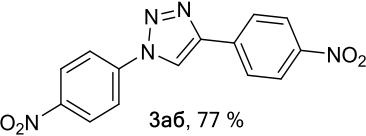
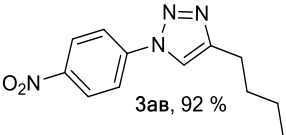
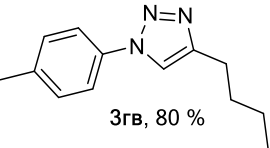
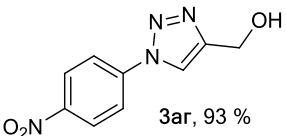
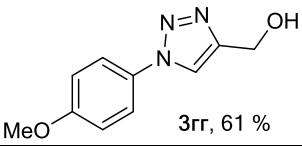
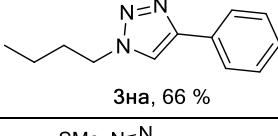
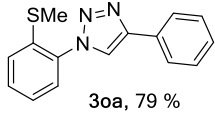


К азиду (**1а-о**) добавляли алкин (**2а-г**) в соотношении 1:1.1 соответственно, 10 моль % $Zn(OAc)_2$, 20 моль % аскорбиновой кислоты, реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких минут до образования равномерной гетерогенной смеси реагентов. Далее реакцию проводили при микроволновом излучении (75°С и мощность 80 Вт). Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент гексан:этилацетат=7:3). При достижении полной конверсии исходных реагентов, реакционную массу экстрагировали метиленом хлористым, сушили безводным Na_2SO_4 в течение 4 часов. Растворитель упаривали в вакууме, технический продукт очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент гексан:этилацетат=20:1). Продукты реакции ААС (**3аа-оа**, **3а-аг**, **3гв**, **3гг**) анализировали методами ГХМС, ЯМР-спектроскопии, для впервые полученных соединений (**3за**, **3иа**, **3ка**) проводили анализ масс-спектроскопией высокого разрешения, структура соединения **3иа** доказана

рентгеноструктурным анализом (РСА) (рисунок 4.1). Выходы варьировались от 59-97% (таблица 4.3 № 1-18).

Таблица 4.3 – Реакция ААС ароматических азидов (**1а-о**) и терминальных алкинов (**2а-г**) в присутствии 10 моль % $Zn(OAc)_2$ /20 моль % аскорбиновой кислоты в микроволновом реакторе (80 Вт) при температуре 75 °С

№, п/п	Азид, R=	Ацетилен, R=	Продукт, выход %	Время, ч
1	1а , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	2а , Ph	 3аа, 97 %	6
2	1б , 3-O ₂ NC ₆ H ₄	2а , Ph	 3ба, 94 %	7
3	1в , 4-CN C ₆ H ₄	2а , Ph	 3ва, 92 %	7
4	1г , 4-MeC ₆ H ₄	2а , Ph	 3га, 90 %	9
5	1д , 2-MeC ₆ H ₄	2а , Ph	 3да, 61 %	7
6	1е , 4-MeOC ₆ H ₄	2а , Ph	 3еа, 92 %	5
7	1ж , 2-MeOC ₆ H ₄	2а , Ph	 3жа, 59 %	7
8	1з , 2-(PhCO)-5-ClC ₆ H ₃	2а , Ph	 3за, 70 %	9
9	1и , 2,4,6-Br ₃ C ₆ H ₂	2а , Ph	 3иа, 78 %	7
10	1к , 4-PhC ₆ H ₄	2а , Ph	 3ка, 75 %	8

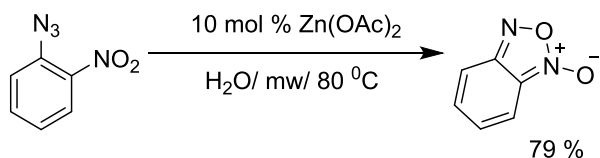
11	1л , β - $C_{14}H_9C_6H_3$	2а , Ph	 3ла, 71 %	6
12	1м , $C_6H_4CH_3$	2а , Ph	 3ма, 87 %	6
13	1а , 4- $NO_2C_6H_4$	2б , 4- $NO_2C_6H_4$	 3аб, 77 %	5
14	1а , 4- $NO_2C_6H_4$	2в , пентил	 3ав, 92 %	6
15	1г , 4- MeC_6H_4	2в , пентил	 3гв, 80 %	5
16	1а , 4- $NO_2C_6H_4$	2г , $HOCH_2$	 3ар, 93 %	6
17	1г , 4- $MeOC_6H_4$	2г , $HOCH_2$	 3рг, 61 %	7
18	1н , н-бутил	2а , Ph	 3на, 66 %	6
19	1о , 2- $SCH_3C_6H_4$	2а , Ph	 3оа, 79 %	5

Как видно из таблицы 4.3, в реакцию ZnAAC вступают как ароматические азиды (**1а-л, о**) (таблица 4.3 № 1-11), так и алифатические (**1м, н**) (таблица 4.3 № 12 и 18), с донорными (**1г-ж, о**) (таблица 4.3 № 4-7) и акцепторными заместителями (**1а-в**) (таблица 4.3 № 1-3) в ароматическом кольце, а также стерически затрудненные ароматические азиды (**1з-л**) (таблица 4.3 № 8-11). Таким образом, реакция ZnAAC имеет общий характер.

В случае 1-азидо-2-метилбензола **1д** и 1-азидо-2-метоксибензола **1ж** выходы составили 61 % и 59 % соответственно (таблица 4.3 № 5 и 7).

Снижение выходов, в первую очередь, мы связываем с наличием заместителей в ароматических азидах.

В случае 1-азидо-2-нитробензола реакция ААС с фенилацетиленом не протекала по выше указанной схеме, и по данным ГХ/МС, мы фиксировали только бензофураксан:



Нам удалось выделить бензофураксан с препаративным выходом 79 %. Циклизация 1-азидо-2-нитробензола в бензофураксан в водном растворе ДМСО при микроволновом излучении впервые была описана в 2013 г. Leuva E. [101].

Как видно из таблицы 4.3, в реакцию ZnAAC вступают как ароматические ацетилены (**2а**, **2б**) (таблица 4.3 № 1-13, 18), так и алифатические ацетилены (**2в**, **2г**) (таблица 4.3 № 11-17). При рассмотрении различных заместителей в азидной составляющей нами не замечено влияние электронных эффектов на время реакции и выходы продуктов.

Структура полученных 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов доказывалась методом ЯМР-спектроскопии, для впервые полученных соединений (**3за**, **3иа**, **3ка**) проводили анализ масс-спектрометрией высокого разрешения, структура соединения **3иа** доказана рентгеноструктурным анализом (РСА) (рисунок 4.1).

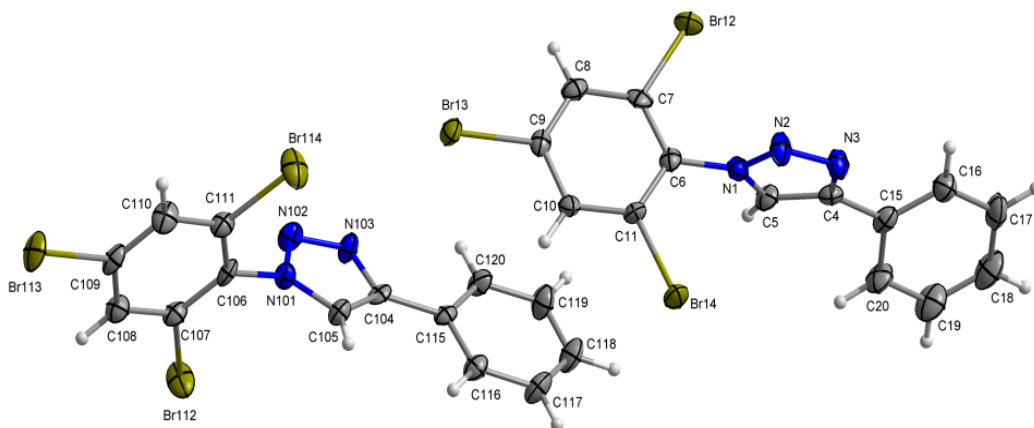


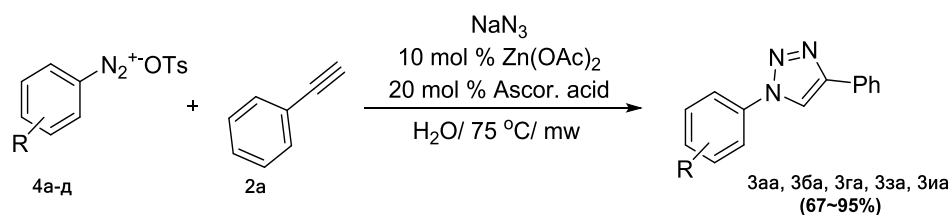
Рисунок 4.1 - Молекулярная структура соединения **3иа** по данным РСА

Согласно данным РСА соединение **3иа** кристаллизуется в моноклинной кристаллической решетке, пространственная группа $P2_1/n$ с параметрами решетки $a = 16.2913 (7) \text{ \AA}$ $b = 10.0932 (4) \text{ \AA}$ $c = 19.7897 (8) \text{ \AA}$, $\beta = 112.8945 (12)^\circ$, $Z = 8$, $V = 2997.4 (2) \text{ \AA}^3$, $D_c = 2.029 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 8.07 \text{ mm}^{-1}$. Асимметрической единицей являются две независимые молекулы соединения **3иа**. Структура помещена в Cambridge Structural Database под номером CCDC 1513616.

Таким образом, нами впервые показано, что реакция ААС в присутствии $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ и аскорбиновой кислоты в воде протекает с образованием 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов с высокой региоселективностью.

Уникальная возможность арендиазоний тозилатов растворяться в воде [96], при этом сохраняя свою реакционную способность, позволила нам разработать метод одnoreакторного синтеза 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов, без выделения ароматических азидов.

На примере фенилацетилена **2а**, в качестве алкина нами получен ряд 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов (**3аа**, **3ба**, **3га**, **3за**, **3иа**) (таблица 4.4 № 1-5) из соответствующих арендиазоний тозилатов (**4а-д**). Процесс осуществлялся в присутствии 10 моль % $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ /20 моль % аскорбиновой кислоты/ NaN_3 в воде и при микроволновом излучении по схеме:



К водному раствору АДТ (**4а-д**) при перемешивании медленно добавляли азид натрия (в соотношении 1:1.3) при комнатной температуре. При добавлении азид натрия к раствору соли диазония наблюдалось бурное выделение газа. Далее реакционную массу перемешивали в течении нескольких минут и загружали 1 эквивалент алкина (**2а**), 10 моль % $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, 20 моль % аскорбиновой кислоты. Реакцию ZnAAS проводили в

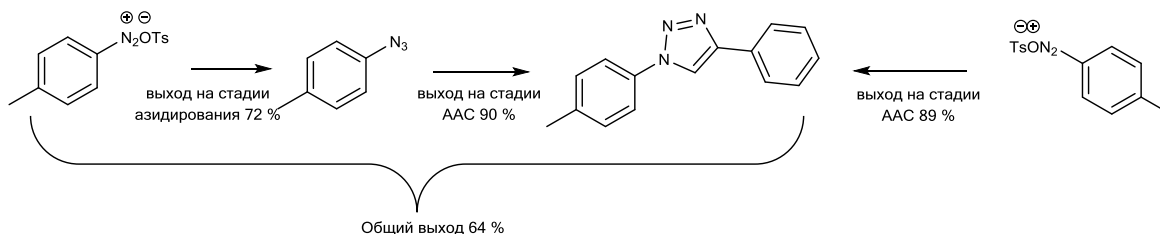
микроволновом реакторе при температуре 75°C и мощности 80 Вт. Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент гексан:этилацетат=7:3). При достижении полной конверсии исходных реагентов, реакцию экстрагировали метиленом хлористым, сушили безводным Na₂SO₄ в течение 4 часов. Растворитель упаривали в вакууме, технический продукт очищали методом колоночной хроматографии на SiO₂ (элюент гексан:этилацетат=20:1). Продукты реакции ZnAAC (**3аа**, **3ба**, **3га**, **3за**, **3иа**) анализировали методами ГХМС, ЯМР-спектроскопией. Выходы продуктов указаны в таблицы 4.4.

Таблица 4.4 - Однореакторный метод AAC из арендиазоний тозилатов (**4а-д**) и фенилацетилена **2а** в присутствии каталитической системы 10 моль % Zn(OAc)₂/20 моль % аскорбиновой кислоты/NaN₃ в микроволновом реакторе (80 Вт) при температуре 75°C

№, п/п	АДТ, R=	Продукт, выход %	Время, ч
1	4а , 4-O ₂ N	3аа , 95	6
2	4б , 3-O ₂ N	3ба , 89	7
3	4в , 4-Me	3га , 86	9
4	4г , 2-(PhCO)-5-Cl	3за , 67	9
5	4д , 2,4,6-Br ₃	3иа , 81	7

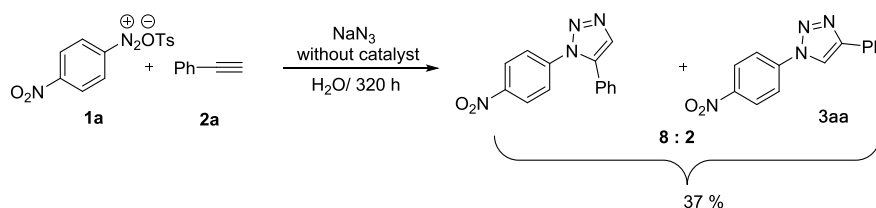
Предложенный метод отличается высокой толерантностью к различным функциональным группам и позволяет получать 1,4-дизамещенные-1,2,3-триазолы как с донорными (таблица 4.4 № 3), так и акцепторными (таблица 4.4 № 1, 2) и стерически затрудненными заместителями в структуре арендиазоний тозилатов (таблица 4.4 № 4, 5), то есть имеет общий характер. Как видно из таблицы 4.4 метод позволяет получать 1,4-дизамещенные-1,2,3-триазолы с выхода соизмеримыми с продуктами, полученными из ароматических азидов (таблица 4.3 № 1, 2, 4, 8, 9). При применении данной синтетической процедуры для маслообразных азидов снижаются потери на стадии выделения и очистки азидов. Так, при получении 4-фенил-1-(п-

толил)-1*H*-1,2,3-триазола (**3га**) из арендиазоний тозилата (таблица 4.4 № 3) мы наблюдали увеличение выхода по сравнению с общим выходом при выделении соответствующего азида в индивидуальном виде (таблица 4.3 № 4):



Как видно из схемы выход на стадии ААС из ароматических солей диазония составил 89 %, а общий выход при препаративном выделении ароматических азидов составил 64 %. Таким образом, предлагаемая синтетическая процедура реакции ААС из арендиазоний тозилатов является наиболее предпочтительной.

В силу того, что реакция ААС может быть проведена при простом нагреве реагентов, нами проведен эксперимент без участия цинка. При проведении реакции ААС с 4-нитробензолдиазоний тозилатом, который под действием NaN_3 переходит в соответствующий азид, и фенилацетиленом в отсутствие Zn за 320 часов образуются два изомера 1,4-дизамещенный и 1,5-дизамещенный-1,2,3-триазолы по общей схеме:



Как показано на схемесуммарный выход изомеров составил 37 %. При анализе методом ЯМР смеси изомеров определено, что в результате реакции образуется 1,5-изомер и 1,4-изомер и они соотносятся 8:2 соответственно.

Таким образом, нами впервые показана возможность проведения реакции ZnAAC в присутствии 10 моль % $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, 20 моль % аскорбиновой кислоты в воде при микроволновом излучении. При использовании данного метода впервые были получены 3 соединения, а именно (3-хлор-5-(4-фенил-

1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)(фенил)метонон (**3за**), 4-фенил-1-(2,4,6-трибромфенил)-*1H*-1,2,3-триазол (**3иа**) и 1-([1,1'-дифенил]-4-ил)-4-фенил-*1H*-1,2,3-триазол (**3ка**). Также показана возможность проведения реакции ААС в условиях одnoreакторного синтеза из арендиазоний тозилатов и алкинов в присутствии системы 10 моль % $Zn(OAc)_2$ /20 моль % аскорбиновой кислоты/ NaN_3 в воде при микроволновом излучении.

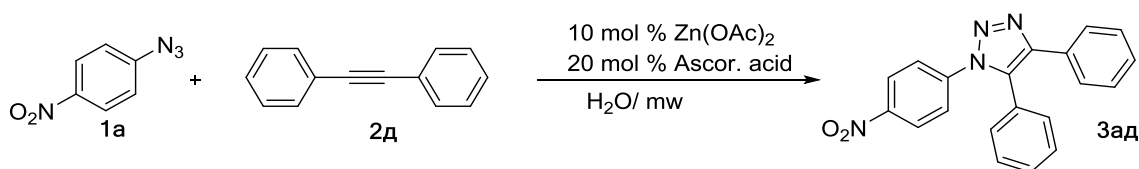
4.2 Реакция ZnAAC интернальных алкинов с азидами в присутствии $Zn(OAc)_2$ /аскорбиновая кислота в воде

Одним из наиболее важных направлений развития химии ААС является разработка методов функционализации дизамещенных ацетиленов. В настоящий момент известно лишь ограниченное количество методов и каталитических систем для реализации подобных процессов [57–59, 70]. Первыми примерами образования данных продуктов является реакция R. Huisgen, которая протекает в отсутствие катализаторов, но характеризуется низкой селективностью. Кроме того, в литературном обзоре было показано, что некоторые металлы способны катализировать процессы циклоприсоединения азидов и интернальных алкинов. Так, например, известны примеры использования Ru-катализаторов [58, 57], отличающихся высокой стоимостью и, зачастую, доступностью. Таким образом, разработка более дешевых методов реакции ААС с образованием 1,4,5-тризамещенных-1,2,3-триазолов является перспективным направлением.

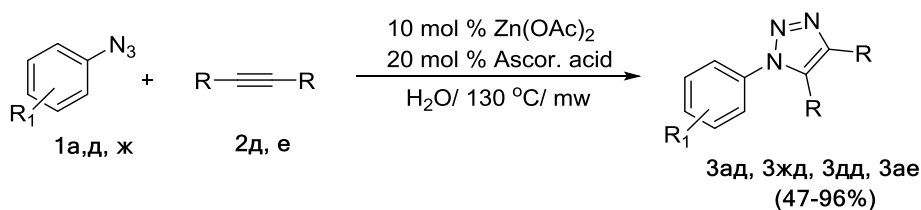
Chen Y и его коллеги [49] впервые показали возможность использования цинка в качестве катализатора для реакции ААС с образованием 1,4,5-тризамещенных-1,2,3-триазолов. Авторами показана возможность образования 1,4,5-тризамещенных-1,2,3-триазолов всего на нескольких примерах. Во всех случаях в качестве внутреннего алкина представлен толан, а в качестве азидной составляющей представлены ароматические азиды. Стоит отметить, что авторам не удалось получить желаемых продуктов в случаях о-замещенных азидов. Более того, авторами не обсуждается вопрос

региоселективности данных процессов в случае использования несимметричных ацетиленов. Все вышесказанное делает работу по систематическому исследованию Zn-катализируемых реакций циклоприсоединения азидов к симметричным и несимметричным ацетиленам крайне актуальной.

Для изучения активности каталитической системы 10 моль % $Zn(OAc)_2$ /20 моль % аскорбиновая кислота в воде нами изучена реакция ААС на примере с 1-азидо-4-нитробензола **1а** и толана **2д** при микроволновом излучении по схеме:



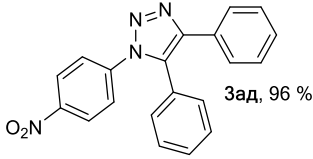
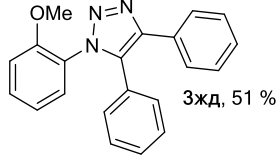
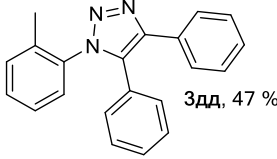
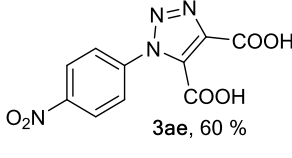
Полная конверсия исходных реагентов достигалась только за 10 часов с образованием целевого 1-(4-нитрофенил)-4,5-дифенил-1*H*-1,2,3-триазола (**3ад**) с выходом 95%. При увеличении температуры до 130 °С время реакции уменьшалось до 7 часов. Также стоит отметить, что в ходе превращения нами фиксировалось появление небольших количеств *p*-нитроанилина, который образовывается в результате разложения азида при высоких температурах. Вследствие чего нами было выбрано соотношение исходных реагентов азид:толан (1.1:1) и проведение реакции ААС ароматических азидов с интернальными алкинами в присутствии 10 моль % $Zn(OAc)_2$ /20 моль % аскорбиновой кислоты в воде при микроволновом излучении ($T=130$ °С и мощности 150 В). Выбранные условия позволили получить ряд 1,4,5-тризамещенных-1,2,3-триазолов по общей схеме:



Реакция протекала в пробирке микроволнового реактора, куда загружали 1.1 эквивалент азида (**1а, д, ж**), 1 эквивалент интернального алкина (**2д, е**),

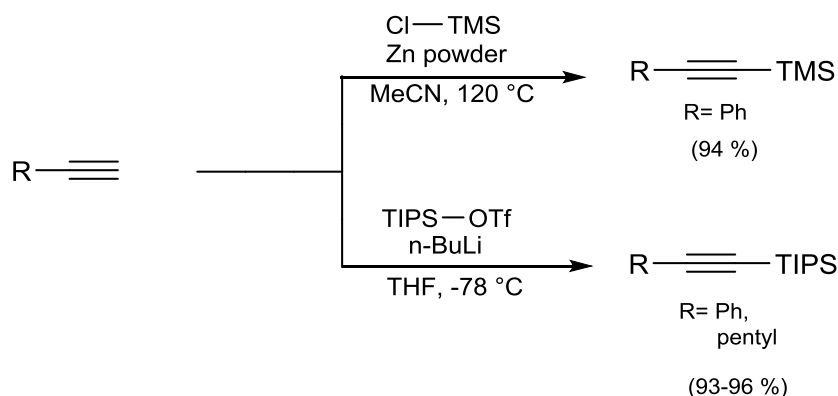
10 моль % $Zn(OAc)_2$, 20 моль % аскорбиновой кислоты и перемешивали в течение 5 минут. Далее реакцию проводили в микроволновом реакторе при температуре $130\text{ }^\circ\text{C}$ и мощности 150 Вт. Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент гексан:этилацетат=7:3). При достижении полной конверсии исходных реагентов, реакционную массу экстрагировали метиленом хлористым, сушили безводным Na_2SO_4 в течение 4 часов. Растворитель упаривали в вакууме, технический продукт очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент гексан:этилацетат=20:1). Продукты реакции ААС (**Зад**, **Зжд**, **Здд**, **Зае**) анализировали методами ГХМС и ЯМР-спектроскопией. Выходы варьировались от 47-96 % (таблица 4.5 № 1-4).

Таблица 4.5 - Реакция ААС ароматических азидов (**1а**, **д**, **ж**) с интернальными алкинами (**2д**, **е**) в присутствии 10 моль % $Zn(OAc)_2$ /20 моль % аскорбиновой кислоты в микроволновом реакторе (150 Вт) при температуре $130\text{ }^\circ\text{C}$

№, п/п	Азид, $R_1=$	Ацетилен (R)	Продукт, выход %	Время, ч
1	1а , 4- $NO_2C_6H_4$	2д , $R_2, R_3=Ph$	 Зад , 96 %	7
2	1ж , 2- $MeOC_6H_4$	2д , $R_2, R_3=Ph$	 Зжд , 51 %	8
3	1д , 2- MeC_6H_4	2д , $R_2, R_3=Ph$	 Здд , 47 %	8
4	1а , 4- $NO_2C_6H_4$	2е , $R_2, R_3=COOH$	 Зае , 60 %	3

Нами показано, что ААС протекает с симметричными интернальными алкинами и азидами в присутствии $Zn(OAc)_2$ /аскорбиновой кислоты. Стоит отметить, что Chen Y и его коллегам [49] не удалось провести реакцию ААС с о-замещенными азидами. Нами же получены 1,4,5-тризамещенные-1,2,3-триазолы с о-заместителями в азидной составляющей, а именно 1-азидо-2-метоксибензолом **1ж** и 1-азидо-2-метилбензолом **1д**, выходы продуктов составили 51 % и 47 % соответственно (таблица 4.5 № 2, 3). Низкие выходы продуктов (**3жд**, **3дд**) связаны со стерическими затруднениями в азидной составляющей. Так же нами продемонстрирована возможность проведения реакции ZnAAC с ацетилендикарбоновой кислотой **2е** (таблица 4.5 № 4) с выходом соответствующего триазола 60 %. Таким образом, нами впервые показано проведение реакции ААС с симметричными интернальными алкинами в присутствии $Zn(OAc)_2$ и аскорбиновой кислоты в воде.

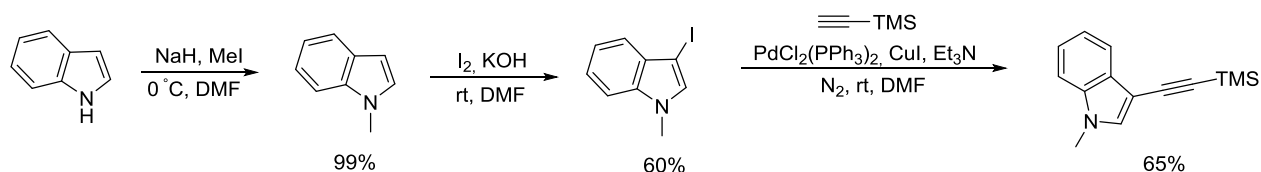
Закономерным шагом в дальнейшем изучении границ применимости каталитической системы является вопрос о влиянии функциональных групп в несимметричных ацетиленах на региоселективность процесса. Для исследования данного вопроса нами был синтезирован ряд триалкилсилилзамещенных ацетиленов по известным методам:



Как видно из схемы для синтеза триметил(фенилэтинил)силан **2ж** мы использовали метод получения предложенный научной группой Niยามа Т. [102], который заключается в кипячении в среде абсолютированного ацетонитрила фенилацетилена, триметилсилил хлорида (TMSCl) и цинковой пыли в токе аргона. Данная процедура позволила получить

триметил(фенилэтинил)силан с выходом 94 %. Для получения триизопропилсилил-замещенных мы воспользовались методом, предложенным А. Fraile [103], который заключается в проведении последовательного литирования-силилирования в среде абсолютированного ТГФ в токе аргона. Данный метод толерантен как к ароматическим, так к алифатическим исходным субстратам. Нами были получены триизопропил(фенилэтинил)силан **2з** и 1-гексин-1-ил-триизопропилсилан **2к** с выходами 96 % и 93 % соответственно. В результате получены ароматические и алифатические силил-производные.

Для синтеза гетероциклического силил-производного мы выбрали индол в качестве исходного вещества, т.к. его производные обладают различными видами биологической активности. Для получения 1-метил-3-((триизопропил)этинил)-индол **2и** проведена цепочка превращений по схеме:



Сначала мы проводили последовательное N-метилирование индола в среде ДМФА при 0 °С по методике [104]. Далее нам необходимо было ввести йод в 3-положение индола, в связи с этим мы выбрали иодирование в среде ДМФА в присутствии системы I₂/KOH [104]. Далее мы воспользовались реакцией Соногиширы [106] на последней стадии для получения 1-метил-3-((триизопропил)этинил)-индола **2и**. Данная реакция протекала в присутствии системы PdCl₂(PPh₃)₂/CuI/Et₃N в токе аргона, в результате нами был получен продукт с выходом 65 %.

Полученные производные ацетилена вводились в реакцию ZnAAC по разработанному методу:

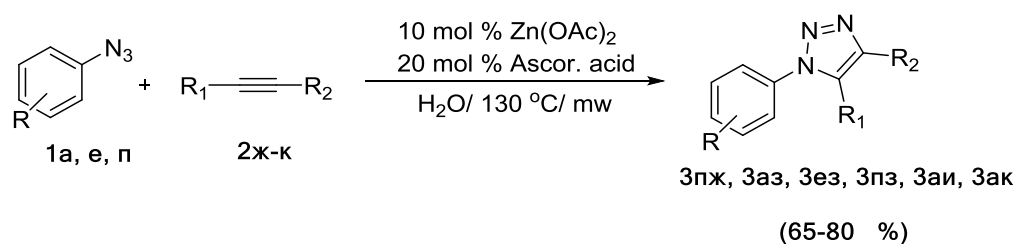


Таблица 4.6 - Реакция ААС ароматических азидов (**1а, е, п**) с несимметричными интернальными алкинами (**2ж-к**) в присутствии 10 моль % Zn(OAc)_2 /20 моль % аскорбиновой кислоты в микроволновом реакторе (150 Вт) при температуре 130°C

№, п/п	Азид, R=	Ацетилен (R ₁ , R ₂)	Продукт, выход %	Время, ч
1	1п , Ph	2ж , R ₂ =Ph, R ₃ =TMS	 3пж, 65 %	6
2	1а , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	2з , R ₂ =Ph, R ₃ =TIPS	 3аз, 80 %	5,5
3	1е , 4-MeOC ₆ H ₄	2з , R ₂ =Ph, R ₃ =TIPS	 3ез, 79 %	6,5
4	1п , Ph	2з , R ₂ =Ph, R ₃ =TIPS	 3пз, 70 %	7
5	1а , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	2и , R ₂ = R ₃ =TMS	 3аи, 69 %	8
6	1а , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	2к , R ₂ =гексил, R ₃ =TIPS	 3ак, 69 %	7

В случае ZnAAC между 1-азидо-4-нитробензолом **1a** и 1-метил-3-((триизопропил)этинил)-индол **2и** (таблица 4.6 № 5) температура реакции составила 80 °С и постоянной мощности 90 Вт в микроволновом реакторе, так как при более высоких температурах данный алкин разлагался и приводил к осмолению реакционной смеси.

Структура соединения **3аз** однозначно доказана рентгеноструктурным анализом (рисунок 4.2).

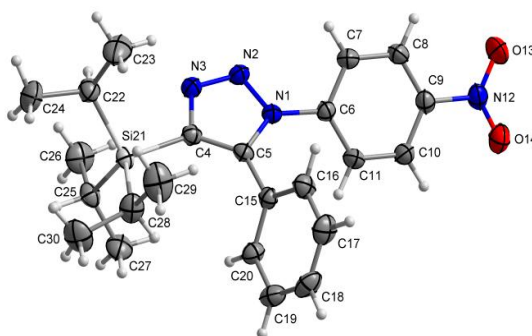


Рисунок 4.2 – Молекулярная структура соединения **3аз** по данным РСА

Согласно данным РСА соединение **3аз** кристаллизуется в орторомбической кристаллической решетке, пространственная группа *Pbca* с параметрами решетки $a = 15.6516(5) \text{ \AA}$ $b = 14.7041(4) \text{ \AA}$ $c = 20.8303(6) \text{ \AA}$, $Z = 8$, $V = 4793.9(2) \text{ \AA}^3$, $D_c = 1.171 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.12 \text{ mm}^{-1}$. Асимметрической единицей является одна независимая молекула соединения **3аз**. Структура помещена в Cambridge Structural Database под номером CCDC 1513617

Структура соединения **3ак** доказывалась рентгеноструктурным анализом (рисунок 4.3).

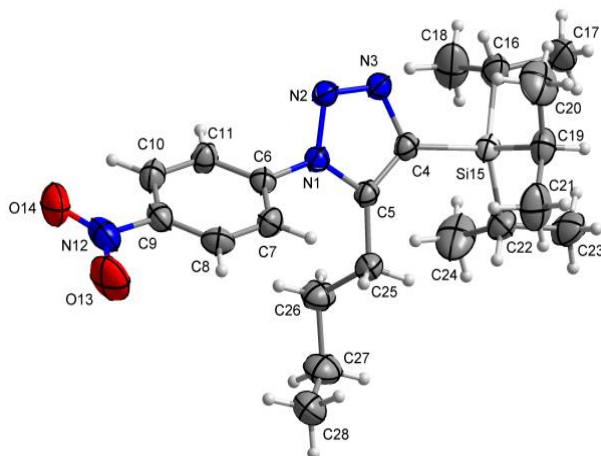


Рисунок 4.3 – Молекулярная структура соединения **3ак** по данным РСА

Согласно данным РСА соединение **3ак** кристаллизуется в ромбической кристаллической решетке, пространственная группа $Pbca$ с параметрами решетки $a = 8.9462(5) \text{ \AA}$, $b = 11.9145(6) \text{ \AA}$, $c = 43.549(2) \text{ \AA}$, $Z = 8$, $V = 4641.8(4) \text{ \AA}^3$, $D_c = 1.152 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{Cu-K}\alpha) = 1.07 \text{ mm}^{-1}$. Асимметрической единицей является одна независимая молекула соединения **3ак**. Структура помещена в Cambridge Structural Database под номером CCDC 1513615.

Структура соединения **3аи** доказывалась рентгеноструктурным анализом (рисунок 4.4).

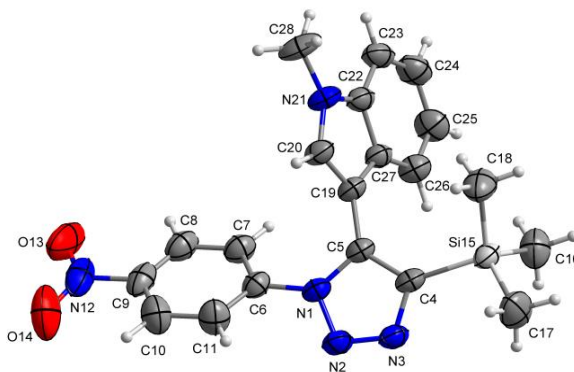


Рисунок 4.4 – Молекулярная структура соединения **3аи** по данным РСА

Согласно данным РСА соединение **3аи** кристаллизуется в триклинной кристаллической решетке, пространственная группа $P-1$ с параметрами решетки $a = 9.4684(3) \text{ \AA}$, $b = 10.4692(4) \text{ \AA}$, $c = 12.7710(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 96.2634(12)^\circ$, $\beta = 95.7478(12)^\circ$, $\gamma = 113.6438(11)^\circ$, $Z = 2$, $V = 1138.27(7) \text{ \AA}^3$, $D_c = 1.142 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{Cu-K}\alpha) = 1.10 \text{ mm}^{-1}$. Асимметрической

единицей является одна независимая молекула соединения **3аи**. Структура помещена в Cambridge Structural Database под номером CCDC 1513614

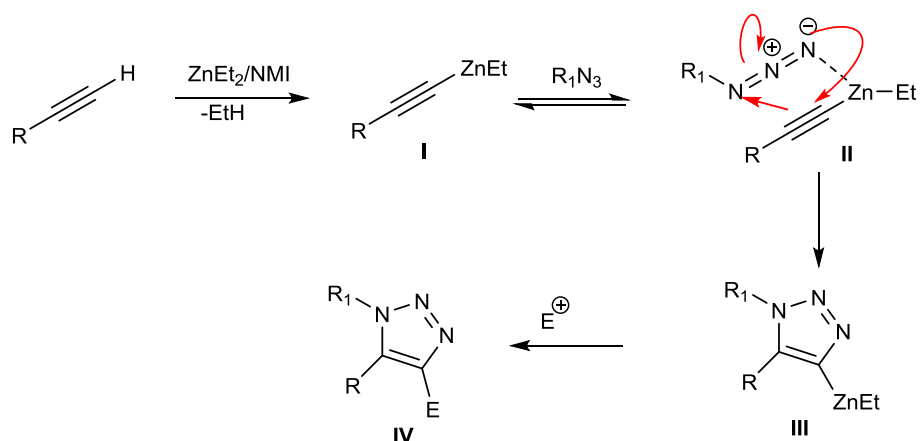
Как нами было выяснено, ацетат цинка способен катализировать реакцию ААС и с интернальными алкинами, приводящую к образованию ценных производных триазолов. Принимая во внимание тот факт, что Alk_3Si -группы могут быть легко удалены, нами впервые разработан универсальный метод синтеза как 1,5-замещенных триазолов, так и 1,4-замещенных триазолов. Мы с уверенностью можем утверждать, что на данный момент именно ацетат цинка является наиболее универсальным катализатором для получения широкого ряда триазолов.

Кроме того, стоит обратить внимание на чрезвычайно высокую региоселективность процесса, которая легко контролируется стерическими факторами. Размер заместителя в ацетилене является определяющим фактором в направлении реакции.

Таким образом, мы впервые показали, что в случае ААС в присутствии $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ на структуру продукта влияют стерические затруднения в структуре внутренних алкинов. Данная закономерность позволяет нам предсказывать структуру 1,4,5-тризамещенного-1,2,3-триазола, основываясь на стерических факторах в структуре исходных реагентов (азида и внутреннего алкина).

4.3 Механизм ZnААС

На данный момент в литературе показано лишь несколько примеров использования Zn-содержащих катализаторов в реакции ААС [78, 79]. Так Meng X. в 2010 году [78] было предположено, что в ходе реакции ZnААС не образуется ацетилинид цинка, а идет образование шестичленного металлоцикла. Данное предположение объясняет протекание реакции с бифункциональными ацетиленами. С другой стороны группой Smith C. D. [79] описан механизм ААС через образование ацетиленида цинка по схеме:



Авторами доказано, что данный процесс будет протекать строго с образованием 1,5-дизамещенного-1,2,3-триазола. Стоит отметить, что образование триазолов в присутствии ZnEt₂ возможно только с терминальными ацетиленами, как и в случае Cu-катализаторов.

Нами впервые показано, что ZnAAC может протекать с внутренними алкинами в воде. Таким образом, изучение механизма протекания реакции AAC в присутствии системы Zn(OAc)₂/аскорбиновая кислота в воде является актуальной задачей. Более того, изучение механизма позволит ответить на вопрос о региоселективности протекания процесса.

В ходе протекания процесса ZnAAC в воде, во всех случаях нами наблюдалось образование промежуточного продукта, который постепенно превращался в соответствующий триазол. В случае ZnAAC между 1-азидо-2,4,6-трибромбензолом **1и** и фенилацетиленом **2а** с помощью колоночной хроматографии нам удалось препаративно выделить промежуточный продукт, масс-спектр которого мы изучили детально:

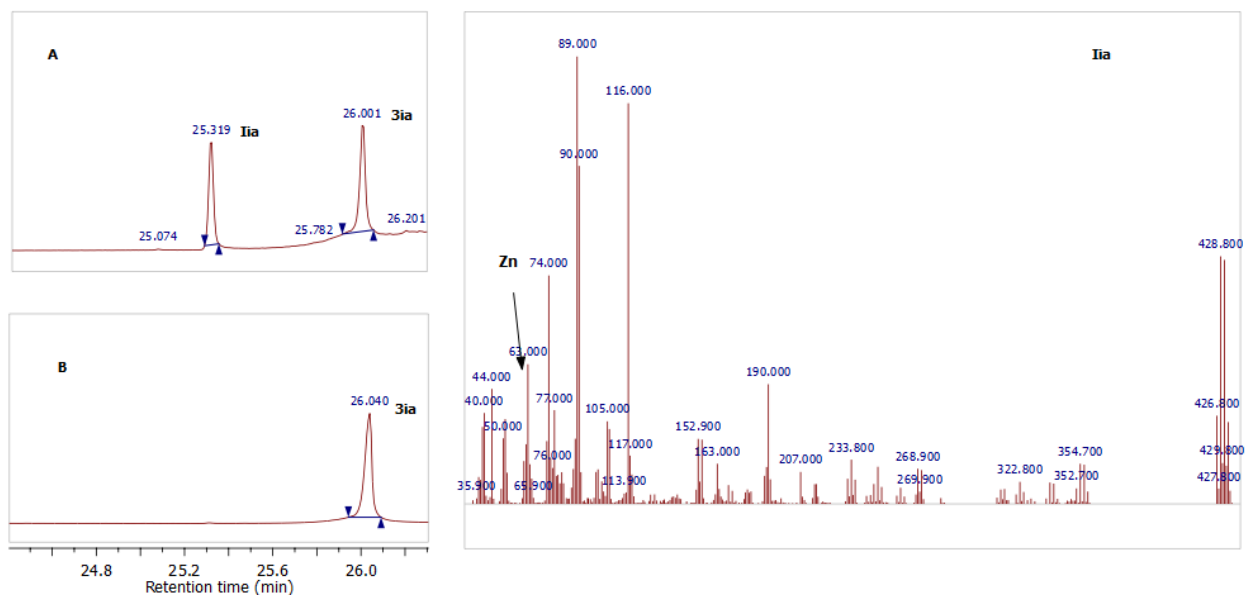
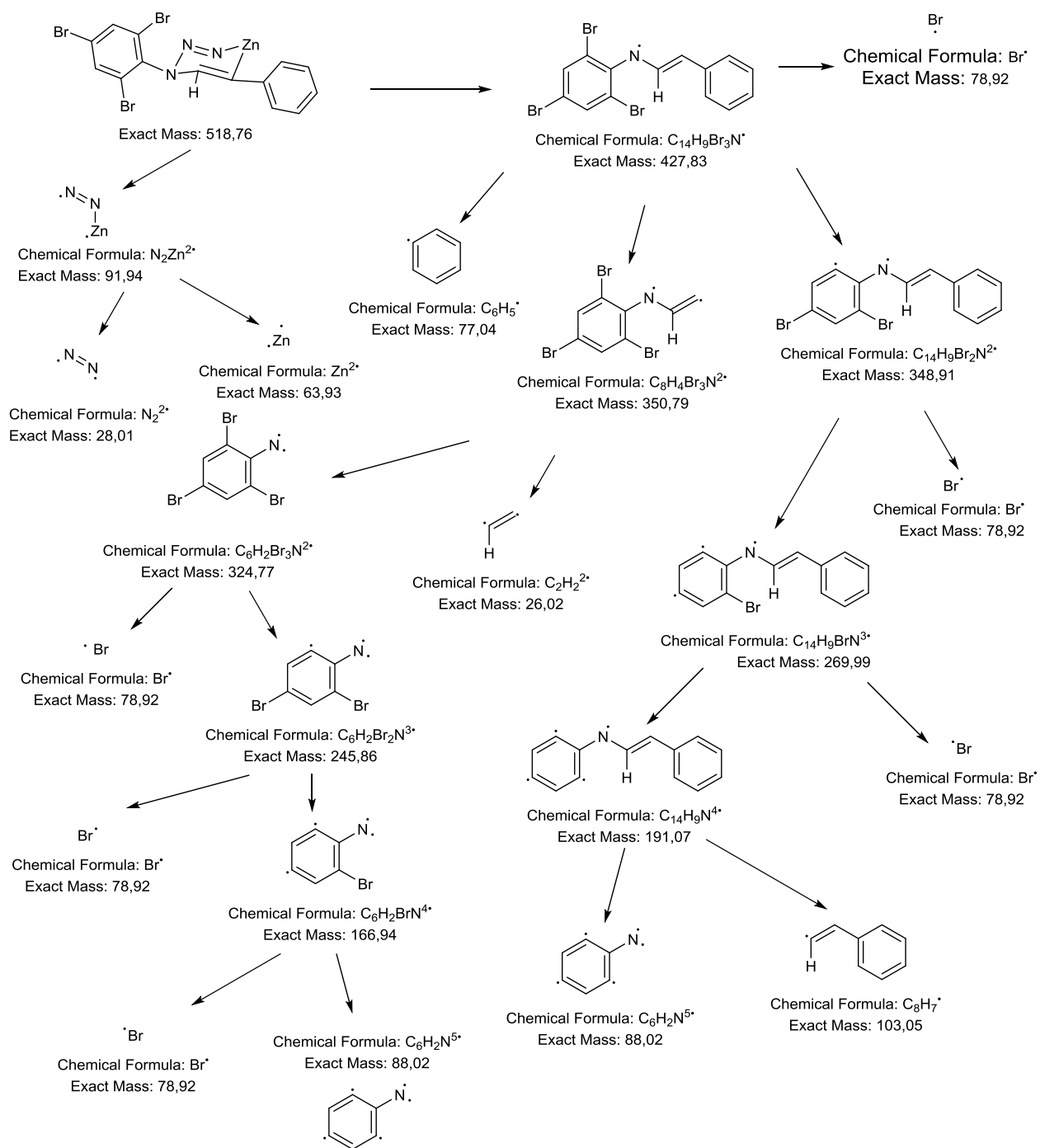
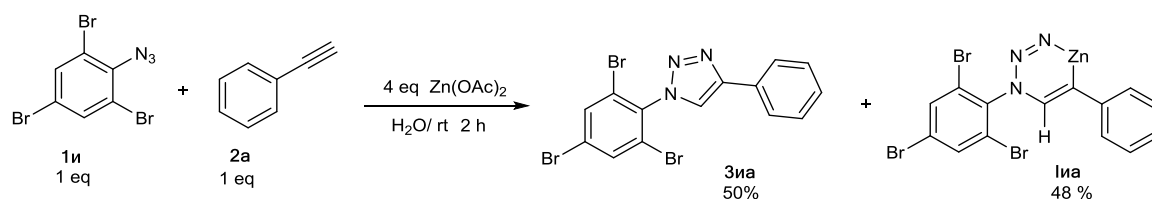


Рисунок 4.5 – Хроматограмма реакционной смеси реакции ZnAAC с 2,4,6-трибромазидобензолом **1a** и фенилацетиленом **2a** (A), хроматограмма продукта **3ia** (B), масс-спектр промежуточного продукта **Iia**

При анализе масс-спектра промежуточного продукта **Iia** (рисунок 4.5) нами фиксировался ион соответствующий по массе иону цинка (65 m/z), что косвенно может говорить об образовании промежуточного продукта реакции AAC в состав, которого входит цинк. Более того, интересным является факт, что данный ион представляет собой осколок Zn^+ , а не, как было бы ожидаемо, Zn^{2+} (32 m/z), что также косвенно говорит об образовании промежуточного продукта, содержащего цинк, ковалентно связанный с органической молекулой. Анализ литературных данных и масс-спектра нами была предположена структура и фрагментация предполагаемого продукта:

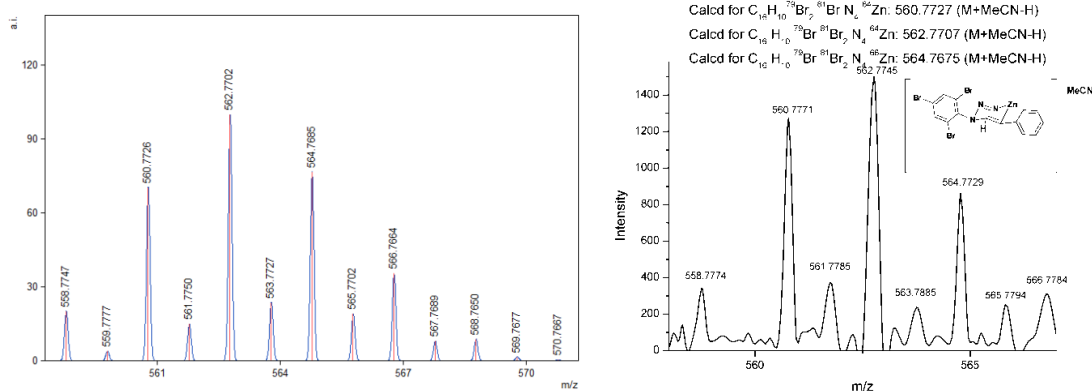


Для детального изучения структуры промежуточного продукта **IIa** нами предпринята попытка его получения в воде при 4-х кратном избытке $\text{Zn}(\text{OAc})_2$. В результате получена смесь продуктов по схеме:



Как видно из схемы за два часа достигалась полная конверсия исходных реагентов. При анализе реакционной смеси оказалось, что она содержит 50 % 1,4-дизамещенного-1,2,3-триазола (**Зиа**) и 48 % промежуточного продукта (**Ииа**). При разделении смеси с помощью колоночной хроматографии нами выделены в индивидуальном виде продукт (**Зиа**) и промежуточный продукт (**Ииа**), препаративные выходы составили 50 и 48 % соответственно.

При анализе промежуточного соединения (**Ииа**) с помощью масс-спектрологии высокого разрешения в растворе ацетонитрила нами найден молекулярный ион $M[^+] = 560-562$, который соответствует по массе промежуточному продукту (**Ииа**) и 1 молекуле ацетонитрила. При анализе изотопного состава с помощью масс-спектрологии высокого разрешения нами определено, что данный комплекс содержит 4 атома азота, 3 атома брома и 1 атом цинка. Расчетный изотопный состав промежуточного продукта (**Ииа**) точно повторяет экспериментальные данные. Таким образом, мы предположили брутто-формулу $C_{14}H_8Br_3N_3Zn$ промежуточного продукта (**Ииа**), что подтверждает наши предположения о его структуре:



При кипячении выделенного **Ииа** в ацетоне без каких-либо добавок мы наблюдали селективное образование триазола (**Зиа**) (схема 4.3), который удалось выделить с количественным выходом. Данный эксперимент подтверждает, что соединение **Ииа** является промежуточным для реакции ZnAAC.

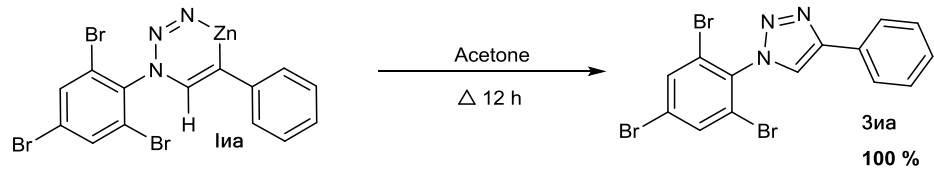


Схема 4.3 – Циклизация промежуточного продукта (**Iia**) в продукт (**3ia**)

ЯМР спектры соединения (**Iia**) обнаруживают существенные различия со спектрами 1,4-дизамещенного-1,2,3-тризола **3ia** и смесью исходных веществ - 2-азидо-1,3,5-трибромбензола **1и** и фенилацетилена **2а** (рисунок 4.6).

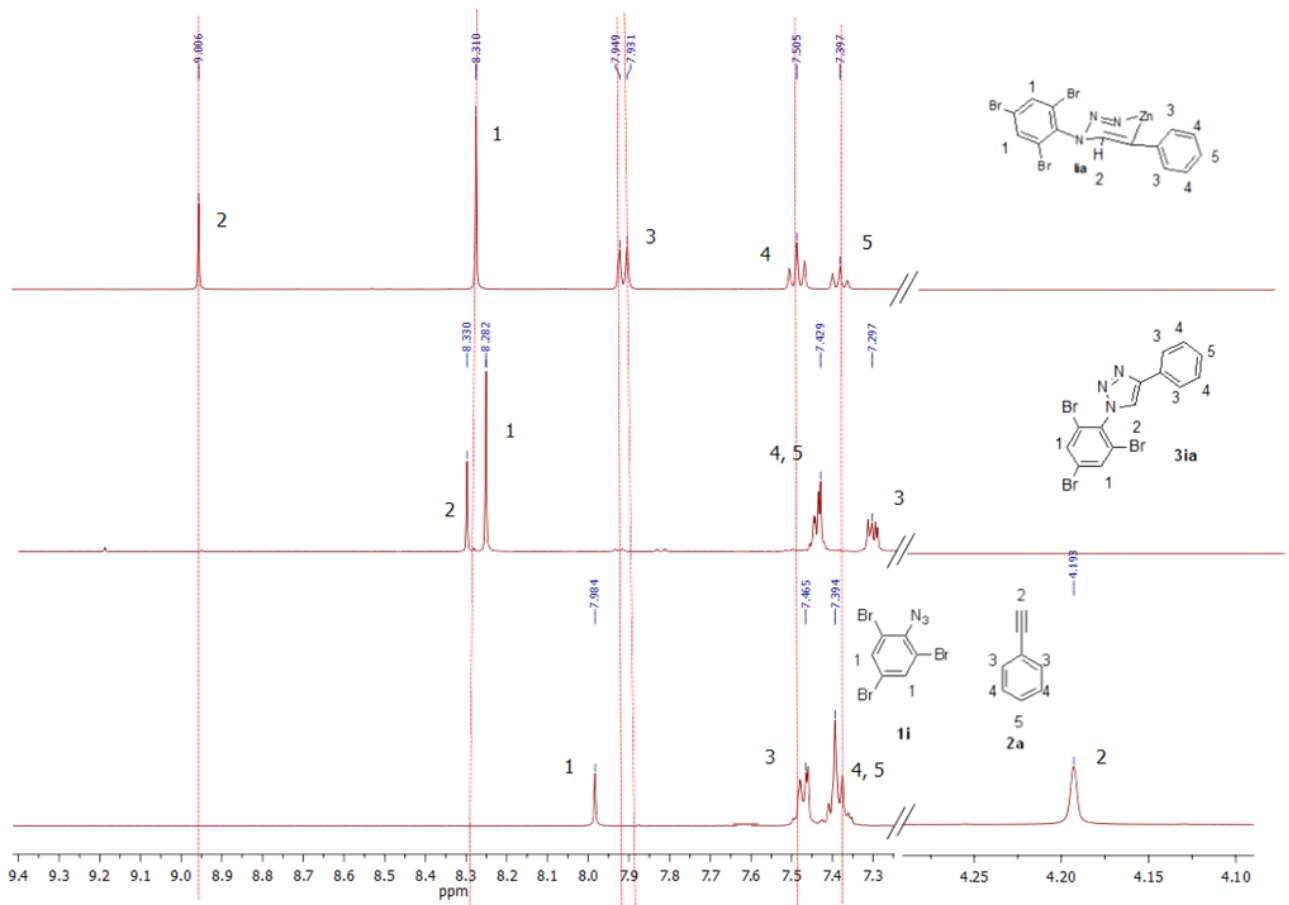


Рисунок 4.6 – Совмещенный ЯМР ^1H спектр промежуточного продукта (**Iia**), 1,4-дизамещенного-1,2,3-тризола (**3ia**), смесь исходных реагентов (**1и** и **2а**)

При анализе спектров ЯМР ^1H нами замечено, что сигналы от протонов фенилацетилена находятся в более слабых полях в сравнении с протонами продукта (**3ia**). А протоны **H3**, находящиеся в орто-положении уходят с

7.297 до 7.949-7.931 м.д.. Данный сдвиг сигналов косвенно может доказывать нахождение цинка в структуре промежуточного соединения (**Iia**) [106].

Кроме того, сигнал протона триазольного кольца (**H2**) в промежуточном продукте (**Iia**) сдвигается в более слабые поля по сравнению с продуктом (**Зиа**).

Мы предполагаем, что промежуточный продукт представляет собой шестичленный металлоцикл. По протонному спектру ЯМР мы предположили, что цинк находится во взаимодействии с третьим атомом азота и четвертым атомом углерода триазольного кольца, так как мы фиксируем сдвиг сигналов по сравнению с продуктом. Однако, протонный спектр не может точно ответить на вопрос о нахождении цинка в триазольном кольце. В связи с этим мы воспользовались ядерным магнитным резонансом с применением гетероядерной многосвязной корреляции (HMBC). Данная корреляция позволяет определять гетероядерные взаимодействия на расстоянии до 2-4 связей. Таким образом, с помощью данного метода, по корреляциям углеродов с протонами, мы можем предположить структуру шестичленного металлоцикла. Нами был проведен анализ HMBC с корреляцией углерод-водород (рисунок 4.7).

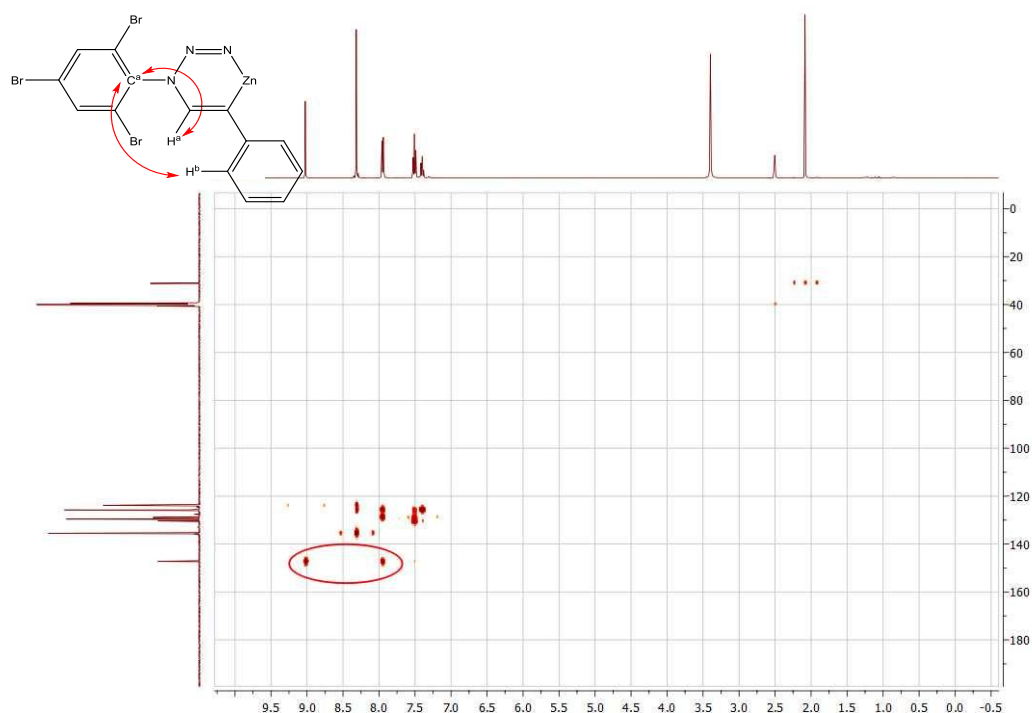


Рисунок 4.7 – спектр **НМВС** промежуточного продукта (**Iia**)

При анализе спектра мы видим сигналы взаимодействия углерода C^a с протоном H^a и взаимодействие углерода C^a с протоном H^b (рисунок 4.7). Данные корреляции доказывают предполагаемую структуру промежуточного соединения (**Iia**).

После анализа всех проведенных исследований мы точно можем сказать, что в составе молекулярного иона промежуточного продукта (**Iia**) есть ион соответствующий цинку. Исследование с помощью ЯМР-спектроскопии показывает нам наличие шестичленного металлоцикла в состав, которого входит цинк, а корреляция **НМВС** доказывает предполагаемую нами структуру промежуточного продукта (**Iia**).

При генерации промежуточного продукта нами было замечено, что реакция ускоряется при использовании избытка алкина. Вследствие чего, нами было предположено в начале происходит активация тройной связи ацетатом цинка (образуется π -комплекс фенилацетилена и цинка). Данное предположение подтверждается так же тем фактом, что нами не фиксировалось образование ацетиленида цинка. Нами был предположен механизм реакции ZnAAC с азидами и терминальными ацетиленами по схеме:

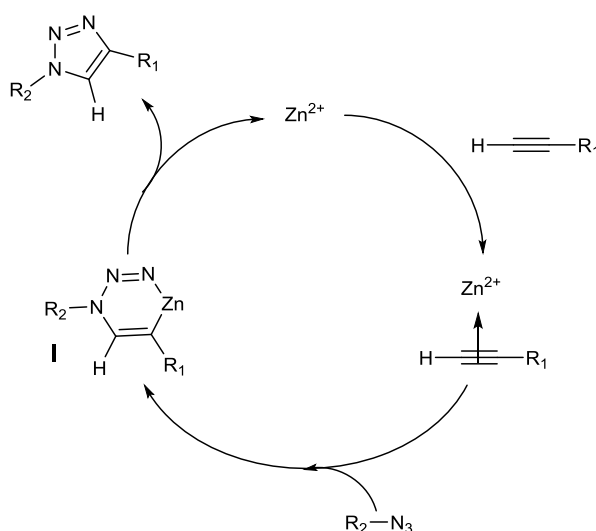


Схема 4.4 – Механизм реакции ZnAAC азидов с терминальными алкинами

На первой стадии происходит образование π -комплекса фенилацетилену и цинка (схема 4.4). Затем происходит координация π -комплекса с азидом и образование шестичленного металлоцикла (I), который определяет региоселективное образование 1,4-дизамещенного-1,2,3-триазола. Далее происходит циклизация триазольного цикла и образование продукта реакции. Мы предполагаем, что во время протекания последней стадии параллельно происходит регенерация ацетата цинка и аскорбиновая кислота способствует данному процессу. Таким образом, нами впервые предположен механизм реакции ZnAAC с азидами и терминальными ацетиленами.

Ранее нами показана возможность проведения реакции AAC, не только с терминальными ацетиленами, но и с внутренними алкинами. Так как реакция идет с внутренними алкинами мы точно можем сказать, что происходит образование π -комплекса фенилацетилену и цинка, а не образование ацетиленида цинка (требуется кислый протон, который отсутствует во внутренних алкинах). При проведении реакции AAC с азидами и внутренними алкинами нами было замечено, что наиболее стерически затрудненные заместители находятся в 5 положении. А менее стерически загруженные составляющие внутренних алкинов находились в 4 положении триазольного кольца.

Нами было предположено, что промежуточный продукт представляет собой шестичленный металлоцикл (рисунок 4.8), который находится в конформации кресла. Конформация кресло наиболее предпочтительна, т.к. лежит в энергетическом минимуме и химические изменения в периферии кольца не приводят к изменению конформации. Также преимуществом кресла является тот факт, что данная конформация имеет жесткую структуру. Исходя из экспериментально полученных продуктов реакции ZnAAC с ароматическими азидами и внутренними алкинами мы предположили, что структура промежуточного продукта будет выглядеть следующим образом:

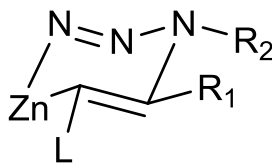


Рисунок 4.8 – Промежуточный продукт реакции ААС внутренних алкинов и азидов, где R_2 -остаток от азидной составляющей, R_1 - стерически незатрудненные заместители, L-стерически затрудненный заместитель.

Исходя из рисунка 4.8 мы предполагаем, что стерически затрудненный заместитель находится в экваториальной плоскости 5 положения триазольного кольца (данное утверждение доказывается экспериментальными данными) по отношению к шестичленному металлоциклу. Экваториальная плоскость наиболее предпочтительна, т. к. при аксиальном расположении накладывается стерическое затруднение атомов в заместителе (стерическое отталкивание атомов в заместителе). Группа R_1 (стерически незатрудненные заместители) находится в экваториальной плоскости, т.к. данная плоскость более предпочтительна из-за 1,3-отталкивания с неподеленной электронной парой у атома азота. Нахождение группы R_2 (остаток от азидной составляющей) в экваториальной плоскости является наиболее выгодным для конформации кресла. Данное расположение заместителей в экваториальной плоскости связано со стерическими эффектами в плоскостях вокруг конформации кресла и является оптимальными, чтобы избежать стерического отталкивания.

В связи с данными выводами мы предположили механизм реакции ZnAAC с азидами и алкинами по схеме:

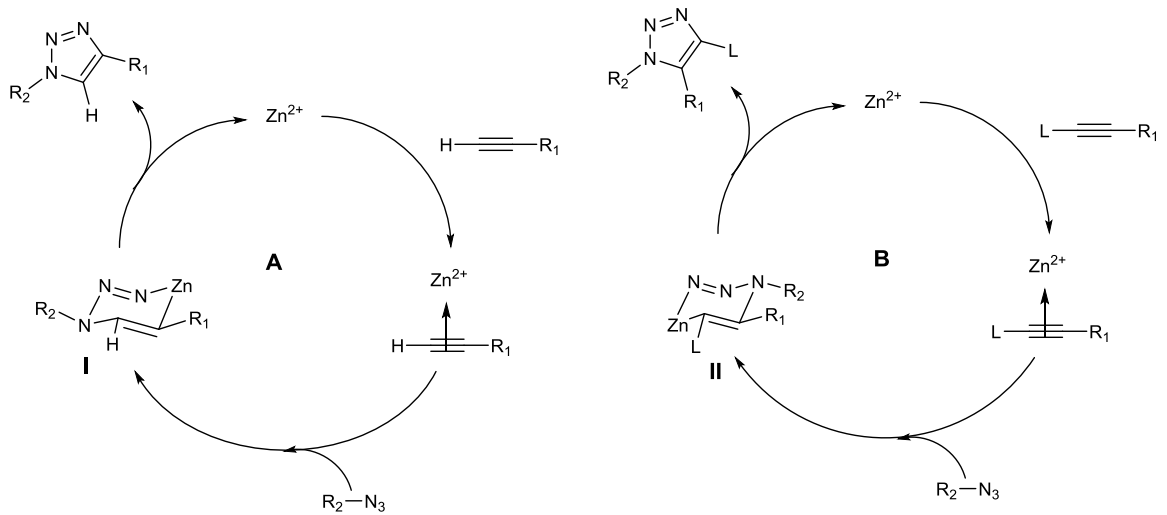


Схема А показывает механизм протекания реакции ZnAAC с азидами и терминальными алкинами. Схема В показывает механизм протекания реакции ZnAAC с азидами и внутренними алкинами. На первой стадии образует π -комплекс фенилацетилена и цинка. Затем происходит координация с азидом и образовавшимся π -комплексом с образованием шестичленного металлоцикла. На стадии образования шестичленного металлоцикла происходит стерическая ориентация 1,4,5-тризамещенного-1,2,3-триазола. На последней стадии под действием аскорбиновой кислоты происходит циклизация триазольного цикла и образование продукта. Мы предполагаем, что во время протекания последней стадии параллельно происходит регенерация ацетата цинка. Таким образом, нами впервые предположен механизм реакции ZnAAC с азидами и алкинами.

Глава 5. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C записывали на спектрометрах Bruker AC 300 и Bruker AM 400 (частоты регистрации спектров ЯМР указаны в тексте), растворитель указан в тексте, химические сдвиги приведены в м.д. Температура плавления определялась на приборе для определения температуры плавления MP50 (Mettler Toledo). Хромато-масс-спектры регистрировали на газовом хроматографе Agilent 7890A с масс-селективным детектором Agilent 5975C (70 эВ). HRMS-спектры регистрировали на приборе Agilent 1260 Infinity LC/6530 QTOF LC/MS в режиме положительной ионизации (хроматографическая колонка Zorbax Eclipse Plus C18 Rapid Resolution HD 2.1x50mm 1.8-Micron). Микроволновый реактор CEM Discover 908010 MATTHEWC, NC (USA), параметры метода – частота облучения 2455 МГц, максимальная мощность 300 Вт.

РСА регистрировался на приборе D8 VENTURE с многослойным монохроматором, излучение подавалось при температуре 180 К из Mo-K α Incoatec microfocus sealed tube ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), и данные регистрировались с помощью PHOTON CMOS детектора. Обработка данных и корреляция поглощения проводили с помощью программного обеспечения Apex3 [107]. Структура была решена методом переворота заряда и оптимизирована по методике наименьших квадратов в полноматричном приближении F^2 при использовании программного обеспечения Crystal [108] до финального значения. Программа MCE [109] было использована для визуализации распределения электронной плотности.

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Merck, silica gel 60, F254. Детектирование пятен проводили УФ-светом при длине волны 254 нм, а также качественными реакциями на раствор 2-нафтола и реактив Эрлиха.

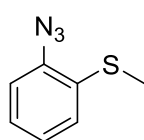
Характеристика использованных веществ

Ледяную уксусную кислоту, диэтиловый эфир, этилацетат, гексан, этанол, ацетонитрил, метилен хлористый, хлороформ, бромистый бутил

использовали марки «хч», без предварительной очистки. Ароматические амины использовали марки «хч», при необходимости перекристаллизовывали из подходящего растворителя [94]. p -TsOH \cdot H₂O чистота 98 % «Aldrich», NaNO₂ и NaN₃ марки «чда», *трет*-бутилнитрит чистота 96 % «Aldrich», 2-нафтол марки «ч». Триметил(фенилэтинил)силан **2ж** получен по методике [102], триизопропил(фенилэтинил)силан **2з** и 1-гексин-1-ил-триизопропилсилан **2к** получены по методике [103], 1-метил-3-((триизопропил)этинил)-индол **2и** получен по методике [104], ароматические соли диазония получены по методике **4а-д** [80], ароматические азиды **1а-о** получены по методике [110].

Типовая методика получения ароматических азидов из аминов.

К раствору p -TsOH (9 ммоль, 1.71 г) в воде (10 мл) добавляли ArNH₂ (1 ммоль); после перемешивания 1 минуту порциями в течение 5 минут добавляли NaNO₂ (9 ммоль, 0.621 г). Полученный раствор перемешивали до полной конверсии субстрата (контроль методом ТСХ, элюент бензол-этанол 9:1). К раствору добавляли NaN₃ (1.6 ммоль, 0.104 г). Наблюдалось бурное выделение N₂. Кристаллические арилазиды отфильтровывали, промывали водой (20 мл), сушили на воздухе. Маслообразные азиды экстрагировали этилацетатом, сушили безводным Na₂SO₄ в течение 4 часов, осушитель отфильтровывали, растворитель упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении.

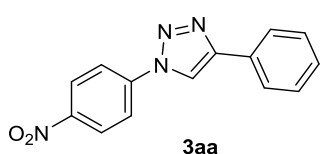


2-азидо-1-метилтиобензол (1о). Выход 97 %; светло-оранжевый осадок, T = 51–52 °C (лит. T 52–54 °C [110]). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.23-7.18 (м, 2H), 7.14-7.11 (м, 2H), 2.45 (с, 1H); ¹³C ЯМР (100 МГц, , CDCl₃): δ 137.48, 129.91, 126.89, 126.22, 125.47, 118.24, 15,38.

Типовая методика получения 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов из азидов (1а-о) и терминальных алкинов (2а-г).

Смесь азиды (**1а-о**) и терминального ацетилен (**2а-г**) растворяют в 10 мл воды и перемешивают в течении 2-3 минут. Затем добавляют 10 моль % Zn(OAc)₂ (0.05 ммоль, 0.011 г) и 20 моль % аскорбиновой кислоты

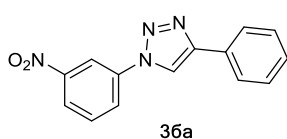
(0.10 ммоль, 0.017 г). Синтез проводили в микроволновом реакторе CEM Discover при $T=75\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P=80\text{ В}$, интенсивное перемешивание, время реакции указано в таблице 4.3. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ (гексан:этилацетат=7:3). При достижении полной конверсии исходных реагентов, реакционную массу экстрагировали метиленом хлористым ($3\times 15\text{ мл}$). Органические фракции объединяли, промывали водой ($3\times 15\text{ мл}$), сушили безводным Na_2SO_4 в течение 4 часов. Растворитель упаривали в вакууме, технический продукт 1,4-дизамещенный-1,2,3-триазол (**3аа-оа**, **3аб-аг**, **3гв**, **3гг**) очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент гексан:этилацетат=20:1).



1-(4-нитрофенил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазол (3аа).

Реакция ZnAAC с 1-азидо-4-нитробензолом **1а** (0.5 ммоль, 0.082 г) и фенилацетиленом **2а** (0.5 ммоль, 0.051 г, 55 мкл) протекала в течение 6 часов с образованием **1-(4-нитрофенил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазола 3аа** 0.129 г (выход 97 %); светло-желтый осадок. $T = 151\text{--}152\text{ }^{\circ}\text{C}$ (лит. $T = 152\text{--}154\text{ }^{\circ}\text{C}$ [78]). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.30 (д, $J = 8\text{ Гц}$, 2H), 7.89 (с, 1H), 7.59 (д, $J = 8\text{ Гц}$, 2H), 7.44-7.42 (м, 3H), 7.26-7.24 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 147.70, 141.44, 138.15, 134.34, 130.10, 129.44, 128.89, 126.24, 125.45, 125.01.

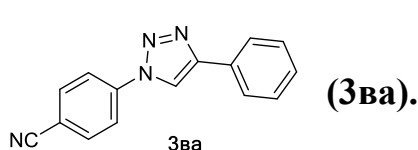
HRMS (ESI-positive mode): вычислено $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$) = 267.0882; найдено 267.0870



1-(3-нитрофенил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазол (3ба).

Реакция ZnAAC с 1-азидо-3-нитробензолом **1б** (0.5 ммоль, 0.082 г) и фенилацетиленом **2а** (0.5 ммоль, 0.051 г, 55 мкл) протекала в течение 7 часов с образованием **1-(3-нитрофенил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазола 3ба** 0.125 г (выход 94 %); светло-желтый осадок. $T = 191\text{--}192\text{ }^{\circ}\text{C}$ (лит. $T = 192\text{--}194\text{ }^{\circ}\text{C}$ [78]). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.39 (д, $J = 7.6\text{ Гц}$, 1H), 8.32 (с, 1H), 8.19 (с, 1H), 7.85-7.79 (м, 2H), 7.44-7.42 (м,

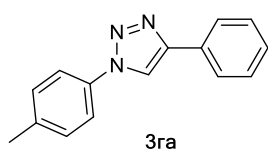
3H), 7.36-7.34 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6): δ 148.09, 138.04, 136.91, 133.59, 131.76, 131.14, 129.59, 129.02, 128.78, 125.85, 124.27, 120.47.



4-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-бензонитрил

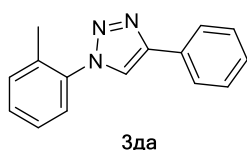
(3ва).

Реакция ZnAAC с 4-азидобензонитрил **1в** (0.5 ммоль, 0.072 г) и фенилацетиленом **2а** (0.5 ммоль, 0.051 г, 55 мкл) протекала в течение 7 часов с образованием **4-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-бензонитрила 3ва** 0.113 г (выход 92 %); светло-бежевый осадок. $T = 220\text{--}222$ °C (лит. T 220–221 °C [111]). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.17 (с, 1H), 8.03 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.63 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.44-7.43 (м, 3H), 7.32-7.29 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl $_3$): δ 139.64, 137.89, 133.83, 129.56, 129.02, 128.69, 126.23, 125.90, 120.36, 117.98, 112.19.



4-фенил-1-(п-толил)-1H-1,2,3-триазол (3га).

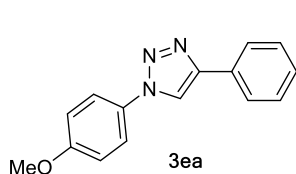
Реакция ZnAAC с 1-азидо-4-метилбензолом **1г** (0.5 ммоль, 0.072 г) и фенилацетиленом **2а** (0.5 ммоль, 0.051 г, 55 мкл) протекала в течение 9 часов с образованием **4-фенил-1-(п-толил)-1H-1,2,3-триазола 3га** 0.105 г (выход 90 %); светло-бежевый осадок. $T = 163\text{--}164$ °C (лит. T 165–167 °C [78]). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.26 (с, 1H), 7.95 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.84 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7.49 (т, $J = 7,6$ Гц 2H), 7.44-7.36 (м, 3H), 2.39 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6): δ 147.23, 138.36, 134.43, 130.34, 130.29, 129.01, 128.21, 125.33, 119.89, 119.52, 20.65.



4-фенил-1-(о-толил)-1H-1,2,3-триазол (3да).

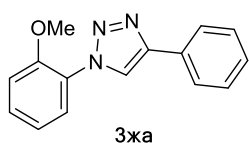
Реакция ZnAAC с 1-азидо-2-метилбензолом **1д** (0.5 ммоль, 0.067 г) и фенилацетиленом **2а** (0.5 ммоль, 0.051 г, 55 мкл) протекала в течение 7 часов с образованием **4-фенил-1-(о-толил)-1H-1,2,3-триазол 3да** 0.071 г (выход 61 %); коричневый осадок. $T = 58\text{--}60$ °C (лит. T 57–59 °C [112]). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.97 (с, 1H), 7.95 (д, $J =$

7.2 Гц, 2H), 7.52-7.51 (м, 5H), 7.47-7.43 (м, 1H), 7.39-7.35 (м, 1H), 2.22 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6): δ 146.47, 136.31, 133.07, 131.45, 130.44, 129.92, 129.00, 128.15, 127.08, 126.03, 125.33, 123.09, 17.49.



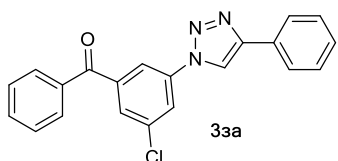
1-(4-метоксифенил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазол (3ea).

Реакция ZnAAC с 1-азидо-4-метоксибензолом **1e** (0.5 ммоль, 0.075 г) и фенилацетиленом **2a** (0.5 ммоль, 0.051 г, 55 мкл) протекала в течение 5 часов с образованием **1-(4-метоксифенил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазол 3ea** 0.116 г (выход 92 %); светло-бежевый осадок; $T = 163\text{--}164\text{ }^\circ\text{C}$ (лит. $T = 160\text{--}162\text{ }^\circ\text{C}$ [78]). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.11 (с, 1H), 7.40-7.39 (м, 3H), 7.34 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.29-7.27 (м, 2H), 7.06 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.81 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6): δ 159.81, 137.68, 134.55, 132.93, 129.17, 128.87, 128.39, 127.17, 126.47, 114.65, 55.55.



1-(2-метоксифенил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазол (3жа).

Реакция ZnAAC с 1-азидо-2-метоксибензолом **1ж** (0.5 ммоль, 0.075 г) и фенилацетиленом **2a** (0.5 ммоль, 0.051 г, 55 мкл) протекала в течение 7 часов с образованием **1-(2-метоксифенил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазол 3жа** 0.116 г (выход 69 %); желтое масло (лит. [78]). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.92 (с, 1H), 7.95 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.68-7.66 (м, 1H), 7.59-7.54 (м, 1H), 7.50-7.46 (м, 2H), 7.39-7.34 (м, 2H), 7.19-7.15 (м, 1H), 3.88 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6): δ 151.89, 146.23, 130.97, 130.49, 128.99, 128.09, 126.02, 125.74, 125.36, 123.47, 120.92, 113.03, 56.18.

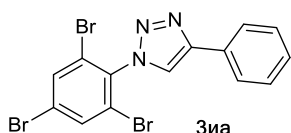


(3-хлор-5-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил) фенил) (фенил)метонон (3за).

Реакция ZnAAC с (2-азидо-5-хлорфенил)фенилметанон **1з** (0.5 ммоль, 0.129 г) и фенилацетиленом **2a** (0.5 ммоль, 0.051 г, 55 мкл) протекала в течение 7 часов с образованием **(3-хлор-**

5-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)(фенил)метонон **3а** 0.126 г (выход 70 %); желтый осадок $T = 151\text{--}152\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.08 (с, 1H), 7.98-7.93 (м, 2H), 7.82 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 7.77 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.64-7.62 (м, 2H), 7.57-7.53 (м, 1H), 7.46-7.39 (м, 4H), 7.36-7.32 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6): δ 192.43, 147.14, 135.56, 135.35, 134.11, 133.63, 133.04, 131.69, 129.81, 129.40, 129.01, 128.98, 128.63, 128.34, 125.87, 125.29, 122.05.

HRMS (ESI-positive mode): вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{15}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$) 360.0904; найдено: 360.0896, вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{15}^{37}\text{ClN}_3\text{O}$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$) 362.0882; найдено: 362.0913.



4-фенил-1-(2,4,6-трибромфенил)-1*H*-1,2,3-триазол (3иа**).**

Реакция ZnAAC с 1-азидо-1,3,5-тримбензола **1и** (0.5 ммоль, 0.178 г) и фенилацетиленом **2а** (0.5 ммоль, 0.051 г, 55 мкл) протекала в течение 7 часов с образованием **4-фенил-1-(2,4,6-трибромфенил)-1*H*-1,2,3-триазол **3иа**** 0.178 г (выход 78 %); белый осадок, $T = 140\text{--}142\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8.33 (с, 1H), 8.28 (с, 2H), 7.45-7.43 (м, 3H), 7.31-7.28 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6): δ 138.43, 135.35, 134.39, 132.53, 129.83, 129.30, 127.08, 125.65, 125.38, 124.03.

HRMS (ESI-positive mode): вычислено $\text{C}_{14}\text{H}_8^{79}\text{Br}_3\text{N}_3$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$) 457.8327; найдено 457.8277; вычислено $\text{C}_{14}\text{H}_8^{81}\text{Br}_3\text{N}_3$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$) 459.8305; найдено 459.8271.

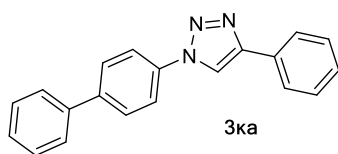
Структура соединения **3иа** доказывалась рентгеноструктурным анализом. Структура помещена в Cambridge Structural Database под номером CCDC 1513616. Асимметрической единицей является две независимые молекулы соединения **3иа**. В отсутствии доноров водородных связей не ковалентные межмолекулярные взаимодействия в основном представлены связью $\text{C}\text{--}\text{H}\cdots\text{N}$ и вместе с $\text{Br}\cdots\pi$ и $\text{Br}\cdots\text{Br}$ связями формируются хорошо разветвленную 3D

систему. Дополнительная информация по межмолекулярному взаимодействию представлено в таблице 5.1

Таблица 5.1 Межмолекулярное взаимодействие в 3иа и 3ia (Å, °)

Связь	D–H	H···A	D···A	D–H···A
C19–H191···N102 ⁱ	0.95	2.67	3.579 (9)	162
C105–H1051···N102 ⁱⁱ	0.95	2.37	3.250 (8)	155
C110–H1101···N2 ⁱⁱⁱ	0.95	2.70	3.574 (8)	154
Br13···Br112 ^{iv}			3.6233 (9)	
Br113···Br113 ^v			3.5599 (12)	

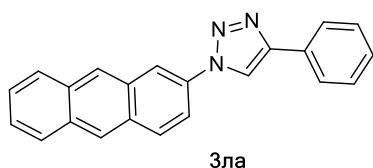
Symmetry codes: (i) $x+1/2, -y+1/2, z-1/2$ (ii) $-x+1/2, y+1/2, -z+3/2$ (iii) $-x, -y+1, -z+1$ (iv) $x-1/2, -y+1/2, z-1/2$ (v) $-x, -y+1, -z+2$



1-([1,1'-дифенил]-4-ил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазол (3ка).

Реакция ZnAAC с 4-азидобифенил **1к** (0.5 ммоль, 0.098 г) и фенилацетиленом **2а** (0.5 ммоль, 0.051 г, 55 мкл) протекала в течение 8 часов с образованием **1-([1,1'-дифенил]-4-ил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазол 3ка** 0.111 г (выход 75 %); светло-бежевый осадок, T = 152–153 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.15 (с, 1H), 7.84 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.74 (д, J = 7.6 Гц, 2H), 7.52–7.48 (м, 4H), 7.43–7.42 (м, 4H), 7.36–7.34 (м, 2H); ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 148.19, 147.60, 146.88, 142.26, 140.46, 136.75, 136.03, 132.00, 130.26, 129.52, 127.38, 126.72, 124.82, 124.19;

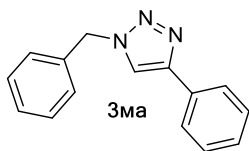
HRMS (ESI-positive mode): вычислено C₂₀H₁₆N₃ ([M]+H⁺)=298.1339; найдено 298.1368



1-(антрацен-2-ил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазол (3ла).

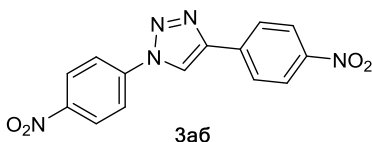
Реакция ZnAAC с 4-азидоантрацен **1л** (0.5 ммоль, 0.110 г) и фенилацетиленом **2а** (0.5 ммоль, 0.051 г, 55 мкл) протекала в течение 6 часов с образованием

1-(антрацен-2-ил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазол 3ла 0.113 г (выход 71 %); коричневый осадок; T = 200–202 °C (лит. T 200 °C [114]). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8.54-8.48 (м, 2H), 8.42-8.38 (м, 2H), 8.10-8.06 (м, 1H), 8.03-7.99 (м, 1H), 7.95 (с, 1H), 7.54-7.51 (м, 3H), 7.40-7.36 (м, 2H), 7.34-7.32 (м, 2H).



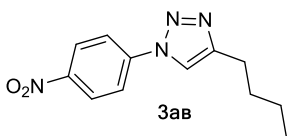
1-бензил-4-фенил-1H-1,2,3-триазол (3ма).

Выход 87 %, белый осадок, T = 125–126 °C (лит. T 126–128 °C [78]). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.95 (с, 1H), 7.46-7.43 (м, 5H), 7.41-7.37 (м, 5H), 5.68 (с, 2H); ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 146.67, 136.04, 130.67, 128.92, 128.83, 128.19, 127.91, 126.84, 125.17, 121.59, 53.03.



1,4-бис(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол (3аб).

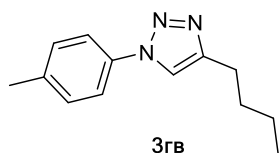
Реакция ZnAAC с 1-азидо-4-нитробензолом **1а** (0.5 ммоль, 0.082 г) и фенилацетиленом **2а** (0.5 ммоль, 0.051 г, 55 мкл) протекала в течение 5 часов с образованием **1,4-бис(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол 3аб** 0.120 г (выход 77 %); белый осадок, T = 299–300 °C (лит. T 305-310(дес) °C[114]). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.40-8.38 (м, 3H), 8.24 (д, J = 9.2 Гц, 2H), 7.75 (д, J = 9.2 Гц, 2H), 7.62 (д, J = 8.8 Гц, 2H); ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 147.79, 147.72, 140.58, 136.31, 134.91, 132.32, 130.15, 126.68, 125.22, 124.13.



1-(4-нитрофенил)-4-бутил-1H-1,2,3-триазол (3ав).

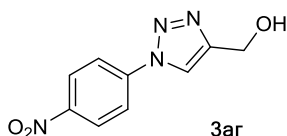
Реакция ZnAAC с 1-азидо-4-нитробензолом **1а** (0.5 ммоль, 0.072 г) и гексин-1 **2в** (0.5 ммоль, 0.042 г, 30 мкл) протекала в течение 6 часов с образованием **1-(4-нитрофенил)-4-бутил-1H-1,2,3-триазол 3ав** 0.113 г (выход 92 %); желтый осадок, T = 198–200 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д₆): δ 8.79 (с, 1H), 8.43 (д, J = 9.2 Гц, 2H), 8.19 (д, J = 9.2 Гц, 2H), 2.72 (т, J = 7.4 Гц, 2H), 1.69-1.62 (м, 2H), 1.42-1.34 (м, 2H), 0.92

(т, $J = 7.4$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6): δ 148.87, 146.42, 141.04, 125.59, 120.53, 120.17, 30.73, 24.59, 21.66, 13.68.



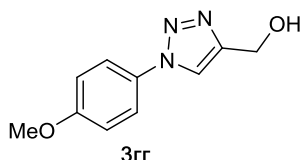
4-бутил-1-(п-толил)-1H-1,2,3-триазол (3гв).

Реакция ZnAAC с 1-азидо-4-метилбензолом **1г** (0.5 ммоль, 0.067 г) и гексин-1 **2в** (0.5 ммоль, 0.042 г, 30 мкл) протекала в течение 5 часов с образованием **4-бутил-1-(п-толил)-1H-1,2,3-триазол 3гв** 0.086 г (выход 80 %); светло-бежевый осадок, $T = 185\text{--}186$ °C (лит. T 187-188 °C [114]). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 7.70 (с, 1H), 7.42 (с, 4H), 2.66-2.61 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.41 (с, 3H), 1.54-1.44 (м, 2H), 1.30-1.20 (м, 3H), 0.83-0.78 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H).



(1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол (3ад).

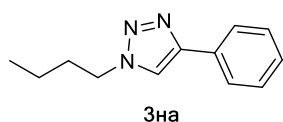
Реакция ZnAAC с 1-азидо-4-нитробензолом **1а** (0.5 ммоль, 0.072 г) и пропаргиловый спирт **2д** (0.5 ммоль, 0.028 г, 27 мкл) протекала в течение 6 часов с образованием **(1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол 3ад** 0.102 г (выход 93 %); желтый осадок, $T = 201\text{--}202$ °C (лит. T 201–202 °C [116]). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.243 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H), 8.05 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.92 (с, 1H), 5.74 (т, $J = 5.7$ Гц, 1H), 5.41 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H).



(1-(4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол (3гг).

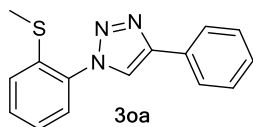
Реакция ZnAAC с 1-азидо-4-метоксибензолом **1г** (0.5 ммоль, 0.072 г) и фенилацетиленом **2г** (0.5 ммоль, 0.028 г, 27 мкл) протекала в течение 7 часов с образованием **(1-(4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол 3гг** 0.062 г (выход 61 %); светло-желтый осадок; $T = 127\text{--}128$ °C (лит. T 127-129 °C [116]). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-

d_6): δ 8.58 (с, 1H), 7.80 (д, $J = 6.8$, 2H), 7.145 (д, $J = 4.8$, 2H), 4.58 (с, 2H), 3.82 (с, 3H).



1-бутил-4-фенил-1H-1,2,3-триазол (3на).

Реакция ZnAAC с 1-азидобутан **1н** (0.5 ммоль, 0.0957 г) и фенилацетиленом **2а** (0.5 ммоль, 0.051 г, 55 мкл) протекала в течение 6 часов с образованием **1-бутил-4-фенил-1H-1,2,3-триазол 3на** 0.066 г (выход 66 %); прозрачное масло (лит. [78]). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.83 (т, $J = 7.2$ Гц, 2 H), 7.73 (с, 1 H), 7.44–7.32 (м, 3 H), 7.42 (т, $J = 6.9$ Гц, 2 H), 1.89–1.83 (м, 2 H), 1.44–1.36 (м, 2 H), 0.97 (т, $J = 6.9$ Гц, 3 H); ^{13}C NMR (100 МГц, CDCl_3): δ 151.07, 130.78, 128.32, 128.09, 125.45, 119.19, 50.88, 32.63, 19.71, 13.15



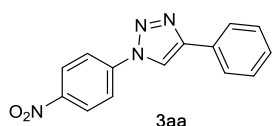
1-(2-(метилтио)фенил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазол (3оа).

Реакция ZnAAC с **2-азидо-1-метилтиобензол 1о** (0.5 ммоль, 0.082 г) и фенилацетиленом **2а** (0.5 ммоль, 0.051 г, 55 мкл) протекала в течение 6 часов с образованием **1-(2-(метилтио)фенил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазол 3на** 0.066 г (выход 66 %); коричневое масло [117]). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.87 (с, 1 H), 7.44–7.40 (м, 1 H), 7.42 (д, $J = 8$ Гц, 1 H), 7.24–7.19 (м, 5 H), 7.16–7.14 (м, 2 H), 2.24 (с, 3 H); ^{13}C NMR (100 МГц, CDCl_3): δ 139.08, 137.97, 134.80, 132.43, 130.83, 129.24, 128.87, 128.37, 127.95, 127.30, 126.66, 125.85, 15.74.

Типовая методика получения 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов из арендиазоний тозилатов (4а-д) и фенилацетилена (2а).

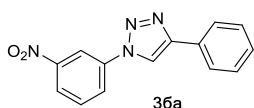
К водному раствору арендиазоний тозилату (**4а-д**) (0.5 ммоль) добавляли постепенно NaN_3 (0.65 ммоль, 0.042 г) и перемешивали в течение 2-3 минут. Затем добавляли фенилацетелен **2а** (0.55 ммоль, 0.051 г, 55 мл), 10 мольных % $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (0.05 ммоль, 0.011 г) и 20 мольных % аскорбиновой кислоты (0.10 ммоль, 0.017 г) и перемешивали в течении нескольких минут.

Реакцию проводили в микроволновом реакторе ($t = 75\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $P = 80\text{ Вт}$) до полной конверсии исходных реагентов, контроль реакции вели методом ТСХ (гексан:этилацетат = 7:3). После достижения полной конверсии реакцию массу экстрагировали CH_2Cl_2 ($3 \times 20\text{ мл}$), промывали водой и сушили Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме, технический продукт 1,4-дизамещенный-1,2,3-триазол (**3аа**, **3ба**, **3га**, **3за**, **3иа**) очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент гексан:этилацетат=20:1)..



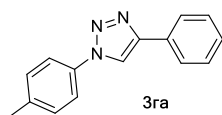
1-(4-нитрофенил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазол (3аа).

Выход 95 %, светло-желтый осадок. $T = 151\text{--}152\text{ }^{\circ}\text{C}$ (лит. $T\ 152\text{--}154\text{ }^{\circ}\text{C}$ [78]).



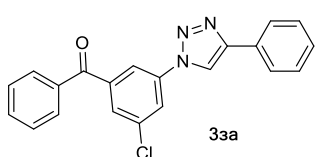
1-(3-нитрофенил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазол (3ба).

Выход 89 %, светло-желтый осадок. $T = 191\text{--}192\text{ }^{\circ}\text{C}$ (лит. $T\ 192\text{--}194\text{ }^{\circ}\text{C}$ [78]).



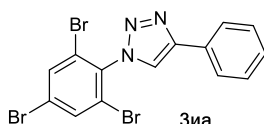
4-фенил-1-(п-толил)-1H-1,2,3-триазол (3га).

Выход 86 %, светло-бежевый осадок. $T = 163\text{--}164\text{ }^{\circ}\text{C}$ (лит. $T\ 165\text{--}167\text{ }^{\circ}\text{C}$ [78]).



3-хлор-5-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил (фенил)метанол (3за).

Выход 67 %, желтый осадок, $T = 151\text{--}152\text{ }^{\circ}\text{C}$.

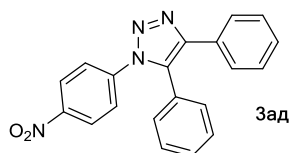


4-фенил-1-(2,4,6-трибромфенил)-1H-1,2,3-триазол (3иа).

Выход 81 %, белый осадок, $T = 140\text{--}142\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Типовая методика получения 1,4,5-тризамещенных-1,2,3-триазолов из ароматических азидов (1а, 1д, 1ж, 1е, 1о) и бифункциональных ацетиленов (2д-к).

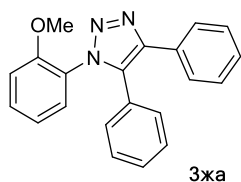
Смесь азида (**1a**, **1д**, **1ж**, **1е**, **1о**) и бифункционального ацетилена (**5д-к**) растворяли в 10 мл воды и перемешивают в течении 2-3 минут. Затем добавляли 10 мольных % $Zn(OAc)_2$ (0.05 ммоль, 0.011 г) и 20 мольных % аскорбиновой кислоты (0.10 ммоль, 0.017 г). Синтез проводили в микроволновом реакторе SEM Discover при $t = 75\text{ }^\circ\text{C}$, $P = 80\text{ Вт}$, интенсивное перемешивание, время реакции указано в таблице 4.5 и 4.6. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ (гексан:этилацетат=7:3). При достижении полной конверсии исходных реагентов, реакционную массу экстрагировали метиленом хлористым (3×15 мл). Органические фракции объединяли, промывали водой (3×15 мл), сушили безводным Na_2SO_4 в течение 4 часов. Растворитель упаривали в вакууме, технический продукт 1,4,5-тризамещенных-1,2,3-триазолов (**3ад**, **3жд**, **3дд**, **3ае**, **3ож**, **3аз**, **3ез**, **3нз**, **3аи**, **3ак**) очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент гексан:этилацетат=20:1).



1-(4-нитрофенил)-4,5-дифенил-1H-1,2,3-триазол (3ад).

Реакция ZnAAC с 1-азидо-4-нитробензолом **1a** (0.5 ммоль, 0.082 г) и толаном **2a** (0.5 ммоль, 0.089 г)

протекала в течение 7 часов с образованием **1-(4-нитрофенил)-4,5-дифенил-1H-1,2,3-триазол 3ад** 0.164 г (выход 96 %); светло-желтый осадок, $T = 239\text{--}240\text{ }^\circ\text{C}$ (лит. $T = 238\text{--}240\text{ }^\circ\text{C}$ [78]). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8.32 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.68 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.53-7.45 (м, 5H), 7.41-7.33 (м, 5H).



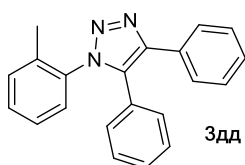
1-(2-метоксифенил)-4,5-дифенил-1H-1,2,3-триазол (3жа).

Реакция ZnAAC с 1-азидо-2-метоксибензолом **1ж** (1 ммоль, 0.149 г) и толаном **2a** (0.5 ммоль, 0.089 г) протекала в течение 8 часов с образованием **1-(2-метоксифенил)-4,5-**

дифенил-1H-1,2,3-триазол 3жа 0.083 г (выход 96 %); коричневый осадок, $T = 223\text{--}224\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 7.55-7.52 (м, 3 H), 7.49-7.45 (м,

1H), 7.37-7.31 (м, 6H), 7.24-7.22 (м, 2H), 7.11-7.04 (м, 2H), 3.55 (с, 1H); ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 153.77, 142.66, 131.89, 130.75, 129.49, 129.39, 128.96, 128.68, 127.90, 127.40, 126.50, 124.65, 120.59, 112.56, 55.58;

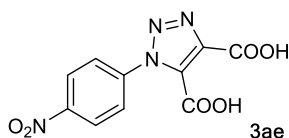
HRMS (ESI-positive mode): вычислено C₂₁H₁₈N₃O ([M] +H⁺) 328.1450; найдено 328.1426.



4,5-дифенил-1-(о-толил)-1H-1,2,3-триазол (Здд).

Реакция ZnAAC с 1-азидо-2-метилбензолом **1a** (1 ммоль, 0.130 г) и толаном **2д** (0.5 ммоль, 0.089 г) протекала в течение 8 часов с образованием **4,5-дифенил-1-(о-толил)-1H-1,2,3-триазол Здд** 0.073 г (выход 47 %); желтый осадок, T = 215–216 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.57-7.55 (м, 2H), 7.48-7.46 (м, 4H), 7.43-7.42 (м, 4H), 7.11 (д, J = 7.6 Гц, 4H), 2.28 (с, 3H); ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 153.13, 142.03, 131.26, 130.12, 128.87, 128.77, 128.33, 128.09, 128.06, 127.27, 126.77, 125.88, 119.97, 111.93, 20.85;

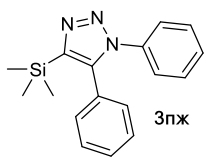
HRMS (ESI-positive mode): вычислено C₂₁H₁₈N₃ ([M]+H⁺) 312.1574; найдено 312.1565.



1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоновая кислота (3ae).

Реакция ZnAAC с 1-азидо-4-нитробензолом **1a** (0.5 ммоль, 0.082 г) и ацетилен дикарбоновая кислота **2e** (0.5 ммоль, 0.057 г) протекала в течение 3 часов с образованием **1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоновой кислоты 3ae** 0.083 г (выход 60 %); желтый осадок, T = 200–202 °C (лит. T 200-202 °C [118]). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.93 (д, J = 9.2 Гц, 2H), 6.68 (уширенный с, 2H), 6.59 (д, J = 9.2 Гц, 2H); ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 155.73, 135.61, 126.42, 125.61, 120.70, 112.38;

HRMS (ESI-positive mode): вычислено C₁₀H₇N₄O₆ ([M]+H⁺) 279.0366; найдено 279.0332.

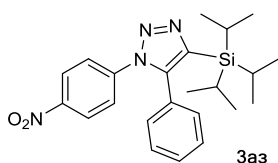


1,5-дифенил-4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол (3пж).

Реакция ZnAAC с азидобензолом **1п** (0.5 ммоль, 0.060 г) и триметил(фенилэтинил)силан **2ж** (0.5 ммоль, 0.087 г)

протекала в течение 6 часов с образованием **1,5-дифенил-4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол 3пж** 0.095 г (выход 65 %); светло-бежевый осадок, T = 94–95 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.44-7.38 (м, 6H), 7.35-7.31 (м, 2H), 7.29-7.26 (м, 2H), 0.14 (с, 9H); ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 143.74, 143.64, 136.03, 130.05, 129.31, 129.22, 129.07, 128.41, 128.08, 125.38, -0.81.

HRMS (ESI-positive mode): вычислено C₁₇H₂₀N₃Si ([M]+H⁺) 294.1421; найдено 294.1411.



1-(4-нитрофенил)-5-фенил-4-(триизопропилсилил)-1H-1,2,3-триазол (3аз).

Реакция ZnAAC с 1-азидо-4-нитробензолом **1а** (0.5 ммоль, 0.082 г) и триизопропил(фенилэтинил)силил **2з**

(0.5 ммоль, 0.142 г) протекала в течение 5,5 часов с образованием **1-(4-нитрофенил)-5-фенил-4-(триизопропилсилил)-1H-1,2,3-триазол 3аз** 0.169 г (выход 80 %); светло-желтый осадок, T = 84–85 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.25 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.63 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.46-7.39 (м, 3H), 7.36-7.34 (м, 2H), 1.23-1.14 (м, 3H), 0.98-0.96 (м, 18H); ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 147.08, 144.47, 140.99, 140.77, 130.35, 129.90, 128.55, 127.90, 126.29, 124.65, 18.54, 11.11;

HRMS (ESI-positive mode): вычислено C₂₃H₃₁N₄O₂Si ([M]+H⁺) 423.2216, найдено 423.2214.

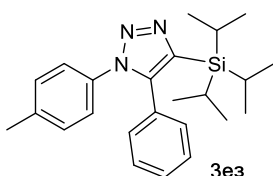
Структура соединения **3аз** доказывалась рентгеноструктурным анализом. Структура помещена в Cambridge Structural Database под номером CCDC 1513617. Асимметрической единицей является одна независимая молекула соединения **3аз**. В отсутствие сильных доноров водородных связей не

ковалентные межмолекулярные взаимодействия в основном представлены связью C–H \cdots N и C–H \cdots O, а взаимодействие связей C–H \cdots N формирует надмолекулярный димер, остальные взаимодействия связываются в димеры внутри структуры. Дополнительная информация по межмолекулярному взаимодействию представлено в таблице 5.2

Таблица 5.2 Межмолекулярное взаимодействие в 3аз (Å, °)

Связь	D–H	H \cdots A	D \cdots A	D–H \cdots A
C7–H71 \cdots N2 ⁱ	0.95	2.47	3.261 (2)	140
C17–H171 \cdots O14 ⁱⁱ	0.95	2.65	3.284 (2)	125
C20–H201 \cdots O14 ⁱⁱⁱ	0.95	2.72	3.434 (2)	130

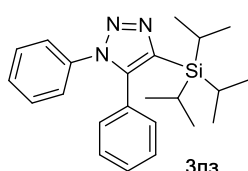
Symmetry codes: (i) -x+1, -y+2, -z+1 (ii) x-1/2, y, -z+3/2 (iii) -x+3/2, y-1/2, z



5-фенил-1-(*p*-толил)-4-(триизопропилсилил)-1*H*-1,2,3-триазол (3ез).

Реакция ZnAAC с 1-азидо-4-метилбензолом **1e** (0.5 ммоль, 0.0665 г) и триизопропил(фенилэтинил)силил **2з** (0.5 ммоль, 0.142 г) протекала в течение 6,5 часов с образованием **5-фенил-1-(*p*-толил)-4-(триизопропилсилил)-1*H*-1,2,3-триазола 3ез** 0.154 г (выход 96 %); светло-желтый осадок, T = 62-63 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.40-7.35 (м, 3H), 7.28-7.26 (м, 2H), 7.22-7.17 (м, 4H), 2.28 (с, 3H), 1.23-1.15 (м, 3H), 0.98-0.97 (м, 18H); ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 144.21, 139.66, 138.53, 133.69, 130.22, 129.45, 129.28, 128.56, 128.11, 125.23, 20.48, 18.47, 11.03.

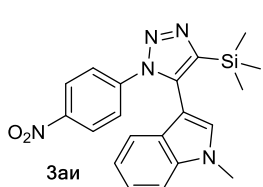
HRMS (ESI-positive mode): вычислено C₂₄H₃₄N₃Si ([M]+H⁺) 392.2522, найдено: 392.2509.



1,5-дифенил-4-(триизопропилсилил)-1*H*-1,2,3-триазол (3пз).

Реакция ZnAAC с азидобензолом **1п** (0.5 ммоль, 0.060 г) и триизопропил(фенилэтинил)силил **2з** (0.5 ммоль, 0.142 г) протекала в течение 7 часов с образованием **1,5-дифенил-4-(триизопропилсилил)-1H-1,2,3-триазол 3пз** 0.131 г (выход 70 %); светло-желтый осадок, T = 68–70 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.42-7.37 (м, 6H), 7.34-7.30 (м, 2H), 7.28-7.25 (м, 2H), 1.23 (м, 3H), 0.98-0.96 (м, 18H); ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 143.18, 143.08, 135.47, 129.50, 128.75, 128.66, 128.52, 127.85, 127.52, 124.83, 18.549, 11.11.

HRMS (ESI-positive mode): вычислено C₂₅H₃₂N₃Si ([M]+H⁺) 378.2365; найдено: 378.2361.



1-метил-3-(1-(4-нитрофенил)-4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-индол (3ai).

Реакция ZnAAC с 1-азидо-4-нитробензолом **1а** (0.5 ммоль, 0.082 г) и 1-метил-3-((триметилсилил)этинил)-индолом **2и** (0.5 ммоль, 0.114 г) протекала в течение 8 часов с образованием **1-метил-3-(1-(4-нитрофенил)-4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-индола 3ai** 0.139 г (выход 69 %); оранжевый осадок, T = 130–131 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.20 (д, J = 9.2 Гц, 2H), 7.68 (д, J = 9.2 Гц, 2H), 7.62 (с, 1H), 7.50 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.16 (т, J = 6.8, 9.6 Гц, 1H), 7.00-6.92 (м, 2H), 3.86 (с, 3H), 0.11 (с, 9H); ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 146.84, 145.87, 141.44, 137.78, 136.45, 131.09, 126.79, 125.14, 124.70, 122.02, 120.18, 118.48, 110.47, 99.58, 32.81, -0.90.

HRMS (ESI-positive mode): вычислено C₂₀H₂₂N₅O₂Si ([M]+H⁺) 392.2522; найдено: 392.2509.

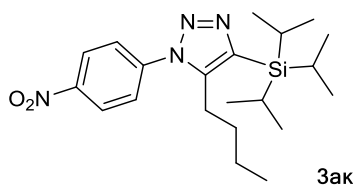
Структура соединения **3ai** доказывалась рентгеноструктурным анализом. Структура помещена в Cambridge Structural Database под номером CCDC 1513614. Асимметрической единицей является одна независимая молекула соединения **3ai**. Полный анализ не ковалентных взаимодействий не может быть проведен, потому что разупорядоченные молекулы растворителя

исключены из структуры, но взаимодействия в молекуле соединения **3аи** все еще могут предоставить информацию о структуре. Взаимодействия C–H···O и C–H···π объединяет молекулы **3аи** в полосы, которые затем соединяются связями π···π в хорошо развитую структуру. Дополнительная информация по межмолекулярному взаимодействию представлено в таблице 5.3

Таблица 5.3 Межмолекулярное взаимодействие в 3аи (Å, °)

Связь	D–H	H···A	D···A	D–H···A
C24–H241···O13 ⁱ	0.95	2.51	3.303 (3)	141
C18–H181···C25 ⁱⁱ	0.95	2.886	3.823 (3)	169

Symmetry codes: (i) -x+1, -y+1, -z (ii) -x+2, -y+1, -z+1



5-бутил-1-(4-нитрофенил)-4-(триизопропил)-1H-1,2,3-триазол (3ак).

Реакция ZnAAC с 1-азидо-4-нитробензолом **1а** (0.5 ммоль, 0.082 г) и гексин-1-ил-триизопропилсилан **2к** (0.5 ммоль, 0.119 г) протекала в течение 7 часов с образованием **5-бутил-1-(4-нитрофенил)-4-(триизопропил)-1H-1,2,3-триазол 3ак** 0.138 г (выход 69 %); светло-желтый осадок, T = 59–60 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.44 (д, J = 9.2 Гц, 2H), 7.99 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 2.89-2.85 (м, 2H), 1.50-1.43 (м, 3H), 1.14-1.09 (м, 22H), 0.71-0.67 (м, 3H); ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 147.58, 144.68, 138.88, 126.36, 125.15, 23.14, 21.96, 18.62, 13.28, 11.12; HRMS (ESI-positive mode): вычислено C₂₁H₃₅N₄O₂Si ([M]+H⁺) 403.2529; найдено: 403.2517.

Структура соединения **3ак** доказывалась рентгеноструктурным анализом. Структура помещена в Cambridge Structural Database под номером CCDC 1513615. Асимметрической единицей является одна независимая молекула соединения **3ак**. Взаимодействия связей C–H···O и C–H···N являются движущей силой, формирующей слоистую структуру. Слои

складываются вдоль оси C и связываются дисперсионными взаимодействиями. Дополнительная информация по межмолекулярному взаимодействию представлено в таблице 5.4

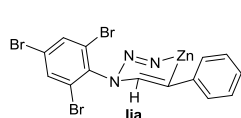
Таблица 5.4 Межмолекулярное взаимодействие в **3ак (Å, °)**

Связь	D–H	H···A	D···A	D–H···A
C7–H71···N2 ⁱ	0.95	2.68	3.462 (3)	140
C7–H71···N3 ⁱ	0.95	2.57	3.470 (4)	158
C10– H101···O13 ⁱⁱ	0.95	2.49	3.278 (4)	141
C28– H282···O14 ⁱⁱⁱ	0.95	2.60	3.499 (4)	159

Symmetry codes: (i) -x+1/2, y-1/2, z (ii) -x+1, y+1/2, -z+3/2 (iii) x-1/2, y, -z+3/2

Методика генерации промежуточного продукта **Iia**.

К водному раствору 2-азидо-1,3,5-трибромбензола **1и** (0.5 ммоль, 0.117 г) добавляли фенилацетилен **2а** (2 ммоль, 0.204 г, 220 мкл) и перемешивали в течении 2-3 минут. Далее добавляем Zn(OAc)₂ (2 ммоль, 0.438 г). Генерацию промежуточного продукта вели до полной конверсии 2-азидо-1,3,5-трибромбензола **1и** Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ (гексан:этилацетат=7:3). Далее реакционную массу экстрагировали метиленом хлористым (3×15 мл). Органические фракции объединяли, промывали водой (3×15 мл), сушили безводным Na₂SO₄ в течение 4 часов. Растворитель упаривали в вакууме, смесь промежуточного продукта **Iia** и 4-фенил-1-(2,4,6-трибромфенил)-1H-1,2,3-триазола **3иа** очищали методом колоночной хроматографии на SiO₂ (элюент гексан:этилацетат=20:1): 0.114 г продукта **3иа** (выход 50 %) и 0.134 г промежуточного продукта **Iia** (выход 48 %) белый осадок; T пл = 128–130 °C.



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9.00 (с, 1H), 8.31 (с, 2H), 7.94 (д, *J* = 7.2 Гц, 2H), 7.41-7.37 (м, 1H); ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 147.25, 135.50, 130.33, 129.57, 128.90, 125.87, 125.76, 123.94, 123.82.

HRMS (ESI-positive mode): вычислено $C_{16}H_{11}^{79}Br_3N_4Zn$ (M+MeCN) 562.7702; найдено 562.7745; вычислено $C_{16}H_{11}^{81}Br_3N_4Zn$ ([M]+MeCN) 564.7665; найдено 564.7729

Методика циклизации промежуточного продукта **Iia в ацетоне.**

Раствор промежуточного продукта **Iia** (0.25 ммоль, 0.134 г) в ацетоне нагревали в течении 12 ч. После полной конверсии промежуточного продукта **Iia** раствор ацетона пропускали через слой силикагеля. Далее растворитель упаривали в вакууме, выход продукта **Zia** составил 100 %, белый осадок, $T_{пл} = 140-142$ °С.

Выводы

1. Разработан метод гидро-дедиазонирования АДТ в присутствии наночастиц железа, покрытых углеродной оболочкой.
2. Разработан региоселективный метод синтеза 1,4-дизамещенных и 1,4,5-тризамещенных-1,2,3-триазолов в присутствии $Zn(OAc)_2$ в воде.
3. Разработан однореакторный метод синтеза 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов из ароматических солей диазония и алкинов в присутствии системы $NaN_3/Zn(OAc)_2$ /аскорбиновая кислота в воде.
4. Предположен механизм реакции ААС в присутствии $Zn(OAc)_2$ в воде.
5. Доказана структура промежуточного продукта реакции ААС в присутствии $Zn(OAc)_2$ в воде.

Список литературы

1. Huisgen, R. 1, 3-dipolar cycloadditions. Past and future // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1963. – 2. – 10. – 565-598.
2. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2001. – 40. – 11. – 2004-2021.
3. Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. The growing impact of click chemistry on drug discovery // *Drug discovery today*. – 2003. – 8. – 24. – 1128-1137
4. Speers, A. E.; Adam, G. C.; Cravatt, B. F. Activity-based protein profiling in vivo using a copper (I)-catalyzed azide-alkyne [3+ 2] cycloaddition // *Journal of the American Chemical Society*. – 2003. – 125. – 16. – 4686-4687
5. Nandivada, H.; Jiang, X.; Lahann, J. Click chemistry: versatility and control in the hands of materials scientists // *Advanced Materials*. – 2007. – 19. – 17. – 2197-2208
6. Baskin, J.M.; Prescher, J.A.; Laughlin, S.T.; Agard, N.J.; Chang, P.V.; Miller I.A., Lo, A.; Codelli, J.A.; Bertozzi, C.R. Copper-free click chemistry for dynamic in vivo imaging // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2007. – 104. – 43. – 16793-16797.
7. Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1, 3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes // *Medicinal research reviews*. – 2008. – 28. – 2. – 278-308
8. Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, M. J.; Sharpless K. B.; Fokin, V. V. Efficiency and Fidelity in a Click-Chemistry Route to Triazole Dendrimers by the Copper (I)-Catalyzed Ligation of Azides and Alkynes // *Angewandte Chemie*. – 2004. – 116. – 30. – 4018-4022

9. Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. 'Click'chemistry in polymer and materials science // *Macromolecular Rapid Communications*. – 2007. – 28. – 1. – 15-54
10. Fournier, D.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. Clicking polymers: a straightforward approach to novel macromolecular architectures // *Chemical Society Reviews*. – 2007. – 36. – 8. – 1369-1380
11. Lutz, J. F. 1, 3-Dipolar cycloadditions of azides and alkynes: a universal ligation tool in polymer and materials science // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2007. – 46. – 7. – 1018-1025
12. Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. 'Click'chemistry in polymer and material science: an update // *Macromolecular Rapid Communications*. – 2008. – 29. – 12-13. – 952-981
13. Liang, L.; Astruc, D. The copper (I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC)“click” reaction and its applications. An overview // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2011. – 255. – 23. – 2933-2945
14. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes // *Angewandte Chemie*. – 2002. – 114. – 14. – 2708-2711
15. Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M. Peptidotriazoles on solid phase:[1,2,3]-triazoles by regiospecific copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides // *The Journal of organic chemistry*. – 2002. – 67. – 9. – 3057-3064
16. Tsarevsky, N. V.; Sumerlin, B. S.; Matyjaszewski, K. Step-growth “click” coupling of telechelic polymers prepared by atom transfer radical polymerization // *Macromolecules*. – 2005. – 38. – 9. – 3558-3561
17. Franc, G.; Kakkar, A. Dendrimer design using Cu I-catalyzed alkyne-azide “click-chemistry” // *Chemical Communications*. – 2008. – 42. – 5267-5276

18. Sumerlin, B. S.; Vogt, A. P. Macromolecular engineering through click chemistry and other efficient transformations // *Macromolecules*. – 2009. – 43. – 1. – 1-13
19. Golas, P. L.; Matyjaszewski, K. Marrying click chemistry with polymerization: expanding the scope of polymeric materials // *Chemical Society Reviews*. – 2010. – 39. – 4. – 1338-1354
20. Hein, J. E.; Fokin, V. V. Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper (I) acetylides // *Chemical Society Reviews*. – 2010. – 39. – 4. – 1302-1315
21. Meldal, M.; Tornøe, C. W. Cu-catalyzed azide–alkyne cycloaddition // *Chemical reviews*. – 2008. – 108. – 8. – 2952-3015
22. Wang, C.; Ikhlef, D.; Kahlal, S.; Saillard, J. Y.; Astruc, D. Metal-catalyzed azide-alkyne “click” reactions: Mechanistic overview and recent trends // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2016. – 316. – 1-20
23. Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. The growing impact of click chemistry on drug discovery // *Drug discovery today*. – 2003. – 8. – 24. – 1128-1137
24. Sumerlin, B. S.; Vogt, A. P. Macromolecular engineering through click chemistry and other efficient transformations // *Macromolecules*. – 2009. – 43. – 1. – 1-13
25. Lee, B. Y.; Park, S. R.; Jeon, H. B.; Kim, K. S. A new solvent system for efficient synthesis of 1, 2, 3-triazoles // *Tetrahedron letters*. – 2006. – 47. – 29. – 5105-5109.
26. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Copper (I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005. – 127. – 1. – 210-216
27. Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. Mechanism of the Ligand-Free CuI-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction // *Angewandte Chemie*. – 2005. – 117. – 15. – 2250-2255

28. Akula, R. A.; Temelkoff, D. P.; Artis, N. D.; Norris, P. Rapid access to glucopyranosyl-1, 2, 3-triazoles via Cu (I)-catalyzed reactions in water // *Heterocycles*. – 2004. – 63. – 12. – 2719-2725
29. Barral, K.; Moorhouse, A. D.; Moses, J. E. Efficient conversion of aromatic amines into azides: a one-pot synthesis of triazole linkages // *Organic letters*. – 2007. – 9. – 9. – 1809-1811.
30. Kacprzak, K. Efficient one-pot synthesis of 1, 2, 3-triazoles from benzyl and alkyl halides // *Synlett*. – 2005. – 2005. – 06. – 0943-0946
31. Zarei, A.; Hajipour, A. R.; Khazdooz, L.; Mirjalili, B. F.; Chermahini, A. N. Rapid and efficient diazotization and diazo coupling reactions on silica sulfuric acid under solvent-free conditions // *Dyes and Pigments*. – 2009. – 81. – 3. – 240-244
32. Zarei, A.; Hajipour, A. R.; Khazdooz, L. A one-pot method for the iodination of aryl amines via stable aryl diazonium silica sulfates under solvent-free conditions // *Synthesis*. – 2009. – 2009. – 06. – 941-944
33. Zarei, A.; Hajipour, A. R.; Khazdooz, L.; Aghaei, H. A fast and efficient method for the preparation of aryl azides using stable aryl diazonium silica sulfates under mild conditions // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – 50. – 31. – 4443-4445
34. Zarei, A.; Hajipour, A. R.; Khazdooz, L.; Aghaei, H. Fast, efficient, and convenient method for the preparation of arylazo aryl sulfones using stable aryldiazonium silica sulfates under mild conditions // *Synlett*. – 2010. – 2010. – 08. – 1201-1204
35. Zarei, A.; Khazdooz, L.; Pirisedigh, A.; Hajipour, A. R.; Seyedjamali, H.; Aghaei, H. Aryldiazonium silica sulfates as efficient reagents for Heck-type arylation reactions under mild conditions // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – 52. – 35. – 4554-4557
36. Zarei, A.; Khazdooz, L.; Hajipour, A. R.; Rafiee, F.; Azizi, G.; Abrishami, F. Suzuki–Miyaura cross-coupling of aryldiazonium silica sulfates

under mild and heterogeneous conditions // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – 53. – №. 4. – 406-408

37. Pirisedigh, A.; Zarei, A.; Seyedjamali, H.; Khazdooz, L.; Hajipour, A. R. Heck-type reaction of aryl diazonium silica sulfates // *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. – 2012. – 143. – 5. – 791-795

38. Tsarevsky, N. V.; Sumerlin, B. S.; Matyjaszewski, K. Step-growth “click” coupling of telechelic polymers prepared by atom transfer radical polymerization // *Macromolecules*. – 2005. – 38. – 9. – 3558-3561

39. Moorman, R. M.; Collier, M. B.; Frohock, B. H.; Womble, M. D.; Chalker, J. M. Halide inhibition of the copper-catalysed azide-alkyne cycloaddition // *Organic & biomolecular chemistry*. – 2015. – 13. – 7. – 1974-1978

40. Rull-Barrull, J.; d'Halluin, M.; Le Grogneq, E.; Felpin, F. X. Harnessing the Dual Properties of Thiol-Grafted Cellulose Paper for Click Reactions: A Powerful Reducing Agent and Adsorbent for Cu // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2016. – 55. – 43. – 13549-13552

41. Chassaing, S.; Sani Souna Sido, A.; Alix, A.; Kumarraja, M., Pale, P.; Sommer, J. “Click Chemistry” in Zeolites: Copper (I) Zeolites as New Heterogeneous and Ligand-Free Catalysts for the Huisgen [3+ 2] Cycloaddition // *Chemistry—A European Journal*. – 2008. – 14. – 22. – 6713-6721

42. Kumar, A. S.; Reddy, M. A.; Knorn, M.; Reiser, O.; Sreedhar, B. Magnetically Recoverable CuFe₂O₄ Nanoparticles: Catalyzed Synthesis of Aryl Azides and 1, 4-Diaryl-1, 2, 3-triazoles from Boronic Acids in Water // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – 2013. – 21. – 4674-4680

43. Wang, Y.; Liu, J.; Xia, C. Insights into Supported Copper (II)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition in Water // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2011. – 353. – 9. – 1534-1542

44. Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. Heterogeneous Copper in Charcoal Catalyzed Click Chemistry // *Angewandte Chemie*. – 2006. – 118. – 48. – 8415-8418.

45. van Steenis, D. J. V.; David, O. R.; van Strijdonck, G. P.; van Maarseveen, J. H.; Reek, J. N. Click-chemistry as an efficient synthetic tool for the preparation of novel conjugated polymers // *Chemical communications*. – 2005. – 34. – 4333-4335.
46. Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Gardinier, S.; Lim, Y. H.; Finn, M. G Benzimidazole and related ligands for Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition // *Journal of the American Chemical Society*. – 2007. – 129. – 42. – 12696-12704
47. Barta J. M.; Díez-González S. Well-Defined Diimine Copper (I) Complexes as Catalysts in Click Azide-Alkyne Cycloaddition Reactions // *Molecules*. – 2013. – 18. – 8. – 8919-8928
48. Jiang, L.; Wang, Z.; Bai, S. Q.; Hor, T. A. “Click-and-click”-hybridised 1, 2, 3-triazoles supported Cu (I) coordination polymers for azide-alkyne cycloaddition // *Dalton Transactions*. – 2013. – 42. – 26. – 9437-9443
49. Chen, Y.; Zhuo, Z. J.; Cui, D. M.; Zhang, C. Copper catalyzed synthesis of 1-aryl-1, 2, 3-triazoles from aryl iodides, alkynes, and sodium azide // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2014. – 749. – 215-218
50. Jin, Z.; Xue, P.; Fu, E. Application of Hantzsch Dihydropyridine in Copper-Catalyzed [3+ 2] Cycloaddition of Terminal Alkynes with Azides // *Synthetic Communications*. – 2014. – 44. – 1. – 68-75.
51. Wang, D.; Li, N.; Zhao, M.; Shi, W.; Ma, C.; Chen, B. Solvent-free synthesis of 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazoles using a low amount of Cu (PPh₃)₂ NO₃ complex // *Green Chemistry*. – 2010. – 12. – 12. – 2120-2123.
52. Bates, C. G.; Saejueng, P.; Murphy, J. M.; Venkataraman, D. Synthesis of 2-arylbenzo [b] furans via copper (I)-catalyzed coupling of o-iodophenols and aryl acetylenes // *Organic letters*. – 2002. – 4. – 26. – 4727-4729.
53. Campbell-Verduyn, L. S.; Mirfeizi, L.; Dierckx, R. A.; Elsinga, P. H.; Feringa, B. L. Phosphoramidite accelerated copper (I)-catalyzed [3+ 2] cycloadditions of azides and alkynes // *Chemical Communications*. – 2009. – 16. – 2139-2141

54. G. van Koten, J. G. Noltes in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 2 (Ed.: G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, 1982, chap. 14, p. 720.

55. Nolte, C.; Mayer, P.; Straub, B. F. Isolation of a copper (I) triazolide: A “click” intermediate // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2007. – 46. – 12. – 2101-2103.

56. Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu (I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions // *Science*. – 2013. – 340. – 6131. – 457-460

57. Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Jia, G. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005. – 127. – 46. – 15998-15999

58. Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Fokin, V. V. Ruthenium-catalyzed azide– alkyne cycloaddition: Scope and mechanism // *Journal of the American Chemical Society*. – 2008. – 130. – 28. – 8923-8930

59. Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Fokin, V. V. Electronic effects of ruthenium-catalyzed [3+ 2]-cycloaddition of alkynes and azides // *Tetrahedron*. – 2010. – 66. – 48. – 9415-9420

60. Oakdale, J. S.; Sit, R. K.; Fokin V. V. Ruthenium-Catalyzed Cycloadditions of 1-Haloalkynes with Nitrile Oxides and Organic Azides: Synthesis of 4-Haloisoxazoles and 5-Halotriazoles // *Chemistry–A European Journal*. – 2014. – 20. – 35. – 11101-11110.

61. Lis, H.; Sharon, N. Lectins: carbohydrate-specific proteins that mediate cellular recognition // *Chemical reviews*. – 1998. – 98. – 2. – 637-674.

62. Gabius, H. J.; André, S.; Kaltner, H.; Siebert, H. C. The sugar code: functional lectinomics // *Biochimica et Biophysic Acta (BBA)-General Subjects*. – 2002. – 1572. – 2. – 165-177

63. Gabius, H. J. The sugar code in drug delivery // *Advanced drug delivery reviews*. – 2004. – 56. – 4. – 421-424.

64. Ambrosi, M.; Cameron, N. R.; Davis, B. G. Lectins: tools for the molecular understanding of the glycode // *Organic & biomolecular chemistry*. – 2005. – 3. – 9. – 1593-1608.

65. Chabre, Y. M.; Roy, R. Design and creativity in synthesis of multivalent neoglycoconjugates // *Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry*. – 2010. – 63. – 165-393.

66. Flitsch, S. L. Chemical and enzymatic synthesis of glycopolymers // *Current opinion in chemical biology*. – 2000. – 4. – 6. – 619-625.

67. Cagnoni, A. J.; Varela, O.; Uhrig, M. L.; Kovensky, J. Efficient Synthesis of Thiolactoside Glycoclusters by Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition Reaction of Disubstituted Alkynes on Carbohydrate Scaffolds // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – 5. – 972-983

68. Johansson, J. R.; Hermansson, E.; Nordén, B.; Kann, N.; Beke-Somfai, T. δ -Peptides from RuAAC-Derived 1, 5-Disubstituted Triazole Units // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – 13. – 2703-2713

69. Chardon, E.; Puleo, G. L.; Dahm, G.; Fournel, S.; Guichard, G.; Bellemin-Lapponnaz, S. Easy Derivatisation of Group 10 N-Heterocyclic Carbene Complexes and In Vitro Evaluation of an Anticancer Oestradiol Conjugate // *ChemPlusChem*. – 2012. – 77. – 11. – 1028-1038.

70. Lamberti, M.; Fortman, G. C.; Poater, A.; Broggi, J.; Slawin, A. M.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. Coordinatively unsaturated ruthenium complexes as efficient alkyne–azide cycloaddition catalysts // *Organometallics*. – 2012. – 31. – 2. – 756-767.

71. Boz, E.; Tüzün, N. Ş. Reaction mechanism of ruthenium-catalyzed azide–alkyne cycloaddition reaction: A DFT study // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2013. – 724. – 167-176

72. McNulty, J.; Keskar, K.; Vemula, R. The First Well-Defined Silver(I)-Complex-Catalyzed Cycloaddition of Azides onto Terminal Alkynes at Room Temperature // *Chem. Eur. J.* – 2011. – 17. – 14727-14730

73. McNulty, J.; Keskar, K. Discovery of a robust and efficient homogeneous silver (I) catalyst for the cycloaddition of azides onto terminal alkynes // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – 2012. – 28. – 5462-5470

74. Ali, A. A.; Chetia, M.; Saikia, B.; Saikia, P. J.; Sarma, D. AgN (CN) 2/DIPEA/H 2 O-EG: a highly efficient catalytic system for synthesis of 1, 4-disubstituted-1, 2, 3 triazoles at room temperature // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – 56. – 43. – 5892-5895.

75. Dutta, S.; Gupta, S. J.; Sen, A. K. Silver trifluoromethanesulfonate and metallic copper mediated syntheses of 1,2,3-triazole-O-and triazolyl glycoconjugates: consecutive glycosylation and cyclization under one-pot condition // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – 57. – 29. – 3086-3090.

76. Connell, T. U.; Sandanayake, S.; Khairallah, G. N.; White, J. M.; Richard, A. J.; Donnelly, P. S.; Williams, S. J. Halide-ion-templated Ag₈Cu₆ rhombic dodecahedrons: synthesis, structure and reactivity of [Ag₈Cu₆(C[triple bond, length as m-dash] CtBu)₁₂X]BF₄(X= Cl, Br) // *Dalton Transactions*. – 2013. – 42. – 14. – 4903-4907.

77. Rao, H. S. P.; Chakibanda, G. Raney Ni catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction // *RSC Advances*. – 2014. – 4. – 86. – 46040-46048

78. Meng, X.; Xu, X.; Gao, T.; Chen, B. Zn/C-Catalyzed Cycloaddition of Azides and Aryl Alkynes // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – 2010. – 28. – 5409-5414.

79. Smith, C. D.; Greaney, M. F. Zinc mediated azide–alkyne ligation to 1, 5-and 1, 4, 5-substituted 1, 2, 3-triazoles // *Organic letters*. – 2013. – 15. – 18. – 4826-4829.

80. Filimonov, V. D. et al. Unusually stable, versatile, and pure arenediazonium tosylates: their preparation, structures, and synthetic applicability // *Organic letters*. – 2008. – 10. – 18. – 3961-3964.

81. Трусова, М. Е. Синтез арендiazониевых солей алкилбензолсульфокислот, исследование их структуры и реакционной

способности в важнейших органических превращениях: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук: спец. 02.00.03 : дис. – 2016.

82. Broxton, T. J.; Bunnett, J. F.J.; Paik C. H. Thermolysis of arenediazonium salts in acidic methanol. Effects of substituents, atmospheres, and added substances on the competition between ionic and radical mechanisms // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1977. – 42. – 4. – 643-649.

83. Lewis, E. S., Chalmers, D. J. Reaction of diazonium salts with nucleophiles. XVII. Reaction of p-phenylenebisdiazonium ion with alcohols // *Journal of the American Chemical Society*. – 1971. – 93. – 13. – 3267-3272.

84. Pazo-Llorente R. et al. Dediazonation of 4-Nitrobenzenediazonium Ions in Acidic MeOH/H₂O Mixtures: Role of Acidity and MeOH Concentration on the Formation of Transient Diazo Ethers that Initiate Homolytic Dediazonation // *European journal of organic chemistry*. – 2006. – 9. – 2201-2209.

85. Zollinger H. Color chemistry: syntheses, properties, and applications of organic dyes and pigments. – John Wiley & Sons, 2003. Hendrickson, J. B. Reduction of diazonium borofluorides by sodium borohydrides // *J. Am. Chem. Soc.* – 1961. – 83. – 1251.

86. Rutherford K. G., Redmond W. A. Decomposition of Aryldiazonium Hexafluorophosphates in Tetramethylurea. A New Deamination Procedure // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1963. – 28. – 2. – 568-571.

87. Zollinger H. Diazo Chemistry. // Weinheim. New York. Basel. Cambridge. Tokyo. – 1994.

88. Fieser L. F., Heymann H. Reaction of Grignard reagents with acyloxanthrones // *Journal of the American Chemical Society*. – 1942. – 64. – 2. – 376-382.

89. Galakhov V. R.; Shkvarin A. S.; Semenova A. S.; Uimin M. A.; Mysik A. A.; Shchegoleva N. N.; Kurmaev E. Z. Characterization of carbon-encapsulated nickel and iron nanoparticles by means of X-ray absorption and photoelectron

spectroscopy // *The Journal of Physical Chemistry C*. – 2010. – 114. – 51. – 22413-22416.

90. Postnikov P. S., Trusova M. E., Filimonov V. D., Fedushchak T. A., Uimin M. A., Ermakov A. E.. Aryldiazonium tosylates as new and effective agents for covalent functionalization of carbon coating of metal nanoparticles by aromatic groups // *Nanotechnologies in Russia*. – 2010. – 7-8. – 15-16.

91. Ермаков А.Е., Уймин М.А., Локтева Е.С. и др. Синтез, структура и свойства углеродсодержащих нанокмполитов на основе никеля, палладия и железа // *ЖФХ*. – 2009. – 83. – 7. – 1-8.

92. Grass R. N.; Athanassiou E. K.; Stark W. J. Covalently functionalized cobalt nanoparticles as a platform for magnetic separations in organic synthesis // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2007. – 46. – 26. – 4909-4912.

93. Armarego W. L. F. *Purification of laboratory chemicals*. – Butterworth-Heinemann, 2017.

94. Amblard F., Cho J. H., Schinazi R. F. Cu (I)-catalyzed Huisgen azide–alkyne 1, 3-dipolar cycloaddition reaction in nucleoside, nucleotide, and oligonucleotide chemistry // *Chemical reviews*. – 2009. – 109. – 9. – 4207-4220.

95. Gramlich P. M., Wirges C. T., Manetto A., Carell T. Postsynthetic DNA Modification through the Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2008. – 47. – 44. – 8350-8358.

96. El-Sagheer A. H., Brown T. Click chemistry with DNA // *Chemical Society Reviews*. – 2010. – 39. – 4. – 1388-1405.

97. Perreux L., Loupy A. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations // *Tetrahedron*. – 2001. – 57. – 45. – 9199-9223.

98. de la Hoz A., Diaz-Ortiz A., Moreno A. Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects // *Chemical Society Reviews*. – 2005. – 34. – 2. – 164-178.

99. Perreux L., Loupy A. Nonthermal effects of microwaves in organic synthesis // *Microwaves in Organic Synthesis, Second Edition*. – 2008. – 134-218.
100. Leyva E. et al. Fast preparation of benzofuroxans by microwave-assisted pyrolysis of o-nitrophenyl azides // *Mendeleev Communications*. – 2013. – 23. – 4. – 217-218.
101. Sugita H., Hatanaka Y., Hiyama T. Silylation of 1-alkynes with chlorosilanes promoted by zinc: Preparation of alkynylsilanes in a single step // *Tetrahedron letters*. – 1995. – 36. – 16. – 2769-2772.
102. García Ruano J. L. et al. Expanding the Scope of Arylsulfonylacetylenes as Alkynylating Reagents and Mechanistic Insights in the Formation of Csp²-Csp and Csp³-Csp Bonds from Organolithiums // *Chemistry-A European Journal*. – 2012. – 18. – 27. – 8414-8422.
103. Gribble G. W., Liu Y. Ruthenium catalyzed oxidation of haloindoles to isatins // *Organic Preparations and Procedures International*. – 2001. – 33. – 6. – 615-619.
104. Lavallo V. et al. Homogeneous catalytic hydroamination of alkynes and allenes with ammonia // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2008. – 47. – 28. – 5224-5228.
105. Rappoport Z., Marek I. (ed.). *The Chemistry of Organozinc Compounds: R-Zn*. – John Wiley & Sons, 2007. – 170.
106. Bruker (2015). APEX3, SAINT. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
107. Palatinus L., Chapuis G. SUPERFLIP—a computer program for the solution of crystal structures by charge flipping in arbitrary dimensions // *Journal of Applied Crystallography*. – 2007. – 40. – 4. – 786-790.
108. Rohlíček J., Hušák M. MCE2005—a new version of a program for fast interactive visualization of electron and similar density maps optimized for small molecules // *Journal of Applied Crystallography*. – 2007. – 40. – 3. – 600-601.

109. Kutonova, K.V. Postnikov, P.S., Trusova, M.E. Filimonov, V.D. A Simple and Effective Synthesis of Aryl Azides via Arenediazonium Tosylates // Synthesis. – 2013. - 45. – 2706-2710.

110. Mathew, S. I., Stansfield, F. 1, 5-Dihydro-1, 2, 3, 4-thia (S IV) triazoles from quaternary salts of NN-disubstituted thioamides and sodium azide // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1974. – 540-544.

111. Chen, Z., Yan, Q., Yi, H., Liu, Z., Lei, A., & Zhang, Y. Efficient Synthesis of 1, 2, 3-Triazoles by Copper-Mediated C–N and N–N Bond Formation Starting From N-Tosylhydrazones and Amines // Chemistry-A European Journal. – 2014. – 20. – 42. – 13692-13697.

112. Bai, H. W., Cai, Z. J., Wang, S. Y., & Ji, S. J. Aerobic oxidative cycloaddition of α -chlorotosylhydrazones with arylamines: General chemoselective construction of 1, 4-disubstituted and 1, 5-disubstituted 1, 2, 3-triazoles under metal-free and azide-free conditions // Organic letters. – 2015. – 17. – 12. – 2898-2901.

113. Tian, X., Yang, F., Rasina, D., Bauer, M., Warratz, S., Ferlin, F., ... & Ackermann, L. C–H arylations of 1, 2, 3-triazoles by reusable heterogeneous palladium catalysts in biomass-derived γ -valerolactone // Chemical Communications. – 2016. – 52. – 63. – 9777-9780.

114. Boechat, N., Ferreira, V. F., Ferreira, S. B., Ferreira, M. D. L. G., da Silva, F. D. C., Bastos, M. M., Aguiar, A. C. Novel 1, 2, 3-triazole derivatives for use against Mycobacterium tuberculosis H37Rv (ATCC 27294) strain // Journal of medicinal chemistry. – 2011. – 54. – 17. – 5988-5999.

115. Hohloch S., Su C. Y., Sarkar, B. Copper (I) complexes of normal and abnormal carbenes and their use as catalysts for the Huisgen [3+ 2] cycloaddition between azides and alkynes // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2011. – 2011. – 20. – 3067-3075.

116. Sieber, W. J., Neugebauer, D., Kreißl, F. R. Übergangsmetallketen-Verbindungen, XXVI [1] Darstellung und Struktur eines Dekaboran (14) oxyalkin-Komplexes/Compounds of Transition Metal Ketenes, XXVI [1] Synthesis and

Structure of a Decaboran (14) oxyalkyne Complex //Zeitschrift für Naturforschung
B. – 1985. – 40. – 11. – 1500-1503.