

УДК 547.791

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РЕАКЦИИ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ АЗИДОВ К АЛКИНАМ

© 2019 г. Н. Т. Походьло, М. А. Тупычак, О. Я. Шийка, М. Д. Обушак*

Львовский национальный университет им. Ивана Франко, 79005, Украина, г. Львов, ул. Кирилла и Мефодия 6

*e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua

Поступила в редакцию 21 февраля 2019 г.

После доработки 6 апреля 2019 г.

Принята к публикации 22 апреля 2019 г.

Изучены особенности применения двух наиболее употребляемых каталитических систем (CuI и CuSO₄/Na-аскорбат), используемых для региоконтроля реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к терминальным ацетиленам. На ряде примеров, включающих реакции низкомолекулярных азидов и алкинов с гетероциклическими заместителями, показаны возможности, основные недостатки и ограничения в использовании этих каталитических систем. Обсуждена возможность применения в клик-реакции новых типов реагентов.

Ключевые слова: азиды, алкины, 1,3-диполярное циклоприсоединение, клик-реакции, катализ, производные 1,2,3-триазола.

DOI: 10.1134/S0514749219090088

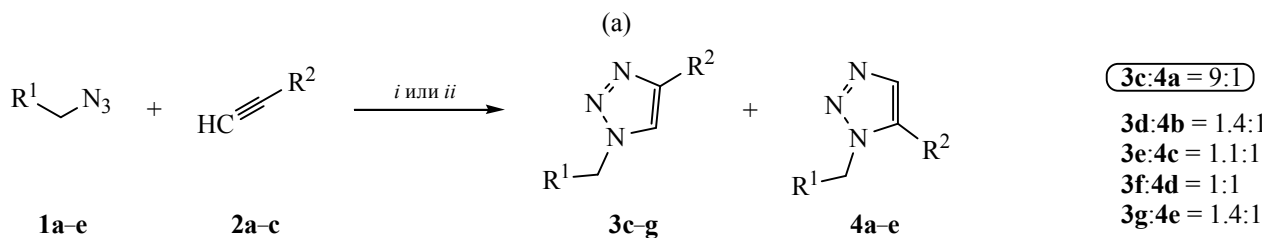
Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам (ААС) в последние годы широко используются для создания функциональных материалов различного назначения и полимеров [1], применяются в фармацевтической и медицинской химии, являясь эффективным способом конструирования новых биоактивных соединений [2–4]. В нашем недавнем обзоре [5] мы обсудили аспекты региоселективности этих реакций, механизмы и их применение в мультикомпонентных реакциях. Несмотря на значительное количество примеров таких реакций, протекающих селективно и с высокими выходами [6, 7], для ряда доступных реагентов они изучены недостаточно. В настоящей работе мы применили такие реагенты в клик-реакциях, а также исследовали закономерности их протекания.

Из-за своей взрывоопасности низкомолекулярные азиды в реакции CuAAS изучены недостаточно. Мы исследовали реакционную способность и региоселективность ряда «малых» азидов **1a–e** в реакциях с наиболее часто используемыми алкинами (Вос-пропаргиламид **2a**, пропаргиловый спирт **2b** и метиловый эфир пропиоловой кислоты **2c**) без катализатора (схема 1a) и в присутствии катализатора (схема 1б).

Установлено, что в некаталитических условиях азиды **1b–e** реагируют с алкинами **2a–c** только при нагревании в толуоле при 80–90°C, причем образуется смесь региоизомеров **3** и **4** с небольшим преобладанием 1,4-дизамещенного триазола **3** в случае Вос-пропаргиламида **2a**. При взаимодействии же метилазида **1a** с метиловым эфиром ацетиленкарбоновой кислоты **2c** в бензоле при комнатной температуре образование 1,4-региоизомера превалирует (соотношение изомеров 9:1). В этой реакции метилазид близок по характеру взаимодействия с триметилсилилазидом [8]. Учитывая преобладающую термодинамическую составляющую региоселективной некаталитической клик-реакции метилазида, она может быть модельной для уточнения квантовохимических расчетов для реакций ААС.

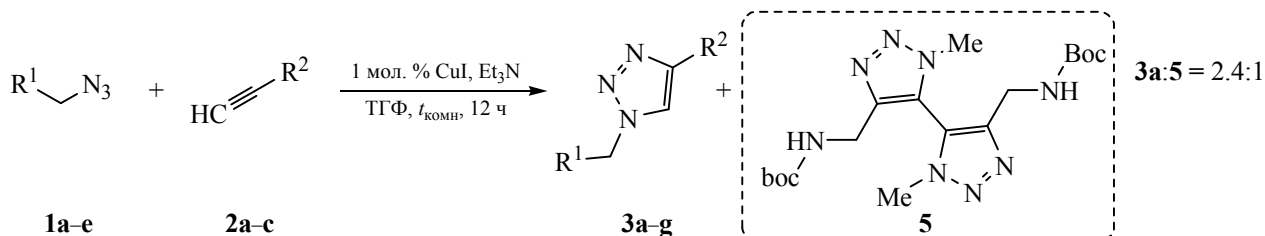
Взаимодействие азидов **1a–e** с алкинами **2a, b** в присутствии CuI протекает региоселективно с образованием триазолов **3**. Лишь при взаимодействии метилазида **1a** с Вос-пропаргиламидом **2a** кроме триазола **3a** в значительном количестве образуется также побочный продукт – 5,5'-бис-триазол **5** (**3a**:**5** = 2.4:1). Соединения **3a** и **5** легко делятся хроматографически. В остальных случаях

Схема 1.



i, R¹ = H, R² = COOMe, бензол, от -20°C до комн. темп., 12 ч; *ii*, R¹ ≠ H, толуол, 24 ч, 80–90°C.

(б)



1, R¹ = H (**a**), CH₂OH (**b**), CN (**c**), COOEt (**d**), CONH₂ (**e**); **2**, R² = CH₂NHBoc (**a**), CH₂OH (**b**), COOMe (**c**); **3**, R¹ = H, R² = CH₂NHBoc (**a**), CH₂OH (**b**), COOMe (**c**); R¹ = CH₂OH, R² = CH₂NHBoc (**d**); R¹ = CN, R² = CH₂NHBoc (**e**); R¹ = COOEt, R² = CH₂OH (**f**); R¹ = CONH₂, R² = CH₂NHBoc (**g**); **4**, R¹ = H, R² = COOMe (**a**), R¹ = CH₂OH, R² = CH₂NHBoc (**b**); R¹ = CN, R² = CH₂NHBoc (**c**); R¹ = COOEt, R² = CH₂OH (**d**); R¹ = CONH₂, R² = CH₂NHBoc (**e**).

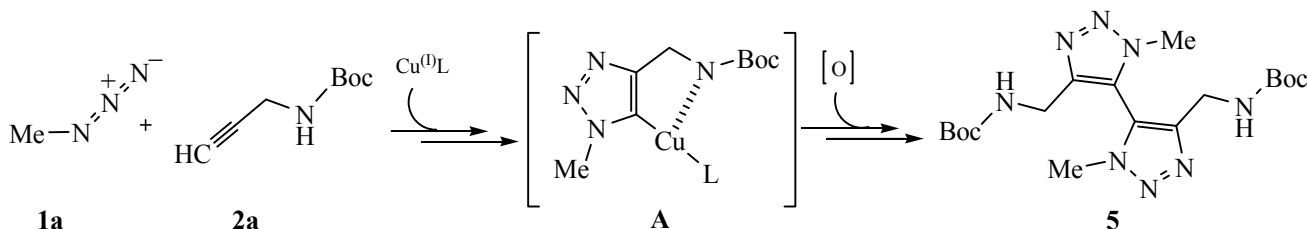
в тех же условиях образования 5,5'-бистриазолов типа **5** не наблюдали. Образование 5,5'-бистриазола **5** можно объяснить окислительной димеризацией интермедиата **A** (схема 2) [9, 10].

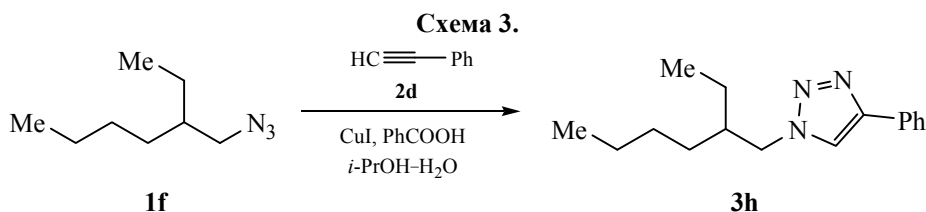
Такие 5,5'-бистриазолы считают нежелательным побочным продуктом, а их образование зависит как от строения исходного субстрата, так и от катализатора, основания и условий проведения реакции. Так, в присутствии катализатора (CuBr, 0.1 экв) и основания EtONa при температуре 0°C селективно получен бистриазол, а при нагревании до 60°C и замене основания на KOH – только 1,4-дизамещенный триазол [11]. Это свидетельствует о том, что увеличение времени жизни медьсодержащего интермедиата **A** увеличивает вероятность образования 5,5'-бистриазола типа **5**. В этом интермедиате атом азота амидной группы может координировать медь и способствует стабилизации промежуточного купрата, увеличивая время его

жизни, а небольшой размер заместителя (CH₃) в положении 1 триазольного цикла способствует димеризации. Более объемный заместитель препятствует такому взаимодействию. Отметим, что (1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метиламин (**3a**) является привлекательным структурным блоком для комбинаторной химии, однако остается почти не изученным. Альтернативный синтез этого соединения восстановлением 1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид боргидридом лития в диэтиленгликоле (155°C) описан в патенте по синтезу противовоспалительных средств [12].

Азид с более длинной алифатической цепью, 3-(азидометил)гептан **1f**, реагировал с фенол-ацетиленом **2d** в аналогичных условиях медленно, а выход триазола **3h** был невысок. Получить целевой продукт **3h** с высоким выходом (90%) нам удалось, используя в качестве катализатора CuI и бензойную кислоту в каталитическом количестве

Схема 2.





(схема 3). Каталитическая система Cu(I)/бензойная кислота впервые предложена в работе [13] и является эффективной для использования азидов с липофильными фрагментами.

В реакции CuAAC мы исследовали также диазиды, которые способны к координации иона меди в ходе реакции. На примере 1,3-диазидопропана **6a** показано, что при использовании в реакции как одного, так и двух эквивалентов алкина **2c** в присутствии CuI получали бистриазол **7** с хорошим выходом без образования побочных соединений (схема 4). В реакции диазида **6b** с фенилацетиленом **2d** исследована каталитическая система CuSO₄/аскорбат натрия и установлено, что при избытке фенилацетилена образуется бистриазол **9**. Реакция протекает быстро и сопровождается заметным экзотермическим эффектом.

При взаимодействии диазидов **6a**, **b** с фенилацетиленом наблюдали эффект ускорения реакции, что можно объяснить специфическим лигандированием иона меди триазольным кольцом. Триазольный цикл координирует Cu(I), поддерживая высокую концентрацию каталитически активных состояний меди, что способствует прохождению реакции CuAAC. Природа такого связывания и его влияние на каталитический процесс недостаточно

ясны. Считают, что лиганды влияют на скорость реакции, смещая равновесие между кластерами меди в растворе [14]. Вероятно, если азид содержит группу или ядро, которые могут нарушать равновесные процессы, то это приведет к ускорению или замедлению реакции.

Учитывая структуру некоторых известных сокатализаторов реакции CuAAC [15], содержащих триазольный цикл, мы синтезировали с этой целью новые производные триазола. Исходя из фенилазида **10a** получен промежуточный (1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метанол (**11**), а из него – альдегид **12** и кислота **13**, которая может использоваться как потенциальный сокатализатор. Через бромид **14** получали 4-(азидометил)-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол (**15**), который оказался весьма активным в реакции с фенилацетиленом (**2d**) в присутствии CuI (схема 5). Реакция протекает при минимальном количестве катализатора, а продукт **16** образуется с высоким выходом. Это подтверждает, что триазольное кольцо является одним из лучших лигандов для решения проблемы стабилизации активных форм меди в катализе AAC.

Подобный характер циклоприсоединения наблюдался и в случае применения азида, содержащего бензотриазольный фрагмент. Синтез

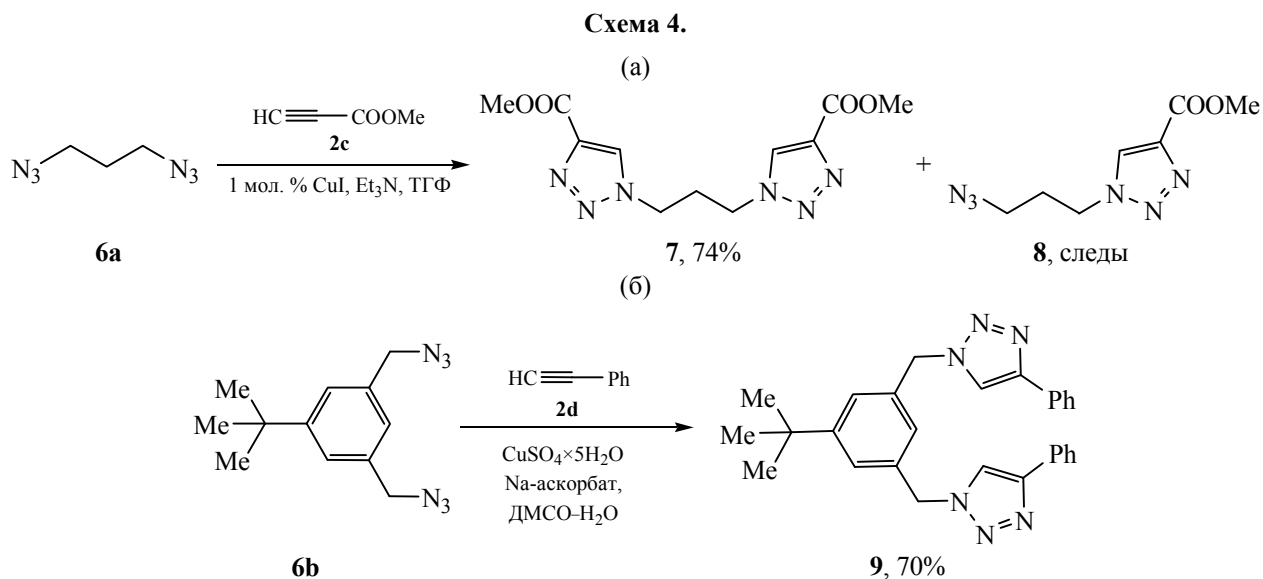
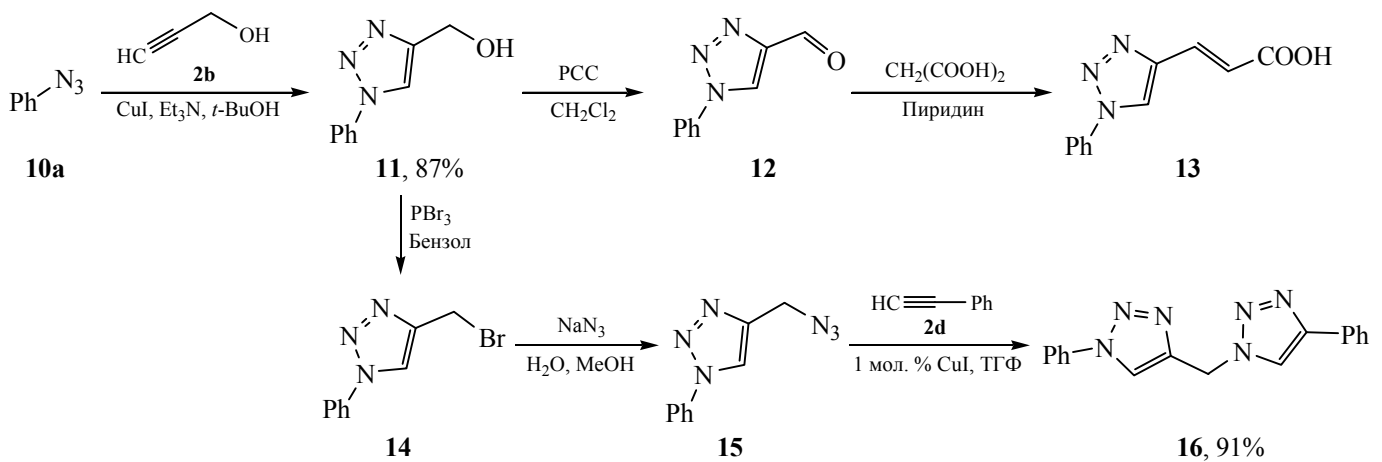


Схема 5.



соединения с геминальным расположением азидогруппы и триазольного цикла затруднен, поэтому была реализована схема синтеза азида с их вицинальным расположением. Кроме того, для лучшего комплексообразования в ядро триазола были введены донорные метильные заместители (схема 6). Исходя из 4,5-диметил-2-нитроанилина, указанными на схеме превращениями получен азид **17**, который вводили в реакции с алкинами **2c**, **e**.

Триазол **18** получен с выходом, близким к количественному. Реакция азида **17** с эфиром пропиоловой кислоты **2c** протекала в присутствии минимального количества CuI без использования основания. Целевой триазол **19** выделяли с высоким выходом (94%), независимо от растворителя (*t*-BuOH или ТГФ), что свидетельствует о положительном влиянии бензотриазольного фрагмента на концентрацию каталитических форм меди.

Схема 6.

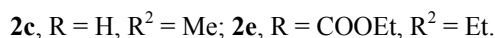
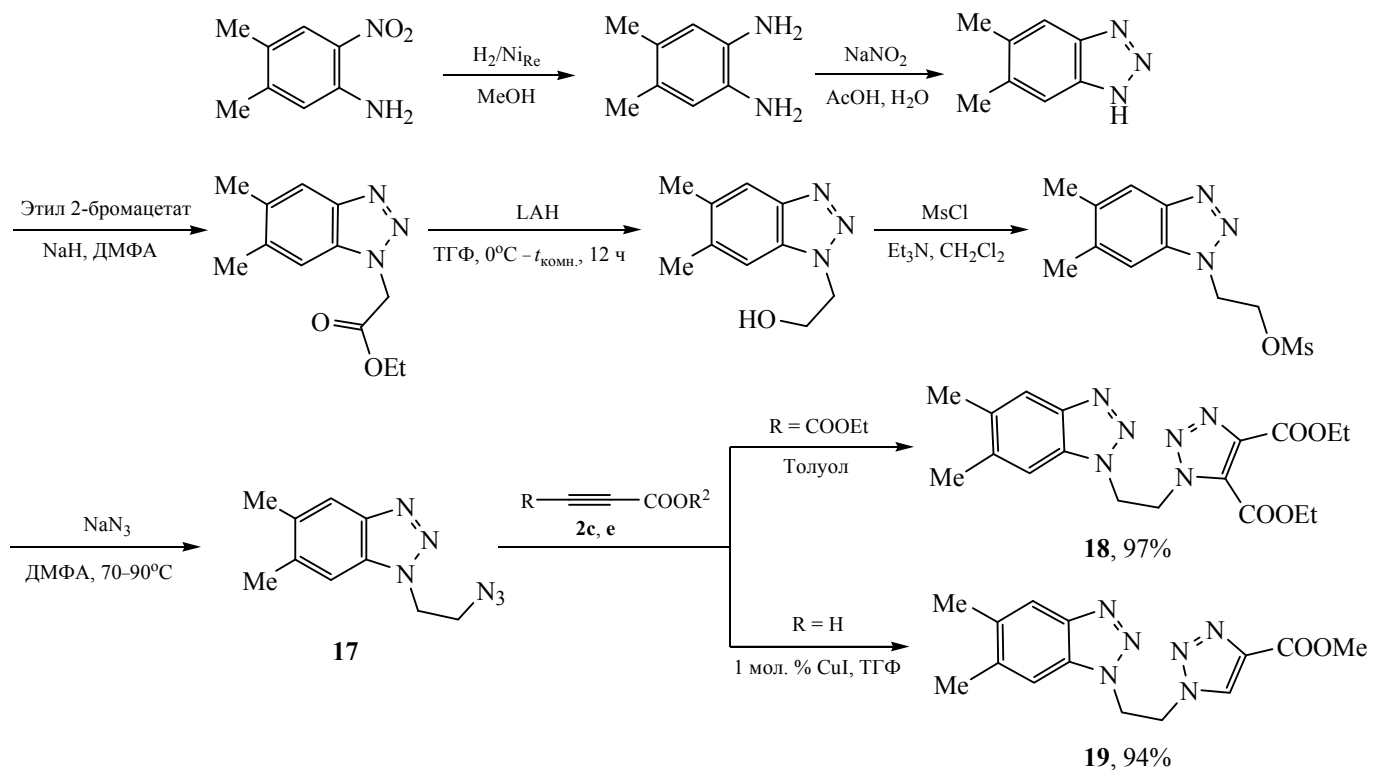
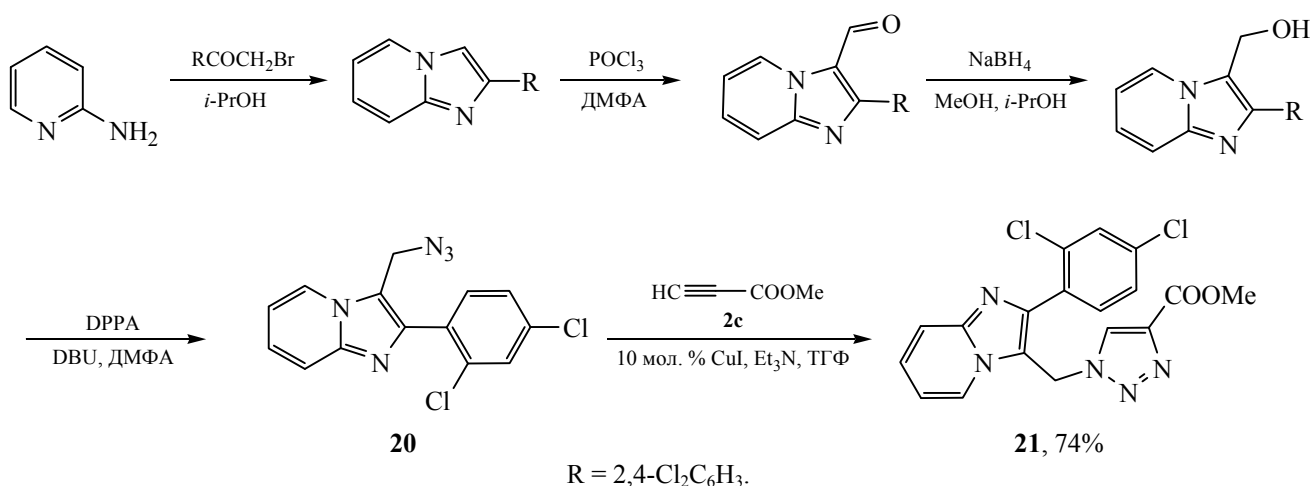


Схема 7.



Отметим, что при переходе от азид с триазольным фрагментом к азиду с имидазо[1,2-*a*]пиридиновым фрагментом реакционная способность ощутимо снижалась. Азид **20**, полученный из аминопиридина рядом превращений (схема 7), медленно взаимодействовал даже с таким сильным диполярфилом, как эфир ацетиленкарбоновой кислоты **2c** в *tert*-бутаноле и лишь в присутствии основного сокатализатора. В оптимальных условиях триазол **21** получен с выходом 74%. Это хорошо коррелирует с полученными ранее результатами, где применяли изоструктурные азиды в системе CuI/PEG-400/H₂O и триазолы получали с выходами около 50% [16].

Недавно осуществлен синтез биологически активных 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов, содержащих фрагмент 2*H*-1,4-бензоксазин-3(4*H*)-она реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-пропаргил-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-она с бензилазидом в присутствии CuI [17]. Эта реакция протекала трудно, требовала значительных усилий по оптимизации условий. Приемлемых выходов триазолов удалось достичь при нагревании в диоксане при 80°C, используя 120% избыток азид

и 30% (мол) CuI в качестве катализатора [17]. Мы синтезировали структурный аналог упомянутого оксазинона – 3,3-диметил-1-пропаргил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-он (**22**), привлекательный реагент для конструирования биологически активных соединений. Исходя из фенилендиамин в одну стадию получен 3,4-дигидрохиноксалин-2-(1*H*)-он, который алкилировали пропаргилбромидом (схема 8). Оказалось, что пропаргилхиноксалинон **22** инертен в реакциях циклоприсоединения с фенил- и 4-фторфенилазидами **10a, b**, а также с 2-(метоксикарбонил)тиофен-3-илазидом (**10c**) при использовании различных каталитических систем и длительном нагревании.

В тех же условиях, в системе CuI/Et₃N, были исследованы реакции 3-азидо-1-фенилпирролидин-2,5-диона **23**, полученного из *N*-фенилмалеимида, с фенилацетиленом (**2d**) (схема 9, а) и арилазидов **10** с соединениями **24a, b** (схема 9, б). Триазолы **25, 26a, b** в этих случаях образуются с высокими выходами.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать ряд выводов. В CuAAC реакциях с участием «малых» азидов заместитель

Схема 8.

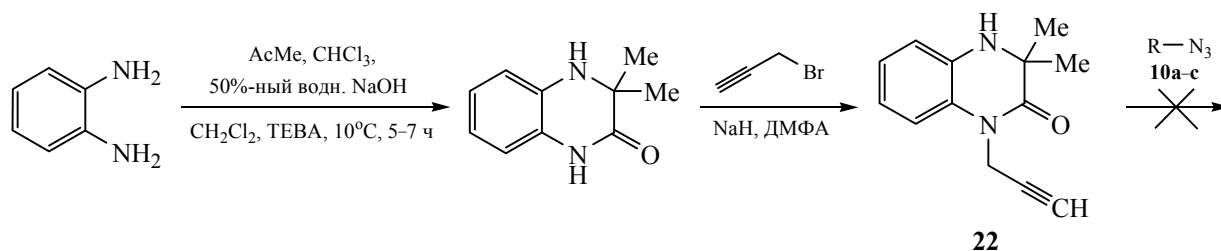
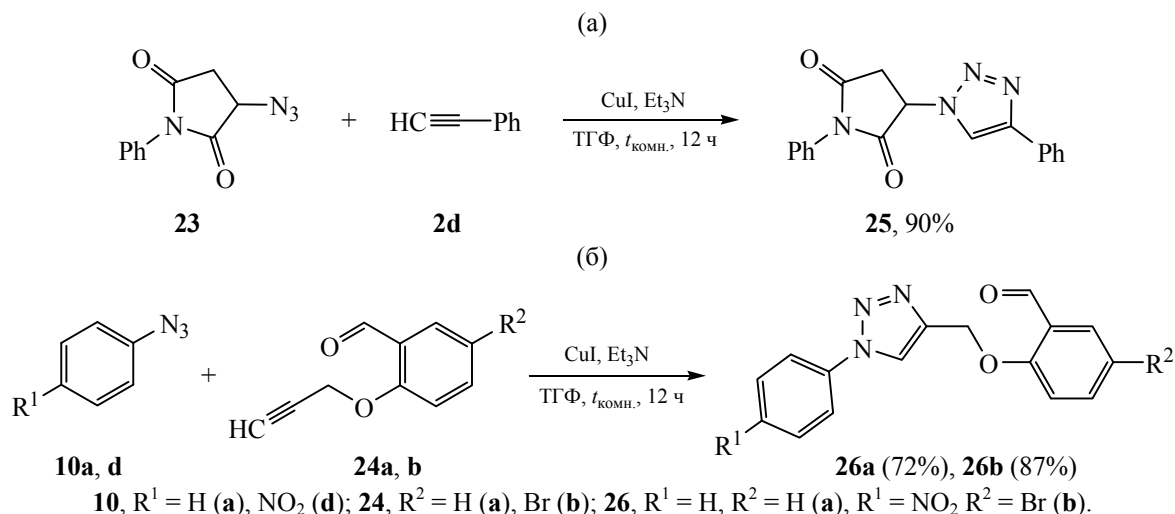


Схема 9.



не экранирует ион меди в триазолилкупратном интермедиате и появляется возможность координации с ионом меди еще одного триазольного цикла, что способствует окислительному сочетанию (димеризации) с образованием 5,5'-бистриазолов. Метиламинный заместитель в ацетилене способствует дополнительной координации меди в триазолилкупратном интермедиате, что ускоряет реакцию и создает возможность введения электрофилов в положение 5 триазольного цикла. В случае использования в CuAAC реакций азидов с объемным липофильным заместителем эффективными сокатализаторами являются органические кислоты (например, бензойная кислота), обеспечивающие перенос ионов Cu(I) между кластерами, протонируя триазолилкупратный интермедиат. В CuAAC реакциях медь очень чувствительна к лигандированию ядром гетероцикла и такие процессы могут как ускорять, так и ингибировать реакцию.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H записаны на приборах Varian Unity +400 и Bruker Avance 500 с рабочей частотой 400 МГц и 500 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Мас-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Agilent 1100 LC/MSD со способом ионизации АРСІ. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba 1106. Температуру плавления определяли на приборе Voëtius. Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле, элюент – гексан–этилацетат (9:1).

Метил азид (1a) [18]. Раствор 2.5 г (0.0625 моль) NaOH и 8.2 г (0.126 моль) NaN₃ в 70 мл воды

нагревали до 70°C и при интенсивном перемешивании прибавляли 11.8 мл (0.125 моль) диметилсульфата. Отгоняли азеотропную смесь воды и метилазида (т.кип. 26°C), собирая ее в колбе, охлажденной жидким азотом (*Осторожно! Метилазид токсичен и взрывоопасен*). Полученный метилазид использовали без дополнительной очистки.

Алкилазиды 1b–e, 6a, b, 15, 23. К раствору 0.1 моль соответствующего галогенпроизводного (или 0.05 моль дигалогенпроизводного) в 120 мл метанола прибавляли 20 мл воды и 7.8 г (0.12 моль) азид натрия. Смесь перемешивали 2 ч при 50–60°C. Метанол отгоняли в вакууме, к остатку прибавляли 30 мл воды. Азид экстрагировали хлористым метиленом (2×15 мл), сушили Na₂SO₄. Растворитель отгоняли в вакууме и получали азид, который использовали без дополнительной очистки. **2-Азидоэтанол (1b)** [19] – выход 73%; **2-азидоацетонитрил (1c)** [20] – выход 83%; **этил 2-азидоацетат (1d)** [21] – выход 94%.

2-Азидоацетамид (1e) [22]. Выход 9.50 г (95%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.69 с (2H, CH₂), 7.13 с (1H, NH), 7.39 с (1H, NH).

1,3-Диазидопропан (6a) [23]. Выход 5.54 г (88%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.70–1.85 м (2H, CH₂), 3.40 т (4H, CH₂, J 6.5 Гц).

1,3-Бис(азидометил)-5-трет-бутилбензол (6b). Выход 10.08 г (90%), вязкое масло. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.31 с (9H, *t*-Bu), 4.31 с (4H, CH₂), 7.05–7.07 м (1H_{аром}), 7.27 д (2H_{аром}, J 1.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ,

м.д.: 31.3, 54.9, 125.0, 125.1, 135.8, 152.7. Найдено, %: С 59.31; Н 6.42; N 34.62. $C_{12}H_{16}N_6$. Вычислено, %: С 59.00; Н 6.60; N 34.40.

4-(Азидометил)-1-фенил-1H-1,2,3-триазол (15). Выход 19.40 г (97%), т.пл. 55–56°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.62 с (2H, CH_2), 7.36–7.72 м (3H, $H_{аром}^{3,4,5}$), 7.91 д (2H, $H_{аром}^{2,6}$, J 7.9 Гц), 8.90 с (1H_{триазол}). Найдено, %: С 53.89; Н 4.17; N 41.83. $C_9H_8N_6$. Вычислено, %: С 53.99; Н 4.03; N 41.98.

3-Азидо-1-фенилпирролидин-2,5-дион (23). Выход 19.22 г (89%), т.пл. 106–107°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.71 д.д (1H, CH_2 , J 17.7, 4.6 Гц), 3.15 д.д (1H, CH_2 , J 17.6, 8.9 Гц), 5.03 д.д (1H, CH , J 8.1, 5.2 Гц), 7.31 д (2H, $H_{аром}^{2,6}$, J 7.3 Гц), 7.40–7.55 м (3H, $H_{аром}^{3,4,5}$). Найдено, %: С 55.68; Н 3.83; N 25.76. $C_{10}H_{17}N_5O_3$. Вычислено, %: С 55.55; Н 3.73; N 25.91.

Циклоприсоединение метилазида 1a к алкинам 2a–c. К раствору охлажденного до –20°C метилазида (~ 50 ммоль) **1a** в 25 мл тетрагидрофурана быстро прибавляли соответствующий алкин **2** (25 ммоль), 0.05 г CuI и 2.1 мл триэтиламина. Реактор герметично закрывали, реакционную смесь интенсивно перемешивали 12 ч. Упаривали тетрагидрофуран, триэтиламин и избыток метилазида. Остаток растворяли в дихлорметане и фильтровали от неорганических веществ. После упаривания дихлорметана, получали триазолы **3a–c**. При использовании алкина **2a** получали смесь соединения **3a** с бистриазолом **5** в молярном соотношении 2.4:1. Соединения **3a** и **5** разделяли колоночной хроматографией.

трет-Бутил (1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метилкарбамат (3a) [24]. Выход 2.62 г (49%), т.пл. 104–105°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.41 с (9H, t -Bu), 4.03 с (3H, CH_3), 4.16 д (2H, CH_2 , J 5.8 Гц), 7.00 т (1H, NH, J 5.8 Гц), 7.72 с (1H_{триазол}). Масс-спектр, m/z : 213 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 50.98; Н 7.71; N 26.34. $C_9H_{16}N_4O_2$. Вычислено, %: С 50.93; Н 7.60; N 26.40.

(1-Метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол (3b) [25]. Выход 2.66 г (94%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.03 с (3H, CH_3), 4.50 с (2H, CH_2), 4.97 с (1H, OH), 7.79 с (1H_{триазол}).

Метил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (3c) [25]. Выход 3.08 г (97%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.85 с (3H, CH_3O), 4.12 с (3H, CH_3), 8.60 с (1H_{триазол}).

трет-Бутил [3,3'-диметил-3H,3'H-4,4'-бис-(1,2,3-триазол)-5,5'-диил]бис(метилен)дикарбамат (5). Выход 1.09 г (21%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.31 с (18H, t -Bu), 3.76 с (6H, CH_3), 4.16 д (4H, CH_2 , J 5.8 Гц), 6.93 т (2H, NH, J 5.8 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 423 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 51.11; Н 7.21; N 26.55. $C_{18}H_{30}N_8O_4$. Вычислено, %: С 51.17; Н 7.16; N 26.52.

Циклоприсоединение метилазида 1a к метилпропиолату 2c. К 5.7 г (0.2 моль) азида **1a**, охлажденного до –20°C, быстро прибавляли 8.2 мл (0.1 моль) метилпропиолата **2c** в 80 мл бензола. Реактор герметично закрывали, реакционную смесь интенсивно перемешивали 48 ч. После упаривания бензола получали смесь триазолов **3c** и **4a** в соотношении 9:1, которую разделяли колоночной хроматографией.

Метил 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (4a) [26]. Выход 1.41 г (9.5%), т.пл. 50–51°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.90 с (1H, CH_3O), 4.27 с (3H, CH_3), 8.10 с (1H_{триазол}).

Некаталитическое циклоприсоединение азидов к алкинам. Раствор 2.5 ммоль азида и 2.5 ммоль алкина нагревали в толуоле (80–90°C) в течение 2–8 ч, контролируя наличие исходного азида методом ТСХ. Растворитель удаляли в вакууме. В случае получения смеси изомерных триазолов их очищали хроматографически.

трет-Бутил [1-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метилкарбамат (3d). Выход 0.31 г (52%), вязкое масло. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.41 с (9H, t -Bu), 3.78 т (2H, CH_2 , J 5.0 Гц), 4.19 д (2H, CH_2N , J 5.6 Гц), 4.33–4.46 м (2H, CH_2O), 4.93 с (1H, OH), 6.99 д (1H, NH, J 4.9 Гц), 7.75 с (1H_{триазол}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 243 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 49.51; Н 7.41; N 23.19. $C_{10}H_{18}N_4O_3$. Вычислено, %: С 49.58; Н 7.49; N 23.13.

трет-Бутил [1-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метилкарбамат (4b). Выход 0.22 г (37%), вязкое масло. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.41 с (9H, t -Bu), 3.78 т (2H, CH_2 , J 5.0 Гц), 4.28 д (2H, CH_2N , J 5.6 Гц), 4.33–4.46 м (2H, CH_2O), 4.93 с (1H, OH), 7.17 д (1H, NH, J 4.9 Гц), 7.42 с (1H_{триазол}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 243 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 49.64; Н 7.54; N 23.21. $C_{10}H_{18}N_4O_3$. Вычислено, %: С 49.58; Н 7.49; N 23.13.

трет-Бутил [1-(цианометил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метилкарбамат (3e). Выход 0.24 г (40%), вязкое масло. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.41 с (9H, *t*-Bu), 4.20 д (1H, CH₂N, *J* 5.6 Гц), 5.68 с (1H, CH₂), 7.11 с (1H, NH, *J* 5.6 Гц), 7.97 с (1H_{триазол}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 238 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 50.71; Н 6.31; N 29.54. С₁₀H₁₅N₅O₂. Вычислено, %: С 50.62; Н 6.37; N 29.52.

трет-Бутил [1-(цианометил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилкарбамат (4c). Выход 0.21 г (36%), вязкое масло. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.41 с (9H, *t*-Bu), 4.30 д (2H, CH₂N, *J* 5.8 Гц), 5.56 с (2H, CH₂), 7.28 д (1H, NH, *J* 5.6 Гц), 7.54 с (1H_{триазол}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 238 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 50.73; Н 6.39; N 29.60. С₁₀H₁₅N₅O₂. Вычислено, %: С 50.62; Н 6.37; N 29.52.

Этил 2-[4-(гидроксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]ацетат (3f) [27]. Выход 0.22 г (47%), т.пл. 72–73°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.27 т (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 4.20 к (2H, CH₂, *J* 7.0 Гц), 4.55 с (2H, CH₂), 5.25 с (2H, CH₂O), 5.36 с (1H, OH), 7.86 с (1H_{триазол}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 186 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 45.53; Н 5.91; N 22.84. С₇H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: С 45.40; Н 5.99; N 22.69.

Этил 2-[5-(гидроксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]ацетат (4d) [28]. Выход 0.22 г (47%), вязкое масло. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.28 т (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 4.20 к (2H, CH₂, *J* 7.0 Гц), 4.55 с (2H, CH₂), 5.06 с (1H, OH), 5.27 с (2H, CH₂O), 7.51 с (1H_{триазол}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 186 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 45.25; Н 5.85; N 22.64. С₇H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: С 45.40; Н 5.99; N 22.69.

трет-Бутил [1-(2-амино-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метилкарбамат (3g). Выход 0.35 г (55%), т.пл. 138–139°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.40 с (9H, *t*-Bu), 4.19 д (2H, CH₂N, *J* 5.4 Гц), 4.96 с (2H, CH₂), 7.01 т (1H, NH, *J* 5.4 Гц), 7.22 с (1H, CONH), 7.52 с (1H, CONH), 7.74 с (1H_{триазол}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 256 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 47.14; Н 6.63; N 27.49. С₁₀H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: С 47.05; Н 6.71; N 27.43.

трет-Бутил [1-(2-амино-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилкарбамат (4e). Выход 0.26 г (40%), т.пл. 150–151°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.40 с (9H, *t*-Bu), 4.19

д (2H, CH₂N, *J* 5.4 Гц), 5.05 с (2H, CH₂), 7.13 т (1H, NH, *J* 5.4 Гц), 7.27 с (1H, CONH), 7.43 с (1H_{триазол}), 7.64 с (1H, CONH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 256 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 47.00; Н 6.79; N 27.54. С₁₀H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: С 47.05; Н 6.71; N 27.43.

Диэтил 1-[2-(5,6-диметил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]-триазол-1-ил)этил]-1*H*-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилат (18). Выход 0.94 г (97%), т.пл. 123–124°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.19 т (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.26 т (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 2.35 с (6H, CH₃), 4.13 к (2H, CH₂O, *J* 7.0 Гц), 4.29 к (2H, CH₂O, *J* 7.0 Гц), 5.13 т (2H, CH₂, *J* 5.7 Гц), 5.18 т (2H, CH₂, *J* 5.5 Гц), 7.37 с (1H_{аром}), 7.74 с (1H_{аром}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 387 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 55.87; Н 5.79; N 21.81. С₁₈H₂₂N₆O₄. Вычислено, %: С 55.95; Н 5.74; N 21.75.

Циклоприсоединение азидов к алкинам в присутствии CuI. Растворяли 1 ммоль соответствующего азида, 1 ммоль терминального алкина (в случае диазидов использовали 2 ммоль алкина) в 5 мл ТГФ (или *трет*-бутанола). К раствору прибавляли воду до начала образования эмульсии и каталитическое количество CuI (1–10% моль в зависимости от активности азидов). В случае малоактивных азидов в качестве сокатализатора прибавляли 0.4 мл (2.8 ммоль) триэтиламина. Перемешивали при комнатной температуре, контролируя ход реакции методом ТСХ или ИК спектроскопии по исчезновению исходного азидов. Прибавляли 15 мл воды и 15 мл концентрированного раствора аммиака. Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×10мл). Экстракт сушили Na₂SO₄, растворитель упаривали под пониженным давлением и получали триазолы, которые в случае необходимости очищали перекристаллизацией или колоночной хроматографией. Соединения **3d–g** получены без образования побочных веществ: **3d** – выход 95%; **3e** – выход 89%; **3f** – выход 91%; **3g** – выход 67%.

Диметил 1,1'-(пропан-1,3-диил)бис(1*H*-1,2,3-триазол)-4-карбоксилат (7). Выход 0.22 г (74%), т.пл. 196–197°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.23–1.75 м (2H, CH₂), 3.73–3.80 м (4H, CH₂), 3.86 с (6H, OCH₃), 8.71 с (2H_{триазол}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 295 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 44.99; Н 4.73; N 28.41. С₁₁H₁₄N₆O₄. Вычислено, %: С 44.90; Н 4.80; N 28.56.

(1-Фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метанол (11) [29]. Выход 0.15 г (87%).

1-Фенил-4-[(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-метил]-1*H*-1,2,3-триазол (16). Выход 0.27 г (91%), т.пл. 189–190°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.85 с (2H, CH_2), 7.33 т (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^4$, J 6.9 Гц), 7.44 т (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$, J 7.2 Гц), 7.50 т (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^4$, J 7.1 Гц), 7.60 т (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$, J 7.2 Гц), 7.86 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$, J 7.6 Гц), 7.91 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$, J 7.8 Гц), 8.66 с (1*H*_{триазол}), 8.95 с (1*H*_{триазол}). Масс-спектр, m/z : 303 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 67.51; Н 4.77; N 27.95. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6$. Вычислено, %: С 67.54; Н 4.67; N 27.80.

Метил 1-{2-(5,6-диметил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)этил}-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (19). Выход 0.28 г (94%), т.пл. 129–130°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.39 с (3H, CH_3), 2.42 с (3H, CH_3), 3.83 с (3H, OCH_3), 5.13 к (2H, CH_2 , J 5.7 Гц), 5.04 к (2H, CH_2 , J 5.5 Гц), 7.37 с (1*H*_{аром}), 7.77 с (1*H*_{аром}), 8.70 с (1*H*_{триазол}). Масс-спектр, m/z : 301 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 55.93; Н 5.59; N 27.90. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 55.99; Н 5.37; N 27.98.

Метил 1-{[2-(2,4-дихлорфенил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил]метил}-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (21). Выход 0.30 г (74%), т.пл. 229–230°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.19 с (2H, CH_2), 7.02 т (1H, H_{py}^6 , J 6.6 Гц), 7.41 т (1H, H_{py}^7 , J 7.6 Гц), 7.47 д.д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^5$, J 8.3, 1.7 Гц), 7.52 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^6$, J 8.2 Гц), 7.56–7.64 м (2*H*_{аром}), 8.47 д (1H, H_{py}^5 , J 6.8 Гц), 8.70 с (1*H*_{триазол}). Масс-спектр, m/z : 402 [$M^+ + 1$, $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$], 404 [$M^+ + 1$, $^{35}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}$], 406 [$M^+ + 1$, $^{37}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}$]. Найдено, %: С 53.70; Н 3.32; N 17.53. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 53.75; Н 3.26; N 17.41.

1-Фенил-3-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-пирролидин-2,5-дион (25). Выход 0.29 г (90%), т.пл. 189–190°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.45 д.д (1H, CH_2 , J 17.8, 5.7 Гц), 3.60 д.д (1H, CH_2 , J 17.8, 9.2 Гц), 6.15 д.д (1H, CH , J 9.2, 5.7 Гц), 7.30–7.41 м (3*H*_{аром}), 7.44–7.51 м (3*H*_{аром}), 7.55 т (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$, J 7.3 Гц), 7.86 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$, J 7.1 Гц), 8.95 с (1*H*_{триазол}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 319 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 67.75; Н 4.39; N 17.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 67.92; Н 4.43; N 17.60.

2-[(1-Фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси]-бензальдегид (26a). Выход 0.20 г (72%), т.пл. 155–156°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 5.47 с (2H, CH_2), 7.14 т (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^4$, J 7.1 Гц), 7.51 д.д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{4,5}$, J 7.8, 14.8 Гц), 7.62 т (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$, J 7.4 Гц), 7.71 д.д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{3,6}$, J 7.8, 14.9 Гц), 7.84 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$, J 7.4 Гц), 8.96 с

(1*H*_{триазол}), 10.44 с (1H, CHO). Масс-спектр, m/z : 280 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 68.60; Н 4.85; N 15.29. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 68.81; Н 4.69; N 15.05.

5-Бром-2-{[1-(4-нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метокси}бензальдегид (26b). Выход 0.35 г (87%), т.пл. 235–236°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.46 с (2H, CH_2), 7.31 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$, J 9.0 Гц), 7.77 с (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^3$), 8.24 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$, J 9.0 Гц), 8.28 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^5$, J 9.1 Гц), 8.44 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^6$, J 9.1 Гц), 9.19 с (1*H*_{триазол}), 10.40 с (1H, CHO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 403, 405 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 47.74; Н 2.81; N 13.97. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 47.66; Н 2.75; N 13.90.

2-Этилгексилазид (1f). К раствору 3 г (19.3 ммоль) 2-этилгексилбромида в 15 мл ДМСО прибавляли 1.51 г (23.2 ммоль) NaN_3 , 2 мл воды и каталитическое количество KI. Смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Охлаждали до комнатной температуры, прибавляли 200 мл воды, продукт экстрагировали дихлорметаном. Экстракт промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили MgSO_4 . Упаривали растворитель под пониженным давлением и получали азид в виде светло-желтой жидкости. Выход 2.69 г (90%). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.89–0.97 м (3H, CH_3), 0.98 т (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.23–1.50 м (8H, CH_2), 2.04 д.т (1H, CH , J 12.1, 5.4 Гц), 4.40 д (2H, CH_2N_3 , J 6.7 Гц). Найдено, %: С 61.57; Н 11.12; N 27.19. $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 61.89; Н 11.04; N 27.07.

1-(2-Этилгексил)-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол (3h). К смеси изопропанол–вода (5 мл, 1:2) прибавляли 0.40 г (2.6 ммоль) 2-этилгексилазида, 0.28 мл (2.8 ммоль) фенилацетилена, 49.5 мг (0.26 ммоль) CuI и 31.7 мг (0.26 ммоль) бензойной кислоты. Перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, прибавляли 100 мл воды и экстрагировали продукт эфиром (2×50 мл). Экстракт промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили MgSO_4 . Упаривали растворитель под пониженным давлением и получали триазол **3h** без дополнительной очистки. Выход 0.60 г (90%), желтая вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.80–1.00 м (6*H*_{алк}), 1.18–1.44 м (8*H*_{алк}), 1.94 гептет (1H, CH , J 5.8 Гц), 4.32 д (2H, NCH_2 , J 6.7 Гц), 7.34 т (1*H*_{аром}, J 7.2 Гц), 7.43 т (2*H*_{аром}, J 6.4 Гц), 7.76–7.99 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{H}_{\text{триазол}}$). Масс-спектр, m/z : 258 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С

74.54; Н 9.12; N 16.45. $C_{16}H_{23}N_3$. Вычислено, %: С 74.67; Н 9.01; N 16.33.

1,1'-(5-трет-Бутил-1,3-фенилен)бис(метилен)-бис(4-фенил-1H-1,2,3-триазол) (9). К раствору 0.12 г (0.5 ммоль) диазида **6b** и 0.12 мл (1.1 ммоль) фенилацетилена в 5 мл ДМСО прибавляли 1 мл воды, 40 мг (0.2 ммоль) аскорбата натрия и 25 мг (0.1 ммоль) медного купороса. Интенсивно перемешивали при комнатной температуре 12 ч и прибавляли 30 мл воды. Экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл), сушили $MgSO_4$, растворитель упаривали в вакууме. Продукт промывали пентаном и сушили в вакууме. Выход 0.16 г (70%), т.пл. 109°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.27 с (9H, *t*-Bu), 5.54 с (4H, NCH_2), 7.04 с (1H, $H_{аром}$), 7.28–7.35 м (4H, $H_{аром}$), 7.39 т (5H, $H_{аром}$, J 6.9 Гц), 7.71–7.89 м (5H, $H_{аром} + H_{триазол}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 449 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: С 75.19; Н 6.41; N 18.59. $C_{28}H_{28}N_6$. Вычислено, %: С 74.97; Н 6.29; N 18.74.

1-Фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбальдегид (12) [29]. К суспензии 16.15 г (0.075 моль) свежеприготовленного хлорохромата пиридиния (PCC) в 200 мл безводного дихлорметана при тщательном перемешивании в один прием прибавляли 8.75 г (0.05 моль) (1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (**11**) растворенного в 100 мл дихлорметана. Смесь перемешивали при комнатной температуре 90 мин, а затем прибавляли 200 мл безводного эфира, декантировали черный осадок и промывали эфиром (2×50 мл). Объединенные эфирные вытяжки фильтровали через 20 г силикагеля. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, а остаток перекристаллизовывали из CCl_4 . Выход 6.75 г (78%), т.пл. 96–97°C. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 7.57 т (1H, $H_{аром}^4$, J 7.2 Гц), 7.65 т (2H, $H_{аром}^{3,5}$, J 7.2 Гц), 8.03 д (2H, $H_{аром}^{2,6}$, J 7.2 Гц), 9.59 с (1H_{триазол}), 10.24 с (1H, CHO). Масс-спектр, m/z : 174 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 62.45; Н 4.14; N 24.21. $C_9H_7N_3O$. Вычислено, %: С 62.42; Н 4.07; N 24.27.

(E)-3-(1-Фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)акриловая кислота (13). Смесь 5.3 г (0.03 моль) альдегида **12** и 4.2 г (0.04 моль) малоновой кислоты в 20 мл пиридина кипятили 3 ч. Отгоняли в вакууме избыток пиридина, прибавляли 35 мл воды и подкисляли конц. HCl. Осадок кислоты **13** отфильтровывали. Выход 5.61 г (87%), т.пл. 240–242°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 6.64 д (1H, $CH=$, J 15.7 Гц), 7.55 д (1H, $H_{аром}^4$, J 6.7 Гц), 7.60 д

(1H, $CH=$, J 15.7 Гц), 7.65 т (2H, $H_{аром}^{3,5}$, J 6.8 Гц), 7.91 д (2H, $H_{аром}^{2,6}$, J 6.8 Гц), 9.23 с (1H_{триазол}). Масс-спектр, m/z : 216 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 61.44; Н 4.28; N 19.41; $C_{11}H_9N_3O_2$. Вычислено, %: С 61.39; Н 4.22; N 19.53.

4-(Бромметил)-1-фенил-1H-1,2,3-триазол (14). К раствору 8.75 г (0.05 моль) (1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (**11**) в 200 мл безводного бензола при интенсивном перемешивании прибавляли 9.7 мл (0.05 моль) PBr_3 . Нагревали 2 ч, охлаждали, прибавляли 50 г измельченного льда и насыщенный раствор соды до нейтральной реакции. Бензольный слой отделяли, промывали насыщенным раствором соды, растворитель упаривали в вакууме. Выход 10.0 г (84%), т.пл. 124–126°C. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 4.84 с (2H, CH_2), 7.52 т (1H, $H_{аром}^4$, J 7.2 Гц), 7.62 т (2H, $H_{аром}^{3,5}$, J 7.2 Гц), 8.92 с (1H_{триазол}), 7.91 д (2H $H_{аром}^{2,6}$, J 7.2 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 238 (100), 240 (97) $[M + H]^+$. Найдено, %: С 45.23; Н 3.30; N 17.62. $C_9H_8BrN_3$. Вычислено, %: С 45.40; Н 3.39; N 17.65.

1-(2-Азидоэтил)-5,6-диметил-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол (17). Растворяли 5 г (0.03 моль) 4,5-диметил-2-нитроанилина в 150 мл метанола, прибавляли 5 г никеля Ренея и перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через силикагель, упаривали метанол и получали количественно 4,5-диметилфенил-1,2-диамин, который использовали на следующей стадии без очистки. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 2.50 с (6H, CH_3), 3.89 с (4H, NH_2), 6.30 с (2H_{аром}). Растворяли 3.5 г (0.026 моль) полученного диамина в смеси 3 мл уксусной кислоты и 7.5 мл воды. Охлаждали до 4°C и прибавляли раствор 1.9 г (0.027 моль) нитрита натрия в 3 мл воды. Нагревали до 70°C и выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 0°C в течение 1 ч, отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали 12 мл воды и разбавленным спиртом. Высушивали и получали 3 г (78%) 5,6-диметил-1H-бензотриазола. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 2.39 с (6H, CH_3), 7.44 с (1H_{аром}), 7.69 с (1H_{аром}), 15.16 с (1H, NH). К раствору 2.57 г (0.0175 моль) полученного бензотриазола в 7 мл ДМФА при перемешивании прибавляли 0.48 г (0.02 моль) NaH, охлаждали до -5°C. Прибавляли по каплям 2.1 мл (0.02 моль) этилового эфира 2-бромуксусной кислоты и оставляли на 7 ч. Разбавляли водой, осадок отфильтровывали, промывали водой, смесью дихлорметан–гексан (1:5) и получали этил 2-(5,6-

диметил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)ацетат с выходом 2.45 г (60%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.29 т (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 2.41 с (3H, CH₃), 2.42 с (3H, CH₃), 4.22 к (2H, CH₂O, *J* 7.0 Гц), 5.53 с (2H, CH₂), 7.47 с (1H_{аром}), 7.72 с (1H_{аром}). К раствору 2.32 г (10 ммоль) полученного соединения в 40 мл ТГФ при 0°C и перемешивании прибавляли порциями 0.4 г (10.4 ммоль) алюмогидрида лития и оставляли на 7 ч. Охлаждали и прибавляли по каплям 0.4 мл воды, 0.8 мл 10%-го раствора NaOH и еще 0.8 мл воды. Перемешивали при комнатной температуре 15 мин, фильтровали через силикагель, растворитель упаривали в вакууме. Получили 2-(5,6-диметил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)этанол с выходом 1.88 г (98%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.39 с (3H, CH₃), 2.41 с (3H, CH₃), 3.89 к (2H, CH₂, *J* 5.0 Гц), 4.64 т (2H, CH₂, *J* 5.2 Гц), 4.89 т (1H, OH, *J* 4.6 Гц), 7.53 с (1H_{аром}), 7.68 с (1H_{аром}). К раствору 1.6 г (8.2 ммоль) триазилилэтанола и 1.67 мл (11.9 ммоль) триэтиламина в 20 мл дихлорметана, охлажденном до 0°C, прибавляли при интенсивном перемешивании 0.77 мл (9.93 ммоль) мезилхлорида и оставляли при перемешивании на 3 ч при комнатной температуре. Промывали водой и насыщенным раствором соды, дихлорметан упаривали и получали 2-(5,6-диметил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)этилметансульфонат с количественным выходом. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.39 с (3H, CH₃), 2.42 с (3H, CH₃), 2.92 с (3H, CH₃), 4.66 т (2H, CH₂, *J* 5.0 Гц), 4.95 т (2H, CH₂, *J* 5.0 Гц), 7.56 с (1H_{аром}), 7.69 с (1H_{аром}). К раствору 2 г (7.5 ммоль) полученного соединения в 25 мл ДМФА при перемешивании прибавляли 1 г (15 ммоль) NaN₃, и нагревали до 70–90°C. Охлаждали, разбавляли водой, осадок отфильтровывали, промывали водой, гексаном и получали азид **17**. Выход 1.1 г (68%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.39 с (3H, CH₃), 2.42 с (3H, CH₃), 3.87 т (2H, CH₂, *J* 5.2 Гц), 4.78 т (2H, CH₂, *J* 5.3 Гц), 7.53 с (1H_{аром}), 7.69 с (1H_{аром}). Найдено, %: С 55.43; Н 5.54; N 38.98. С₁₀H₁₂N₆. Вычислено, %: С 55.54; Н 5.59; N 38.86.

3-(Азидометил)-2-(2,4-дихлорфенил)имидазо[1,2-*a*]пиридин (20). К раствору 9.4 г (0.1 моль) 2-аминопиридина в 50 мл этанола прибавляли 27 г (0.1 моль) 2-бром-1-(2,4-дихлорфенил)этанона и оставляли на ночь. Кипятили 7 ч, прибавляли 0.1 мл конц. HCl и кипятили еще 2 ч. Охлаждали, гидробромид отфильтровывали и суспендировали в воде, нейтрализовали раствором соды. Образовавшийся

осадок 2-(2,4-дихлорфенил)имидазо[1,2-*a*]пиридина отфильтровывали. Выход 23.14 г (88%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 6.88 т (1H, H_{py}⁶, *J* 6.7 Гц), 7.27 т (1H, H_{py}⁷, *J* 7.7 Гц), 7.45 д (1H, H_{аром}⁵, *J* 8.5 Гц), 7.51–7.58 м (2H_{аром}), 8.33 д (1H, H_{аром}⁶, *J* 8.5 Гц), 8.52–8.60 м (2H_{аром}). К охлажденному до 0°C 100 мл ДМФА прибавляли 10 мл (0.1 моль) POCl₃ и 12 г (0.046 моль) синтезированного на предыдущей стадии имидазопиридина, выдерживали 1 ч в ледяной бане и медленно, в течение 3 ч, поднимали температуру до 75°C. Продолжали нагревать реакционную смесь при этой же температуре в течение 7 ч. Охлаждали, выливали в воду и нейтрализовали раствором NaOH. Осадок отфильтровывали и получали 2-(2,4-дихлорфенил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбальдегид. Выход 11.51 г (86%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 7.40 т (1H, H_{py}⁶, *J* 6.8 Гц), 7.62 д (1H, H_{аром}², *J* 8.2 Гц), 7.73 д (1H, H_{py}⁸, *J* 8.3 Гц), 7.78 т (1H, H_{py}⁷, *J* 7.9 Гц), 7.85 с (1H, H_{аром}³), 7.94 д (1H, H_{аром}⁶, *J* 8.9 Гц), 9.52 д (1H, H_{py}⁵, *J* 6.7 Гц), 9.71 с (1H, CHO). К раствору 1.94 г (6.7 ммоль) полученного альдегида в 20 мл метанола прибавляли 0.5 г (13.5 ммоль) боргидрида натрия и кипятили в течение 1.5 ч. Прибавляли 20 мл изопропанола и нагревали еще 1.5 ч. Смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл). После упаривания дихлорметана в вакууме получали чистый {2-(2,4-дихлорфенил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил}метанол с выходом 1.86 г (95%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 4.71 д (2H, CH₂, *J* 5.2 Гц), 5.12 т (1H, OH, *J* 5.1 Гц), 6.96 т (1H, H_{py}⁶, *J* 6.8 Гц), 7.31 т (1H, H_{py}⁷, *J* 7.9 Гц), 7.44 д.д (1H, H_{аром}⁵, *J* 8.2, 1.3 Гц), 7.53–7.63 м (3H_{аром}), 8.46 д (1H, H_{py}⁵, *J* 6.8 Гц). Полученное соединение (0.31 г, 1.1 ммоль) растворяли в 2 мл ДМФА и прибавляли 0.5 мл (1.1 ммоль) дифенилфосфорилзида (DPPA) и 0.4 мл 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундек-7-ена (DBU). Перемешивали в течение 7 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и отфильтровывали целевой азид **20**. Выход 0.27 г (77%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 4.82 с (2H, CH₂), 7.03 т (1H, H_{py}⁶, *J* 6.6 Гц), 7.39 т (1H, H_{py}⁷, *J* 7.6 Гц), 7.47 д.д (1H, H_{аром}⁵, *J* 8.3, 1.7 Гц), 7.50 д (1H, H_{аром}⁶, *J* 8.2 Гц), 7.58–7.66 м (2H_{аром}), 8.48 д (1H, H_{py}⁵, *J* 6.8 Гц). Найдено, %: С 52.94; Н 2.71; N 22.14. С₁₄H₉Cl₂N₅. Вычислено, %: С 52.85; Н 2.85; N 22.01.

3,3-Диметил-1-(проп-2-инил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-он (22). К смеси 10.8 г (0.1 моль)

фенилендиамин, 16.2 мл хлороформа и 18.4 мл ацетона прибавляли 1.14 г гидрохлорида триэтилбензиламина в 50 мл дихлорметана. При охлаждении и интенсивном перемешивании постепенно прибавляли 40 г 50% NaOH таким образом, чтобы температура не превышала 10°C. Выдерживали при 10°C 5–7 ч. Разбавляли водой и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой и смесью дихлорметан–гексан (1:3). В случае необходимости осадок перекристаллизовывали из этой же смеси растворителей и получали 3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он [30]. Выход 3.4 г (76%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.24 с (6H, CH₃), 5.67 с (1H, NH), 6.54 т (1H_{аром}, *J* 7.0 Гц), 6.62 д (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 6.64–6.77 м (2H_{аром}), 9.99 с (1H, CONH). К раствору 1.76 г (0.01 моль) полученного хиноксаинона в 5 мл ДМФА при перемешивании прибавляли 0.4 г (0.01 моль) гидрида натрия и 0.9 мл (0.01 моль) пропаргилбромида и оставляли на ночь. Разбавляли водой, осадок отфильтровывали, промывали водой, дихлорметаном, гексаном и получали 3,3-диметил-1-(проп-2-инил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он (22). Выход 1.3 г (61%), т.пл 130–131°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.26 с (6H, CH₃), 2.84 с (1H, ≡CH), 4.63 с (2H, CH₂), 5.90 с (1H, NH), 6.61–6.71 м (2H_{аром}), 6.84 т (1H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 7.01 д (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц). Масс-спектр, *m/z*: 215 [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 72.93; H 6.55; N 13.01. C₁₃H₁₄N₂O. Вычислено, %: C 72.87; H 6.59; N 13.07.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Huo J., Hu H., Zhang M., Hu X., Chen M., Chen D., Liu J., Xiao G., Wang Y., Wen Z. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 2281. doi 10.1039/c6ra27012c
- Dheer D., Singh V., Shankar R. *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 30. doi 10.1016/j.bioorg.2017.01.010
- de Carvalho da Silva F., do Carmo Cardoso M.F., Garcia Ferreira P., Ferreira V.F. *Top. Heterocycl. Chem.* **2015**, *40*, 117. doi 10.1007/7081_2014_124
- Agalave S.G., Maujan S.R., Pore V.S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696. doi 10.1002/asia.201100432
- Savka R.D., Pokhodylo N.T., Obushak M.D. *Scientific Issue of Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University. Series: Chemistry.* **2017**, *24*, 3 (in Ukrainian).
- Pokhodylo N.T., Savka R.D., Obushak M.D. *ЖОРХ.* **2017**, *53*, 723. [Pokhodylo N.T., Savka R.D., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 734.] doi 10.1134/S1070428017050141
- Pokhodylo N.T., Mاتيичук В.С., Обушак М.Д. *ЖОРХ.* **2017**, *53*, 470. [Pokhodylo, N.T., Matiichuk, V.S., Obushak, M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 481.] doi 10.1134/S1070428017030332
- Attanasi O.A., Favi G., Filippone P., Mantellini F., Moscatelli G., Perrulli F.R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 468. doi 10.1021/ol902642z
- Zheng Z.-J., Wang D., Xu Z., Xu L.-W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2557. doi 10.3762/bjoc.11.276
- Angell Y., Burgess K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3649. doi 10.1002/anie.200700399
- Li L., Fan X., Zhang Y., Zhu A., Zhang G. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 9939. doi 10.1016/j.tet.2013.09.093
- Ancliff R.A., Cook C.M., Eldred C.D., Gore P. M., Harrison L. A., Hayes M.A., Hodgson S.T., Judd D.B., Keeling S.E., Lewell X.Q., Mills G., Robertson G.M., Swanson S., Walker A.J., Wilkinson M. *Международная заявка WO2003/082861.* **2003**, PCT/EP2003/003335.
- Shao C., Wang X., Xu J., Zhao J., Zhang Q., Hu Yu. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7002. doi 10.1021/jo101495k
- Meldal M., Tornøe C.W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. doi 10.1021/cr0783479
- Chan T.R., Hilgraf R., Sharpless K.B., Fokin V.V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853. doi 10.1021/ol0493094
- Khedar P., Pericherla K., Kumar A. *Synlett.* **2012**, *23*, 2609. doi 10.1055/s-0032-1317379
- Su C.L., Tseng C.L., Ramesh C., Liu H.-S., Huang C.-Y.F., Yao C.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *26*, 90. doi 10.1016/j.ejmech.2017.03.034
- Broom N.J.P., Marshall A.C. *Заявка США 4774238,* **1988**, 887, 270.
- Macleod F., Lang S., Murphy J.A. *Synlett.* **2010**, 529. doi 10.1055/s-0029-1219340
- Mandal P.K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 5803. doi 10.1039/c3ra46844e
- Lee J.H., Gupta S., Jeong W., Rhee Y.H., Park Ja. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10851. doi 10.1002/anie.201204483
- Fabre B., Pícha J., Vaněk V., Selicharová I., Chrudinová M., Collinsová M., Žáková L., Buděšinský M., Jiráček J. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18*, 710. doi 10.1021/acscombsci.6b00132
- Lee J.W., Jun S.I., Kim K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2709. doi 10.1016/S0040-4039(01)00282-9
- Di Pietro O., Alencar N., Esteban G., Viayna E., Szałaj N., Vázquez Ja., Jordi Juárez-Jiménez J., Sola I., Pérez B., Solé M., Unzeta M., Muñoz-Torrero D., Luque F.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 4835. doi 10.1016/j.bmc.2016.06.045

25. Sternfeld F., Carling R.W., Jelley R.A., Ladduwahetty T., Merchant K.J., Moore K.W., Reeve A.J., Street L.J., O'Connor D., Sohal B., Atack J.R., Cook S., Seabrook G., Wafford K., Tattersall F.D., Collinson N., Dawson G.R., Castro J.L., MacLeod A.M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2176. doi 10.1021/jm031076j
26. Piet J.C., Le Hetet G., Cailleux P., Benhaoua H., Carrié R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1996**, *105*, 33. doi 10.1002/bscb.19961050107
27. Grogneec E., Felpin F.-X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13549. doi 10.1002/anie.201606760
28. Dey S., Pathak T. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 9275. doi 10.1039/c3ra47062h
29. Boechat N., Ferreira V.F., Ferreira S.B., Ferreira M.L.G., da Silva F.C., Bastos M.M., Costa M.S., Lourenco M.Cr.S., Pinto A.C., Krettli A.U., Aguiar A.C., Teixeira B.M., da Silva N.V., Martins P.R.C., Bezerra F.A.F.M., Camilo A.L.S., da Silva G.P., Costa C.C.P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5988. doi 10.1021/jm2003624
30. Lai J.T. *Synthesis.* **1982**, *71*. doi 10.1055/s-1982-29706

Some Aspects of the Azide–Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction

N. T. Pokhodylo, M. A. Tupychak, O. Ya. Shyyka, and M. D. Obushak*

Ivan Franko National University of Lviv, 79005, Ukraine, Lviv, ul. Kyryla i Mefodiya 6
*e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua

Received February 21, 2019; revised April 6, 2019; accepted April 22, 2019

Some features of application of two frequently used catalytic systems (CuI and CuSO₄/Na ascorbate) for regiocontrol of 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azides to terminal acetylenes were studied. On a number of examples, including the reactions of low molecular weight azides, and azides/alkynes with heterocyclic substituents, the possibilities, the main drawbacks and limitations in the use of these catalytic systems are shown. The possibility of introducing new types of reagents into the click-reaction was discussed.

Keywords: azides, alkynes, 1,3-dipolar cycloaddition, “click”-chemistry, catalysis, 1,2,3-triazoles