

На правах рукописи



МОРОЗОВА МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА
НОВЫЙ МЕТОД ГИДРО-ДЕДИАЗОНИРОВАНИЯ И
РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ ЦИНК-КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ МЕТОД 1,3-
ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

Специальность 02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Томск – 2017

Работа выполнена на кафедре биотехнологии и органической химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Научный руководитель: доктор химических наук,
Трусова Марина Евгеньевна

Официальные оппоненты: Вацадзе Сергей Зурабович
доктор химических наук, профессор РАН,
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»,
кафедра органической химии, профессор

Третьяков Евгений Викторович
доктор химических наук, ФГБУН
«Новосибирский институт органической
химии им. Н. Н. Ворожцова» СО РАН,
лаборатория изучения нуклеофильных и
ион-радикальных реакций, зам. директора по
науке

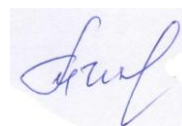
Ведущая организация: ФГБУН «Иркутский институт химии им.
Фаворского А. Е.» СО РАН

Защита состоится «13» декабря 2017 г. в 16:30 на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в Научно–технической библиотеке ФГАОУ ВО НИ ТПУ по адресу: 634050, г. Томск, ул. Белинского, 55 и на сайте <http://portal.tpu.ru/council/911/worklist>.

Автореферат разослан « » октября 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 212.269.04



Т. М. Гиндуллина

Общая характеристика работы

Актуальность работы. 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 были 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 хорошей растворимости в различных растворителях и высокой реакционной способности арендиазоний тозилаты уже нашли широкое 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: 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: Основной целью работы является разработка нового метода гидро-дедиазонирования 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 ацетиленами 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 г.), Международных конференциях студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск 2012, 2013 г.), 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 г.), 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.

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.

Основное содержание работы

1. Исследование реакции гидро-дедиазонирования арендиазоний тозилатов в воде в присутствии наночастиц железа, покрытых углеродной оболочкой

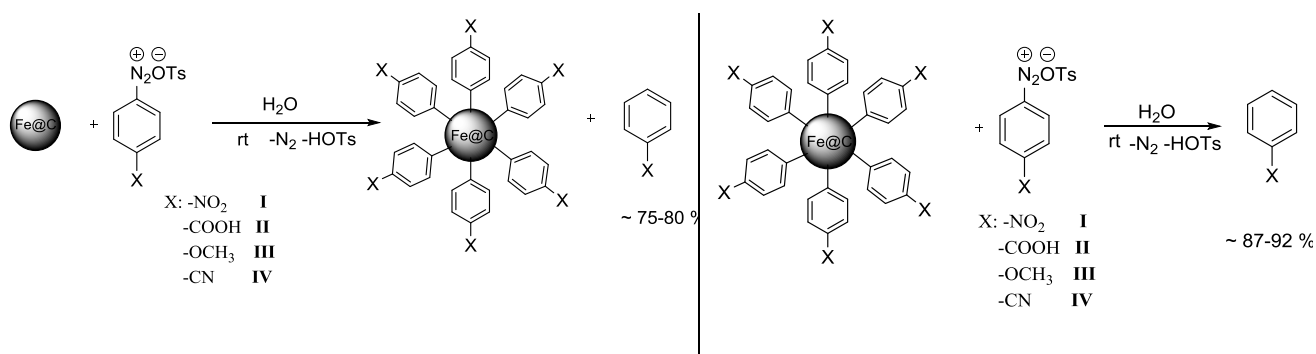
Несмотря на обилие превращений, в которых участвуют арендиазоний тозилаты (АДТ) [Трусова, М. Е., дисс. на соискание степени д.х.н. 2016], открытым остается вопрос о реакциях гидро-дедиазонирования данных солей. В литературе описаны методы восстановления ароматических диазониевых солей, в которых в качестве восстановителей используют H_3PO_2 и ее соли, станнит натрия, щелочной раствор формальдегида 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 техники, в том числе и в качестве катализаторов в органических превращениях. Ранее было показано, что АДТ спонтанно реагируют с наночастицами ($\text{Met}@C$) с выделением азота и ковалентной пришивкой органического остатка на поверхность [Postnikov P. S., 2010]. Также авторами показано, 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 $\text{Fe}@C$.

Нами показано, что АДТ **I** в водных растворах при комнатной температуре медленно разлагается до 4-нитрофенола за 72 ч, что является типичным для нуклеофильного замещения ароматических диазониевых солей. При повышении температуры процесса до 40 °C разложение АДТ ускоряется и заканчивается за 12 ч; анализ реакционной массы методом ГХ-МС показывает, что образуется 70% нитрофенола и 30% нитробензола, т.е. помимо гидролиза проходит восстановление АДТ.

В присутствии 1.3 вес % $\text{Fe}@C$ скорость разложения АДТ **I** при комнатной температуре резко возрастает (диазониевая соль исчезает за 10 мин), т.е. наночастицы $\text{Fe}@C$ выступают как эффективный катализатор разложения АДТ. Ранее подобный эффект в химии диазониевых солей был неизвестен. При этом наночастицы $\text{Fe}@C$ не только ускоряют разложение АДТ в водных растворах, но и значительно повышают селективность реакции, поскольку в продуктах разложения обнаруживается только нитробензол и не фиксируется нитрофенол, даже в следовых количествах (схема 1.1).

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 гидро-дедиазонирования 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-дедiazонирования 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 углерода на поверхности наночастиц Met@C. При проведении реакции гидро-дедiazонирования в присутствии терморасширенного графита мы наблюдали продукт восстановления АДТ. Однако полная конверсия АДТ наблюдалась лишь после 24 ч 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 ч, в первую очередь мы это связываем с изменением pH, что согласуется с литературными данными.

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 и способен взаимодействовать с ароматическими солями диязотия, что согласуется с литературными данными. В таблице 1.1 приведены данные сравнения углеродсодержащих поверхностей в реакции гидро-дедiazонирования АДТ в водной среде.

Таблица 1.1 – Гидро-дедiazонирование АДТ в воде 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 1.1 добавки AcONa 1:1 АДТ ускоряют процесс восстановления до нитробензола. Уменьшение времени реакции гидро-дediaзонирования АДТ связано с тем фактом, что AcONa является мягким основанием, которое благоприятствует восстановлению ароматических диазониевых солей. При проведении гидро-дediaзонирования в присутствии AcONa в водной среде без добавок углеродных материалов после 5 дней конверсия соли диазония составила 30 %, 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.

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

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

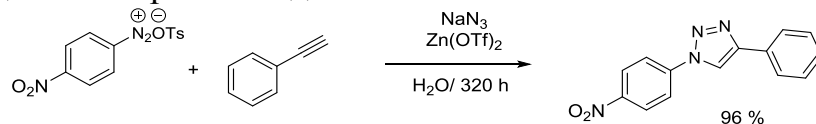
В середине 20 века R. Huisgen [Huisgen, R.,1963] открыта реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов и алкинов. В настоящее время данная реакция стала одним из краеугольных камней современной органической химии.

В случае использования соединений [Cu], [Ag], [Au] в качестве катализатора реакции ААС происходит 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. Стоит отметить, что только [Ru], [Zn], [Ir] способны катализировать ААС с образованием 1,4,5-тризамещенных-1,2,3-триазолов. Однако способы получения данных катализаторов многостадийные и дорогостоящие.

Одним из наиболее перспективных катализаторов для реакции ААС является цинк. В 2010 году Chen Y [Chen, Y., 2014] впервые показал принципиальную возможность использования цинка в качестве катализатора для реакции ААС с образованием 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов. Однако остается открытым вопрос о механизме реакции.

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

Нами было обнаружено, что $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ способен катализировать реакцию ААС между фенилацетиленом и 1-азидо-4-нитробензолом, *in situ* генерируемым из соответствующего 4-нитробензолдiazоний тозилата по схеме:



Выход целевого 1-(4-нитрофенил)-4-фенил-1H-1,2,3-триазола через 320 ч 96 %. Высокий выход целевого продукта и простота реакции заставили нас исследовать данный процесс более детально с использованием в качестве исходных субстратов азидов, выделенных в индивидуальном виде.

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 2.1., таблица 2.1).

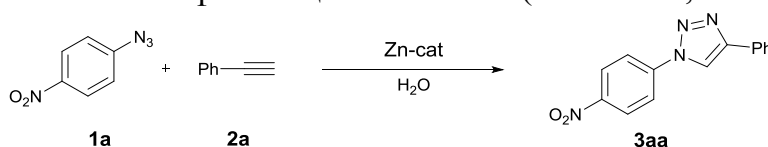


Схема 2.1 – реакция ААС в присутствии Zn-содержащих катализаторов

Таблица 2.1 – Оптимизация условий реакции ААС в присутствии $\text{Zn}(\text{OTf})_2$

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

Реакция ААС между **1a** и **2a** при комнатной температуре в присутствии 10 моль % $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ протекала гладко, однако полная конверсия достигалась за 320 ч с выходом продукта 96 % (таблица 2.1 № 1). Добавки аскорбиновой кислоты к каталитической системе в реакции ZnААС несколько уменьшили время полной конверсии (до 280 ч) исходных реагентов и выход продукта **3aa** составил 93 % (таблица 2.1 № 2). Повышение температуры также ускоряет реакцию ААС в присутствии $\text{Zn}(\text{OTf})_2$. При температуре 75 °С (таблица 2.1 № 3) удалось достичь полной конверсии исходных веществ за 30 ч 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 2.1 № 4). Оказалось, что, если проводить реакцию ААС в микроволновом реакторе при температуре 75 °С и мощности 80 Вт в присутствии 10 моль % $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ в воде, полная конверсия 1-азидо-4-нитробензола **1a** и

фенилацетилена **2a** достигалась за 5 ч, а выход продукта составил 50 % (таблица 2.1 № 5).

Нами отмечено, что при увеличении мольного количества $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ с 10 % до 100 % время реакции варьировалось в промежутке от 5 до 7 ч (таблица 2.1). При использовании эквивалентного количества $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ выход продукта **3aa** увеличился до 76 % (таблица 2.1 № 10). Максимальный выход (87 %) соединения **3aa** нами был получен в случае использования 10 моль % $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ /20 моль % аскорбиновой кислоты в микроволновом реакторе при температуре 75 °С и мощности 80 Вт (таблица 2.1 № 11) за 5.5 ч.

При использовании более дешевого и доступного $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ в качестве катализатора (схема 2.2) нами были отмечены схожие закономерности (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Исследование реакции ААС в присутствии $\text{Zn}(\text{OAc})_2$

№, п/п	Катализатор	Т, °С	Время, ч	Выход, %
1	$\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 10 моль %	rt	320	96
2	$\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 10 моль %	75	28	88
3	$\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 10 моль %, аскорб. к. 20 моль %	75	16	85
4	$\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 10 моль %, аскорб. к. 20 моль %	75, mw	6	97
5	$\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 5 моль %, аскорб. к. 10 моль %	75, mw	8	85
6	$\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 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 2.2, при комнатной температуре в присутствии 10 моль % $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ полная конверсия 1-азидо-4-нитробензола **1a** и фенилацетилена **2a** достигалась за 320 ч, а выход продукта составил 96 %. При проведении реакции ZnAAS при 75 °С время реакции сократилось до 28 ч (таблица 2.2 № 2). При проведении реакции ААС в присутствии 10 моль % $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, и 20 моль % аскорбиновой кислоты время реакции уменьшилось до 16 ч (таблица 2.2 № 3). Благоприятно на протекание процесса влияет и микроволновое излучение. Так, в микроволновом реакторе при температуре 75 °С и мощности 80 Вт время реакции составило 6 ч, а выход составил 97 % (таблица 2.2 № 4).

При уменьшении количеств катализаторов время реакции увеличивалось до 8 ч, выход продукта незначительно снижался до 85 % (таблица 2.2 № 5). В случае увеличения количеств катализаторов время процесса незначительно уменьшалось (с 6 до 5 ч) при неизменном выходе целевого продукта (таблица 2.2 № 6).

Стоит отметить, что другие соли цинка показали меньшую активность в ZnAAS по сравнению с $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ и $\text{Zn}(\text{OTf})_2$. 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 2.2 № 7 и 8) и препаративные выходы продукта **3aa** составили 50 % и 48 % соответственно.

Таким образом, оптимальными параметрами для проведения реакции являются: 10 моль $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ /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:

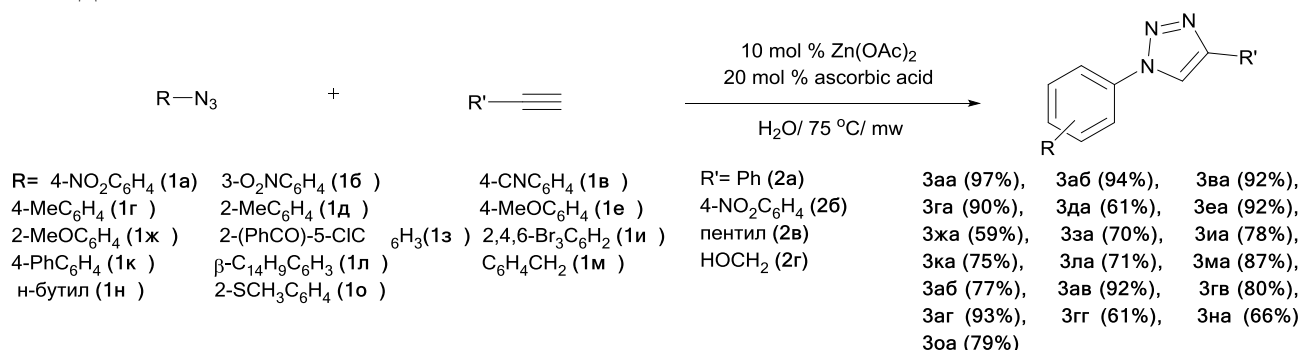


Схема 2.2 – Реакция ААС ароматических азидов (**1a-o**) и терминальных алкинов (**2a-r**) в присутствии 10 моль % $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ /20 моль % аскорбиновой кислоты в микроволновом реакторе (80 Вт) при температуре 75 °С

Как видно из схемы 2.2, в реакцию ZnAAC вступают как ароматические азиды (**1а-л, о**), так и алифатические (**1м, н**), с донорными (**1г-ж, о**) и акцепторными заместителями (**1а-в**) в ароматическом кольце, а также стерически затрудненные ароматические азиды (**1з-л**). 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. Снижение выходов, в первую очередь, мы связываем с наличием о-заместителей в ароматических азидах.

Как видно из схемы 2.2, в реакцию ZnAAC вступают как ароматические (**2а**, **2б**), так и алифатические алкины (**2в**, **2г**). 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-спектроскопии высокого разрешения, структура соединения **3иа** доказана рентгеноструктурным анализом (РСА) (рисунок 2.1).

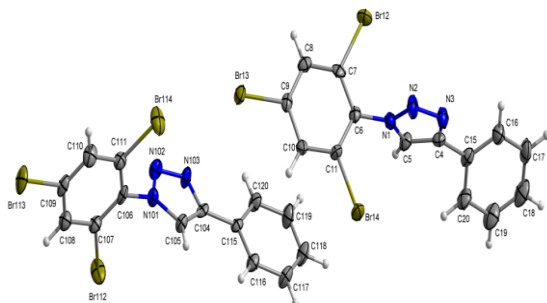


Рисунок 2.1 - Молекулярная структура соединения **3иа** по данным РСА

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, сохраняя при этом свою реакционную способность, позволила нам разработать

метод одnoreакторного синтеза 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов без выделения ароматических азидов.

На примере фенилацетилена **2a** в качестве алкина нами получен ряд 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов (**3aa**, **3ба**, **3га**, **3за**, **3иа**) из соответствующих арендиазоний тозилатов (**4a-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:

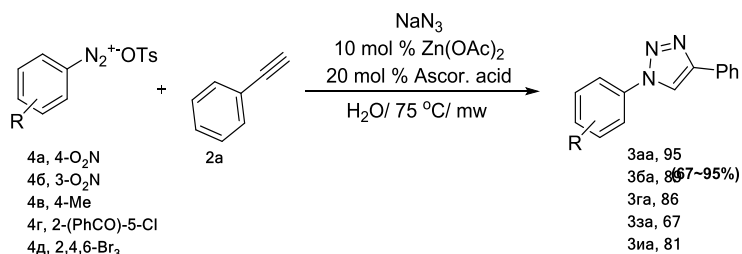
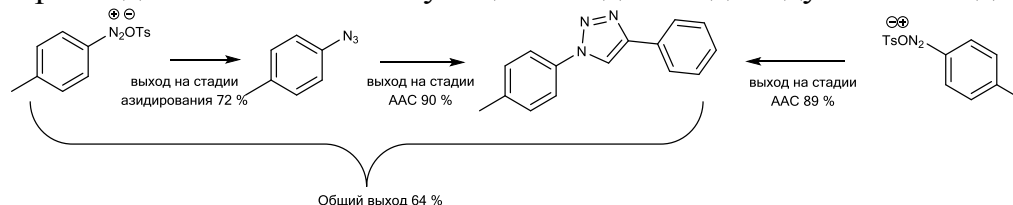


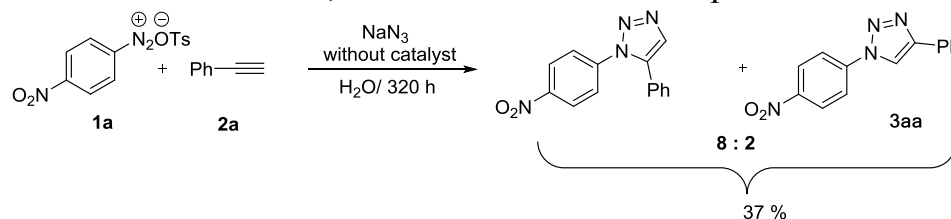
Схема 2.3 - Одnoreакторный метод ААС из арендиазоний тозилатов (**4a-д**) и фенилацетилена **2a** в присутствии каталитической системы 10 моль % $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ /20 моль % аскорбиновой кислоты/ NaN_3 в микроволновом реакторе (80 Вт) при температуре 75°C

Предложенный метод отличается высокой толерантностью к различным функциональным группам и позволяет получать 1,4-дизамещенные-1,2,3-триазолы как с донорными, так и акцепторными и стерически затрудненными заместителями в структуре арендиазоний тозилатов, то есть имеет общий характер. Как видно из схемы 2.4, метод позволяет получать 1,4-дизамещенные-1,2,3-триазолы с выходами, соизмеримыми с выходами продуктов, полученных из ароматических азидов. Так, при получении 4-фенил-1-(п-толил)-1H-1,2,3-триазола (**3га**) из арендиазоний тозилатов мы наблюдали увеличение выхода по сравнению с общим выходом при выделении соответствующего азида в индивидуальном виде:



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 с использованием арендиазоний тозилатов является более предпочтительной.

При проведении реакции ААС с 4-нитробензолдиазоний тозилатом и фенилацетиленом в присутствии NaN_3 в отсутствие Zn за 320 ч образуются два изомера: 1,5-дизамещенный и 1,4-дизамещенный-1,2,3-триазолы по общей схеме:



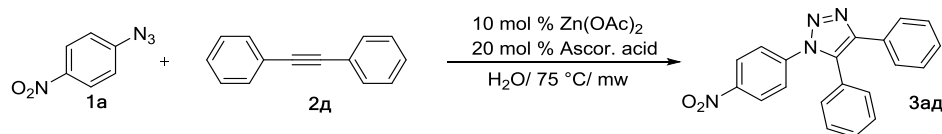
Как показано на схеме суммарный выход изомеров составил 37 % с соотношением изомеров 8:2 соответственно.

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 (**3за**, **3иа** и **3ка**). Также показана возможность проведения реакции AAC в условиях одnoreакторного синтеза из арендиазоний тозилатов и алкинов в присутствии системы 10 моль % $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ /20 моль % аскорбиновой кислоты/ NaN_3 в воде при микроволновом излучении.

2.2 Реакция ZnAAC интернальных алкинов с азидами в присутствии $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ /аскорбиновая кислота в воде

Одним из наиболее важных направлений развития химии AAC является разработка методов функционализации дизамещенных алкинов.

Мы обнаружили, что каталитическая система 10 моль % $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ /20 моль % аскорбиновая кислота в воде способна промотировать AAC азидов с толанами:



В этой системе (75 °C) выход продукта **3ад** составил 95 % за 10 ч. При увеличении температуры до 130 °C время реакции уменьшалось до 7 ч. Выбранные условия (10 моль % $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ /20 моль % аскорбиновой кислоты в воде при микроволновом излучении ($T=130$ °C и мощности 150 В) позволили получить ряд 1,4,5-тризамещенных-1,2,3-триазолов по схеме 2.4.

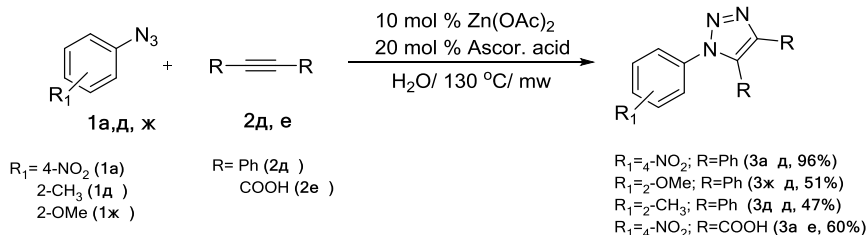
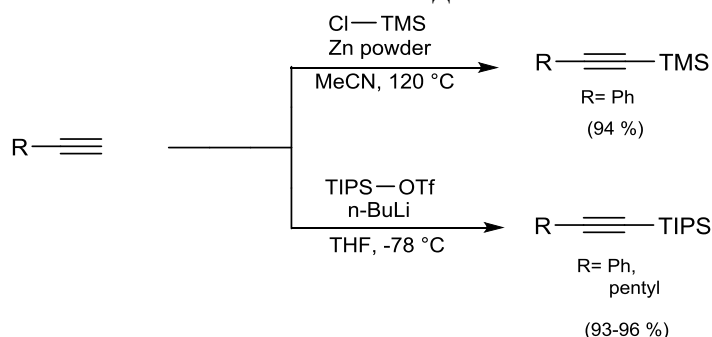


Схема 2.4 - Реакция AAC ароматических азидов (**1а**, **д**, **ж**) с интернальными алкинами (**2д**, **е**) в присутствии 10 моль % $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ /20 моль % аскорбиновой кислоты в микроволновом реакторе (150 Вт) при температуре 130 °C

Стоит отметить, что Chen Y и его коллегам не удалось провести реакцию AAC с о-замещенными азидами и толанами. Нами же получены 1,4,5-тризамещенные-1,2,3-триазолы с о-заместителями в азидной составляющей, а именно 1-азидо-2-метоксибензол **1ж** и 1-азидо-2-метилбензол **1д** с выходом 51 % и 47 % соответственно. Несколько более низкие выходы продуктов (**3жд**, **3дд**) связаны со стерическими затруднениями.

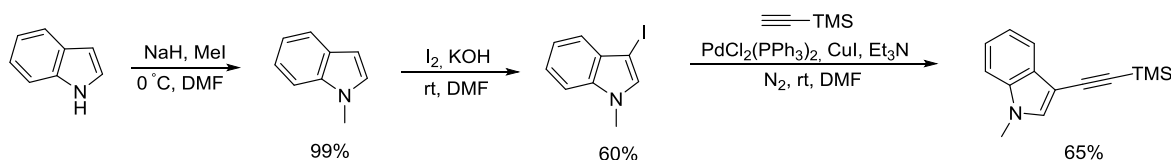
Таким образом, нами впервые показано, что AAC симметричных интернальных алкинов с азидами протекает в присутствии $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ /аскорбиновой кислоты.

Закономерным шагом в дальнейшем изучении границ применимости каталитической системы является вопрос о влиянии функциональных групп в несимметричных алкинах нами был синтезирован ряд триалкилсилил-замещенных алкинов по известным методам:



Для синтеза гетероциклического силил-производного мы выбрали индол в качестве исходного вещества, т.к. его производные обладают различными видами биологической активности.

1-Метил-3-((триизопропил)этинил)-индол **2и** был получен по следующей схеме:



Полученные производные алкинов вводились в реакцию ZnAAC по разработанному методу (схема 2.5).

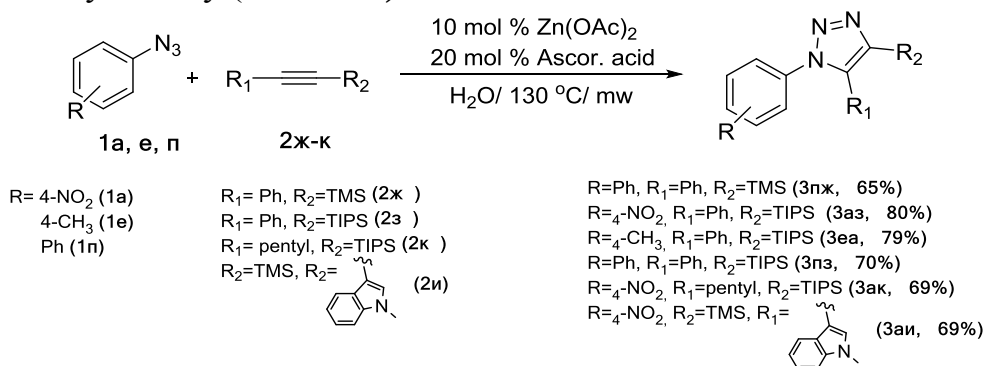


Схема 2.5 - Реакция AAC ароматических азидов (**1а, е, п**) с несимметричными интернальными алкинами (**2ж-к**) в присутствии 10 моль % Zn(OAc)₂/20 моль % аскорбиновой кислоты в микроволновом реакторе (150 Вт) при температуре 130 °C

Стоит отметить, что в случае ZnAAC между 1-азидо-4-нитробензолом **1а** и 1-метил-3-((триизопропил)этинил)индолом **2и** реакция проводилась при 80 °C и постоянной мощности 90 Вт в микроволновом реакторе, так как более жесткие условия приводили к осолению реакционной смеси.

Структуры соединений **3аз**, **3ак**, **3аи** (CCDC 1513617, CCDC 1513615, 1513614) однозначно доказаны рентгеноструктурным анализом (рисунок 2.2).

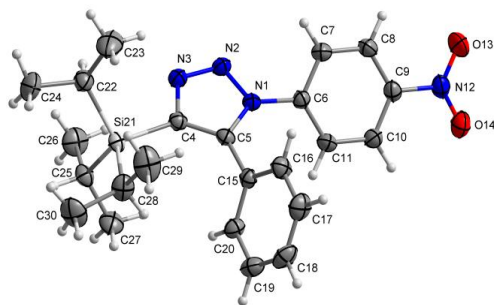


Рисунок 2.2 – Молекулярная структура соединения **3аз** по данным РСА

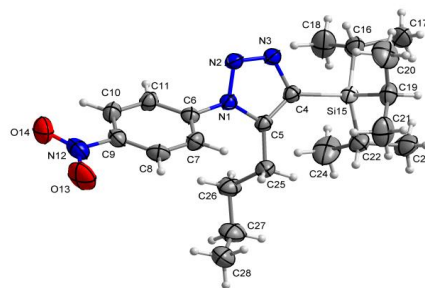


Рисунок 2.3 – Молекулярная структура соединения **3ак** по данным РСА

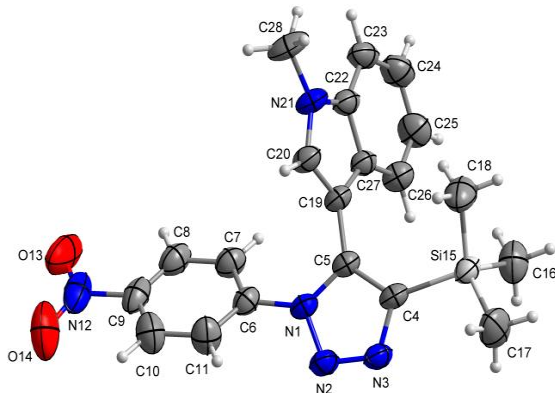


Рисунок 2.4 – Молекулярная структура соединения **3аи** по данным РСА

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-, 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. Стерические факторы заместителя в алкине 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 интернальных 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 интернального алкина).

2.3 Механизм ZnAAC

Нами впервые показано, что ZnAAC может протекать с интернальными алкинами в воде. Изучение механизма протекания реакции ААС в присутствии системы $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ /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:

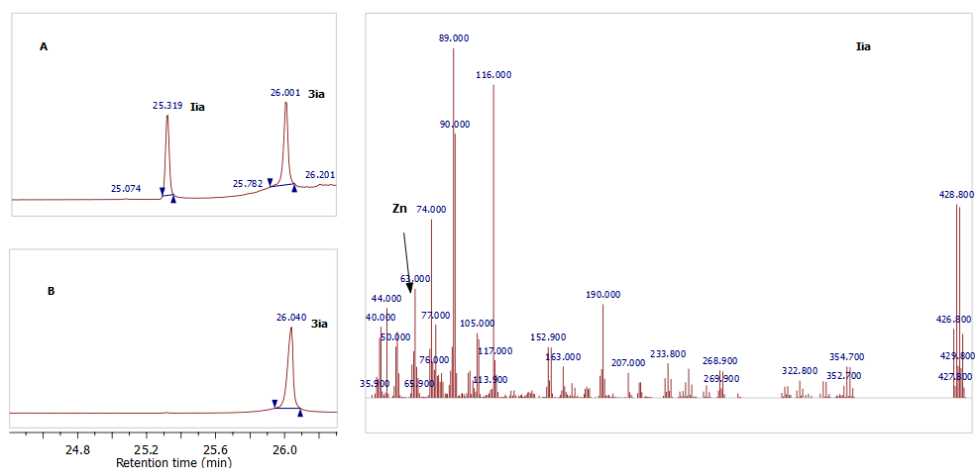
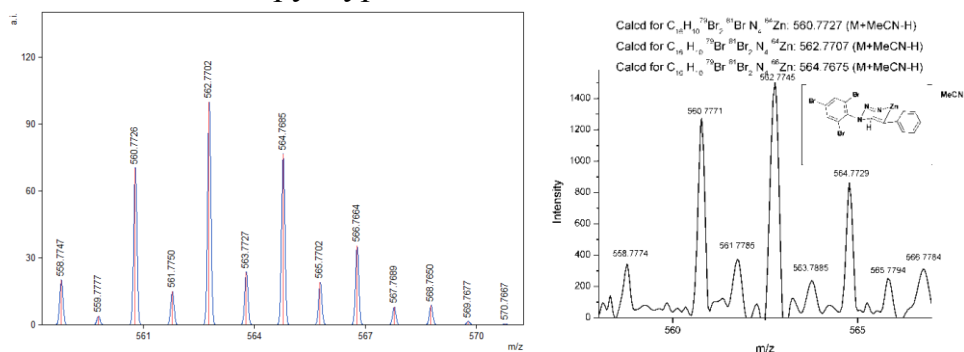


Рисунок 2.5 – Хроматограмма реакционной смеси реакции ZnAAC с 2,4,6-трибромазидобензолом **1a** и фенилацетиленом **2a** (A), хроматограмма продукта **3ia** (B), масс-спектр промежуточного продукта **Iia**

При анализе масс-спектра промежуточного продукта **Iia** (рисунок 2.5) 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 косвенно говорит об образовании промежуточного продукта, содержащего цинк, ковалентно связанного с органической молекулой.

При анализе промежуточного соединения (**Iia**) с помощью масс-спектрологии высокого разрешения в растворе ацетонитрила нами найден молекулярный ион $[\text{M}]^+ = 560-562$, который соответствует по массе сольвату промежуточного продукта (**Iia**) и молекулы 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 (**Iia**) точно повторяет экспериментальные данные. Таким образом, найденная брутто-формула $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Br}_3\text{N}_3\text{Zn}$ промежуточного продукта (**Iia**) однозначно подтверждает наши предположения о его структуре:



При кипячении выделенного **Iia** в ацетоне без каких-либо добавок мы наблюдали селективное образование триазола (**3ia**) (схема 2.6) с количественным

выходом. Данный эксперимент подтверждает, что соединение **Iia** является промежуточным для реакции ZnAAC.

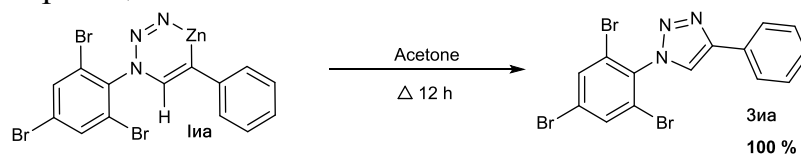


Схема 2.6 – Циклизация промежуточного продукта (**Iia**) в продукт (**3ia**)

ЯМР спектры соединения (**Iia**) имеют существенные различия со спектрами 1,4-дизамещенного-1,2,3-тризола **3ia** и смеси исходных веществ - 2-азидо-1,3,5-трибромбензола **1и** и фенилацетилена **2а** (рисунок 2.6).

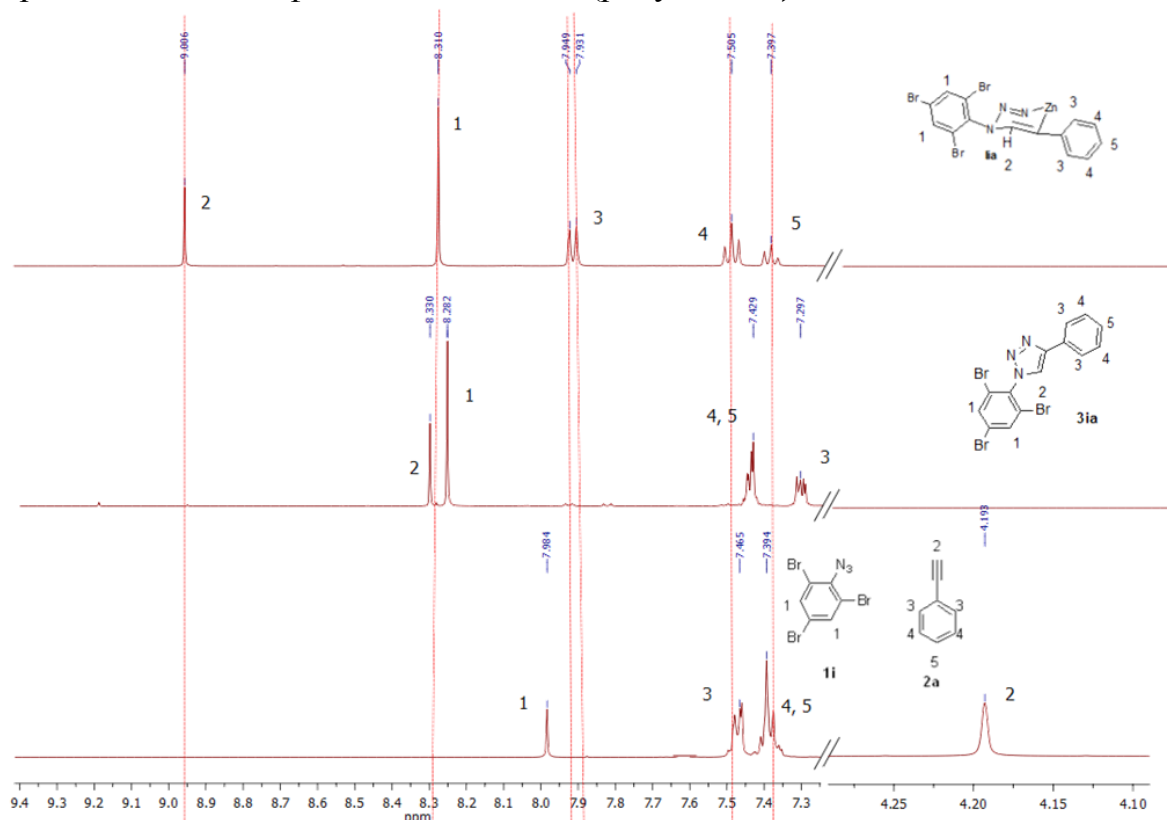


Рисунок 2.6- совмещенный ^1H спектр промежуточного продукта (**Iia**), 1,4-дизамещенного-1,2,3-тризола (**3ia**), смесь исходных реагентов (**1и** и **2а**)

При анализе спектров ЯМР нами замечено, что сигналы от протонов фенилацетилена находятся в более слабых полях в сравнение с протонами продукта (**3ia**). А протоны **H3**, находящиеся в о-положении, уходят с 7.30 до 7.95-7.93 ppm. Данный сдвиг сигналов косвенно может доказывать нахождение цинка в структуре промежуточного соединения (**Iia**). Кроме того, сигнал протона триазольного кольца (**H2**) в промежуточном продукте (**Iia**) сдвигается в более слабые поля по сравнению с продуктом (**3ia**).

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. С помощью метода ядерного магнитного резонанса с применением гетероядерной многосвязной корреляции (НМВС), по корреляциям атомов углерода с протонами, мы можем предположить структуру шестичленного металлоцикла. Нами был проведен анализ ЯМР НМВС с корреляцией углерод-водород. При анализе спектра мы видим сигналы взаимодействия углерода C^a с протоном H^a и взаимодействие углерода C^a с протоном H^b . 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**) присутствует ион, соответствующий цинку. Исследование с помощью ЯМР-спектроскопии показывает нам наличие шестичленного металлоцикла, а корреляция ЯМР 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, что 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 алкинами по схеме:

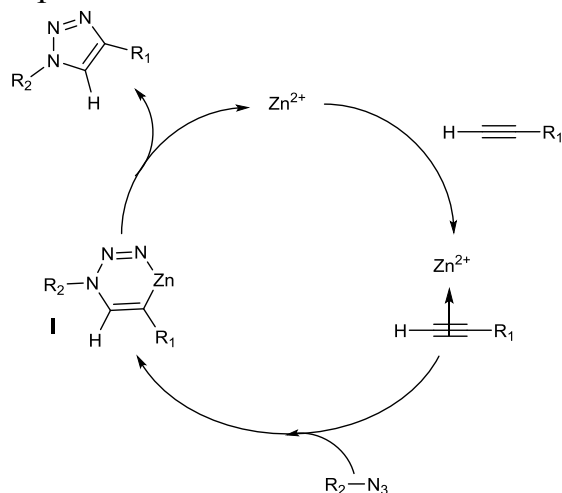


Схема 2.7 – Механизм реакции ZnAAC азидов с терминальными алкинами

На первой стадии происходит образование π -комплекса фенилацетилена и цинка (схема 2.7). Затем происходит координация π -комплекса с азидом и образование шестичленного металлоцикла (**I**), который определяет региоселективное образование 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазола. Далее происходит циклизация триазольного цикла. Мы предполагаем, что на 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 алкинами.

Ранее нами показана возможность проведения реакции AAC не только с терминальными, но и с интернальными алкинами. Так как реакция идет с интернальными алкинами, мы точно можем сказать, что происходит образование π -комплекса фенилацетилена и цинка, а не образование ацетиленида цинка (требуется кислый протон, который отсутствует во интернальных алкинах). При проведении реакции AAC с азидами и интернальными алкинами нами было замечено, что наиболее стерически затрудненные заместители находятся в 5

положение, а менее стерически загруженные заместители алкина находились в 4 положении триазольного кольца.

Нами было предположено, что промежуточный продукт представляет собой шестичленный металлоцикл (рисунок 2.8), который находится в конформации кресла. Конформация кресла наиболее предпочтительна, исходя из принципов взаимного влияния заместителей и неподеленных электронных пар в структуре. Исходя из экспериментально полученных продуктов реакции ZnAAC с ароматическими азидами и интернальными алкинами, мы предположили, что структура промежуточного продукта будет выглядеть следующим образом:

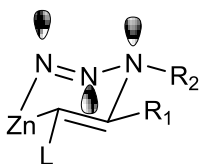


Рисунок 2.8 – Промежуточный продукт реакции AAC интернальных алкинов и азидов, где R_2 -остаток от азидной составляющей, R_1 - стерически незатрудненные заместители, L-стерически затрудненный заместитель (TMS- или TIPS-).

Как видно из рисунка 2.8, 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. минимизируется стерическое отталкивание заместителей и неподеленных электронных пар азота. Нахождение группы R_2 (остаток от азидной составляющей) в экваториальной плоскости наиболее выгодно для конформации кресла. Данное расположение заместителей в экваториальной плоскости связано со стерическими эффектами в плоскостях вокруг конформации кресла и является оптимальными для минимизации стерического отталкивания.

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

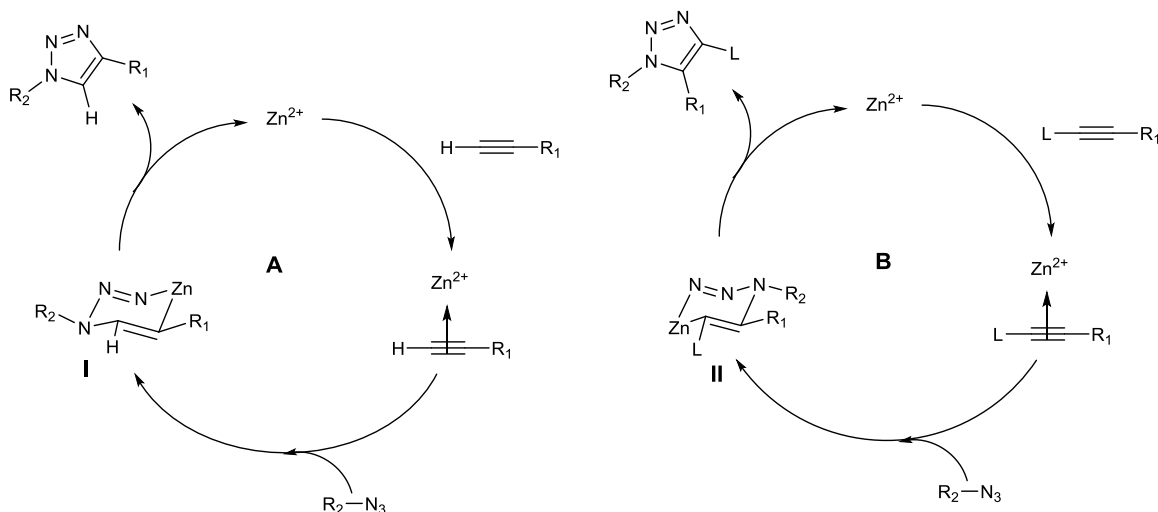


Схема А показывает механизм протекания реакции ZnAAC с азидами и терминальными алкинами. Схема В показывает механизм протекания реакции ZnAAC с азидами и интернальными алкинами. На первой стадии образуется π -комплекс фенилацетилена и цинка. Затем происходит координация с азидом и

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 на последней стадии параллельно происходит регенерация ацетата цинка. Таким образом, нами впервые предположен механизм реакции ZnAAC азидов с алкинами.

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 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ в воде.
3. Разработан одnoreакторный метод синтеза 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов из ароматических солей диазония и алкинов в присутствии системы $\text{NaN}_3/\text{Zn}(\text{OAc})_2$ /аскорбиновая кислота в воде.
4. Предположен механизм реакции AAC в присутствии $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ в воде.
5. Доказана структура промежуточного продукта реакции AAC в присутствии $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ в воде.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Morozova, M. A. Regioselective $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ -catalyzed azide–alkyne cycloaddition in water: the green click-chemistry / Morozova, M. A., Yusubov, M. S., Kratochvil, B., Eigner, V., Bondarev, A. A., Yoshimura, A., Saito, A., Zhdankin, V. V., Trusova, M. E., Postnikov, P. S. // Org. Chem. Front.- 2017.- 4.- 978-985
2. Морозова, М. А. Исследование реакции восстановления арендиазоний тозилатов / Морозова, М. А., Трусова, М.Е., Максимчук, И.О., Филимонов, В.Д. // Фундаментальные исследования. – 2013 –11. - 9. – 1846-1849.
3. Morozova, M. A. New effective environmental friendly method for the hydrodediazonation of arenediazonium tosylates using Fe-core/carbon-shell nanoparticles / Morozova, M. A., Trusova, M. E., Kutonova, K. V., Filimonov, V. D. // Advanced Materials Research. – 2014 – 1040. – 263-268.
4. Морозова, М. А. Исследование реакции образования новых С-С связей в отсутствии палладиевых катализаторов / Морозова, М. А. // Тезисы докладов XXVII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». – г. Иркутск. – 2013. - 48
5. Morozova, M. A. The $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ -ascorbic acid catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of arylazides and alkynes / Morozova, M. A. // Book of abstracts International Conference “Modern Trend in Organic Chemistry”. - Dombay.- 2016. - 214.
6. Морозова, М. А. Количественное определение ароматических солей диазоний с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии /

Морозова, М. А., Трусова, М. Е., Постников, П.С. // Материалы XI всероссийской конференции студентов и аспирантов. – г. Томск. – 2011. – 181 – 182.

7. Морозова, М. А. Исследование разложения ароматических диазониевых солей в присутствии нанокатализаторов / Морозова, М. А., Трусова, М. Е., Постников, П.С. // Материалы II-ой Международной Российско-Казахстанской конференции по химии и химической технологии. – г. Караганда– 2012. - 1. - 421 - 423.

8. Морозова, М. А. Получение наноразмерного магнитоуправляемого катализатора для органических реакций / Морозова, М. А., Трусова, М. Е., Постников, П.С. // Материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции имени проф. Кулева студентов и молодых ученых с международным участием.- г. Томск. - 2012. - 1- 191-193.

9. Морозова, М. А. Разработка подходов к созданию магнитоуправляемого наноразмерного катализатора для реакций разложения диазониевых солей / Морозова, М. А., Трусова, М. Е., Постников, П.С. // Перспективы развития фундаментальных наук: Сборник научных трудов IX Международной конференции студентов и молодых учёных. – г. Томск. - 2012. - 446-448.

10. Морозова, М. А. Разработка магнитоуправляемого катализатора для разложения диазониевых солей / Морозова, М. А., Трусова, М. Е., Постников, П.С. // Сборник тезисов докладов Всероссийской молодежной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии». – г. Новосибирск. - 2012.- 85.

11. Морозова, М. А. Исследование взаимодействия арендиазониевых солей с фенилацетиленом в отсутствие палладиевых катализаторов / Морозова, М. А., Трусова, М. Е., Постников, П.С. // Сборник научных трудов II Всероссийской научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Высокие технологии в современной науке и технике». – г. Томск. – 2013. – 2. - 70-73.

12. Морозова, М. А. Исследование взаимодействия арилдиазоний тетрафторборатных солей с фенилацетиленом меди в присутствии комплекса цинка / Морозова, М. А., Крахалева, Н.В. // Сборник научных трудов: XIV Всероссийской научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых с международным участием «Химия и химическая технология в XXI веке». – г. Томск. – 2013. – 1. - 149-150.

13. Морозова, М. А. Разработка безпалладиевого метода арилирования терминальных ацетиленов / Морозова, М. А., Крахалева, Н.В. // Сборник научных трудов X Международной конференции студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук». – г. Томск. - 2013. - 344-346.

14. Морозова, М. А. Разработка подходов к созданию магнитоуправляемого наноразмерного катализатора для реакций разложения диазониевых солей / Морозова, М. А. // Сборник тезисов докладов I Всероссийского конкурса научных докладов студентов «Функциональные материалы: разработка, исследование, применение». – г. Томск. – 2013. – 44.

15. Морозова, М. А. Исследование взаимодействия ароматических солей диазония с фенилацетиленом / Морозова, М. А., Крахалева, Н.В. // Материалы международной научно-методической конференции «Высокие интеллектуальные технологии и инновации в национальных исследовательских университетах». - г. Санкт-Петербург. – 2014. - 3. - 96-97.
16. Морозова, М. А. Реакция азид-алкинового циклоприсоединения арилазидов с бифункциональными ацетиленами присутствии $Zn(OAc)_2$ / Морозова, М. А., Байтсайхан, Б. // Сборник трудов V Международной научно- технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Высокие технологии в современной науке и технике». – г. Томск. – 2016. – 261.
17. Морозова, М. А. Синтез несимметричных дифенилацетиленов и использовании их в клик-реакциях / Морозова, М. А., Пудпади, К. // Материалы XVII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П.Кулева, посвященной 120-летию Томского политехнического университета «Химия и химическая технология в XXI веке». – г. Томск. – 2016. - 185-186.
18. Morozova, M. A. Synthesys of 1-methyl-3-(1-(4-nitrophenyl)-5-(trimethylsilyl)-1H-1,2,3-triazole-4-YL)-1H-indole / Morozova, M. A., Kuanysheva, A. K. // Сборник научных трудов V Международной научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Высокие технологии в современной науке и технике (ВТСНТ-2016)». - г. Томск. – 2016. – 256.
19. Морозова, М. А. Реегоселективный синтез 1,4,5-тризамещенных-1,2,3-триазолов в присутствии $Zn(Oac)_2$ /аскорбиновая кислота в воде / Морозова, М. А., Постников, П.С., Трусова, М.Е. // Материалы V научных чтений, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского. – г. Иркутск. – 2017. – 83.

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.