На правах рукописи

Грибанов Павел Сергеевич

СИНТЕЗ И ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ 1,2,3-ТРИАЗОЛОВ В УСЛОВИЯХ «ЗЕЛЕНОЙ» ХИМИИ

02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва - 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении науки Ордена Трудового Красного Знамени Институте нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук (ИНХС РАН) в лаборатории органического катализа.

Научный руководитель: ***Нечаев Михаил Сергеевич***

доктор химических наук, профессор РАН

Официальные оппоненты: ***Осипов Сергей Николаевич***

доктор химических наук

ФБГУН «Институт Элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук», заведующий лабораторией экологической химии

Пушкарев Виктор Евгеньевич

доктор химических наук

ФБГУН «Институт физиологически активных веществ Российской академии наук», заведующий лабораторией фталоцианинов и их аналогов

Волкова Юлия Алексеевна

кандидат химических наук

ФБГУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», старший научный сотрудник лаборатории химии стероидных соединений

Защита диссертации состоится «11» апреля 2018 г. в 11^{00} часов на заседании Диссертационного совета МГУ.02.01 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 3, МГУ, Химический факультет, в аудитории 446.

e-mail: tvm@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В.Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»: https://istina.msu.ru/dissertations/99917494/

Автореферат разослан «___»_____2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.02.01
доктор химических наук, профессор Магдесиева Т.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. 1,2,3-триазолы - важный класс гетероциклических соединений, который широко используется в качестве фрагментов биологически активных молекул и лекарств, в химии полимеров, в качестве лигандов для катализаторов, направляющих групп в катализируемой переходными металлами C-H активации и в органическом синтезе.

Одним из основных подходов к синтезу 1,2,3-триазолов является реакция азид-алкинового медь(I) катализируемого циклоприсоединения (CuAAC). Однако по причине меньшей активности арилазидов в CuAAC реакции по сравнению с алкил- и бензилазидами, этот метод ограниченно применим для синтеза N-арил-1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов в условиях без использования растворителей. Стоит отметить, что N-1,2,3-арилтриазолы являются крайне перспективными компонентами как в органической электронике, так и ключевыми мономерами при получении композиционных материалов, что накладывает ряд ограничений на процесс их синтеза, в частности отказ от применения растворителей. Получение N-арил 1,4-дизамещенных и N-арил-гало-триазолов существующими методами малоэффективно. Так же помимо N-арил-1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов, актуальной задачей является разработка методов синтеза N-арил-гало-1,2,3-триазолов, поскольку их дальнейшая функционализация позволяет получать 1,4,5-тризамещенные триазолы, синтез которых напрямую CuAAC реакцией затруднителен.

В 2006 году в своей работе Нолан впервые показал возможность получения 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов в воде или без применения растворителей с использованием в качестве катализатора комплекса меди(I) с N-гетероциклическим карбеном (SIMes)CuBr, при этом им был показан всего один пример получения N-арилзамещенного триазола, что несомненно мало для такого важного класса соединений.

N-гетероциклические карбены являются новым перспективным классом лигандов в металлоорганической химии. Впервые свободный N-гетероциклический карбен был выделен в начале 1990-х Ардуэнго. Это послужило толчком к бурному развитию новой области металлорганической химии, созданию новых типов комплексных соединений, разработке высокоэффективных каталитических систем для важнейших органических трансформаций, таких как кросс-сочетание, метатезис олефинов и другие. В настоящее время ведется активный поиск новых стабильных карбенов, модификация их донорных и пространственных свойств с целью повышения стабильности и каталитической активности комплексов на их основе.

Одним из видов модификации N-гетероциклических карбенов является расширение карбенового цикла до шести-, семи- или восьмичленного, что приводит к увеличению

донорных свойств карбенов и стерической нагрузки в комплексах с металлами. Представляет интерес исследование влияния размера карбенового цикла в комплексах меди на каталитическую активность в реакции CuAAC.

Целью данной работы являлись: разработка методов синтеза арилазидов, поиск наиболее эффективной каталитической системы на основе комплексов меди(I) с N-гетероциклическими карбенами с расширенным циклом в реакции CuAAC с органическими азидами, разработка методов синтеза 1,4-дизамещенных-5-гало-1,2,3-триазолов и синтеза 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов.

Задачи работы

1) Разработать эффективный метод синтеза арилазидов без использования токсичных азидов, переходных металлов и органических растворителей.
2) Разработать каталитическую систему для CuAAC реакции без использования растворителей, применимую для циклоприсоединения терминальных алкинов к неактивированными арилазидам.
3) Разработать эффективный метод синтеза 1,4-дизамещенных-5-гало-1,2,3-триазолов.
4) Разработать общий метод синтеза 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов реакцией Сузуки из 4- и 5-гало-1,2,3-триазолов.

Научная новизна и практическая значимость. Разработан общий метод синтеза арилазидов и 3-гидрокси-1,3-диарилтриазенов из стабильных арилдиазоний тетрафторборатов и производных гидроксиламина в воде. Предложенный метод отличается экспериментальной простотой, не требует специального оборудования и высокой квалификации химика-синтетика. Отличительной особенностью предложенного метода от широко распространенных подходов к синтезу арилазидов является отказ от работы с токсичными источниками азида-иона и переходными металлами. Новый метод соответствует ряду требований концепции «зеленой» химии – вода выступает реакционной средой и, более того, может быть использована повторно. При выделении продукта зачастую не требуется использование органического растворителя. Рассчитанные значения Е-фактора для предложенной методологии низки по сравнению с ранее опубликованными. Метод является атом экономичным, так как при получении азида не происходит перехода органического азота в молекулярный. В продукте нет следов тяжелых металлов, что важно для потенциального применения в медицинской химии, в исследованиях механизмов химических трансформаций арилазидов, кинетических исследований. Данный метод позволяет вводить меченый атом азота в любое из положений в азидной группе, используя,

соответственно, меченые ариламин, нитрит натрия или гидроксиламин, что было ранее практически недоступно при использовании классических методов.

Разработаны методы получения комплексов серебра(I) и меди(I) с N-гетероциклическими карбенами с восьмичленным расширенным циклом на основе нафтильного фрагмента. Все новые соединения охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР на ядрах ^{1}H и ^{13}C. Структуры прекурсора, амидиниевой соли, комплексов серебра(I) и меди(I) и в кристалле установлены методом РСА.

Разработана высокоэффективная каталитическая система реакции CuAAC без использования растворителей на основе комплекса меди(I) (Napht-8-Mes)CuBr, позволяющая получать N-арилтриазолы с высокими или близкими к количественным выходами при комнатной температуре без использования растворителей.

Разработан общий метод синтеза 1,4-дизамещенных-5-гало-триазолов (Cl, Br, I) каталитическим циклоприсоединением ацетиленидов меди(I) к органическим азидам (включая слабореакционноспособные арилазиды) с последующим взаимодействием образующегося in situ триазолида меди(I) с соответствующим электрофилом (NCS, NBS или I_2). Предложенный подход экспериментально прост, легко масштабируем и позволяет получать с высокими выходами 1,4-дизамещенных-5-гало-триазолы с широким спектром заместителей.

Предложен универсальный, высокоэффективный метод кросс-сочетания 4- и 5-гало-1,2,3-триазолов с арилборными кислотами в условиях реакции Сузуки в воде, позволяющий в условиях, отвечающих зеленой химии, синтезировать 1,4,5-тризамещенные 1,2,3-триазолы. Впервые успешно осуществлена реакция Сузуки с 4- и 5-хлор-1,2,3-триазолами.

Положения, выносимые на защиту

1). Общий метод синтеза арилазидов и 3-гидрокси-1,3-диарилтриазенов в воде.

2). Каталитическая система для реакции циклоприсоединения органических азидов к терминальным ацетиленам (CuAAC) без использования растворителей на основе комплекса меди с N-гетероциклическим карбеном с расширенным восьмичленным циклом на основе нафтильного фрагмента.

3). Общий метод синтеза 1,4-дизамещенных-5-гало-1,2,3-триазолов из ацетиленидов меди и органических азидов.

4) Общий метод синтеза 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов реакцией Сузуки 4- и 5-гало-1,2,3-триазолов с арилборными кислотами в воде.

Личный вклад автора. Состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: постановка задачи, разработка методов синтеза, анализ и подготовка к публикации полученных результатов.

Автор выражает глубокую благодарность за помощь в работе д.х.н., профессору РАН Нечаеву М.С., к.х.н. Асаченко А.Ф., аспирантам Смирнову А.Ю., Морозову О.С., Джевакову П.Б., студентам Чеснокову Г.А., Карсаковой Ю.В., Голенко Ю.Д., Проскурину Г.В, а так же д.х.н., профессору Виктору Николаевичу Хрусталеву за проведение РСА, обсуждение и предоставление результатов.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на международных научных конференциях: KOST-2015 Heterocyclic congress. Professor A.N. Kost 100th Anniversary (1915-1979), (2015, Москва, Россия); Molecular Complexity in Modern Chemistry (MCMC-2014), (2014, Москва, Россия); The Fourth International Scientific Conference: «Advances in Synthesis and Complexing». (Москва, Россия, 2017); Ежегодная конференция-конкурс научно-исследовательских работ молодых учёных и специалистов ИНЭОС РАН. (Москва, Россия, 2017).

Публикации. Основное содержание работы отражено в 8 публикациях: 4 – в научных рецензируемых журналах и 4 – в тезисах сборников докладов научных конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Список литературы насчитывает 247 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Общий метод синтеза арилазидов и 3-гидроксиазенов в воде

1.1 Получение арилазидов из арилдиазоний тетрафторборатов

Еще в девятнадцатом веке Эмиль Фишер показал возможность получения фенилазида реакцией фенилдиазониевых солей с гидроксиламином. Однако был описан лишь один пример с использованием нестабильного фенилдиазоний хлорида. Позднее, этот метод был, по нашему мнению, незаслуженно забыт и не нашел широкого применения для получения арилазидов. Мы воспроизвели условия, предложенные Фишером, получив 4-нитрофенилазид из арилдиазоний хлорида, полученного *in situ* в стандартных условиях из 4-нитроанилина и гидроксиламингидрохлорида (Схема 1). Выход продукта составил 65%.

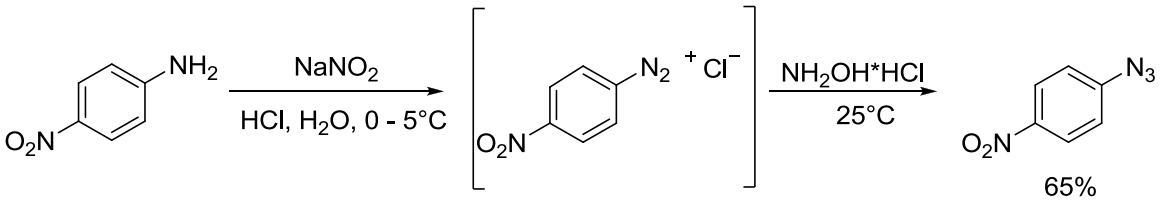


Схема 1. Синтез 4-нитрофенил азида по Фишеру.

Для оптимизации условий реакции мы предприняли попытку получить 4-нитрофенилазид добавлением гидроксиламингидрохлорида к исходному 4-нитроанилину до проведения реакции диазотирования. Выход реакции составил 30%. Снижение выхода, вероятно, связано с взаимодействием гидроксиламина с азотистой кислотой, что может приводить к образованию азотноватистой кислоты ($H_2N_2O_2$). На следующем этапе оптимизации мы осуществили реакцию взаимодействия гидроксиламингидрохлорида с коммерчески доступным стабильным 4-нитрофенилдиазоний борфторатом (Схема 2, **2и**). В результате был выделен продукт с выходом 95%. Далее, мы изучили влияние природы противоиона на выход продукта реакции, осуществив диазотирование 4-нитроанилина с последующим добавлением к нему гидроксиламин гидрохлорида в присутствии одного эквивалента HBF_4. Выход продукта реакции уменьшился до 32%. Реакция с добавлением гидроксиламин гидрохлорида на первой стадии привела к еще большему падению выхода продукта до 26%. Таким образом, оптимальные условия синтеза арилазида – взаимодействие арилдиазоний тетрафторбората с гидроксиламин гидрохлоридом в воде при комнатной температуре.

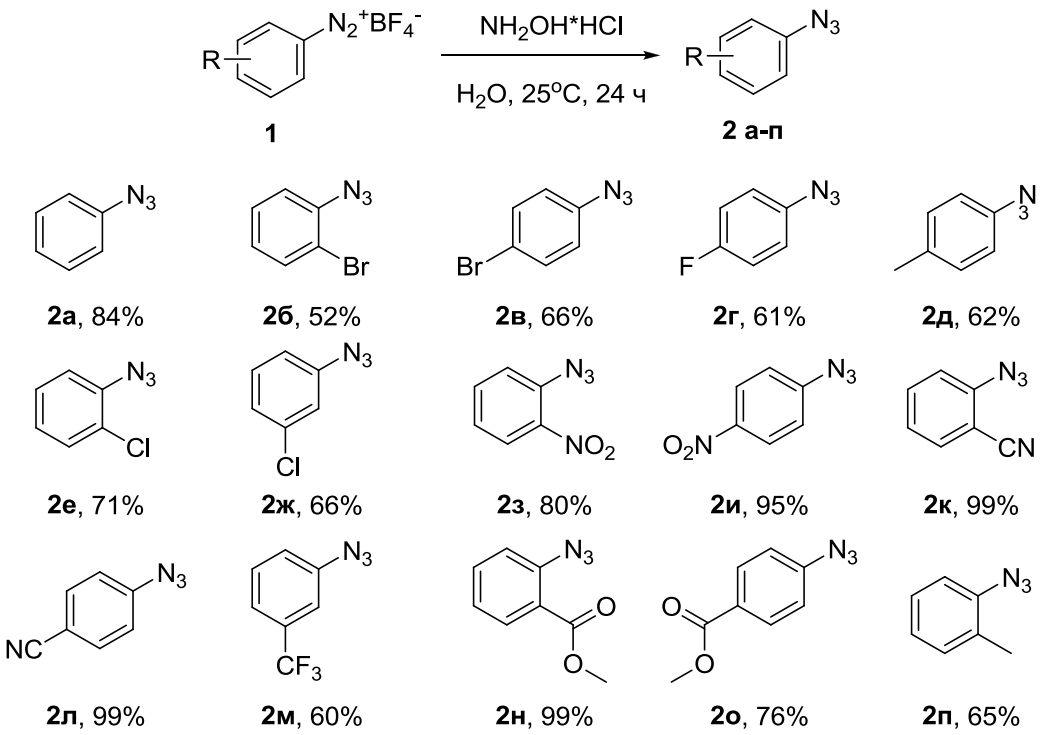


Схема 2. Синтез арилазидов из арилдиазоний тетрафторборатов.

Для определения области применения модифицированного метода Фишера мы осуществили синтез арилазидов из различных субстратов, содержащих как донорные, так и акцепторные заместители в *орто-, мета-,* и *пара*-положениях (Схема 2). Полученные выходы продуктов реакции варьируются от умеренных (**2б**) до практически количественных (**2к**, **2л**, **2н**). Выходы продуктов коррелируют со стабильностью соответствующих диазониевых солей. Для более стабильных солей были получены более высокие выходы. Так, выходы более 76% были получены для нитро-, циано- и карбометокси- замещенных субстратов.

Предложенный метод синтеза арилазидов экспериментально прост. Обычно, последовательность диазотирование/образование азида требует особенной аккуратности и высоких экспериментальных навыков. В нашем случае, используются легкодоступные, стабильные, часто коммерчески доступные диазоний тетрафторбораты. Для получения арилазида необходимо лишь смешать арилдиазониевую соль, гидроксиламин гидрохлорид и воду в любой последовательности при комнатной температуре. Таким образом, разработанный метод может рассматриваться как «click»-реакция. Кроме того, в некоторых случаях продукты (обычно содержащие электроноакцепторные заместители) являются плохо растворимыми в воде, кристаллизуются из реакционной смеси, могут быть легко отфильтрованы и использованы без дальнейшей очистки.

1.2 Получение 3-гидрокси-1,3-диарилтриазенов

По аналогии с синтезом арилазидов, взаимодействие арилдиазоний тетрафторборатов с N-арилгидроксиламинами может приводить к образованию 3-гидрокси-1,3-диарилтриазенов. Гидрокситриазены применимы в качестве хелатирующих лигандов для определения ионов основных групп и переходных металлов. Этот класс соединений демонстрирует разнообразную биологическую активность: противогрибковую, противобактериальную, инсектицидную, анальгезирующую и противовоспалительную. 3-гидрокситриазены применимы в качестве субстратов в фотоиндуцированном синтезе азокрасителей.

Первая попытка провести реакцию между N-фенилгидроксиламином и 4-цианофенилдиазоний тетрафторборатом в условиях, аналогичных получению арилазидов (в воде при комнатной температуре), оказалась успешной и позволила получить соответствующий 3-гидрокситриазен с выходом 91% (Схема 3, **3л**). Далее, была исследована применимость данной реакции для широкого ряда субстратов (Схема 3). 3-гидрокси-1-арил-3-фенилтриазены были получены с выходами от хороших (**3ж**, 58%) до близких к количественным (**3.2.1**, 95%). Синтез ряда триазинолов (**3.2.1**, **3б**, **3е-3к**, **3н**) был осуществлен впервые.

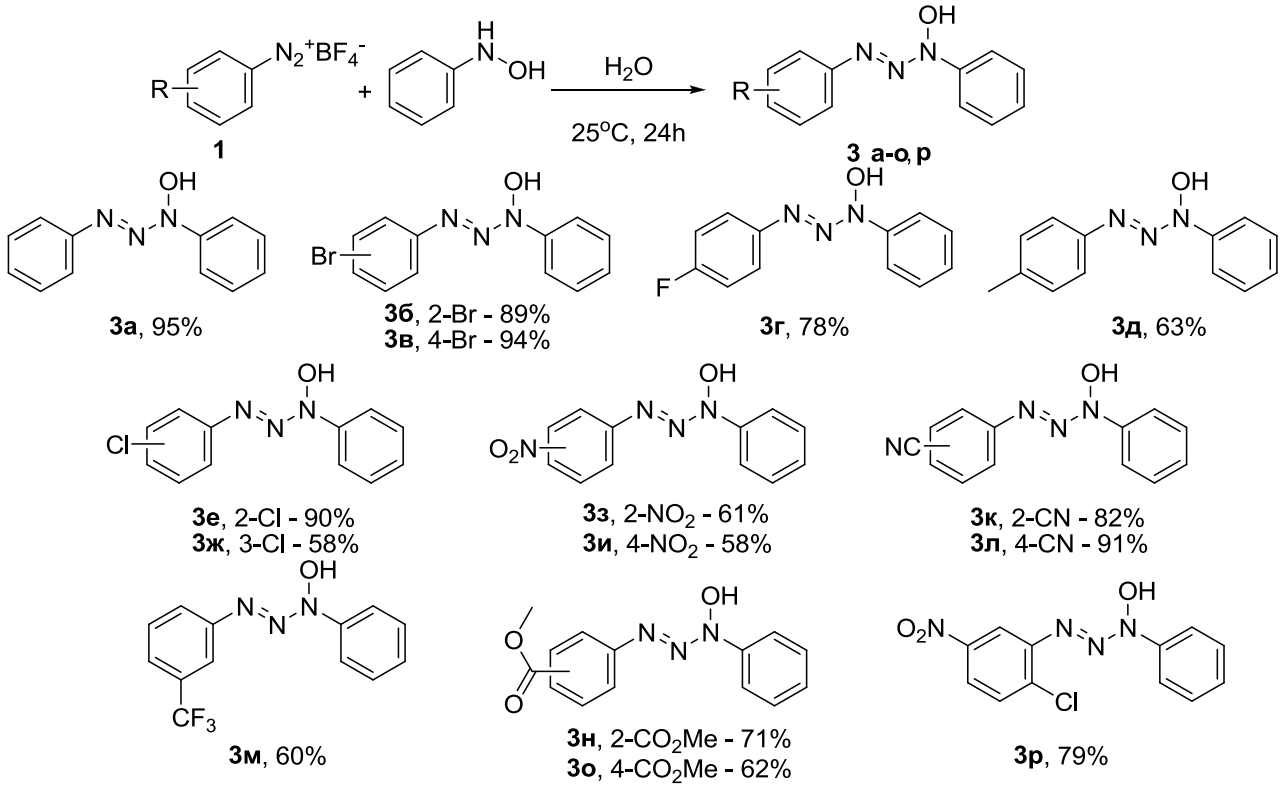


Схема 3. Синтез 3-гидрокси-1-арил-3-фенилтриазенов.

1.3 Оптимизация метода синтеза в условиях «зеленой» химии

Была исследована возможность проведения синтеза арилазидов новым методом без использования органических растворителей на любой из стадий, а также с повторным использованием реакционной воды в последующих циклах получения арилазидов. Для этого мы осуществили синтез 4-цианофенил азида. Чистый продукт выделяли фильтрованием, а реакционную смесь использовали повторно. Второй и последующие этапы осуществлялись добавлением новых порций 4-цианофенил азида и гидроксиламин гидрохлорида. Результаты экспериментов представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Синтез 4-цианофенил азида в условиях «зеленой» химии.

Стадия	Количество рециклизаций воды	Выход, %	*E*-фактор
1	0	94	1,1
2	1	100	1,0
3	2	100	1,0
4	3	47	3,2
5	4	87[a]	2,0
6	5	87[a]	2,0
7	6	87[a]	2,0
За 3 цикла	2	98	1,0
За 7 циклов	6	86	1,6

[a] – был добавлен 1 эквивалент $NaHCO_3$

На первых трех стадиях был получен практически количественный выход. На четвертой стадии после третьего использования реакционной воды выход продукта реакции снизился до 47%. Вероятно, это связано с понижением pH реакционной среды, что приводит к снижению выхода продукта. Следующие три цикла были осуществлены с добавлением одного эквивалента $NaHCO_3$, который нейтрализовал избыток кислоты в реакционной смеси, что привело к увеличению выхода продукта реакции. На следующих трех стадиях также использовалось добавление одного эквивалента $NaHCO_3$ для нейтрализации избытка кислоты. Выходы на этих стадиях снизились до 87%. Общий выход за первые три стадии практически количественный (98%). Общий выход за 7 стадий, включая низкий выход на четвертой стадии, на которой не было добавлено основание, составил 86%.

Мерой соответствия реакции требованиям «зеленой» химии является *E*-фактор Шелдона. Значение этого параметра вычисляется как отношение массы отходов, получаемых в процессе реакции, к массе целевых продуктов. Для большинства процессов синтетической органической химии *E*-фактор достаточно высок и, обычно, составляет 50-100 и более. Больше всего на величину *E*-фактора влияет количество используемых органических растворителей, большинство из которых являются экологически опасными соединениями. Отказ от их применения значительно снижает значение *E*-фактора, а синтетический процесс

становится более безопасным. Рассчитанные значения *E*-фактора для предложенной методологии низки в сравнении с ранее опубликованными. Для сравнения, *E*-фактор, рассчитанный для первых трех стадий близок к 1,0. В то время как для традиционного метода синтеза фенилазида из азида натрия и фенилдиазониевой соли, величина *E*-фактора составляет 53,7. Другие описанные методы получения арилазидов характеризуются еще более высоким значениям *E*-фактора. Таким образом, новая методология наиболее соответствует требованиям «зеленой» химии.

2 Циклоприсоединение азидов к алкинам (CuAAC) без растворителя

Одним из способов модификации стабильных N-гетероциклических карбенов является расширение цикла до шести-, семи- или восьмичленного. Известно, что N-гетероциклические карбены с расширенным циклом (er-NHC, er - expanded ring) заметно отличаются по стерическим и электронным свойствам от карбенов, содержащих пятичленные циклы. Расширение карбенового цикла приводит к значительному увеличению донорных свойств карбенов, стерической нагрузки карбенового лиганда, а также увеличению стабильности комплексов на их основе. Это, в свою очередь, повышает эффективность комплексов в ряде каталитических процессов, таких как реакции Сузуки-Мияуры, Бахвальда-Хартвига и ряде других.

Нами было проведено систематическое исследование влияния размера цикла в карбеновом лиганде и его стерических свойств на каталитическую активность комплексов меди(I) в «клик»-реакции синтеза 1,2,3-триазолов без использования растворителя. Для этого были использован ряд комплексов меди(I) с известными ранее диаминокарбенами, содержащими 5-, 6-, и 7- членные циклы, а также синтезированы неописанные ранее комплексы с карбенами, содержащими восьмичленный цикл основе нафтильного фрагмента.

2.1 Синтез амидиниевых солей

Наиболее удобными предшественниками для синтеза свободных карбенов и их комплексов с переходными металлами являются амидиниевые соли. Амидиниевые соли, содержащие восьмичленный цикл, были получены циклизацией N,N'-диарилзамещенных амидинов с 1,8-бис(бромометил)нафталином, полученным из коммерчески доступного нафталевого ангидрида (Схема 4; Mes = мезитил, Dipp = 2,6-диизопропилфенил). Нафталин-1,8-диилдиметанол был получен с выходами 84% и 61% двумя методами: восстановлением нафталевого ангидрида литийалюминийгидридом в ТГФ и смесью боргидрида натрия с бромом. Затем, действием PBr_3 в диоксане с выходом 94% был получен 1,8-бис(бромометил)нафталин. Восьмичленные амидиниевые соли (**6**) и (**7**) были получены по

аналогии с описанным в литературе методиками синтеза циклических амидиниевых солей, циклизацией 1,8-бис(бромометил)нафталина и формамидинов.

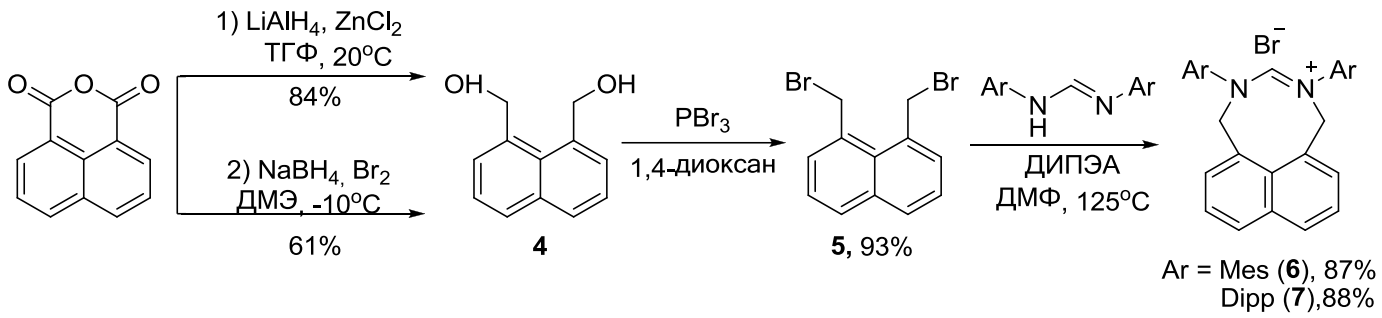


Схема 4. Синтез амидиниевых солей.

2.2 Комплексы серебра(I) и меди(I) с N-гетероциклическими карбенами

Комплексы серебра(I) с N–гетероциклическими карбенами по причине невысокой прочности связи серебро(I)-карбен являются ценными соединениями с синтетической точки зрения. Они являются часто используемыми исходными соединениями для получения соответствующих комплексов других переходных металлов реакцией переметаллирования. Благодаря устойчивости на воздухе и в присутствии влаги, а так же легкости их получения, комплексы серебра(I) с N-гетероциклическими карбенами часто используют в качестве синтетических аналогов свободных карбенов.

Комплексы серебра(I) с карбенами, содержащими восьмичленный цикл, были получены взаимодействием соответствующих циклических амидиниевых солей с оксидом серебра(I) в ТГФ при 60°C (Схема 5).

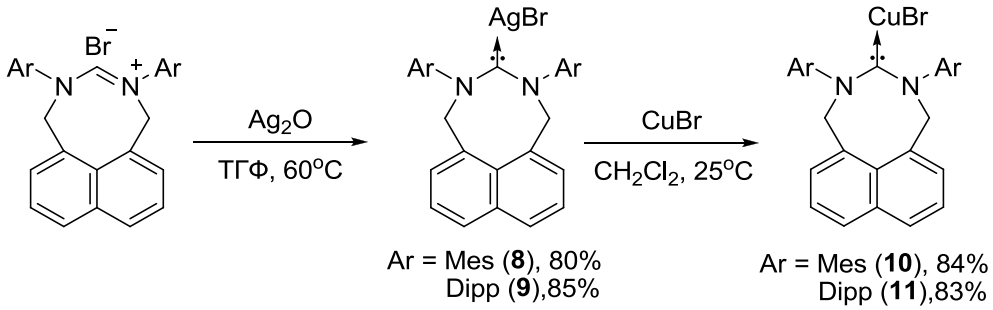


Схема 5. Получение комплексов серебра(I) и меди (I).

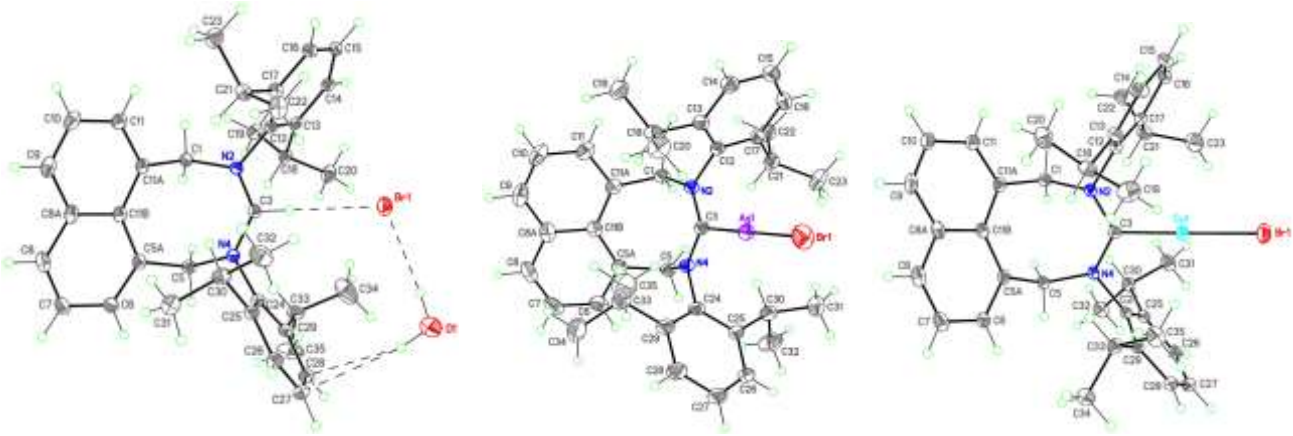
До наших исследований было только одно сообщение о синтезе комплекса серебра(I) с N-гетероциклическим карбеном, содержащим восьмичленный цикл. Комплексы (NaphtDHD-Mes)AgBr (**8**) и (NaphtDHD-Dipp)AgBr (**9**) (NaphtDHD – дигидронафтодиазоцин-2-илиден) – первые примеры комплексов серебра(I) с восьмичленными N-гетероциклическими карбенами, содержащими ароматические заместители при атомах азота

и цикл с дополнительным напряжением в кольце (за счет плоского нафталинового фрагмента).

Комплексы меди(I) с N-гетероциклическими карбенами являются интенсивно исследуемым классом соединений. Они проявляют высокую каталитическую активность в ряде процессов, таких как «click»-реакции, C-H активация, сопряженное присоединение реактивов Гриньяра к непредельным кетонам. Наиболее удобным методом получения комплексов меди(I) с N-гетероциклическими карбенами с расширенным циклом является переметаллирование соответствующих комплексов серебра(I) галогенидами меди(I). Такой метод является простым экспериментально и позволяет получать целевые соединения с высокими выходами.

Комплексы (NaphtDHD-Mes)CuBr (**10**) (NaphtDHD-Dipp)CuBr (**11**) были получены с выходами 83% и 84%, соответственно (Схема 5). Эти соединения являются первыми примерами комплексов, содержащих один карбеновый лиганд с восьмичленным циклом с ароматическими заместителями при атоме меди(I). Метод получения этих соединений – первый пример переноса восьмичленных N,N'-диарилзамещенных N-гетероциклических карбеновых лигандов с атома серебра(I) на атом переходного металла 11 группы.

Структуры амидиниевой соли (NaphtDHD-Dipp)H]Br (**7**), комплексов (NaphtDHD-Dipp)AgBr (**9**) и (Napht-8-Dipp)CuBr (**11**) в кристалле были установлены методом РСА (Рисунок 1).



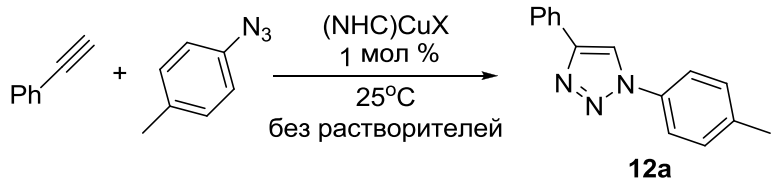
7 **9** **11**

Рисунок 1. Структуры (NaphtDHD-Dipp)HBr (**7**), (NaphtDHD-Dipp)AgBr (**9**) и (NaphtDHD-Dipp)CuBr (**11**) в кристалле по данным РСА.

2.3 Каталитические исследования

Мы провели сравнительное исследование каталитической активности комплексов меди(I) с N-гетероциклическими карбенами с 5-, 6- и 7- членными циклами, а так же

комплексов (NaphtDHD-Ar)CuX, содержащих новый карбеновый лиганд с восьмичленным циклом, в реакции циклоприсоединения азидов с алкинами (CuAAC). В качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие между фенилацетиленом и *n*-толилазидом в условиях без использования растворителей (Схема 6).



*п-толилазид (1,0 ммоль, 1 эк.), фенилацетилен (1,03 ммоль, 1,03 эк.), 1 мол % (NHC)CuBr

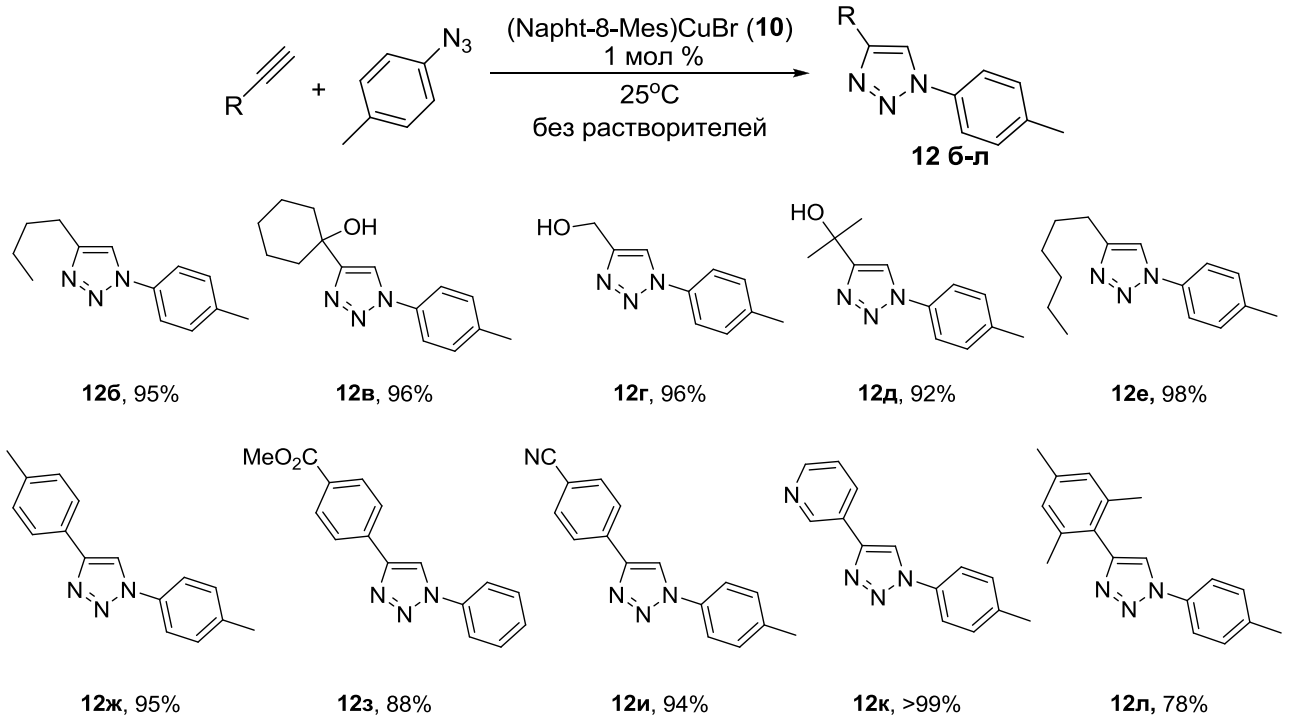
Схема 6. Сравнение каталитической активности (NHC)CuX в реакции CuAAC без использования растворителей.*

Наиболее высокую каталитическую активность среди протестированных комплексов в реакции CuAAC без использования растворителей проявляют (THP-Mes)CuBr (> 99%; THP – тетрагидропиримидин-2-илиден), содержащий карбеновый лиганд с шестичленным циклом, и (NaphtDHD-Mes)CuBr (> 99%). Комплексы (NHC-Dipp)CuBr характеризуются низкой каталитической активностью. Вероятно, это обусловлено избыточной стерической нагруженностью каталитического центра за счет лиганда NHC-Dipp, имеющего два объемных диизопропилфенильных заместителя.

С целью оптимизировать количества используемых комплексов (NaphtDHD-Mes)CuBr и (THP-Mes)CuBr, необходимых для осуществления реакции CuAAC с максимальным выходом, была проведена серия экспериментов по уменьшению загрузки катализаторов. При использовании 1 мольного % (NaphtDHD-Mes)CuBr достигается количественный выход. Высокий выход продукта реакции возможен так же и при десятикратном снижении загрузки катализатора (94%). При использовании 0,05 мол % (NaphtDHD-Mes)CuBr TON реакции составляет 1560 при выходе продукта 78%, что является очень высоким результатом в сравнении с другими ранее опубликованными данными по CuAAC реакциям с арилазидами без использования растворителей.

Для определения области применимости каталитической системы на основе (NaphtDHD-Mes)CuBr в реакции CuAAC без использования растворителя мы исследовали серию реакций терминальных ацетиленов с *n*-толилазидом (Схема 7) и бензилазидом (Схема 8). Реакции осуществляли при комнатной температуре в течение 12 часов, затем реакционную смесь растворяли в хлористом метилене и отфильтровывали через короткий

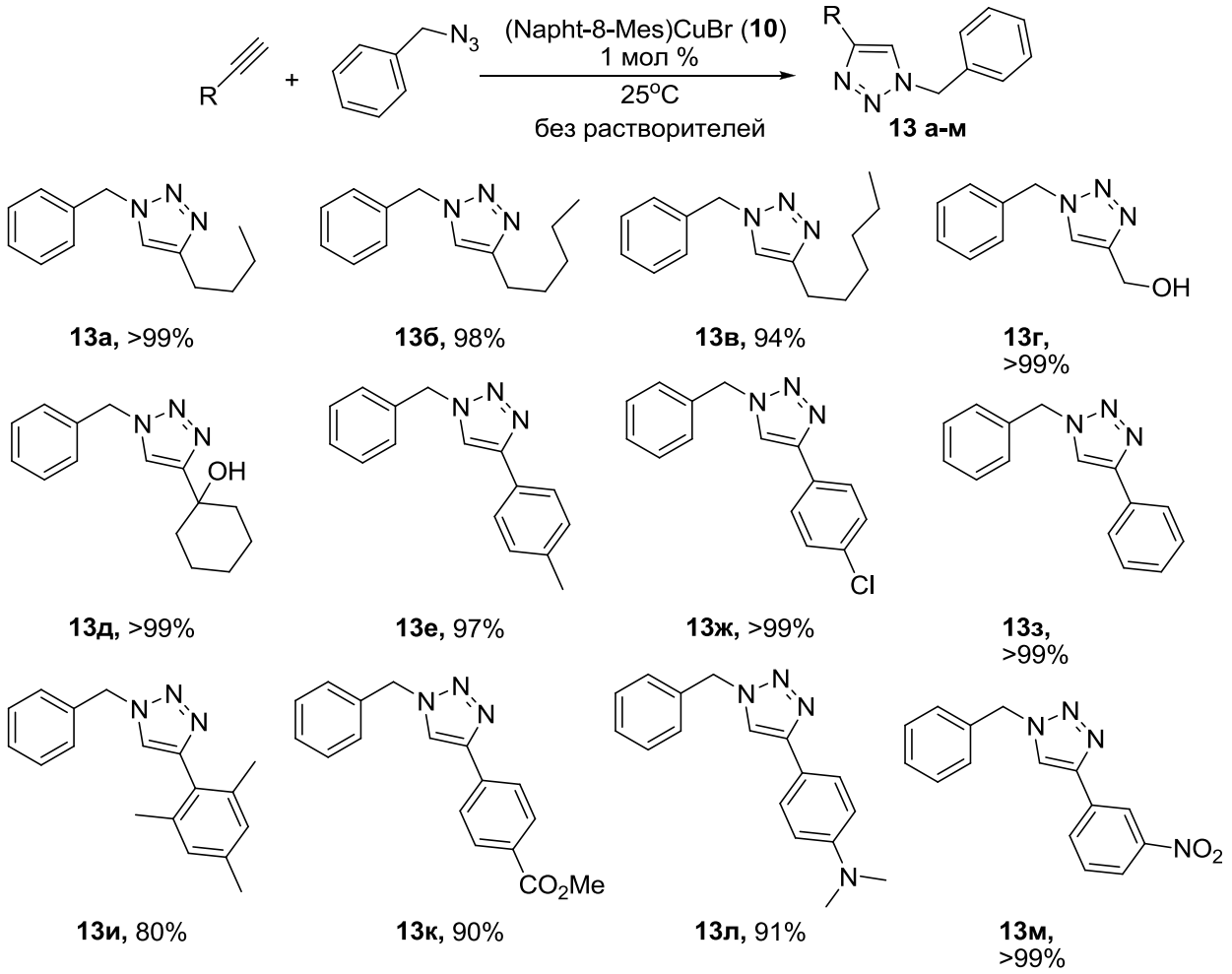
слой силикагеля. Чистый 1,4-дизамещенный 1,2,3-триазол получали упариванием в вакууме фракций, содержащих продукт.



* *п*-толилазид (1,0 ммоль, 1 эк.), ацетилен (1,03 ммоль, 1,03 эк.), 1 мол % (Napht-8-Mes)CuBr

Схема 7. Циклоприсоединение *п*-толилазида к различным ацетиленам, катализируемое (Napht-8-Mes)CuBr.*

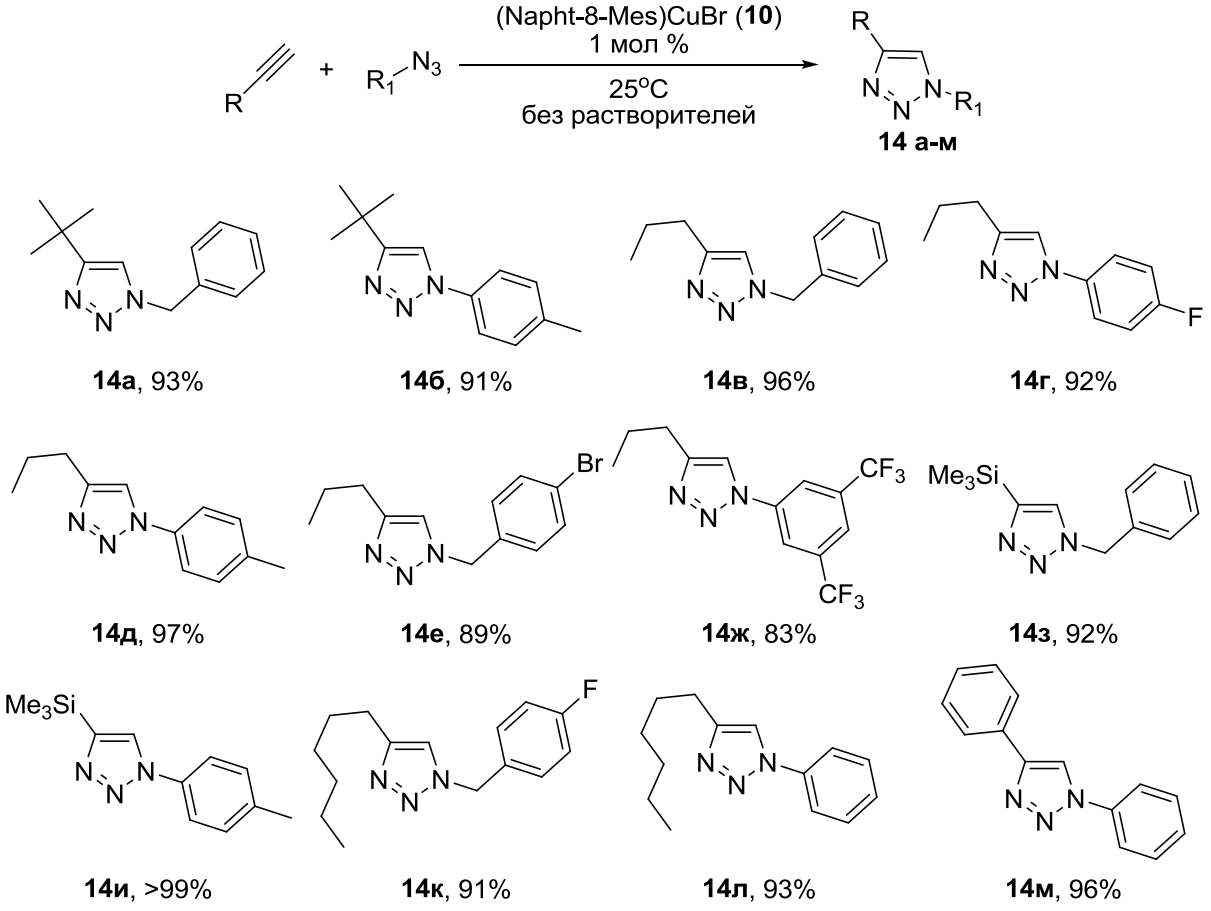
Использование (NaphtDHD-Mes)CuBr в качестве катализатора ведет к получению продуктов циклоприсоединения *п*-толилазида и бензилазида как к алифатическим (схема 7: **12б-е**; схема 8: **13а-д**), так и к ароматическим (схема 7: **12ж-л**; схема 8: **13е-м**) ацетиленам с высокими выходами. Каталитическая система толерантна к различным функциональным группам в ацетиленах (схема 7: **12в-д**, 7-9, схема 8: **13г, д, к-м**). Наблюдается снижение выхода реакции для арилацетиленов содержащих объемные заместители в ароматическом кольце. Так, для мезитилацетилена (схема 7: **12л**; схема 8: **13и**) выходы продуктов составили 78% и 80% в реакциях с *п*-толил- и бензилазидом, соответственно.



* бензилазид (1,0 ммоль, 1 эк.), ацетилен (1,03 ммоль, 1,03 эк.), 1 мол % (Napht-8-Mes)CuBr

Схема 8. Циклоприсоединение бензилазида к различным ацетиленам, катализируемое (Napht-8-Mes)CuBr.*

Реакция CuAAC с использованием в качестве катализатора (NaphtDHD-Mes)CuBr протекает с высокими выходами с легколетучими алифатическими ацетиленами с третбутильным, пропильным, триметилсилильным заместителями (схема 9: **14а-и**) при комнатной температуре. Кроме того, данная реакция протекает с высокими выходами с различными арил- (схема 9: **14б, г, д, ж, и, л, м**) и бензилазидами (схема 9: **14а, в, е, з, к**).



* азид (1,0 ммоль, 1 эк.), ацетилен (1,03 ммоль, 1,03 эк.), 1 мол % (Napht-8-Mes)CuBr

Схема 9. Циклоприсоединение различных азидов к алифатическим и ароматическим ацетиленам, катализируемое (Napht-8-Mes)CuBr.*

Таким образом, в результате проведенного сравнения каталитической активности комплексов меди(I) содержащих N-гетероциклические карбены с пяти-, шести-, семи- и восьмичленными циклами в реакции циклоприсоединения органических азидов к терминальным ацетиленам (CuAAC) без использования растворителей, нами была разработана высокоэффективная каталитическая система синтеза N-арил-1,2,3-триазолов с высокими или близкими к количественным выходами при комнатной температуре. Разработанные условия позволяют осуществлять реакцию на широком спектре субстратов, а так же являются толерантными к наличию функциональных групп. Важно отметить, что предложенный подход соответствует требованиям «зеленой» химии, рассчитанные значения Е-фактора достигают ~ 0,03.

3 Общий метод синтеза 1,4-дизамещенных 5-гало-1,2,3-триазолов

В последнее время возросла практическая значимость 1,4-дизамещенных-5-гало-1,2,3-триазолов. Так, 1,4-дизамещенные-5-иод-триазолы являются удобными исходными

соединениями для синтеза 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов посредством реакций Соногаширы, арилирования, алкилирования, нуклеофильного замещения и внутримолекулярной циклизации.

Недавно группой Юфей Ху был разработан новый оригинальный метод синтеза 1,4-дизамещнных 5-хлор-1,2,3-триазолов, образующихся при смешении арилацетиленида меди(I) с бензилазидом в дихлорметане в присутствии N–хлорсукцинимида в качестве электрофила. По предложенному методу было синтезировано двадцать 5-хлор-1,2,3-триазолов с хорошими выходами. К сожалению, в своей работе Юфей Ху не привел ни одного примера получения 5-хлор-1,2,3-триазолов из арилазидов, которые, как известно, намного менее реакционноспособны в CuAAC. Кроме того, предложенная one-pot методология не позволяет осуществлять синтез 5-иод(бром)-1,2,3-триазолов. Целью нашего исследования стала разработка общего метода синтеза 5-хлор-, 5-бром- и 5-иод-1,2,3-триазолов.

На первом этапе были воспроизведены условия реакции, опубликованные Юфей Ху. В качестве органического азида использовали фенилазид. Продукт N-фенил-5-хлоро-1,2,3-триазол (**16б)** был получен с выходом 41%. Затем мы разделили one-pot процесс на две последовательных стадии (Схема 10). Первая стадия - взаимодействие фенилазида и фенилацетиленида меди(I) в дихлорметане. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов. На второй стадии добавили N-хлорсукцинимид, что привело к получению целевого продукта с таким же выходом 41%.

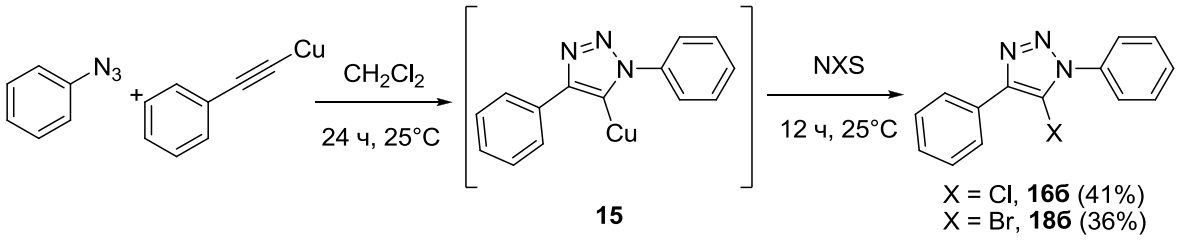
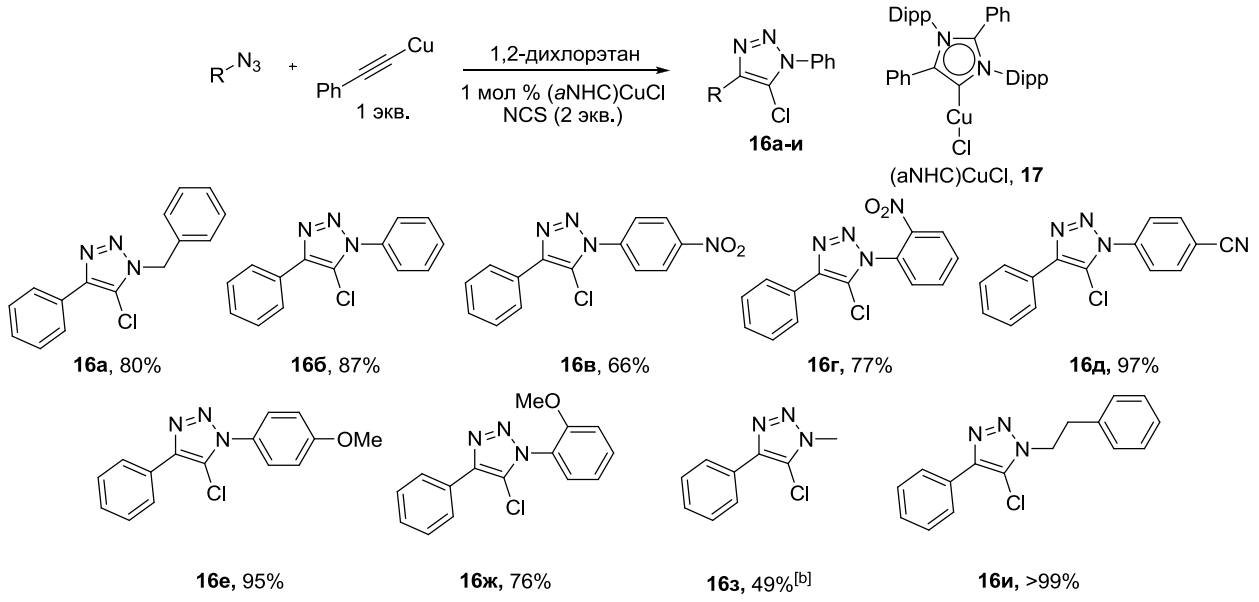


Схема 10. Последовательное получение 5-хлор и 5-бром N-фенил-4-фенил-1,2,3-триазола.

Аналогичный эксперимент, но с добавлением N-бромсукцинимида в качестве электрофила позволил получить N-фенил-4-фенил-5-бромо-1,2,3- триазол (**18б**) с выходом 36%. Полученные результаты позволили сделать предположение, что близкие выходы до и после разделения стадий свидетельствуют о том, что за 24 часа триазолид меди(I) (**15**) образуется с выходом около 40%. Затем **15** практически количественно реагирует с электрофилом, образуя целевой галотриазол.

Для увеличения выхода триазолида меди(I) на первой стадии и, соответственно, увеличения общего выхода процесса нами были оптимизированы условия первой стадии

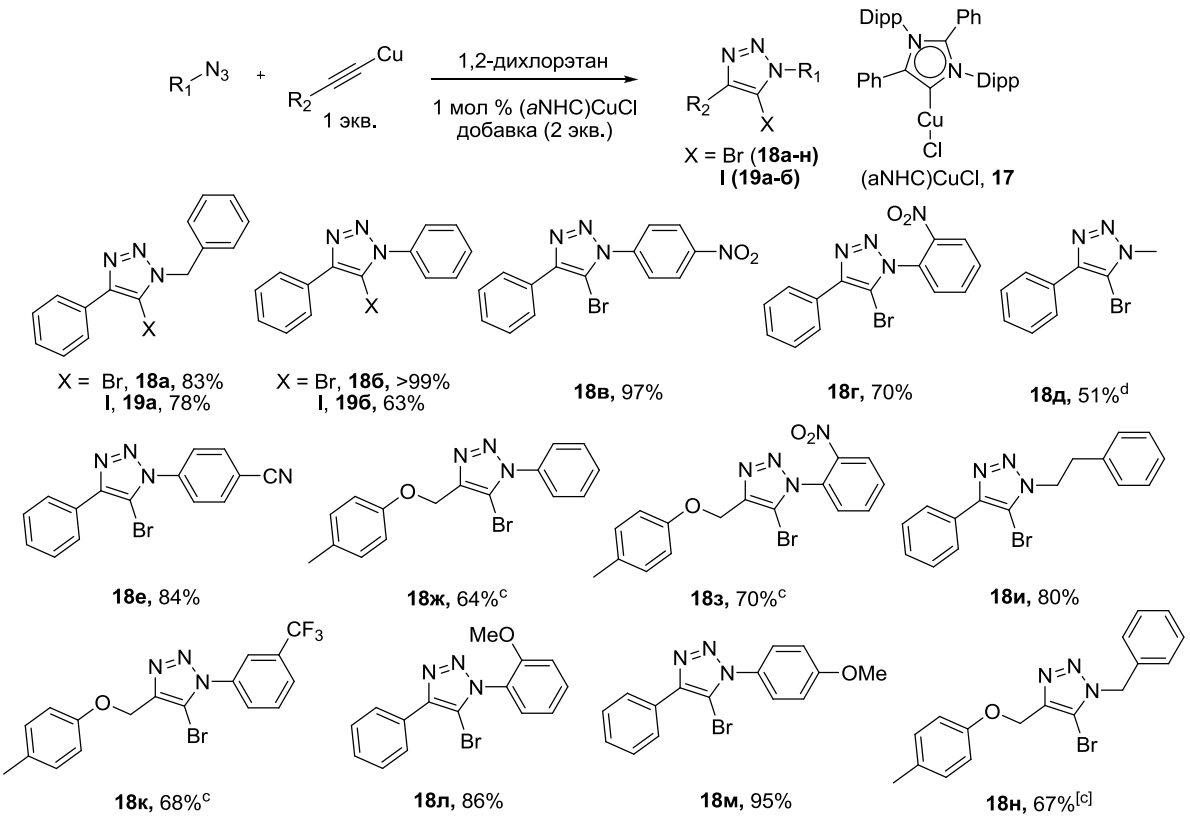
реакции. Ранее было показано, что мономерные комплексные ацетилениды меди(I) малореакционноспособны по отношению к органическим азидам. Однако они вступают в реакцию при добавлении внешнего катализатора на основе комплекса меди. В качестве катализатора мы использовали комплекс меди с N-гетероциклическим карбеном (*a*NHC)CuCl (**17**). Также, для увеличения температуры реакции и снижения времени протекания процесса, был использован растворитель (1,2-дихлорэтан) с температурой кипения выше, чем для дихлорметана. В результате, нам удалось поднять выход N-фенил-4-фенил-5-хлор-1,2,3-триазола (**16б**) с 40% до 87% (Схема 11). В аналогичных условиях N-фенил-4-фенил-5-бром-1,2,3-триазол (**18б**) был получен с практически количественным выходом (99%, Схема 12). При использовании в качестве электрофила N-иодсукцинимида целевой N-фенил-4-фенил-5-иод-1,2,3-триазол (**19б**) был получен с выходом 38% (Схема 12). Использование в качестве электрофила I_2 позволило получить продукт **19б** с более высоким выходом 63%.



[a] *Условия реакции:* ацетиленид меди(I) (1 ммоль), 1,2-дихлорэтан (2 мл), азид (1 ммоль), (*a*NHC)CuCl (1 мол %), 60°C, 4 часа, NCS (2 ммоль, 2 экв.), 4 часа. [b] Комнатная температура. *Выход продукта реакции.

Схема 11. Синтез 1,4-дизамещенных-5-хлор-1,2,3-триазолов.[a]

Разработанные условия реакции позволяют получать N-замещенные-4-фенил-5-хлор-1,2,3-триазолы из фенилазида, арилазидов содержащих донорные заместители (Схема 11:**16е, ж**) и арилазидов, содержащих акцепторные заместители (Схема 11:**16в-д**). Наличие орто-заместителей в исходном арилиазиде (схема 11:**16г, ж**) не приводит к значительному снижению выхода. Алкилазиды так же хорошо вступают в реакцию. Так, бензильное производное **16а** удалось получить с выходом 80%, а для реакции (2-азидоэтил)бензола (**16б**) был получен практически количественный выход.



[a] *Условия реакции:* ацетиленид меди(I), 1,2-дихлорэтан (2 мл), азид (1 ммоль), (*a*NHC)CuCl (1 мол %), 60°C, 4 часа, NBS (2 ммоль, 2 экв.), 4 часа. [b] *Условий реакции:* ацетиленид меди(I) (1 ммоль), 1,2-дихлорэтан (2 мл), азид (1 ммоль), (*a*NHC)CuCl (1 мол %), 60°C, 4 часа, I_2 (2 ммоль, 2 экв.), 4 часа. [c] NBS (1 экв.). [d] Комнатная температура.

Схема 12. Синтез 1,4-дизамещенных 5-бром- и 5-иод-1,2,3-триазолов.[a,b]

Используя данный подход, был синтезирован ряд 1,4-дизамещенных-5-гало-1,2,3-триазолов (Схема 12) как из арил- (**18а-е,и, л,м**), так и из алкилацетиленидов меди(I) (**18ж, з, к, н**), фенилазида (**18б, ж**), арилазидов, содержащих донорные (**18л, м**) и акцепторные (**18в, г, е, з, к**) заместители, а так же из алкилазидов (**18д, и, н**). Выход N-метилзамещенного триазола **18д** по причине высокой летучести исходного метилазида составил 51%. Так же разработанный метод был применен для синтеза 1,4-дизамещенных-5-иод-1,2,3-триазолов (**19а** и **19б**) с хорошими выходами (Схема 12).

Было проведено масштабирование синтеза соединений (**16а**, **16в**, **18а**, **18б**, **18з**). Соединения (**16а** и **18а**) были синтезированы в количестве по 50 ммоль, а остальные – по 25 ммоль. Мы обнаружили, что выход реакции воспроизводится, выделение продуктов в аналитически чистой форме не составляет труда. Следует отметить, что в некоторых случаях могут быть проблемы с низкой растворимостью продуктов (**16в**). Масштабирование производилось по методике аналогичной на 1 ммоль, но реакционная колба была погружена в водяную баню (комнатная температура) в связи с некоторой экзотермичностью реакции при добавлениии NXS к реакционной смеси.

Главными преимуществами разработанного метода получения 5-гало-1,2,3-триазолов по сравнению с описанными являются: препаративность, отсутствие необходимости высокого разбавления реакционной смеси дорогим или сильно гигроскопичным растворителем, низкие количества образующихся в качестве побочного продукта *H*-триазолов, а так же высокие выходы в реакциях не только с алкил- и бензилазидами, но и с ароматическими азидами. Благодаря применению 1,2-дихлорэтана достигается достаточно короткое время проведения реакции, необходимые вещества можно синтезировать и выделить за один рабочий день.

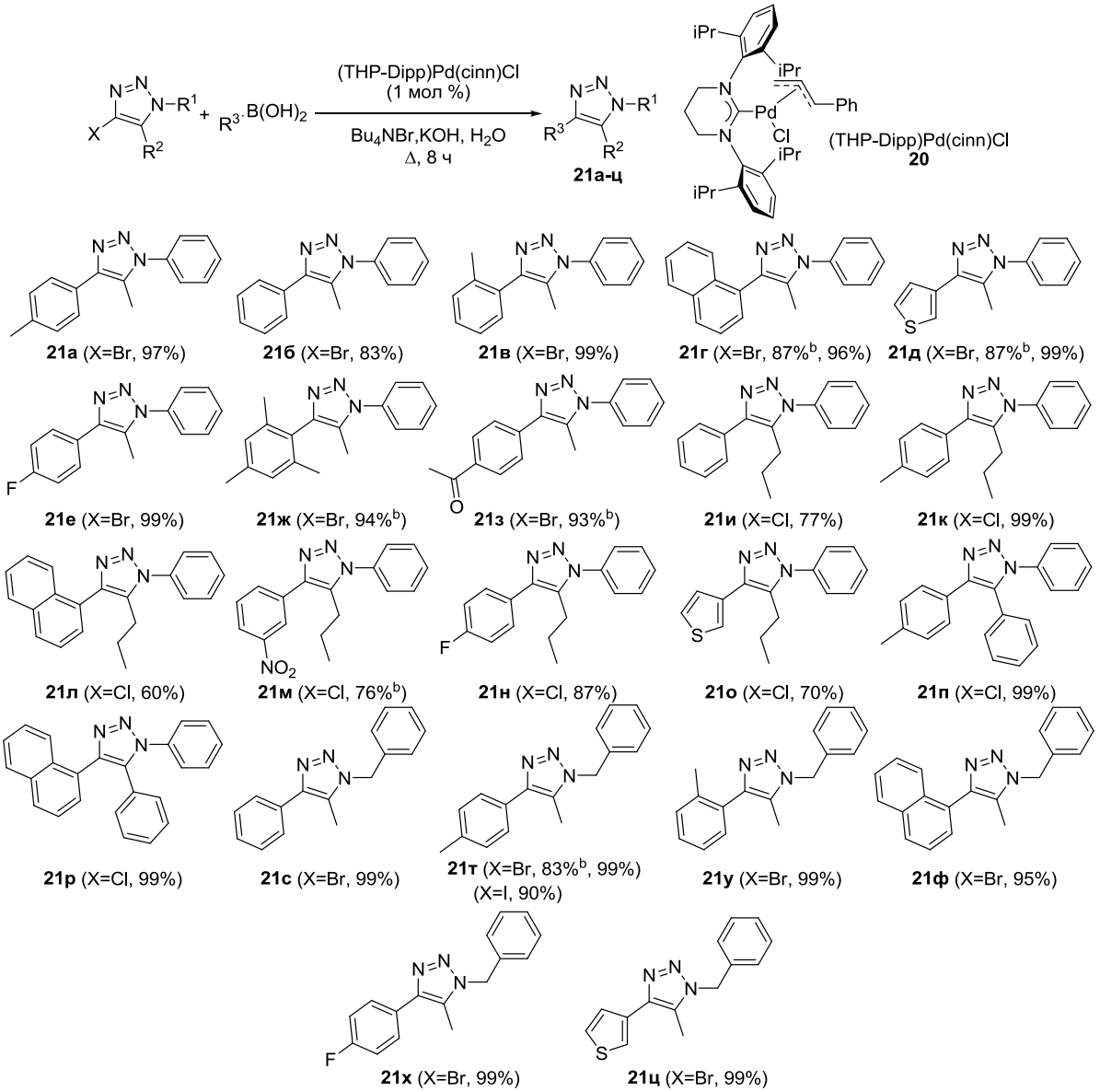
4 Общий метод кросс-сочетания Сузуки-Мияура 4- и 5-гало-1,2,3-триазолов в воде

Реакция медь-катализируемого циклоприсоединения азидов с алкинами (CuAAC) дает возможность получать 1,2,3-триазолы с высокими выходами. Однако у этой реакции есть ряд ограничений. Так, данный метод не позволяет получать 1,4,5-тризамещенные 1,2,3-триазолы, которые имеют большое практическое значение в органическом синтезе, применяются в медицине и науках о материалах.

Ранее в нашей группе была разработана каталитическая система для реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры гетероарилхлоридов с арилборными кислотами в воде. В настоящей работе мы оптимизировали условия реакции для получения различных N-арил и N-алкил 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов из 4- и 5-гало-1,2,3-триазолов и арилборных кислот. В качестве растворителя для проведения реакции была использована вода без ее предварительной дегазации, $NaHCO_3$ или KOH в роли основания, тетрабутиламмоний бромид в качестве катализатора фазового переноса. В роли катализатора мы использовали (THP-Dipp)Pd(cinn)Cl комплекс (**20**) на основе шестичленного карбена с объемистыми Dipp заместителями, зарекомендовавший себя ранее как наиболее эффективный палладиевый прекатализатор для реакции Сузуки в воде Реакционную смесь, представляющую собой двухфазную систему (в органической фазе содержится нерастворимый в воде исходный гало-1,2,3-триазол, арилборная кислота, палладиевый комплекс и катализатор фазового переноса Bu_4NBr, в водной фазе – основание, анион борной кислоты и Bu_4NBr), кипятили в аэробных условиях в течение 8 часов. Экстракция и упаривание органической фазы позволили выделить выделить чистый продукт.

Разработанная каталитическая система позволяет проводить реакцию кросс-сочетания арилборных кислот как с донорными: фенил (схема 13: **21а, с**; схема 14: **22б, е, з**), пара-толил (схема 13: **21а, п, т**; схема 14: **22а, г, д, ж, м**), орто-толил (схема 13: **21в, у**), так и с акцепторными заместителями: 3-нитрофенил- (схема 13: **21м**, схема 14: **22к**), ацетилфенил-

(схема 13: **21з**). Реакция протекает с хорошими выходами для фторзамещенных арилборных кислот: 4-фторфенил- (схема 13: **21е, х**; схема 14: **22л**), а так же арилборных кислот с объемными: нафтил- (схема 13: **21г, л, р, ф**; схема 14: **22в, и**), мезитил- (схема 13: **21ж**), а также гетероциклическими (тиофен-3-илборной кислоты: схема 13: **21д-ц**) заместителями. Впервые показана возможность кросс-сочетания Сузуки-Мияуры 4- и 5-хлор 1,2,3-триазолов (схема 13: **21и-р**; схема 14: **22а-д, ж-л**).

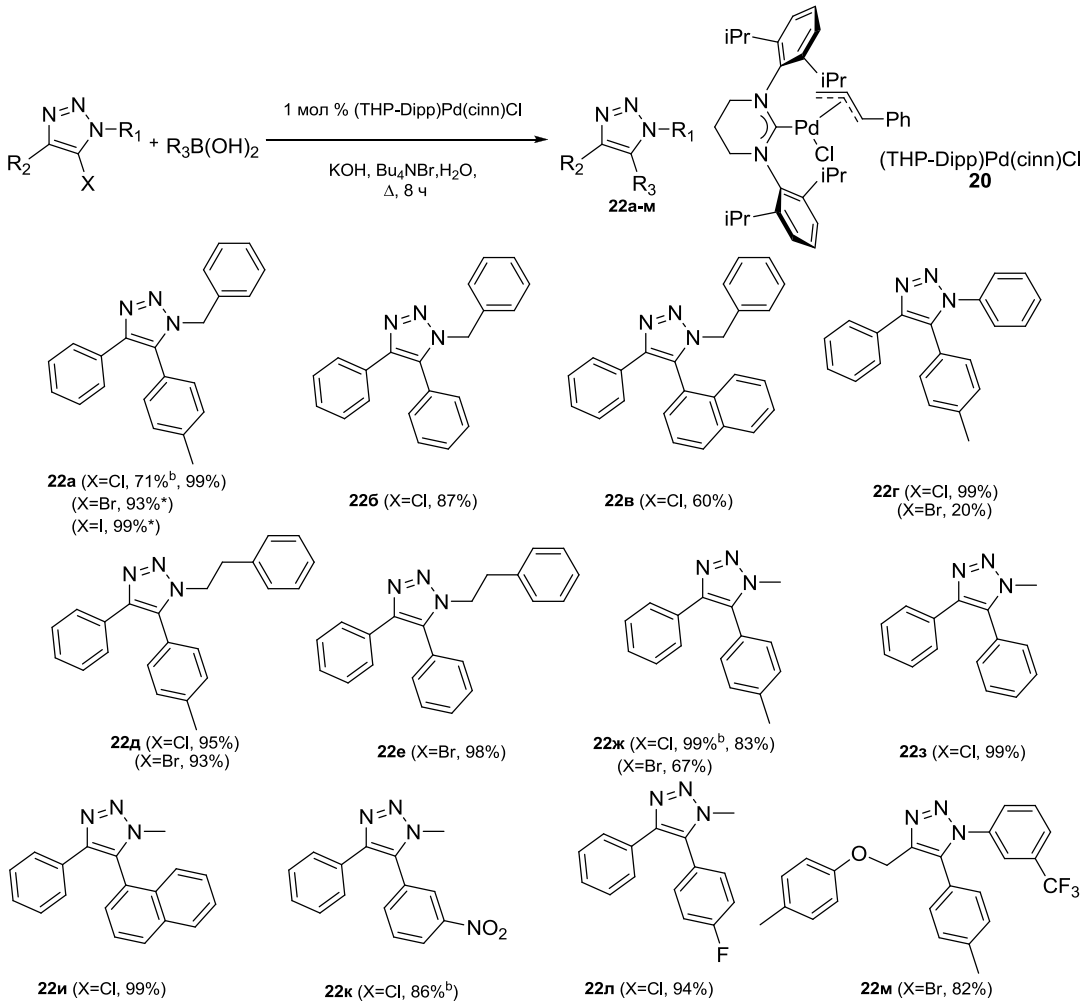


[a] *Условия реакции:* 4-гало-1,2,3-триазол (0.5 ммоль), $ArB(OH)_2$ (1.2 экв., 0.6 ммоль), (THP-Dipp)Pd(cinn)Cl (0.005 ммоль), KOH (1.7 экв., 0.85 ммоль), Bu_4NBr (0.05 ммоль), H_2O (0.8 мл), Δ, 8h. [b] $NaHCO_3$ в качестве основания (3.06 экв.).

Схема 13. Кросс-сочетание 4-гало-1,2,3-триазолов в воде.[a]

Условия проведения реакции удовлетворяют ряду требований «зеленой» химии: реакция протекает без использования токсичных и взрывоопасных растворителей в воде,

которая нетоксична, невоспламеняема, недорога и может быть легко отделена от органических реагентов, в качестве исходных соединений используются легко доступные, устойчивые, низкотоксичные арилборные кислоты, а в качестве основания используется дешевый KOH, применяется низкая загрузка палладиевого катализатора (1 мол.%), а так же катализатора фазового переноса Bu_4NBr, метод позволяет получать 1,4,5-тризамещенные 1,2,3-триазолы с высокими, зачастую с количественными, выходами без образования токсичных побочных продуктов.



[a] *Условия реакции:* 4-гало-1,2,3-триазол (0.5 ммоль), $ArB(OH)_2$ (1.2 экв., 0.6 ммоль), (THP-Dipp)Pd(cinn)Cl (0.005 ммоль), KOH (1.7 экв., 0.85 ммоль), Bu_4NBr (0.05 ммоль), H_2O (0.8 мл), Δ, 8h. b $NaHCO_3$ в качестве основания (3.06 экв.).

Схема 14. Кросс-сочетание 5-гало-1,2,3-триазолов в воде.[a]

Основные результаты и выводы

1. Разработан эффективный экспериментально простой, отвечающий ряду требований «зеленой» химии (Е-фактор ~ 1), метод синтеза арилазидов и 3-гидрокси-1,3-диарилтриазенов из стабильных арилдиазоний тетрафтороборатов с высокими выходами.
2. Разработана высокоэффективная каталитическая система для реакции циклоприсоединения органических азидов к терминальным ацетиленам (CuAAC) на основе комплекса меди с N-гетероциклическим карбеном с расширенным восьмичленным циклом на основе нафтильного фрагмента, позволяющая синтезировать N-арилтриазолы с высокими выходами при комнатной температуре без использования растворителей (Е-фактор до ~ 0,03).
3. Разработан общий экспериментально простой, легко масштабируемый метод синтеза 1,4-дизамещенных-5-гало-1,2,3-триазолов (Cl, Br, I) из ацетиленидов меди(I), органических азидов (включая слабореакционноспособные арил азиды) и электрофилов (NCS, NBS или I_2) с высокими выходами.
4. Разработана универсальная высокоэффективная каталитическая система кросс-сочетания Сузуки-Мияура 4- и 5-гало-1,2,3-триазолов (Cl, Br) с различными арилборными кислотами в воде. Новый метод синтеза 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов удовлетворяет ряду требований «зеленой» химии. Впервые показана возможность кросс-сочетания Сузуки-Мияуры 4- и 5-хлор-1,2,3-триазолов.

Публикации

1. **Gribanov P.S.**, Topchiy M.A., Golenko Y.D., Lichtenshtein Y.I., Eshtukov A.V., Terekhov V.E., Asachenko A.F., Nechaev M.S. An unprecedently simple method of synthesis of aryl azides and 3-hydroxytriazenes // Green Chem. – 2016. – V. 18. - № 22. – P. 5984-5988.
2. Chesnokov G.A., Topchiy M.A., Dzhevakov P.B., **Gribanov P.S.**, Tukov A.A., Khrustalev V.N., Asachenko A.F., Nechaev M.S. Eight-membered-ring diaminocarbenes bearing naphthalene moiety in the backbone: DFT studies, synthesis of amidinium salts, generation of free carbene, metal complexes, and solvent-free copper catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) reaction // Dalton Trans. – 2017. – V. 46. - № 13. - 4331-4345.
3. **Gribanov P.S.**, Topchiy M.A., Karsakova I.V., Chesnokov G.A., Smirnov A.Yu., Minaeva L.I., Asachenko A.F., Nechaev M.S. General method of synthesis of 1,4-disubstituted-5-halo-1,2,3-triazoles // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – V. 2017. - № 35. - 5225-5230.
4. **Gribanov P.S.**, Chesnokov G.A., Topchiy M.A., Asachenko A.F., Nechaev M.S. General method of Suzuki-Miyaura cross-coupling of 4- and 5-halo-1,2,3-triazoles in water // Org. Biomol. Chem. - 2017. – V.15. - №45. – 9575-9578.
5. Nechaev M.S., Asachenko A.F., Dzhevakov P.B., Morozov O.S., Proskurin G.V., **Gribanov P.S.** Expanded ring N-heterocyclic carbene transition metal complexes. Synthesis, structure, applications in catalysis. Molecular Complexity in Modern Chemistry (MCMC-2014), (Москва, Россия, 2014).
6. Nechaev M.S., Asachenko A.F., Dzhevakov P.B., Morozov O.S., **Gribanov P.S.** Expanded ring N-heterocyclic carbene transition metal complexes. Synthesis, structure, applications in catalysis. KOST-2015 Heterocyclic congress. (Москва, Россия, 2015).
7. **Gribanov P.S.**, Topchiy M.A., Golenko Y.D., Chesnokov G.A., Korotina E.V., Krut'ko E.B., Minaeva L.I., Babkin A.V., Bulgakov B.A., Asachenko A.F., Nechaev M.S., Solvent-free CuAAC polymerization catalyzed by N-heterocyclic carbene copper(I) complexes, The Fourth International Scientific Conference: «Advances in Synthesis and Complexing». (Москва, Россия, 2017).
8. **Грибанов П.С.**, Топчий М.А., Асаченко А.Ф., Нечаев М.С. Получение арилазидов и 1,2,3-триазолов в условиях «зеленой» химии. Ежегодная конференция-конкурс научно-исследовательских работ молодых учёных и специалистов ИНЭОС РАН. (Москва, Россия, 2017).