

*На правах рукописи*

**ВУ ЧАН ЗЫОНГ**

**МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ  
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ NH-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ ИЗ  
ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОПИНАЛЕЙ, ТРИМЕТИЛСИЛИЛАЗИДА,  
N- И C- НУКЛЕОФИЛОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Иркутск – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки  
Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского  
Сибирского отделения РАН

Научный руководитель	доктор химических наук, профессор <b>Медведева Алевтина Сергеевна</b>
Официальные оппоненты:	<b>Рохин Александр Валерьевич,</b> доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО Иркутский государственный университет, кафедра прикладной информатики и документоведения, профессор  <b>Ясько Светлана Витальевна,</b> кандидат химических наук, доцент, ФГБОУ ВО Иркутский государственный университет путей сообщения, кафедра техносферной безопасности, доцент
Ведущая организация	ФГАОУ ВО Уральский федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург

Защита состоится 6 декабря 2016 года в 9.00 часов на заседании  
диссертационного совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии им.  
А.Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Иркутского института  
химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и на сайте  
<http://www.irkinstchem.ru/index.php/ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
д.х.н.

Тимохина Людмила Владимировна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.**  $\alpha$ -Карбонилсодержащие алкины, как 1,3-биэлектрофилы, широко используются в синтезе разнообразных гетероциклических соединений. Среди них важное место занимают амбидентные пропинали, имеющие наряду с высокореакционной тройной связью стерически незатрудненную альдегидную группу. Структурные особенности пропиналей благоприятствуют участию обоих реакционных центров в реакциях с нуклеофилами при сборке функционализированных гетероциклов. Пропинали применяют в качестве строительных блоков в тонком органическом синтезе, в частности, в полном синтезе высокоэффективных антибиотиков природного происхождения, полисопряженных порфириновых ансамблей, перспективных для получения материалов, применяемых в качестве сенсоров, считывающих устройств, преобразователей фотохимической энергии, магнитоактивных материалов. Следует отметить, что успешное использование пропиналей в этих технологиях основано на селективных реакциях присоединения нуклеофилов по альдегидному центру.

Известно образование пропиналя *in vivo* и участие в метаболических процессах обратимого ингибирования некоторых энзимов, которое связывают с взаимодействием альдегида с нуклеофильными центрами ферментов. Недавно пропиналь был обнаружен в межзвездном пространстве. Эти данные подчеркивают актуальность исследования реакций нуклеофильного присоединения к пропиналям как моделей биохимических превращений.

К настоящему времени в работах, выполненных в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН), были определены основные закономерности хемо-, регио- и стереоселективности реакций нуклеофильного присоединения к элементсодержащим пропиналям в отсутствие катализатора. Недавно открыты новые реакции каскадной сборки полифункциональных гетероциклов при взаимодействии с некоторыми *N*- и *C*-нуклеофилами, катализируемые кислотами или основаниями, однако возможности мультикомпонентных подходов к дизайну полифункциональных гетероциклов с участием обоих реакционных центров изучены недостаточно.

До сих пор были мало изучены мультикомпонентные реакции замещенных пропиналей с азидами, *N*-, *C*-нуклеофилами для синтеза полифункциональных NH-1,2,3-триазолов, в том числе бисгетероциклических, содержащих два различных фармакофора. Отсутствовали исследования эффективности супрамолекулярного катализа подобных реакций биоразлагаемыми, регенерируемыми полисахаридами в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

Несмотря на отсутствие 1,2,3-триазолов среди природных соединений, в последние годы новый импульс в развитии получила разработка методов синтеза, исключая использование металлокатализа из-за токсичности металлов для

живой клетки. Особо актуально применение 1,2,3-триазолов в качестве биоизостеров амидной группы в медицинской химии для создания новых эффективных и безопасных лекарств.

Работа выполнялась в лаборатории химии карбофункциональных соединений в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по теме: «Изучение тандемных и мультикомпонентных реакций активированных алкинов и алкенов с моно- и бинуклеофилами в условиях органического и супрамолекулярного катализа: разработка хемо-, регио- и стереоконтролируемых методов синтеза практически важных полифункциональных гетероциклов» (№ гос. регистрации 01201281993). Часть исследований проводилась при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 10-03-01024-а, 15-03-99566а).

**Цель работы:** направленный синтез полифункциональных 1*H*-1,2,3-триазолов в результате мультикомпонентных реакций замещенных пропиналей с триметилсилилазидом и *N*-, *C*-нуклеофилами предпочтительно в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

**Научная новизна.** Разработана стратегия синтеза новых и труднодоступных ранее полифункциональных NH-1,2,3-триазолов в результате однореакторных мультикомпонентных реакций замещенных пропиналей с триметилсилилазидом, *N*-, *C*-нуклеофилами, протекающих с участием обоих реакционных центров субстрата, в отсутствие металлокатализа, предпочтительно в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

Реализован эффективный метод синтеза полифункциональных *N*-незамещенных 4-(гидроксиалкил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов, содержащих три функциональные группы (NH, CHO, OH), при взаимодействии соответствующих пропиналей с триметилсилилазидом в воде при комнатной температуре.

Разработаны новые методы синтеза труднодоступных ранее оксимов 1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов в результате мультикомпонентных реакций ацетиленовых альдегидов с триметилсилилазидом и генерируемым *in situ* гидросиламином при микроволновом облучении в спиртовой или водно-спиртовой среде. Впервые обнаружена высокая эффективность рециклизуемого природного полисахарида - хитозана в катализе однореакторного трехкомпонентного синтеза триазолооксимов на примере широкого ряда пропиналей.

Осуществлен эффективный однореакторный трехкомпонентный синтез новых биядерных гетероциклов – гидроксикал-1,2,3-триазолобарбитуратов из  $\gamma$ -гидроксикалпропиналей, триметилсилилазида и барбитуровых кислот в условиях «зеленой химии» - в водно-этанольной среде, при комнатной температуре, без использования металлокатализа.

Реализована катализируемая  $\beta$ -циклодекстрином трехкомпонентная реакция замещенных пропиналей с триметилсилилазидом и малонитрилом в воде при комнатной температуре с образованием новых 4,5-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолоалкилиденов с высоким выходом.

Впервые продемонстрирована эффективность использования генерируемых *in situ* дициановинил-NH-1,2,3-триазолов в мультикомпонентной сборке неизвестных

ранее глубокофункционализованных полизамещенных NH-1,2,3-триазолопиридинов, содержащих до шести реакционных центров.

Осуществлен однореакторный синтез неизвестных ранее 2-амино-6-анилино-4-[4-(триметилсилил(триэтилгермил))-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]-3,5-пиридиндикарбонитрилов в результате четырехреагентной, *псевдо*-пятикомпонентной реакции между элементзамещенными пропиналями, триметилсилилазидом, малононитрилом и анилином, катализируемой ZnCl<sub>2</sub>.

Реализован катализируемый хитозаном однореакторный четырехреагентный, *псевдо*-пятикомпонентный синтез 2,6-диамино-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)-3,5-пиридиндикарбонитрила из триметилсилилпропиналя, триметилсилилазида, малононитрила и водного аммиака при комнатной температуре.

**Практическая значимость работы.** Реализованы высокоэффективные хемо- и региоселективные однореакторные подходы к синтезу неизвестных ранее полифункциональных NH-1,2,3-триазолов, в том числе бисгетероциклических, в результате мультикомпонентных реакций доступных замещенных пропиналей с триметилсилилазидом, *N*-, *C*- нуклеофилами с участием обоих реакционных центров биелектрофилов, предпочтительно в условиях «зеленой химии», без использования металлокатализа. Наличие функциональных и фармакофорных групп в полученных соединениях обуславливают перспективы их применения как строительных блоков для тонкого органического синтеза, ценных биоактивных молекул, создания лекарственных средств. Несомненную важность имеет использование природных, биоразлагаемых, регенерируемых, немодифицированных полисахаридов –  $\beta$ -циклодекстрина и хитозана для эффективного катализа мультикомпонентных синтезов функционализованных NH-1,2,3-триазолов.

Полученные результаты вносят определенный фундаментальный вклад в химию ацетилена, практически важных полифункциональных азотсодержащих гетероциклических соединений, а также в методологию мультикомпонентных реакций.

**Достоверность и надёжность результатов** основана на использовании современных методов синтеза и анализа органических соединений – 1D и 2D спектроскопии ЯМР, рентгеноструктурного анализа, ИК спектроскопии и элементного анализа.

**Личный вклад автора.** Включенные в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Автор принимал участие в выполнении всех этапов диссертационной работы – от постановки проблемы, поиска путей её решения до интерпретации полученных результатов, подготовки и написания публикаций.

**Апробация работы и публикации.** По материалам диссертации опубликовано три статьи в отечественных и зарубежных журналах (Журнал органической химии, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Mendeleev Communications) и тезисы пяти докладов на российских и международных конференциях.

**Объем и структура работы:** работа изложена на 183 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы.

Первая глава (литературный обзор) посвящена анализу литературных данных о мультикомпонентных реакциях  $\alpha$ -ацетиленовых карбонильных соединений с *N*-, *C*-

и *O*-нуклеофилами для синтеза гетероциклов (преимущественно за последние 10 лет), во второй главе изложены и обсуждены результаты собственных исследований, необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (321 ссылка).

В выборе темы литературного обзора мы сочли наиболее целесообразным анализ литературных данных о мультикомпонентных реакциях с участием  $\alpha$ -ацетиленовых карбонильных соединений, тесно связанных с темой диссертации. Особый интерес представляло выявление реакций, протекающих с участием обоих сопряженных центров биелектрофилов, а также синтез полифункциональных 1,2,3-триазолов.

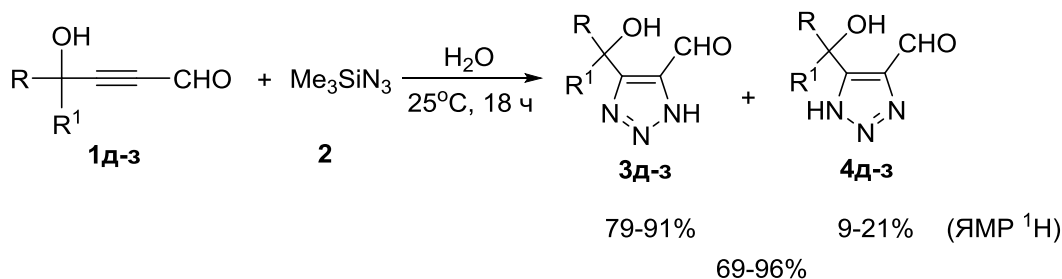
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Эффективный синтез полифункциональных 1*H*-1,2,3-триазолов на основе $\gamma$ -гидроксиалкилпропиналей в водной среде\*

В настоящее время стремительно растет интерес исследователей к применению воды как реакционной среды благодаря повышению скорости, а иногда и селективности реакций в сравнении с обычными органическими растворителями, а также экономичности и экологической безопасности в соответствии с требованиями «зеленой химии».

С целью синтеза неизвестных ранее полифункциональных 4-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов нами изучено взаимодействие  $\gamma$ -гидроксиалкилпропиналей **1д-з** с триметилсилилазидом **2** в воде. 1,3-Диполярное циклоприсоединение триметилсилилазида к тройной связи  $\gamma$ -гидроксиалкилпропиналей в воде ранее не было описано.

Обнаружено, что в отличие от элементсодержащих пропиналей  $\gamma$ -гидроксиалкилпропинали присоединяют триметилсилилазид в аналогичных условиях нерегиоспецифично, но региоселективно: гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегиды (**3д-з**, **4д-з**) образуются с выходом 69-96%, содержание минорных изомеров 5-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбальдегидов **4д-з** составляет 9-21% (ЯМР <sup>1</sup>H).

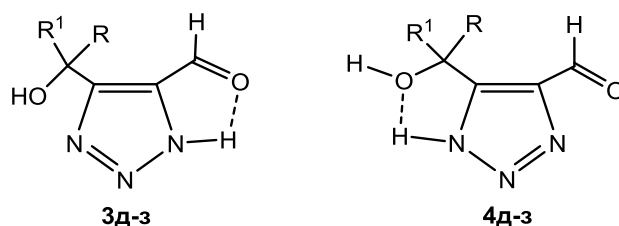


д: R = Me, R<sup>1</sup> = Me; е: R = Me, R<sup>1</sup> = Et

ж: R = Me, R<sup>1</sup> = Pr; з: CRR<sup>1</sup> = Cy

\*Работа выполнена совместно с к.х.н. Нгуен Т. Л. Х. и Булановым Д. А.

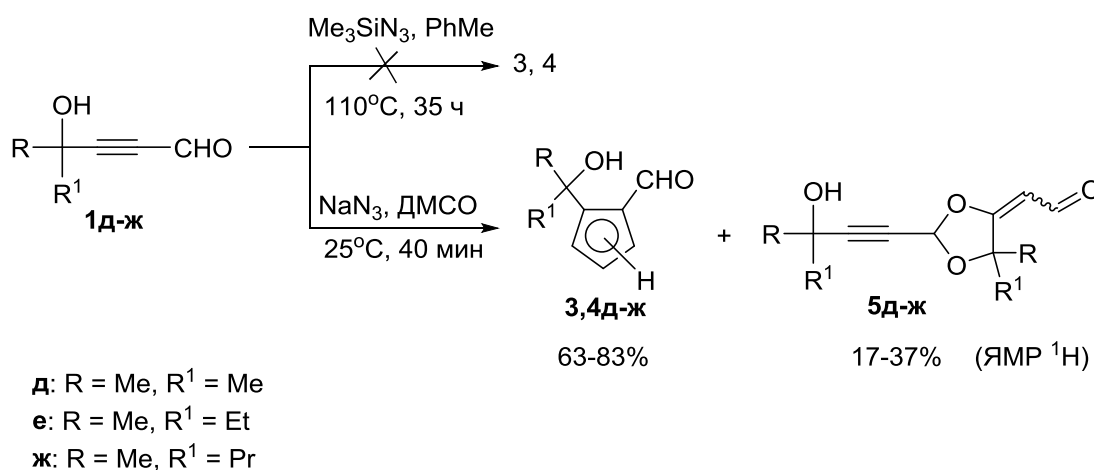
Образованию 1,4-изомеров триазолкарбальдегидов **4д-з** может способствовать наличие внутримолекулярной водородной связи HO...H-N (рис. 1).



**Рис. 1.** Возможное образование внутримолекулярной Н-связи в соединениях **3д-з** и **4д-з**.

В случае  $\gamma$ -гидроксиалкилпропиналя (**1з**) из реакционной смеси был выделен индивидуальный изомер 4-(1-гидроксициклогексил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид **3з**. Состав и строение 4(5)-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегидов **3д-з** и **4д-з** подтверждены данными элементного анализа, методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии.

Предпринятые нами попытки получения 1,2,3-триазолов в традиционных условиях, т.е. при кипячении  $\gamma$ -гидроксиалкилпропиналей с триметилсилилазидом в толуоле или при взаимодействии субстратов с азидом натрия в ДМСО оказались неудачными. В первом случае альдегиды возвращались из реакционной смеси без изменения, что может быть обусловлено стерическими причинами, в присутствии азидата натрия в ДМСО наряду с ожидаемыми 4-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидами **3** выделены димеры исходных альдегидов - [2-(3-гидрокси-3-алкил-1-инил)-5,5-диалкил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегиды **5**.



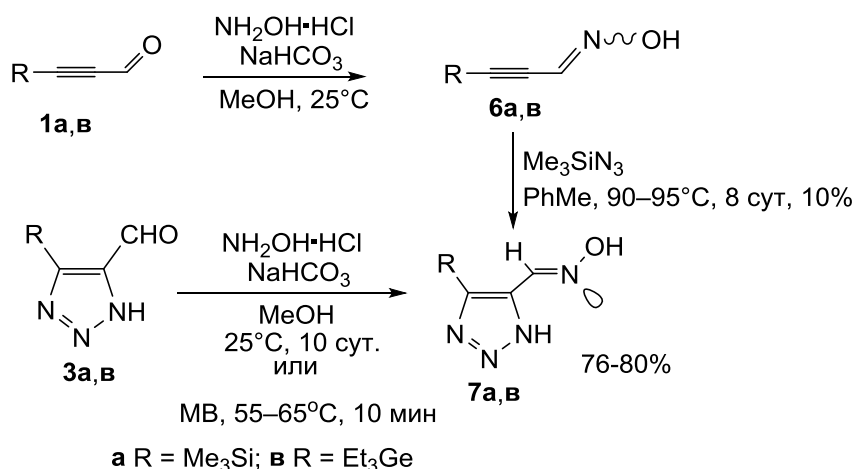
Таким образом, нами показана эффективность использования воды для синтеза полифункциональных *N*-незамещенных 4-(гидроксиалкил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов, содержащих три функциональные группы (NH, CHO, OH), при взаимодействии соответствующих пропиналей с триметилсилилазидом при комнатной температуре. Данный экологически чистый метод не требует хроматографической очистки целевых триазолов.

## 2. Синтез оксимов 4-органил-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов

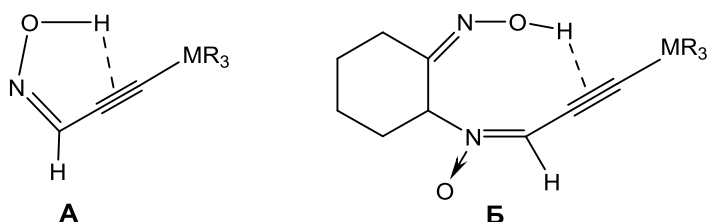
### 2.1. Мультикомпонентный синтез оксима 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида

Оксимы являются распространенными строительными блоками в синтезе кислород- и азотсодержащих пятичленных гетероциклов, а именно, изоксазолов, оксазолинонов, оксадиазолов, 1,2,3-триазол-1-оксидов. Оксимы гетероциклических соединений обладают широким спектром биологической активности.

С целью получения неизвестных ранее оксимов триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазолокарбальдегидов **3а,в** изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение триметилсилилазида к оксимами **6а,в** ацетиленовых элементсодержащих карбальдегидов в классических условиях реакции Хьюзгена.



Показана неэффективность использования классических условий, включающих нагревание оксимов элементзамещенных пропиналей **6а,в** с триметилсилилазидом в толуоле при 90–95°C. Несмотря на значительную продолжительность процесса (8 сут), выход оксимов 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов **7а,в** не превышал 10%. Вероятно, необычная инертность тройной связи оксимов пропиналей **6а,в** по сравнению с исходными альдегидами **1а,в** в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения объясняется, с одной стороны, малополяризованной тройной связью, а с другой - возможностью образования внутримолекулярной водородной связи между оксимной группой и π-электронами тройной связи (**A**).



Ранее была показана возможность образования водородной связи O–H⋯π(C≡C) на примере *N*-оксида 2-гидроксиимино-*N*-(3-триметилсилилпроп-2-ин-1-илиден)-

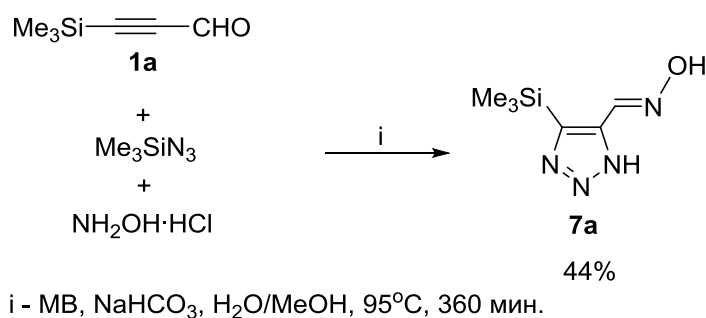


циклогексан-1-амина (**Б**) [М.М. Демина, П.С. Новопашин, Г.И. Сарапулова, А.В. Афонин, А.Я. Тихонов, А.С. Медведева / *ЖОрХ*, 2007, 43, 510].

Оксимы 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов **7а,в** были получены взаимодействием триазолокарбальдегидов **4а,в** с генерируемым *in situ* гидроксиламином в метаноле при комнатной температуре в течение 10 сут. с выходом 76-80%.

Выявлена высокая эффективность использования микроволновой (МВ) активации в синтезе целевых соединений **7а,в**, позволяющей сократить время реакции до 10 мин (метанол, 55-65°C) с сохранением высоких выходов (одномодовый микроволновой реактор Anton Paar "Monowave 300").

Показана принципиальная возможность мультикомпонентного синтеза оксима 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида **7а** реакцией триметилсилилпропиналя, триметилсилилазида, гидроксилamina, при МВ содействии в водно-метанольной среде (95°C, 360 мин). Содержание оксима триазолкарбальдегида **7а** в реакционной смеси 70% (ЯМР <sup>1</sup>H), выделенный выход после колоночной хроматографии составил 44%.

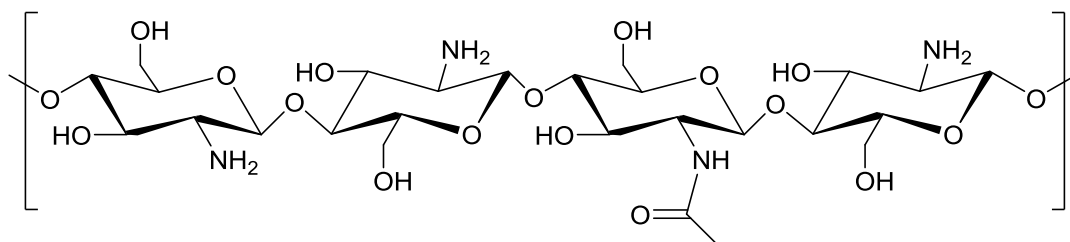


Таким образом, нами впервые осуществлен мультикомпонентный МВ синтез оксима 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида. Показана также высокая эффективность МВ содействия в оксимировании элементсодержащих 1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов.

## 2.2. Однореакторный трехкомпонентный синтез оксимов 4-органил-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов, катализируемый хитозаном

Развитие малоотходных химических технологий особо актуально в последние годы из-за растущих проблем с охраной окружающей среды. В этом отношении широкие перспективы имеет гетерогенный катализ, благодаря преимуществам, позволяющим исключить токсичные растворители, упростить разделение и очистку продуктов реакций, использовать возможности рециклизации катализатора.

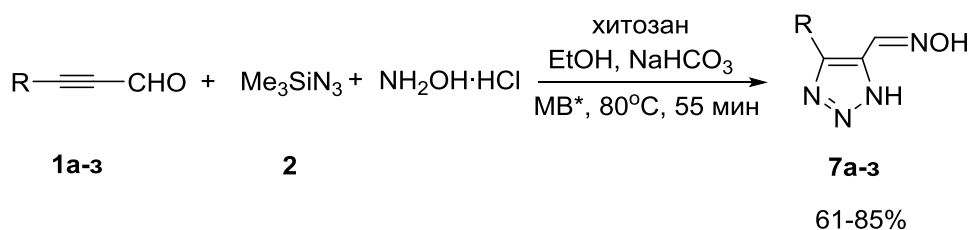
Особый интерес представляют биополимеры, которые обладают высокой каталитической активностью без дальнейшей модификации. В этом контексте хитозан может играть главную роль как природный, биodeградируемый и биосовместимый полимер.



**Рис. 2.** Химическая структура хитозана.

Наличие amino- и гидроксильных групп в хитозане позволяют использовать его как хелатирующий агент. Он может активировать как нуклеофильные, так и электрофильные центры компонентов реакций благодаря образованию водородных связей.

На примере широкого ряда замещенных пропиналей **1a-z** нами продемонстрирована эффективность супрамолекулярного катализа (5 масс.%) однореакторной трехкомпонентной реакции альдегидов с триметилсилилазидом и генерируемым *in situ* гидроксиламином, позволяющей выделить целевые оксимы триазолкарбальдегидов **7a-z** с выходом 61-85%. Реакции осуществлялись в среде этанола при МВ облучении при 80°C в течение 55 мин.

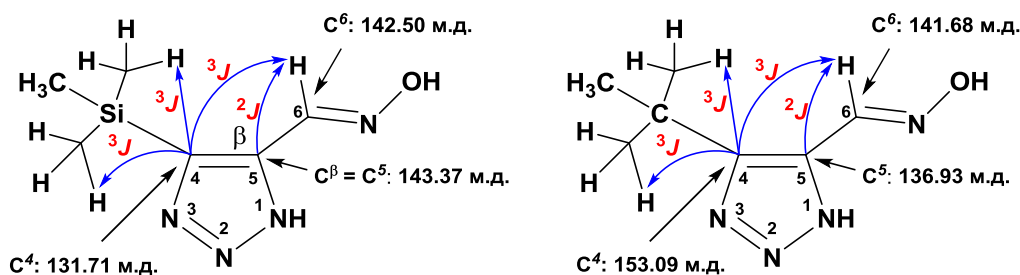


R = Me<sub>3</sub>Si (**a**), Et<sub>3</sub>Si (**б**), Et<sub>3</sub>Ge (**в**), Me<sub>3</sub>C (**г**), Me<sub>2</sub>C(OH) (**д**), MeEtC(OH) (**е**), MePrC(OH) (**ж**), (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>C(OH) (**з**)

\*Anton Paar "Monowave 300"

Их строение подтверждено спектрами ИК и ЯМР (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, НМВС), состав - элементным анализом.

В двумерном спектре ЯМР {<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C}НМВС соединения **7a** (R=Me<sub>3</sub>Si) наблюдаются кросс-пики протонов метильной группы с атомом углерода при 131.71 м.д. (C-4) и кросс-пики протона СН=N группы с атомами углерода 131.71 м.д. (C-4) и 143.37 м.д. (C-5).

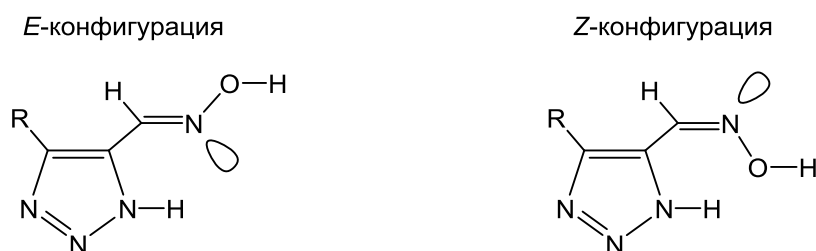


**Рис. 3.** 2D НМВС корреляция спектров для **7a** и **7г**.

Стерический эффект триметилсилильной группы вместе со стабилизацией частичного положительного заряда на  $\beta$ -углеродном атоме по отношению к триметилсилильной группе могут обуславливать региоспецифичное образование 4-триметилсилил-1,2,3-триазолов.

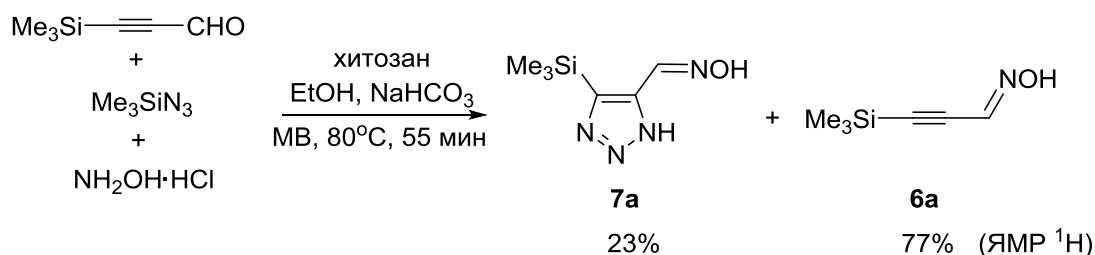
Аналогично было выполнено отнесение химических сдвигов для атомов углерода С-4 и С-5 других триазолооксимов **7**. В соответствии с этими данными для элементзамещенных триазолооксимов **7а-в** сигнал С-4 расположен в сильном поле в области (129.03-131.71 м.д.), в то время как сигнал С-5 находится в слабом поле (143.37-146.68). В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  триазолооксимов **7д-з**, имеющих *трет*-бутильный и гидроксилалкильные заместители, наоборот, сигнал С-4 расположен в слабом поле, а С-5 – в сильном поле (рис. 3).

Наблюдаемое различие, по-видимому, объясняется суммарным электроотрицательным эффектом элементсодержащих заместителей, обусловленным превалирующим резонансным  $\pi$ -акцепторным эффектом гетероатомов кремния и германия по отношению к кратной связи ((*p-d*) $\pi$ -взаимодействие) по сравнению с электронодонорным эффектом [А.Н. Егорочкин, С.Я. Хоршев / *Усп. Хим.*, 1980, 49, 1687]. Этот эффект наряду со стерическим эффектом способствуют региоспецифичному циклоприсоединению с образованием 4-элементзамещенных 1,2,3-триазолов. Согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  преобладающее большинство оксимов 1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов **7** (**7а,в,г,ж,з**) находится в *E*-конфигурации, на что указывает величина константы спин-спинового взаимодействия  $^1J_{\text{CH}}$  (164.4  $\div$  168.8 Гц)  $\text{CH}=\text{N}$  фрагмента, оксим триазолкарбальдегида **7д** находится в *E*- и *Z*-конфигурациях.

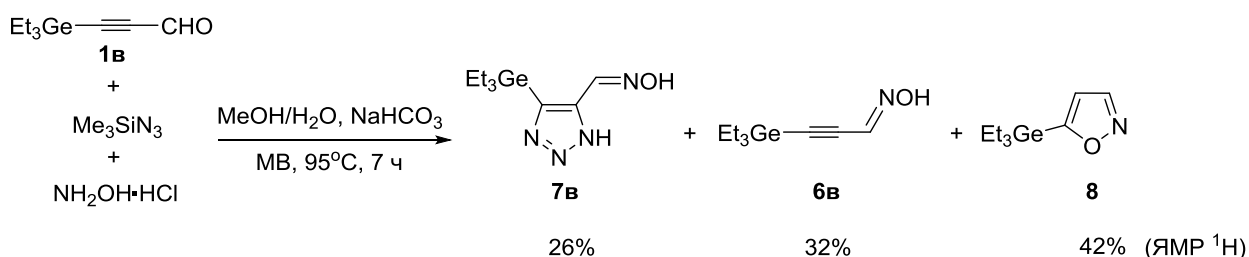


**Рис.4.** *E*-, *Z*-конфигурации оксимов триазолкарбальдегидов.

Нами обнаружено существенное влияние последовательности прибавления реагентов на выход целевого аддукта. На примере триметилсилилпропиналя **1а** было показано, что при одновременной загрузке в реакционный сосуд трех реагентов – альдегида **1а** (1 ммоль), триметилсилилазида (1.2 ммоль), суспензии гидрохлорида гидросиламина (1 ммоль) и бикарбоната натрия (1.0 ммоль) в 2 мл 96%-ного этанола, хитозана (5 масс.%) и облучении смеси в МВ-реакторе (80°C, 55 мин) в реакционной смеси по данным ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) обнаружено наличие двух продуктов – целевого оксима триазолкарбальдегида **7а** *E*-конфигурации (23%) и побочного - оксима 1-триметилсилил-2-пропин-аля **6а** (77%, смесь *E/Z*-изомеров; *E*-изомер  $\delta = 7.58$  м.д. ( $\text{CH}=\text{}$ ), 11.66 м.д. ( $\text{N}=\text{OH}$ ); *Z*-изомер  $\delta = 6.73$  м.д. ( $\text{CH}=\text{}$ ), 11.96 м.д. ( $\text{N}=\text{OH}$ )).

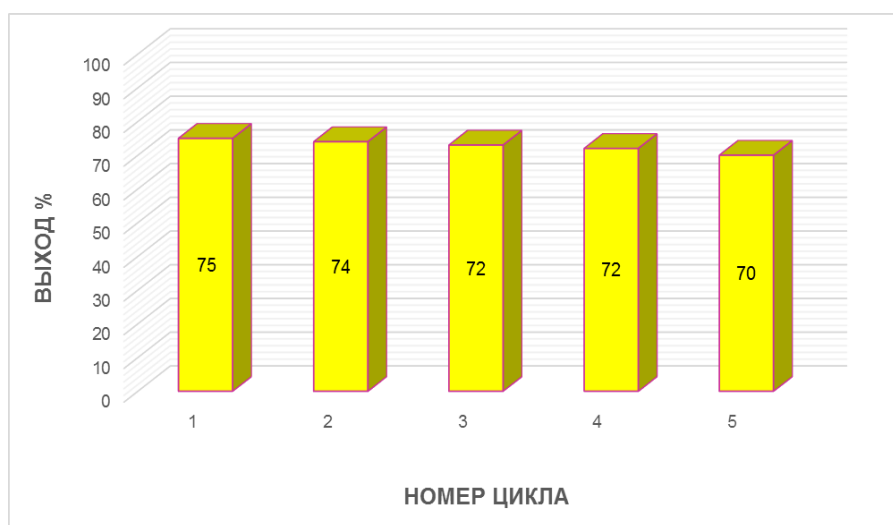


В случае триэтилгермилпропиналя **1в** в отсутствие хитозана при одновременном введении реагентов наряду с оксимом триазолкарбальдегида **7в** и **6в** обнаружен изоксазол **8** - продукт циклизации оксима триэтилгермилпропиналя **6в** в мольном соотношении 26:32:42 соответственно. Отмечено, что образованию изоксазола **8** способствует наличие воды.

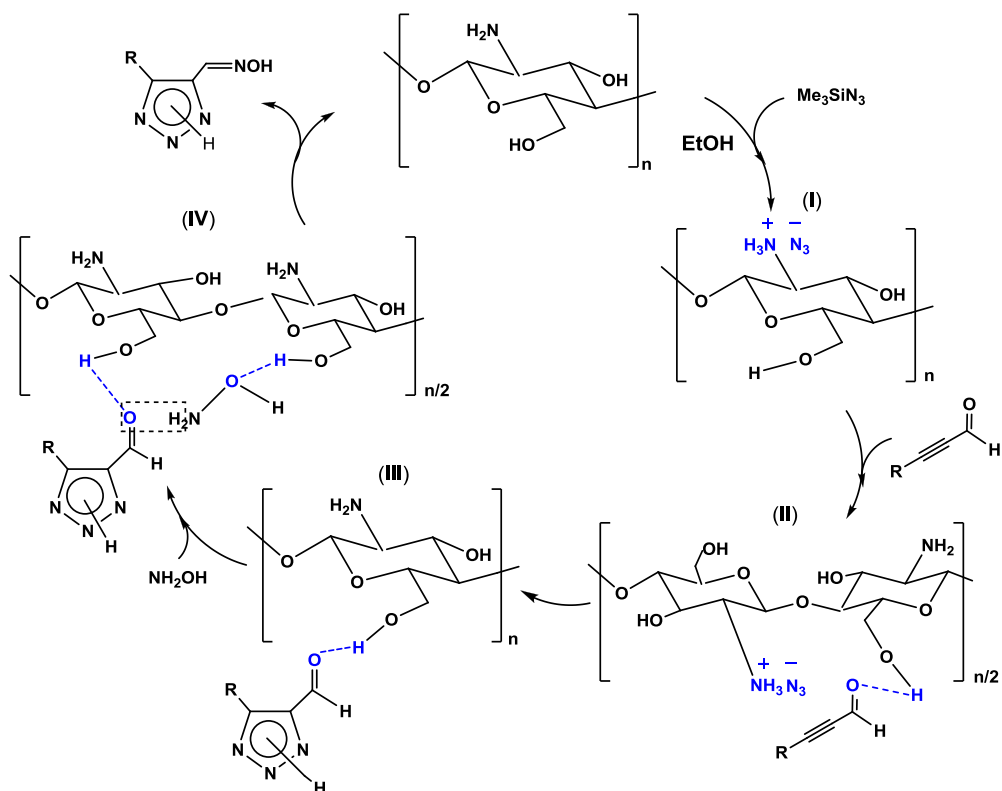


Последовательное прибавление реагентов, включающее генерирование *in situ* триазолкарбальдегидов, позволяет исключить образование оксимов пропиналей с малополяризованной тройной связью и обеспечить селективное протекание мультикомпонентного процесса с высокой эффективностью.

Нами показана возможность повторного использования хитозана. Не обнаружено существенного снижения выхода оксима 4-(1-гидрокси-1-метилпропил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегида **7е** при использовании хитозана в течение пяти циклов (выход **7е** составил 75-70%).



**Рис. 5.** Рециклизуемость хитозана в одnoreакторном трехкомпонентном синтезе оксима 1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегида **7е**.



Предполагаемый нами механизм реакции включает образование аммонийазида (I) в результате взаимодействия аминогрупп хитозана с триметилсилазидом; 1,3-диполярное циклоприсоединение аммонийазида к тройной связи альдегида с образованием NH-1,2,3-триазолкарбальдегида; оксимирование альдегидной группы триазола, активированной водородным связыванием с участием OH и NH групп хитозана, с образованием оксима триазолкарбальдегида. Благодаря наличию OH и  $\text{NH}_2$  групп хитозана происходит активация нуклеофильного центра реагента азидогруппы и электрофильного центра – альдегидной группы триазолкарбальдегида, обуславливающих эффективное и селективное протекание реакции с образованием целевого продукта.

Таким образом, на примере широкого ряда пропинолелей нами впервые разработан эффективный одnoreакторный трехкомпонентный метод синтеза труднодоступных ранее оксимов NH-1,2,3-триазолкарбальдегидов из замещенных пропинолелей, триметилсилилазида и генерируемого *in situ* гидроксиламина в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии». Преимуществами метода являются: отсутствие металлокатализа, использование коммерческого хитозана – природного биоразлагаемого, рециклизуемого полимера в качестве катализатора, этанола как реакционной среды, сравнительно короткое время реакции (55 мин), микроволновое облучение.

### 3. Одnoreакторный трехкомпонентный синтез NH-1,2,3-триазолобарбитуратов на основе $\gamma$ -гидроксиалкилпропинолелей

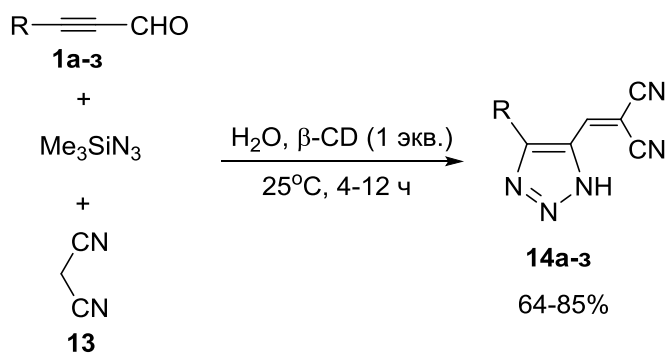
Барбитураты привлекают внимание широкого круга фармацевтов в течение более, чем столетия, благодаря высокоценным терапевтическим свойствам. Производные барбитуровой кислоты широко используются как транквилизаторы



Супрамолекулярный катализ привлекает в последние годы пристальное внимание исследователей для осуществления реакций в биомиметических условиях. Особый интерес вызывают циклические олигосахариды – циклодекстрины, имеющие гидрофобную полость. Среди них наибольшее распространение получил коммерчески доступный  $\beta$ -циклодекстрин, размеры внутренней полости которого позволяют образование комплексов включения с разнообразными гостевыми молекулами. Катализ циклодекстринами включает обратимое образование комплексов хозяин-гость в результате нековалентного связывания, подобно энзимам.

Очевидность образования комплекса хозяин-гость  $\beta$ -CD с триметилсилилпропиналем в водной фазе была подтверждена нами ранее методом ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) спектроскопии [А.С. Медведева, И.В. Митрошина, А.В. Афонин, М.М. Демина, Д.В. Павлов, А.В. Мареев / *ЖОрХ*, 2010, 46, 152]. Реакции амбидентных пропиналей, катализируемые  $\beta$ -CD, до сих пор не были описаны.

Реакции замещенных пропиналей **1a-з**, триметилсилилазида и малононитрила при одновременном введении реагентов осуществлялись нами при эквимольном соотношении реагентов в присутствии 1 экв.  $\beta$ -CD в водной среде при комнатной температуре преимущественно в течение 4 ч. Неизвестные ранее 2-[4-(органил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)метилена]малононитрилы **14a-з** получены с выходом 64–85%.



R = Me<sub>3</sub>Si (**a**), Et<sub>3</sub>Si (**б**), Me<sub>2</sub>C(OH) (**д**),  
MeEtC(OH) (**е**), MePrC(OH) (**ж**), (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>(OH) (**з**)

Строение 1*H*-1,2,3-триазолодицианоалкилиденов **14a-з** доказано методами ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , 2D НМВС спектроскопии, данными РСА, состав подтвержден элементным анализом.

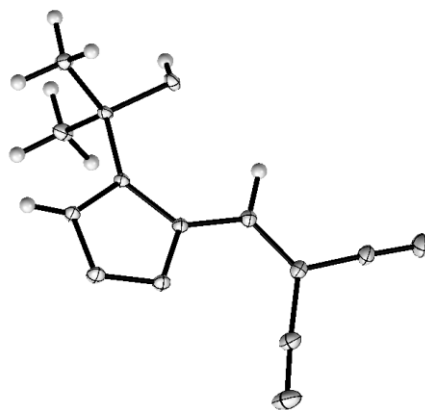
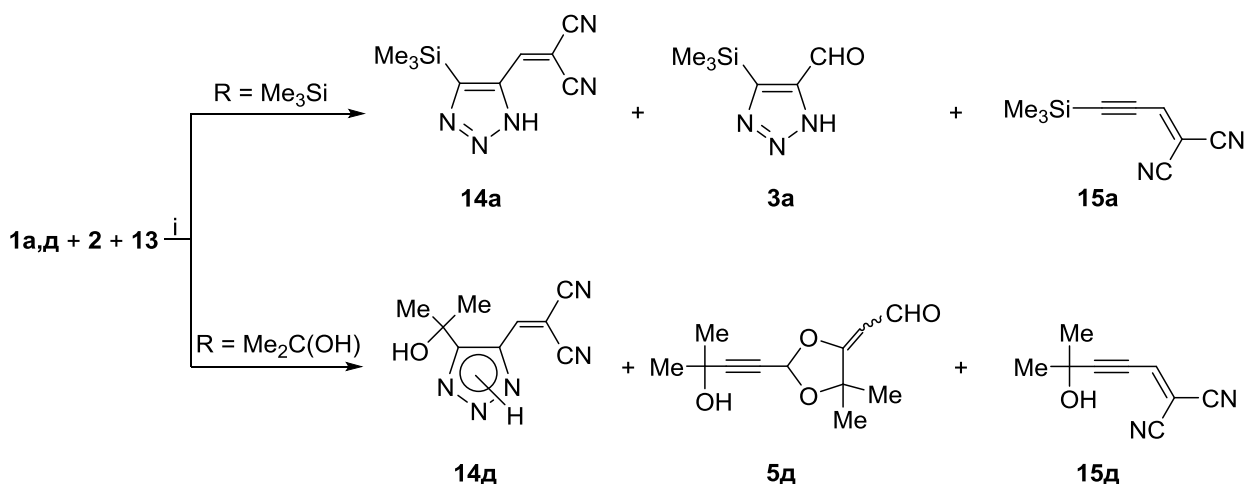


Рис. 6. Структура соединения **14д** по данным РСА.

Для сравнения те же реакции пропиналей **1а,д** с триметилсилилазидом и малонитрилом были выполнены в водной среде при комнатной температуре в отсутствие  $\beta$ -CD. По данным ЯМР  $^1\text{H}$  контроля без использования  $\beta$ -CD реакции протекают неселективно.



Реагенты и условия: *i*,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 4 ч.

Так, в случае триметилсилилпропиналя **1а** через 4 ч реакционная смесь содержит целевой аддукт **14а**, триазолкарбальдегид **3а**, аддукт Кневенагеля с триметилсилилпропиналем **15а** и малонитрил в молярном отношении 47:40:6:7 (ЯМР  $^1\text{H}$ ). В аналогичной реакции пропиналя **1д** наряду с целевым аддуктом **14д** обнаружен 1,3-диоксолан **5д** – продукт димеризации исходного альдегида, аддукт Кневенагеля **15д** и малонитрил в молярном соотношении 70:17:5:8. Ранее нами было найдено, что димеризация  $\gamma$ -гидроксиалкилпропиналей в ацетиленовые 1,3-диоксоланы типа **5** катализируется аминами. По-видимому, в данной реакции катализатором процесса димеризации пропиналя **1д** в воде служат слабое основание – триазол **14д**.

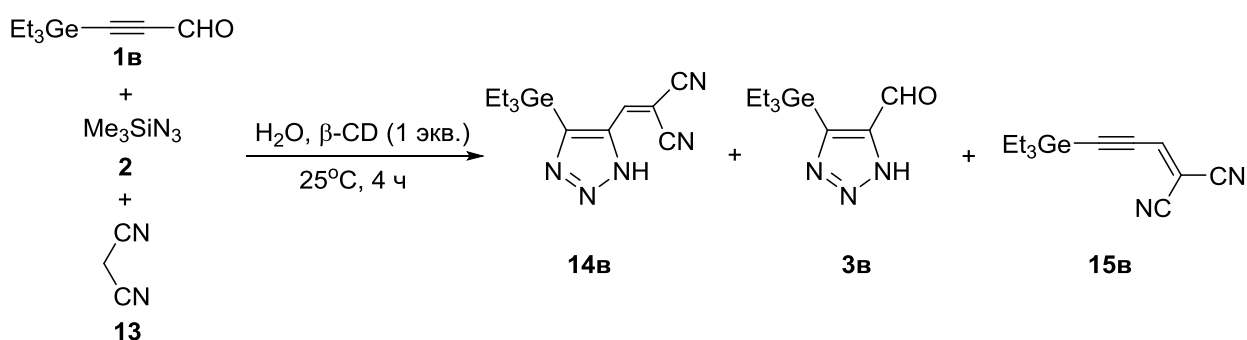
В присутствии  $\beta$ -CD содержание целевых продуктов **14а,д** в реакционной смеси через 4 ч составляло 90% **14а** и 93% **14д**, побочные продукты не были обнаружены. Эти результаты отчетливо свидетельствуют о существенном ускорении тандемного процесса 1,3-диполярное циклоприсоединение/конденсация Кневенагеля с образованием дициановинилзамещенных NH-1,2,3-триазолов.



Эффективность и селективность протекания мультикомпонентного процесса, катализируемого  $\beta$ -CD, обусловлена снижением летучести гидрофобного триметилсилилпропиналя в результате комплексообразования, повышением растворимости образующегося комплекса в воде и реакционной способности в тандемном процессе 1,3-диполярное циклоприсоединение/конденсация Кневенагеля с образованием полифункциональных 1*H*-1,2,3-триазолов в отсутствие металлокатализа в мягких условиях реакции.

Таким образом, нами реализован катализируемый  $\beta$ -циклодекстрином трехкомпонентный синтез неизвестных ранее 4,5-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолоалкилиденов с высоким выходом из замещенных пропиналей, триметилсилилазида и малонитрила в воде при комнатной температуре.

Следует отметить, что для триэтилгермилпропиналя **1в** в изучаемой реакции каталитический эффект, как и ожидалось, не был отмечен. По данным ЯМР  $^1\text{H}$  при одновременном введении реагентов в присутствии  $\beta$ -CD содержание целевого продукта **14в** в реакционной смеси через 4 ч составило лишь 16% наряду с енином **15в** (61%) и триазолкарбальдегидом **3в** (23%), в то время как в реакции с триметилсилилпропиналем **1а** за этот же промежуток времени триазолоалкилиден **14а** был единственным продуктом реакции.



Это различие хорошо объясняется способностью к инкапсулированию в соответствии с геометрическими параметрами или принципом структурной комплементарности. Оценка геометрических параметров гостевых молекул – триметилсилилпропиналя **1а** и триэтилгермилпропиналя **1в**, выполненная в выше указанной работе (стр. 15), на основе неэмпирического квантово-химического расчета в приближении Хартри-Фока с использованием минимального базиса STO-3G, показала, что в отличие от триметилсилилпропиналя (диаметр Me<sub>3</sub>Si группы 7.35 Å), заметно больший диаметр группы Et<sub>3</sub>Ge (9 Å) препятствует инкапсулированию гидрофобной части молекулы триэтилгермилпропиналя в полость  $\beta$ -CD.

## 5. Мультикомпонентный синтез полизамещенных NH-1,2,3-триазолопиридинов

### 5.1. Однореакторный мультикомпонентный синтез полизамещенных пиридинов из элементзамещенных пропионалей, триметилсилилазида, малонитрила и анилина

В настоящее время новые бис-гетероциклы на основе 1,2,3-триазолов, содержащие различные фармакофоры, привлекают особое внимание. Известно, что полизамещенные пиридины обладают широким спектром биологической активности. Например, амино- и циано-замещенные пиридины могут быть использованы для лечения болезни Альцгеймера и сосудистых заболеваний нервной системы. Очевидна необходимость развития новых методов и высокоэффективных процедур для расширения ряда субстратов с целью получения новых аналогов 2-амино-3,5-дициано-4-арил-6-замещенных аминопиридинов и дизайна новых лекарств.

Однако, до сих пор в литературе отсутствуют примеры синтеза полифункциональных 1,2,3-триазолопиридинов на основе ацетиленовых карбонильных соединений. Нами впервые изучена возможность получения полизамещенных высокофункционализированных NH-1,2,3-триазолопиридинов на основе замещенных пропионалей.

Таблица 1. Оптимизация условий синтеза триазолопиридина **17a**

Опыт	Растворитель	Катализатор (экв.)	Температура (°C)	Время	Выход (%) <sup>a</sup>
1	MeOH	DMAP (20 мол.%)	25	7 сут.	5
2	EtOH	ZnCl <sub>2</sub> (30 мол.%)	25/60	29 ч	48
3	<b>EtOH</b>	<b>ZnCl<sub>2</sub>(30 мол.%)</b>	<b>25/80<sup>b</sup></b>	<b>29 ч</b>	<b>64</b>
4	EtOH	—	25/80	29 ч	— <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Выделенный выход.

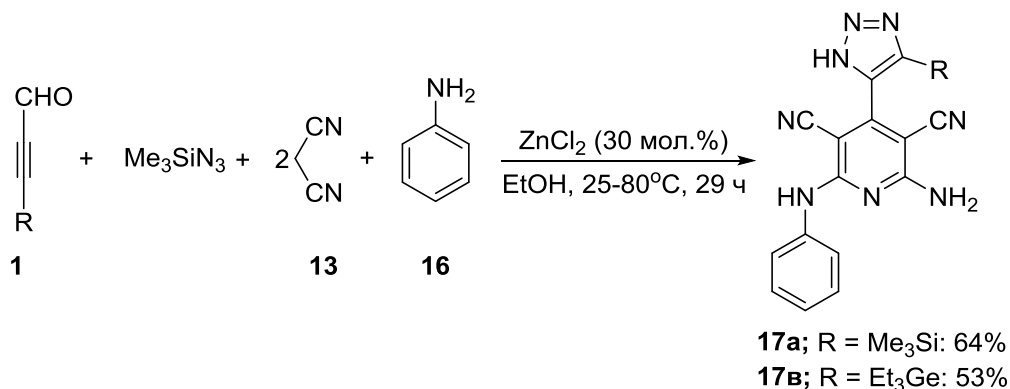
<sup>b</sup>Образование аддукта **14a** при 25 °C; после прибавления анилина и ZnCl<sub>2</sub> при нагревании (ЯМР <sup>1</sup>H контроль).

<sup>b</sup>В отсутствие катализатора в реакционной смеси обнаружены **14a**, **13** и **16** (ЯМР <sup>1</sup>H).

Изучение влияния условий реакции на примере синтеза триазолопиридина **17a**, включающее варьирование природы катализатора, растворителя, продолжительности процесса, показало, что использование хлорида цинка в качестве катализатора в среде этанола предпочтительно для получения целевого продукта (Таблица 1).

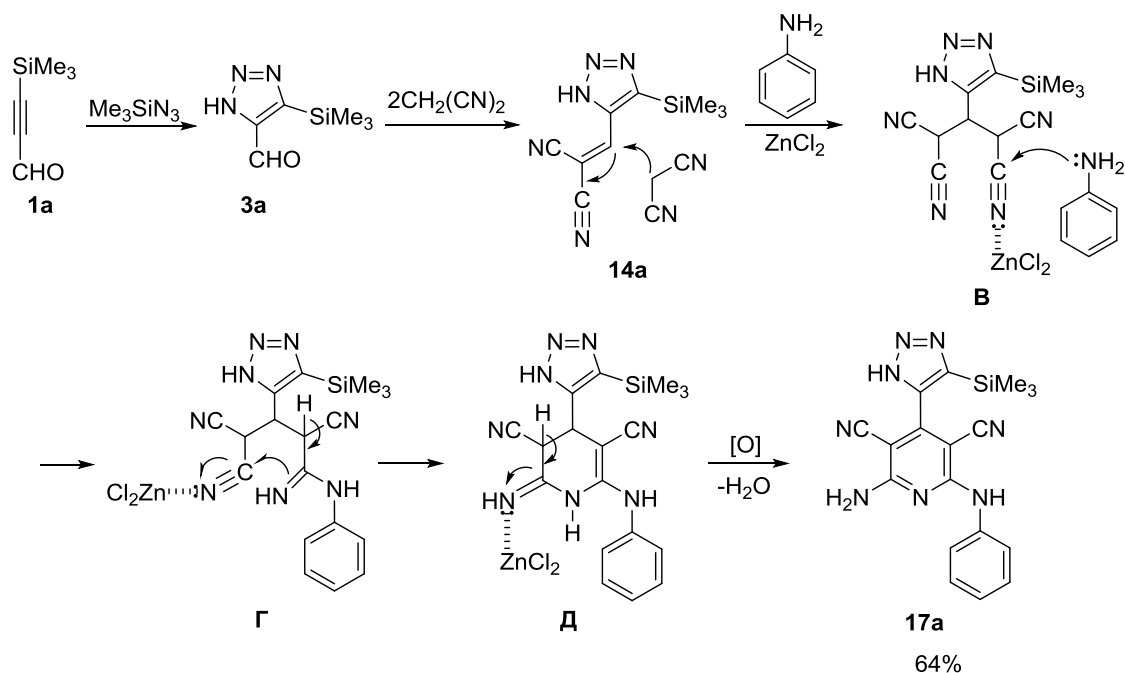
Нами успешно осуществлен синтез неизвестных ранее 2-амино-6-анилино-4-[4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]-3,5-пиридиндикарбонитрилов **17a,в** в результате однореакторных мультикомпонентных реакций триметилсилил-,

триэтилгермилпропиналей с триметилсилилазидом, малононитрилом и анилином, катализируемых  $ZnCl_2$  (30 мол.%), с участием обоих реакционных центров  $\alpha$ -иналей с выходом 53-64%.



Строение 2-амино-6-анилино-4-[4-(триметилсилил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]-3,5-пиридиндикарбонитрилов **17a,в** доказано методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом.

Предполагаемый нами механизм реакции включает следующие стадии: 1,3-диполярное циклоприсоединение азотистоводородной кислоты, генерируемой из триметилсилилазида в этаноле, к тройной связи триметилсилилпропиналя с образованием 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида **3a**; конденсация Кневенагеля с малононитрилом с образованием аддукта **14a**. При добавлении анилина и  $ZnCl_2$  образующийся комплекс хлорида цинка с нитрильной группой способствует присоединению второй молекулы малононитрила к двойной связи алкилидена **14a** по Михаэлю и генерированию интермедиата **B**, последующему присоединению амина к связи  $C\equiv N$  этого интермедиата с образованием аддукта **Г**. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация приводит к образованию интермедиата **Д**, при окислении которого под действием кислорода воздуха образуется целевой триазолопиридин **17a**.

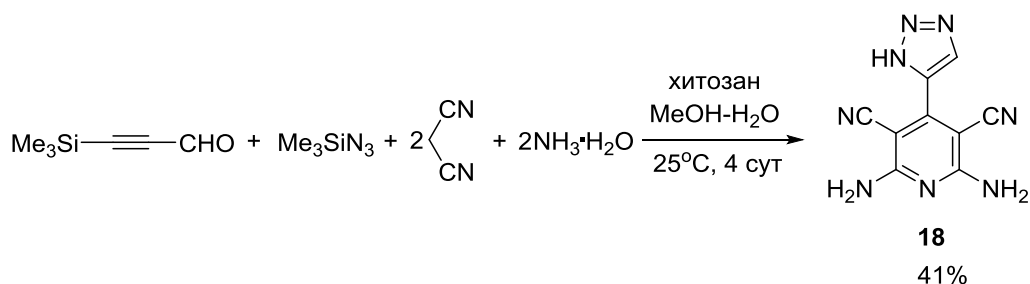


Известно, что реакция [3+2] циклоприсоединения триметилсилилазида к терминальным алкинам катализируется галогенидами одновалентной меди Cu(I), однако в присутствии солей других металлов (AuCl<sub>3</sub>, AgCl, ZnCl<sub>2</sub>) реакция не протекает вообще, поэтому прибавление ZnCl<sub>2</sub> на стадиях образования триазола и аддукта Кневенагеля **14a** было нецелесообразным. Несмотря на то, что при получении аддуктов Кневенагеля обычно используют катализ основаниями, хитозаном или кислотами Льюиса, наблюдаемая нами легкость образования алкилидентриазолов, по-видимому, объясняется автокатализом триазолкарбальдегидом или образующимся алкилидентриазолом, как слабыми основаниями.

Таким образом, нам впервые удалось реализовать одnoreакторную четырехреагентную, псевдо-пятикомпонентную реакцию триметилсилил(триэтилгермил)пропиналей, триметилсилилазида, малононитрила и анилина, катализируемую ZnCl<sub>2</sub>, с образованием полизамещенных триазолопиридинов - 2-амино-6-анилино-4-[4-триметилсилил(триэтилгермил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]-3,5-пиридиндикарбонитрилов.

## 5.2. Мультикомпонентная сборка 2,6-диамино-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3,5-пиридиндикарбонитрила

Нами осуществлен также одnoreакторный мультикомпонентный синтез 2,6-диамино-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3,5-пиридиндикарбонитрила **18** из триметилсилилпропиналя, триметилсилилазида, и малононитрила и аммиака, катализируемый хитозаном, в водно-метанольной среде при комнатной температуре с выходом 41%.



Строение 2,6-амино-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)-3,5-пиридиндикарбонитрила **18** доказано методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом.

На основании подбора условий синтеза триазолопиридина **18**, включающих варьирование аммонийгидроксида или ацетата аммония, типа растворителя, катализатора, продолжительности процесса, выявлено, что использование хитозана в роли катализатора в водно-метанольной среде благоприятствует образованию полифункционального триазолопиридина **18** (Таблица 2).

В условиях реакции под действием аммиака в присутствии воды даже при комнатной температуре легко протекает процесс Si-Csp<sup>2</sup> десилилирования. Каталитическая роль хитозана в сборке триазолопиридина **18**, на наш взгляд, состоит в образовании комплекса с аммиаком с участием OH групп хитозана, снижающего его летучесть, и активации связей C≡N, благоприятствующих присоединению аммиака.

Таблица 2. Варьирование условий синтеза триазолопиридина **18**<sup>a</sup>

Опыт	Растворитель	Амин (экв.), катализатор	Время (сут.)	Температура (°C)	Выход (%) <sup>b</sup>
1	MeOH-H <sub>2</sub> O (6:1)	NH <sub>3</sub> (2.0)	4	25	23
2	MeOH-H <sub>2</sub> O (6:1)	NH <sub>3</sub> (3.0)	7	25	20
3	MeOH-H <sub>2</sub> O (2:1)	NH <sub>3</sub> (2.0)	4	25	18
4	EtOH-H <sub>2</sub> O (6:1)	NH <sub>3</sub> (2.0)	4	25	5
5	MeOH	NH <sub>3</sub> (2.0)	4	25	10
6	ТГФ	NH <sub>3</sub> (2.0)	7	25	-
7	<b>MeOH-H<sub>2</sub>O</b> (6:1)	<b>NH<sub>3</sub> (2.0),</b> <b>хитозан</b>	<b>4</b>	<b>25</b>	<b>41</b>
8	EtOH	NH <sub>4</sub> OAc (2.0)	13 ч	25/80 <sup>b</sup>	21
9	EtOH	NH <sub>4</sub> OAc (2.0), ZnCl <sub>2</sub> (30 мол.%)	13 ч	25/80	20

<sup>a</sup>Условия реакции: триметилсилилпропиналь (1 ммоль), малонитрил (2 ммоль), раствор аммиака (2 ммоль, 26-28 масс. %), хитозан 10 мг/1ммоль.

<sup>b</sup>Выделенный выход.

<sup>b</sup>Образование триазолкарбальдегида **3a** при 25 °C; нагревание после прибавления ацетата аммония и ZnCl<sub>2</sub> (ЯМР  $^1\text{H}$  контроль).

Таким образом, нами впервые реализован катализируемый хитозаном однореакторный четырехреагентный, *псевдо*-пятикомпонентный синтез 2,6-диамино-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)-3,5-пиридиндикарбонитрила из триметилсилилпропиналя, триметилсилилазида, малононитрила и водного аммиака при комнатной температуре в условиях «зеленой химии». Выполненные нами однореакторные мультистадийные синтезы полизамещенных многофункциональных триазолопиридинов включают тандемные процессы: 1,3-диполярное циклоприсоединение / конденсация Кневенагеля / присоединение *S*-нуклеофила по Михаэлю / присоединение амина к связи C≡N / внутримолекулярная циклизация / окисление.

В результате данных исследований нами впервые продемонстрирована эффективность использования генерируемых *in situ* дициановинил-NH-1,2,3-триазолов в мультикомпонентной сборке неизвестных ранее глубокофункционализованных полизамещенных NH-1,2,3-триазолопиридинов, содержащих до шести реакционных центров. Наличие нескольких функциональных и фармакофорных групп в полученных бисгетероциклах обуславливают перспективы их применения как ценных биоактивных молекул, строительных блоков для дальнейшей модификации в направленном синтезе лекарственных средств, флуорофоров для создания новых материалов.

## ВЫВОДЫ

1. Разработана стратегия синтеза новых и труднодоступных ранее полифункциональных NH-1,2,3-триазолов в результате однореакторных атом-экономных мультикомпонентных реакций замещенных пропиналей с триметилсилилазидом, *N*-, *S*-нуклеофилами, протекающих с участием обоих реакционных центров субстрата, в отсутствие металлокатализа, предпочтительно в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».
2. Осуществлен эффективный синтез полифункциональных *N*-незамещенных 4-(гидроксиалкил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов, содержащих три реакционноспособные функциональные группы (NH, CHO, OH), взаимодействием соответствующих пропиналей с триметилсилилазидом в воде при комнатной температуре.
3. Впервые реализованы мультикомпонентные подходы к синтезу труднодоступных оксимов NH-1,2,3 триазолкарбальдегидов.
  - а) Показана принципиальная возможность мультикомпонентного синтеза оксима 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида реакцией триметилсилилпропиналя, триметилсилилазида, гидроксиламина, при микроволновом содействии.
  - б) Осуществлен высокоэффективный, катализируемый хитозаном, однореакторный трехкомпонентный синтез оксимов NH-1,2,3-триазолкарбальдегидов из замещенных пропиналей, триметилсилилазида и генерируемого *in situ* гидроксиламина при МВ облучении.
4. Разработан эффективный однореакторный трехкомпонентный синтез новых биядерных гетероциклов – гидроксиалкил-NH-1,2,3-триазолобарбитуратов из  $\gamma$ -

гидроксиалкилпропиналей, триметилсилилазида и барбитуровых кислот в условиях «зеленой химии» – при комнатной температуре, без использования металлокатализа.

5. Реализована катализируемая  $\beta$ -циклодекстрином трехкомпонентная реакция замещенных пропиналей с триметилсилилазидом и малононитрилом в воде при комнатной температуре, с образованием неизвестных ранее 4,5-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолоалкилиденов с высоким выходом.

6. Впервые показана эффективность использования генерируемых *in situ* дициановинил-*NH*-1,2,3-триазолов в мультикомпонентной сборке неизвестных ранее глубокофункционализированных полизамещенных *NH*-1,2,3-триазолопиридинов, содержащих до шести реакционных центров.

а) В результате катализируемого  $ZnCl_2$  (30 мол.%) взаимодействия триметилсилил(триэтилгермил)пропиналей, триметилсилилазида, малононитрила и анилина протекает однореакторная четырехреагентная, *псевдо*-пятикомпонентная реакция с образованием 2-амино-6-анилино-4-[4-(триметилсилил(триэтилгермил))-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]-3,5-пиридиндикарбонитрилов.

б) Реализован катализируемый хитозаном однореакторный четырехреагентный, *псевдо*-пятикомпонентный синтез 2,6-диамино-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)-3,5-пиридиндикарбонитрила из триметилсилилпропиналя, триметилсилилазида, малононитрила и водного аммиака при комнатной температуре.

#### Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Медведева, А. С. Определяющая роль воды в эффективном некатализируемом синтезе полифункциональных 1*H*-1,2,3-триазолов на основе  $\gamma$ -гидроксипропиналей / А. С. Медведева, М. М. Демина, Т. Л. Х. Нгуен, Ч. З. Ву, Д. А. Буланов, В. В. Новокшенов // ЖОрХ. – 2013. – Т. 49, № 8. – С. 1236-1240.

2. Medvedeva, A. S. Synthesis of 4-trialkylsilyl(germyl)-1*H*-1,2,3-triazolecarbaldehyde oximes / A. S. Medvedeva, M. M. Demina, T. V. Konkova, T. D. Vu, L. I. Larina // Chemistry of Heterocyclic Compounds – 2014. – Vol. 50, № 7. – P. 967-971.

3. Medvedeva, A. S.  $\beta$ -Cyclodextrin catalyzed three-component synthesis of 4,5-disubstituted 1,2,3-(*NH*)-triazoles from propynals, trimethylsilyl azide and malononitrile in water / A. S. Medvedeva, M. M. Demina, T. D. Vu, M. V. Andreev, N. S. Shaglaeva, L. I. Larina // Mendeleev Communications – 2016. – Vol. 26, № 4. – P. 326-328.

4. Ву, Ч. З. Эффективный синтез 4-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазолов в воде. Симпозиум "Химия ацетиленов", проводимый в рамках кластера конференций по органической химии, ОргХим-2013: сборник тезисов / Ч. З. Ву, М. М. Демина, Т. Л. Х. Нгуен, Н. С. Шаглаева, А. С. Медведева. – Санкт-Петербург, Россия. – 2013. – С. 337.

5. Ву, Ч. З. Однореакторный синтез 1*H*-1,2,3-триазолоалкилиденов на основе пропиналей // Тезисы докладов III международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Ч. З. Ву, М. М. Демина, Д. А. Буланов, Т. Л. Х. Нгуен, Н. С. Шаглаева, А. С. Медведева. – Пятигорск, Россия. – 2013. – С. 161.

6. Vu, Ч. З. Супрамолекулярный катализ  $\beta$ -циклодекстрином мультикомпонентной реакции пропиналей с триметилсилилазидом и малонитрилом. Тезисы докладов III Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» / Ч. З. Vu, М. М. Демина, Д. А. Буланов, Т. Л. Х. Нгуен, Н. С. Шаглаева, А. С. Медведева. – Москва, Россия. – 2014. – С. 137.
7. Vu, T. D. One-pot, Three Component Synthesis of Si-, Ge-, C-substituted 1H - 1,2,3-Triazole-5-carbaldehyde oximes. Book of abstracts of the Siberian winter conference «Current topics in Organic Chemistry» / T. D. Vu, M. M. Demina, N. S. Shaglaeva, A. S. Medvedeva. – Sheregesh, Russia. – 2015. – С. 207.
8. Medvedeva, A. S. Highly efficient multicomponent green synthesis of polyfunctional 1H-1,2,3-triazoles from propynals. Материалы III Международного конгресса «Химия гетероциклических соединений», посвящённого 100-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки и техники РСФСР, профессора Алексея Николаевича Коста / A. S. Medvedeva, M. M. Demina, T. V. Konkova, T. D. Vu. – Москва, Россия. – 2015. – С. 157.

*Автор выражает глубокую благодарность д.х.н. Людмиле Ивановне Лариной, к.х.н. Александру Валентиновичу Ващенко, к.х.н. Владимиру Ильичу Смирнову за помощь в установлении и доказательстве структур полученных соединений.*

*Основные экспериментальные результаты диссертационной работы получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.*