

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИРКУТСКИЙ ИНСТИТУТ ХИМИИ
ИМ. А.Е. ФАВОРСКОГО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАН**

На правах рукописи

ВУ ЧАН ЗЫОНГ

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

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

**Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Медведева
Алевтина Сергеевна**

Иркутск – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА	1.	МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ	И	ПСЕВДО-	
		МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ		ГЕТЕРОЦИКЛОВ	НА ОСНОВЕ α,β -
		АЦЕТИЛЕНОВЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (Литературный обзор).			11
1.1.		Мультикомпонентные реакции.....			11
1.1.1.		Мультикомпонентный синтез гетероциклов с участием изатинов.....			11
1.1.1.1.		Трехкомпонентные реакции.....			12
1.1.1.2.		Четырехкомпонентные реакции			18
1.1.2.		Синтез гетероциклов с использованием изоцианидов			20
1.1.3.		Синтез гетероциклов на основе C-нуклеофилов.....			27
1.1.4.		Получение азотсодержащих гетероциклов с участием.....			32
		первичных аминов.....			32
1.1.5.		Синтез гетероциклов с участием C- и N-нуклеофилов			35
1.1.6.		Синтез функционализированных 1,2,3-триазолов.....			42
1.1.7.		Другие реакции.....			53
1.2.		Псевдо-мультикомпонентные реакции			56
1.2.1.		Сборка азотсодержащих гетероциклов.....			57
1.2.1.1.		Каскадная сборка кремнийацетиленового дигидропиридина			57
1.2.1.2.		Самосборка 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-а]пиридина .			58
1.2.1.3.		Селективные реакции 1,2-присоединения при взаимодействии пропиналей с N,N-бинуклеофилами			59
1.2.1.4.		Трех-реагентный псевдо-четырехкомпонентный синтез тетрагидрохинолинов.....			60
1.2.1.5.		Синтез дигидропиридинов			61
1.2.2.		Синтез функционализированных кислородсодержащих гетероциклов.....			61
1.2.2.1.		Получение пиранов			61
1.2.2.2.		Получение функционализированных фуранов			65
1.2.3.		Другие двухреагентные псевдо-мультикомпонентные реакции			66

ГЛАВА 2. МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ NH-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ ИЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОПИНАЛЕЙ, ТРИМЕТИЛСИЛИЛАЗИДА, N- И C- НУКЛЕОФИЛОВ	68
2.1. Эффективный синтез полифункциональных 1 <i>H</i> -1,2,3-триазолов на основе γ -гидроксиалкилпропиналей в водной среде.....	68
2.2. Синтез оксимов 4-органил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазолкарбальдегидов	75
2.2.1. Синтез оксимов 4-триалкилсилил(гермил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазолкарбальдегидов	75
2.2.2. Однореакторный трехкомпонентный синтез оксимов 4-органил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазолкарбальдегидов, катализируемый хитозаном	80
2.3. Однореакторный трехкомпонентный синтез NH-1,2,3-триазолобарбитуратов на основе γ -гидроксиалкилпропиналей.....	93
2.4. Катализируемый β -циклодекстрином трехкомпонентный синтез..... 4,5-дизамещенных NH-1,2,3-триазолов из пропиналей,	96
2.5. Мультикомпонентный синтез полизамещенных NH-1,2,3-триазолопиридинов	105
2.5.1. Однореакторный мультикомпонентный синтез полизамещенных пиридинов из элементзамещенных пропиналей, триметилсилилазида,	107
2.5.2. Мультикомпонентная сборка 2,6-диамино-4-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-5-ил)-3,5-пиридиндикарбонитрила	110
ВЫВОДЫ	115
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	117
3.1. Синтез пропиналей.....	118
3.1.1. Синтез 3-триалкилэлементзамещенных-2-пропиналей	118
3.1.2. Синтез первично-третичных γ -гидроксиалкилальдегидов	120
3.2. Синтез 4(5)-гидроксиалкил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегидов.....	122
3.3. Однореакторный синтез оксимов 4-органил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазолкарбальдегидов	126

3.3.1. Синтез оксимов 4-триалкилсилил(гермил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазолкарбальдегидов .	126
3.3.2. Синтез оксимов 4-органил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазолкарбальдегидов, катализируемый хитозаном.....	129
3.4. Однореакторный трехкомпонентный синтез NH-1,2,3-триазолобарбитуратов на основе γ -гидроксиалкилпропиналей.....	133
3.4.1. Взаимодействие пропиналей с триметилсилилазидом и барбитуровой кислотой	133
3.4.2. Взаимодействие пропиналей с триметилсилилазидом и диметилбарбитуровой кислотой	135
3.5. Мультикомпонентная реакция пропиналей с триметилсилилазидом и малононитрилом, катализируемая β -циклодекстрином.....	138
3.6. Мультикомпонентный синтез полизамещенных NH-1,2,3-триазолопиридинов	142
3.6.1. Однореакторный мультикомпонентный синтез полизамещенных пиридинов из элементзамещенных пропиналей, триметилсилилазида,	142
3.6.2. Мультикомпонентная сборка 2,6-диамино-4-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-5-ил)-3,5-пиридиндикарбонитрила	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	145

ВВЕДЕНИЕ

Активированные алкины нашли широкое применение в синтетической органической химии, в медицинской химии, создании новых материалов, используемых в качестве сенсоров, органических полупроводников, оптоэлектронных устройств [1, 2, 3]. 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. Интерес исследователей к химии пропиналей в значительной степени стимулируется выделением некоторых из них из растений [4], участием в протекании биохимических процессов, высокой биологической активностью. Так, пропинали участвуют в метаболических процессах обратимого ингибирования некоторых энзимов, которое связывают с взаимодействием альдегида с нуклеофильными центрами ферментов [5-7]. Эти данные подчеркивают актуальность исследования реакций нуклеофильного присоединения к пропиналям как моделей биохимических превращений. Недавно пропиналь был обнаружен в межзвездном пространстве [8].

Пропинали применяют в качестве строительных блоков в тонком органическом синтезе, в частности, в полном синтезе высокоэффективных антибиотиков природного происхождения [9], полисопряженных порфириновых ансамблей [10-11], перспективных для получения материалов, применяемых в качестве сенсоров, считывающих устройств, преобразователей фотохимической энергии, магнитоактивных материалов [12]. Следует отметить, что успешное использование пропиналей в этих технологиях основано на селективных реакциях присоединения нуклеофилов по альдегидному центру.

Настоящая работа является дальнейшим развитием эффективных подходов к синтезу функционализированных гетероциклических систем на основе амбидентных пропиналей. В результате систематических исследований, выполненных в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ

СО РАН), разработаны эффективные методы синтеза замещенных пропиналей [13]. Недавно открыты новые реакции каскадной сборки полифункциональных гетероциклов при взаимодействии с некоторыми *N*-, *O*- и *C*-нуклеофилами, катализируемые кислотами или основаниями [14-19]. Однако возможности мультикомпонентных подходов к дизайну полифункциональных гетероциклов с участием обоих реакционных центров изучены недостаточно.

До сих пор не были изучены мультикомпонентные реакции замещенных пропиналей с азидами, *C*-, *N*-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, исключаящих 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 элементсодержащих пропиналей (и их углеродных аналогов - γ -гидроксиалкилпропиналей) с

триметилсилилазидом и *C*-, *N*-нуклеофилами предпочтительно в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

Научная новизна и практическая значимость работы. Впервые показаны широкие возможности одnoreакторных мультикомпонентных реакций замещенных пропиналей - с триметилсилилазидом, *C*-, *N*-нуклеофилами, протекающих с участием обоих реакционных центров субстрата, для синтеза новых или труднодоступных ранее полифункциональных *NH*-1,2,3-триазолов, включая бисгетероциклические, предпочтительно в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

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

Продемонстрирована принципиальная возможность мультикомпонентного синтеза оксима 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида реакцией триметилсилилпропиналя, триметилсилилазида, гидроксиламина при микроволновом (МВ) содействии в водно-метанольной среде.

Установлена высокая эффективность хитозана в катализе одnoreакторного трехкомпонентного синтеза оксимов *NH*-1,2,3-триазолкарбальдегидов из замещенных пропиналей, триметилсилилазида и генерируемого *in situ* гидроксиламина при МВ облучении.

Осуществлен эффективный одnoreакторный трехкомпонентный синтез новых биядерных гетероциклов – гидроксиалкил-*NH*-1,2,3-триазолобарбитуратов из γ -гидроксиалкилпропиналей, триметилсилилазида и барбитуровых кислот в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии» - в водно-этанольной среде, при комнатной температуре, без использования металлокатализа.

Реализована высокоэффективная, катализируемая β -циклодекстрином, трехкомпонентная реакция замещенных пропиналей с триметилсилилазидом и

малононитрилом в воде при комнатной температуре с образованием новых 4,5-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолоалкилиденов с высоким выходом.

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.

В результате катализируемого ZnCl_2 (30 мол.%) взаимодействия триметилсилил(триэтилгермил)пропиналей, триметилсилилазида, малононитрила и анилина осуществлен одnoreакторный четырех-реагентный, *псевдо*-пятикомпонентный синтез 2-амино-6-анилино-4-[4-(триметилсилил(триэтилгермил))-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]-3,5-пиридиндикарбонитрилов.

Реализован катализируемый хитозаном одnoreакторный четырех-реагентный, *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 выполненной работы состоит в разработке новых препаративных методов синтеза неизвестных ранее полифункциональных NH-1,2,3-триазолов, в том числе бисгетероциклических, в результате одnoreакторных мультикомпонентных реакций доступных замещенных пропиналей с триметилсилилазидом, C-, N-нуклеофилами, протекающих с участием обоих реакционных центров биелектрофилов, предпочтительно в условиях, отвечающих требованиям «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 - β -циклодекстрина и хитозана для

эффективного катализа мультикомпонентных синтезов функционализированных NH-1,2,3-триазолов.

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. Автором лично выполнены все экспериментальные исследования. Автор принимал непосредственное участие в выполнении всех этапов диссертационной работы – от постановки проблемы, поиска путей её решения до интерпретации полученных результатов, подготовки и написании статей.

Апробация работы и публикации. Основные результаты исследований представлялись на следующих научных форумах: Третья Всероссийская конференция по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), Третья международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013), Всероссийская научная конференция (с международным участием) "Успехи синтеза и комплексообразования" (Москва, 2014), Молодежная научная школе-конференция "Актуальные проблемы органической химии" (Новосибирск, 2015), Международный Конгресс «KOST-2015» по химии гетероциклических соединений (Москва, 2015). Результаты диссертации опубликованы в 3 статьях в отечественных и зарубежных журналах и тезисах 5 докладов.

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 и *псевдо*-мультикомпонентных реакциях α -ацетиленовых карбонильных соединений для синтеза гетероциклов и полифункциональных линейных систем, 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 α -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.

ГЛАВА 1. МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ И ПСЕВДО-МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ α,β -АЦЕТИЛЕНОВЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(Литературный обзор)

1.1. Мультикомпонентные реакции

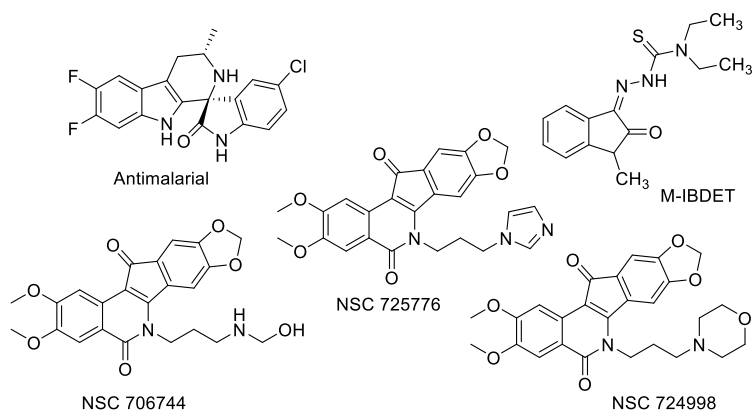
Одной из важнейших химических технологий нового тысячелетия являются мультикомпонентные реакции, позволяющие осуществлять сборку сложных молекул в одну стадию в противоположность классическому пути синтеза методом последовательных реакций. В одnoreакторных реакциях каждая синтетическая процедура (разбавление, экстракция, перегонка, хроматография, выделение, анализ) проводится однократно в сравнении с многостадийными синтезами. Благодаря этим преимуществам перед традиционными подходами мультикомпонентные реакции представляют особый интерес в синтезе лекарств [20].

α -Ацетиленовые карбонильные соединения являются амбидентными биелектрофилами, способными взаимодействовать с нуклеофильными реагентами с участием как одного из реакционных центров (тройная связь или карбонильная группа), так и двух.

1.1.1. Мультикомпонентный синтез гетероциклов с участием изатин

Изатин является природным продуктом, найденным в растениях рода *Isatis* [21] который был впервые получен Эрдманном [22] и Лаурентом [23] в 1840 г. в результате окисления красителя индиго азотной и хромовой кислотами. Замещенные аналоги изатина являются строительными блоками для важных фармацевтических препаратов, обладающих широким рядом биологической активности: антимикробными свойствами [24], противоопухолевыми [25-28], противотуберкулезными [29,30], антималярийными [31], анти-ВИЧ [32], и антибактериальными [33].

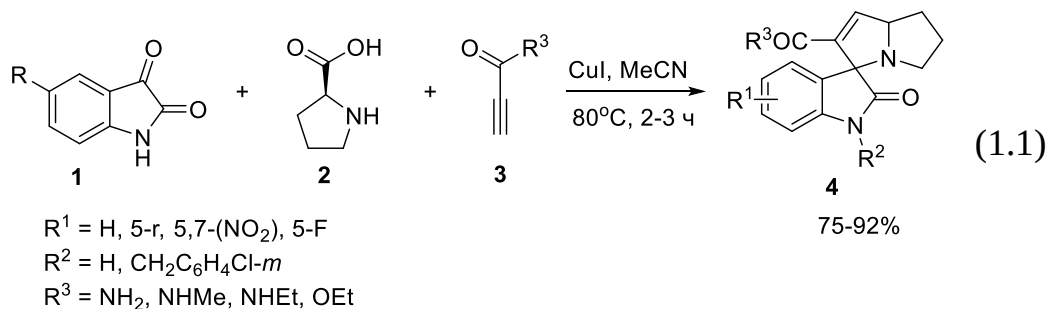
К тому же изатин является структурным фрагментом многих лекарств, например, спиротетрагидро- β -карболина, низкодозного антималярийного препарата [34], *N*-метил- β ,4',4'-диэтилтиосемикарбазона (M-IBDET), обладающего антилейкемическим действием [35] и инденохинолиновых соединений, NSC 706744, NSC 725776 и NSC 724998, проявляющих значительную противоопухолевую активность [36].



На основе изатинов осуществлен мультикомпонентный синтез различных гетероциклических соединений.

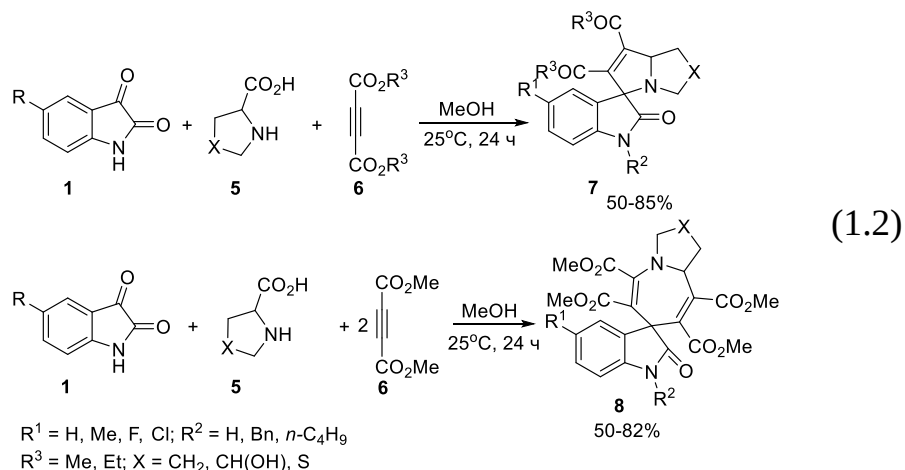
1.1.1.1. Трехкомпонентные реакции

В результате катализируемой Cu(I) трехкомпонентной реакции изатина **1**, L-пролина **2**, и терминальных алкинов, содержащих эфирные или амидные заместители **3**, получены спирооксоиндолы **4** с высоким выходом в среде ацетонитрила (схема 1.1) [37].

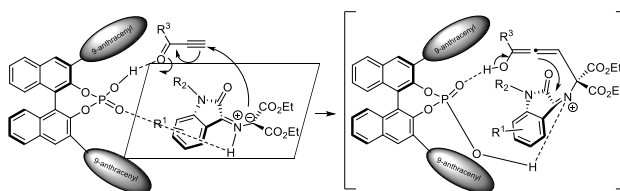
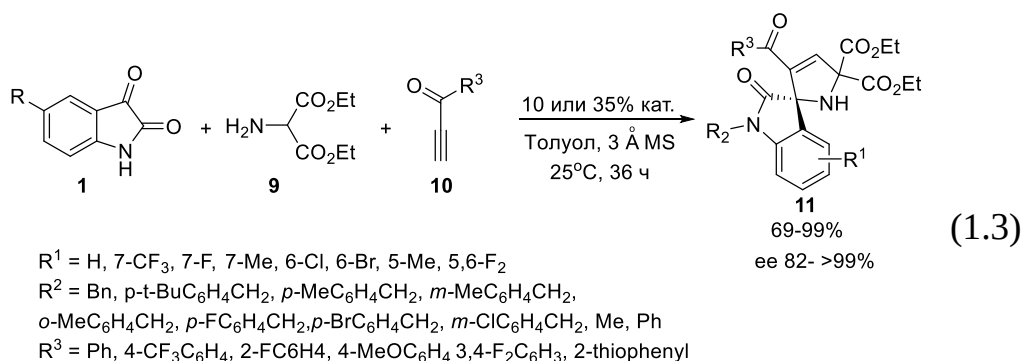


Трехкомпонентная реакция α -аминокислот, таких как L-пролин или тиазолидин-4-карбоновая кислота **5**, изатина **1**, и ацетилендикарбоксилатов **6** включает 1,3-диполярное циклоприсоединение илида азометина с образованием спиро[индолин-3,3'-пирролизин] **7**. Важно, что реакция α -аминокислот **5** и

изатинов **1** с двумя молекулами **6** в метаноле приводит к спиро[индолин-3,7'-пирроло[1,2-*a*]-азепинам] **8** в качестве основных продуктов (схема 1.2) [38].

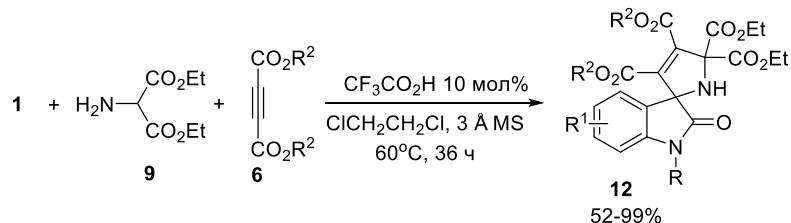


Асимметрическое циклоприсоединение изатинов **1**, терминальных алкинов **10**, и диэтил-2-аминомалоната **9**, катализируемое производными бинафтил-фосфорной кислоты, приводит к спиро[индолин-3,2'-пирролам] **11** с четвертичными стереогенными центрами с высоким выходом и превосходной энантиоселективностью (до 99%, >99% ee) (схема 1.3) [39].



В соответствии с предполагаемым механизмом реакции 1,3-диполярное циклоприсоединение илидов азометина к алкинам может протекать через последовательное присоединение по Михаэлю и циклизацию типа Манниха быстрее, чем по согласованному механизму. Важно отметить, что бифункциональный катализатор, являющийся кислотой Бренстеда и основанием Льюиса, одновременно активирует алкины и азометин-илиды – производные

изатина с образованием двух водородных связей с субстратами согласно схеме 1.4. Аналогичный механизм реакции образования спирооксоиндола **12** предложен той же группой авторов для реакций изатинов **1**, диэтил-2-аминомалоната **9** и алкинов (схема 1.4) [40].

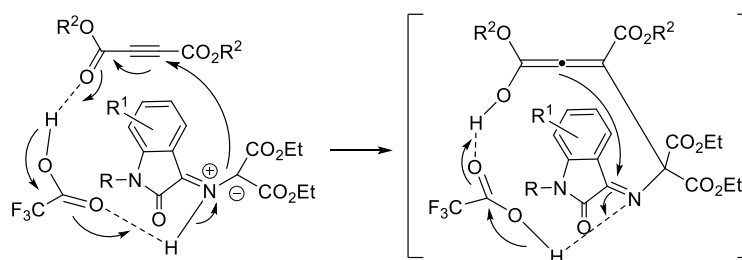


R = H, Me, *i*-Pr, Cyclopentyl, Ph, Bn, 1-naphtyl-CH₂

R¹ = H, 4-Cl, 5-Br, 5-Me, 5-OMe, 5-Cl, 5-F, 6-Br, 7-Br, 7-CF₃, 5,6-F₂

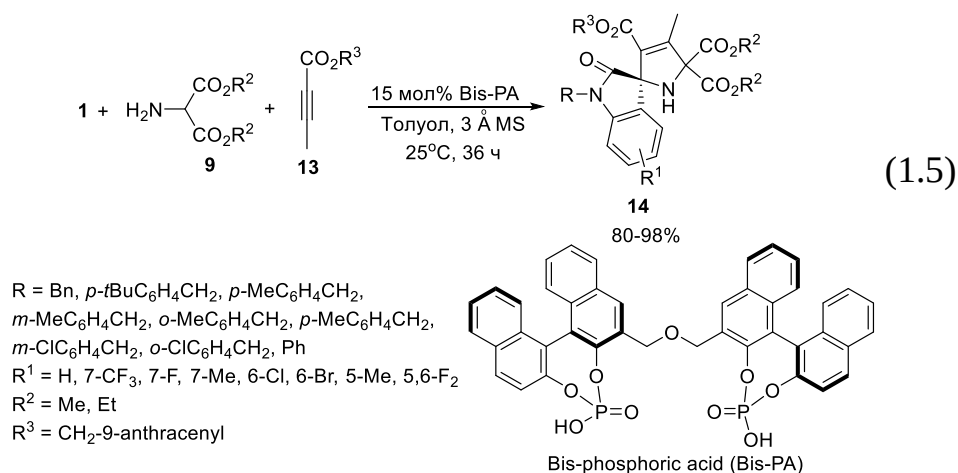
R² = Me, Et

(1.4)

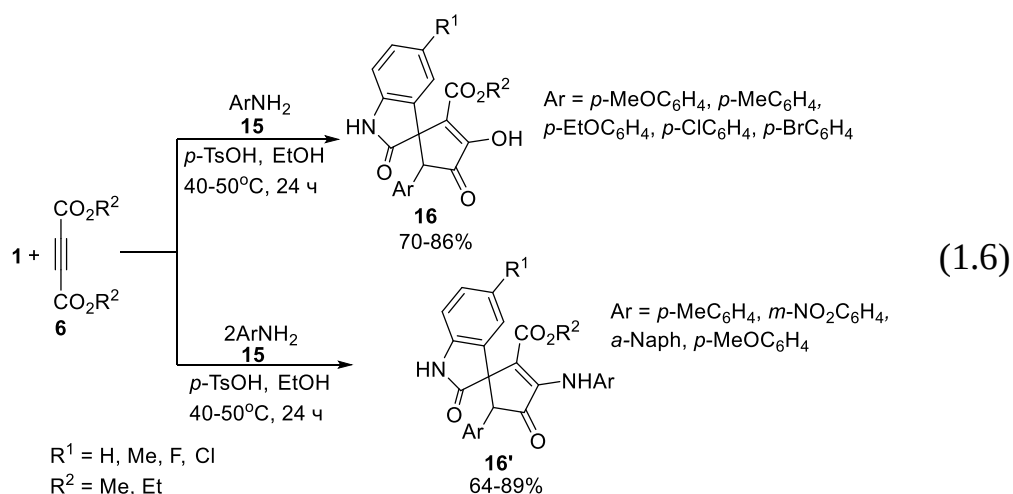


Возможный путь реакции основан на конденсации изатинов и диэтил-2-аминомалоната **9** в присутствии трифторуксусной кислоты. Образующиеся азометин-илиды участвуют затем в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с алкинами с образованием соответствующих спирооксоиндолов через стадии последовательного присоединения Михаэля и циклизации типа Манниха [41].

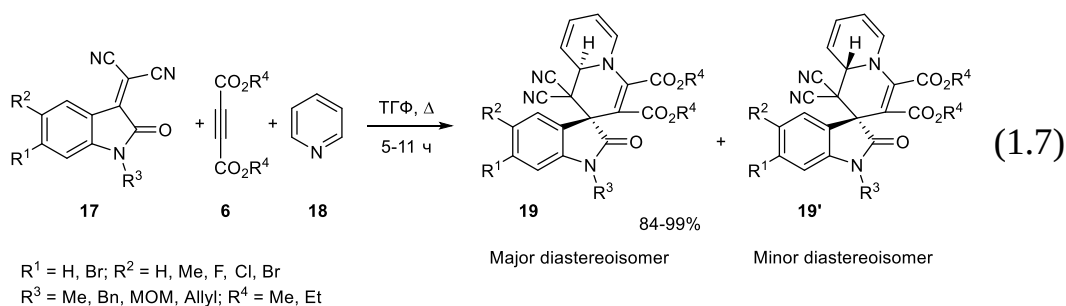
Ши и сотр. впервые осуществили каталитическое асимметрическое 1,3-диполярное циклоприсоединение азометин-илидов – производных изатина с терминальными алкинами **13**, протекающее по типу энантиоселективной сборки спиро[индолин-3,2'-пиррол]-производных **14** с четвертичным стереогенным центром, с превосходной энантиоселективностью (80-98% ee) (схема 1.5) [42].



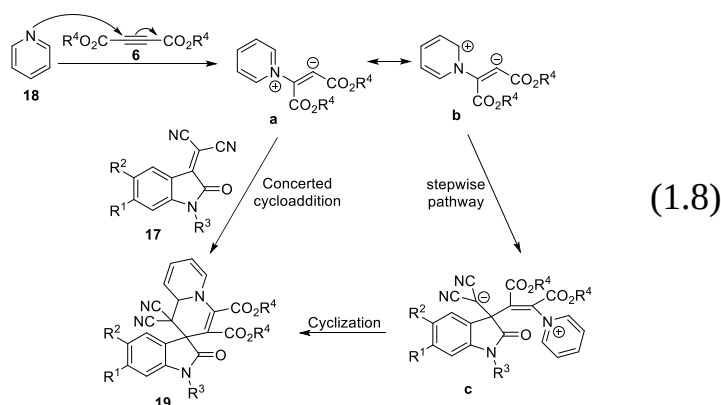
Реакции ариламинов **15**, ацетилендикарбоксилатов **6**, и изатинов **1** в присутствии *p*-толуолсульфокислоты приводили к различным спироциклическим аддуктам. При использовании эквимольного количества ариламина трехкомпонентная реакция протекала с образованием функционализированных 3'-гидроксиспиро[индолин-3,5'-пирролин]-2,2'-дионов **16** с высоким выходом. С участием двух молей ариламина были получены 3'-*N*-ариламиноспиро[индолин-3,5'-пирролин]-2,2'-дионы **16'** с удовлетворительным выходом (схема 1.6) [43].



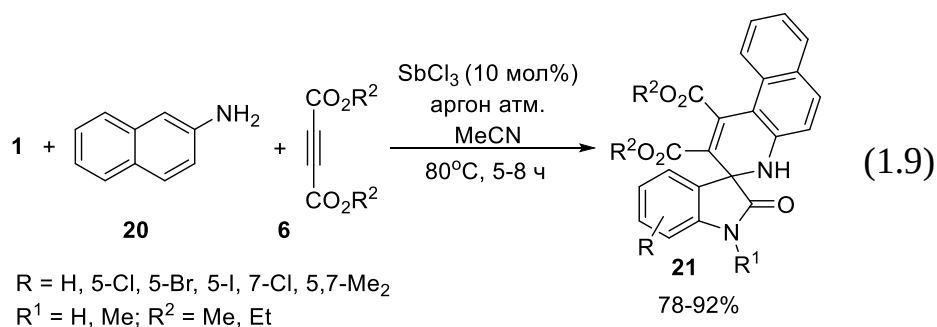
Трехкомпонентные реакции конденсации пиридина **18** с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты **6** и *N*-замещенными производными изатилидена **17** приводят к производным спиро[индолин-3,3'-пиперидин]-2-она **19** с высоким выходом и хорошей диастереоселективностью через 1,4-диполярное циклоприсоединение (схема 1.7) [44].



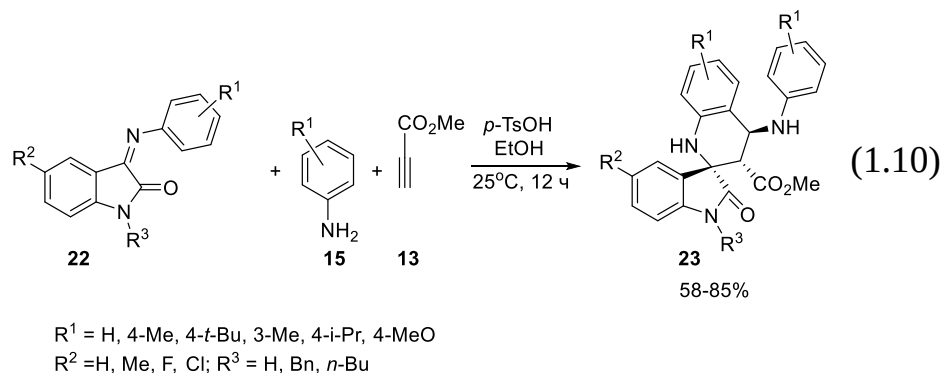
Согласно схеме 1.8 пиридин **18** атакует активированный алкин **6**, приводя к интермедиатам **a** или **b**. Интермедиаты **a** или **b**, действующие как 1,3-диполь или 1,4-диполь могут реагировать с изатилиденом **17**, давая продукт **19**. Альтернативная атака 1,3-диполя **a** или 1,4-диполя **b** активированного изатилидена по связи C=C приводит к интермедиату **c**, который циклизуется с образованием аддукта **19**.



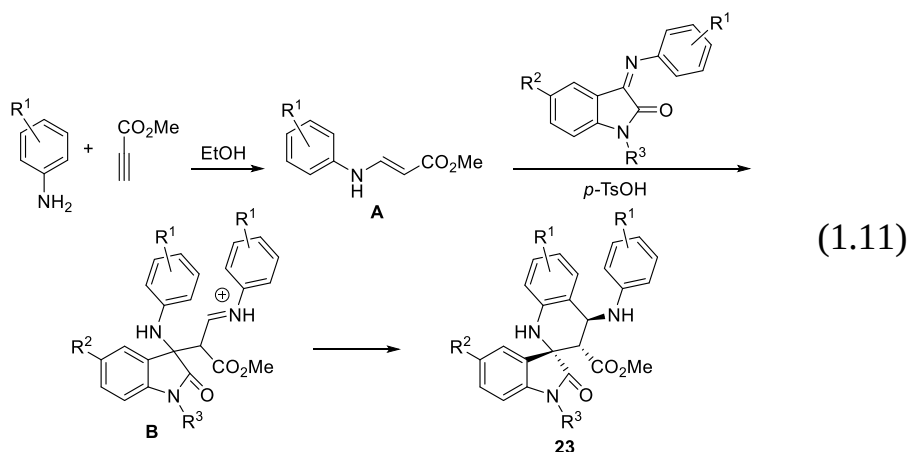
Маити с сотр. разработали эффективный способ синтеза функционализированных производных диметил-2'-оксо-4*H*-спиро[бензо[*f*]хинолин-3,3'-индолин]-1,2-дикарбоксилата **21** с использованием одnoreакторной трехкомпонентной реакции 2-нафтиламина **20**, ацетилендикарбоксилата **6**, и изатина **1**, катализируемой SbCl_3 , с высоким выходом (схема 1.9) [45].



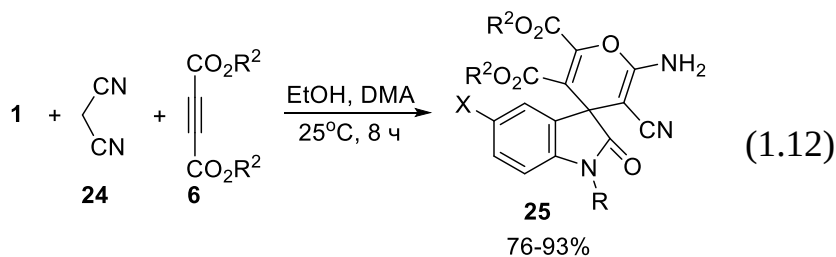
p-Толуолсульфокислота катализировала реакцию Поварова изатин-3-иминов **22** с β -енаминоэфирами, которые были генерированы *in situ* реакцией ариламинов **15** и метилпропиолата **13** в этаноле, приводя к полизамещенным спиро[индолин-3,2'-хинолинам] **23** с высокими выходами и с высокой диастереоселективностью (схема 1.10) [46].



Предполагаемый механизм этой реакции основан на домино-процессах реакции Поварова [47-54] изложенной в схеме 1.11. Первоначально амин присоединяется к метилпропиолату с образованием β -енаминоэфира **A**. Затем в присутствии *p*-TsOH интермедиат **A** присоединяется к изатин-3-имину как *C*-нуклеофил, генерируя интермедиат **B**. Далее внутримолекулярное циклоприсоединение приводит к спиро[индолин-3,2'-хинолину] **23**.



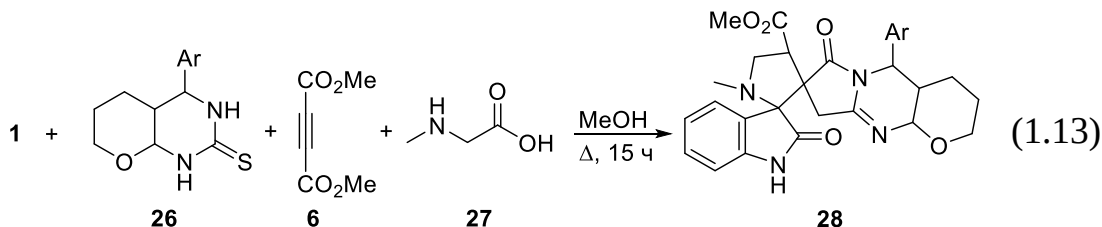
Базгир и сотр. разработали метод синтеза полизамещенных пирано-спирооксоиндолов **25** трехкомпонентной конденсацией изатинов **1**, малононитрила **24** и ацетилендикарбоксилатов **6**, катализируемой 3,4-диметиланилином (DMA) (схема 1.12) [55].



X = H, Br, NO₂; R = H, Me, CH₂Ph
 R¹ = H, Me, Et, Bu; R² = Me, Et, Bu

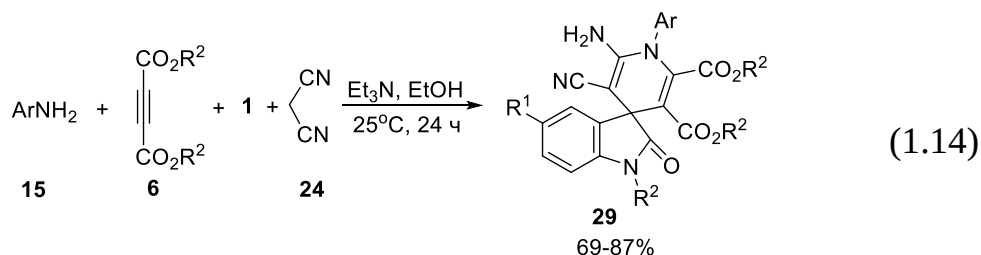
1.1.1.2. Четырехкомпонентные реакции

Однастадийный синтез ряда новых спиропирано[2,3-*d*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **28** осуществлен в результате последовательной реакции 4-арил-октагидро-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2-тиона **26**, ацетилендикарбоксилатов **6** и смеси изатина **1** и саркозина **27** (схема 1.13) [56].



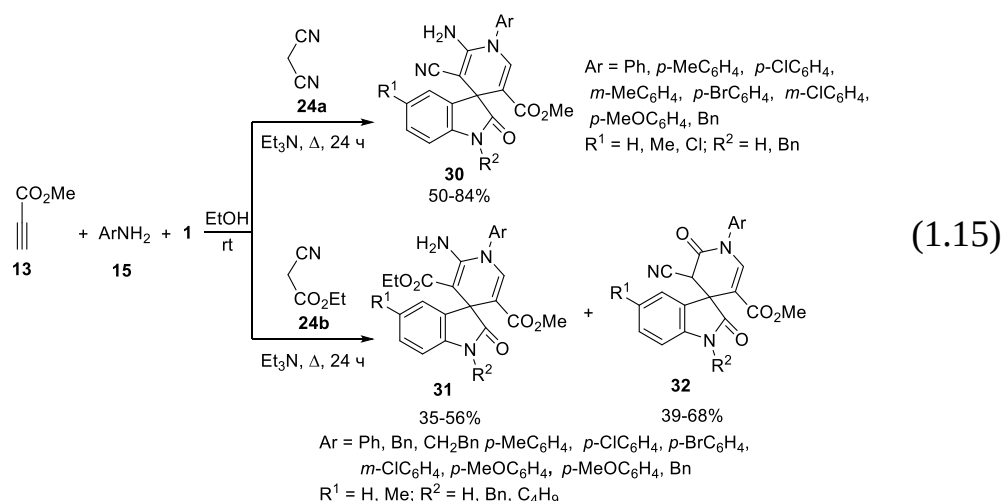
R = 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 4-MeC₆H₄, C₆H₅
 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-SMeC₆H₄, 4-CO₂MeC₆H₄

Группой Яна разработан метод синтеза спиро[индолин-3,4'-пиридин]ов **29** четырехкомпонентной реакцией ариламинов **15**, ацетилендикарбоксилатов **6**, изатинов и малононитрила **24**, катализируемой триэтиламинем (схема 1.14) [57].

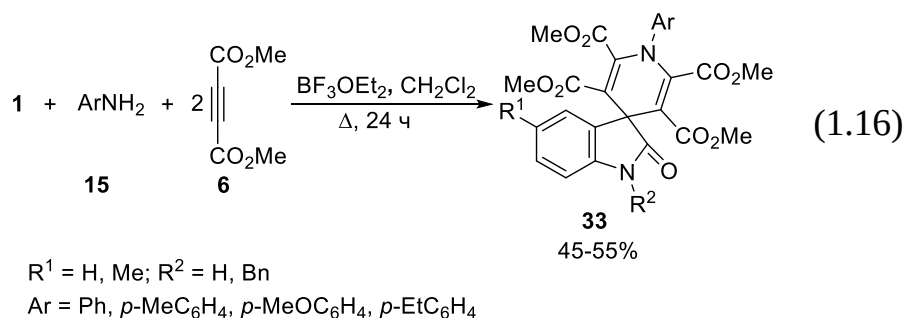


Ar = *p*-MeC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-NO₂C₆H₄, *m*-NO₂C₆H₄
 R = Me, Et; R¹ = H, Me, Cl; R² = H, Bn

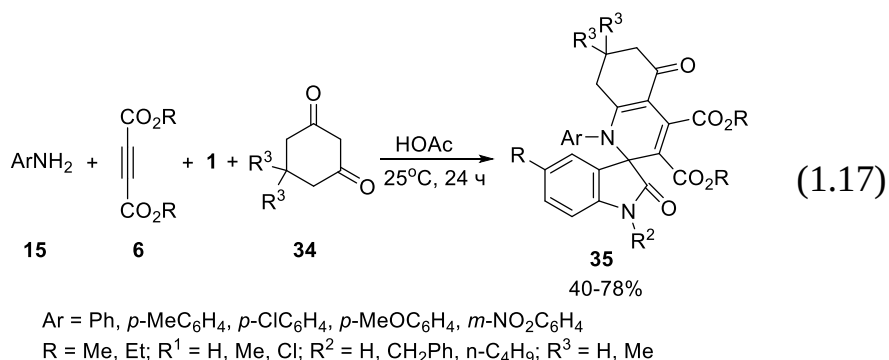
Этой же группой осуществлена домино реакция ариламинов **15**, метилпропиолата **13**, изатина **1** и малононитрила/этил 2-цианоацетата **24**, катализируемая триэтиламинем, с образованием функционализированных спиро[индолин-3,4'-пиридин]ов **30-31** и **32** соответственно (схема 1.15) [58].



Аналогично катализируемые BF₃·Et₂O реакции ацетилендикарбоксилатов **6**, ариламинов **15** и изатин **1** приводят к функционализированным спиро[индолин-3,4'-пиридин]-2',3',5',6'-тетракарбоксилатам **33** с удовлетворительным выходом (схема 1.16) [59-60].

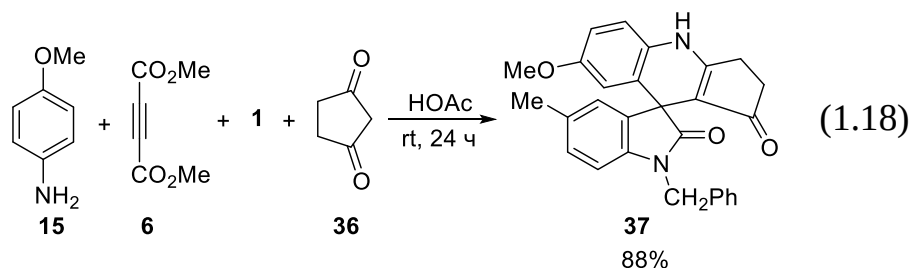


Этими же авторами найдено, что четырехкомпонентные реакции ариламинов **15**, производных ацетилендикарбоксилатов **6**, изатина **1** и димедона **34** в уксусной кислоте сопровождаются образованием функционализированных производных тетрагидроспиро[индолин-3,2'-хинолина] **35** с удовлетворительным выходом (схема 1.17) [61].

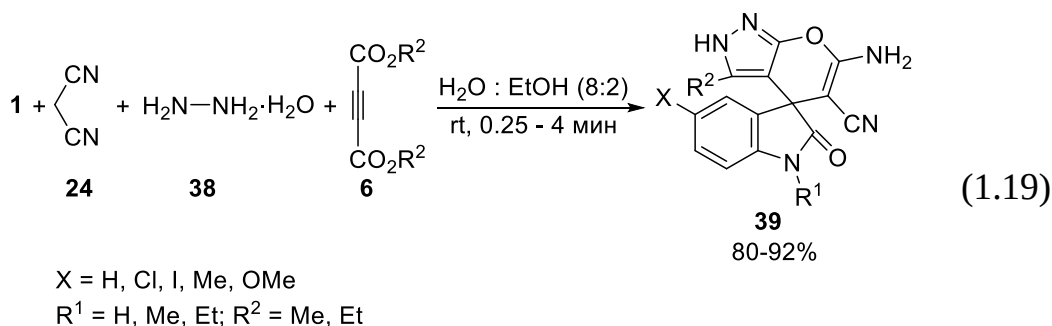


Четырехкомпонентная реакция *p*-метоксианилина **15**, ацетилендикарбоксилатов **6**, 1-бензил-5-метилизатина **1** и цикlopentan-1,3-диона

36 в уксусной кислоте была проведена теми же авторами, но они не обнаружили участие ацетилендикарбоксилата в образовании полученного продукта **37** [62].

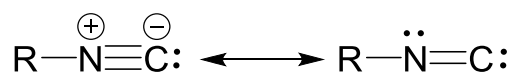


Производные спиропиранопиразола **39** были синтезированы реакцией изатина **1**, малонитрила **24**, гидразин-гидрата **38**, и производных ацетилендикарбоксилата **6** в отсутствие катализатора. Сначала пиразолонны формируются *in situ* из ацетилендикарбоксилатов и гидразин-гидрата и затем реагируют с двумя другими компонентами – малонитрилом и изатином [63-65].



1.1.2. Синтез гетероциклов с использованием изоцианидов

В развитии мультикомпонентных реакций в течение последнего десятилетия особая роль отводится изоцианидам. Структура изонитрильной группы может быть представлена как резонансный гибрид двух канонических форм – биполярной с отрицательным зарядом на атоме углерода и карбеновой с двухвалентным углеродом:

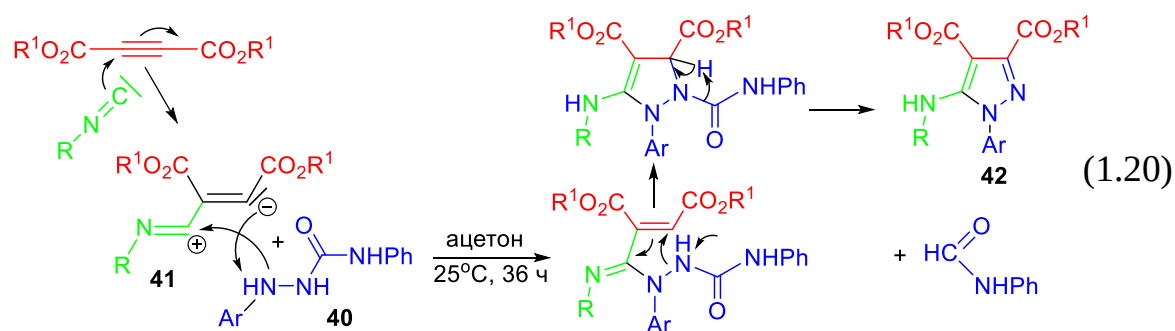


Изонитрильная группа – единственная стабильная функциональная группа, содержащая двухвалентный углерод (в карбеновой резонансной форме), поэтому для неё характерны реакции 1,1-присоединения к углероду, восстанавливающие

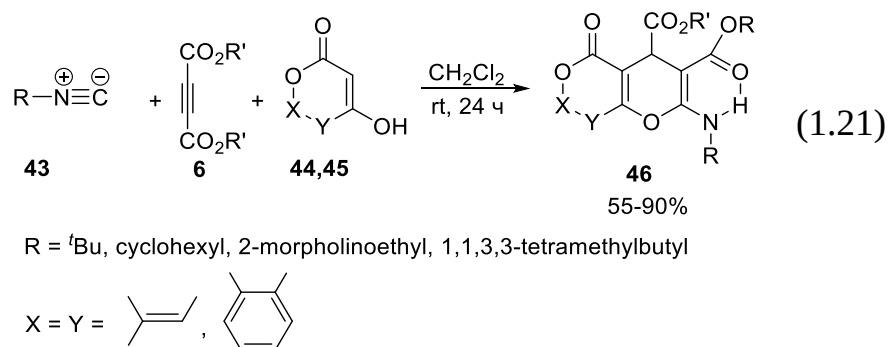
его устойчивое четырехвалентное состояние, а не 1,2 присоединения к кратной связи, характерные для нитрилов.

Пионерские исследования, связанные с открытием мультикомпонентных реакций Пассерини и Уги, выявили огромный потенциал новых мультикомпонентных реакций на основе изоцианидов - I-MCRs. Особый интерес представляют недавно выполненные исследования реакций изоцианидов с электронодефицитными алкинами, такими как диалкилацетилендикарбоксилаты (эфиры ацетилендикарбоновой кислоты). Эти реакции протекают с образованием реакционноспособных цвиттер-ионных интермедиатов, которые могут улавливаться третьим компонентом [66-67].

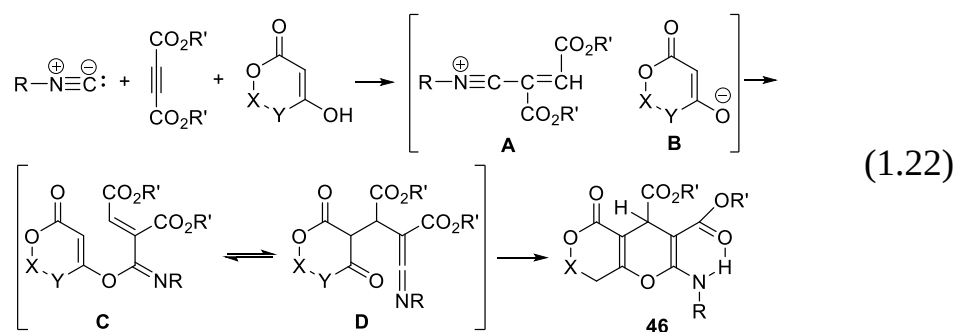
Однореакторный синтез диалкил-5-(алкиламино)-1-арил-1*H*-пиразол-3,4-дикарбоксилатов **42** выполнен взаимодействием ацетилендикарбоксилатов с изоцианидом и 4-арилсемикарбазидами **40**. Реакция протекает с образованием цвиттериона **41**, последующего присоединения **40** и гетероциклизации интермедиата с элиминированием формамида **42** (схема 1.20) [68].



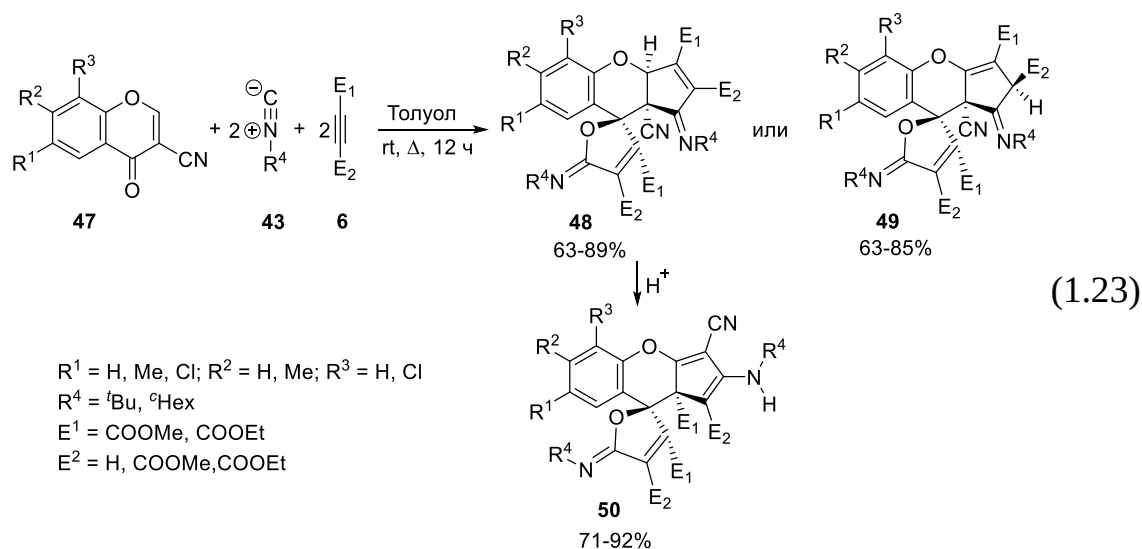
Однореакторный синтез с помощью эффективной трехкомпонентной реакции с участием алкилизотиоцианидов **43**, диалкилацетилендикарбоксилатов **6** и C-H активированных кислот, таких как 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он **45** и 4-гидроксикумарин **44** в дихлорметане при комнатной температуре позволил получить полифункциональные аннелированные 4*H*-пираны-диалкил-2-(алкиламино)-5-оксо-4*H*,5*H*-пирано[3,2-*c*]хромен-3,4-дикарбоксилат / диалкил 7-метил- 2-(алкиламино)-5-оксо-4*H*,5*H*-пирано[4,3-*b*]пиран-3,4-дикарбоксилаты **46** с хорошим выходом (схема 1.21) [69].



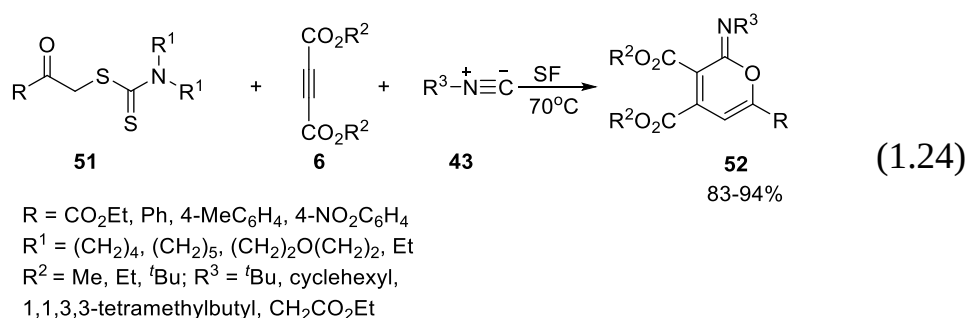
Предполагаемый механизм реакции включает присоединение изоцианида к ацетиленовому эфиру по Михаэлю с последующим протонированием цвиттер-ионного интермедиата СН-активированной кислотой (схема 1.22). Образующийся винилизонитрилийевый катион **A** далее присоединяется к бидентатному енолят-аниону **B**. Аддукты **C**, **D** легко подвергаются перегруппировке Кляйзена с последующей циклизацией, приводящей к образованию конечного продукта **46**.



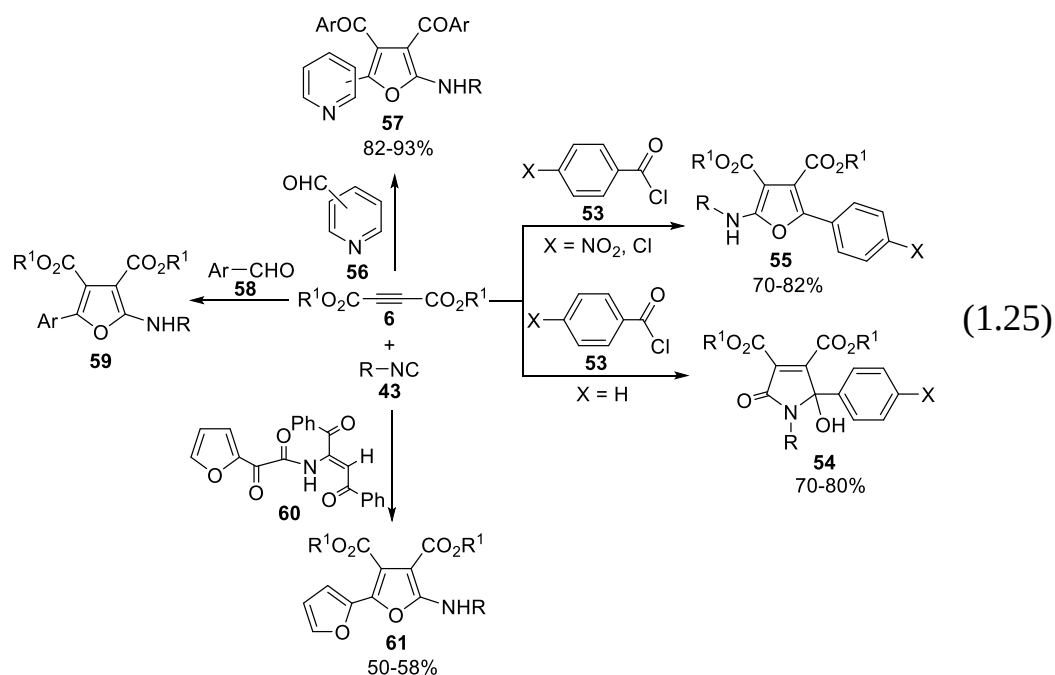
В работе [70] описана трехкомпонентная реакция эфира третбутилизотиоцианида или циклогексилизотиоцианида с ацетилендикарбоксилатами и 3-цианохроменами в толуоле, в результате которой получены функционализированные хромены **48-50**. Отмечено, что образование различных производных хромена зависит от молярного соотношения реагентов. Так, реакцией изоцианидов **43** с ацетилендикарбоксилатами **6** и 3-цианохроменами **47** при молярном соотношении 1.2:1.2:1, были выделены только производные спиробензофураноциклопентадиенов, а при изменении мольного соотношения на 3:3:1 – лишь производные спирохроменофуранов **48** или **49** с хорошим выходом. Также была изучена кислотно-катализируемая перегруппировка выделенных 2-иминоспирохроменофуранов **48** в 2-аминоспирохроменофураны **50** (схема 1.23).



Халилзаде и сотр. [71] разработали наиболее удобную и надежную процедуру для синтеза *S*-алкильных дитиокарбаматов и 2*H*-пиран-3,4-дикарбоксилатов **52** с помощью реагентов **51**, **6**, и **43**. Реакция проводится в одном сосуда в отсутствие растворителя и катализатора (схема 1.24).



Фураны и их производные играют важную роль в органической химии благодаря присутствию в качестве ключевых структурных предшественников многих природных и фармацевтических продуктов, а также в роли строительных блоков в общем синтезе комплекса встречающихся в природе метаболитов. К тому же, полифункционализированные фураны являются доступными исходными соединениями для получения различных гетероциклических и ациклических продуктов [72-75]. Некоторые фурансодержащие производные получены взаимодействием цвиттер-ионов с различными карбонильными соединениями, как показано на схеме 1.25.



Реакция *трет*-бутилизоцианида с электронодефицитными ацетиленовыми эфирами в присутствии (2-фурил)-2-оксоацетамида **60** в CH_2Cl_2 приводит к бифуранил-3,4-дикарбоксилат производным **61** с невысоким выходом [76].

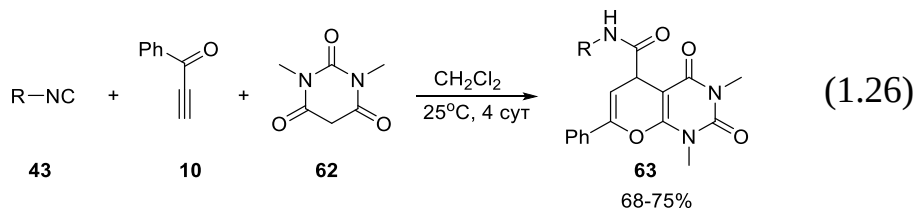
Интермедиат, генерированный прибавлением алкил(арил)изоцианидов к ацетилендикарбоксилатов, взаимодействует с бензоилхлоридом **53** с образованием функционализированных пирролов **54**. Наличие электронодефицитной группы в *пара*-положении бензоилхлорида приводит к тетразамещенным фуранам **55** (схема 1.25) [77].

Цвиттер-ионные интермедиаты, генерированные *in situ* в реакции между изоцианидами и диароилацетиленами, при взаимодействии с пиридинкарбальдегидом **56** образуют высокофункционализированные 5-пиридилфуран-2-амины **57** с выходом 82–93% [78].

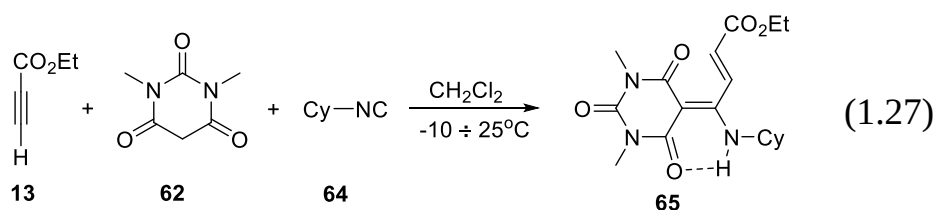
Азизиан и др. осуществили очень простой одnoreакторный «зеленый» метод получения полизамещенных фуранов **57** реакцией ароматических альдегидов **58**, ацетиленовых эфиров и алкинилизоцианидов в воде при комнатной температуре [79].

При взаимодействии изоцианида **43**, этинилфенилкетона **10** с *N,N*-диметилбарбитуровой кислотой **62** образуются пирано[2,3-*d*]пиримидин-5-

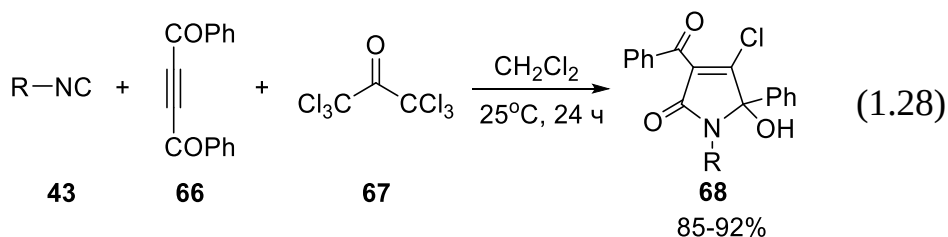
карбоксамиды **63** с хорошим выходом в течение 4 сут. при комнатной температуре (схема 1.26) [80].



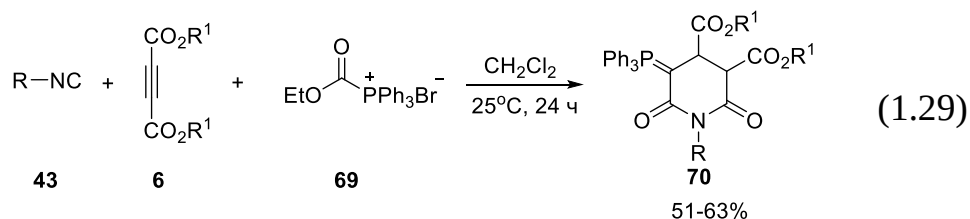
Магсудлоу и др. описали реакцию циклогексилизотиоцианида **64** и этилпропиолатов **13** в присутствии СН-кислоты **62**. Авторами исследованы динамические эффекты в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **65**, которые были отнесены к заторможенному вращению вокруг одинарной алкил-азотной С-Н связи и полязированной С=С двойной связи (схема 1.27) [81].



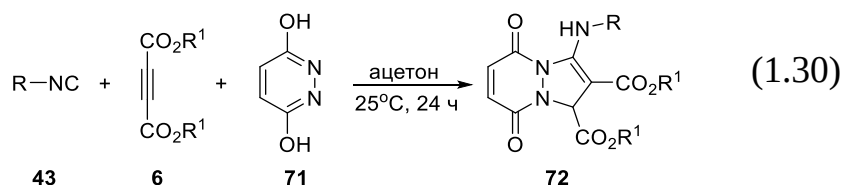
Эффективный синтез функционализированных 1,5-дигидро-2H-пиррол-2-онов **68** осуществлен реакцией **43** и **66** в присутствии гексахлорацетона **67** с высоким выходом (схема 1.28) [82].



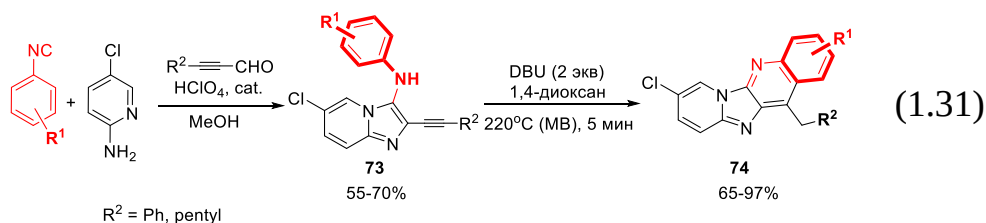
Однореакторная трехкомпонентная конденсация между **43**, ацетилендикарбоксилатами **6** и (этоксикарбонилметил)трифенилфосфин бромидом **69** приводит к полностью замещенным глутаримидам **70** без какой-либо активации или модификации (схема 1.29) [83].



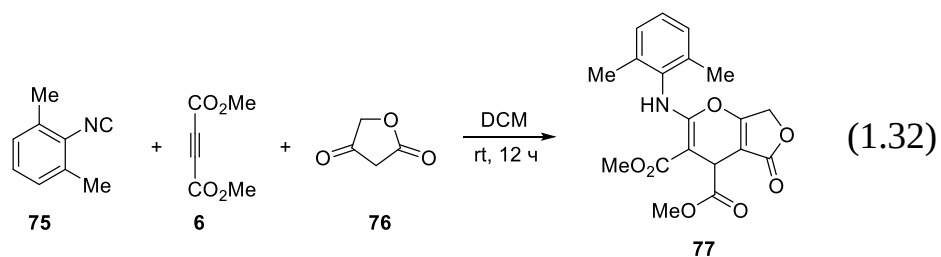
Пиразоло[1,2-*a*] пиридазины **72** получены в результате улавливания цвиттер-ионного, генерированного *in situ* с 3,6-дигидроксипиридином **71** с хорошим выходом (схема 1.30) [84].



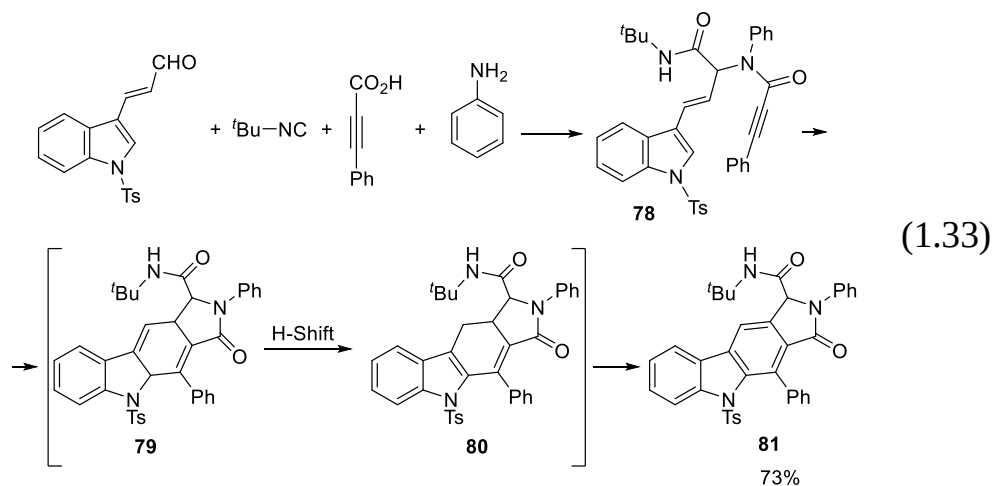
С помощью реакции Groebke–Blackburn–Bienaym взаимодействием эквимольных количеств 2-амино-5-хлорпиридина, 3-фенилпропиолового альдегида и 1-изоциано-4-метоксибензола в метаноле с перхлорной кислотой в качестве катализатора получены имидазохинолины **73** с хорошим выходом. Последующая внутримолекулярная циклизация, катализируемая диазабициклоундеценом (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, DBU) (2 экв.) при МВ облучении, приводит к пиридо[2',1':2,3]имидазо-[4,5-*b*]хинолинам (схема 1.31) [85]. Важными характеристиками метода являются использование двух пропиналей, коммерчески доступного аминопиридина и отсутствия металлокатализа. Авторы отмечают, что использование пропаргиловых альдегидов в МКР не было ранее описано.



Трехкомпонентной реакцией изоцианида **75**, ацетилендикарбоксилатов **6** и тетроновой кислоты **76** в дихлорметане при комнатной температуре получены производные 4*H*-фуоро[3,4-*b*]пиранов **77** [86]. Структура этих соединений близка к структуре некоторых природных продуктов, например TAN-2483В, и фузидиллактонов, обладающих несколькими видами биологической активности, являющимися сильными ингибиторами Src-киназы, противоопухолевым действием, включая адриамицин-устойчивые HL-60 клетки.



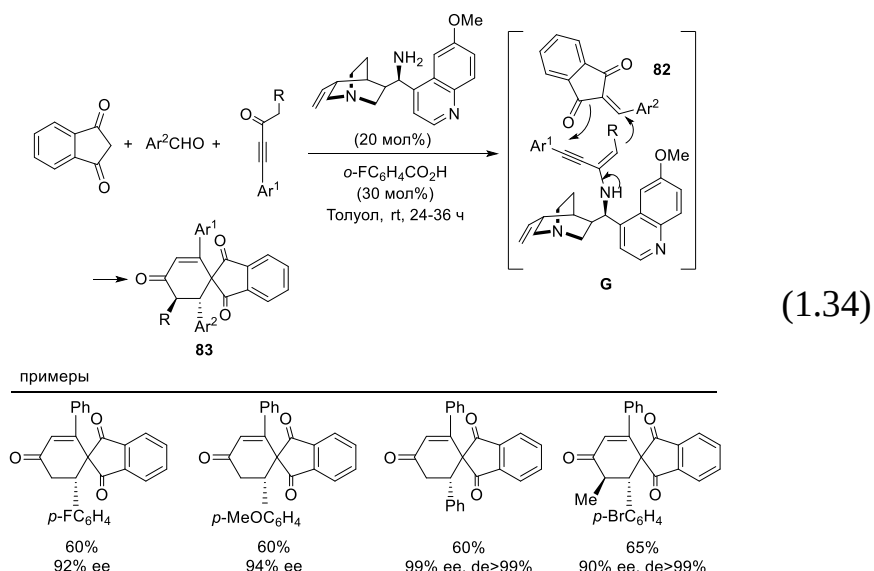
По другому сценарию Лу и др. с помощью 4-компонентной реакции Уги, включающей внутримолекулярную реакцию Дильса-Альдера и последующую окислительную ароматизацию, получен широкий ряд бензофуранов и индолов [87]. Например, 3-(1-тозил-1*H*-индол-3-ил)акриальдегид реагирует с анилином, трет-бутилизотиоцианидом и фенилпропионовой кислотой с образованием замещенных производных индолов **78**. После удаления растворителя (метанола) и перемешивания при 50°C в атмосфере азота в течение 4 часов и прибавления DDQ (2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон) в качестве окислителя при комнатной температуре, было выделено соединение **81** с выходом 73% (схема 1.33). Как показано в схеме 1.33, интермедиат Уги **78** подвергается внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера с образованием аддукта **79**. Целевой продукт **81** формируется в результате переноса протона и последующей реакции окисления.



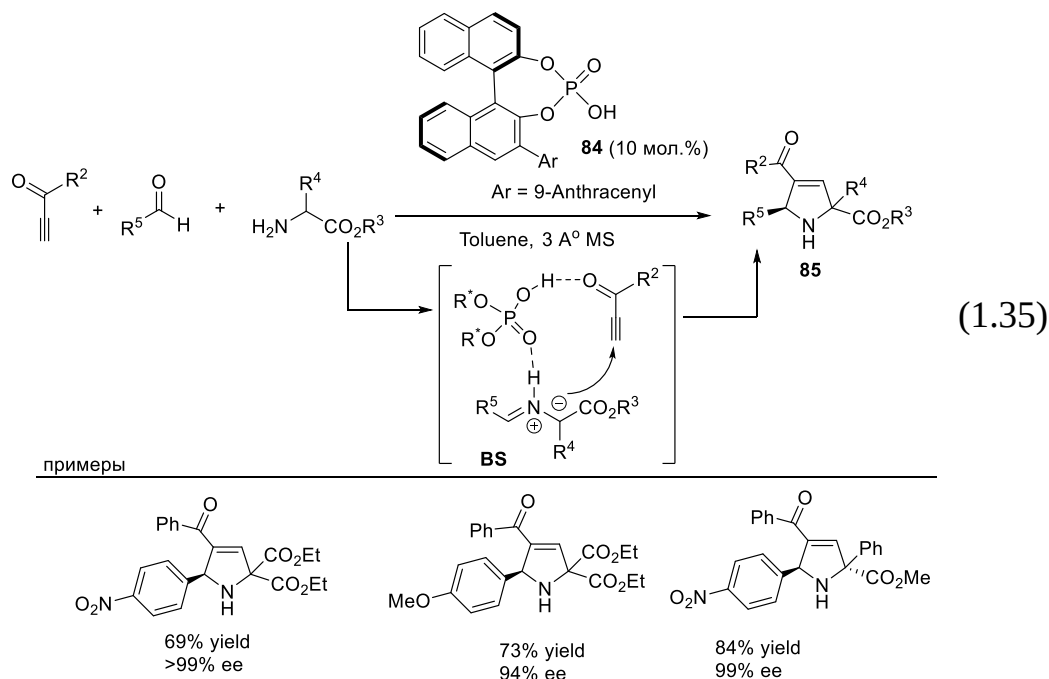
1.1.3. Синтез гетероциклов на основе *C*-нуклеофилов

Интересно, что ениновый катализ не был использован с тех пор, как группой Ramachary в 2012 г был описан синтез спироциклических циклогексанов с шестью стереоцентрами (схема 1.34). В данной работе этой же группой [88] изучено двойное тандемное присоединение по Михаэлю с использованием

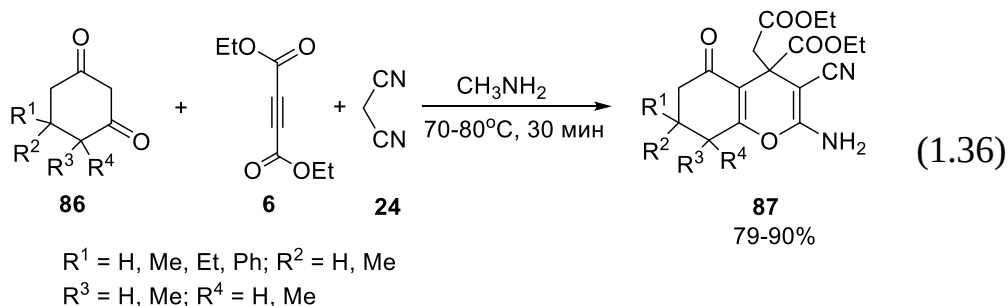
диенинового интермедиата **G**, который атакует образующийся *in situ* индан-1,3-дион **82**. Реакция приводит к циклогексенонам **83** с количественным выходом и высокой энантиоселективностью (ee, выше 90%).



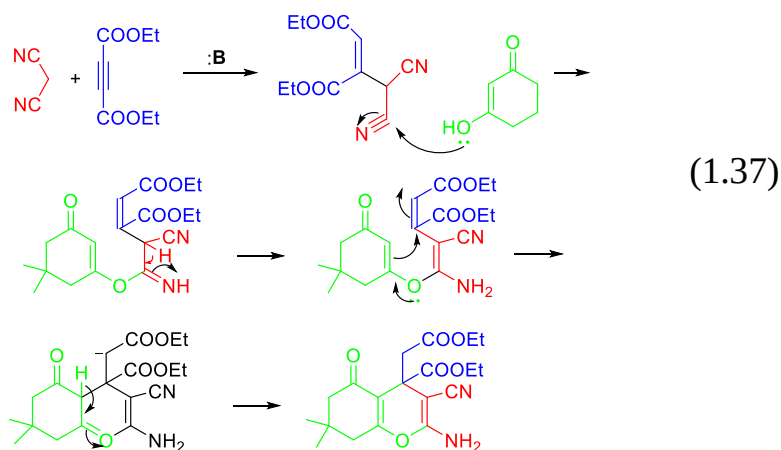
Авторам [89] удалось осуществить высоко энантиоселективный синтез ряда новых хиральных производных 2,5-дигидропирролов **85** путем трёхкомпонентной реакции между альдегидами, аминоэфирами и алкилинонами, катализируемой фосфорной кислотой **84** (схема 1.35). Преимущества этого подхода, включающие высокую энантиоселективность (до 98% ee), атомную экономию, широкий ряд субстратов, операционную простоту, открывают прямой доступ к биологически важным хиральным 2,5-дигидропирролам. Кроме того, предварительная оценка цитотоксической активности данного вида хиральных 2,5-дигидропиррольных производных позволила выявить несколько эффективных цитотоксичных соединений по отношению к клеткам карциномы MCF7.



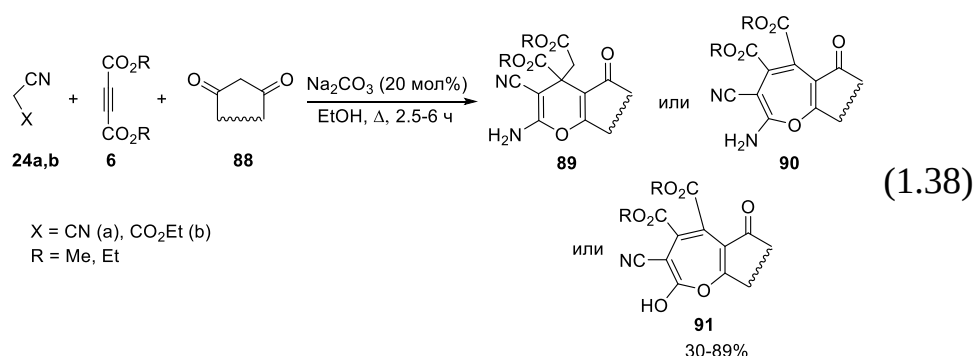
В работе [90] описана одnoreакторная трехкомпонентная реакция, включающая тандемный процесс присоединения по Михаэлю/циклоприсоединение циклогексан-1,3-диона **86**, диэтилацетилендикарбоксилата **6** и малононитрила **24** в среде CH_3NH_2 при нагревании, с образованием высоко функционализированных производных этил-2-амино-3-циано-4-(2-этоксикарбоксилат)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-4-карбоксилата **87** (схема 1.36).



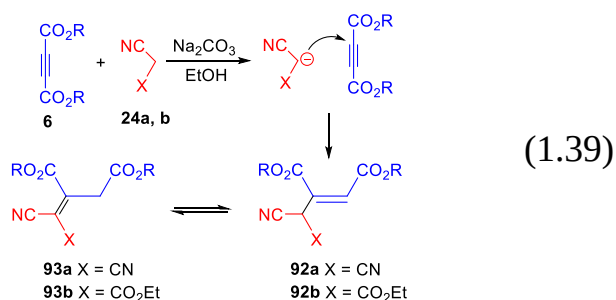
Реакция проводилась в отсутствие растворителя при 70-80°C на водяной бане. При взаимодействии ацетилендикарбоксилатом с малононитрилом образуется аддукт Михаэля, который реагирует с енольной формой циклогексан-1,3-диона с образованием интермедиата, претерпевающего далее внутримолекулярное присоединение по Михаэлю и последующую циклизацию в производные 4*H*-хроменов (схема 1.37).



В 2012 г. Каземи и др. распространили эту реакцию для получения высокофункционализированного 2-амино-4*H*-пирана **89**, 2-амино-4*H*-хромена и 2-аминооксепина **90** в результате тандемных реакций структурно разнообразных 1,3-дикетонов **88**, ацетилендикарбоксилатов **6** и малононитрила **24a** или этилцианоацетата **24b** в присутствии 20% мол. Na_2CO_3 в кипящем этаноле (схема 1.38) [91].

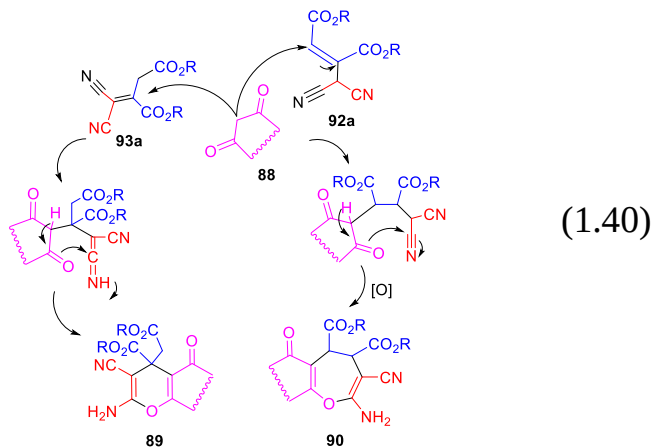


Первоначальная конденсация малононитрила **24a** или этилцианоацетата **24b** с ацетилендикарбоксилатами **6** в присутствии карбоната натрия может приводить к аддукту Михаэля **92**, который находится в равновесии с таутомерной формой **93** (схема 1.39).

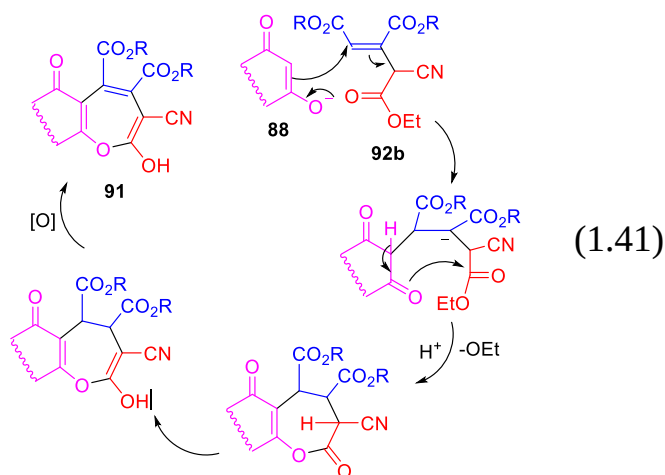


2-Амино-4*H*-пираны или 2-амино-4*H*-хромены **89** могут быть получены в результате нуклеофильного присоединения енольной формы 1,3-дикетонов **88** к

аддукту Михаэля **93a** с последующей циклизацией. 2-Амино-оксепины **90** могут образоваться при нуклеофильном присоединении енольной формы 1,3-индандиона **88** к аддукту Михаэля **92a** с последующей циклизацией и окислением (схема 1.40).



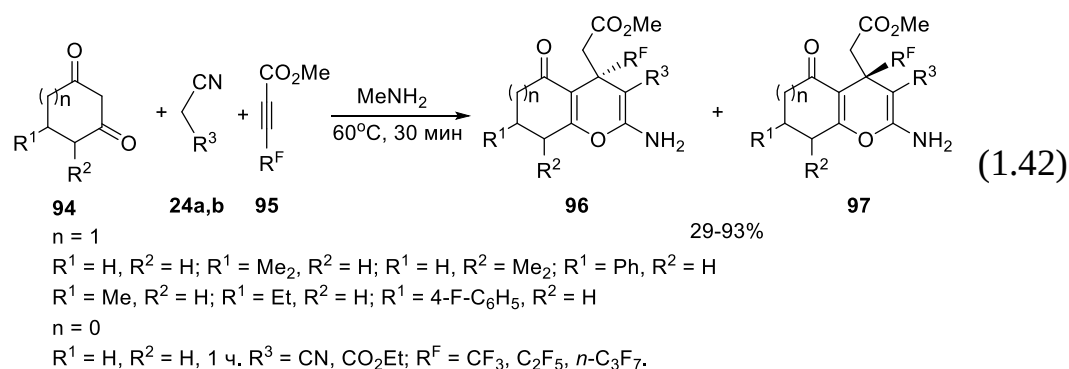
2-Гидроксиоксепин **91** может быть получен при нуклеофильном присоединении енольной формы 1,3-индандиона **88** к аддукту Михаэля **92b** с последующей циклизацией, элиминированием OEt группы и окислением (схема 1.41). Движущей силой для окисления может быть гомоароматическая природа аддуктов.



Интересными оказались результаты, полученные при использовании различных 1,3-дикетонов. Так, при взаимодействии малононитрила, диэтил-ацетиленкарбоксилата с димедоном в одnoreакторной реакции были получены 4*H*-хромены с хорошим выходом. Реакция с циклопентан-1,3-дионом приводит к соответствующим 4*H*-пиранам. Однако в случае 1,3-индандиона конечными продуктами реакций явились исключительно 2-амино-оксепин и 2-гидрокси-

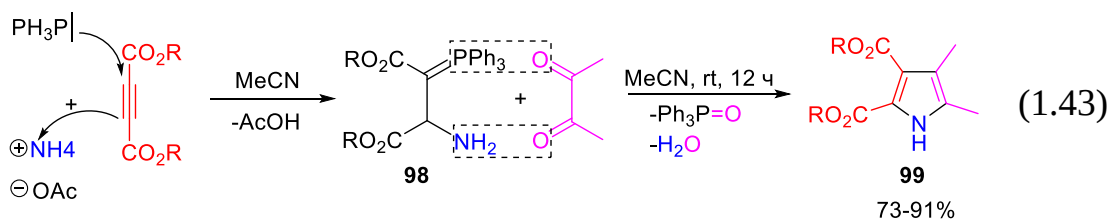
оксепин. Эти результаты подтверждают предполагаемый механизм, включающий tandemные процессы Михаэля и присоединения-циклизации в синтезе продуктов.

В 2013 году Бянь и др. описали синтез фторированных аналогов 4H-хроменов **96**, **97** путем одnoreакторной трехкомпонентной реакции между циклическими 1,3-дикетонами **94**, малонитрилом **24** и метил-2-перфторалкиноатами **95** (фторированный строительный блок) с использованием каталитического количества MeNH₂. Предлагаемый авторами механизм реакции образования хроменов **96**, **97** аналогичен указанному выше для хроменов **89** (схема 1.42) [92].



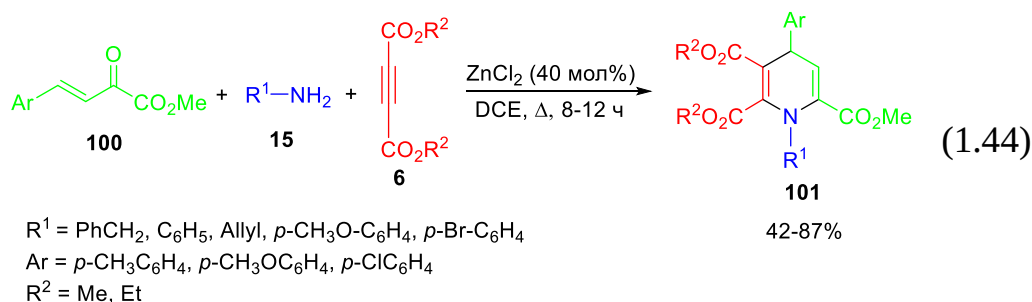
1.1.4. Получение азотсодержащих гетероциклов с участием первичных аминов

Трехкомпонентный синтез тетразамещенных аналогов пиррола выполнен взаимодействием ацетилендикарбоксилатов, трифенилфосфина и ацетата аммония при комнатной температуре. Предполагается, что сборка 2,3-диметил-4,5-диалкоксикарбонилзамещенного пиррола **99** (73-91%) включает стадии образования аминоксфорана **98** при взаимодействии Ph₃P с катионом аммония (реакция Виттига), который конденсируется далее с диацетилем по Ганчу (схема 1.43) [93].

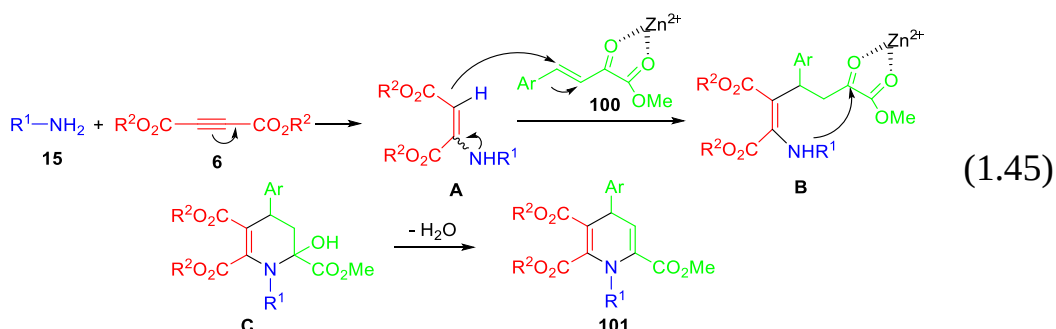


Эффективный одnoreакторный синтез новых N-замещенных производных 1,4-дигидропиридинов **101** осуществлен путем трехкомпонентной реакции

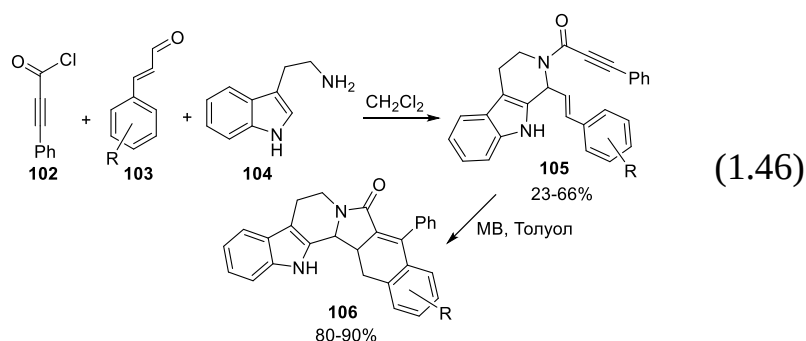
первичных аминов, ацетилендикарбоксилатов **6** и метил(арилэтилиден)пируватов **100** в присутствии ZnCl_2 (40 мол %) в дихлорметане с высоким выходом (схема 1.44) [94].



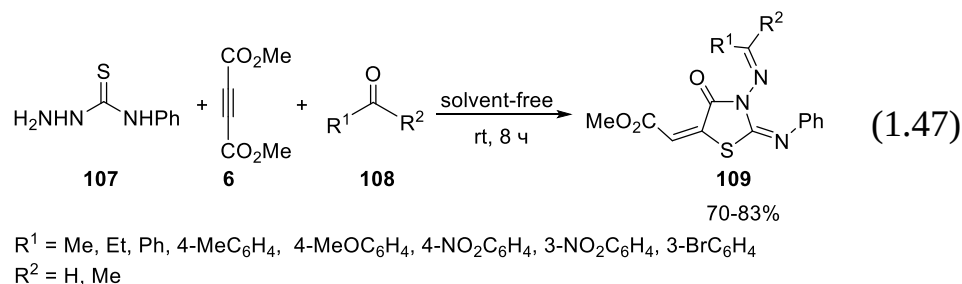
Этот подход, протекающий через домино последовательность реакция Михаэля/циклизация, открывает эффективный доступ к *N*-замещенным 1,4-дигидропиридинам из легкодоступных исходных реагентов (схема 1.45).



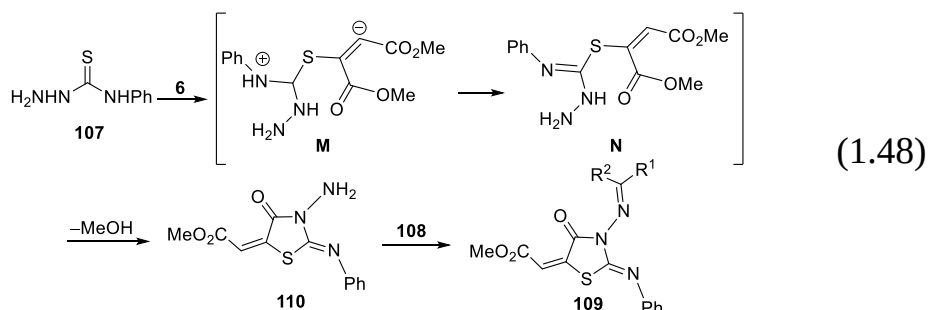
Авторами [95] получен ряд структурно многообразных пента- и гексациклических соединений алкалоидного типа в две стадии из легкодоступных реагентов. В результате Пикте-Шпенглера реакции между триптамином **104**, хлорангидридом фенилпропиоловой кислоты **102** и различными акриловыми альдегидами **103** получены ацетиленовые тетрагидро- β -карболины **105**. Последующее внутримолекулярное циклоприсоединение Дильса-Альдера, приводит к полициклическим алкалоидам **106** (схема 1.46).



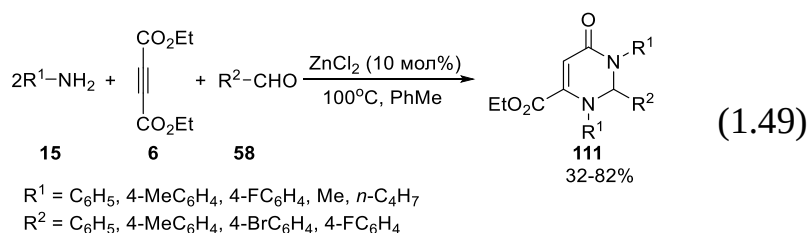
Тиазолидин-4-оны применяются в фармацевтике в качестве антимикробных агентов. Явари и сотр. [96] синтезировали тиазолидин-4-оны **109** с выходом 70–83% трехкомпонентной реакцией различных 4-фенилтио семикарбазидов **107** с диметилацетилендикарбоксилатом **6** и альдегидами или кетонами **108** в отсутствие растворителя при комнатной температуре (схема 1.47).



Предполагаемый механизм реакции включает первоначальное образование 1,5-диполярного интермедиата **M** из **107** и **6**, который в результате переноса протона превращается в интермедиат **N**. Последующая циклизация в результате элиминирования метанола с образованием соединения **110**, конденсация и взаимодействие с карбонильным соединением приводят к производным тиазолидин-4-она **109** (схема 1.48).



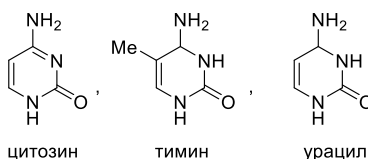
В работе [97] описан эффективный синтез полифункциональных тетрагидропиримидинов **111** путем трехкомпонентной реакции с участием диэтилацетилендикарбоксилата **6**, амина **15**, и альдегида **58** в присутствии кислоты Льюиса – хлорида цинка с выходом 32-82% (схема 1.49).



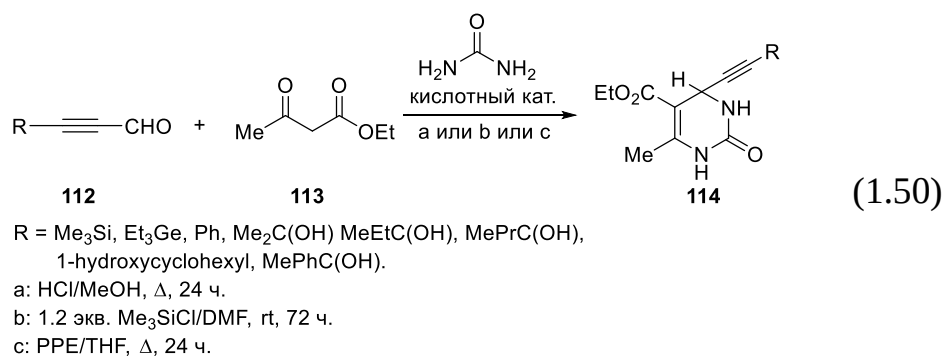
1.1.5. Синтез гетероциклов с участием C- и N-нуклеофилов

Реакция Биджинелли, включающая взаимодействие альдегидов с 1,3-дикарбонильными соединениями, мочевиной или ее тиааналогом, является одним из классических примеров мультикомпонентного синтеза 3,4-дигидропиримидин-2-онов. Дигидропиримидины широко используются в фармакологии. Некоторые функциональнoзамещенные дигидропиримидины, обладающие ВИЧ-ингибирующей активностью, найдены в морских продуктах. На основе этого класса соединений создано новое поколение антигипертензивных средств.

Производные пиримидина широко распространены в живой природе, где участвуют во многих важных биологических процессах. Такие производные как цитозин, тимин, урацил входят в состав нуклеотидов, являющихся структурными единицами нуклеиновых кислот, пиримидиновое ядро входит в состав некоторых витаминов группы В, в частности В₁, коферментов и антибиотиков.

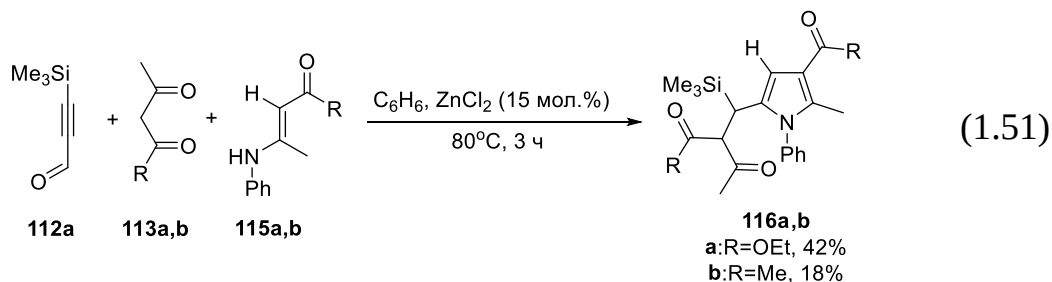


Медведевой А.С. с Новокшеновым В.В. получены неизвестные ранее полифункциональные дигидропиримидиноны **114** с использованием различных кислотных катализаторов: при кипячении пропионалей с мочевиной и ацетоуксусным эфиром в среде MeOH в присутствии 5 мол % HCl в течение 25 ч или в среде ДМФА при комнатной температуре с использованием в качестве катализатора кислоты Льюиса - Me₃SiCl (1.2 экв., 72 ч). Наилучший выход дигидропиримидинонов **114** (57-94%) авторы наблюдали при использовании в роли катализатора этилового эфира полифосфорной кислоты (PPE) [98,99] (схема 1.50).

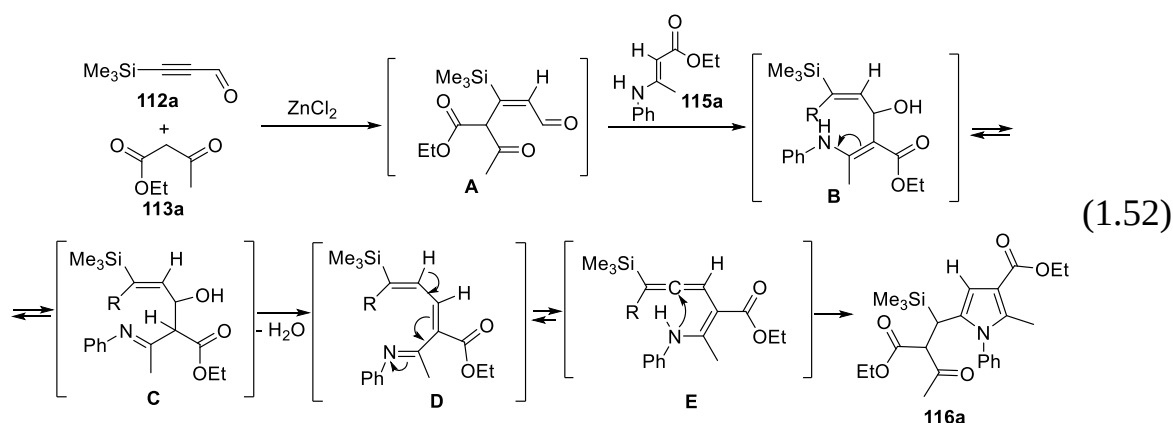


Преимущество PPE заключается в его доступности, хорошей растворимости в органических растворителях, экологичности, мягких условиях реакции.

При взаимодействии амбидентных ацетиленовых альдегидов с бинуклеофилами А.В. Мареевым с сотр. реализована катализируемая хлоридом цинка новая трехкомпонентная реакция 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **112**, 1,3-дикарбонильного соединения **113** и пуш-пульного енамина **115** с образованием неизвестных ранее тетразамещенных пирролов **116** (схема 1.51) [100].

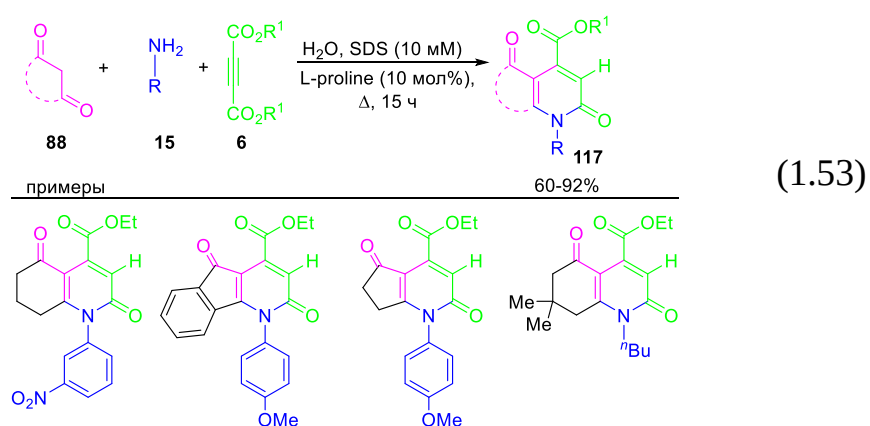


Сборка тетразамещенного пиррола, предположительно, осуществляется в результате домино-процесса (схема 1.52), включающего следующие стадии: сопряженное присоединение по Михаэлю ацетоуксусного эфира **113a** к триметилсилилпропиналю **112a**, присоединение енамина **115a** к формильной группе аддукта Михаэля **A**, приводящее к альдолу **B**; енамино-иминную таутомерию с последующей дегидратацией интермедиата **C** с образованием аза-триена **D**, циклизация которого в пиррол **116a** осуществляется через таутомерный аллен **E**.

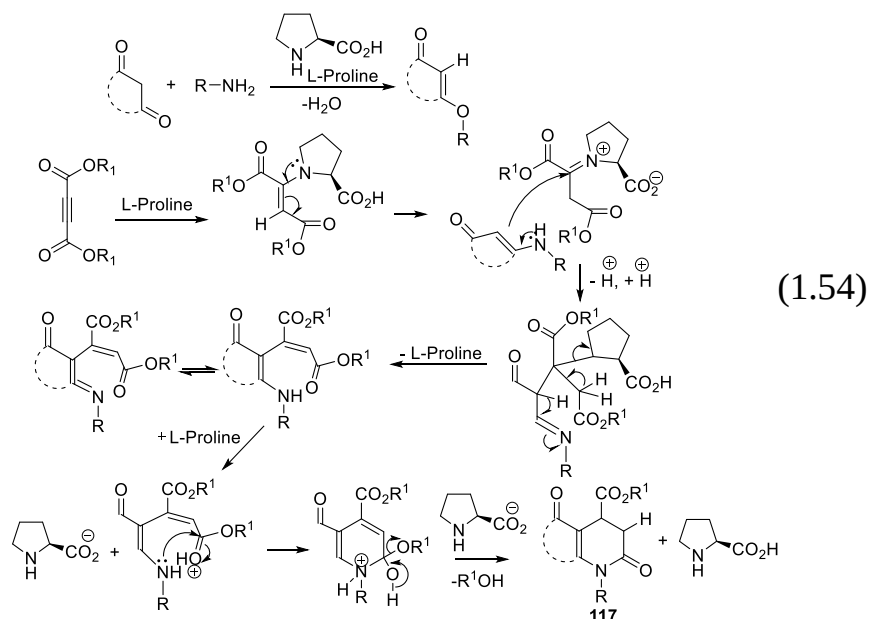


Возможность образования пирролов через интермедиаты типа **Е** показана в литературе. Предполагается, что роль ZnCl_2 заключается в электрофильном содействии нуклеофильному присоединению ацетоуксусного эфира к β -углеродному атому тройной связи пропиналя. В отсутствие ZnCl_2 пиррол не образуется.

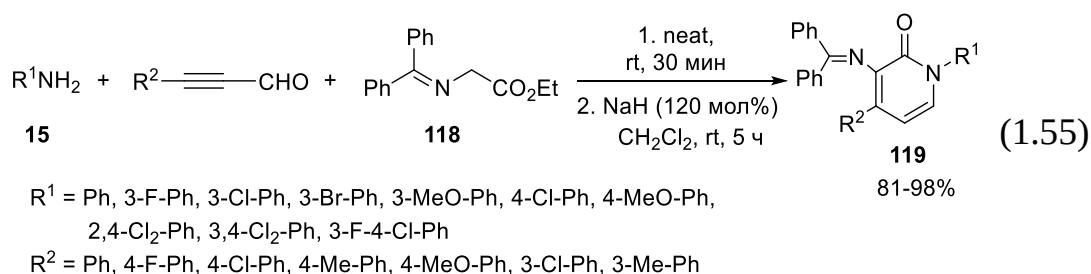
Авторами [101] разработан эффективный "зеленый" мультикомпонентный метод синтеза новых *N*-замещенных производных 2-пиридона **117** при взаимодействии различных 1,3-дикетонов, включая индан 1,3-дион, с рядом ароматических и алифатических аминов и диалкилацетилендикарбоксилатов **6**. Оптимальные условия реакции включают использование L-пролина в качестве катализатора в водном растворе додецилсульфата натрия (SDS) при 100°C (схема 1.53).



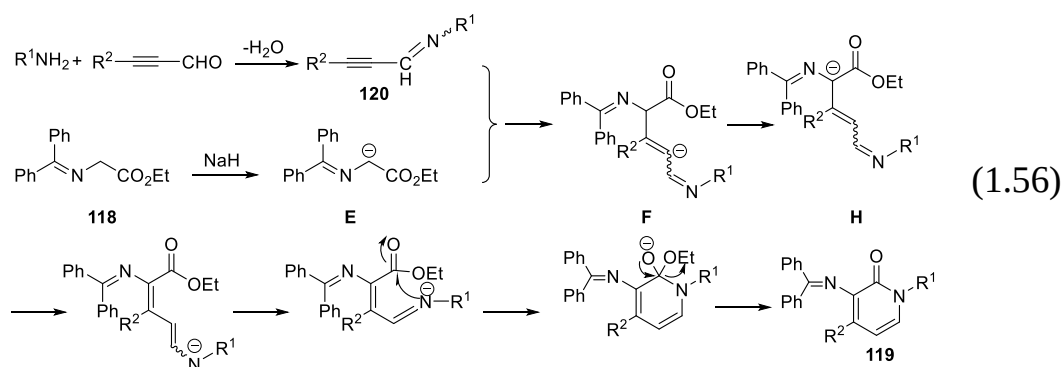
Предлагаемый механизм реакции подтверждён выделением интермедиатов (схема 1.54).



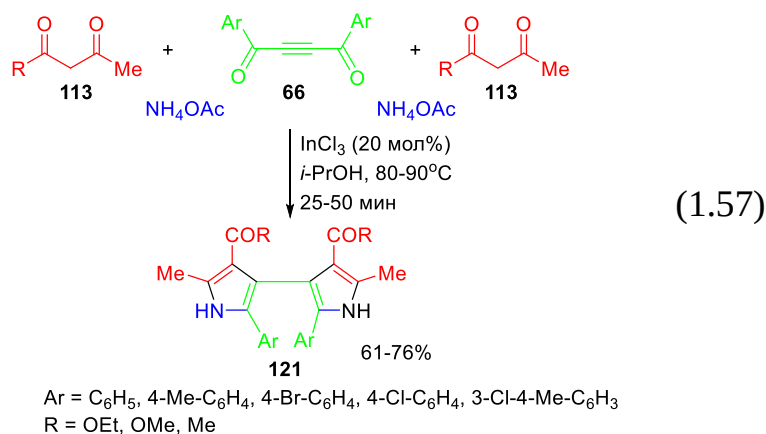
1,4-Дизамещенные 3-амино-2-пиридоны **119** получены в результате одностадийного синтеза из алкинилальдегидов, аминов и этил 2-((дифенилметилден) амино)ацетата **118** при комнатной температуре. Благодаря перспективности производных 3-амино-2-пиридона для дизайна новых биологически важных аналогов, эта методология открывает пути для синтеза разнообразных 1,4-дизамещенных 3-амино-2-пиридонов (схема 1.55) [102].



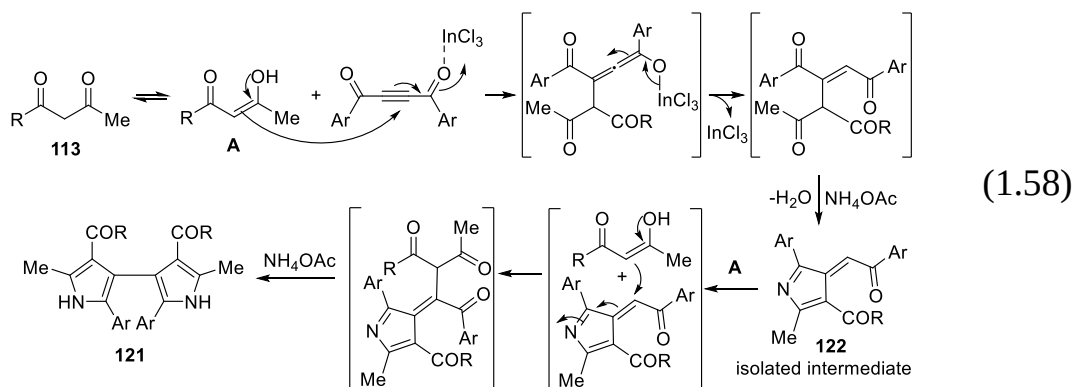
Механизм образования производных 3-амино-2-пиридона **119**, представленный на схеме 1.56, включает следующие стадии: депротонирование гидридом натрия активной метиленовой группы этил-2-((дифенилметилден)амино)ацетата **118** с образованием интермедиата **Е**, который затем присоединяется как *С*-нуклеофил к алкинилимину **120**, давая интермедиат **Г**. В результате последующего переноса протона и образования интермедиата **Н**, миграции двойной связи, внутримолекулярной реакции аза-циклизации образуется производное 3-амино-2- пиридона **119**.



3,3'-Бипирролы **121** были синтезированы с использованием двойного присоединения по Михаэлю в реакции диароилацетиленов **66** с 1,3-дикарбонильными соединениями **113** и ацетатом аммония, катализируемого InCl_3 в среде изопропанола при 80-90°C с выходом 61-76% (схема 1.57) [103].

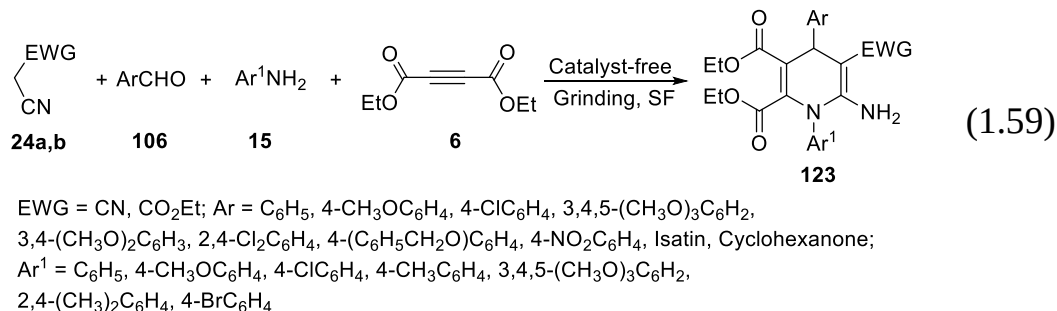


Первоначально образующийся пиррол **129** подвергается последующей атаке С-нуклеофила двойной связи интермедиата **129**, присоединению аммиака и циклизации с выделением воды с образованием бипирролов **128**. Бипирролы используются в качестве хиральных лигандов, при получении ценных материалов для нелинейной оптики, скрининг соединений **128** *in vitro* выявил противоопухолевую активность (схема 1.58).

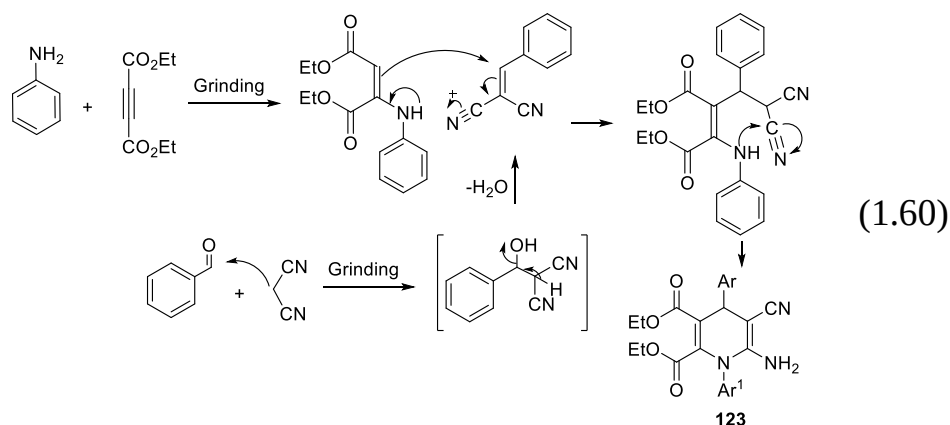


Функционализированные пиридины являются строительными блоками для синтеза различных производных, обладающих широким спектром биологической активности, представляющих интерес для фармацевтики, такими как противоопухолевые, антимикробные, [104] для лечения аутоиммунных нервно-мышечных заболеваний, [105] рассеянного склероза, [106] травм спинного мозга, [107] и ботулизма [108]. Разработаны различные методологии для синтеза 2-аминопиридинов, например, включающие конденсацию α,β -ненасыщенных кетонов с малононитрилом в присутствии ацетата аммония, [109-110] нуклеофильное замещение 2-галопиридинов первичными или вторичными аминами, [111-112] аминолиз 2-алкоксипиридинов, [4+2] и [3+3] реакции гетероциклизации [113-114].

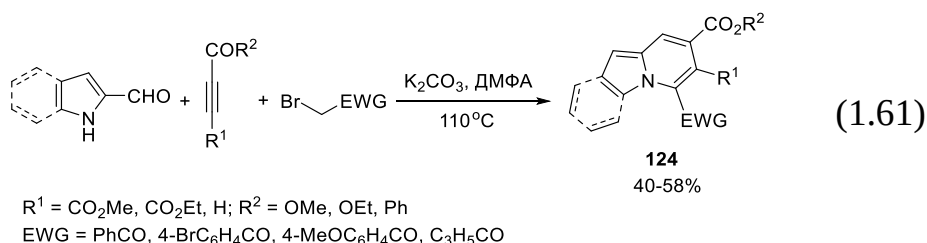
Авторами [115] разработан синтез 1,4-дигидропиридинов **123** путем мультикомпонентной реакции между альдегидами **106**, аминами **15**, и диэтилацетилендикарбоксилатами **6**, малононитрилом **24a** или этилцианоацетатом **24b**, протекающей при растирании, в отсутствие растворителей (схема 1.59).



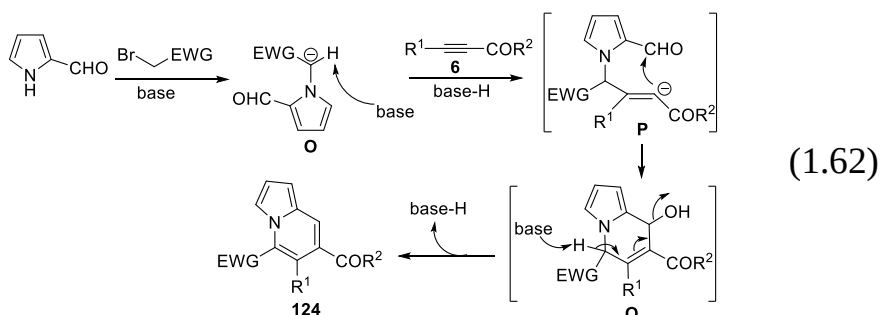
Предполагаемый механизм реакции включает взаимодействие альдегида с активированными C-нуклеофилами и реакцию аза-Михаэля анилина с ацетилендикарбоксилатами, последующее присоединение енаминоэфира как C-нуклеофила к активированной двойной связи аддукта Кневенагеля и внутримолекулярную гетероциклизацию с образованием ожидаемого полифункционального 1,4-дигидропиридина продукта **123** (схема 1.60).



Чжу и др. разработали новый путь эффективной и региоспецифичной мультикомпонентной сборки пиридо[1,2-*a*]индолов **124** или индолизинов из индол-2- или пиррол-2-карбальдегидов, α -бромкетонов и активированных алкинов (схема 1.61) [116].

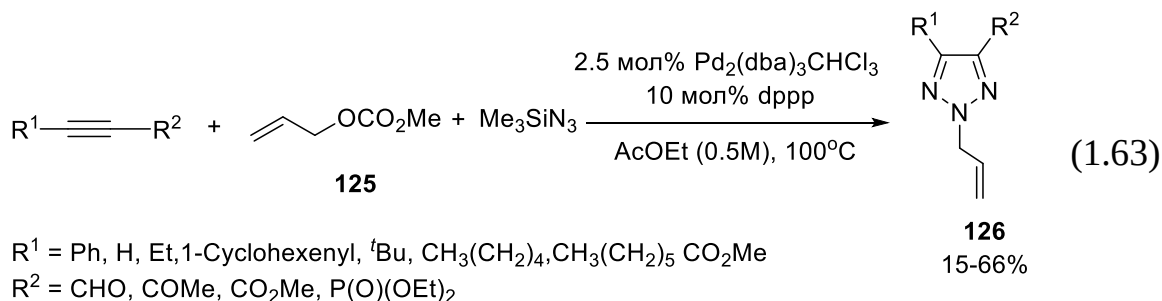


Механизм реакции, представленный на примере пирролкарбальдегида, включает нуклеофильное замещение атома галогена в замещенном метилбромиде, катализируемое основанием, с образованием *N*-замещенного пиррол-2-карбоксальдегида **O**, последующую основно-катализируемую атаку *C*-нуклеофилом тройной связи алкина **6**. Далее образующийся интермедиат **P** претерпевает внутримолекулярную циклоизомеризацию с образованием ожидаемого продукта **124** (схема 1.62).

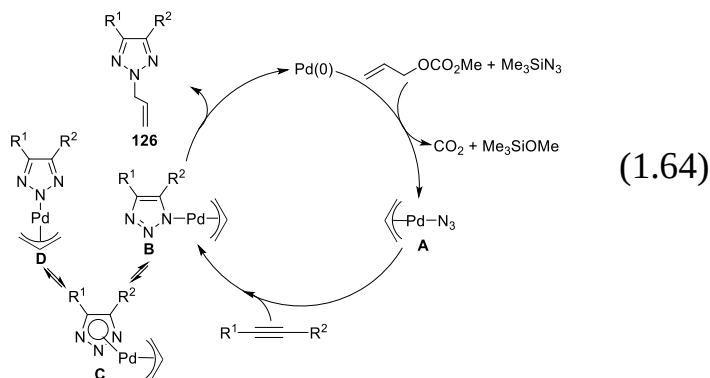


1.1.6. Синтез функционализированных 1,2,3-триазолов

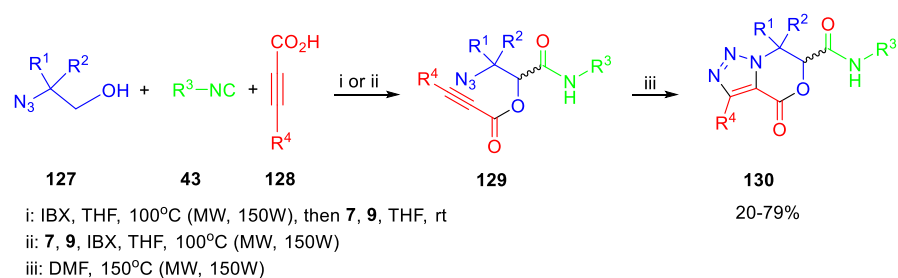
Авторами [117] разработан новый метод синтеза 2-аллил-1,2,3-триазолов **126** путем трехкомпонентной реакции между алкинами, аллил метилкарбонатами **125** и триметилсилилазидом, катализируемой палладием (схема 1.63).



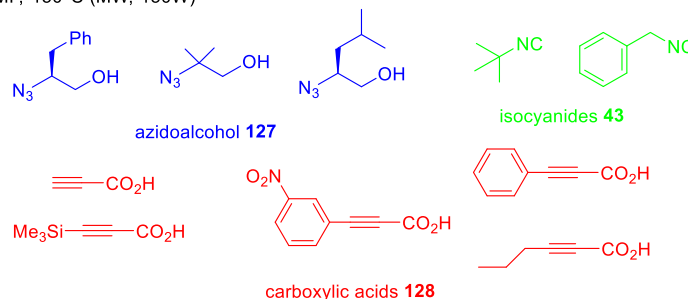
1,3-Диполярное циклоприсоединение образующегося комплекса π -аллилпалладийазида **A** к алкинам является ключевой стадией каталитического цикла. Установлено, что изученная реакция протекает региоселективно с образованием исключительно 2-аллил-1,2,3-триазолов (схема 1.64). Регенерация Pd(0) осуществляется восстановительным элиминированием из комплекса **D** приводит к 2-аллилтриазолу **126**.



Трехкомпонентная реакция Пассерини, включающая взаимодействие R-азидоальдегидов, генерируемых *in situ* окислением гидроксиалкилазидов **127** иодоксибензойной кислотой (IBX), с изоцианидами и различными пропиоловыми кислотами **128**, в том числе триметилсилилпропиоловой кислотой, приводит к образованию триазоло-дигидрооксазинов **130** с выходом 20-79% [118].

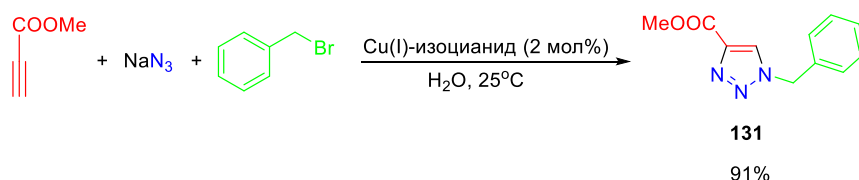


(1.65)



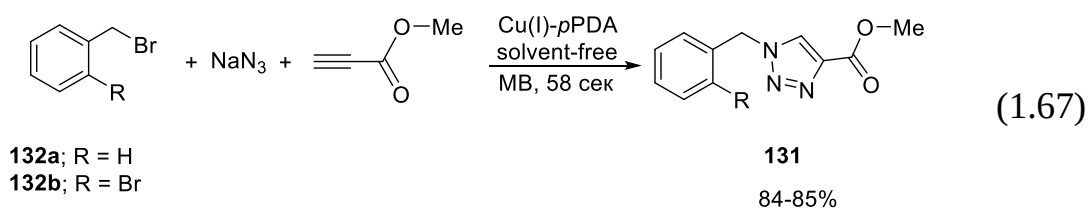
Наиболее распространенным методом трехкомпонентных реакций для синтеза 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов является использование генерируемых *in situ* азидов из арилгалогенидов и азид натрия для последующего 1,3-диполярного циклоприсоединения к терминальным алкинам, катализируемого комплексами Cu(I). Такой метод позволяет избежать использования органических азидов, токсичных и опасных по природе.

Например, комплекс Cu(I)-изоцианид служит высокоэффективным гетерогенным катализатором реакции циклоприсоединения генерируемого азид натрия к алкину в воде (схема 1.66)



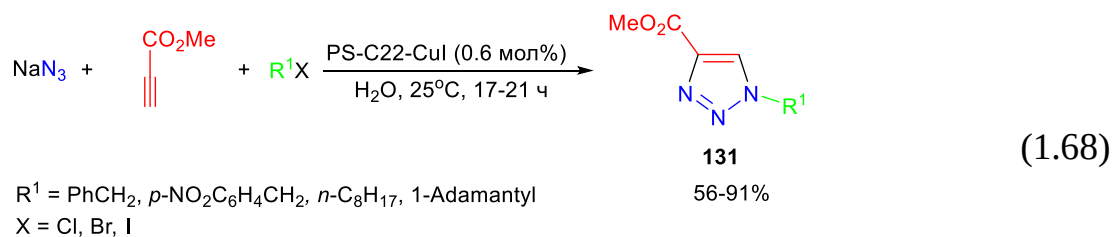
[119].

Иммобилизованный на полифенилендиамине Cu(I) позволяет получать 1,4-дизамещенный арилтриазолопропионат **131** с высоким выходом в отсутствие растворителя при MB активации [120].

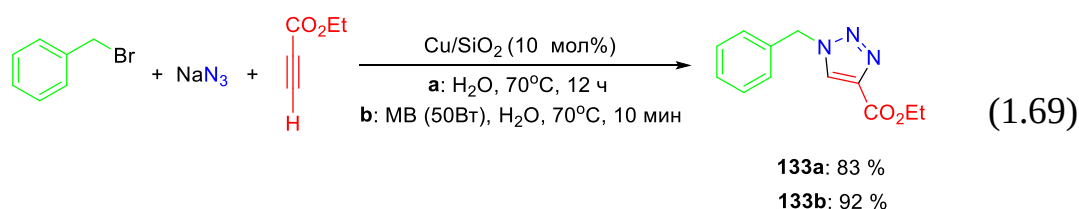


Высокоэффективный регенерируемый, иммобилизованный на полистироле комплекс CuI-криптан-22 использован для трехкомпонентного синтеза 1-арил-4-

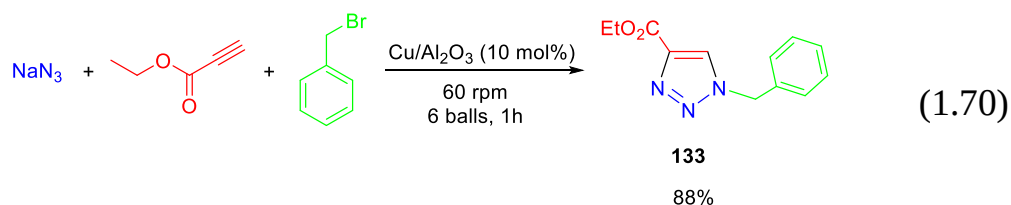
метоксикарбонил-1,2,3-триазолов **131** в аэробных условиях в воде или в смеси ДМСО-вода с выходом 56-91% [121].



Синтез 1-арил-1*H*-1,2,3-триазоло-4-пропиолатов **133** осуществлен также с использованием в качестве катализатора Cu/SiO₂ при нагревании (70°C, 12 ч) или при МВ содействии (70°C, 10 мин) с выходом 83% и 92% соответственно [122].

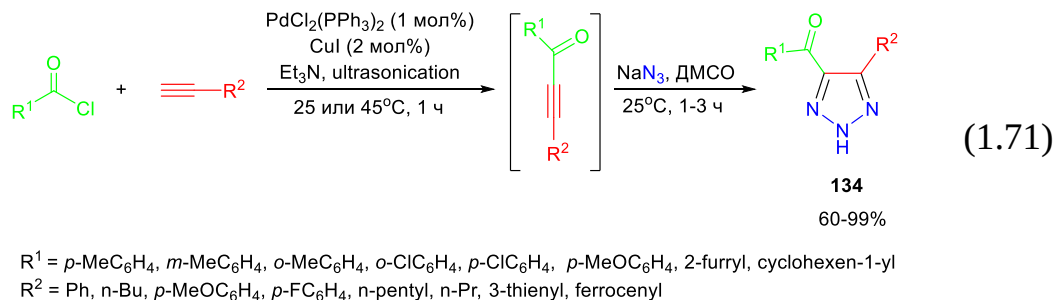


Однореакторный синтез производных 1,2,3-триазола **133** из алкил(бензил)галогенидов, азиды натрия и терминальных алкинов, включая этилпропионат, осуществлен в отсутствие растворителя над Cu(II) сульфатом, абсорбированном на оксиде алюминия (Cu/Al₂O₃), в шаровой мельнице. Механохимический подход позволяет получать целевые триазолы с высоким выходом (70-92%), не требующие хроматографической очистки [124].



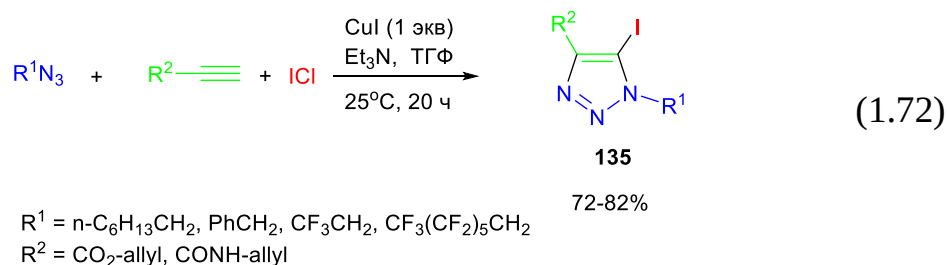
Разработан новый однореакторный эффективный, удобный путь синтеза 4,5-дизамещенных-1,2,3-(NH)-триазолов **134** в результате промотируемого ультразвуковым излучением тандемного процесса палладий-катализируемое кросс-сочетание Соногаширы/1,3-диполярное циклоприсоединение ацилхлоридов, терминальных ацетиленов и азиды натрия. Наилучшие результаты получены при использовании системы: Et₃N, PdCl₂(PPh₃)₂/CuI и ДМСО для

данной реакции. В отсутствие ультразвукового излучения получены триазолы лишь в следовых количествах (схема 1.71) [123].

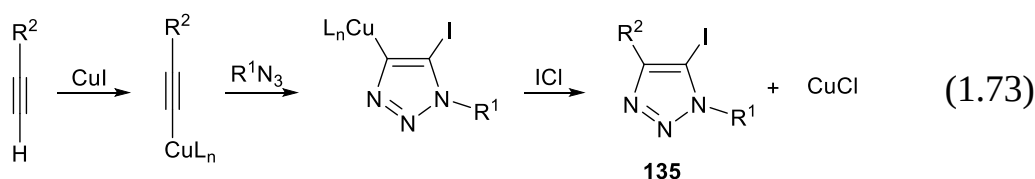


Данная методология открывает подходы к региселективному синтезу 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-(NH)-триазолов **135**, которые легко могут быть получены из 4,5-дизамещенных-1,2,3-(NH)-триазолов в результате *N*-арилирования с образованием *N*-2-арил-1,2,3-триазолов. Предполагается, что интермедиатами в данной реакции являются замещенные ацетиленовые кетоны, образующиеся в результате кросс-сочетания хлорангидридов и алкинов.

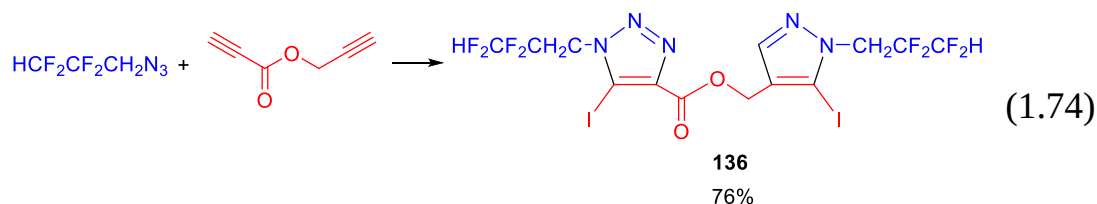
Разработан региоспецифичный одnoreакторный синтез содержащих 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов из замещенных азидов, терминальных алкинов и иодохлорида ICl, промотируемый CuI [125].



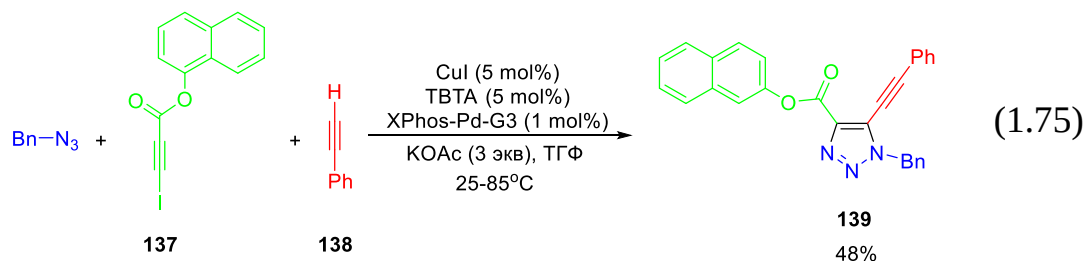
Авторами выполнен первый пример синтеза 5-иодо-1,4-дизамещенных триазолов **135**, содержащих в том числе 4-аллиламидо- и аллилоксикарбонильный заместители, перспективных для получения разнообразных тризамещенных триазолов.



Интересно отметить, что субстрат, содержащий две терминальные тройные связи, в реакции с двумя эквивалентами азида и иодохлоридом образует бис-1,2,3-триазол **136** с выходом 76%.



Авторами [126] выполнена мультикомпонентная, мультикаталитическая реакция для конструирования полностью замещенного 1,2,3-триазола - 1-бензил-5-(фенилэтинил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-(нафтил-2)-карбоксилата **139**.

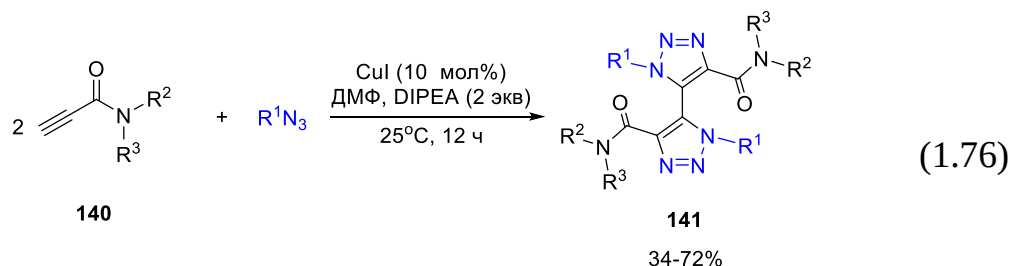


В результате взаимодействия бензилазида с иодоалкином **137** и фенилацетиленом **138** с использованием каталитической системы, включающей CuI, ТВТА (трис[(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин), XPhos-Pd-G3 ((2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)палладий(II) метансульфонат) и KOAc, при комнатной температуре в течение 1 ч и последующем нагревании реакционной смеси при 85°C в течение 18 ч получен целевой продукт **139** с выходом 48%.

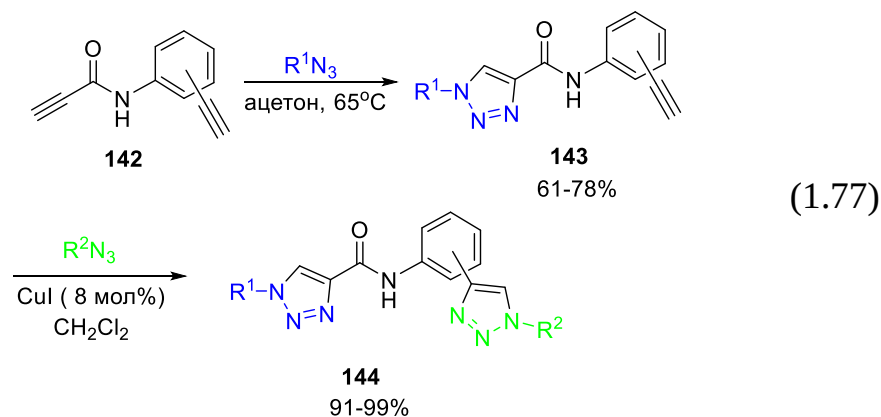
Применение хемоселективности и катализа последовательных мультикаталитических реакций позволило исключить протекание «паразитических» процессов кросс-сочетания с образованием диацетиленовых производных – дифенилдиацетилена и несимметричного диацетилена (продукта кросс-сочетания иодоацетилена с фенилацетиленом). Последовательность хемоселективного катализируемого медью циклоприсоединения азида к иодоалкину с образованием *N*-бензил-4-фенил-5-иодо-1,2,3-триазола и последующее Pd/Cu-катализируемое Соногашира кросс-сочетание с

фенилацетиленом позволило осуществить региоселективное образование целевого полизамещенного триазола.

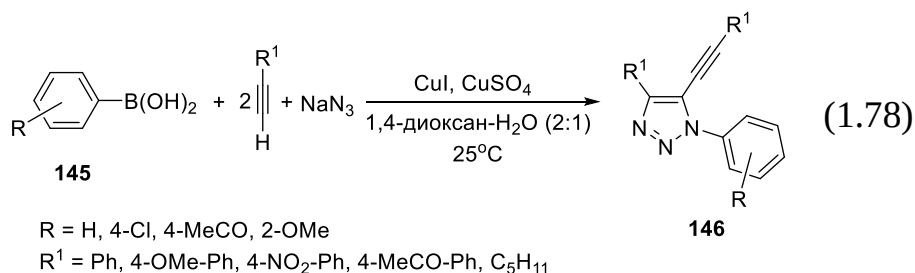
Недавно выявлена ключевая роль использования органических оснований наряду с CuI для получения бистриазолов из терминальных ацетиленовых амидов [127]. Двух-реагентная, *псевдо-4-х* компонентная реакция, разработанная авторами, включающая использование двух эквивалентов диизопропилэтиламина (DIPEA) и CuI, позволяет осуществить синтез 5,5'-бистриазолов **141**, содержащих амидные функции, с выходом 34-72%.



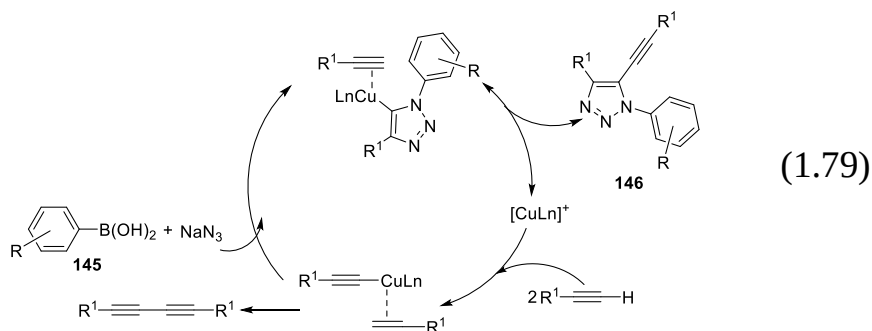
Эlegantный, хемоселективный синтез несимметричных бистриазолов **144** осуществлен на примере диацетиленов, содержащих одновременно активированную электроноакцепторной амидной функцией тройную связь (в *m*- или *p*-положениях фенильного кольца) наряду с неактивированной тройной связью **142**. Хемоселективное образование первого триазольного кольца выполнено без катализатора в растворителе или в его отсутствие с образованием монотриазолов с хорошим выходом, преимущественно 1,4-дизамещенных изомеров (выделенных с использованием процедуры растирания в этаноле). Циклоприсоединение азиды к неактивированной тройной связи проводили с использованием Cu(I), иммобилизованного на полимере (Amberlyst A-21 CuI), с образованием второго триазольного кольца, исключительно 1,4-изомера, с высоким выходом (схема 1.77) [128].



Эффективный и безопасный одностадийный синтез 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов **146** описан в работе [129]. Мультикомпонентная реакция между терминальными алкинами, фенилбороновыми кислотами **145** и азидом натрия проводилась в смеси 1,4-диоксана с водой в соотношении 2:1. Мультифункциональные триазолы **146** получены в течение 12-24 ч с выходом 40-63% (после хроматографической очистки). В качестве катализатора 1,3-ДПЦ использовали традиционную смесь солей Cu(I)/Cu(II) (схема 1.78).



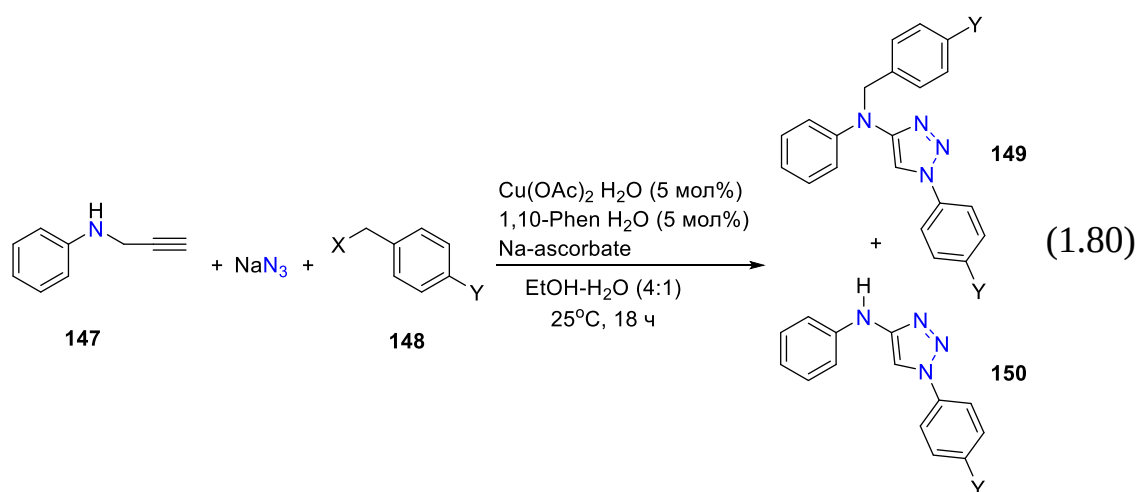
Механизм реакции представлен на схеме 1.79.



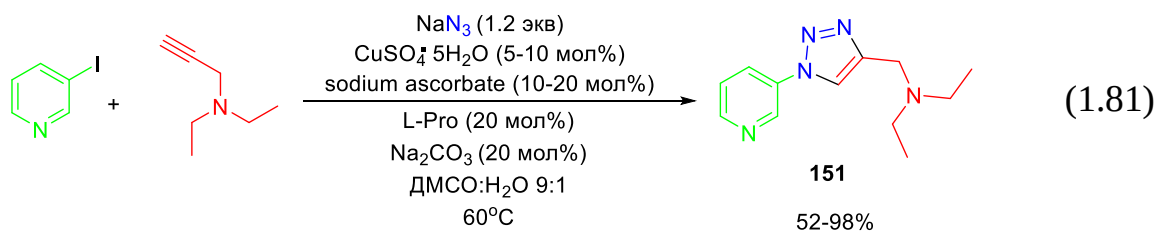
Несмотря на наличие электроакцепторной группы лишь в ароматическом кольце некоторых алкинов, этот пример включен нами в обзор, поскольку открывает новый путь синтеза ацетиленовых триазолов.

Псевдо-четырёхкомпонентный "click"-синтез дибензилированных 1,2,3-триазолов выполнен авторами [130]. Методология синтеза включает

циклоприсоединение азид натрия к *N*-(проп-2-инил)-фениламину **147** в присутствии эквимольных количеств *N*-замещенных бензилгалогенидов **148** и Cu(I) с образованием смеси моно- и дибензилированных 1,2,3-триазолов. При использовании двух эквивалентов бензилгалогенида **147** в мультикомпонентной реакции достигается селективное получение дибензилированных триазолов **150**. Реакционная способность NH-связи анилина в монобензилированных 1,2,3-триазах подтверждена взаимодействием с *para*-замещенным бензилхлоридом при 40°C с образованием дибензилированных производных с количественным выходом (схема 1.80).

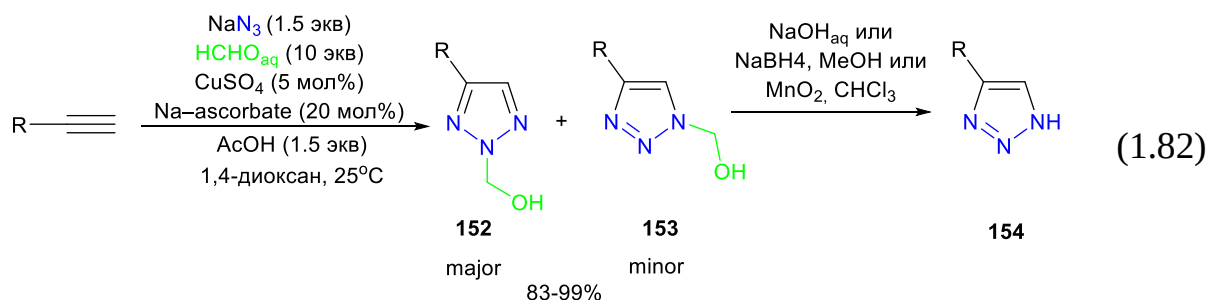


Однореакторный синтез 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов с отличным выходом из различных ароматических и алифатических галогенидов, включая 3-пиридилиодид, без выделения потенциально нестабильных органических азидов осуществлен В.В. Фокиным и сотр. [131].

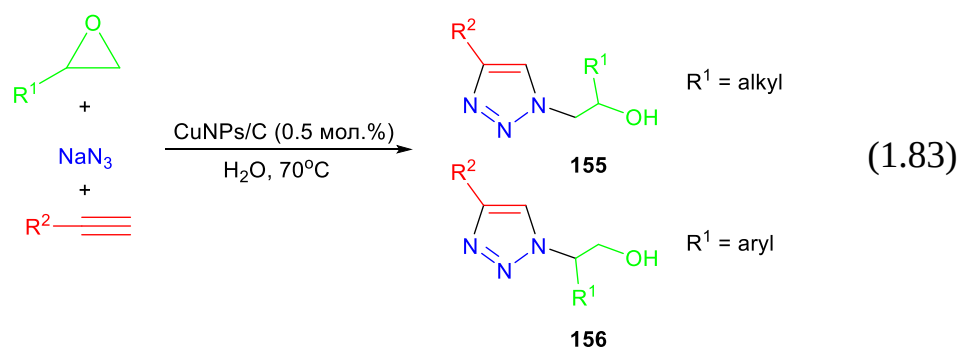


В.В. Фокиным и Б. Шаплессом реализован трехкомпонентный синтез 2-гидроксиметил-2*H*-1,2,3-триазолов в результате катализируемого Cu(I) циклоприсоединения азид натрия и формальдегида к терминальным алкинам. Гидроксиметильная группа может быть удалена с образованием NH-1,2,3-

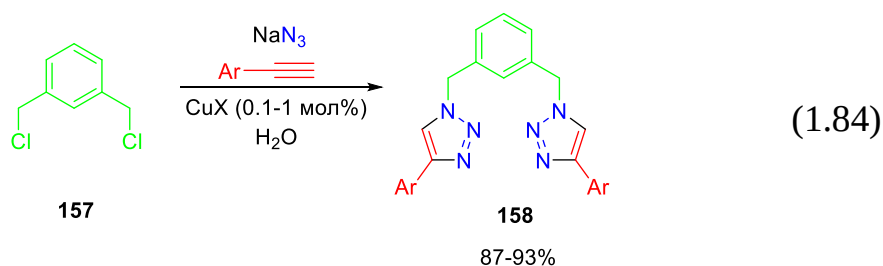
триазолов [132]. Реакция проста в исполнении и легко может быть применена при масштабировании.



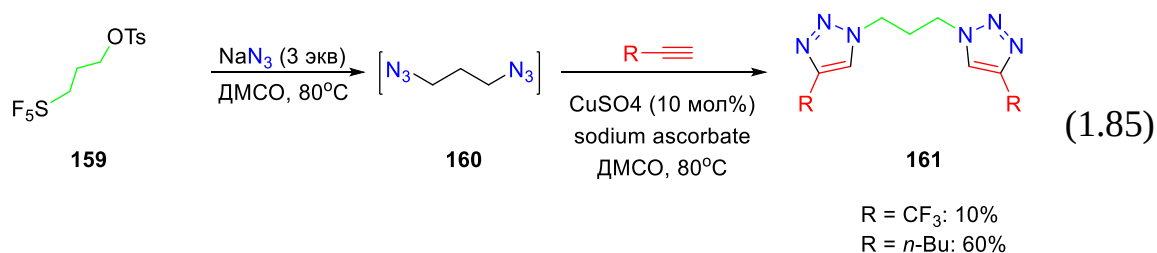
Наночастицы меди, иммобилизованные на активированном угле, эффективно катализируют мультикомпонентный синтез β -гидроксиалкил-1,2,3-триазолов из различных эпоксидов, азидов натрия и алкинов в воде при $70^\circ C$ [133].



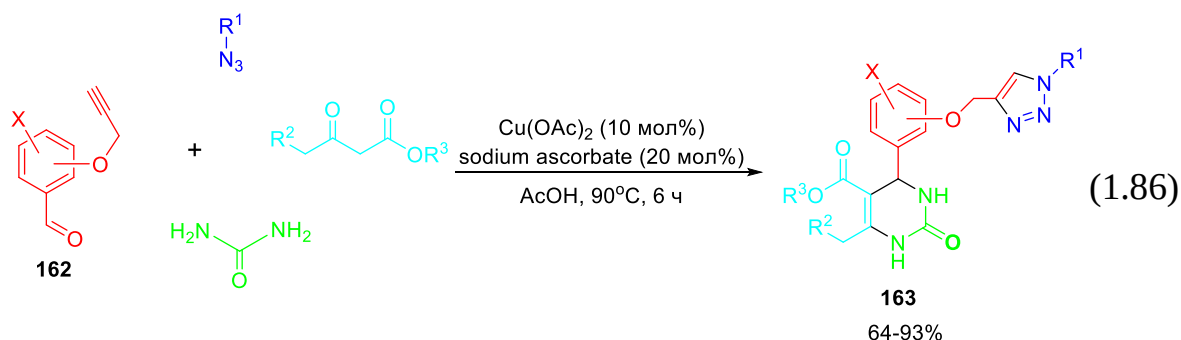
Трехкомпонентная реакция *o*- или *m*-бис(хлорометил)бензолов с азидом натрия и терминальными алкинами, катализируемая CuX ($X = Cl, I$), в воде при $70-80^\circ C$ приводит к 1,4-дизамещенным бис-1,2,3-триазолам 158 с хорошим выходом [134].



1,4-Дизамещенные бис-1,2,3-триазолы, содержащие пentaфторсульфанилакильные (SF_5) группы, получены с выходом 57–91% в результате "click"-циклоприсоединения SF_5 -алкилазидов, генерируемых *in situ*, к ароматическим и алифатическим алкинам в ДМСО при повышенной температуре [135].

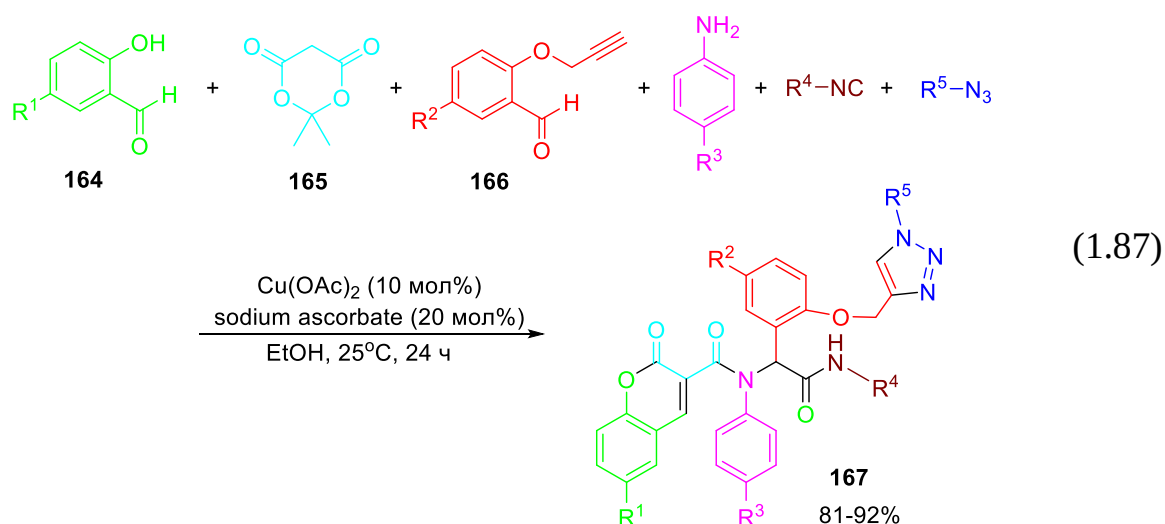


Выполнен одnoreакторный синтез широкого ряда 1,2,3-триазоло-дигидропиримидинонов **163** реакцией ароматических азидов, арилальдегидов **162**, содержащих оксипропаргильную группу с терминальной тройной связью, мочевины и 1,3-дикарбонильных соединений, катализируемой одновалентной медью - Cu(OAc)₂/аскорбат натрия, в уксусной кислоте (90°C, 6 ч) с выходом 64-93% [136].

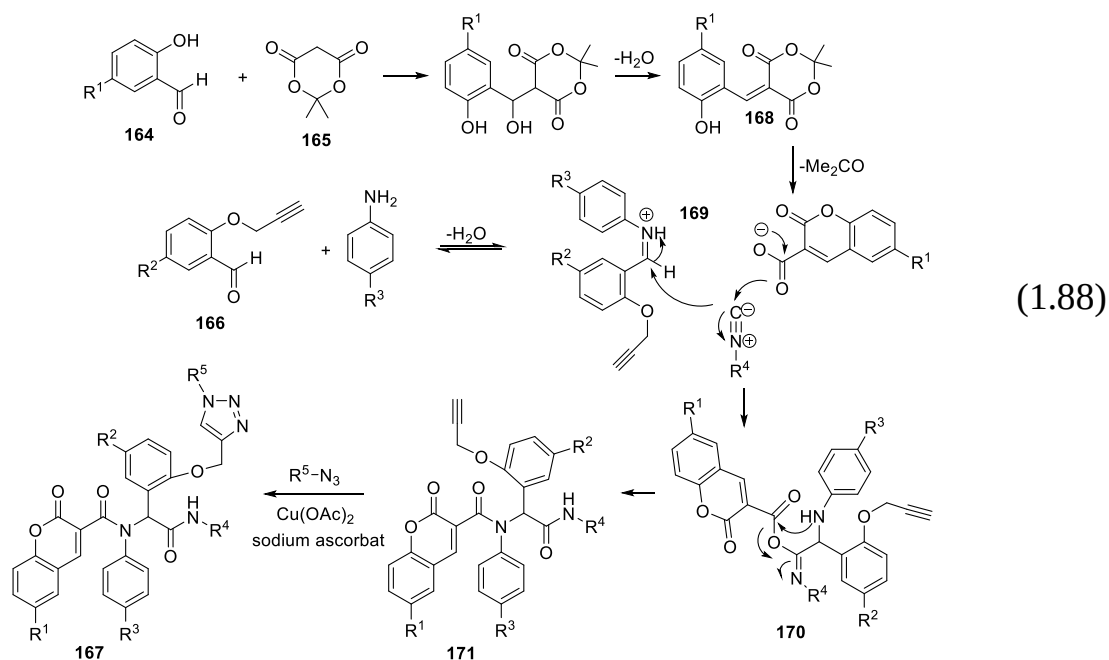


Мультикомпонентный процесс включает комбинацию 1,3-диполярного циклоприсоединения по Хьюзену ("click"-химии) и реакции Биджинелли. Предполагается, что первоначально протекает процесс циклоприсоединения азида к тройной связи арилпропаргильного эфира **162** с образованием 1,2,3-триазоло-бензальдегида и последующую реакцию Биджинелли с участием мочевины и 1,3-дикарбонильного производного, в результате которой осуществляется сборка 1,2,3-триазоло-дигидропиримидинона.

Разработан эффективный подход к синтезу разнообразных трифункциональных 1,2,3-триазолокумарин-3-карбоксамидов **167**. Одnoreакторный шестикомпонентный синтез включает тандемные процессы: Кневенагеля/Уги/"Click" реакции из легкодоступных реагентов в среде этанола при комнатной температуре с хорошим выходом (схема 1.87) [137].



Возможный механизм (схема 1.88) шестикомпонентной реакции включает первоначальное образование аддукта Кневенагеля, раскрытие кольца кислоты Мельдрума в результате нуклеофильной атаки фенольной группы с выделением молекулы ацетона и образование кумарин-3-карбоновой кислоты.



В соответствии с общей концепцией 4-х компонентной реакции Уги амины, альдегиды и кислоты находятся в равновесии с иминиевой группой с последующим присоединением карбоксилат-иона к С-атому нитрилиевого иона, приводящего к аддукту **170**, который претерпевает внутримолекулярное ацилирование, известное, как перегруппировка Мумма, с образованием стабильного аддукта **171**. Наконец, 1,3-диполярное циклоприсоединение азида к

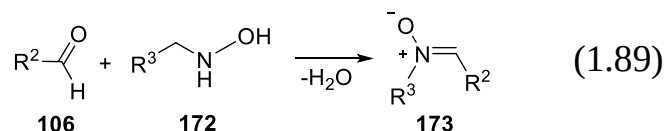
терминальной тройной связи пропаргилокси-группы приводит к бифункциональному кумаринотриазолу **167**.

Приведенные выше четырех- и шестикомпонентные реакции сборки практически важных полиядерных производных 1,2,3-триазола, содержащих несколько фармакофоров, из простых реагентов представляют несомненный интерес для возможной реализации подобных реакций с участием ацетиленовых альдегидов и пропиоловых кислот.

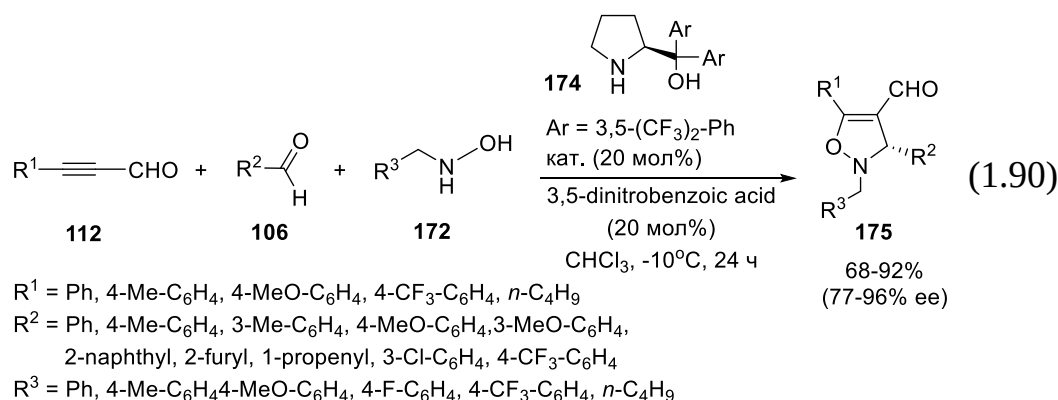
Следует отметить, что подавляющее большинство мультикомпонентных синтезов 1,2,3-триазолов включают генерирование *in situ* азидов и их последующее циклоприсоединение к неактивированным алкинам с образованием N-замещенных триазолов [138-141]. Приведенные нами мультикомпонентные подходы к функционализированным триазолам демонстрируют перспективность этого направления для получения функционализированных 1,2,3-триазолов, включающих и N-незамещенные аналоги.

1.1.7. Другие реакции

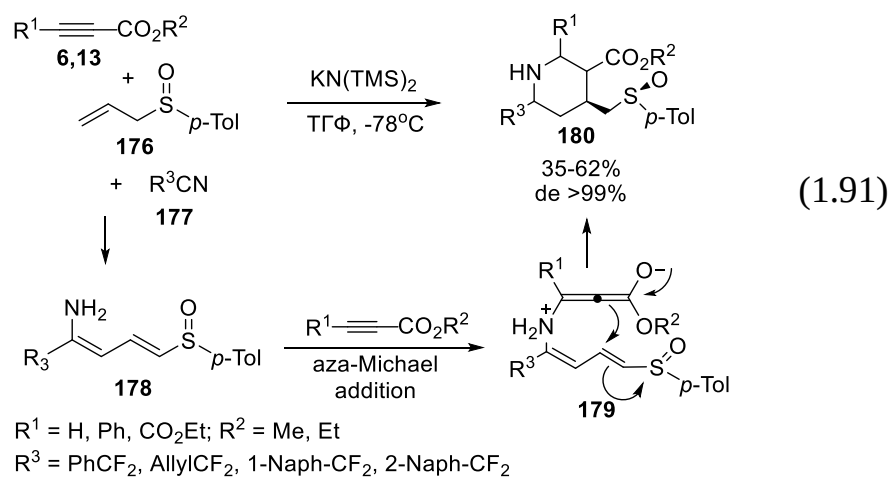
Суном и сотр. впервые разработан органокалитический энантиоселективный метод [3+2] диполярного циклоприсоединения нитронов к ацетиленовым альдегидам путем иминиевой активации [142]. Высокоэффективный метод для широкого ряда доступных субстратов основан на использовании 1- α,α -бис(3,5-дифторметилфенил) пролинола **174** (20 мол%) в качестве катализатора и эквимольного количества 3,5-динитробензойной кислоты. Однореакторный протокол генерирования нитронов **173** из N-алкилгидроксиламинов **172** и ароматических альдегидов **106** (схема 1.89).



и его последующего циклоприсоединения позволяет получать хиральные 4-изоксазолины **175** в мягких условиях с хорошим выходом (68-92%) и высокой энантиоселективностью (77-96% ee) (схема 1.90).

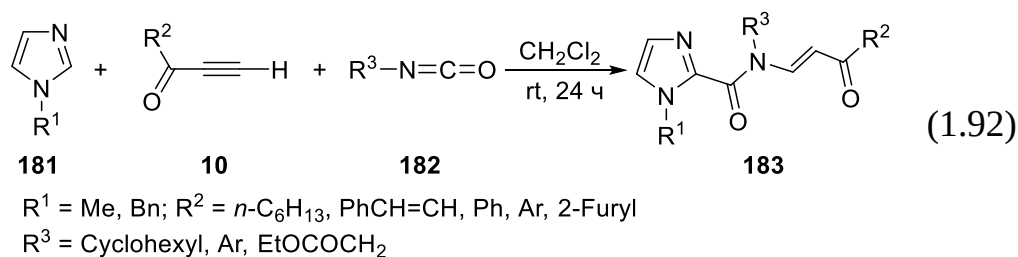


Фустером с соавт. синтезирован новый ряд хиральных фторированных 1,4-дигидропиридинов **180** на основе асимметричного процесса типа Ганча взаимодействием алкилпропиолатов **6**, фторированных нитрилов и (R)-(+)-аллил *p*-толилсульфоксида **176** в качестве хирального реагента [143].

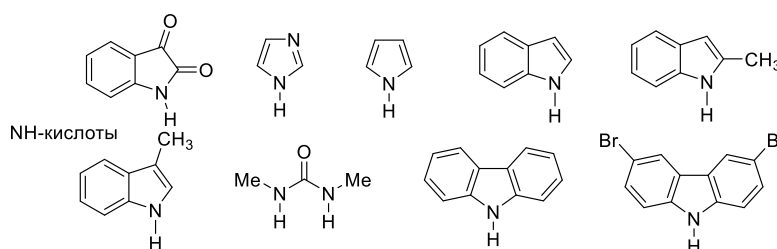
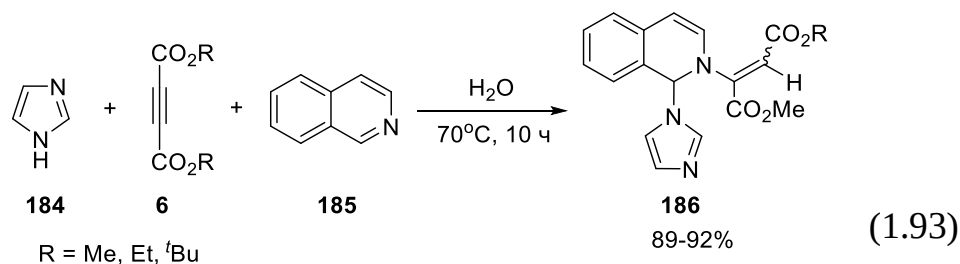


Предполагается, что реакция протекает с первоначальным образованием енаминсульфоксидов **178** в результате атаки (R)-(+)-аллил-*p*-толилсульфоксида **176** фторированных нитрилов **177**. Затем енаминсульфоксиды **178** присоединяются по Михаэлю к алкилпропиолатам **6** с образованием соответствующих енолятов **179**, которые затем циклизируются в результате внутримолекулярной реакции Михаэля (схема 1.91). Процесс протекает селективно с образованием энантиочистых фторированных 1,4-дигидропиридинов **180** с выходом 35-62%.

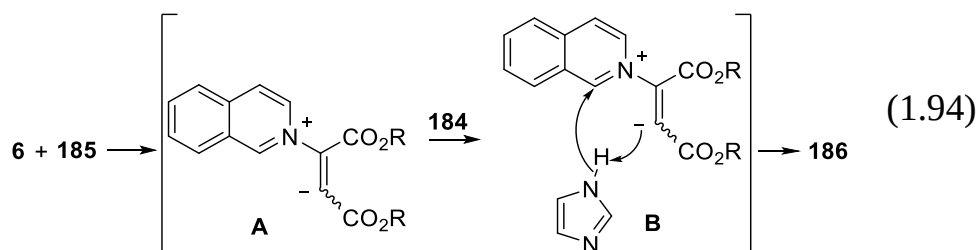
Беляевой К.В. с соавт. реализована новая трехкомпонентная реакция между 1-замещенными имидазолами **181**, изоцианатами **182** и ацетиленовыми кетонами при комнатной температуре в отсутствие катализатора, приводящая к имидазол-2-карбоксидам **183** (схема 1.92) [144].



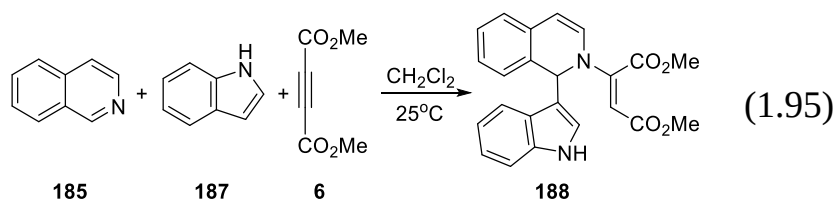
Авторами [145] осуществлен эффективный однореакторный метод синтеза 1,2-дигидроизохинолинов **186** трехкомпонентной реакцией изохинолина, активированных ацетиленов и ряда NH-кислот в водной среде при 70°C без использования катализатора (схема 1.93).



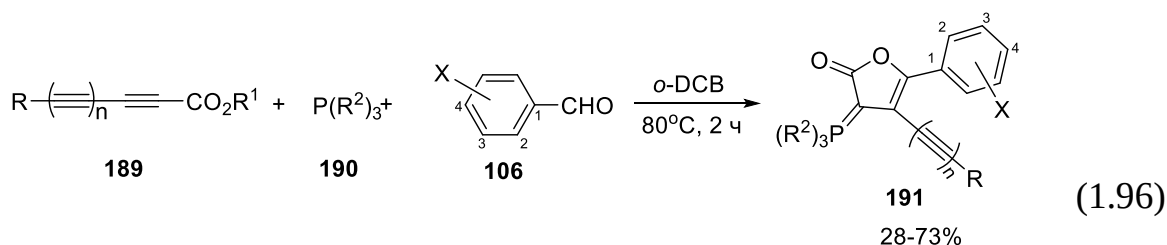
Предполагаемый механизм реакции включает образование цвиттер-ионного интермедиата, который при взаимодействии с NH-кислотой **184** образует целевой продукт **186** (схема 1.94).



Ядавом открыта новая трехкомпонентная реакция индолов **187**, хинолина или изохинолина **185** с ацетилендикарбонилатом **6** в отсутствие катализатора при комнатной температуре с образованием диметил(*E*)-2-[1-(1*H*-3-индолил)-1,2-дигидро-2-изохинолил]-2-бутендиоата **188** с превосходным выходом и высокой селективностью (схема 1.95) [146].



Авторами [147] выполнена уникальная реакция сопряженного 1,3-нуклеофильного присоединения олигоиноатов **189** к фосфинам **190** и ариальдегидам с образованием ацетиленовых илидов **191**. Удлинение ацетиленовой цепи не влияет на направление реакции. Данный метод является первым примером α -селективного нуклеофильного сопряженного присоединения фосфинов к олигоиноатам. Получен новый класс акцепторов, которые могут быть использованы в других реакциях типа Морита-Бэйлиса-Хилмана.



$n = 1$: $R = \text{Ph}, 4\text{-}^t\text{Bu-Ph}, 4\text{-F-Ph}, 2\text{-Cl-Ph}, 2\text{-Cl-Ph}, 3\text{-Cl-Ph}, 4\text{-Cl-Ph}, 4\text{-OMe-Ph}, \text{Me}_3\text{Si}$

$n = 2$: $R = \text{Ph}, n\text{-hexyl}$; $n = 3$: $R = \text{Ph}$; $n = 4$: $R = \text{Ph}$

$R^1 = \text{Me}, \text{Et}$; $R^2 = \text{Ph}, p\text{-tolyl}, \text{Ph}_2(p\text{-tolyl}), 4\text{-OMe-Ph}, 4\text{-Cl-Ph}, 4\text{-F-Ph}$

$X = \text{H}, 3\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2, 4\text{-Cl-3-NO}_2, 4\text{-CN}$

1.2. Псевдо-мультикомпонентные реакции

Рассматриваемые нами новые *псевдо*-мультикомпонентные реакции гетероциклизации – это конвергентные реакции двух веществ с образованием конечного продукта, молекула которого включает три и более фрагментов молекул исходных соединений. В мультикомпонентных реакциях продукт собирается путем каскадных элементарных химических реакций. Совокупность равновесных реакций содержит одну необратимую стадию, приводящую к селективному образованию продукта реакции, что обеспечивает высокую эффективность метода. Структура конечного продукта зависит от условий реакции: растворителя, температуры, катализатора, концентрации, природы реагентов.

Высокоселективные процессы самосборки используются в супрамолекулярной химии при конструировании катенанов и ротаксанов и широко распространены в природе – например, самосборка ДНК и трансляция матричной РНК в белок в рибосоме, самосборка вирусов, часто обладающих необычайно красивой симметричной структурой, сворачивание ферментов и белков [148].

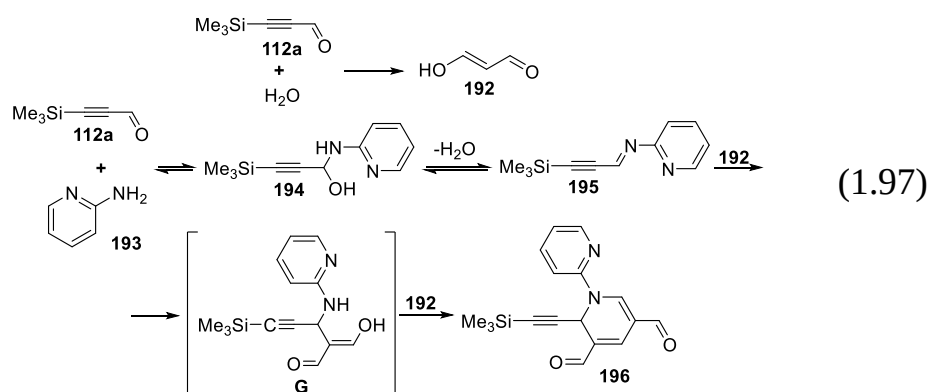
Подобно мультикомпонентным реакциям, позволяющим осуществлять сборку сложных молекул в одну стадию, предлагаемая методология самосборки сложных полифункциональных гетероциклических систем обладает существенными преимуществами в сравнении с многостадийными синтезами. Разработка высокоэффективных реагент-экономных методов синтеза является необходимой составляющей концепций «идеального синтеза» и «зеленой» химии», особо актуальных в новом тысячелетии.

Важное развитие получила концептуально новая методология одnoreакторных двух-реагентных *псевдо*-мультикомпонентных реакций гетероциклизации при взаимодействии амбидентных пропиналей с бинуклеофилами, протекающих по принципу самосборки.

1.2.1. Сборка азотсодержащих гетероциклов

1.2.1.1. Каскадная сборка кремнийацетиленового дигидропиридина

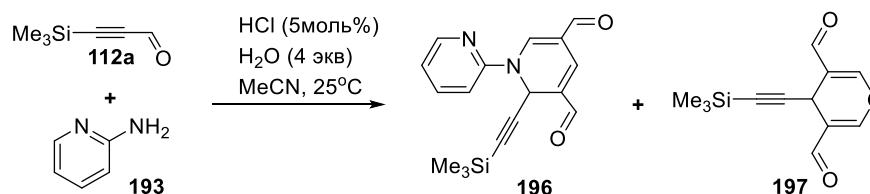
При изучении кислотно-катализируемой реакции трех молекул пропиналя **112a** с одной молекулой амина **193** наряду с ожидаемым азометином $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{N}-(2\text{-py})$ неожиданно был выделен *N*-(2-пиридил)-2-(триметилсилилэтинил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегид **196** [19].



Предлагается, что образование ацетиленового 1,2-дигидропиридина **196** протекает как каскадный процесс (схема 1.97), включающий последовательные стадии нуклеофильного присоединения амина **193** к атому C_β тройной связи альдегида с образованием β-амино-еналя, его присоединения как C-нуклеофила к тройной связи второй молекулы пропиналя по Михаэлю и межмолекулярной циклоконденсации промежуточного аминодиендиала с участием карбонильной группы третьей молекулы альдегида. Наличие кремнийсодержащей группы в положении 2 дигидропиридина **196** позволяет предполагать, что процесс десилилирования при образовании гетероцикла **196** претерпевает не исходный пропиналь **112a**, а один из промежуточных β-аминоеналей.

Следует отметить, что соотношение альдегида и амина имеет важное значение для тримеризации 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля в 4-триметилсилилэтинил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегид, включающей участие одной молекулы воды как нуклеофила.

Таблица 1. Влияние соотношения альдегида **112a** и 2-аминопиридина **193** на состав реакционной смеси



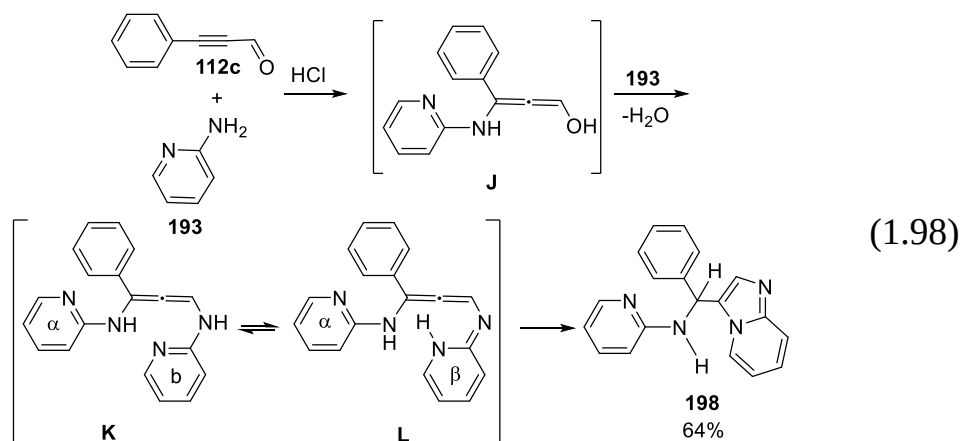
Соотношение альдегид : амин	Время, сут.	Состав реакционной смеси, (ЯМР ¹ H)	
		1,2-ДГП 196	Пиран 197
1:1	7	100	0
2:1	5	89	11
3:1	5	67	33
5:1	6	48	52
10:1 ^a	7	79	21

^a ~ 50 % исходного альдегида возвращается без изменения

1.2.1.2. Самосборка 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-а]пиридина

При взаимодействии фенилпропиналя **112c** с амином **193** в условиях получения 1,2-дигидропиридина **196** вместо ожидаемого гетероцикла выделен 3-

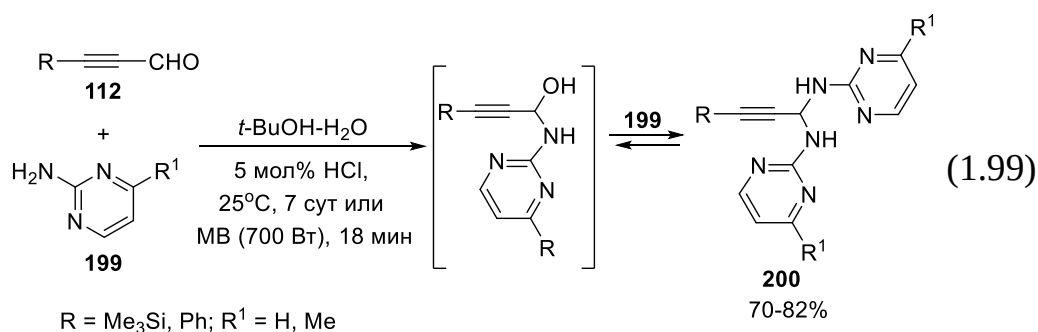
[(2-пиридиламино (фенил) метил] имидазо-[1,2-*a*] пиридин **198** с выходом 64% (5 мол.% HCl, 3 сут, MeCN, 25°C) (схема 1.98) [149].



Несмотря на эквимольное соотношение реагентов, в реакции принимают участие две молекулы амина **193**. Очевидно, как и в случае синтеза 1,2-дигидропиридина **196**, реализовалось ожидаемое 1,4-нуклеофильное присоединение амина **193** к пропиналю **112с**. Последующие превращения (схема 1.98), по-видимому, включают замещение енольной гидроксильной группы на аминогруппу в первоначально образующемся алленовом интермедиате **J** под действием второй молекулы амина **193**; енамино-иминную таутомерию аминопиридинового β -фрагмента в интермедиате **K** и гетероциклизацию интермедиата **L** в имидазопиридин **198**. В этой реакции показано важное влияние на направление гетероциклизации природы заместителя при тройной связи пропиналя. Во взаимодействии с нуклеофилом участвуют оба реакционных центра пропиналя – тройная связь и альдегидная группа.

1.2.1.3. Селективные реакции 1,2-присоединения при взаимодействии пропиналей с *N,N*-бинуклеофилами

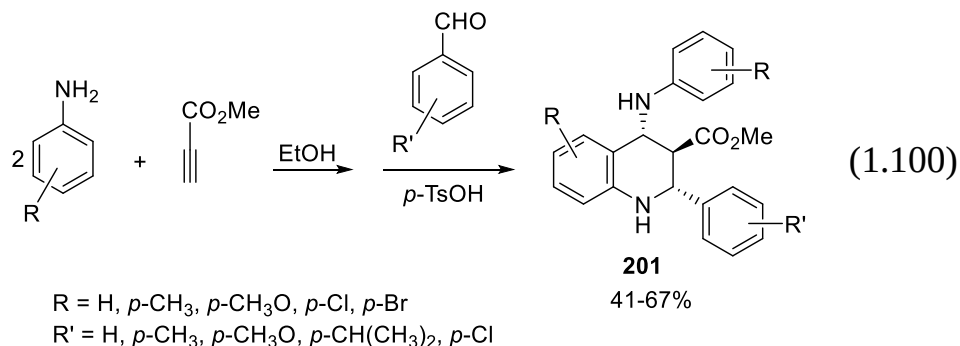
При кислотнo-катализируемом (5 мол.% HCl) взаимодействии 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **112a** с 2-аминопиримидином **199a** или 2-амино-4-метилпиримидином **199b** при комнатной температуре (7 сут) или в условиях микроволнового нагрева (700 Вт, 18 мин) в среде *трет*-бутилового или изопропилового спиртов в присутствии воды вместо ожидаемых 1,2-дигидропиридинов образуются аминали **200** с высоким выходом (70-82%) [150].



Различия в поведении 2-аминопиридина **193** и 2-аминопиримидинов **199** объясняются, по-видимому, меньшей основностью, а следовательно, и нуклеофильностью последних [151], затрудняющей протекание реакций гетероциклизации с участием тройной связи пропиналя. Селективному образованию аминалей **200** способствует также их кристаллизация в реакционной среде. Полученные амины представляют несомненный интерес для дальнейшей модификации и как полидентатные лиганды для металлокомплексного катализа [152-153]. Поскольку 2-аминопиримидины являются фрагментами нуклеиновых оснований ДНК и РНК, их производные имеют широкий спектр биологической активности [154].

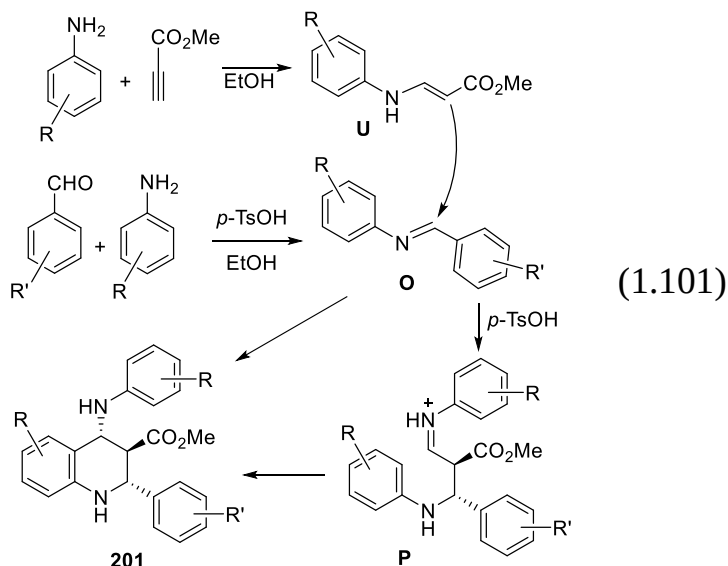
1.2.1.4. Трех-реагентный *псевдо*-четырёхкомпонентный синтез тетрагидрохинолинов

Авторами [155] реализована домино реакция ароматических альдегидов с двумя молекулами ариламина и метилпропиолата, с образованием функционализированных тетрагидрохинолинов **201** (схема 1.100).



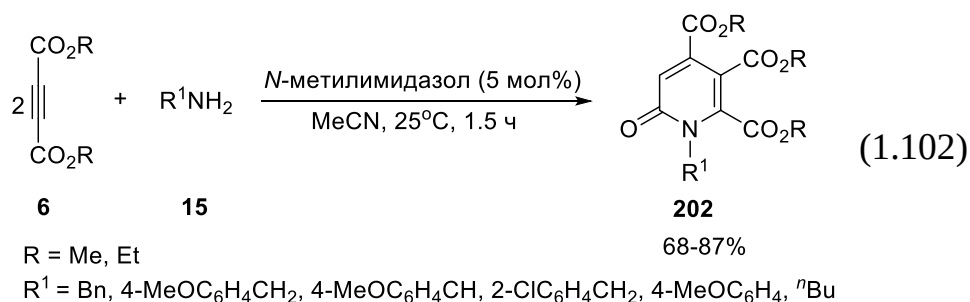
Установлено, что реакция начинается с первоначального присоединения амина к тройной связи пропиолата с образованием енаминоэфира **У**, катализируемого *p*-TsOH образования альдимины **О** и его последующего

взаимодействия с *C*-нуклеофилом **U**, приводящего к генерированию интермедиата **P** в результате кислотно-катализируемого присоединения типа Манниха (схема 1.101). Последующее внутримолекулярное циклоприсоединение приводит к конечным тетрагидрохинам **201**.



1.2.1.5. Синтез дигидопиридинов

Недавно разработан эффективный, одnoreакторный синтез высокофункционализированных 2-пиридонов **202** реакцией первичных аминов с ацетиленовыми эфирами, катализируемый *N*-метилимидазолом, при комнатной температуре (схема 1.102) [156].



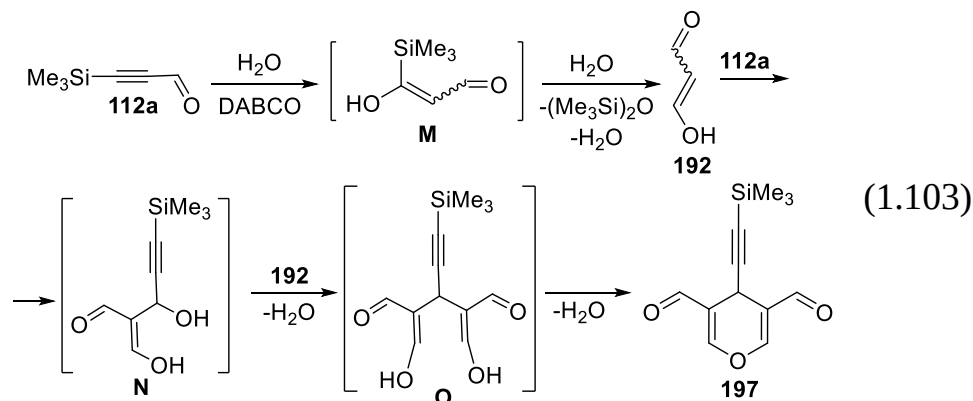
1.2.2. Синтез функционализированных кислородсодержащих гетероциклов

1.2.2.1. Получение пиранов

а) Синтез 4*H*-пиранов

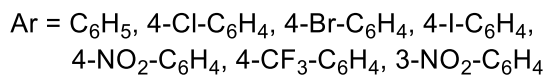
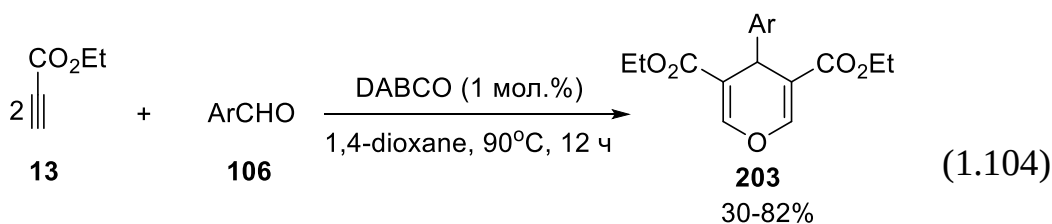
Было показано, что 4-триметилсилилэтинил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегид **160** образуется в мягких условиях (25°C, MeCN/H₂O, 2 сут) с выходом 98% в

результате основно-катализируемой (5 мол. % DABCO) тримеризации пропиналя **112a**. [19, 157].

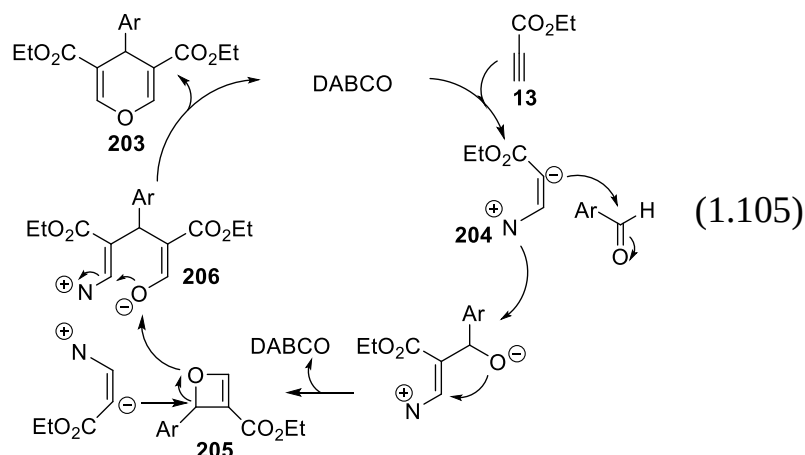


Авторами предполагается (схема 1.03), что реакция начинается с нуклеофильного присоединения воды к тройной связи пропиналя **112a** и образования малондиальдегида **192** в результате десилилирования интермедиата **М**, который далее взаимодействует с карбонильной группой пропиналя **112a** как *С*-нуклеофил, приводя к альдолу **N**. Альдол **N** может далее конденсироваться со второй молекулой малондиальдегида **192** с образованием интермедиата **O**, последующая циклоконденсация которого приводит к пирану **197**. Согласно представленной схеме гетероцикл **197** собирается из трех молекул альдегида **112a** с участием одной молекулы воды как реагента, при этом образуется молекула ГМДС. При работе с малыми количествами альдегида для протекания данного процесса достаточно следовых количеств влаги в растворителе или атмосфере воздуха.

Авторами [158] разработана каскадная реакция [2+2+2]-циклоприсоединения для синтеза полифункциональных 4-арил-4*H*-пиранов **203** из этилпропиолата (2 экв) и ароматических альдегидов, катализируемая DABCO, с выходом 30-82% (схема 1.104).

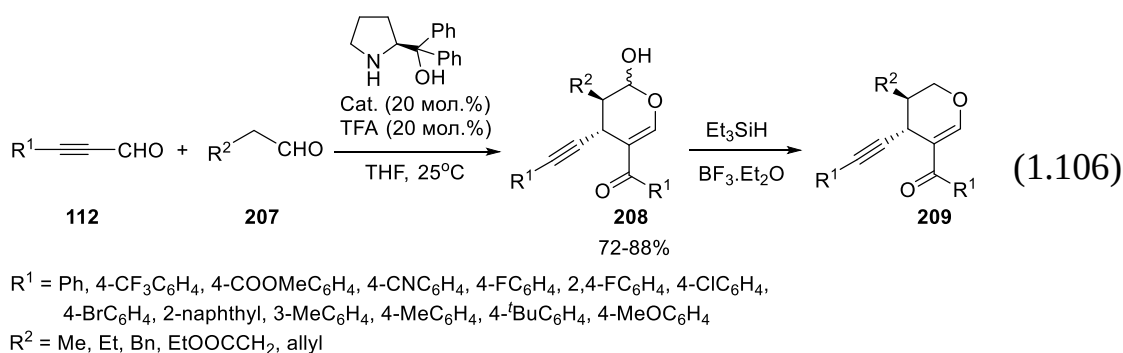


Реакция протекает через образование цвиттер-ионных интермедиатов **204**, генерируемых при атаке нуклеофила β -углеродного атома тройной связи (схема 1.105).

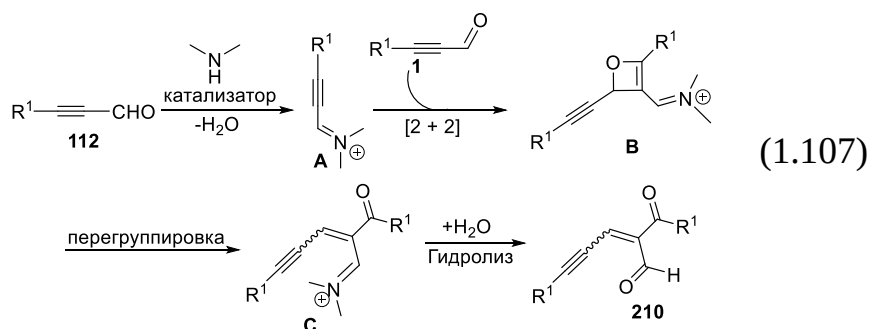


б) Синтез дигидропиранов

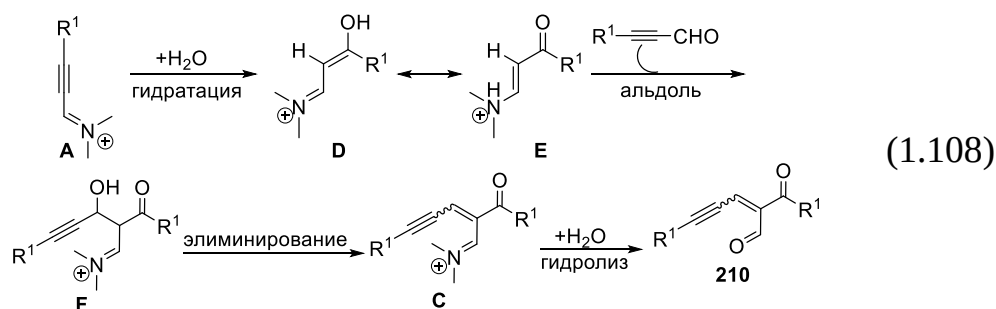
В работе [159] реализован новый домино процесс органокаталитическая гидратация/альдольное присоединение/реакция окса-Дильса-Альдера, включающий самоконденсацию широкого ряда фенилпропиналей с образованием полизамещенных хиральных 3,4-дигидропиранов **209** (схема 1.106). В сборке гетероциклов участвуют две молекулы пропиналя **112** и одна молекула альдегида **207**.



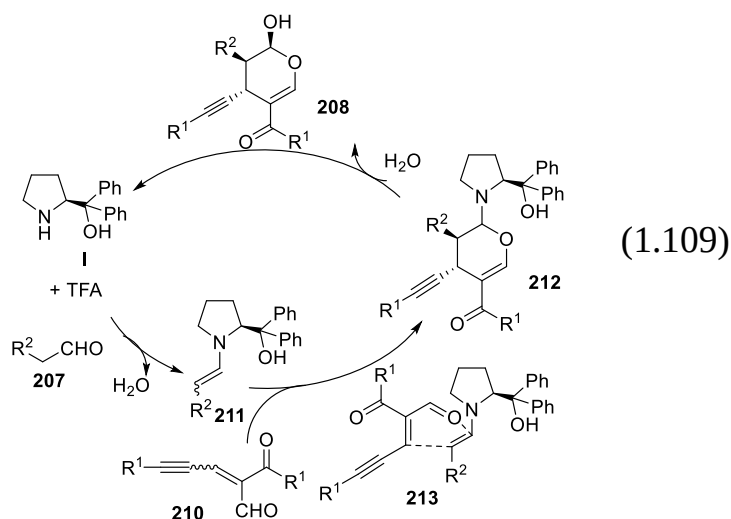
Механистическая схема домино-процесса, по мнению авторов, основана на первоначальной самоконденсации пропиналя **112** в образовании аддукта **210**, протекающей по пути окса [2 + 2] циклоприсоединения (схема 1.107).



Тем не менее, существует также другая возможность для образования аддукта **210**, включающая гидратацию алкина (схема 1.108). В этом случае гидратация иминий-активированной тройной связи приводит к енолу **D** и его резонансной форме **E**, претерпевающим альдольную конденсацию с образованием интермедиата **F**. Элиминирование молекулы воды и последующий гидролиз дают продукт **210**. Этот путь подтвержден мониторингом методом ЯМР ^1H .

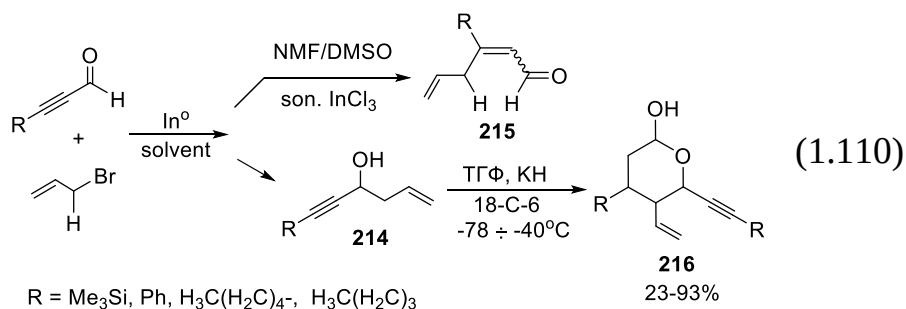


Механизм реакции между ениналем **210** и альдегидом **207** для генерирования продукта **208** представлен на схеме 1.109. Реакция окса-Дильса-Альдера **210** с енамином **211**, полученным из альдегида **207** и катализатора, дает циклический интермедиат **212**, в результате гидролиза которого образуется конечный продукт **208**. Наблюдаемая стереохимия процесса циклоприсоединения согласуется с предполагаемым энергетически предпочтительным переходным состоянием **213** [160], отвечающим атаке еналя **210** енамином **211** - производным (S)-дифенилпролинола.



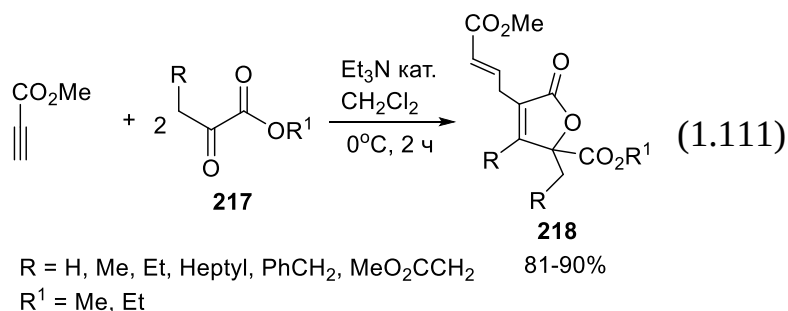
в) Синтез ацетиленовых тетрагидропиранов

В результате реакции пропаргилальдегидов с аллилгалогенидами, катализируемой хлоридом индия, при ультразвуковом облучении, получены непредельные лактолы **216** (схема 1.110). Предполагается, что при этом реализуется перегруппировка окси-Коупе, давая 2,5-гексадиенали **215**. Перегруппировка окси-Коупе гидрокси-1-ен-5-инов **214** с последующим присоединением второй молекулы пропиналя, катализируемым основанием КН/18-crown-6, дает конечный лактол **216** с хорошим выходом [161].



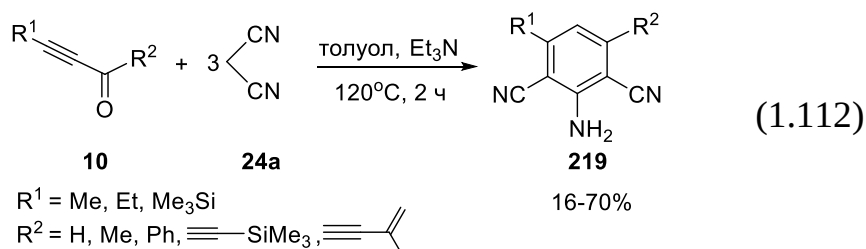
1.2.2.2. Получение функционализированных фуранов

Tejedor и сотр. выполнили новую псевдо-трехкомпонентную реакцию (ABV' 3-CR) метилпропиолата с двумя молекулами α -кетозэфиров **217**, катализируемую триэтиламином, приводящую к α,β -ненасыщенным γ -лактонам **218**, с образованием двух новых С–О связей и одной связи С–С, с высоким выходом (81-90%) (схема 1.111) [162].

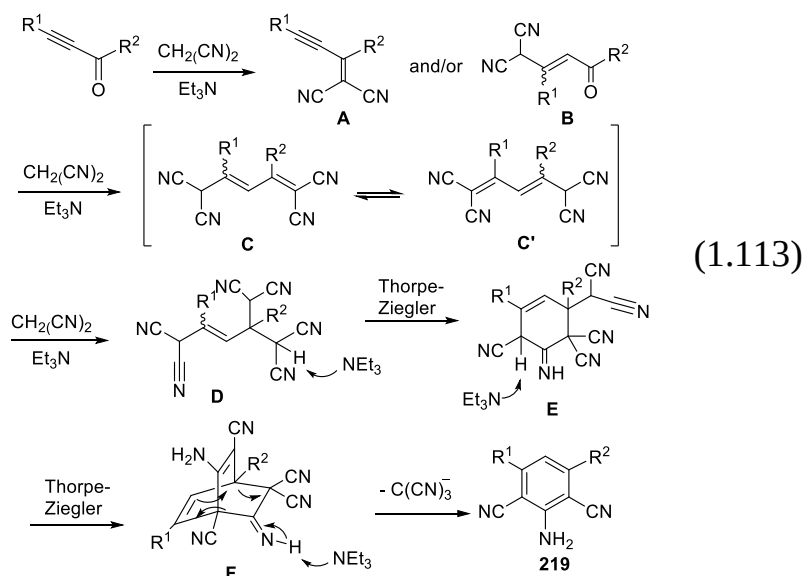


1.2.3. Другие двухреагентные *псевдо*-мультикомпонентные реакции

Реакция ацетиленовых кетонов, например, 1,5-бис(триметилсилил)пента-1,4-диин-3-она **12** с тремя эквивалентами малононитрила в присутствии Et_3N (1 экв.) в кипящем толуоле приводит к тетразамещенному анилину **219** с выходом 70% (схема 1.112) [163]. *Псевдо*-4-х-компонентный синтез 2,6-дицианоанилинов успешно осуществлен и для других инонов.



Предлагаемый авторами механизм реакции (схема 1.113) включает конденсацию Кневенагеля (интермедиат **A**) или сопряженное присоединение малононитрила к тройной связи (интермедиат **B**), последующее взаимодействие со второй молекулой малононитрила с образованием таутомерных интермедиатов **C** и **C'**. В результате сопряженного присоединения третьей молекулы малононитрила генерируется интермедиат **D**. Две последовательные циклизации Торпа-Циглера приводят к интермедиатам **E** и **F**. Интермедиат **F** неустойчив в основных условиях, и превращается в целевые 2,6-дицианоанилины **219** в результате процесса фрагментации с элиминированием 1,1,1-трицианометил-аниона. Этот механизм подтверждается участием трех эквивалентов малононитрила в сборке полифункциональных анилинов.



Выполненный анализ литературных данных об использовании мультикомпонентных и *псевдо*-мультикомпонентных реакций для дизайна азот- и кислородсодержащих гетероциклов на основе α,β -ацетиленовых карбонильных соединений, опубликованных преимущественно за последнее десятилетие, демонстрирует широкие синтетические возможности этого класса ацетиленовых 1,3-диполярофилов. Разнообразные гетероциклы и полигетероциклические соединения, полученные в результате каскадной сборки с участием *N*, *C*, *O*-нуклеофилов, изоцианидов, являются перспективными биологически активными соединениями, синтонами для тонкого органического синтеза и создания новых материалов с ценными свойствами.

Однако возможности мультикомпонентных и *псевдо*-мультикомпонентных реакций амбидентных α -ацетиленовых альдегидов, имеющих высокореакционные активированную тройную связь и стерически незащищенную альдегидную группу, для сборки практически важных полифункциональных гетероциклических соединений, включая 1,2,3-триазолы, остаются мало изученными. Более того, примеры мультикомпонентного синтеза функционализированных NH-1,2,3-триазолов в отсутствие металлокатализа нами не найдены. Принципиально важное значение для наших исследований имеет разработка высокоэффективных реакций, протекающих в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

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

(Обсуждение результатов)

2.1. Эффективный синтез полифункциональных *1H*-1,2,3-триазолов на основе γ -гидроксиалкилпропиналей в водной среде

Нами было показано, что γ -гидроксиалкилпропинали могут быть с успехом использованы в синтезе гетероциклических соединений, а именно: аминодигидрофуранов [164], гидроксидиазепинов [165], полифункциональных ацетиленовых 1,3-диоксоланов [166], 4-гидроксиалкинилзамещенных 3,4-дигидропиримидин-2(*1H*)-онов в результате мультикомпонентной реакции Биджинелли [99]. Синтез γ -гидроксиалкилпропиналей легко может быть осуществлен окислением соответствующих диолов 2-иодоксибензойной кислотой [13]. В продолжение этих исследований нами изучен синтез полифункциональных *1H*-1,2,3-триазолов на основе ацетиленовых γ -гидроксиалкилальдегидов и триметилсилилазида.

Несмотря на тот факт, что 1,2,3-триазолы не встречаются в природе, этот класс пятичленных гетероциклических соединений широко применяется в медицинской химии благодаря разнообразной биологической активности [167-169] агрохимии [170] в создании новых материалов [171-173].

Сочетание важных свойств триазольного кольца, таких как химическая стабильность, высокий дипольный момент, гетероароматический характер и способность к донорно-акцепторному взаимодействию при образовании водородной связи, продуктивно использовались в органическом синтезе, при создании биологически важных молекул, новых материалов [174-176].

Обширный ряд 1,2,3-триазолов используется в качестве биоизостеров амидной группы для создания новых эффективных и безопасных лекарств [168,

177], обладающих в том числе противовирусным анти-ВИЧ [178], противоэпилептическим [179] или антимикробным [180] действием.

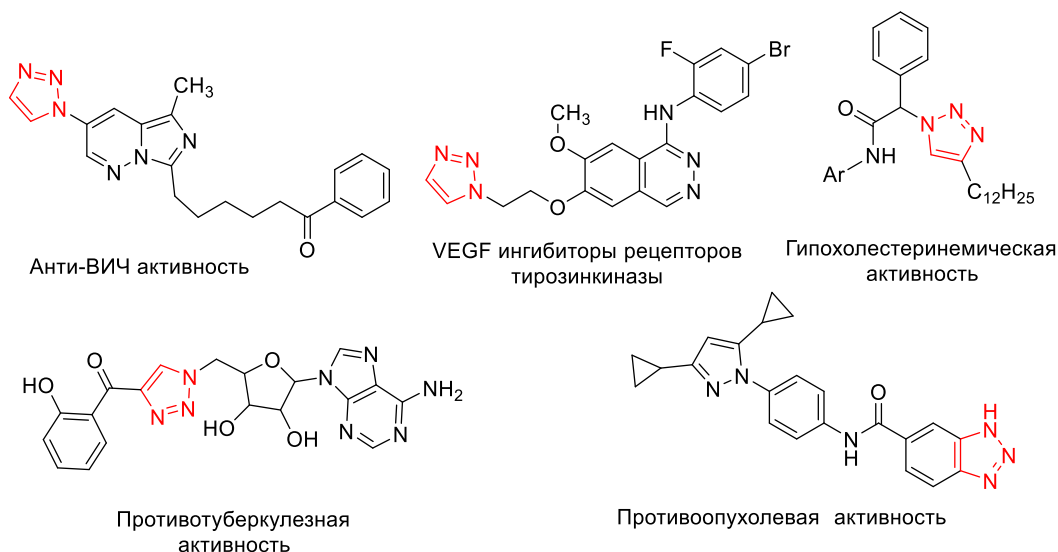


Рис. 1. Биологическая активность 1,2,3-триазолов.

В настоящее время ряд 1*H*-1,2,3-триазолов находится на конечной стадии клинических испытаний, и появление некоторых из них на рынке новых лекарств ожидается в течение ближайшего десятилетия. Наиболее перспективны антибиотики – тазобактам [181-182] и цефатризин [183], противораковый (carboxyamidotriazole - CAI) [184] и анти-ВИЧ TSAO [167,185] амидотриазолы (рис. 2).

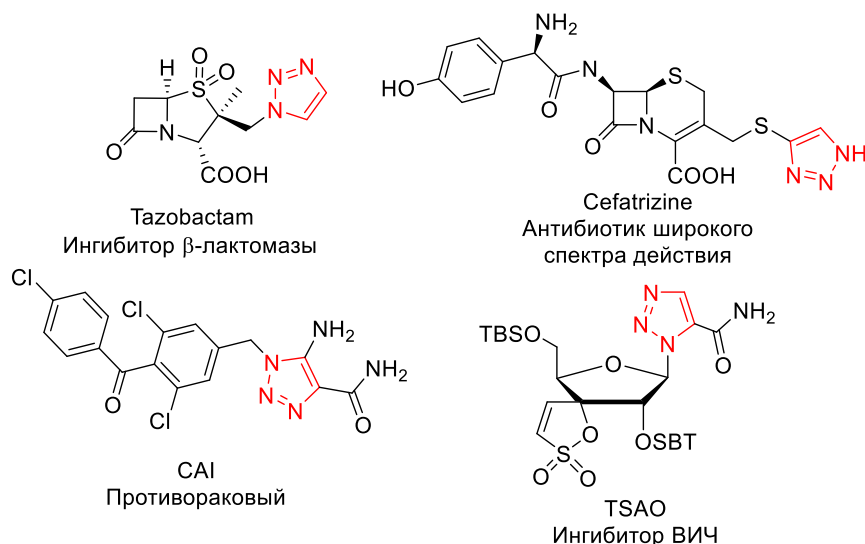


Рис. 2. Некоторые 1*H*-1,2,3-триазолы под клиническими испытаниями.

Несмотря на наличие разнообразных подходов к синтезу 1,2,3-триазолов [169, 186], в настоящее время наиболее практичным и эффективным методом

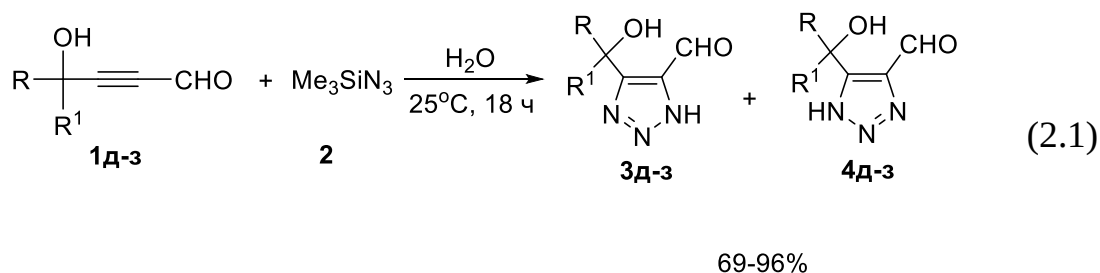
получения 1,4-дизамещенных 1,2,3-тризолов является реакция ("click"-химия) между азидами и терминальными алкинами, катализируемая Cu(I), [187-188]. Ограничениями этого метода являются невозможность использования дизамещенных алкинов и получения *N*-незамещенных триазолов. Недостатками традиционного термического 1,3-диполярного циклоприсоединения органических азидов к алкинам (реакция Хьюзгена) являются достаточно жесткие условия и нерегиоспецифичность присоединения [189].

В последние годы 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» [190], а также важностью понимания биохимических процессов, протекающих в биологических системах [191-192]. Практическая ценность разработки региоспецифичных методов синтеза 1,2,3-тризолов в отсутствие катализаторов, включая физиологические условия, обусловлена, в частности, ограничениями, связанными с токсичностью Cu(I) в живой клетке, несмотря на широкие перспективы применения реакций биоортогональной ("click"-химия) [192, 193]. Недавно Деминой М.М. и сотр. впервые показана высокая эффективность применения воды в качестве растворителя в синтезе элементсодержащих 1,2,3-триазолкарбальдегидов в результате региоспецифичного 1,3-диполярного циклоприсоединения триметилсилилазида и бензилазида к кремний- и германийацетиленовым альдегидам, позволяющая получать соответствующие 1,5-триазолкарбальдегиды с почти количественным выходом при комнатной температуре в течение 18 ч в отсутствие катализатора [194]. Ранее 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид был получен нами в классических условиях реакции Хьюзгена [189] – при многочасовом нагревании диполярофила и триметилсилилазида в толуоле (90-95°C, 32 ч) с последующим гидролизом с выходом 75% [195], что указывает на существенные преимущества синтеза элементсодержащих 1,5-1*H*-1,2,3-триазол-карбальдегидов в воде. Высокую эффективность воды в качестве

растворителя наблюдали также при 1,3-диполярном циклоприсоединении фосфорилированных азидов к диметилацетилендикарбоксилату или азида натрия к тетраметилацетилендифосфонату [196]. В то же время некатализируемое циклоприсоединение ароматических азидов к силилалкинам с неактивированной тройной связью или эфирам триметилсилилпропиоловой кислоты протекает в воде даже при микроволновом нагревании (85-110°C) довольно медленно, в течение 5-70 ч, с образованием 1,5-дизамещенных 4-(триметилсилил)-1*H*-1,2,3-триазолов [197].

Нами найдены в современной химической литературе лишь отдельные примеры использования триметилсилилазида в воде как более безопасного источника азотистоводородной кислоты, например, в синтезе азидодигермана из дигермена [198], а также 1,2-азидоспиртов при энантиоселективном раскрытии эпоксидов в присутствии β -циклодекстрина [199]. 1,3-Диполярное циклоприсоединение триметилсилилазида к тройной связи γ -гидроксиалкилпропиналей в воде до наших исследований не было описано.

С целью синтеза неизвестных ранее полифункциональных 4-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов нами изучено взаимодействие γ -гидроксиалкилпропиналей (**1д-з**) с триметилсилилазидом (**2**) в воде в условиях, оптимальных для получения 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов [194]. Обнаружено, что в отличие от элементсодержащих пропиналей γ -гидроксиалкилпропинали присоединяют триметилсилилазид в аналогичных условиях нерегиоспецифично, но региоселективно: 4-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегиды (**3д-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 ^1H) (схема 2.1) [200].



д: R = Me, R¹ = Me; **е:** R = Me, R¹ = Et

ж: R = Me, R¹ = Pr; **з:** CRR¹ = Cy

Хотя известно, что некатализируемое присоединение азидов к тройной связи обычно протекает нерегиоселективно [189], образованию 1,4-изомеров (**4д-з**) может способствовать наличие внутримолекулярной водородной связи HO...N-N (рис. 3).

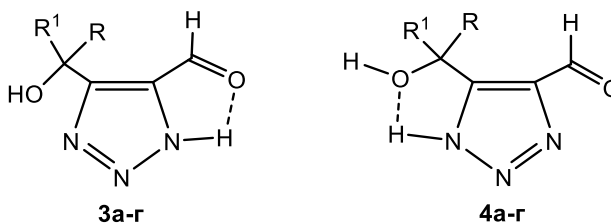


Рис. 3. Возможное образование внутримолекулярной Н-связи в соединениях (**3д-з**) и (**4д-з**).

4(5)-Гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегиды (**3д-ж**) и (**4д-ж**) представляют собой желтое масло, за исключением 4(5)-(1-гидроксициклогексил)-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегидов (**3з**, **4з**). В случае γ -гидроксиалкилпропиналя (**1з**) из реакционной смеси был выделен индивидуальный мажорный изомер 4-(1-гидроксициклогексил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид (**3з**) в виде белого порошка с т. пл. 143–144°C.

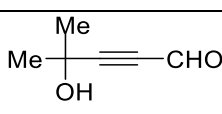
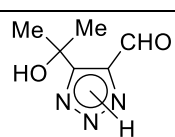
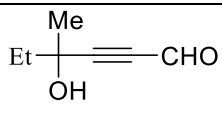
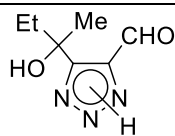
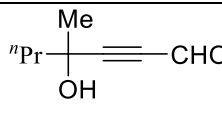
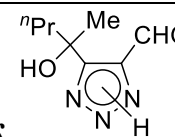
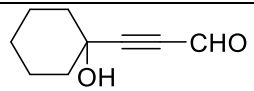
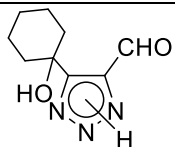
Состав и строение 4(5)-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегидов (**3д-з**) и (**4д-з**) подтверждены данными элементного анализа, методами ИК спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C.

ИК спектр (**3з**) характеризуется наличием полос поглощения валентных колебаний с частотами: (ν) 3437 (OH), 3138 (NH), 1676 (C=O), 1639, 1561 δ (NH), 1447, 1325, 1224 (триазольное кольцо) см⁻¹. Отметим, что ИК спектры

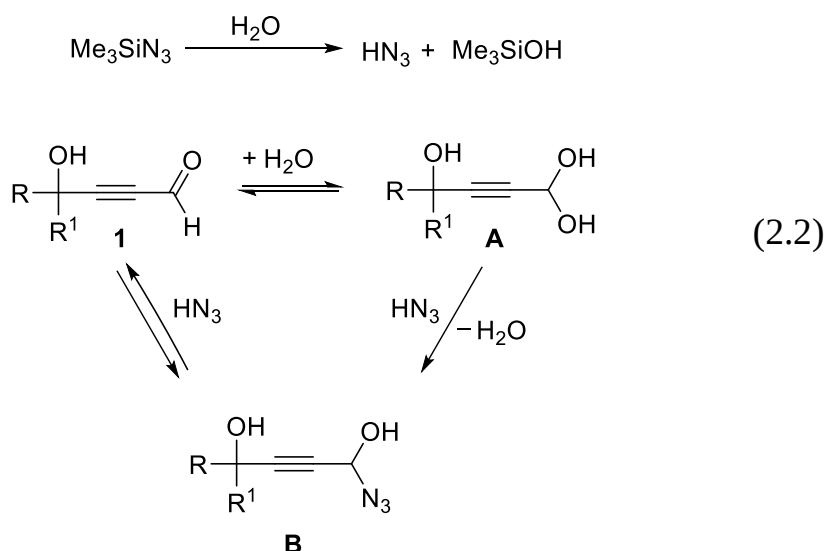
индивидуального изомера (**3з**) и смеси изомеров (**3з**, **4з**) не имеют существенных различий, значения характеристических частот отличаются лишь в десятых или сотых долях см^{-1} .

Таблица 2

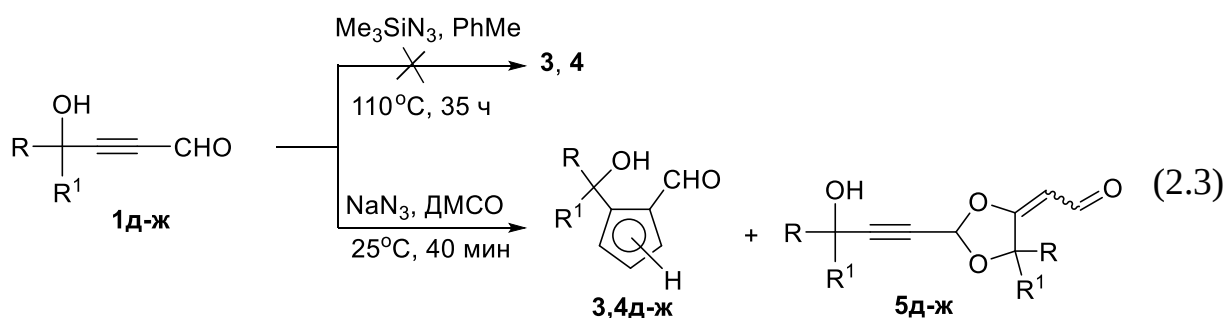
Синтез 1H-1,2,3-триазолокарбальдегидов **3д-з**

№	Пропиналь	1H-1,2,3-Триазолкарбальдегид	Соотношение изомеров	Выход (%)
1	1д 	3д 	88:12	69
2	1е 	3е 	91:9	88
3	1ж 	3ж 	79:21	89
4	1з 	3з 	86:14	96

При взаимодействии генерируемой *in situ* в водной среде азотистоводородной кислоты с альдегидом **1** или *гем*-диолом **A**, продуктом спонтанной гидратации γ -гидроксиалкилпропиналя **1** [201], возможно образование α -азидокарбинола **B** (схема 2.2).



Предпринятые нами попытки получения 1,2,3-триазолов в традиционных условиях, т.е. при кипячении γ -гидроксиалкилпропиналей с триметилсилилазидом в толуоле [195] или при взаимодействии субстратов с азидом натрия в ДМСО по методу [202] оказались неудачными. В первом случае альдегиды возвращались из реакционной смеси без изменения, что может быть обусловлено стерическими причинами, в присутствии азиды 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**) (схема 2.3). Димеризация γ -гидроксиалкилпропиналей в соответствующие 1,3-диоксоланы, катализируемая основаниями, была установлена Новокшеновой И.А. с соавт. ранее [166].



д: R = Me, R¹ = Me

е: R = Me, R¹ = Et

ж: R = Me, R¹ = Pr

По данным ЯМР ¹H соотношение триазолов (**3д-ж**) и димеров (**5д-з**) составляет 77:23, 63:37, 83:17 соответственно.

Таким образом, нами показана определяющая роль воды в эффективном синтезе полифункциональных *N*-незамещенных 4-(гидроксиалкил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов (Зд-з), содержащих три функциональных группы (NH, CHO, OH), при взаимодействии соответствующих пропиналей с триметилсилилазидом в воде при комнатной температуре.

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

2.2.1. Синтез оксимов 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов

Оксимы являются распространенными строительными блоками в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений: пирролов [1], кислород- и азотсодержащих пятичленных гетероциклов, а именно, изоксазолов, оксазолинонов, оксадиазолов, 1,2,3-триазол-1-оксидов [203] и др. За последнее десятилетие опубликован ряд обзоров [204-212] по синтезу оксимов различных гетероциклов, их реакционной способности и биологической активности, что свидетельствует о широком диапазоне их применения. Оксимы гетероциклических соединений обладают разнообразной биологической активностью: анальгетической, противовоспалительной, седативной, антидепрессантной, антиконвульсантной, бактерицидной, флуоресцентной, антикоагулянтной, гипотензивной, вазодилаторной, антидиабетической, фунгицидной, пестицидной и др. Открыты новые перспективы в использовании гетероциклических оксимов азиридинового ряда, проявляющих высокую цитотоксическую активность [211].

Сведения об оксимах триазолов весьма ограничены, известны лишь единичные примеры синтеза оксимов 1,2,3-триазолов [208].

Ранее на основе элементзамещенных пропиналей **1a,в** нами были получены соответствующие оксимы **6a,в** определена стереоспецифичность констант экранирования ядер углерода-13 в спектрах ЯМР ¹³C [213, 214]. С целью получения неизвестных ранее оксимов триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-

триазолокарбальдегидов **3a,v** нами изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение триметилсилилазида к оксима **6a,v** ацетиленовых элементсодержащих карбальдегидов в классических условиях реакции Хьюзгена [189] и при микроволновой активации, а также возможность мультикомпонентного синтеза из пропиналя **1a**, триметилсилилазида и гидроксилamina.

Как известно, региоспецифичность 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к ацетиленам определяется строением как диполярофила, так и диполя. Недостатком синтетического подхода к [3+2]-циклоприсоединению между азидами и алкинами в термических условиях по Хьюзгену является невысокая региоселективность в образовании 1,2,3-триазолов [189]. В литературе активное внимание уделено использованию триметилсилильной группы в различных силилалкинах для региоспецифичного направленного синтеза 4-триметилсилил-1,2,3-триазолов в отсутствие металлокатализа. Ранее нами было показано, что в отличие от селективного образования 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида при кипячении в толуоле триметилсилилазида и 3-триметилсилил-2-пропиналя в аналогичных условиях в случае пропин-1-аля реакция протекает нерегиоспецифично с образованием смеси изомеров - 1*H*-1,2,3-триазол-4(5)-карбальдегидов [195], Стадничук М.Д. и соавт. продемонстрировали региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения арилазидов к триметилсилилпропиналю [215]. В ряду замещенных пропиналей направление реакции контролируется природой заместителя при тройной связи α,β -ацетиленовых альдегидов, уменьшаясь в последовательности $\text{Me}_3\text{Si} > \text{Me}_3\text{C} > \text{Ph}$. Высокая региоселективность была показана только в случае триметилсилилпропиналя с исключительным образованием 4-триметилсилилтриазола.

Авторами [216] выполнено фундаментальное исследование, в котором показана важность триметилсилильных групп в дизамещенных алкинах в региоселективном циклоприсоединении замещенных азидов с образованием 4-(триметилсилил)триазолов. В контроле региоселективности процесса циклоприсоединения азидов к триметилсилилалкинам, содержащим сопряженные

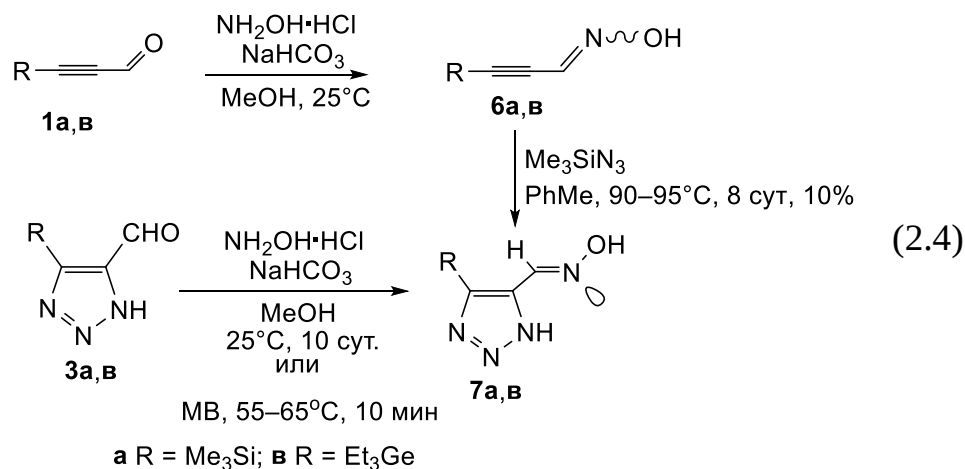
электроноакцепторные заместители, доминирует триметилсилильная группа. Этот эффект объясняется авторами комбинацией стерических препятствий и способности кремния стабилизировать частичный положительный заряд на β -углеродном атоме тройной связи в переходном состоянии. Независимо от природы заместителя при тройной связи силилацетиленов $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CR}$ ($\text{R} = \text{SO}_2\text{Tol}$, COOEt , COMe , COOH , CH_2OH) выделен один изомер – соответствующий 4-(триметилсилил)триазол, что убедительно демонстрирует определяющий эффект триметилсилильной группы в региоселективности данной реакции [217].

Контролируемая триметилсилильной группой региоселективность в [3+2]-циклоприсоединении арилазидов к силилилалкинам убедительно показана недавно Шубертом и соавт. для широкого ряда диполярофилов [197]. 1,5-Дизамещенные 1*H*-1,2,3-триазолы получены в водной среде при МВ-облучении (80–120°C). Высокая предпочтительность образования 1,5-изомеров без использования металлокатализа доказана методами ЯМР спектроскопии и РСА, подтверждена квантово-химическими расчетами и хорошими выходами. Более того, показано, что при последующем десилилировании, катализируемом фторидом калия и *трет*-бутиламмонийфторидом в метаноле по методу [218], могут быть получены не содержащие кремния 1,5-триазолы, включая однореакторный протокол. Подобный подход открывает удобный доступ к 1,5-дизамещенным 1*H*-1,2,3-триазолам и служит дополнением к современной металл-катализируемой стратегии азид-алкин циклоприсоединения.

Однако, до сих пор сведения о региоселективном синтезе 1,5-изомеров функционализированных NH-1,2,3-триазолов без использования металлокатализа довольно ограничены. Выше нами отмечалось об эффективном синтезе элементзамещенных 1,5-триазолов при взаимодействии триметилсилил- и триэтилгермилпропиналей с триметилсилил- и бензилазидами в воде [194].

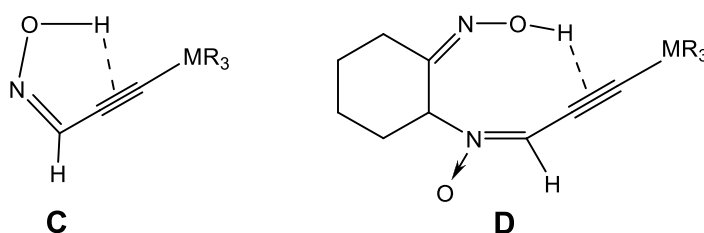
Показана неэффективность использования классических условий, включающих нагревание оксимов элементзамещенных пропиналей **6a,в** с триметилсилилазидом в толуоле при 90-95°C. Несмотря на значительную

продолжительность процесса (8 сут), выход оксимов 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов **7a,v** не превышал 10%.



Вероятно, необычная инертность тройной связи оксимов пропиналей (**6a,v**) по сравнению с исходными альдегидами (**1a,v**) 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 (**C**). Следует отметить, что в литературе имеются данные, убедительно подтверждающие низкую реакционную способность тройной связи аддукта Кневенагеля триметилсилилпропиналя в циклоприсоединении азидов. Так, при взаимодействии [3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден]пропандинитрила с 4-азидо-*N,N*-диметиланилином (ТГФ, кипячение, 5 сут) кремнийсодержащий триазолоалкилиден выделен лишь с выходом 18% [219].

Возможность образования водородной связи O–H $\cdots\pi$ (C $\equiv$ C) была показана нами ранее на примере *N*-(2-гидроксиимино-1-метилпропил)- α -(триметилсилилэтинил)нитрона (**D**) [220].

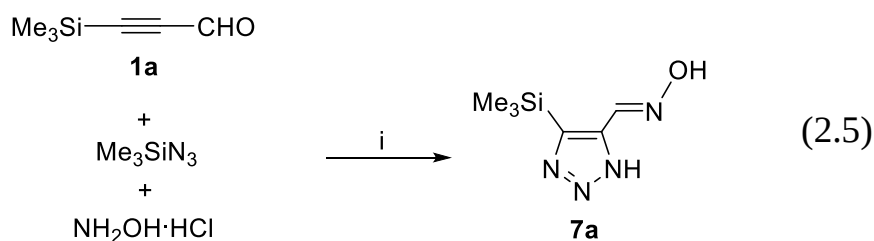


Оксимы 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов (**7а,в**) были получены взаимодействием триазолокарбальдегидов **4а,в** с генерируемым *in situ* гидроксиламином в метаноле при комнатной температуре в течение 10 сут. с выходом 76-80% (схема 2.3).

Выявлена высокая эффективность использования микроволновой 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").

Полученные оксимы триазол-5-карбальдегидов **7а,в** представляют собой кристаллические вещества с т. пл. 145°C (**7а**) и 102°C (**7в**). Их строение подтверждено спектрами ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , состав – элементным анализом.

Нами показана принципиальная возможность мультикомпонентного синтеза оксима 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида **7а** реакцией триметилсилилпропиналя, триметилсилилазида, гидроксиламина, при микроволновом содействии в водно–метанольной среде (95°C, 360 мин). Содержание оксима триазолкарбальдегида **7а** в реакционной смеси 70% (ЯМР ^1H), выделенный выход после колоночной хроматографии составил 44% (схема 2.4) [221].



i - MB, NaHCO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, 95°C, 360 мин.

Увеличение продолжительности реакции до 600 мин позволило повысить содержание **7а** в реакционной смеси лишь на 5% (ЯМР ^1H).

Таким образом, нами впервые осуществлен синтез оксимов 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов. Показана высокая эффективность микроволнового содействия в оксимировании элементсодержащих 1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов, а также в реализации мультикомпонентного подхода на примере получения оксима 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-

карбальдегида в условиях, отвечающих требованиям зеленой химии, без использования металлокатализа.

2.2.2. 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 [222-223]. С этой целью применяются неорганические материалы, такие как SiO_2 , Al_2O_3 , ZrO_2 , TiO_2 , MgF_2 , или их гибридные материалы с синтетическими органическими полимерами [223, 224-232] наноструктурированные гетерогенные катализаторы [233-243]. С другой стороны, использование биополимеров, таких как крахмал [244], целлюлоза [245], хитозан [223, 246] в качестве матрицы в гетерогенных каталитических системах началось совсем недавно. 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. Следует отметить также широкое применение хитозана в медицине для направленной доставки лекарств к мишени [247-248].

Хитозан – гетерополимер, содержащий глюкозаминные и ацетилглюкозаминные структурные единицы. Он является примером полисахарида, широко распространенного среди живых организмов (рис. 4).

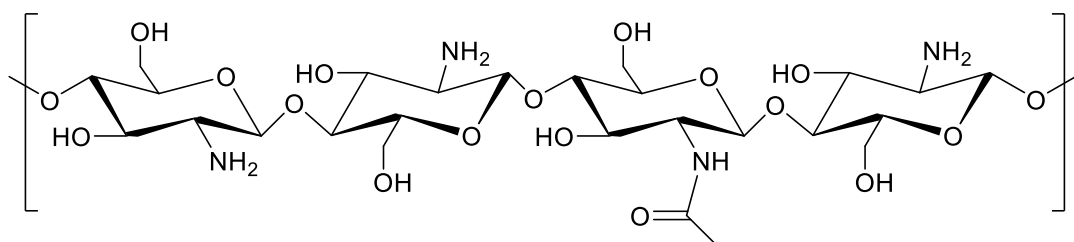
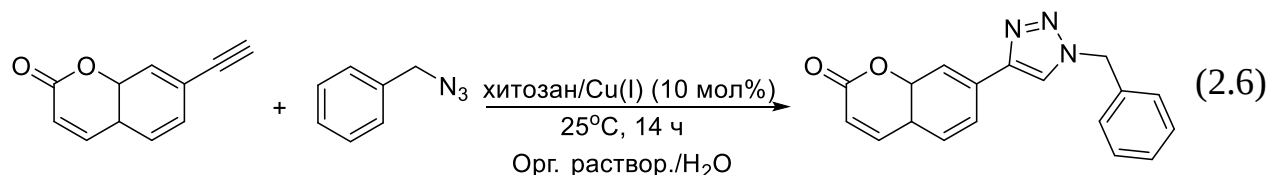


Рис. 4. Химическая структура хитозана.

Хитозан получают из хитина, который занимает по распространенности второе место на земле после целлюлозы [249]. Наличие легко функционализируемых амино- и гидроксильных групп в хитозане позволяет использовать его как хелатирующий агент. Он может активировать как нуклеофильные, так и электрофильные центры компонентов реакций благодаря образованию водородных связей и наличию неподеленных электронных пар, соответственно. Биоразлагаемость, рециклизуемость хитозана, использование воды и других экологичных растворителей отвечают требованиям зеленой химии. Важным свойством хитозана, позволяющим широко использовать его для гетерогенного катализа, является также нерастворимость в воде и органических растворителях.

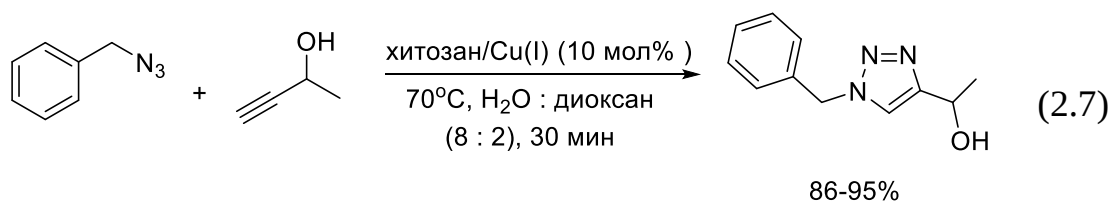
Известно использование хитозана для твердофазного катализа альдольной реакции, реакции Кневенагеля [250-251], Штреккера [252], одnoreакторного синтеза пиридинов [253], «зеленого синтеза» гетероциклов [254]. Однако его применение для катализа реакций ацетиленовых соединений очень ограничено. Литературные данные относятся преимущественно к синтезу 1,2,3-триазолов из терминальных алкинов и азидов с использованием гибридных медных катализаторов – солей меди, иммобилизованных на хитозане, и реакции кросс-сочетания Соногаширы.

Так, в результате высокоэффективного [3+2] циклоприсоединения Хьюзена "click"-реакцией различных азидов с терминальными алкинами с использованием гибридного катализатора – комплекса Cu(I), стабилизированного хитозаном, получены разнообразные 1,4-триазолы почти с количественным выходом [223].

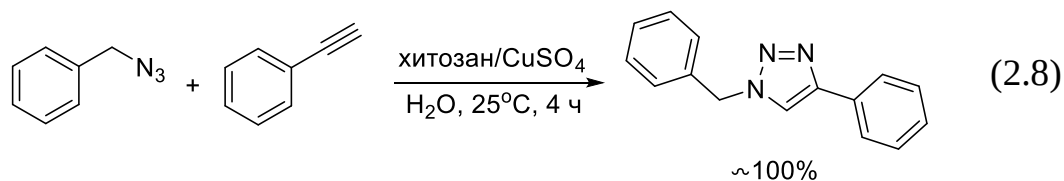


Применение гибридного катализатора Cu(I)-полиуретан/мочевина/хитозан (10 мол%) в 1,3-диполярном циклоприсоединении азидов к терминальным алкинам, включая ацетиленовые спирты, позволило получить соответствующие

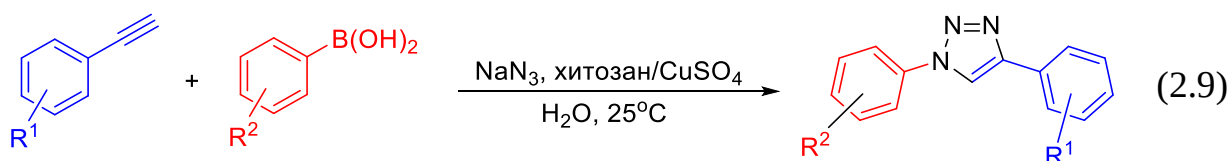
1,4-замещенные 1,2,3-триазолы с выходом 86-95% (вода-диоксан, 8:2, 70°C, 30 мин) (схема 2.7) [255].



Высокоэффективный синтез широкого ряда 1,4-замещенных 1,2,3-триазолов, разработанный Вармой с сотр., включает присоединение бензилазидов к терминальным ароматическим алкинам, катализируемое сульфатом меди, иммобилизованном на коммерческом хитозане (хитозан/CuSO₄). Реакция протекает в водной среде, при комнатной температуре с образованием целевых триазолов с почти количественным выходом, за исключением алифатического алкина (бутилацетилена) [256]. Показана высокая эффективность и рециклизуемость недорогого медного катализатора.

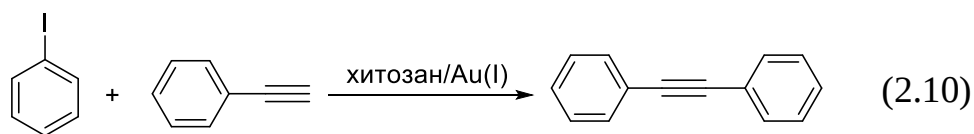


Кумар и сотр. разработали простой, эффективный, отвечающий требованиям «зеленой химии», одnoreакторный метод синтеза 1,4-диарил-1,2,3-триазолов из арилбороновых кислот, азида натрия и терминальных ацетиленов с использованием сульфата меди, иммобилизованного на хитозане, как рециклизуемого гетерогенного катализатора. Процесс протекает в водной среде, при комнатной температуре и включает генерирование азидов *in situ*, что позволяет избежать использования и обработки опасных и токсичных азидов [257].



Реакция Соногаширы – кросс-сочетание иодбензола с фенилацетиленом осуществлена с использованием хитозан-стабилизированных наночастиц –

микрофер хитозан/Au (2.5 мол.% Au), в среде ДМФА при 80°C в присутствии K_3PO_4 с выходом толана 70% (схема 2.10) [258].



Применение в качестве гибридного катализатора $PdCl_2$, иммобилизованного на модифицированном хитозане (основания Шиффа между хитозаном и альдегидами – 2-пиридилкарбальдегидом и салициловым альдегидом) при МВ активации (150-190°C, 400W), в присутствии Na_2CO_3 реакция иодбензола с фенилацетиленом сопровождается образованием побочных продуктов (не установленного строения) с образованием толана лишь с посредственным выходом [259].

Известны мультикомпонентные реакции, катализируемые хитозаном. Среди них реакция Штреккера – синтез α -аминонитрилов взаимодействием ароматических альдегидов, первичных аминов и триметилсилилцианида, катализируемый коммерческим хитозаном (комнатная температура, без растворителя, 3-50 мин, выход 93-95%) [252].

Катализируемый хитозаном синтез алкиламинофенолов осуществлен в результате трехкомпонентной реакции *o*-гидроксидальдегидов, вторичных аминов, и различных бороновых кислот (диоксан, 80°C, 40 мин, 86–95%) [260].

Трехкомпонентный синтез по Ганчу 1,4-дигидропиридинов взаимодействием ароматических альдегидов, этилацетоацетата и ацетата аммония, катализируемый магнитным нанокомпозитом Fe_3O_4 /углеродные нанотрубки/хитозан (CS-MCNTs), позволил получить широкий ряд 3,5-диэтоксикарбонил-4-арил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридинов с почти количественным выходом (80°C, этанол, 15-45 мин, 90-98%) [261].

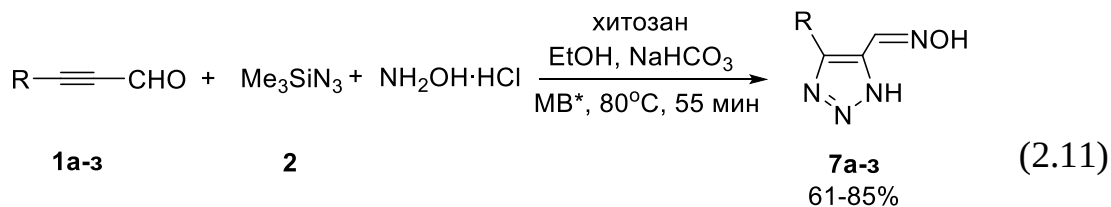
1,4-Дигидропиридины успешно синтезированы также из ариальдегидов, этилацетоацетата и ацетата аммония при использовании в качестве катализатора наночастиц гептамолибдат-анионов, иммобилизованных на хитозане (без растворителя, 80°C, 15-40 мин, 80-98%) [262].

Трехкомпонентный синтез 2-аминопиримидин-5-карбонитрилов по Биджинелли, катализируемый немодифицированным хитозаном (20 мол.%), осуществлен взаимодействием гуанидинов, альдегидов и цианокетонов при 85°C с хорошим выходом [263].

В литературе отсутствуют примеры мультикомпонентных реакций ацетиленовых соединений, катализируемые хитозаном, за исключением упомянутого выше одnoreакторного синтеза 1,4-диарил-1,2,3-триазолов из арилбороновых кислот, азида натрия и терминальных ацетиленов, включающего генерирование азидов *in situ* [257].

Приведенные нами примеры высокой каталитической эффективности коммерческого хитозана и гибридных катализаторов – иммобилизованных на поверхности этого биополимера оксидов металлов, CuSO₄ побудили нас изучить возможности синтеза труднодоступных оксимов NH-1,2,3-триазолкарбальдегидов с использованием немодифицированного коммерческого хитозана.

На примере широкого ряда замещенных пропинаялей **1а-ж** нами продемонстрирована эффективность супрамолекулярного катализа (5 масс.%) одnoreакторной трехкомпонентной реакции альдегидов с триметилсилилазидом и генерируемым *in situ* гидроксиламином, позволяющей выделить целевые оксими триазолкарбальдегидов **7** с выходом 69-85%. Реакции осуществлялись в среде этанола при микроволновом облучении при 80°C в течение 55 мин (МВ реактор Anton Paar "Monowave 300") (схема 2.11).



R = Me₃Si (**а**), Et₃Si (**б**), Et₃Ge (**в**), Me₃C (**г**), Me₂C(OH) (**д**),
MeEtC(OH) (**е**), MePrC(OH) (**ж**), (CH₂)₅C(OH) (**з**)

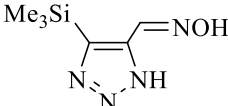
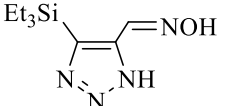
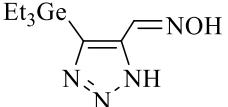
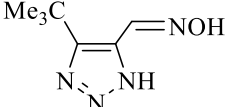
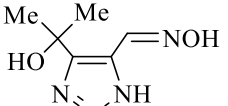
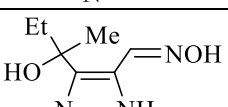
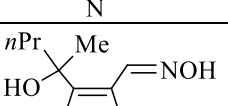
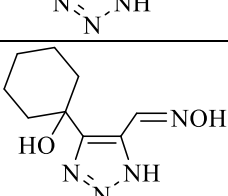
*Anton Paar "Monowave 300"

В случае 3-(1-гидроксициклогексил)-2-пропиналя **1з** выход триазолооксима **7з** был несколько ниже (61%).

Очистку синтезированных соединений осуществляли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента использовали хлороформ – метанол (15:1). Полученные оксимы триазол-5-карбальдегидов (**7а-з**) представляют собой бесцветные порошкообразные или кристаллические вещества с т.пл. в интервале 102-179°C (табл.3). Их строение подтверждено спектрами ИК и ЯМР (^1H , ^{13}C , НМВС), состав – элементным анализом.

Таблица 3

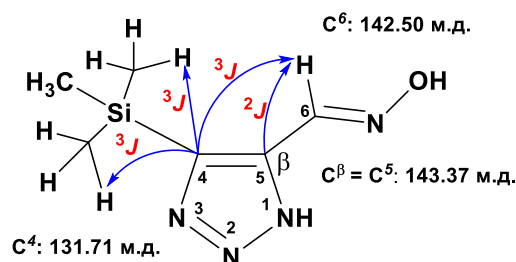
Синтез оксимов 4-органил-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов **7а-з**

№	Пропиналь	Триазолооксимы 7а-з	Соотношение <i>E/Z</i> изомеров	Выход (%)	Т.пл, °С
1	1а		100:0	83	144-145
2	1б		63:37	78	124-126
3	1в		100:0	85	102-103
4	1г		100:0	69	111-113
5	1д		77:23	83	138-140
6	1е		67:33	75	130-132
7	1ж		100:0	80	126-128
8	1з		100:0	61	178-179

ИК спектры (KBr) характеризуются наличием полос поглощения валентных колебаний OH, NH групп в области 3109–3402 см⁻¹, связей C=C и CH=N при 1630–1646 см⁻¹.

Спектры ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆) содержат уширенные синглеты протонов NH в области 14.75-15.36, OH (=NOH) при 11.16-12.18 м.д. и CH=N в интервале 8.05-8.40 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆) наблюдаются резонансные сигналы атомов углерода CH=N при 141.33-141.50 м.д. (*E*-изомер) и 136.80-138.65 м.д. (*Z*-изомер).

В двумерном спектре ЯМР {¹H-¹³C}HMBC соединения **7a** (R=Me₃Si) наблюдаются кросс-пики протонов метильной группы с атомом углерода при 131.71 м.д. (C-4). Кроме того, имеются кросс-пики протона CH=N группы с атомами углерода 131.71 м.д. (C-4) и 143.37 м.д. (C-5).



Стерический эффект триметилсилильной группы вместе со стабилизацией частичного положительного заряда на β-углеродном атоме по отношению к триметилсилильной группе могут обуславливать исключительное образование 4-(триметилсилил)триазолов (присоединение замещенных азидов к триметилсилилпропиолату) [216].

В двумерном спектре ЯМР {¹H-¹³C}HMBC соединения **7b** (R=Et₃Ge) наблюдаются кросс-пики протонов метиленовой группы с атомом углерода при 130.29 м.д. C-4. Кроме того, имеются кросс-пики протона CH=N группы с атомами углерода 130.29 м.д. (C-4) и 146.04 м.д. (C-5). Все это указывает на то, что атому углерода C-4 принадлежит сильнополюсный сигнал 130.29 м.д., а сигнал C-5 расположен в слабом поле при 146.04 м.д. (рис. 5).

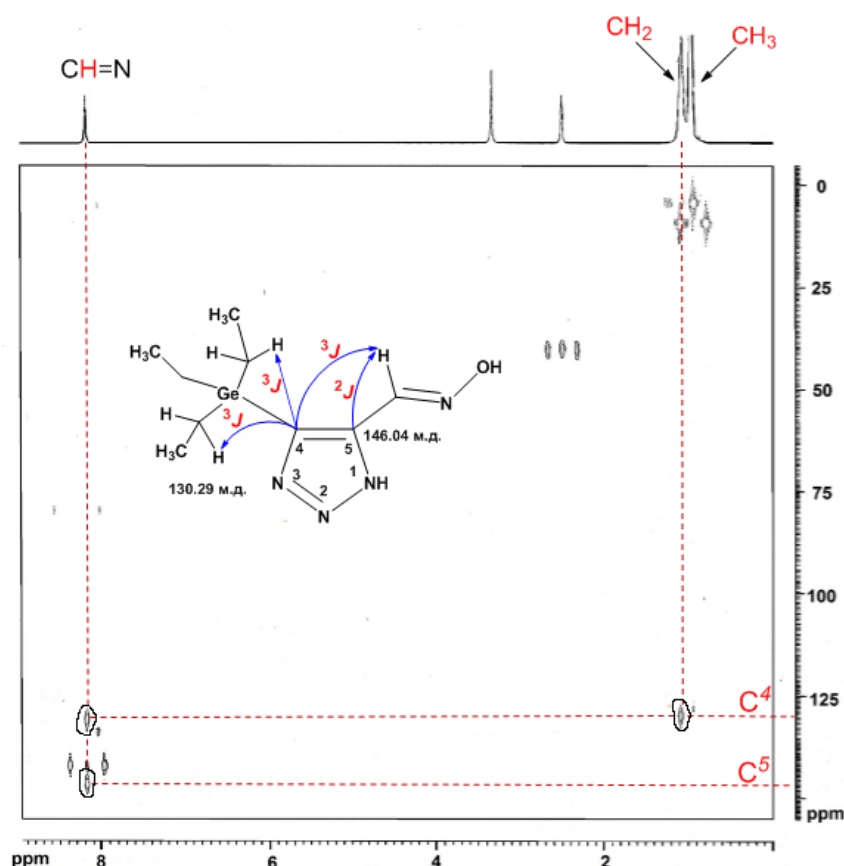


Рис. 5. 2D HMBC корреляция спектров для **7в**.

Аналогично было выполнено отнесение химических сдвигов для атомов углерода C-4 и C-5 других триазолооксимов **7**. В соответствии с этими данными для элементзамещенных триазолооксимов (**7а-в**) сигнал C-4 расположен в сильном поле в области (129.03-131.71 м.д.), в то время как сигнал C-5 находится в слабом поле (143.37-146.68).

В спектрах ЯМР ^{13}C триазолооксимов (**7г-з**), имеющих *трет*-бутильный и гидроксиалкильные заместители, наоборот, сигнал C-4 расположен в слабом поле, а C-5 – в сильном поле (рис. 6).

Это различие, по-видимому, объясняется суммарным электроотрицательным эффектом элементсодержащих заместителей, обусловленным наличием вакантных *d*-орбиталей. Известно, что несмотря на электроположительный индуктивный эффект заместителей R_3Si и R_3Ge , резонансный π -акцепторный эффект по отношению к кратной связи традиционно связывается с частичной делокализацией π -электронов кратной связи на вакантные $3d$ -орбитали атома кремния или германия (эффект (p-d) π -

взаимодействия) [264-266]. Этот эффект наряду со стерическим эффектом способствуют региоспецифичному циклоприсоединению с образованием 4-элементзамещенных 1,2,3-триазолов.

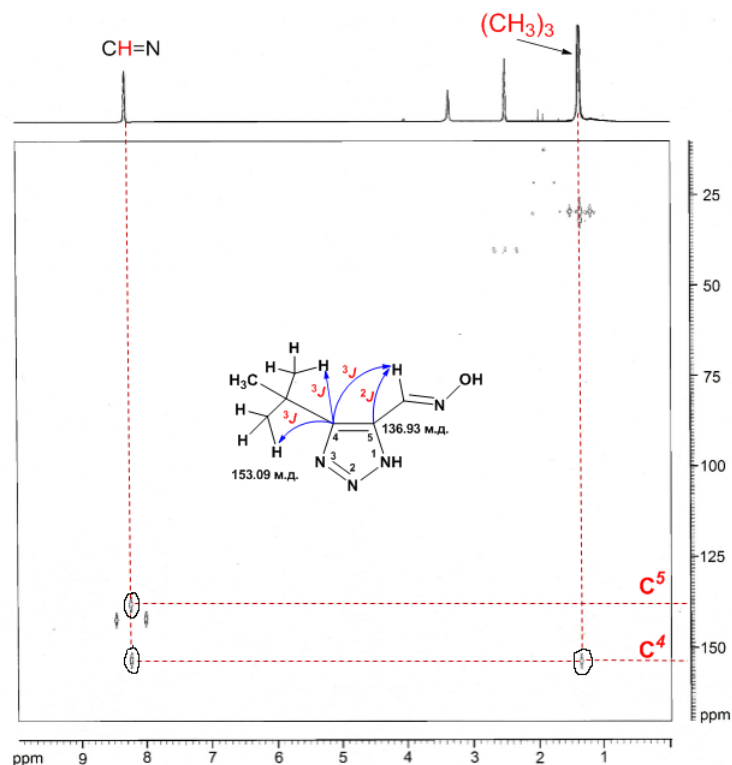
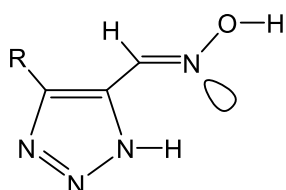


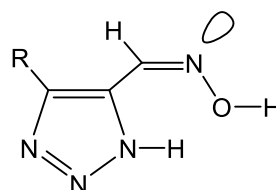
Рис. 6. 2D HMBC корреляция спектров для **7г**.

Согласно данным ЯМР ^1H преобладающее большинство оксимов 1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов **7** (**7а, в, г, ж, з**) находятся 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 [213]. Некоторые оксимы (**7б**, **7д**, **7е**) существуют в *E*- и *Z*-конфигурации с преобладанием *E*-изомера. Согласно этим данным, оксим триазолкарбальдегида **7д** находится в *E*- и *Z*-конфигурациях.

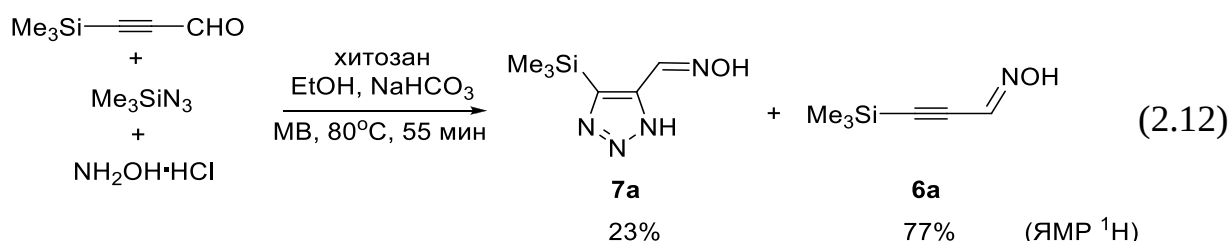
E-конфигурация



Z-конфигурация

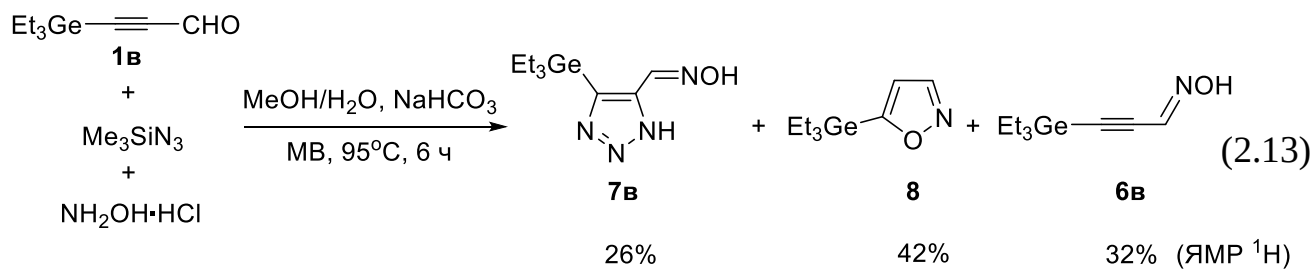


Нами обнаружено существенное влияние последовательности прибавления реагентов на выход целевого аддукта. На примере триметилсилилпропиналя **1a** было показано, что при одновременной загрузке в реакционный сосуд трех реагентов – альдегида **1a** (1 ммоль), триметилсилилазида (1.2 ммоль), суспензии гидрохлорида гидроксилamina (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 ^1H (ДМСО- d_6) обнаружено наличие двух продуктов – целевого оксима триазолкарбальдегида **7a** *E*-конфигурации (23%) и побочного - оксима 1-триметилсилил-2-пропин-аля **6a** (77%, смесь *E/Z*-изомеров; *E*-изомер $\delta = 7.58$ м.д. (CH=), 11.66 м.д. (N=OH); *Z*-изомер $\delta = 6.73$ м.д. (CH=), 11.96 м.д. (N=OH) (схема 2.12).



При увеличении продолжительности процесса до 6 ч происходит повышение содержания целевого оксима **7a** до 52% при снижении количества *E/Z*-изомеров линейного оксима **6a** до 48%. Эти данные подтверждают отмеченную нами выше инертность тройной связи оксима пропиналя **6a** по сравнению с исходным альдегидом в процессе 1,3-диполярного циклоприсоединения при МВ облучении в отсутствие катализатора в водно-метанольной среде.

В случае триэтилгермилпропиналя **1в** при одновременном введении реагентов в условиях трехкомпонентного синтеза оксима триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегида **7a** [221] (МВ, 95°C, 6 ч), в отсутствие хитозана получена смесь трех продуктов реакции (ЯМР ^1H): триазолоксима **7в** (26%), оксима 1-триэтилгермил-2-пропин-аля **6в** (32%), а также изоксазола **8** (42%) – продукта циклизации оксима **6в** *Z*-конфигурации (схема 2.13). Отмечено, что в отсутствие воды изоксазол **8** образуется лишь в следовых количествах.



Выход целевого оксима триазолкарбальдегида **7a** удалось существенно повысить при последовательном прибавлении реагентов. Сначала смесь триметилсилилпропиналя **1a** (1 ммоль), триметилсилилазида (1.2 ммоль) и хитозана (5 масс. %) облучали при перемешивании в течение 45 мин при 80°C, охлаждали до комнатной температуры, затем прибавляли суспензию гидрохлорида гидроксилamina (1 ммоль) и бикарбоната натрия (1.0 ммоль) в 2 мл 96%-ного этанола, реакционную смесь облучали дополнительно в течение 10 мин при 80°C. После аналогичной обработки реакционной смеси по данным ЯМР ^1H наблюдалась полная конверсия триметилсилилпропиналя в оксим триазолкарбальдегида **7a**. Выход выделенного целевого оксима 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида составил 83%. ЯМР ^1H контроль реакционной смеси свидетельствовал об отсутствии оксима 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **6a**, что подтверждает селективность однореакторной трехкомпонентной реакции с образованием целевого оксима триазолкарбальдегида **7a** (схема 2.11).

Нами изучена возможность повторного использования хитозана. Выделенный из реакционной смеси хитозан промывали этилацетатом, высушивали в вакууме и использовали для следующего цикла без какой-либо последующей обработки.

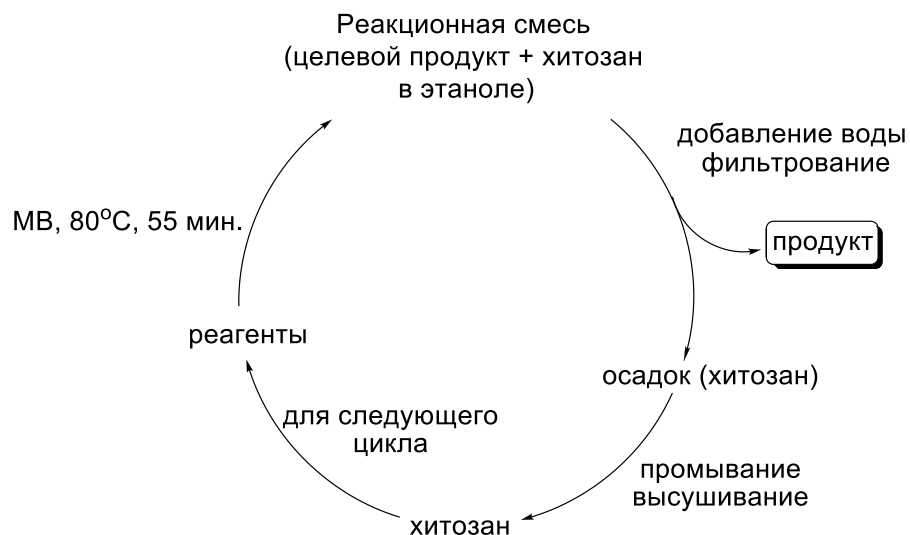


Рис. 7. Повторное использование хитозана в однореакторной трехкомпонентной реакции пропинала, триметилсилилазида и гидроксилamina.

Нами не было обнаружено существенного снижения выхода оксима 4-(1-гидрокси-1-метилпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида **7e** при использовании хитозана в течение пяти циклов, выход **7e** составил 75-70% (рис. 8).

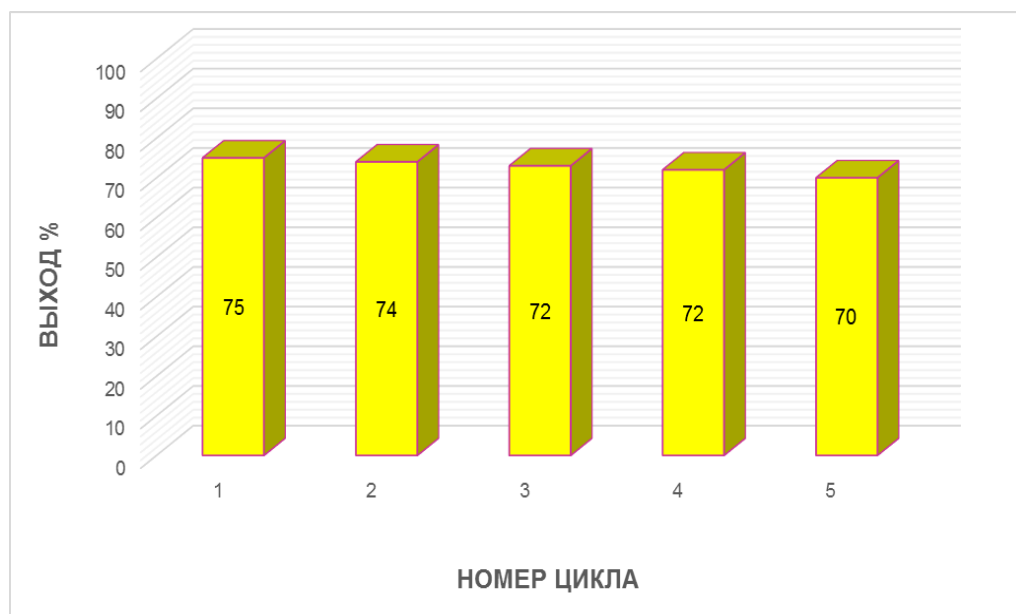


Рис. 8. Рециклизуемость хитозана в однореакторным трехкомпонентном синтезе оксима 1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида **7e**.

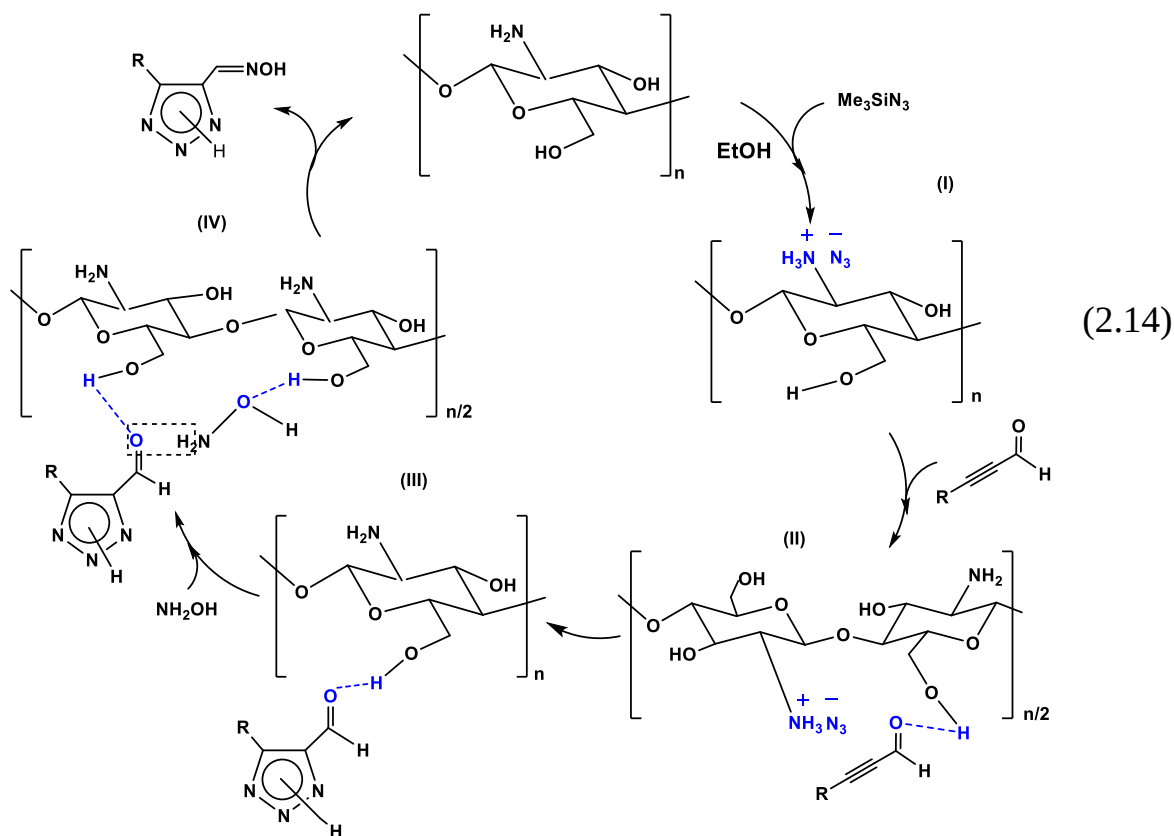


Схема 2.14. Предполагаемый механизм реакции.

Предполагаемый нами механизм реакции включает образование аммонийазида **I** в результате взаимодействия аминогрупп хитозана с азотистоводородной кислотой, генерируемой в этаноле; последующую активацию альдегидной группы пропиная водородным связыванием с участием гидроксильных групп; 1,3-диполярное циклоприсоединение аммонийазида к тройной связи альдегида с образованием NH-1,2,3-триазолкарбальдегида, связанного водородной связью с OH группой хитозана; оксимирование альдегидной группы триазола, активированной водородным связыванием с участием OH и NH групп хитозана, с образованием оксима триазолкарбальдегида. Таким образом, благодаря наличию OH и NH₂ групп хитозана происходит активация нуклеофильного центра - азидогруппы и электрофильного центра - альдегидной группы триазолкарбальдегида, обуславливающих эффективное протекание реакции с образованием целевого продукта. Можно было предполагать вероятность модификации хитозана в результате образования оснований Шиффа при взаимодействии с пропиналами. Известно использование Pd-наноструктурированного альдими́на хитозана в роли катализатора [259].

Однако согласно приведенной методике подобная модификация хитозана происходит в жестких условиях (многочасовое кипячение в этаноле) и значительном избытке альдегида (2-пиридинкарбоксальдегида).

Таким образом, нами впервые разработан эффективный одnoreакторный трехкомпонентный метод синтеза труднодоступных ранее оксимов NH-1,2,3-триазолкарбальдегидов из замещенных пропиналей, 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 нагревание.

2.3. Одnoreакторный трехкомпонентный синтез NH-1,2,3-триазолобарбитуратов на основе γ -гидроксиалкилпропиналей

Барбитураты привлекают внимание широкого круга фармацевтов в течение более, чем столетия, благодаря высоко ценным терапевтическим свойствам [267-268]. Производные барбитуровой кислоты широко используются как транквилизаторы (фенобарбитал или люминал, нембутал) и гипнотические средства [269] (рис. 9).

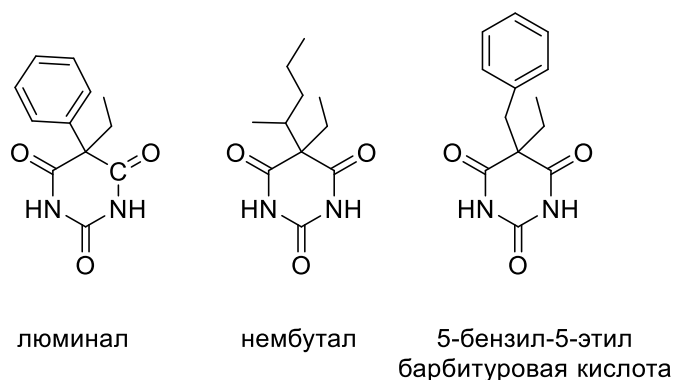


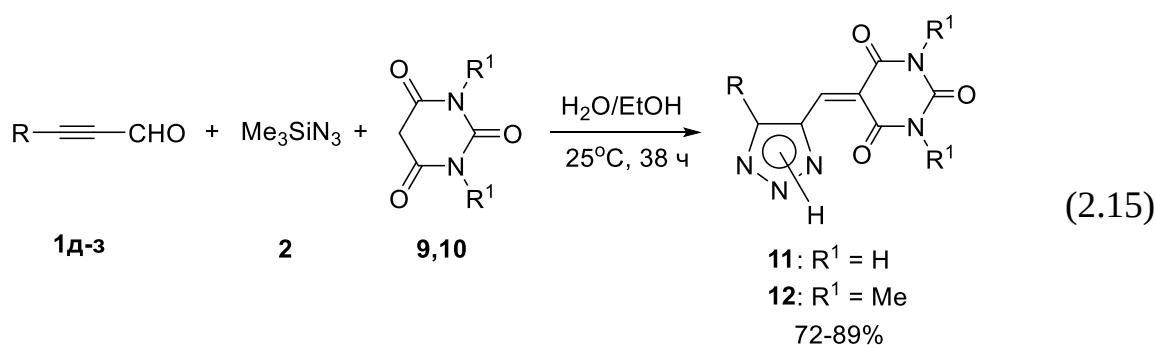
Рис. 9. Некоторые примеры барбитуратов – лекарственных средств.

Незначительные модификации структуры многих барбитуратов, особенно при углеродном атоме в положении 5, являются определяющими для различий в

биологической активности. Многие производные 5,5-дизамещенных барбитуровой кислоты были получены с целью изучения соотношения структура-свойства в зависимости от строения соединений.

Барбитураты являются слабыми кислотами ($pK_a = 7.2 - 8.0$), и при физиологическом значении pH легко всасываются в желудке и тонком кишечнике.

Найдено, что реакции γ -гидроксиалкилпропиналей **1д-з** с триметилсилилазидом и барбитуровыми кислотами **9**, **10** эффективно протекают при комнатной температуре в водном этаноле в течение 38 ч с образованием неизвестных ранее бисгетероциклических алкилиденотриазолов **11д-з** и **12д-з** с высоким выходом (72-89%) (схема 2.15).



R = Me₂C(OH) (**д**), MeEtC(OH) (**е**), MePrC(OH) (**ж**), (CH₂)₅(OH) (**з**)

R¹ = H, Me

Реакция осуществлялась при последовательном введении реагентов. Смесь карбозамещенных пропиналей и триметилсилилазида в дистиллированной воде перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем к реакционной смеси прибавляли раствор барбитуровой кислоты **9** или диметилбарбитуровой кислоты **10** в этаноле и дополнительно перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. С выходом 72-89% выделены 5-замещенные-[[1H-1,2,3-триазол-5-ил]метилден]-2,4,6(1H,3H,5H)-пиримидинтрионы **11**, **12**.

Известно, что все продукты конденсации с барбитуровыми кислотами термически чувствительны. Они разлагаются при 240°C т.пл. или выше 260°C, и еще более чувствительны к нагреванию в растворах. Поэтому очистка перекристаллизацией не рекомендуется [270]. Чистые целевые продукты были

получены при последовательном промывании осадка этилацетатом (для удаления следов альдегидотриазола), метанолом и диэтиловым эфиром и последующем вакуумировании.

Выделенные соединения **11**, **12** представляют собой порошки преимущественно желтоватого цвета с т. пл. выше 260°C, трудно растворимые в большинстве органических растворителей, даже в ДМСО-*d*₆. Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C спектроскопии. Из-за плохой растворимости соединений **11** в большинстве органических растворителей, в том числе в ДМСО-*d*₆, не удалось получить качественные спектры ЯМР ¹³C. Следует отметить, что растворимость аддуктов с диметилбарбитуровой кислотой несколько лучше, чем с барбитуровой кислотой.

Строение триазолобарбитуратов **11**, **12** доказано методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, состав – элементным анализом. ИК спектры соединений **12д-з** характеризуются наличием уширенных полос поглощения валентных колебаний ОН в области 1656-1673 см⁻¹, NH при 3120-3224 см⁻¹, интенсивных полос связей С=О в области 1698-1720 см⁻¹ и С=С при 1610-1637 см⁻¹. Полосы поглощения с частотами: 1661-1675, 1451-1456, 1321-1371, и 1208-1226 см⁻¹ соответствуют триазольному кольцу [195].

Таким образом, нами осуществлен эффективный одnoreакторный трехкомпонентный синтез новых биядерных гетероциклов - NH-1,2,3-триазолобарбитуратов из γ-гидроксиалкилпропиналей, триметилсилилазида и барбитуровых кислот в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии» - в водно-этанольной среде, при комнатной температуре, без использования металлокатализа.

Неизвестные ранее триазолобарбитураты – гибридные молекулы, содержащие два важных фармакофора, представляют несомненный интерес как потенциальные биологически активные гетероциклы с широким спектром активности. Наличие нескольких реакционных центров (ОН, NH, С=С, С=О) позволяет использовать их в качестве синтонов в тонком органическом синтезе

для получения новых лекарств, полидентатных лигандов для металлокомплексов, флуорофоров для создания новых материалов.

2.4. Катализируемый β -циклодекстрином трехкомпонентный синтез 4,5-дизамещенных NH-1,2,3-триазолов из пропиналей, триметилсилилазида и малононитрила в воде

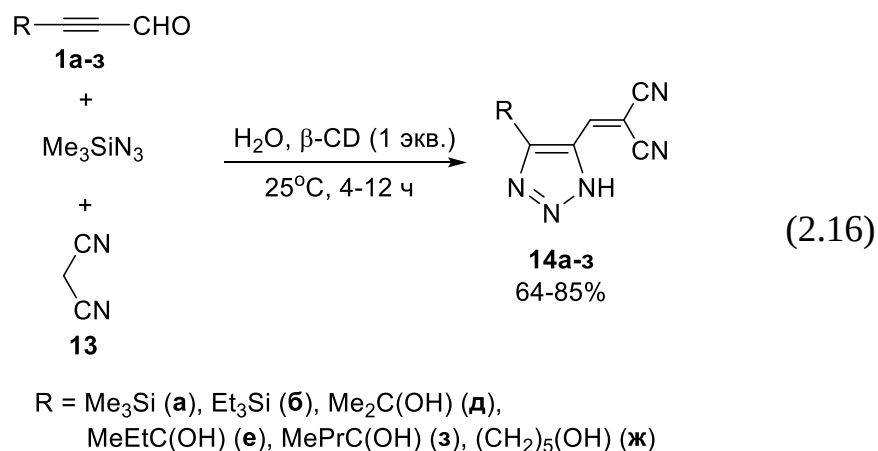
В продолжение наших исследований по синтезу полифункциональных *N*-незамещенных 1,2,3-триазолов нами впервые реализован катализируемый β -CD трехкомпонентный синтез 4,5-дизамещенных NH-1,2,3-триазолов из пропиналей, триметилсилилазида и малононитрила в водной среде при комнатной температуре.

Алкилиден- и арилиденмалононитрилы – удобные синтоны для синтеза структурно разнообразных 2,6-дицианоанилинов [271] и гетероциклических соединений с широким фармакологическим профилем [272-273] или флуорофоров [274].

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 β -циклодекстрин (β -CD), 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 ферментам [275-276]. Очевидность образования комплекса хозяин-гость β -CD с триметилсилилпропином в водной фазе была подтверждена методом ЯМР ^1H (D_2O) спектроскопии недавно [277]. Эти привлекательные черты циклодекстринов стимулировали нас изучить возможность синтеза высокофункционализированных NH-1,2,3-триазолов в воде в присутствии β -CD.

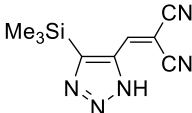
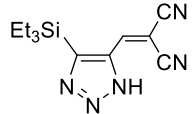
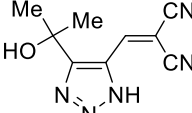
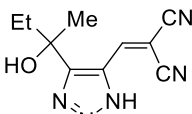
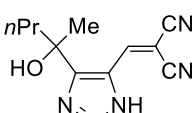
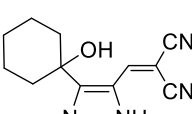
Успешное применение β -CD в одnoreакторном синтезе гетероциклических соединений на примере эфиров ацетилендикарбоновой кислоты, описано в работах [278-281]. Промотируемый β -CD синтез 1,2,3-триазолов описан в 2012 г. лишь на примере реакции ("click"-химия) терминальных алкинов с замещенными азидами в воде при комнатной температуре, в присутствии аскорбата меди (I), с образованием 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов [282]. Однако реакции амбидентных пропиналей, катализируемые β -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. β -CD в водной среде при комнатной температуре преимущественно в течение 4 ч [283]. Неизвестные ранее 2-[4-(органил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)метил]малононитрилы **14a-з** получены с выходом 64–85% после колоночной хроматографии или перекристаллизации (схема 2.16).



Все выделенные триазолоакилидены **14a-з** представляют собой желтоватые кристаллические вещества, температуры плавления которых представлены в таблице 4.

Синтез 1,2,3-триазолоалкилиденов **14a-з**

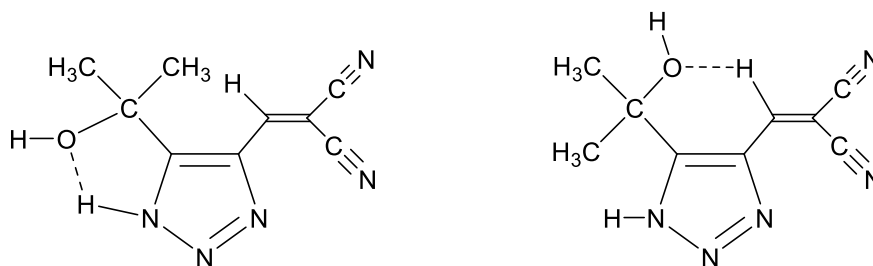
Опыт	Триазолоалкилиден 14a-з		Выход (%)	Т. пл. °С
1	14a		81	127-128
2	14б		67	110-112
3	14д		85	162-164
4	14е		80	158-159
5	14ж		82	155-156
6	14з		64	169-171

Строение 1H-1,2,3-триазоло-дицианоалкилиденов **14a-з** доказано методами ИК и ЯМР ^1H , ^{13}C , 2D HMBC спектроскопии, данными РСА, состав подтвержден элементным анализом.

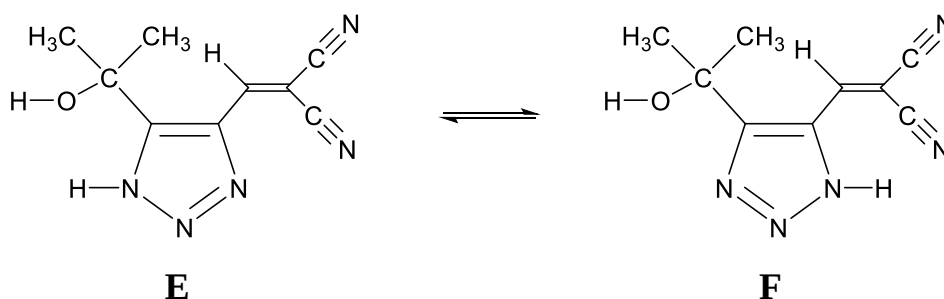
Так, ИК спектр триазолоалкилидена **14д** ($\text{R}=\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})$) характеризуется наличием полос поглощения валентных колебаний OH, NH с частотами 3440,

3260 cm^{-1} , $\text{C}\equiv\text{N}$ с частотами 2274 и 2234 cm^{-1} , связи $\text{CH}=\text{C}$ при 1610 cm^{-1} , триазольного кольца с частотами 1633, 1532, 1463, 1321 и 1232 cm^{-1} [195].

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) 2-{{[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилен}малононитрила **14д** характеризуется наличием сигналов протонов метильной группы 1.54 м.д., $\text{CH}=\text{C}$ 8.55 м.д., протона группы NH при 15.66 м.д. Величина химического сдвига NH протона в спектрах ЯМР ^1H 15.66 м.д. может свидетельствовать о наличии водородного связывания в молекуле.



На основании спектров ЯМР ^{13}C без развязки от протонов сделано отнесение углеродных сигналов $\text{C}\equiv\text{N}$ групп и установлено конфигурационное строение молекулы. Величина константы $^3J_{\text{CH}}$ ($\text{C}\equiv\text{N}$ и $\text{CH}=\text{C}$) показывает, что одна группа $\text{C}\equiv\text{N}$ находится в *цис*-положении ($^3J_{\text{CH}} = 8.4$ Гц), а вторая - в *транс*-положении ($^3J_{\text{CH}} = 14.1$ Гц) относительно двойной связи $\text{C}=\text{CH}$. Данный триазолоалкилиден **14д** в растворе находится в таутомерном равновесии, о чем свидетельствует уширение углеродных сигналов триазольного кольца.

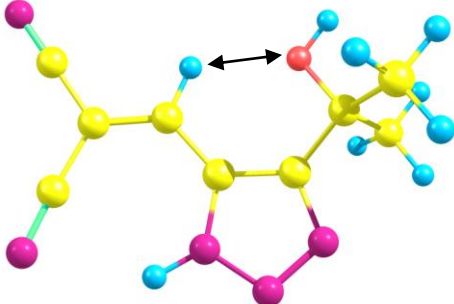
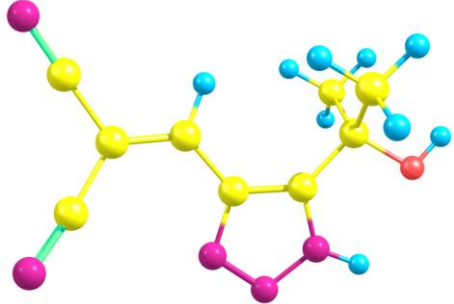
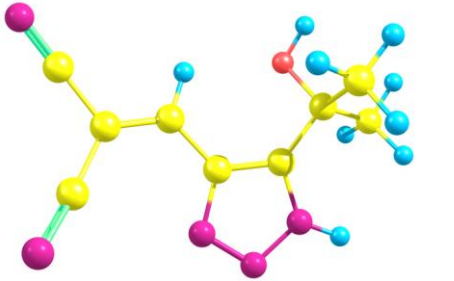
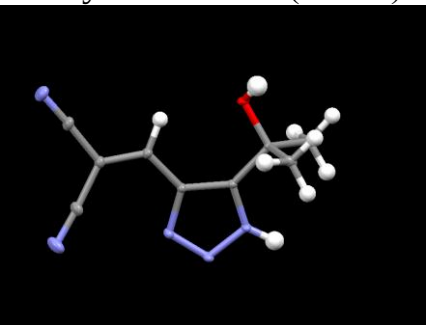


Неэмпирические расчеты (в газовой фазе) таутомеров этой молекулы показывают, что в таутомере **E** фрагмент $\text{C}\equiv\text{N}$ слегка отклонен от триазольного кольца, а в таутомере **F**, наоборот, слегка повернут к триазольному кольцу.

Методами квантовой химии в приближении MP2/6-311++G(d,p), был проведен расчет молекулы 2-{[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилен}малононитрила **14д**.^{*} Молекула может находиться в трех возможных конформациях: **G**, **H**, **I**. Наиболее предпочтительной, согласно расчетным данным, является форма **G**. Эта предпочтительность составляет по отношению к форме **H** и **I** 3.05 ккал/моль и 5.04 ккал/моль, соответственно. Триазольный и динитрильный фрагменты располагаются в одной плоскости. Гидроксильная группа ориентирована таким образом, что возможно формирование внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) С-Н...О типа. Расстояние Н...О составляет 2.18 Å, что меньше суммы ВДВ этих атомов. Кроме этого возможно образование ВМВС N – Н...N типа. Расстояние N...N 2.36 Å. Этим можно объяснить предпочтительность **G** формы, по отношению к **H** и **I** ориентациям.

Проведенные кристаллографические исследования показали, что в кристаллической упаковке, молекула **14д** существует в форме **I**. Протон N-H может участвовать в межмолекулярной водородной связи с гидроксильным кислородом. Фрагмент N-H...О может сформировать достаточно прочную водородную связь, которая может объяснить предпочтительность существования молекулы **14д** в кристалле именно в форме **I**. Расстояние Н...О составляет 1.97 Å.

^{*}Квантово-химические расчеты выполнены к.х.н. Ващенко А.В.

 Форма G -695.5702965	 Форма H -695.5654347
2.36 Å (N...H) 2.18 Å (O...H) 5.04 kcal/mol	2.30 Å (O...H) 3.05 kcal/mol
 Форма I -695.5622520 2.39 Å (O...H)	X-Ray : 2.35 Å (O...H) 

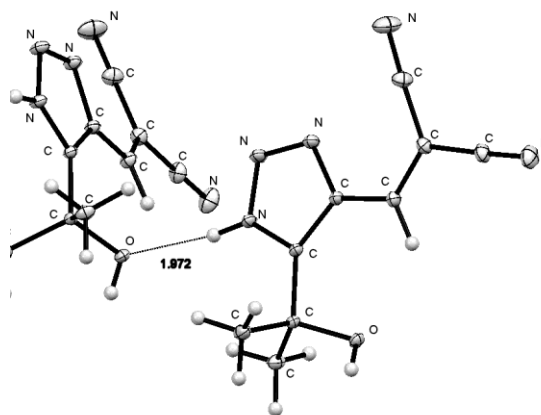
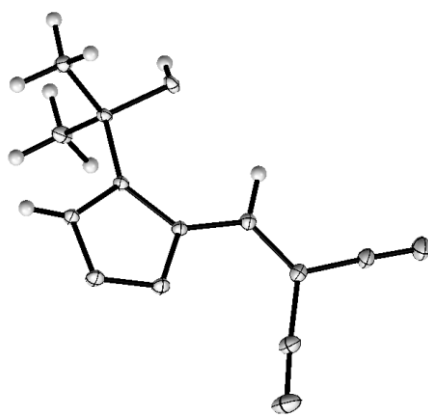


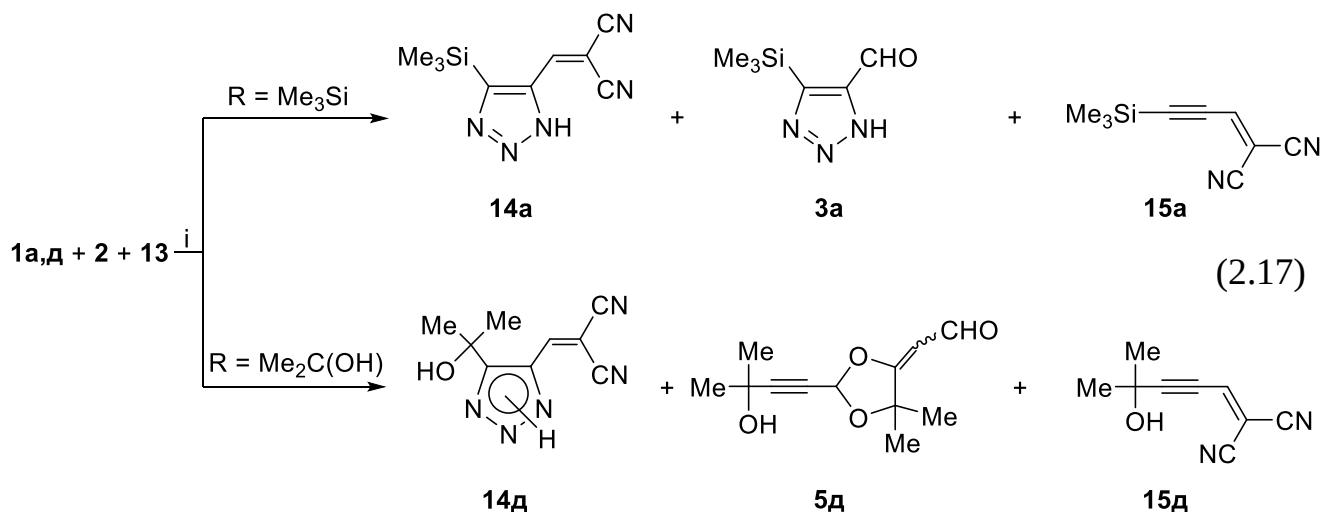
Рис. 10. Строение молекулы **14д** и способ образования цепочек посредством водородных связей в твердой фазе.

Нами показано, что благодаря использованию β -CD 1,3-диполярное циклоприсоединение протекает региоспецифично, за исключением триазолоалкилидена **14б** ($R = Et_3Si$), где соотношение изомеров равно 2:1.

Согласно спектрам ЯМР 1H , ^{13}C в случае триэтилсилилпропиналя в результате трехкомпонентной реакции получена смесь двух изомеров 2-{[4(5)-(триэтилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-ил]метилена}малононитрилов в соотношении 2:1.

Эти данные свидетельствуют о нерегиоспецифичности 1,3-диполярного циклоприсоединения азотистоводородной кислоты к триэтилсилилпропиналю, обусловленной, по-видимому, стерическими препятствиями со стороны объемной триэтилсилильной группы. Известно, что реакция [3+2] циклоприсоединения азидов к дизамещенным алкинам чувствительна к пространственным затруднениям [216, 284].

Для сравнения те же реакции пропиналей **1а,д** с триметилсилилазидом **2** и малононитрилом **13** были выполнены в водной среде при комнатной температуре в отсутствие β -CD. По данным ЯМР 1H контроля без использования β -CD реакции протекают неселективно (схема 2.17).



Реагенты и условия: *i*, H_2O , 25°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 малононитрил **13** в молярном отношении 47:40:6:7 (ЯМР 1H). В аналогичной реакции гидроксипропиналя **1д** наряду с

целевым аддуктом **14д** обнаружен 1,3-диоксолан **5д** – продукт димеризации исходного альдегида, аддукт Кневенагеля **15д** и малононитрил **13** в молярном соотношении 70:17:5:8. Повышенное содержание целевого продукта **14д** по сравнению с **14а** может можно объяснить частичной растворимостью гидроксипропиналя **1д** в воде в противоположность гидрофобному триметилсилилпропиналю **1а**. Ранее нами было найдено, что димеризация γ -гидроксиалкилпропиналей в ацетиленовые 1,3-диоксоланы типа **5** катализируется аминами [285]. По-видимому, в данной реакции катализатором процесса димеризации пропиналя **1д** в воде служит слабое основание – триазол **14д**. Следует отметить, что в литературе имеются убедительные данные о низкой реакционной способности малополяризованной тройной связи енина **15а** $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCH}=\text{C}(\text{CN})_2$ в 1,3-диполярном циклоприсоединении 4-(диметиламино)фенилазида как при длительном кипячении в тетрагидрофуране, так и в условиях "click"-реакции [219].

В присутствии β -CD содержание целевых соединений **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.

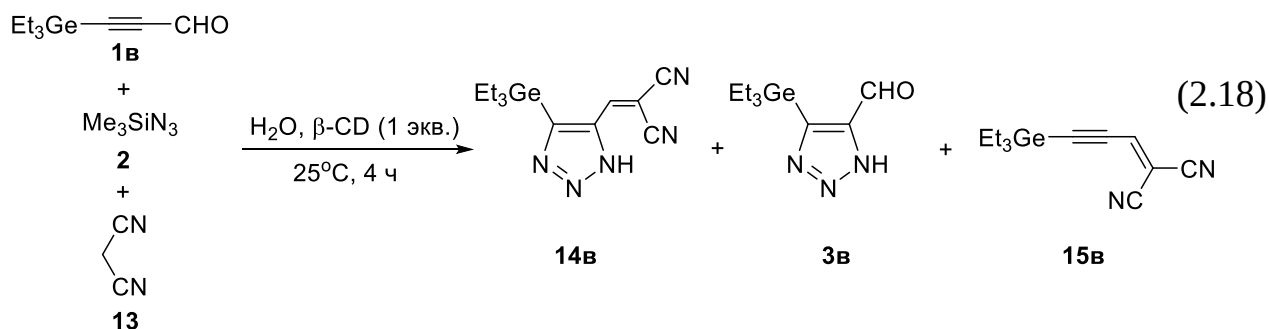
Важно отметить, что в этих условиях 1,3-диполярное циклоприсоединение азотистоводородной кислоты протекает региоспецифично к гидроксипропиналю **1д** подобно триметилсилилпропиналю **1а** с образованием 2-{[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилен}малононитрила **14д**. Ранее нами было показано, что в воде реакция гидроксипропиналя **1д** с триметилсилилазидом протекает нерегиоспецифично с образованием смеси двух изомеров [200].

Таким образом, нами впервые реализован катализируемый β -циклодекстрином «зеленый» трехкомпонентный синтез неизвестных ранее 4,5-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолоалкилиденов с высоким выходом из замещенных

пропиналей, триметилсилилазида и малононитрила в воде при комнатной температуре.

Эффективность и селективность протекания мультикомпонентного процесса, катализируемого β -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.

Следует отметить, что для триэтилгермилпропиналя **1в** в изучаемой реакции каталитический эффект не был отмечен. По данным ЯМР ^1H в случае триэтилгермилпропиналя **1в** при одновременном введении реагентов в присутствии β -CD содержание целевого продукта **14в** в реакционной смеси через 4 ч составило лишь 16% наряду с енином **15в** (61%) и триазолкарбальдегидом **3в** (23%) (схема 2.18), в то время как в реакции с триметилсилилпропиналем **1а** за этот же промежуток времени триазолоалкилиден **14а** был единственным продуктом реакции (90%, ЯМР ^1H).



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 на основе неэмпирического квантово-химического расчета в приближении Хартри-Фока с использованием минимального базиса STO-3G, показала, что в отличие от

триметилсилилпропиналя (диаметр Me_3Si группы 7.35 Å), заметно больший диаметр группы Et_3Ge (9 Å) препятствует инкапсулированию гидрофобной части молекулы триэтилгермилпропиналя в полость β -CD (рис. 11) [277].

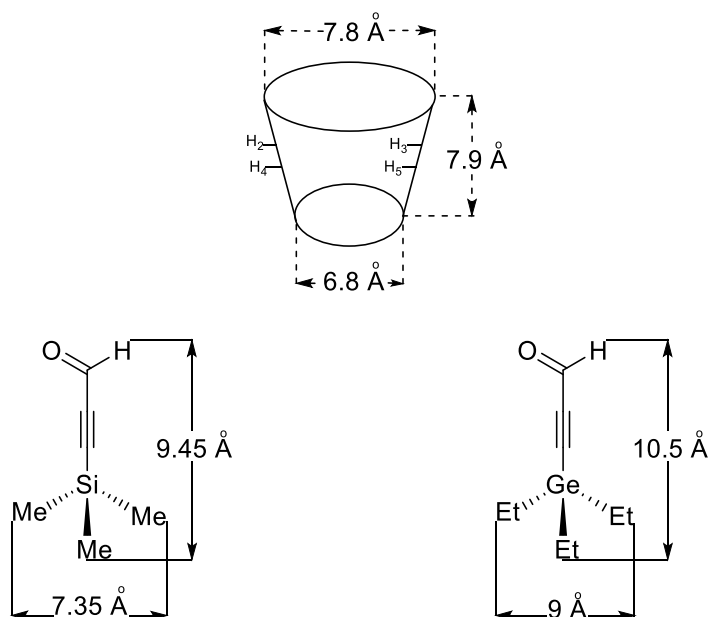


Рис. 11. Геометрические параметры ацетиленовых субстратов **1a,в**.

Поэтому трехкомпонентная реакция альдегида **1в** не катализируется в присутствии β -CD, однако, 3-триэтилгермил-проп-2-иналь может быть использован в сборке ротаксанов циклодекстрина, где объемная триэтилгермилльная группа может выполнять роль «замка» [286-288].

2.5. Мультикомпонентный синтез полизамещенных NH-1,2,3-триазолопиридинов

Алкилиден- и арилиденмалононитрилы используются в синтезе разнообразных 2,6-дицианоанилинов [271] и фармацевтически важных гетероциклических соединений [272-273] или флуорофоров [274, 289].

В настоящее время новые бис-гетероциклы на основе 1,2,3-триазолов, содержащие различные фармакофоры, привлекают особое внимание [290-291].

Синтез полизамещенных пиридинов особо актуален, поскольку для этого класса соединений выявлены многие виды биологической активности. Например, амино- и циано-замещенные пиридины могут быть использованы для лечения

болезни Альцгеймера и сосудистых заболеваний нервной системы (**I**, **II** рис. 12), [292-293], а также ВИЧ заболеваний (**III** рис. 12) [294-295].

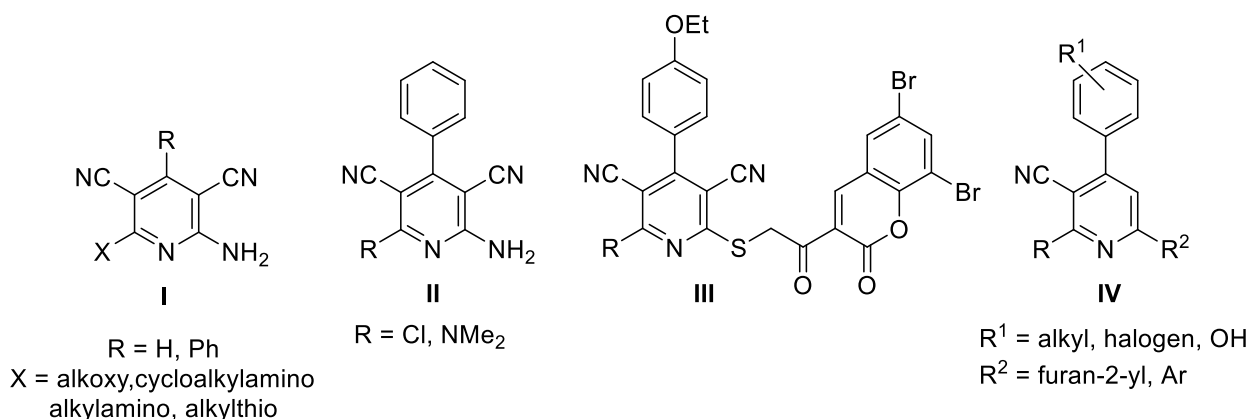
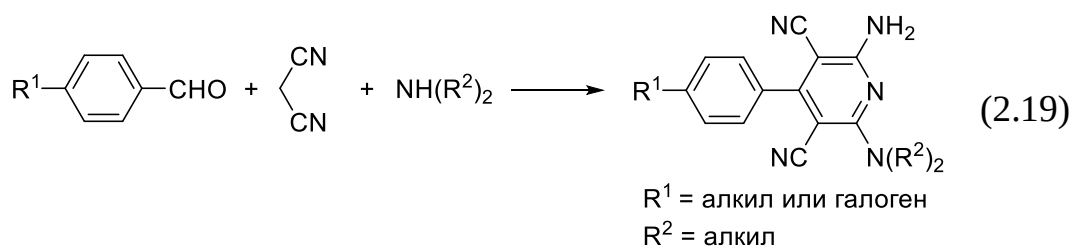


Рис. 12. Структуры полизамещенных пиридинов.

Кроме того, 2-амино-3-циано-4-замещенные пиридины (**IV** рис. 12) идентифицированы как мощные антагонисты рецепторов аденозина [296], обладающие также противоотечным действием, и ингибиторы агрегации тромбоцитов [297]. Более того, они являются ключевыми синтонами для эффективного конструирования других биологически важных фармакофоров, таких как пиридопиримидиноны [298-300].

Благодаря их потенциалу в медицинской химии и тонком органическом синтезе, методы конструирования полизамещенных пиридинов активно развиваются [272, 274, 289, 293, 301-302].

Следует отметить успешное использование одnoreакторных трехкомпонентных реакций конденсации замещенных бензальдегидов, малононитрила и алкиламинов или гидроксида аммония для синтеза 2-амино-3,5-дициано-4-арил-6-замещенных аминопиридинов (схема 2.19) [274, 289, 301, 302].



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.

Известны работы по синтезу 3,5-диарил-2,6-дицианоанилинов из ацетиленовых кетонов и малононитрила, катализируемые этилатом натрия в этаноле [303], получение различных силилированных 2,6-дицианоанилинов реакцией ацетиленовых кетонов, включая силилированные аналоги, с малононитрилом в кипящем толуоле в присутствии триэтиламина [163].

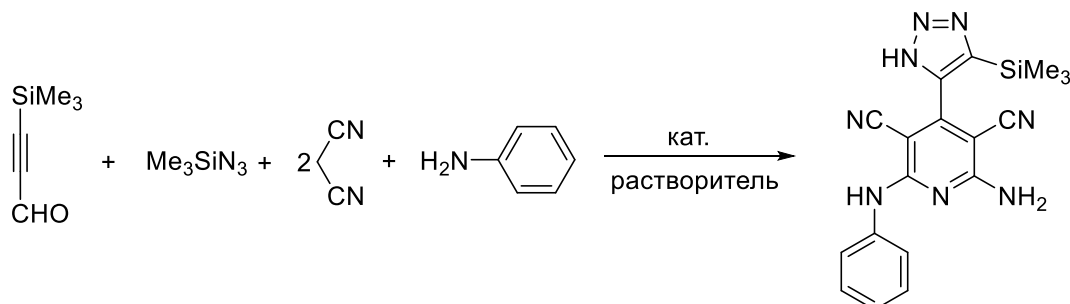
Однако до сих пор в литературе отсутствуют примеры синтеза полифункциональных 1,2,3-триазолопиридинов на основе ацетиленовых карбонильных соединений. С этой целью нами впервые изучена возможность получения полизамещенных высокофункционализированных NH-1,2,3-триазолопиридинов на основе замещенных пропиналей.

2.5.1. Однореакторный мультикомпонентный синтез полизамещенных пиридинов из элементзамещенных пропиналей, триметилсилилазида, малононитрила и анилина

Выполнено изучение реакции триметилсилилпропиналя с триметилсилилазидом, малононитрилом и анилином в зависимости от природы катализатора, реакционной среды и температуры (таблица 5) при соотношении реагентов триметилсилилпропиналь (1 ммоль), триметилсилилазид (1.2 ммоль), малононитрила (2 ммоль) и анилина (1 ммоль). Реакция проводилась при последовательном прибавлении триметилсилилазида (перемешивание при комнатной температуре в течение 4 ч), малононитрила (16 ч), анилина (кипячение в течение 9 ч). Применение 4-диметиламинопиридина (DMAP) (20 мол.%) [302] в качестве катализатора при комнатной температуре в течение 7 суток оказалось неэффективным: 2-амино-6-анилино-4-[4-(триметилсилил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-

ил]-3,5-пиридиндикарбонитрил **17a** выделен с выходом 5% в виде порошка с т.пл. 222-224°C.

Таблица 5. Оптимизация условий синтеза 2-амино-6-анилино-4-[4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]-3,5-пиридиндикарбонитрил **17a**



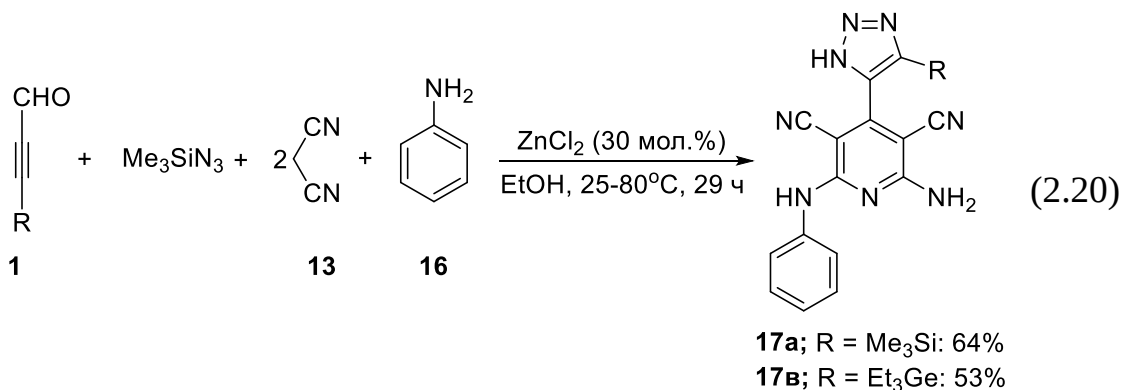
№	Растворитель	Катализатор	Температура (°C)	Время	Выход (%) ^a
1	MeOH	DMAP (20 мол.%)	25	7 сут.	5
2	EtOH	ZnCl ₂ (30 мол.%)	25/60	20+9 ч	48
3	EtOH	ZnCl₂(30 мол.%)	25/80	20+9^b ч	64
4	EtOH	-	25/80	20+9 ч	- ^c

^a.Выделенный выход.

^b.Первые две стадии при 25 °C , последняя стадия (при добавлении амина и ZnCl₂) при 80°C, 9 ч.

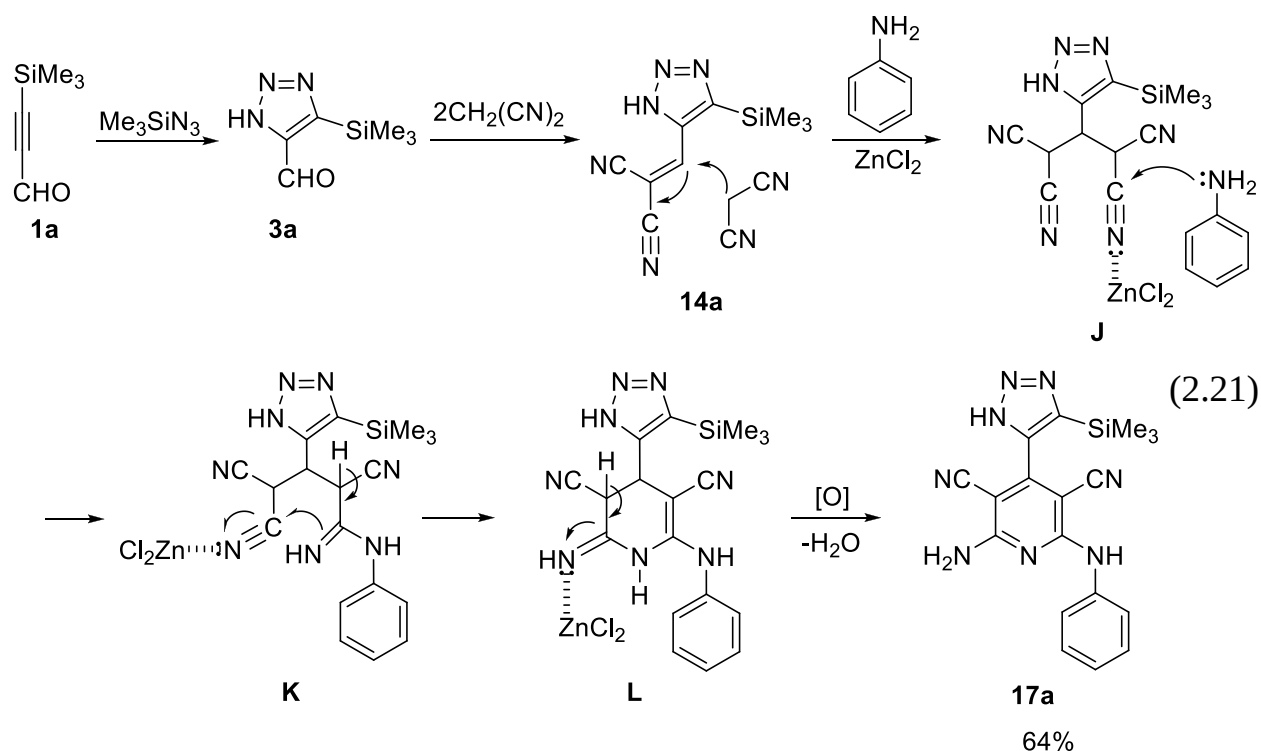
^c.В реакционной смеси присутствуют: **14a**, **13** и **16**.

Существенное повышение эффективности реакции наблюдается при катализе реакции хлоридом цинка (30 мол%) в среде этанола при повышенной температуре. При 60°C в течение 29 ч выход целевого продукта **17a** составил 48%, а повышение температуры до 80°C позволило увеличить выход до 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 ^1H , ^{13}C спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом. ИК спектр **17a** содержит характеристичные полосы валентных колебаний группы $\text{C}\equiv\text{N}$ с частотой 2212 см^{-1} , N-H связи в области $3127\text{--}3336\text{ см}^{-1}$, фенила (1642 см^{-1}) и триазольного кольца с частотами при $1551, 1446, 1327, 1255\text{ см}^{-1}$.

Предполагаемый механизм реакции изображен на схеме 2.21



По нашему мнению, механизм реакции включает стадии 1,3-диполярного циклоприсоединения азотистоводородной кислоты, генерируемой из триметилсилилазида в этаноле, к тройной связи триметилсилилпропиналя с образованием 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида **3a**, конденсации 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 **J**, последующему присоединению амина к связи CN этого интермедиата с образованием аддукта **K**. Дальнейшая внутримолекулярная

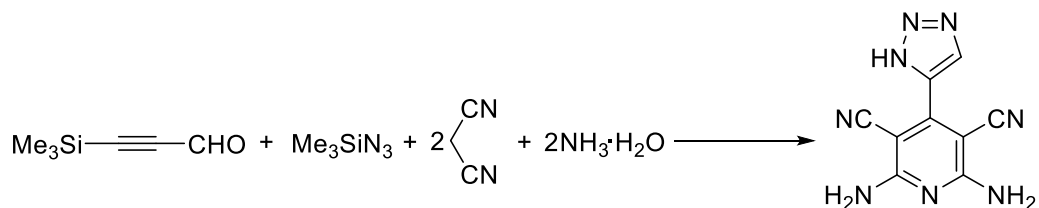
циклизация приводит к образованию интермедиата **L**, при окислении которого под действием кислорода воздуха образуется целевой триазолопиридин **17a**.

Известно, что реакция [3+2] циклоприсоединения триметилсилилазида к терминальным алкинам катализируется галогенидами одновалентной меди Cu(I) [304], в присутствии солей других металлов (AuCl₃, AgCl, ZnCl₂) реакция не протекает вообще, поэтому прибавление ZnCl₂ на стадиях образования триазола и аддукта Кневенагеля **14a** было нецелесообразным. Несмотря на то, что при получении аддуктов Кневенагеля обычно используют катализ основаниями [305], хитозаном [250, 251] или кислотами Льюиса [306], наблюдаемая нами легкость образования алкилиден-триазолов, по-видимому, объясняется автокатализом триазолкарбальдегидом или образующимся алкилидентриазолом, как слабыми основаниями.

Таким образом, нам впервые удалось реализовать одnoreакторный атом-экономный четырех-реагентный, *псевдо*-пятикомпонентный синтез полизамещенных триазоло-пиридинов - 2-амино-6-анилино-4-[4-триметилсилил(триэтилгермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]-3,5-пиридиндикарбонитрилов из триметилсилил(триэтилгермил)пропиналей, триметилсилилазида, малононитрила и анилина, катализируемый ZnCl₂, с выходом 53-64%.

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

Успешное осуществление синтеза полизамещенных NH-1,2,3-триазолопиридинов **17a,в** стимулировало изучение возможности реализации подобной реакции с использованием аммиака. Следует отметить, что мультикомпонентная реакция триметилсилилпропиналя, триметилсилилазида, малононитрила и аммиака выполнялась при последовательном прибавлении к триметилсилилпропиналю триметилсилилазида, и далее одновременном введении смеси малононитрила и водного аммиака. Выполнено варьирование параметров этой реакции, включающее тип растворителя, использование аммоний гидроксида или ацетата аммония, время и температуру (табл. 6).

Таблица 6. Оптимизация условий реакции^a

Опыт	Растворитель	Амин (экв.) катализатор	Время (сут.)	Температура (°C)	Выход (%) ^b
1	MeOH-H ₂ O (6:1)	NH ₃ (2.0)	4	25	23
2	MeOH-H ₂ O (6:1)	NH ₃ (3.0)	7	25	20
3	MeOH-H ₂ O (2:1)	NH ₃ (2.0)	4	25	18
4	EtOH-H ₂ O (6:1)	NH ₃ (2.0)	4	25	5
5	MeOH	NH ₃ (2.0)	4	25	10
6	THF	NH ₃ (2.0)	7	25	-
7	MeOH-H₂O (6:1)	NH₃ (2.0) хитозан	4	25	41
8	EtOH	NH ₄ OAc (2.0)	4+9 ч ^c	25/80	21
9	EtOH	NH ₄ OAc (2.0) ZnCl ₂ (30 мол.%)	4+9 ч	25/80	20

^a. Условия реакции: триметилсилилпропиналь (1 ммоль), малононитрил (2 ммоль), раствор аммиака (2 ммоль, 26-28 масс. %). Хитозан 10 мг/1ммоль.

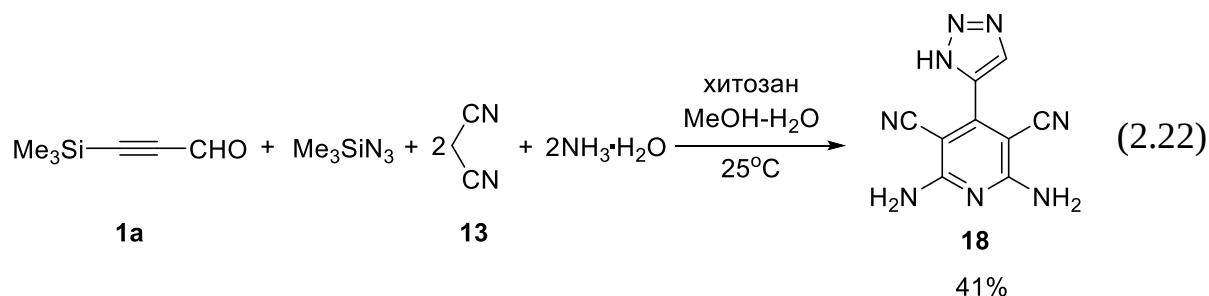
^b. Выделенный выход.

^c. Первая стадия при 25 °C, вторая (добавление амина и ZnCl₂) при 80 °C, 9 ч.

В отсутствие катализатора в среде метанол-вода (6:1) целевой продукт 2,6-диамино-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3,5-пиридиндикарбонитрил **18** был выделен с выходом 18-23% (25 °C, 4-7 сут.). В аналогичных условиях при использовании в качестве растворителя этанол-вода (6:1) выход триазолопиридина **18** составил 5% (4 сут.), при сильном осмолении реакционной смеси. Осмоление наблюдалось и в среде тетрагидрофурана, причем по данным ЯМР ¹H в реакционной смеси присутствовал лишь аддукт Кневенагеля **14a**. При замене водного аммиака на ацетат аммония в среде этанола и повышении температуры до 80 °C выход целевого продукта составил 21% (13 ч) В этом случае нагревание проводили после добавления смеси малононитрила и аммиака к генерируемому *in situ* триазолкарбальдегиду. Следует отметить, что добавление хлорида цинка к

ацетату аммония при сохранении других параметров реакции выход целевого продукта не изменился, а при увеличении продолжительности процесса до 30 ч наблюдалось осмоление реакционной смеси.

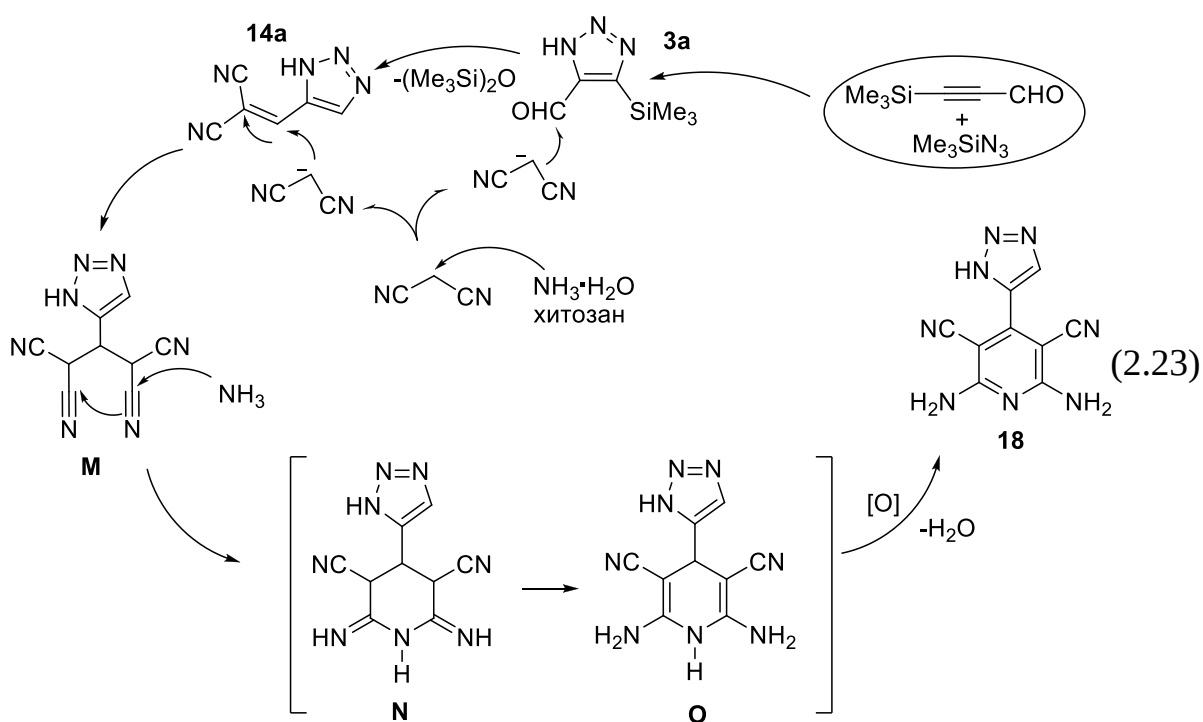
Найдено, что наилучшими условиями, позволившими выделить целевой продукт - 2,6-диамино-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)-3,5-пиридиндикарбонитрил **18** с выходом 41%, являются: использование хитозана в качестве катализатора (10 мг/1 ммоль), водного аммиака, комнатной температуры, водного метанола, продолжительность процесса - 4 сут. (схема 2.22).



Строение 2,6-амино-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)-3,5-пиридиндикарбонитрила **18**, выделенного в виде порошка сероватого цвета с т. пл. > 300°C (с разл.), доказано методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом.

ИК спектр характеризуется наличием валентных колебаний связей $\text{C}\equiv\text{N}$ с частотой 2213 cm^{-1} , NH в области 3170-3462 cm^{-1} , деформационных колебаний NH при 1552 cm^{-1} и валентных колебаний триазольного кольца с частотами 1632, 1456, 1327, 1232 cm^{-1} .

Предполагаемый нами механизм реакции представлен на схеме 2.23.



По нашему мнению, механизм реакции включает 1,3-диполярное циклоприсоединение азотистоводородной кислоты к тройной связи триметилсилилпропиналя с образованием 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида **3a**, аддукта Кневенагеля **14a** при конденсации с малононитрилом. Присоединение по Михаэлю второй молекулы малононитрила к двойной связи **14a** приводит к генерированию аддукта **M**. В результате присоединения аммиака к тройной связи $C\equiv N$ и внутримолекулярной гетероциклизации генерируются последовательно интермедиаты **N** и 1,4-дигидропиридин **O**. Окисление его кислородом воздуха приводит к образованию целевого полизамещенного триазолопиридина **18**, не содержащего триметилсилильной группы.

В водной среде при избытке аммиака даже при комнатной температуре легко протекает процесс $Si-Csp^2$ десилилирования, возможно, 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида **3a**. Каталитическая роль хитозана, на наш взгляд, состоит в образовании комплекса с аммиаком с участием OH групп хитозана, способствующего снижению летучести аммиака, активации связей $C\equiv N$ и образованию целевого продукта.

Таким образом, нами впервые реализован катализируемый хитозаном одnoreакторный четырех-реагентный, *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 с выходом 41%.

Выполненные нами одnoreакторные мультистадийные синтезы полизамещенных многофункциональных триазолопиридинов включают тандемные процессы: 1,3-диполярное циклоприсоединение/конденсация Кневенагеля/присоединение C-нуклеофила по Михаэлю/присоединение амина к связи C≡N/внутримолекулярная циклизация/окисление.

На примере выполненных реакций нами впервые продемонстрирована 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. Наличие нескольких функциональных и фармакофорных групп в полученных бис-гетероциклах 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 одnoreакторных атом-экономных 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».
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, одnoreакторный трехкомпонентный синтез оксимов NH-1,2,3-триазолкарбальдегидов из замещенных пропиналей, триметилсилилазида и генерируемого *in situ* гидроксиламина при МВ облучении.
4. Разработан эффективный одnoreакторный трехкомпонентный синтез новых биядерных гетероциклов – гидроксиалкил-NH-1,2,3-триазолобарбитуратов из γ -гидроксиалкилпропиналей, триметилсилилазида и барбитуровых кислот в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии» - при комнатной температуре, без использования металлокатализа.
5. Реализована катализируемая β -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 взаимодействия триметилсилил(триэтилгермил)пропиналей, триметилсилилазида, малононитрила и анилина протекает одnoreакторная четырех-реагентная, *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 одnoreакторный четырех-реагентный, *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.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на приборе Bruker Vertex-70 в таблетках с KBr или в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N получены на спектрометрах Bruker DPX-400 и AV-400 [400.1 МГц (^1H), 100.62 МГц (^{13}C) и 40.5 МГц (^{15}N)] в растворах $\text{DMSO}-d_6$ или CDCl_3 , внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан (ГМДС) для ^1H , нитрометана (для ^{15}N). Рентгенографический эксперимент проведен на монокристалльном дифрактометре Bruker D8 Venture Photon с детектором 100 CMOS с использованием монохроматического MoK_α - излучения, $\lambda = 0.7173 \text{ \AA}$ при 100K. Интенсивность рефлексов проинтегрирована с использованием программного обеспечения Bruker SAINT. Структура решена с помощью программы SHELXL [307], прямыми методами найдены координаты всех неводородных атомов. Положения атомов водорода рассчитаны из геометрических позиций. Полученная структура уточнена методом наименьших квадратов с помощью программы SHELXL [307]. Полнота массива составляет 99.9%.

Элементный анализ продуктов реакции выполнен на газоанализаторе "Thermo Finnigan" FlashEA 1112. Температуру плавления определяли на приборе Micro-Hot-Stage PolyTherm A.

МВ облучение осуществляли в мономодовом микроволновом реакторе "Anton Paar Monowave 300" в герметичных сосудах емкостью 10 мл. Реакционную смесь перемешивали с помощью магнитных мешалников, покрытых фторопластом. Частота магнетрона 2455 МГц, мощность – до 850 Вт. Контроль температуры (до 300°C) осуществляется ИК-датчиком, скорость перемешивания – до 1000 об/мин.

Выделение индивидуальных веществ проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Merck, grade 60, 70-230 mesh, 60Å, (элюент – этилацетат–гексан, хлороформ–метанол, хлороформ–ацетонитрил). Все растворители перед использованием абсолютировали.

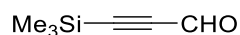
3-Триметилсилил-2-пропин-1-ол синтезировали по методу [308-309], 3-триэтилгермил-2-пропин-1-ол получали в условиях, описанных в работе [310], первично-третичные ацетиленовые γ -гликоли синтезировали по методу [311]. Кетоны и пропаргиловый спирт для получения гликолей перед использованием перегоняли, нейтральную окись марганца γ -MnO₂ готовили по способу, описанному в работе [312], хлорхромат пиридиния получали по методу [313]. *o*-Йодоксибензойную кислоту (IBX) получали по методу, описанному в работе [314]. Триметилсилилазид, СН – кислоты и амины – товарные продукты.

Органические растворители (диэтиловый эфир, ТГФ, ацетон, хлороформ, метанол, этанол, гексан, ДМСО, ацетонитрил) – товарные продукты очищали по методикам, описанным в [315-316].

3.1. Синтез пропиналей

3.1.1. Синтез 3-триалкилэлементзамещенных-2-пропиналей

3-Триметилсилил-2-пропин-1-аль (1a)



Метод А. Альдегид **1a** получали окислением соответствующего ацетиленового спирта нейтральной двуокисью марганца γ -модификации [317].

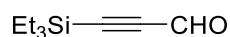
3-Триметилсилил-2-пропин-1-ол 32.7 г (260 ммоль) прибавляли к 111 г γ -MnO₂ (пятикратный избыток по отношению к исходному спирту, вес.%) в 300 мл безводного бензола. Смесь перемешивали в течение 16 ч при 50°C, раствор отфильтровывали, осадок тщательно промывали безводным эфиром. После удаления растворителя остаток фракционировали. Выход 20 г (61%) 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля (**1a**), т. кип. 53-54°C (30 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4450 [318].

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 0.18 (с, 9H, Me₃Si), 9.10 (с, 1H, CHO). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): -0.62 (Me₃Si), 102.26 (SiC $\equiv$), 102.61 ($\equiv$ CCHO, ²J = 30.60 Гц), 175.91 (C=O). ИК, тонкий слой (ν , см⁻¹): 2165 (C $\equiv$ C), 1680 (C=O), 1260, 850 (Si-C). Масс-спектр,

m/z (Иотн. %) $[M^+]$ 126.23. Вычислено для $C_6H_{10}OSi$ (126.229), %: C 57.09; H 7.98; Si 22.25. Найдено, %: C 56.94; H 7.79; Si 22.01.

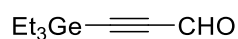
Метод Б. Окисление ацетиленовых спиртов хлорхроматом пиридиния [308]. 3-Триметилсилил-2-пропин-1-ол 12.8 г (100 ммоль) прибавляли по каплям к хлорхромату пиридиния 32.3 г (150 ммоль) (полуторакратный избыток, моль %) в 100 мл хлористого метилена, реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Прибавляли 150 мл абс. эфира для коагуляции окислителя и продуктов осмоления, реакционную смесь пропускали через колонку с Al_2O_3 , растворитель отгоняли, остаток фракционировали. Выход 10.7 г (85%) 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля (**1а**), т. кип. 53°C (30 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4442, т. кип. 52°C (27 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4450 [319].

3-Триэтилсилил-2-пропин-1-аль (**1б**)



17.03 г (100 ммоль) триэтилсилилпропинола, синтезированного из пропаргилового спирта и триэтилхлорсилана по методу [319], окисляли хлорхроматом пиридиния 32.3 г (150 ммоль) в бензоле. Выход 9.27 г (55%) альдегида **1в**, т. кип. 83-85°C (10 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4661, т. кип. 85°C (10 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4658 [319].

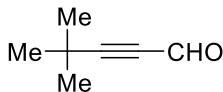
3-Триэтилгермил-2-пропин-1-аль (**1в**)



Получали по методу А. Из 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля 19.36 г (90 ммоль) и γ - MnO_2 39 г. Выход 12 г (63%) альдегида **1б**, т. кип. 83°C (10 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4861, т. кип. 78-79°C (5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4838 [320].

ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 0.94 (к, 6H, $(CH_2CH_3)_3Ge$), 1.13 (т, 9H, $(CH_2CH_3)_3Ge$), 9.11 (с, 1H, CHO). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 5.66 ($\underline{C}H_2CH_3$), 9.00 ($CH_2\underline{C}H_3$), 103.40 ($Ge \equiv \underline{C}$), 104.50 ($\equiv \underline{C}C$), 176.10 ($C=O$). ИК, тонкий слой (ν , cm^{-1}): 2145 ($C \equiv C$), 1670 ($C=O$). Масс-спектр, m/z (Иотн. %) $[M^+]$ 212.84. Вычислено для $C_9H_{16}OGe$ (212.833), %: C 50.79; H 7.58; Ge 34.12. Найдено, %: C 50.57; H 7.39; Ge 33.88.

4,4-Диметил-2-пентин-1-аль (1г)



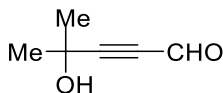
Получали окислением 3.37 г (30 ммоль) 4,4-диметил-2-пентин-1-ола, полученного по способу [321], активной γ -MnO₂ 14 г. Выход 1.69 г (51%) альдегида **1д**, т. кип. 130-131°C, n_D^{20} 1.4362, т. кип. 132°C, n_D^{20} 1.4360 [321].

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1.29 (с, 9H, Me₃C), 9.18 (с, 1H, CHO). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 1.95 (Me₃C), 29.60 ((CH₃)₃), 94.58 ($\equiv$ C), 106.34 (Me₃CC $\equiv$), 177.50 (C=O). ИК, тонкий слой (ν , см⁻¹): 2190 (C $\equiv$ C), 1710 (C=O). Вычислено для C₇H₁₀O (110.154), %: C 76.33; H 9.15. Найдено, %: C 76.04; H 9.79.

3.1.2. Синтез первично-третичных γ -гидроксиалкилальдегидов

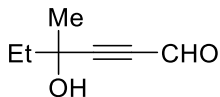
Альдегиды **1д-з** получены в результате окисления соответствующего ацетиленового спирта IBX по способу, описанному в работе [13].

4-Гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аль (1д)



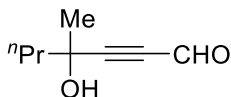
Смесь 4.0 г (35 ммоль) 2-метилпентин-3-диола-2,5 и 11.78 г (42.2 ммоль) IBX в 40 мл ацетона перемешивали при кипячении в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, тщательно промывали ацетоном. Растворитель удаляли, остаток фракционировали. Выход 3.34 г (85%) альдегида **1д**, т. кип. 56-58°C (2.5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4708, т. кип. 56-58°C (2.5 мм. рт. ст.), n_D^{20} 1.4688 [317].

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1.57 (с, 6H, (CH₃)₂COH), 9.22 (с, 1H, CHO). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 30.41 ((CH₃)₂COH), 65.10 (COH), 81.34 ($\equiv$ CCHO), 100.16 (C(OH) $\equiv$), 176.74 (C=O). ИК, тонкий слой (ν , см⁻¹): 3400 (OH), 2205 (C $\equiv$ C), 1670 (C=O). Вычислено для C₆H₈O₂ (112.27), %: C 64.05; H 7.19. Найдено, %: C 64.38; H 7.41.

4-Гидрокси-4-метил-2-гексин-1-аль (1е)

Смесь 3.0 г (23.4 ммоль) соответствующего диола и 7.86 г (28.1 ммоль) IBX в 30 мл ацетона перемешивали при кипячении в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, тщательно промывали эфиром. Растворитель удаляли, остаток фракционировали. Выход 2.39 г (81%) альдегида **1е**, т. кип. 67-68°C (3 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4726, т. кип. 61-63°C (2 мм. рт. ст.), n_D^{20} 1.4725 [317].

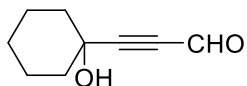
ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.05 (т, 3H, $^3J = 7.4$ Гц, CH_2CH_3), 1.53 (с, 3H, CH_3COH), 1.76 (м, 2H, CH_2CH_3), 2.59 (уш.с, 1H, OH), 9.23 (с, 1H, CHO). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.89 (CH_3CH_2), 28.86 (CH_3COH), 35.99 (CH_3CH_2), 68.71 (COH), 82.77 ($\equiv\text{CCHO}$), 99.75 ($\text{C(OH)C}\equiv$), 176.59 (C=O). ИК, тонкий слой (ν , см^{-1}): 3380 (OH), 2215 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1675 (C=O). Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$ (126.153), %: C 66.64; H 7.99. Найдено, %: C 66.36; H 7.79.

4-Гидрокси-4-метил-2-гептин-1-аль (1ж)

Смесь 2.1 г (14.7 ммоль) соответствующего диола и 4.95 г (17.7 ммоль) IBX в 20 мл ацетона перемешивали при кипячении в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, тщательно промывали эфиром. Растворитель удаляли, остаток фракционировали. Выход 1.69 г (82%) альдегида **1ж**, т. кип. 70-71°C (2 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4708, т. кип. 69-71°C (1 мм. рт. ст.), n_D^{20} 1.4702 [317].

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.97 (т, 3H, $^3J = 7.4$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.52 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.54 (с, 3H, CH_3COH), 1.73 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.38 (уш.с, 1H, OH), 9.23 (с, 1H, CHO). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 14.14 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 17.88 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.98 (CH_3COH), 45.19 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 68.34 (COH), 82.73 ($\equiv\text{CCHO}$), 99.69 ($\text{C(OH)C}\equiv$), 176.86 (C=O). ИК, тонкий слой (ν , см^{-1}): 3390 (OH), 2210 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1670 (C=O). Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ (140.180), %: C 68.54; H 8.63. Найдено, %: C 68.38; H 8.34.

3-(1-Гидроксициклогексил)-2-пропиналь (**13**)



Смесь 4.0 г (25.9 ммоль) соответствующего диола и 8.71 г (31.1 ммоль) ВХ в 40 мл ацетона перемешивали при кипячении в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, тщательно промывали эфиром. Растворитель удаляли, остаток фракционировали. Выход 3.16 г (80%) альдегида **13**, т. кип. 106-108°C (2.5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.5112. т. кип. 102-105°C (2.5 мм. рт. ст.), n_D^{20} 1.5107 [317].

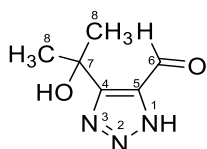
ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.28 (м, 2H, $\gamma\text{-CH}_2$), 1.51-1.71 (м, 8H, $\alpha,\beta\text{-CH}_2$), 2.29 (уш. с, 1H, OH), 9.24 (с, 1H, CHO). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 22.88 ($\beta\text{-CH}_2$), 24.93 ($\gamma\text{-CH}_2$), 39.11 ($\alpha\text{-CH}_2$), 67.99 (C(OH)), 82.73 ($\text{C}\equiv\text{CCHO}$, $^2J = 32.8$ Гц), 102.14 ($\text{C(OH)C}\equiv$), 176.65 (C=O). ИК, тонкий слой (ν , cm^{-1}): 3390 (OH), 2200 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1665 (C=O). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ (152.190), %: C 71.03; H 7.95. Найдено, %: C 69.88; H 7.84.

3.2. Синтез 4(5)-гидроксиалкил-1H-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегидов

Общая методика получения 4(5)-гидроксиалкил-1H-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегидов на примере реакции 4-метил-4-гидрокси-2-пентин-1-оля с триметилсилилазидом.

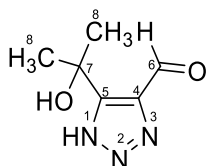
Смесь 0.112 г (1 ммоль) 4-метил-4-гидрокси-2-пентин-1-оля **1a** и 0.138 г (1.2 ммоль) триметилсилилазида в 2 мл дистиллированной воды перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Экстрагировали этилацетатом (3x10 мл), сушили над MgSO_4 (прокал.). Растворитель отгоняли, остаток вакуумировали. Выход 0.107 г (69%) светло-желтое масло, представляющего смесь изомерных триазолов **3д**, **4д** в соотношении 88:12 соответственно. Вещество является хроматографически чистым и не требует дальнейшей очистки.

4(5)-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-1H-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегиды (3д, 4д). Светло-желтое масло, смесь 1,5- и 1,4-изомеров в соотношении 88:12 соответственно, суммарный выход 0.107 г (69%).



4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегид

(3д). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.55 (с, 6H, C^8H_3), 5.62 (уш.с, 1H, OH), 10.15 (с, 1H, C^6HO), 15.40 (уш.с, 1H, N^1H). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.97 (C^8), 69.04 (C^7), 140.39 (C^5), 151.01 (C^4), 186.17 ($\text{C}^6=\text{O}$).

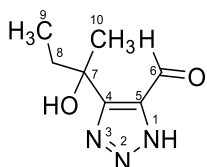


5-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбальдегид

(4д). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.37 (с, 3H, C^8H_3), 5.74 (уш.с, 1H, OH), 10.25 (с, 1H, C^6HO), 15.40 (уш.с, 1H, N^1H). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 30.55 (C^8), 69.04 (C^7), 143.26 (C^4), 159.03 (C^5), 186.47 ($\text{C}^6=\text{O}$).

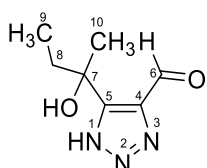
ИК, тонкий слой (ν , cm^{-1}): 3396 (OH), 3219 (NH), 1683 ($\text{C}=\text{O}$), 1645, 1557, 1343, 1237 (триазол). Вычислено для $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ (155.155), %: C 46.45; H 5.85; N 27.08. Найдено, %: C 46.32; H 5.47; N 26.94.

4(5)-(1-Гидрокси-1-метилпропил)-1H-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегиды (3е, 4е). Светло-желтое масло, смесь 1,5- и 1,4-изомеров в соотношении 91:9 соответственно, выход 0.150 г (88%).



4-(1-Гидрокси-1-метилпропил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегид

(3е). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.72 (т, 3H, C^9H_3), 1.53 с (3H, C^{10}H_3), 1.72-1.89 (м, 2H, C^8H_2), 5.45 (уш.с, 1H, OH), 10.13 (с, 1H, C^6HO), 15.39 уш.с (1H, N^1H). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.30 (C^9), 27.81 (C^{10}), 34.77 (C^8), 71.67 (C^7), 140.1 (C^5), 150.6 (C^4), 185.99 ($\text{C}^6=\text{O}$).



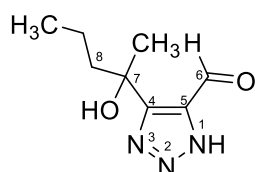
5-(1-Гидрокси-1-метилпропил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбальдегид

(4е). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.80 (т, 3H, C^9H_3), 1.49 (с, 3H, C^{10}H_3), 1.72-1.89 м

(2H, C⁸H₂), 5.23 (уш.с, 1H, OH), 10.25 (с, 1H, C⁶HO), 15.39 (уш.с 1H, N¹H). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 7.86 (C⁹), 27.95 (C¹⁰), 35.74 (C⁸), 71.67 (C⁷), 143.0 (C⁴), 157.5 (C⁵), 186.49 (C⁶=O).

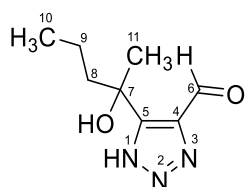
ИК, тонкий слой (ν, см⁻¹): 3361 (OH), 3174 (NH), 1686 (C=O), 1645, 1559, 1463, 1324, 1235 (триазол.). Вычислено для C₇H₁₁N₃O₂ (169.181), %: С 49.70; Н 6.55; N 24.84. Найдено, %: С 49.60; Н 6.35; N 24.94.

4(5)-(1-Гидрокси-1-метилбутил)-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегиды (3ж, 4ж). Светло-желтое масло, смесь 1,5- и 1,4-изомеров (3ж, 4ж) в соотношении 79:21 соответственно, выход 0.140 г (89%).



4-(1-Гидрокси-1-метилбутил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-

карбальдегид (3ж). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 0.82 (т, 3H, C¹⁰H₃), 1.20-1.32 (м, 2H, C⁹H₂), 1.54 с (3H, C¹¹H₃), 1.68- 1.88 м (2H, C⁸H₂), 5.47 (уш.с, 1H, OH), 10.13 (с, 1H, C⁶HO), 15.38 (уш.с, 1H, N¹H). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 14.54 (C¹⁰), 17.07 (C⁹), 28.69 (C¹¹), 44.44 (C⁸), 71.54 (C⁷), 140.80 (C⁵), 149.56 (C⁴), 186.10 (C⁶=O).



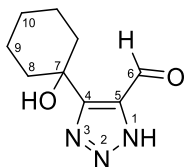
5-(1-Гидрокси-1-метилбутил)-1*H*-1,2,3-триазол-4- карбальдегид

(4ж). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 0.85 (т, 3H, C¹⁰H₃), 1.20-1.36 м (2H, C⁹H₂), 1.50 (с, 3H, C¹¹H₃), 1.68- 1.85 (м, 2H, C⁸H₂), 5.75 (уш.с, 1H, OH), 10.25 (с, 1H, C⁶HO), 15.38 (уш.с, 1H, N¹H). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 14.38 (C¹⁰), 16.73 (C⁹), 28.29 (C¹¹), 45.51 (C⁸), 71.54 (C⁷), 143.73 (C⁴), 158.39 (C⁵), 186.61 (C⁶=O).

ИК, тонкий слой (ν, см⁻¹): 3357 (OH), 3178 (NH), 1688 (C=O), 1615, 1562, 1467, 1289, 1244 (триазол.). Вычислено для C₈H₁₃N₃O₂ (183.208), %: С 52.45; Н 7.15; N 22.94. Найдено, %: С 52.32; Н 7.25; N 22.75.

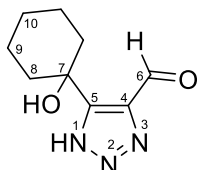
4(5)-(1-Гидроксициклогексил)-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегиды (3з, 4з) получены аналогично из 0.179 г (1.18 ммоль) 3-(1-гидроксициклогексил)-2-пропиналя (1з) и 0.163 г (1.416 ммоль) триметилсилилазида в 2 мл

дистиллированной воды. Выпавший из реакционной смеси осадок отфильтровывали от раствора, сушили в вакууме. В соответствии с данными ЯМР ^1H выделенный продукт представляет собой индивидуальный изомер 4-циклогексилгидрокси-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид (**3з**, бесцветный порошок, т. пл. 143–144°C, выход 0.04 г (17%). После обработки фильтрата получили 0.19 г (79%) светло-желтое масло, представляющего смесь 1,5- и 1,4-изомеров (**3з**, **4з**) в соотношении 86:14 соответственно.



4-(1-Гидроксициклогексил)-1*H*-1,2,3-триазол-5- карбальдегид (3з**).**

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.52-1.98 (м, 10H, $\text{C}^{8,9,10}\text{H}_2$), 5.28 (уш.с, 1H, OH), 10.16 (с, 1H, C^6HO), 15.40 (уш.с, 1H, N^1H). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.26 (C^9), 25.18 (C^{10}), 36.42 (C^8), 69.91 (C^7), 141.32 (C^5), 155.71 (C^4), 186.19 ($\text{C}^6=\text{O}$).



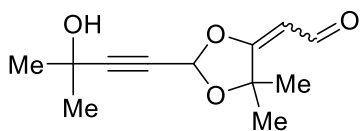
5-(1-Гидроксициклогексил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбальдегид (4з**).**

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.52-1.98 (м, 10H, $\text{C}^{8,9,10}\text{H}_2$), 5.04 (уш.с, 1H, OH), 10.24 (с, 1H, C^6HO), 15.38 (уш.с, 1H, N^1H).

ИК, тонкий слой (ν , см^{-1}): 3437 (OH), 3138 (NH), 1676 ($\text{C}=\text{O}$), 1639, 1561, 1447, 1325, 1224 (триазол.). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (195.219), %: C 55.37; H 6.71; N 21.52. Найдено, %: C 55.26; H 6.85; N 21.47.

Попытка получения триазолокарбальдегидов (3д**, **4д**) в среде ДМСО:** Раствор 0.30 г (2.7 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентиналя (**1д**) в 2 мл ДМСО при интенсивном перемешивании добавляли к раствору 0.188 г (2.9 ммоль) азида натрия в 6 мл ДМСО. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, затем выливали в двухфазный раствор, приготовленный из 16 мл 15%-ного водного раствора KH_2PO_4 и 20 мл диэтилового эфира, при интенсивном перемешивании. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×5 мл), объединенные экстракты промывали 5 мл

воды, сушили MgSO_4 . После удаления растворителя получено 0.2 г (31%) желтого полукристаллического остатка, представляющего собой смесь 1,5- и 1,4-изомеров (**3д**, **4д**) в соотношении 50:1 (ЯМР ^1H). Наряду с триазолами (**3д**, **4д**) выделено 0.065 г (23%) димера исходного альдегида $-E,Z$ -[2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегида (**5д**).



ЯМР ^1H (Z -изомер) (CDCl_3 , δ , м.д.), δ , м.д.: 1.43 с и 1.60 с [6H, $(\text{CH}_3)_2$], 1.57 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$], 2.60 уш.с (1H, OH), 5.10 д (1H, $=\text{CH}$, 3J 8.0 Гц), 6.10 с (1H, H^2), 9.94 д (1H, $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (E -изомер) (CDCl_3 , δ , м.д.), δ , м.д.: 1.38 с и 1.46 с [6H, $(\text{CH}_3)_2$], 1.66 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$], 5.57 д (1H, $=\text{CH}$, 3J 8.0 Гц), 6.08 с (1H, H^2), 9.74 д (1H, $\text{CH}=\text{O}$) [166].

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400 (OH), 2240 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1660 ($\text{CH}=\text{O}$, $\text{C}=\text{CH}$). Найдено, %: C 64.45; H 7.28. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 64.27; H 7.19.

3.3. Однореакторный синтез оксимов 4-органил-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов

3.3.1. Синтез оксимов 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов

(*E*)-4-Триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид оксим (**7а**).

Метод А. Смесь 0.46 г (2.7 ммоль) 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида **3а**, гидроксиламина солянокислого 0.19 г (2.7 ммоль), бикарбоната натрия 0.23 г (2.7 ммоль) и 7 мл метанола перемешивали на магнитной мешалке в течение 10 сут. Реакционную смесь разбавляли водой до получения гомогенного раствора и экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные вытяжки сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент ацетонитрил–метанол, 10:1. Выход 0.38 г (76%) **7а**, бесцветные кристаллы, т. пл. 144-145°C.

ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 0.33 (с, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 8.22 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.28 (уш.с, 1H, NOH) 15.10 (уш.с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): -1.48 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$),

131.71 (C^4), 142.50 ($CH=N$, $^1J_{C-H} = 165.1$), 143.37 (C^5). ЯМР ^{15}N ($DMCO-d_6$, δ , м.д.): -27.9 (N^2), -5.6 ($=NOH$). ИК (KBr , ν , cm^{-1}): 3200 (NH , OH), 1640 ($CH=N$), 1220 ($(Si(CH_3)_3)$). Вычислено для $C_6H_{12}N_4OSi$ (184.27), %: C 39.11; H 6.56; N 30.40; Si 15.24. Найдено, %: C 39.45; H 6.92; N 30.70; Si 15.01.

(E)-4-Триэтилгермил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид оксим (7в).

Аналогично из 0.26 г (1 ммоль) 4-триэтилгермил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида (**3в**), гидроксиламина солянокислого 0.071 г (1 ммоль), бикарбоната натрия 0.085 г (1 ммоль) и 5 мл метанола получали **7в**. Выход 0.22 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 102-103°C.

ЯМР 1H ($DMCO-d_6$, δ , м.д.): 0.96 (т, 9H, $(-CH_3)_3$), 1.08 (кв, 6H, CH_2), 8.18 (с, 1H, $CH=N$), 11.18 (уш.с, 1H, NOH), 15.05 (уш.с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$, δ , м.д.): 3.94 (CH_2), 8.72 (CH_3), 130.29 (C^4), 141.43 ($CH=N$, $^1J_{C-H} = 166.6$), 146.04 (C^5). ЯМР (^{15}N $DMCO-d_6$, δ , м.д.): -7.3 (NOH). ИК (KBr , ν , cm^{-1}): 3170, 3370 (NH , OH), 1630 ($CH=N$). Вычислено для $C_9H_{18}N_4OGe$ (270.816), %: C 39.90; H 6.70; N 20.68; Ge 26.81. Найдено, %: C 40.14; H 6.97; N 20.35; Ge 26.89.

Метод Б. Смесь 0.13 г (0.8 ммоль) **3а**, 0.053 г (0.8 ммоль) гидроксиламина солянокислого, 0.065 г (0.8 ммоль) бикарбоната натрия и 3 мл метанола помещали в сосуд емкостью 10 мл. После герметизации облучали в одномодовом микроволновом реакторе в течение 10 мин при 55-65 °C. Реакционную смесь обрабатывали аналогично методу А. Выход 0.11 г (78%) **7а** в виде бесцветных кристаллов. Спектр ЯМР 1H выделенного соединения идентичен вышеописанному.

Аналогично из 0.18 г (0.27 ммоль) соединения **3в**, 0.053 г (0.27 ммоль) гидроксиламина солянокислого, 0.065 г (0.27 ммоль) бикарбоната натрия и 3 мл метанола получают 0.16 г (84%) соединения **7в**. Спектр ЯМР 1H выделенного соединения идентичен вышеописанному.

Метод В. Раствор 0.4 г (3 ммоль) оксима 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **6а** и триметилсилилазида 0.65 г (5.5 ммоль) в 6 мл абсолютного толуола перемешивали в течение 8 сут. при температуре 90-95°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении, прибавляли 1 мл метанола, нагревали в течение 30

мин при перемешивании. После вакуумирования получали 0.6 г вязкого продукта, являющегося по данным ЯМР ^1H , смесью исходного оксима **6a** (90%) и оксима 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида **7a** (10%).

Аналогично из 0.5 г (2.17 ммоль) оксима 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аля **6в** и триметилсилилазида 0.51 г (4.34 ммоль) в 6 мл абсолютного толуола получили 0.39 г вязкого вещества, являющегося по данным ЯМР ^1H смесью исходного оксима **6в** (85%) и оксима 4-триэтилгермил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида **7в** (15%).

Метод Г. Смесь 0.126 г (1 ммоль) 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля (**1a**), 0.138 г (1.2 ммоль) триметилсилилазида, 0.070 г (1 ммоль) гидроксилamina солянокислого, 0.084 г (1 ммоль) бикарбоната натрия, 2 мл дистиллированной воды, 3 мл метанола помещали в сосуд емкостью 10 мл. После герметизации облучали в одномодовом микроволновом реакторе в течение 6 ч при 95°C. Реакционную смесь разбавляли водой до получения гомогенного раствора и экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные эфирные вытяжки сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент ацетонитрил–метанол, 10:1. Спектральные данные и физико-химические константы для оксимов триазолокарбальдегидов **7a** и триметилсилилпропиналя **6a** согласуются с приведенными в методе А и в работе [213].

(E)-4-Триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид оксим 7a. Выход 0.081 г (44%), бесцветные кристаллы, т. пл. 144-145°C.

(E,Z)-3-Триметилсилил-2-пропин-1-аль оксим 6a. Выход 0.028 г (20%), желтоватое масло.

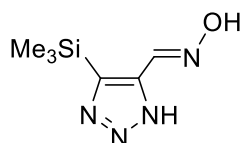
Спектральные данные оксимов совпадают с опубликованными в литературе [213].

3.3.2. Синтез оксимов 4-органил-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов, катализируемый хитозаном

*Общая методика получения оксимов 4-органил-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов на примере реакции триметилсилилпропиналя с триметисилилазидом и гидрохлоридом гидроксиламина.*

Смесь 0.126 г (1 ммоль) триметилсилилпропиналя (**1a**), 0.138 г (1.2 ммоль) триметисилилазида, хитозан (5% масс.) в 1 мл этанола облучали в одномодовом микроволновом реакторе в течение 45 мин. при 80°C. Затем прибавляли суспензию гидрохлорида гидроксиламина 0.071 г (1 ммоль), 0.084 г бикарбоната натрия (1 ммоль) в 1 мл 96%-ного этанола, реакцию смесь облучали дополнительно в течение 10 мин при 80°C. Синтез проводили в герметизированных сосудах емкостью 10 мл. Реакционную смесь разбавляли 2 мл воды до полного растворения бикарбоната натрия и отфильтровывали хитозан. Хитозан промывали 2 мл этилацетата, объединённый фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 x 2 мл), экстракт сушили MgSO₄. Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – хлороформ: метанол = 15 : 1). Выход 0.153 г (83%) (*E*)-4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид оксима (**7a**).

(*E*)-4-Триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид оксим (**7a**)

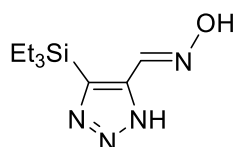


Выход 0.153 г (83%), бесцветные кристаллы, т. пл. 144-145°C.

Физико-химические характеристики см. выше.

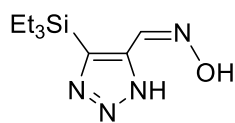
(*E,Z*)-4-Триэтилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид оксим (**7b**)

Суммарный выход 0.177 г (78%) (смесь изомерных оксимов), соотношение изомеров *E/Z* 63:37, т. пл. 124-126°C.



Мажорный (*E*). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 0.87 (т, 9H, ³J_{HH} = 7.6 Гц (CH₃)), 0.97 (кв, 6H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, CH₂), 8.20 (с, 1H, CH=N), 11.24 (уш.с, 1H,

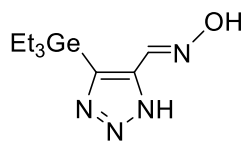
NOH), 15.08 (уш.с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.84 (CH_2), 7.06 (CH_3), 129.03 (C^4), 141.33 ($\text{CH}=\text{N}$, $^1J_{\text{C-H}} = 164.7$), 146.68 (C^5) м.д. ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -126.6 ($\text{N}^{1,3}$, $^1J_{\text{N-H}} = 101.6$), -5.8 ($=\text{NOH}$).



Минорный (Z). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.86 (т, 9H, CH_3), 1.07 (кв, 6H, CH_2), 8.18 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.16 (уш.с, 1H, NOH), 14.98 (уш.с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.76 (CH_2), 8.64 ($-\text{CH}_3$), 130.25 (C^4), 141.33 ($\text{CH}=\text{N}$, $^1J_{\text{CH}} = 164.7$), 146.02 (C^5). ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -127.1 ($\text{N}^{1,3}$, $^1J_{\text{NH}} = 101.6$), -7.8 (NOH).

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3402, 3187 (OH, NH), 1635 ($\text{CH}=\text{N}$), 1240 ($(\text{SiC}_2\text{H}_5)_3$). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OSi}$ (226.35), %: C 49.76; H 8.02; N 24.75; Si 12.41. Найдено, %: C 49.59; H 8.10; N 24.63; Si 12.52.

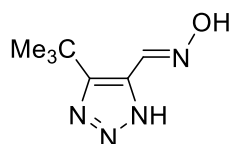
(E)-4-Триэтилгермил-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегид оксим (7в)



Выход 0.230 г (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 102-103°C.

Физико-химические характеристики см. выше.

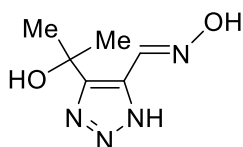
(E)-4-(Трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегид оксим (7г)



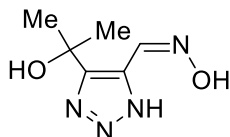
Выход 0.116 г (69%), бесцветные кристаллы, т. пл. 111-113°C. ЯМР

^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.35 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 8.25 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.40 (уш.с, 1H, NOH), 14.75 (уш.с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 28.99 ($(\text{CH}_3)_3$), 59.74 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 136.93 (C^5), 141.68 ($\text{CH}=\text{N}$, $^1J_{\text{C-H}} = 165.8$), 153.09 (C^4). ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -132.0 ($\text{N}^{1,3}$, $^1J_{\text{NH}} = 114.2$ Hz), -48.5 (N^2), -3.1 (NOH). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3152, 3232 (NH, OH), 1634 ($\text{CH}=\text{N}$). Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ (168.197), %: C 49.99; H 7.19; N 33.31. Найдено, %: C 50.38; H 7.00; N 33.22.

(E,Z)-4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегид оксим (7д). Выход 0.145 г (83%), бесцветные кристаллы, смесь изомерных оксимов, соотношение 77:23, т. пл. 138-140°C.



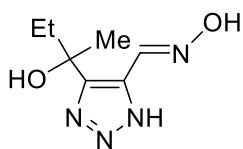
Мажорный (E). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.48 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 5.49 (уш.с, 1H, OH), 8.40 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.48 (уш.с, 1H, NOH), 14.85 (уш.с, 1H, NH) м.д. ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 30.05 ($(\text{CH}_3)_2$), 67.98 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 138.35 (C^5), 141.73 ($\text{CH}=\text{N}$, $^1J_{\text{C-H}} = 169.9$), 152.97 (C^4). ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -136.5 ($\text{N}^{1,3}$), -11.6 (NOH).



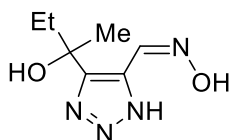
Минорный (Z). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.48 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 5.77 (уш.с, 1H, OH), 8.05 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 12.18 (уш.с, 1H, NOH), 15.44 (уш.с, 1H, NH) м.д. ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 31.45 ($(\text{CH}_3)_2$), 69.10 ($\text{C}(\text{OH})$), 133.66 (C^5), 136.80 ($\text{CH}=\text{N}$, $^1J_{\text{C-H}} = 185.6$), 153.48 (C^4).

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3234, 3156 (OH, NH), 1642 ($\text{CH}=\text{N}$). Вычислено для $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ (170.169), %: C 42.35; H 5.92; N 32.92. Найдено, %: C 42.29; H 5.79; N 32.86.

(E,Z)-4-(1-Гидрокси-1-метилпропил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегид оксим (7e). Выход 0.138 г (75%), бесцветные кристаллы, смесь изомерных оксимов, соотношение 67:33, т. пл. 130-132°C.



Мажорный (E). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.71 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, CH_3), 1.48 (с, 3H, CH_3), 1.74 (м, 2H, CH_2), 5.42 (уш.с, 1H, OH), 8.37 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.42 (уш.с, 1H, NOH), 14.91 (уш.с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.25 (CH_2CH_3), 27.51 (CH_2), 35.21 (CH_3), 70.84 (COH), 137.29 (C^5), 141.84 ($\text{CH}=\text{N}$, $^1J_{\text{C-H}} = 165.0$), 152.07 (C^4).

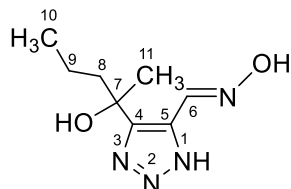


Минорный (Z). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.71 (т, 3H, CH_3), 1.48 (с, 3H, CH_3), 1.71 (к, 2H, CH_2), 5.16 (уш.с, 1H, OH), 8.36 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.50 (уш.с, 1H, NOH), 15.36 (уш.с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.25 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$),

29.21 (CH₂), 36.13 (CH₃), 71.69 (COH), 134.98 (C⁵), 138.65 (CH=N, ¹J_{C-H} = 177.0), 151.33 (C⁴).

ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3233, 3156 (OH, NH), 1646 (CH=N). Вычислено для C₇H₁₂N₄O₂ (184.195), %: C 45.64; H 6.57; N 30.42. Найдено, %: C 45.63; H 6.27; N 30.74.

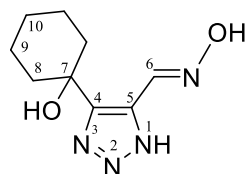
(E)-4-(1-Гидрокси-1-метилбутил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегид оксим (7ж)



Выход 0.161 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 126-128°C.

ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 0.79 (т, 3H, CH₃CH₂), 1.22 ((т, 2H, CH₂CH₃), 1.48 (с, 3H, -CH₃), 1.69 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃), 5.47 (уш.с, 1H, OH), 8.37 (с, 1H, CH=N), 11.39 (уш.с, 1H, NOH), 14.95 (уш.с, 1H, NH) м.д. ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 14.22 (C¹⁰), 16.77 (C¹¹), 28.05 (C⁹), 44.80 (C⁸), 70.64 (C⁷), 136.15 (C⁵), 141.77 (CH=N, ¹J_{CH} = 164.4), 151.77 (C⁴). ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3235, 3159 (OH, NH), 1640 (CH=N). Вычислено для C₈H₁₄N₄O₂ (198.222), %: C 48.47; H 7.12; N 28.26. Найдено, %: C 48.19; H 7.01; N 28.19.

(E)-4-(1-Гидроксициклогексил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегид оксим (7з)



Выход 0.128 г (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 178-179°C.

ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.00 - 1.96, 5.23 (уш.с, 1H, OH), 8.38 (с, 1H, CH=N), 11.39 (уш.с, 1H, NOH), 14.91 (уш.с, 1H, NH). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 21.23 (C⁹), 25.07 (C¹⁰), 37.02 (C⁸), 68.94 (C⁷), 136.32 (C⁵) 141.73 (CH=N, ¹J_{CH} = 168.8), 153.20 (C⁴). ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3242, 3109, 3144, (OH, NH), 1632 (CH=N). Вычислено для C₉H₁₄N₄O₂ (210.233): C 51.42; H 6.71; N 26.65. Найдено: C 51.29; H 6.49; N 26.45.

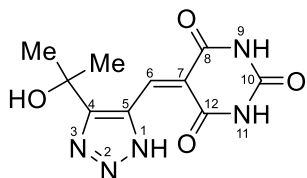
3.4. Однореакторный трехкомпонентный синтез NH-1,2,3-триазолобарбитуратов на основе γ -гидроксиалкилпропиналей

3.4.1. Взаимодействие пропиналей с триметилсилилазидом и барбитуровой кислотой

Общая методика получения 5-замещенных-[[1H-1,2,3-триазол-5-ил]метилен]-2,4,6(1H,3H,5H)-пиримидинтрионов на примере реакции триметилсилилпропиналя с триметилсилилазидом и барбитуровой кислотой.

К раствору 0.112 г (1 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентиналя (**1д**) в 1 мл воды прибавляли 0.138 г (1.2 ммоль) триметилсилилазида, перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Прибавляли раствор барбитуровой кислоты (**9**) 0.128 г (1 ммоль) в этаноле (4 мл). После перемешивания в течение 20 ч при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и холодным метанолом. Выход **11д** 0.217 г (82%), бесцветный порошок, температура разложения выше 260°C.

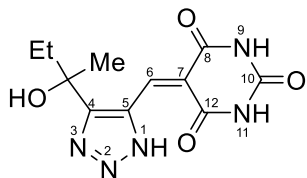
5-[[4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метилен]-2,4,6(1H,3H,5H)-пиримидинтрион (**11д**)



Выход 0.217 г (82%), белый порошок, т. пл. > 260°C (с разл.).

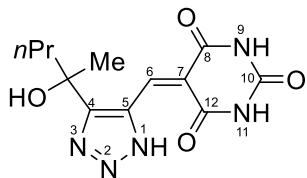
ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.58 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 5.61 (уш.с, 1H, OH), 9.10 (с, 1H, CH=), 11.50 (уш.с, 1H, NH(C=O)), 11.65 (уш.с, 1H, NH(C=O)), 15.66 (уш.с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 32.03 (CH_3) $_2$, 70.19 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 116.74 (C^7), 137.02 (C^5), 150.14 ($\text{C}=\text{O}$), 151.22 (C^4), 162.98 (CH=), 168.93 ($\text{C}^{12}=\text{O}$), 170.38 ($\text{C}^{10}=\text{O}$). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3190, 3092 (NH), 1740, 1705 ($\text{C}=\text{O}$), 1642 (CH=), 1682, 1580, 1511, 1453, 1327, 1229 (триазол). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4$ (265.23), %: C 45.29; H 4.18; N 26.41. Найдено, %: C 45.39; H 4.03; N 26.34.

5-[[4-(1-Гидрокси-1-метилпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилен]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-пиримидинтрион (11е)



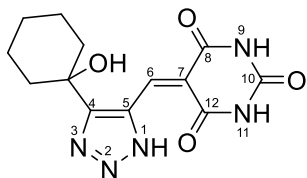
Выход 0.235 г (84%), бесцветный порошок, т. пл. $> 260^{\circ}\text{C}$ (с разл.). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.69 (т, 3H, CH_2CH_3), 1.70 (с, 3H, CH_3), 1.71 - 1.86 (м, 2H, CH_2), 5.52 (уш.с, 1H, OH), 9.05 (с, 1H, CH=), 11.50 (уш.с, 1H, $\text{NH}(\text{C=O})$), 11.63 (уш.с, 1H, $\text{NH}(\text{C=O})$), 15.61 (уш.с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.70 (CH_3 (Et)), 29.81 (CH_3), 37.03 (CH_2), 72.95 (C^{10}), 117.39 (C^7), 137.02 (C^5), 150.44 (C=O), 151.22 (C^4), 163.30 (CH=), 168.93 ($\text{C}^{12}=\text{O}$), 170.38 ($\text{C}^8=\text{O}$). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3174, 3074 (NH), 1723 (C=O), 1705 (C=O), 1682 (C=O), 1585 (CH=C), 615, 1511, 1486, 1309, 1216 (триазол). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$ (279.26), %: C 47.31; H 4.69; N 25.08. Найдено, %: C 47.15; H 4.96; N 24.78.

5-[[4-(1-Гидрокси-1-метилбутил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилен]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-пиримидинтрион (11ж)



Выход 0.255 г (87%), белый порошок, т. пл. $> 260^{\circ}\text{C}$ (с разл.). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.79 (т, 3H, CH_3 , Pr), 0.81 - 1.32 (м, 2H, CH_2), 1.58 (с, CH_3), 1.78 (т, 2H, CH_2), 5.43 (уш.с, 1H, OH), 9.17 (с, 1H, CH=), 11.51 (уш.с, 1H, $\text{NH}(\text{C=O})$), 11.69 (уш.с, 1H, $\text{NH}(\text{C=O})$), 15.60 (NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.77 (CH_3 , Pr), 17.35 (CH_2 , Pr), 30.39 (CH_3), 46.88 (CH_2), 72.84 (C^{10}), 117.42 (C^7), 137.18 (C^5), 150.55 (C=O), 151.52 (C^4), 163.41 (CH=), 170.13 ($\text{C}^{12}=\text{O}$), 170.88 ($\text{C}^8=\text{O}$). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3274 (NH)-кольцо, 2970 (NH) триазол, 1713 (C=O), 1701 (C=O), 1682 (C=O), 1585 (CH=C), 1615, 1511, 1486, 1309, 1216 (триазол). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$ (293.11), %: C 49.14; H 5.16; N 23.88. Найдено, %: C 49.25; H 5.56; N 23.47.

**5-[[4-(1-Гидроксициклогексил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метилен]-
2,4,6(1H,3H,5H)-пиримидинтрион (11з)**



Выход 0.223 г (73%), белый порошок, т. пл. > 285 °С (с разл.).

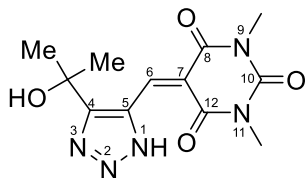
ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.30-1.76 (м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 5.37 (уш. с, 1H, OH), 9.14 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.53 (уш. с, 1H, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$), 11.70 (уш. с, 1H, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$), 15.60 (уш. с, 1H, NH) м.д. ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.84, 25.36, 25.75 ($(\text{CH}_2)_5$), 71.34 (C^{10}), 117.05 (C^7), 137.17 (C^5), 150.49 ($\text{CH}=\text{N}$), 151.52 (C^4), 163.34 ($\text{C}=\text{O}$), 168.13 ($\text{C}^{12}=\text{O}$), 170.57 ($\text{C}^8=\text{O}$). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3464 (OH), 3109 (NH), 1728 ($\text{C}=\text{O}$), 1701 ($\text{C}=\text{O}$), 1616 ($\text{C}=\text{O}$), 1579 ($\text{CH}=\text{N}$), 1615, 1511, 1483, 1395, 1213 (триазол). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$ (305.11), %: C 51.15; H 4.95; N 22.94. Найдено, %: C 52.09; H 4.99; N 22.64.

3.4.2. Взаимодействие пропиналей с триметилсилилазидом и диметилбарбитуровой кислотой

Общая методика получения 1,3-диметил-5-замещенных-[[1H-1,2,3-триазол-5-ил]метилен]-2,4,6(1H,3H,5H)-пиримидинтрион на примере реакции 4-гидрокси-4-метил-2-пентиналя с триметилсилилазидом и диметилбарбитуровой кислотой.

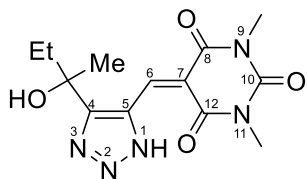
К раствору 0.112 г (1 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентиналя (**1д**) в 0.5 мл воды, прибавляли 0.138 г (1.2 ммоль) триметилсилилазида, перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Прибавляли раствора диметилбарбитуровой кислоты (**10**) 0.156 г (1 ммоль) в этаноле (4 мл). После перемешивания в течение 20 ч при комнатной температуре, добавляли в реакционную смесь 2 мл эфира, выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром. Выход **12д** 0.261 г (89%), желтый порошок, температура разложения выше 260°C.

1,3-Диметил-5-[[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилен]-2,4,6 (1*H*,3*H*,5*H*)-пиримидинтрион (12д)



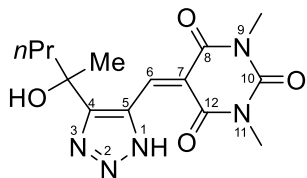
Выход 0.261 г (89%), бесцветный порошок, т. пл. > 260 °С (с разл.). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.59 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 3.17 (с, 3H, CH_3), 3.23 (с, 3H, CH_3), 5.59 (уш. с, 1H, OH), 9.82 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 15.69 (уш. с, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 27.50 (CH_3), 30.54 (CH_3), 69.64 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 116.72 (C^7), 139.68 (C^5), 150.14 ($\text{C}^{10}=\text{O}$), 151.01 (C^4), 158.06 ($\text{C}^6\text{H}=\text{C}$), 161.17 ($\text{C}^{12}=\text{O}$), 162.38 ($\text{C}^8=\text{O}$). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3437 (OH), 3224 (NH), 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1702 ($\text{C}=\text{O}$), 1610 ($\text{CH}=\text{C}$), 1676, 1593, 1456, 1340, 1209 (триазол). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$ (293.28), %: C 49.14; H 5.16; N 23.88. Найдено, %: C 51.15; H 4.95; N 23.64.

1,3-Диметил-5-[[1-гидрокси-1-метилпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилен]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-пиримидинтрион (12е)



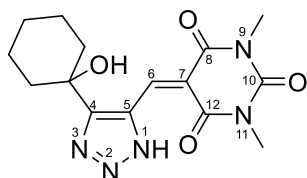
Выход 0.255 г (83%), желтоватый порошок т. пл. > 260 °С (с разл.). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.71 - 0.75 (т, 3H, CH_3 (Et)), 1.59 (с, 3H, CH_3), 1.81 - 1.86 (м, 2H, CH_2), 3.08 (с, 3H, CH_3), 3.13 (с, 3H, CH_3), 5.42 (уш.с, 1H, OH), 9.88 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 15.45 (уш.с, 1H, NH) м.д. ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.55 (CH_3 (Et)), 27.50 (CH_3), 36.14 (CH_2), 72.68 (C^{10}), 112.50 (C^7), 135.67 (C^5), 151.54 (C^4), 158.62 (C^{10}), 159.04 ($\text{CH}=\text{C}$), 168.58 ($\text{C}^{12}=\text{O}$), 170.03 ($\text{C}^8=\text{O}$). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3336 (OH), 3120 (NH), 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1701 ($\text{C}=\text{O}$), 1620 ($\text{CH}=\text{C}$), 1680, 1560, 1451, 1379, 1226 (триазол). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$ (307.31), %: C 50.81; H 5.58; N 22.79. Найдено, %: C 51.15; H 5.16; N 22.36.

1,3-Диметил-5-[[1-гидрокси-1-метилбутил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилен]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-пиримидинтрион (12з)



Выход 0.276 г (86%), желтоватый порошок, т. пл. $> 260^{\circ}\text{C}$ (с разл.). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.78 (т, 3H, CH_3 , Pr), 0.99 - 1.31 (м, 2H, CH_2), 1.59 (с, CH_3), 1.79 (т, 2H, CH_2), 3.08 (с, 3H, CH_3), 3.18 (с, 3H, CH_3) 5.43 (уш.с, 1H, OH), 9.87 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 15.79 (уш. с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.19 (CH_3 , Pr), 17.08 (CH_2 , Pr), 27.45 (NCH_3), 28.43 (CH_3), 29.37 (CH_3), 45.73 (CH_2 , Pr), 72.33 ($\text{C}(\text{OH})$), 95.86 (C^7), 135.60 (C^5), 146.61 (C^4), 150.98 ($\text{C}^{10}=\text{O}$), 151.50 ($\text{C}^6\text{H}=\text{}$), 158.59 ($\text{C}^{12}=\text{O}$), 164.24 ($\text{C}^8=\text{O}$). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3332 (OH), 3120 (NH), 1705 ($\text{C}=\text{O}$), 1626 ($\text{CH}=\text{C}$), 1677, 1449, 1381, 1208 (триазол). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$ (321.34), %: C 52.33; H 5.96; N 21.79. Найдено, %: C 52.38; H 5.93; N 21.54.

1,3-Диметил-5-[[4-(1-гидроксициклогексил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилен]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-пиримидинтрион (12з)



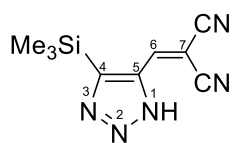
Выход 0.240 г (72%), желтый порошок, т. пл. $> 260^{\circ}\text{C}$ (с разл.). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.29-1.77 (м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 5.51 (уш.с, 1H, OH), 9.93 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 15.61 (уш.с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.44 (C^{15}), 25.25 (C^{16}), 27.47 (CH_3)₂, 37.03 (C^{14}), 69.82 (C^{13}), 96.04 (C^7), 135.76 (C^5), 150.48 (C^{10}), 151.51 (C^4), 158.53 ($\text{CH}=\text{C}$), 163.13 ($\text{C}^{12}=\text{O}$), 168.56 ($\text{C}^8=\text{O}$). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3438 (OH), 3133 (NH), 1698 ($\text{C}=\text{O}$), 1637 ($\text{CH}=\text{C}$), 1675, 1598, 1453, 1385, 1235 (триазол). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$ (333.35), %: C 54.05; H 5.75; N 21.01; O 19.20. Найдено, %: C 54.15; H 5.95; N 19.66.

3.5. Мультикомпонентная реакция пропиналей с триметилсилилазидом и малононитрилом, катализируемая β -циклодекстрином

2-{[4-Триметилсилил(1-гидрокси-1-метилэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилен}малононитрилы **14a,в-з** (общая методика).

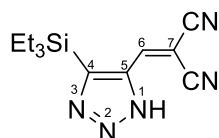
β -CD (1 ммоль) растворяли в воде (8 мл) при нагревании до 60 °C пока раствор не стал прозрачным. К прозрачному раствору ацетиленового альдегида **1a** (1 ммоль) прибавляли триметилсилилазид (1.2 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин прибавляли раствор малононитрила (1 ммоль) в H₂O (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч (12 ч для **1з**) до завершения реакции (ЯМР ¹H). Затем β -CD отфильтровывали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x5 мл). Объединенные экстракты промывали водой (5 мл) и сушили над MgSO₄. Фильтрат удаляли в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этилацетата : хлороформа или хроматографировали на колонке (силикагель, элюент – CHCl₃ : MeOH = 10 : 1), целевой продукт выделяли в виде желтоватых порошков или кристаллов.

2-{[4-(Триметилсилил(1-гидрокси-1-метилэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилен}малононитрил (**14a**)



Выход 0.176 г (81%), желтоватые кристаллы, т. пл. 127-128°C. ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆, δ , м.д.): 0.41 (с, 9H, Si(CH₃)₃), 8.27 (с, 1H, CH=C), 15.88 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆, δ , м.д.): -0.82 (Si(CH₃)₃), 80.06 (=C(C≡N)₂), 113.61 (C≡N), 114.70 (C≡N), 142.67 (C⁴), 144.49 (C⁵), 149.12 (CH=, *J*_{CH} = 166.1 Hz). ИК (KBr, ν , см⁻¹): 3260 (NH), 2240, 2226 (C≡N), 1607 (C=C), 1257, 855, 767 (Si(CH₃)₃); 1661, 1437, 1321, 1217 (триазол). Вычислено для C₉H₁₁N₅Si (217.303), %: C 49.74; H 5.10; N 32.23; Si 12.92. Найдено, %: C 49.35; H 5.27; N 32.42; Si 12.96.

2-{[4-(Триэтилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)метилен]малононитрил (14б)}



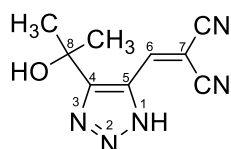
Выход 0.20 г (77%), бесцветный порошок, т. пл. 110-112°C.

Мажорный. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.8 (т, 9H, $(-\text{CH}_3)_3$), 0.93 (к, 6H, CH_2), 8.22 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 15.87 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.56 (CH_3), 6.95 (CH_2), 80.50 (C^7), 113.38 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.62 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 139.60 (C^4), 144.98 (C^5), 148.59 ($\text{CH}=\text{C}$).

Минорный. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.97 (т, 9H, $(-\text{CH}_3)_3$), 1.21 (к, 6H, CH_2), 8.14 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 15.87 (уш.с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 4.21 (CH_3), 8.55 (CH_2), 79.71 ($=\text{C}(\text{CN})_2$), 113.38 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.62 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 142.06 (C^4), 144.59 ($\text{CH}=\text{C}$), 148.78 (C^5).

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3314 (NH), 2245, 2232 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1608 ($\text{C}=\text{C}$), 1223, 812, 722 ($\text{Si}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$), 1700, 1459, 1345, 1223 (триазол). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{Si}$ (259.39), %: C 55.57; H 6.61; N 27.00; Si 10.83. Найдено, %: C 55.05; H 6.27; N 27.42; Si 11.26.

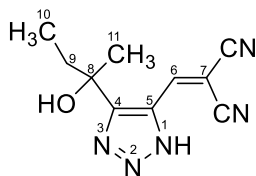
2-{[4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилен}малононитрил (14д)



Выход 0.173 г (85%), желтоватый кристалл т. пл. 162-164°C. ЯМР

^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.54 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 5.74 (уш.с, 1H, OH), 8.55 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 15.66 (уш.с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 31.42 (CH_3) $_2$, 69.27 (C^8), 79.76 (C^7), 113.35 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.14 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 135.18 (C^5), 149.19 (C^6), 152.57 (C^4). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3440 (OH), 3260 (NH), 2274, 2234 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1610 ($\text{C}=\text{C}$), 1633, 1532, 1463, 1305, 1232 (триазол). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$ (203.201), %: C 53.20; H 4.46; N 34.47. Найдено, %: C 53.37; H 4.32; N 34.28. Для триазолоалкилидена **14д**: Кристаллы моноклинные, пространственная группа $\text{P}2_1/\text{c}$, Cell lengths $a = 7.2020(2)$ Å, $b = 16.4417(5)$ Å, $c = 8.3814(3)$ Å, Cell Angles $\alpha = 90$, $\beta = 101.4970(10)$, $\gamma = 90$, Cell Volume $V = 972.554$ Å 3 , $Z = 4$, $Z' = 0$, R-Factor (%) = 4.31.

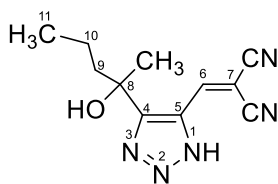
2-{-4-(1-Гидрокси-1-метилпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил}метилен}малононитрил (14е)



Выход 0.174 г (80%), бесцветный порошок, т. пл. 158-159°C. ЯМР

^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.72 (т, 3H, C^{10}H_3), 1.52 (с, 3H, C^{11}H_3), 1.75-1.82 (м, 2H, CH_2), 5.76 (уш.с, 1H, OH), 8.55 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 15.81 (уш.с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.42 (C^{10}), 29.19 (C^{11}), 36.42 (C^9), 72.18 (C^8), 79.69 (C^7), 113.37 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.16 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 136.31 (C^5), 149.73 (C^6), 153.00 (C^4). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3368 (OH), 3286 (NH), 2227 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1614 ($\text{CH}=\text{C}$), 1555, 1462, 1337, 1229 (триазол). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ (217.23), %: C 55.29; H 5.10; N 32.24. Найдено, %: C 55.11; H 5.15; N 32.34.

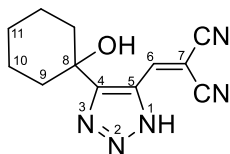
2-{-4-(1-Гидрокси-1-метилбутил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил}метилен}малононитрил (14ж)



Выход 0.190 г (82%), бесцветный порошок, т. пл. 155-156°C.

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.80 (т, 3H, CH_3 , Pr), 0.98 - 1.29 (м, 2H, CH_2), 1.52 (с, CH_3), 1.67 - 1.78 (м, 2H, CH_2), 5.71 (уш.с, OH), 8.54 (с, $\text{CH}=\text{C}$), 15.81 (уш.с, 1H, NH) м.д. ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.26 (C^{11}H_3), 17.14 (C^9H_2), 31.02 (CH_3), 72.12 (C^8), 80.00 (C^7), 113.15 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.82 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 136.33 (C^5), 149.65 (C^6), 153.90 (C^4). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3433 (OH), 3221 (NH), 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1610 ($\text{C}=\text{C}$), 1650, 1543, 1455, 1329, 1252 (триазол). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$ (231.26), %: C 57.13; H 5.67; N 30.28. Найдено, %: C 57.24; H 5.45; N 30.15.

2-[[4-(1-Гидроксициклогексил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилен}малононитрил (14з)

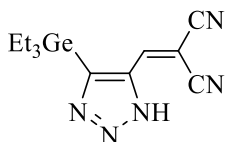


Выход 0.156 г (64%), бесцветный порошок, т. пл. 169-171°C. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.20-1.79 (м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 5.72 (уш. с, 1H, OH), 8.58 (с, 1H, CH=), 15.79 (уш.с, 1H, NH) м.д. ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.19, 25.02, 25.26 ($(\text{CH}_2)_5$), 70.19 $\text{C}^8(\text{OH})$, 78.78 (C^7), 113.01 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.82 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 135.40 (C^5), 149.28 (CH=), 158.80 (C^4).

ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3438 (OH), 3201 (NH), 2245 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2231 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1605 ($\text{C}=\text{C}$), 1676, 1513, 1450, 1334, 1194 (триазол). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$ (243.27), %: C 59.25; H 5.39; N 28.79. Найдено, %: C 59.13; H 5.22; N 28.69.

2-[[4-Триэтилгермил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилен]малононитрил (14в). К раствору 0.106 г (0.5 ммоль) триэтилгермилпропиналя в 1 мл водноэтанольной смеси прибавляли 0.069 г (0.6 ммоль) триметилсилилазида, перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Прибавляли раствор малононитрила 0.033 г (0.5 ммоль) в этаноле (1 мл), перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре. Прибавляли 1 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3×3 мл), сушили MgSO_4 . Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 10 : 1$) с выделением целевых гетероциклов.

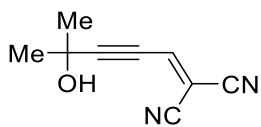
2-[[4-Триэтилгермил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метилен}малононитрил (14в)



Выход (14в) 0.129 г (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 114-116°C, ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.04 (т, 9H, CH_3), 1.15 (кв, 6H, CH_2), 8.06 (с, 1H, CH=C), 15.70 (уш.с, 1H, NH) м.д. ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 4.57, 8.90 ($(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{Ge}$), 69.73 ($=\text{C}(\text{CN})_2$), 113.29 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.72 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 141.66 (C^4), 144.89 (CH=), 148.62 (C^5) м.д. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3243 (NH), 2271 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2234 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1610 (CH=C), 1660, 1562, 1458, 1316, 1215 (триазол). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{GeN}_5$

(303.93), %: С 47.43; Н 5.64; N 23.04; Ge 23.89. Найдено, %: С 47.27; Н 5.35; N 23.16; Ge 24.22.

2-(4-Гидрокси-4-метил-2-пентинилиден)малононитрил (15д)



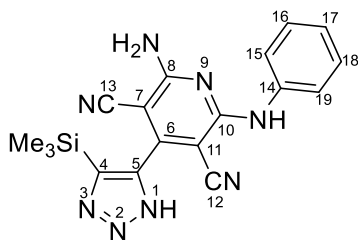
Выход 0.160 г (51%), темно-желтое масло. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.60 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 3.25 (уш. с, 1H, OH), 6.96 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 30.90 (CH_3), 65.79 (COH), 96.42 ($=\text{CC}\equiv\text{N}$), 110.93 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 111.93 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 141.11 ($\text{CH}=\text{C}$), 116.75 ($\text{HOCC}\equiv\text{C}$), 120.10 ($\text{C}\equiv\text{CH}$). ИК, тонкий слой (ν , cm^{-1}): 3428 (OH), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2171 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1643 ($\text{CH}=\text{C}$). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (160.17), %: С 67.49; Н 5.03; N 17.49. Найдено, %: С 67.37; Н 5.32; N 17.28.

3.6. Мультикомпонентный синтез полизамещенных NH-1,2,3-триазолопиридинов

3.6.1. Однореакторный мультикомпонентный синтез полизамещенных пиридинов из элементзамещенных пропиналей, триметилсилилазида, малононитрила и анилина

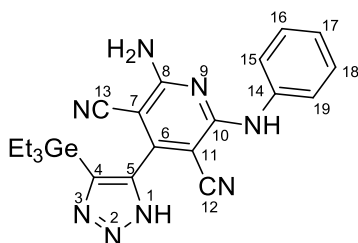
Смесь 0.126 г (1 ммоль) триметилсилилпропиналя (**1a**), 0.138 г (1.2 ммоль) триметилсилилазида и 0.5 мл абс. EtOH перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, прибавляли 0.132 г (2 ммоль) малононитрила в 4.5 мл абс. EtOH. После перемешивания в течение 16 часов, прибавляли 0.093 г (1 ммоль) анилина и 0.041 г безводного ZnCl_2 (30 мол.%). После перемешивания при 80°C в течение 9 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, медленно выливали в 20 мл ледяной воды при перемешивании, осадок отфильтровывали, сушили в вакууме. Остаток растворяли в небольшом количестве ДМСО и по каплям выливали в воду. Выпавший осадок отделяли центрифугированием, жидкую фазу декантировали, осадок сушили в вакууме. Выход 0.239 г (64%), серый порошок т.пл. $222\text{--}224^\circ\text{C}$.

2-Амино-6-анилино-4-[4-(триметилсилил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]-3,5-пиридиндикарбонитрил (17а)



Выход 0.239 г (64%), серый порошок, т.пл. 222-224°C. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.30 (с, 1H, $(\text{CH}_3)_3$), 7.07 (т, 1H), 7.30 (т, 2H), 7.42 (уш. с, 2H, NH_2), 7.69 (д, 2H), 9.06 (1H, NH), 15.04 (1H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -1.01 (Me_3Si), 83.59 (C^{11}), 84.48 (C^7), 115.92 (C^{12}N), 119.88 (C^{13}N), 122.96 ($\text{C}^{15,19}$), 124.32 (C^{17}), 128.86 ($\text{C}^{16,18}$), 129.37 (C^{14}), 139.22 (C^4), 146.33 (C^6), 153.21 (C^5), 157.23 (C^{10}), 160.57 (C^8). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3336, 3220, 3127 (NH_2 NH), 2212 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1642, 1511, 1453, 1327, 1229 (триазол). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{Si}$ (374.47), %: C 57.73; H 4.85; N 29.92; Si 7.05. Найдено, %: C 56.94; H 4.81; N 29.40; Si 7.12.

2-Амино-6-анилино-4-[4-(триэтилгермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]-3,5-пиридиндикарбонитрил (17в)

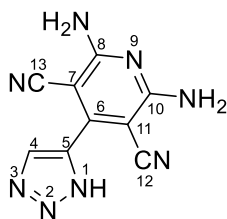


Выход 0.244 г (53%), серый порошок, т.пл. 184-186°C. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.83 (кв, 6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.05 (т, 9H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 7.07 (т, 1H), 7.28 (т, 2H), 7.54 (уш. с, 2H, NH_2), 7.70 (д, 2H), 9.01 (1H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 4.52, 9.52 (Et_3Ge), 60.81 (C^{11}), 61.58 (C^7), 116.46 (C^{12}N), 118.16 (C^{13}N), 123.50 ($\text{C}^{15,19}$), 124.90 (C^{17}), 129.48 ($\text{C}^{16,18}$), 129.78 (C^{14}), 139.87 (C^4), 147.01 (C^6), 154.12 (C^5), 157.82 (C^{10}), 161.16 (C^8). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3421, 3328, 3227 (NH_2 NH), 2212 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1642, 1511, 1453, 1327, 1229 (триазол). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{Ge}$ (461.11), %: C 54.70; H 5.25; N 24.30; Ge 15.75. Найдено, %: C 53.94; H 5.54; N 23.44; Ge 15.77.

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

Смесь 0.126 г (1 ммоль) триметилсилилпропиналя (**1a**), 0.138 г (1.2 ммоль) триметилсилилазида, 10 мг хитозана и 1 мл дистиллированной воды перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем прибавляли 0.132 г (2 ммоль) малононитрила, 0.142 г (2 ммоль) 26-28% -ного гидрата аммиака и 6 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 суток, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 10 мл дистиллированной воды и 2 мл этанола (выделено чистое вещество, не требующее дополнительной очистки). Выход 0.052 г (23 %), серый порошок, т.пл. > 300°C.

2,6-Диамино-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)-3,5-пиридиндикарбонитрил (**18**)



Выход 0.052 г (23%), серый порошок, т. пл. > 300°C (с разл.). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): δ 7.27 (с, 4H, NH_2), 8.36 (с, 1H, $\text{C}^4\text{H}=\text{}$). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 79.35 ($\text{C}^7, ^{11}$), 116.89 (CN), 129.98 (C^5), 140.21 (C^4), 148.56 (C^6), 161.71 ($\text{C}^8, ^{10}$). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3462, 3362, 3170, (NH_2 , NH), 2213 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1683, 1632, 1552, 1456, 1327, 1232 (триазол). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_8$ (226.20), %: C 47.79, H 2.67, N 49.54. Найдено, %: C 47.69, H 2.83, N 49.05.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трофимов, Б.А. Химия пиррола: новые страницы / Б.А. Трофимов, А.И. Михалева, Е.Ю. Шмидт, Л.Н. Собенина; под ред. Г.А. Толстикова. – Новосибирск: Наука, 2012. – 383 С.
2. Tietze, L.F. Domino reactions in organic synthesis / L.F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke. – Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006. – 617 P.
3. Kobayashi, S. Science of synthesis: water in organic synthesis / S. Kobayashi. – Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG, 2012. – 960 P.
4. Bohlmann, F. Polyacetylenverbindungen, 231. Weiter inhaltsstoffe aus arten der Tribus *Arctotideae* / F. Bohlmann, A. Suwita // Chemische Berichte – 1975. – Vol. 108, № 2. – P. 515-519.
5. Nicholas, C.S. Irreversible inactivation of the flavoenzyme alcohol oxidase with acetylenic alcohols / C.S. Nicholas, T.H. Cromartie // Biochemical and biophysical research communications – 1980. – Vol. 97, № 1. – P. 216-221.
6. Shirota, F. N. Propiolaldehyde, a pargyline metabolite that irreversibly inhibits aldehyde dehydrogenase. Isolation from hepatic microsomal system / F. N. Shirota, E. G. De Master, H. T. Nagasawa // Journal of medicinal chemistry – 1979. – Vol. 22, № 5. – P. 463-464.
7. Ferencz-Biro, K. Inhibition of human aldehyde dehydrogenase isozymes by propiolaldehyde / K. Ferencz-Biro, R. Pietruszko // Alcoholism: Clinical and Experimental Research – 1984. – Vol. 8, № 3. – P. 302-307.
8. Xie, H.-B. Radical-molecule reaction $C_3H + H_2O$ on amorphous water ice: a promising route for interstellar propynal / H.-B. Xie, C.-B. Shao, Y.-H. Ding // The Astrophysical Journal – 2007. – Vol. 670, № 1. – P. 449-456.
9. Wan, Z. Optically active allenes from β -lactone templates: asymmetric total synthesis of (-)-malyngolide / Z. Wan, S. G. Nelson // Journal of the American Chemical Society – 2000. – Vol. 122, № 42. – P. 10470-10471.
10. Plater, M. J. Metalled porphyrins containing lead(II), copper(II) or zinc(II) / M. J. Plater, S. Aiken, G. Bourhill // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58, № 12. – P. 2415-2422.

11. Ogawa, K. Two-photon absorption properties of self-assemblies of butadiyne-linked bis(imidazolylporphyrin) / K. Ogawa, A. Ohashi, Y. Kobuke, K. Kamada, K. Ohta // *The Journal of Physical Chemistry B* – 2005. – Vol. 109, № 46. – P. 22003-22012.
12. Splan, K.E. Permeable nonaggregating porphyrin thin films that display enhanced photophysical properties / K.E. Splan, J.T. Hupp // *Langmuir* – 2004. – Vol. 20, № 24. – P. 10560-10566.
13. Novokshonova, I.A. An efficient oxidation of α,β -element-containing propargyl alcohols and acetylenic γ -diols by o-iodoxybenzoic acid (IBX) / I.A. Novokshonova, V.V. Novokshonov, A.S. Medvedeva // *Synthesis* – 2008. – № 23. – P. 3797-3800.
14. Медведева, А.С. Кремний- и германийзамещенные пропинали – амбидентные электрофилы для дизайна новых гетероциклов и полифункциональных ацетиленов / А.С. Медведева, А.В. Мареев, М.М. Демина // *Известия АН, Серия химическая* – 2008. – № 5. – С. 914-930.
15. Medvedeva, A.S. Prop-2-yn-1-als and 1-phenylprop-2-yn-1-one in the chalcogen Baylis–Hillman reaction / A.S. Medvedeva, M.M. Demina, P.S. Novopashin, G.I. Sarapulova, A.V. Afonin // *Mendeleev Communications* – 2002. – Vol. 12, № 3. – P. 110-111.
16. Mareev, A.V. MW-Assisted dry oxidation of 3-trialkylsilyl(germyl)-2-propyn-1-ols to propynals and direct conversion of acetylenic alcohols to ynimines and enynes. / A.V. Mareev, A.S. Medvedeva, A.V. Khatashkeev, A.V. Afonin // *Mendeleev Communications* – 2005. – Vol. 15, № 6. – P. 263-265.
17. Медведева, А.С. Новая реакция триметилсилилпропиналя с 2-аминопиридином при микроволновом содействии / А.С. Медведева, А.В. Мареев, А.В. Афонин, И.А. Ушаков // *Журнал органической химии* – 2005. – Т. 41, № 3. – С. 478-479.
18. Медведева, А.С. Определяющая роль природы катализатора в конкурентных реакциях триметилсилилпропиналя с N-, O-нуклеофилами / А.С. Медведева,

- Д.В. Павлов, А.В. Мареев // Журнал органической химии – 2008.– Т. 44.– Вып. 1.– С. 145-147.
19. Shagun, V.A. Tentative mechanisms of 1,2-dihydropyridine and 4*H*-pyran formation via the reaction of 3-trimethylsilyl-2-propyn-1-al with 2-aminopyridine and water: experimental and quantum chemistry studies / V.A. Shagun, A.S. Medvedeva, A.V. Mareev // Tetrahedron – 2013. – Vol. 69, № 10. –P. 2357-2368.
 20. Dömling, A. Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry / A. Dömling // Chemical reviews – 2006. – Vol. 106, № 1. – P. 17-89.
 21. Guo, Y. TLC-UV-spectrophotometric and TLC-scanning determination of isatin in leaf of *Isatis* / Y. Guo, F. Chen // Zhongcaoyao – 1986. – Vol. 17. – P. 8-11.
 22. Erdmann, O. L. Untersuchungen über den Indigo / O.L. Erdmann // Journal für Praktische Chemie – 1840. – Vol. 19, № 1. – P. 321-362.
 23. Laurent, A. Recherches sur l'indigo / A. Laurent // Annales de Chimie et de Physique – 1840. – Vol. 3, № 3. – P. 393-434.
 24. Kumar, M. Synthesis, antimicrobial, anticancer, antiviral evaluation and QSAR studies of 4-(1-aryl-2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylideneamino)-*N*-substituted benzene sulfonamides / M. Kumar, K. Ramasamy, V. Mani, R.K. Mishra, A.B.A. Majeed, E.D. Clercq, B. Narasimhan // Arabian Journal of Chemistry – 2014. – Vol. 7, № 4. – P. 396-408.
 25. Havrylyuk, D. Synthesis of New 4-Thiazolidinone-, Pyrazoline-, and Isatin-Based Conjugates with Promising Antitumor Activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, A. Gzella, R. Lesyk // Journal of Medicinal Chemistry – 2012. – Vol. 55, № 20. – P. 8630-8641.
 26. Kumar, S.B. Synthesis, antitubercular and anticancer activity of new Baylis–Hillman adduct-derived *N*-cinnamyl-substituted isatin derivatives / S.B. Kumar, M. Ravinder, G. Kishore, V.J. Rao, P. Yogeewari, D. Sriram // Journal of Medicinal Chemistry – 2014. – Vol. 23, № 4. – P. 1934-1940.
 27. Han, K. Design, synthesis and in vitro cytotoxicity evaluation of 5-(2-carboxyethenyl)isatin derivatives as anticancer agents / K. Han, Y. Zhou, F. Liu,

- Q. Guo, P. Wang, Y. Yang, B. Song, W. Liu, Q. Yao, Y. Teng, P. Yu // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* – 2014. – Vol. 24, № 2. – P. 591-594.
28. Liang, C. Synthesis, in vitro and in vivo antitumor activity of symmetrical bis-Schiff base derivatives of isatin / C. Liang, J. Xia, D. Lei, X. Li, Q. Yao, J. Gao // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2014. – Vol. 74. – P. 742-750.
 29. Kumar, K. 1*H*-1,2,3-Triazole-Tethered Isatin–Ferrocene and Isatin–Ferrocenylchalcone Conjugates: Synthesis and in Vitro Antitubercular Evaluation / K. Kumar, S. Carrere-Kremer L. Kremer, Y. Gueerardel, C. Biot, V. Kumar // *Organometallics* – 2013. – Vol. 32, № 2. – P. 5713-5719.
 30. Mondal, P. Synthesis of Some New Isoxazoline Derivatives of Chalconised Indoline 2-one as a Potential Analgesic, Antibacterial and Anthelmimtic Agents / P. Mondal, S. Jana, A. Balaji, R. Ramakrishna, L. Kanthal // *Journal of Young Pharmacists* – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 38-41.
 31. Raj, R. Azide-alkyne cycloaddition en route to 1*H*-1,2,3-triazole-tethered 7-chloroquinoline-isatin chimeras: Synthesis and antimalarial evaluation / R. Raj, P. Singh, P. Singh, J. Gut, P.J. Rosenthal, V. Kumar // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2013. – Vol. 62. – P. 590-596.
 32. Paul, B. Unraveling the binding interaction and kinetics of a prospective anti-HIV drug with a model transport protein: results and challenges / B.K. Paul, D. Ray, N. Guchhait // *Physical Chemistry Chemical Physics* – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 1275-1278.
 33. Kiran, G. Microwave-Assisted Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Antioxidant Activity of Some New Isatin Derivatives / G. Kiran, T. Maneshwar, Y. Rajeshwar, M. Sarangapani // *Journal of Chemistry*– 2013. – Vol. 2013, № 2013. – P. 1-7.
 34. Yeung, B.K.S. Spirotetrahydro β -Carbolines (Spiroindolones): A New Class of Potent and Orally Efficacious Compounds for the Treatment of Malaria / B.K.S. Yeung, B. Zou, M. Rottmann, S.B. Lakshminarayana, S.H. Ang, S.Y. Leong, J. Tan, J. Wong, S. Keller-Maerki, C. Fischli, A. Goh, E.K. Schmitt, P. Krastel, E. Francotte, K. Kuhen, D. Plouffe, K. Henson, T. Wagner, E.A. Winzeler, F.

- Petersen, R. Brun, V. Dartois, T.T. Diagana, T.H. Keller // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2010. – Vol. 53, № 14. – P. 5155-5164.
35. Ermut, G. Synthesis and chemotherapeutic activities of 5-chloro-1*H*-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazones / G. Ermut, N. Karal, I. Cetin, M. Topcul, S. Birteksoz // *Marmara Pharmaceutical Journal* – 2013. – Vol. 17. – P. 147-154.
 36. Patent № EP 2011/2573072 A1. Indenoquinolone compound, preparation method and use thereof / Y. Song, X. Fu, Y. Qi // European Patent Office – 2011.
 37. Singh, S.N. Cu-mediated 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with dipolarophiles: a faster access to spirooxindoles of potential pharmacological interest / S.N. Singh, S. Regati, A.K. Paul, M. Layek, S. Jayaprakash, K.V. Reddy, G.S. Deora, S. Mukherjee, M. Pal // *Tetrahedron Letter* – 2013. – Vol. 54, № 40. – P. 5448-5452.
 38. Yang, F. Unprecedented formation of spiro[indoline-3,7'-pyrrolo[1,2-*a*]azepine] from multicomponent reaction of L-proline, isatin and but-2-ynedioate / F. Yang, J. Sun, H. Gao, C. G. Yan // *RSC Advances* – 2015. – Vol. 5, № 41. – P. 32786-32794.
 39. Shi, F. Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of Alkynes with Isatin-Derived Azomethine Ylides: Enantioselective Synthesis of Spiro[indoline-3,2'-pyrrole] Derivatives / F. Shi, R.-Y. Zhu, X. Liang, S.-J. Tu // *Advanced Synthesis and Catalysis* – 2013. – Vol. 355, № 12. – P. 2447-2458.
 40. Tan, W. Diversity-oriented synthesis of spiro-oxindole-based 2,5-dihydropyrroles via three-component cycloadditions and evaluation on their cytotoxicity / W. Tan, X.-T. Zhu, S. Zhang, G.-J. Xing, R.-Y. Zhu, F. Shi // *RSC Advances* – 2013. – Vol. 3, № 27. – P. 10875-10886.
 41. Shi, F. Scaffold-Inspired Enantioselective Synthesis of Biologically Important Spiro[pyrrolidin-3,2'-oxindoles] with Structural Diversity through Catalytic Isatin-Derived 1,3-Dipolar Cycloadditions / F. Shi, Z.-L. Tao, S.-W. Luo, S.-J. Tu, L.-Z. Gong // *Chemistry A European Journal* – 2012. – Vol. 18, № 22. – P. 6885-6894.
 42. Wang, C.-S. Enantioselective Construction of Spiro[indoline-3,2'-pyrrole] Framework via Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions Using Allenes as

- Equivalents of Alkynes / C.-S. Wang, R.-Y. Zhu, J. Zheng, F. Shi, S.-J. Tu // *The Journal of Organic Chemistry* – 2015. – Vol. 80, № 1. – P. 512-520.
43. Han, Y. Synthesis of the functionalized spiro[indoline-3,5'-pyrroline]-2,2'-diones via three-component reactions of arylamines, acetylenedicarboxylates, and isatins / Y. Han, Q. Wu, J. Sun, C.-G. Yan // *Tetrahedron* – 2012. – Vol. 68, № 41. – P. 8539-8544.
44. Yang, H.B. A Three-Component Condensation for the Construction of the Spiro[indoline-3,3'-piperidin]-2-one Skeleton / H. B. Yang, X.-Y. Guan, Y. Wei, M. Shi // *European Journal of Organic Chemistry* – 2012. – Vol. 2012, № 14. – P. 2792-2800.
45. Karmakar, R. One-pot three-component reaction for the synthesis of biologically important spiro[benzo[*f*]quinoline-3,3'-indoline] derivatives / R. Karmakar, U. Kayal, B. Bhattacharya, G. Maiti // *Tetrahedron* – 2014. – Vol. 55, № 7. – P. 1370-1372.
46. Gao, H. Povarov Reaction of β -Enamino Esters and Isatin-3-imines for Diastereoselective Synthesis of Spiro[indoline-3,2'-quinolines] / H. Gao, J. Sun, C. G. Yan // *Synthesis* – 2014. – Vol. 46, № 4. – P. 489-495.
47. Bello, D. Mechanistic variations of the Povarov multicomponent reaction and related processes / D. Bello, R. Ramon, R. Lavilla // *Current Organic Chemistry* – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 332-356.
48. Kouznetsov, V.V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of *N*-polyheterocycles and related alkaloids / V.V. Kouznetsov // *Tetrahedron* – 2009. – Vol. 65, № 14. – P. 2721-2750.
49. Majumdar, K.C. Synthesis of heterocycles by domino-Knoevenagel–hetero-Diels–Alder reactions / K.C. Majumdar, A. Taher, R.K. Nandi // *Tetrahedron* – 2012. – Vol. 68, № 29. – P. 5693-5718.
50. Yadav, J.S. LiBF₄-Catalyzed Imino-Diels-Alder Reaction: A Facile Synthesis of Pyrano-and Furoquinolines / J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, C. R. Madhuri, G. Sabitha // *Synthesis* – 2001. – Vol. 2001, № 07. – P. 1065-1068.

51. Kouznetsov, V.V. Simple entry to new 2-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline and 2,3-dialkylquinoline derivatives using BiCl₃-catalyzed three component reactions of anilines and aliphatic aldehydes in the presence (or lack) of *N*-vinyl amides / V.V. Kouznetsov, C.M. Gómez, F.R. Ruíz, E. del Olmo // *Tetrahedron Letters* – 2012. – Vol. 53, № 25. – P. 3115-3118.
52. Maiti, G. One-pot imino Diels–Alder reaction for the synthesis of 3-aryl-3,4-dihydrobenzo[*f*]quinoline derivatives catalyzed by antimony trichloride / G. Maiti, R. Karmakar, U. Kayal // *Tetrahedron Letters* – 2013. – Vol. 54, № 23. – P. 2920-2923.
53. Kouznetsov, V.V. A simple entry to novel spiro dihydroquinoline-oxindoles using Povarov reaction between 3-*N*-aryliminoisatins and isoeugenol / V.V. Kouznetsov, V.S.B. Forero, D.F.A. Torres // *Tetrahedron Letters* – 2008. – Vol. 49, № 41. – P. 5855-5857.
54. Shi, F. A Catalytic Asymmetric Isatin-Involved Povarov Reaction: Diastereo- and Enantioselective Construction of Spiro [indolin-3, 2'-quinoline] Scaffold / F. Shi, G.J. Xing, R.Y. Zhu, W. Tan, S.J. Tu // *Organic letters* – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 128-131.
55. Noroozi Tisseh, Z. A novel organocatalytic multi-component reaction: an efficient synthesis of polysubstituted pyrano-fused spirooxindoles / Z. Noroozi Tisseh, F. Ahmadi, M. Dabiri, H.R. Khavasi, A. Bazgir // *Tetrahedron* – 2012. – Vol. 53, № 28. – P. 3603-3606.
56. Li, X. One-Pot Synthesis of Novel Spiro Pyrano[2,3-*d*][1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine Derivatives / X. Li, H. Liu, A. Zheng, Z. Li, X. Yu, P. Yi // *Synthetic Communications* – 2014. – Vol. 44, № 10. – P. 1414-1421.
57. Sun, J. Efficient Synthesis of the Functionalized Spiro[indoline-3,4'-pyridine] via Four-component Reaction / J. Sun, Q. Wu, L. Zhang, C. Yan // *Chinese Journal of Chemistry* – 2012. – Vol. 30, № 7. – P. 1548-1554.
58. Zhang, L.-J. Synthesis of functionalized spiro[indoline-3,4'-pyridines] and spiro[indoline-3,4'-pyridinones] via one-pot four-component reactions / L.-J.

- Zhang, Q. Wu, J. Sun, C.-G. Yan // *Beilstein Journal of Organic Chemistry* – 2013. – Vol. 9. – P. 846-851.
59. Gao, H. Selective Synthesis of Functionalized Spiro[indoline-3,2'-pyridines] and Spiro[indoline-3,4'-pyridines] by Lewis Acid Catalyzed Reactions of Acetylenedicarboxylate, Arylamines, and Isatins / H. Gao, J. Sun, C.-G. Yan // *The Journal of Organic Chemistry* – 2014. – Vol. 79, № 9. – P. 4131-4136.
60. Gao, H. Molecular diversity of acid-catalyzed one-pot reaction of arylamines, methyl propiolate, and isatins / H. Gao, J. Sun, C.-G. Yan // *Molecular Diversity* – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 511-519.
61. Sun, J. Synthesis of Spiro[indoline-3,2'-quinoline] Derivatives through a Four-Component Reaction / J. Sun, Y. Sun, H. Gao, C.-G. Yan // *European Journal of Organic Chemistry* – 2012. – Vol. 2012, № 10. – P. 1976-1983.
62. Sun, Y. Synthesis of spiro[dihydropyridine-oxindoles] via three-component reaction of arylamine, isatin and cyclopentane-1,3-dione / Y. Sun, J. Sun, C.-G. Yan // *Beilstein Journal of Organic Chemistry* – 2013. – Vol. 9. – P. 8-14.
63. Pore, D.M. Green access to novel spiro pyranopyrazole derivatives / D.M. Pore, P.B. Patil, D.S. Gaikwad, P.G. Hegade, J.D. Patil, K.A. Undale // *Tetrahedron Letter* – 2013. – Vol. 54, № 44. – P. 5876-5878.
64. Pal, S. One-pot four-component reaction for the efficient synthesis of spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-*c*]pyrazole]-3'-carboxylate derivatives / S. Pal, M. N. Khan, S. Karamthulla, S.J. Abbas // *Tetrahedron Letters* – 2013. – Vol. 54, № 40. – P. 5434-5440.
65. Wang, C. Convenient synthesis of spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-*c*]pyrazole] and spiro[acenaphthyl-3,4'-pyrano[2,3-*c*]pyrazoles] via four-component reaction / C. Wang, Y.H. Jiang, C.G. Yan // *Chinese Chemical Letters* – 2015. – Vol. 26, № 7. – P. 889-893.
66. De Moliner, F. Beyond Ugi and Passerini reactions: Multicomponent approaches based on isocyanides and alkynes as an efficient tool for diversity oriented synthesis / F. De Moliner, L. Banfi, R. Riva, A. Basso // *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* – 2011. – Vol. 14, № 9. – P. 782-810.

67. Shaabani, A. Recent progress of isocyanide-based multicomponent reactions in Iran / A. Shaabani, A. Maleki, A.H. Rezayan, A. Sarvary // *Molecular diversity* – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 41- 68.
68. Adib, M. A novel one-pot, three-component synthesis of dialkyl 5-(alkylamino)-1-aryl-1*H*-pyrazole-3,4-dicarboxylates / M.A. Adib, B. Mohammadi, H.R. Bijanzadeh // *Synlett* – 2008. – Vol. 2008, № 20. – P. 3180-3182.
69. Teimouri, M.B. Reaction between isocyanides and dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of strong CH-acids: one-pot synthesis of highly functionalized annulated 4*H*-pyrans / M.B. Teimouri, R. Bazhrang, V. Eslamimanesh, A. Nouri // *Tetrahedron* – 2006. – Vol. 62, № 13. – P. 3016-3020.
70. Terzidis, M.A. One-Pot Five-Component Synthesis of Spirocyclopenta[*b*]chromene Derivatives and Their Acid-Catalyzed Rearrangement / M.A. Terzidis, T. Zarganes-Tzitzikas, C. Tsimenidis, J. Stephanidou-Stephanatou, C.A. Tsoleridis, G.E. Kostakis // *The Journal of Organic Chemistry* – 2012. – Vol. 77, № 20. – P. 9018-9028.
71. Khalilzadeh, M.A. A novel isocyanide-based three-component reaction: a facile synthesis of substituted 2*H*-pyran-3,4-dicarboxylates / M.A. Khalilzadeh, Z. Hossaini, M.M. Baradarani, A. Hasannia // *Tetrahedron* – 2010. – Vol. 64, № 43. – P. 8464-8467.
72. *Advances in heterocyclic chemistry* / Eds. F.M. Dean, A.R. Katritzky. – Academic: New York, 1982. Vol. 30. – P. 167-238.
73. Corey, E.J. *The logic of chemical synthesis* / E.J. Corey, X.M. Cheng. – Wiley: New York, 1989. – P. 249-357.
74. Yao, T. AuCl₃-catalyzed synthesis of highly substituted furans from 2-(1-alkynyl)-2-alken-1-ones / T. Yao, X. Zhang, R.C. Larock // *American Chemical Society* – 2004. – Vol. 126, № 36. – P. 11164-11165.
75. Jung, C.K. Phosphine-mediated reductive condensation of γ -acyloxy butynoates: a diversity oriented strategy for the construction of substituted furans / C.K. Jung, J.C. Wang, M.J. Krische // *American Chemical Society* – 2004. – Vol. 126, № 13. – P. 4118-4119.

76. Yavari, I. A simple approach to the synthesis of dialkyl 5-tert-butylamino-[2,2'] bifuranyl-3,4-dicarboxylates / I. Yavari, F. Nasiri, L. Moradi, H. Djahaniani // *Tetrahedron Letter* – 2004. – Vol. 45, № 38. – P. 7099-7101.
77. Yavari, I. Reaction of benzoyl chlorides with Huisgen's zwitterion: synthesis of functionalized 2,5-dihydro-1*H*-pyrroles and tetrasubstituted furans / I. Yavari, A. Mokhtarporyani-Sanandaj, L. Moradi, A. Mirzaei // *Tetrahedron* – 2008. – Vol. 64, № 22. – P. 5221-5225.
78. Adib, M. Facile one-pot three-component synthesis of functionalized pyridylfuran-2-amines / M. Adib, M.H. Sayahi, S. Aali Koloogani, P. Mirzaei // *Helvetica Chimica Acta* – 2006. – Vol. 89, № 2. – P. 299-303.
79. Azizian, J.A modified and green methodology for preparation of polysubstituted furans / J. Azizian, M.R. Mohammadizadeh, A.A. Mohammadi, A.R. Karimi // *Heteroatom Chemistry* – 2005. – Vol. 16, № 4. – P. 259-262.
80. Yavari, I. On the reaction between alkyl isocyanides and ethynyl phenyl ketone in the presence of *N,N*-dimethylbarbituric acid / I. Yavari, M. Anary-Abbasinejad, A. Alizadeh // *Monatshefte für Chemie* – 2002. – Vol. 133, № 9. – P. 1221-1224.
81. Maghsoodlou, M.T. Synthesis and dynamic ¹³C NMR study of new system containing polarized carbon-carbon double bonds from reaction between cyclohexyl isocyanide and ethyl propiolate in the presence of *N,N*-dimethylbarbituric acid / M.T. Maghsoodlou, S.M.H. Khorassani, N. Hazeri, G. Marandi, H. R. Bijanzadeh // *Journal of Chemical Research* – 2006. – Vol. 2006, № 2. – P. 73-74.
82. Yavari, I. Efficient synthesis of functionalized 2,5-dihydrofurans and 1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-ones by reaction of isocyanides with activated acetylenes in the presence of hexachloroacetone // *Monatshefte für Chemie* – 2008. – Vol. 139, № 6. – P. 625-628.
83. Shaabani, A. An isocyanide-based three-component reaction: synthesis of fully substituted *N*-alkyl-2-triphenylphosphoranylidene glutarimides / A. Shaabani, E. Soleimani, H.R. Khavasi, R.-D. Hoffmann, U. Rodewald, R. Pottgen // *Tetrahedron Letter* – 2006. – Vol. 47, № 31. – P. 5493-5496.

84. Adib, M. One-pot three-component synthesis of 3-amino-5,8-dioxo-5,8-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazines / M. Adib, S. Aali Koloogani, A. Abbasi, H.R. Bijanzadeh // *Synthesis* – 2007. – Vol. 2007, № 19. – P. 3056-3060.
85. Arnould, M. Efficient Metal-Free Synthesis of Various PyridoPyrido[2',1':2,3]imidazo-[4,5-*b*]quinolones / M. Arnould, M.-A. Hiebel, S. Massip, J.M. Léger, C. Jarry, S. Berteina-Raboin, G. Guillaumet // *Chemistry – A European Journal* – 2013. – Vol. 19, № 37. – P. 12249 – 12253.
86. Shaabani, A. A simple and efficient approach to the synthesis of 4*H*-furo[3,4-*b*]pyrans via a three-component reaction of isocyanides / A. Shaabani, E. Soleimani, A. Sarvary, A.H. Rezayan // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2008. – Vol. 18, № 14. – P. 3968-3970.
87. Lu, K. A Concise and Diversity-Oriented Strategy for the Synthesis of Benzofurans and Indoles via Ugi and Diels–Alder Reactions / K. Lu, T. Luo, Z. Xiang, Z. You, R. Fathi, J. Chen, Z.J. Yang // *Combinatorial Chemistry* – 2005. – Vol. 7, № 6. – P. 958-967.
88. Ramachary, D.B. Discovery of 2-aminobuta-1,3-enynes in asymmetric organocascade catalysis: construction of drug-like spirocyclic cyclohexanes having five to six contiguous stereocenters / D.B. Ramachary, C. Venkaiah, P.M. Krishna // *Chemical Communications* – 2012. – Vol. 48, № 16. – P. 2252-2254.
89. Shi, F. Highly enantioselective synthesis of biologically important 2,5-dihydropyrroles via phosphoric acid-catalyzed three-component reactions and evaluation of their cytotoxicity / F. Shi, Z.L. Tao, J. Yu, S.J. Tu // *Tetrahedron* – 2011. – Vol. 22, № 23. – P. 2056-2064.
90. Boominathan, M. Efficient atom economical one-pot multicomponent synthesis of densely functionalized 4*H*-chromene derivatives / M. Boominathan, M. Nagaraj, S. Muthusubramanian, R.V. Krishnakumar // *Tetrahedron* – 2011. – Vol. 67, № 33. – P. 6057-6064.
91. Kazemi, B. An efficient synthesis of 4*H*-chromene, 4*H*-pyran, and oxepine derivatives via one-pot three-component tandem reactions / B. Kazemi, S.

- Javanshir, A. Maleki, M. Safari, H.R. Khavasi // *Tetrahedron Letters* – 2012. – Vol. 53, № 51. –P. 6977-6981.
92. Bian, L. Three-component synthesis of 2-amino-3-cyano-5-oxo-4-perfluoroalkyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromene derivatives / L. Bian, J. Xu, L. Xie, J. Chen, H. Deng, M. Shao, T. Ding, H. Zhang, W. Cao // *Tetrahedron* – 2013. – Vol. 69, № 30. –P. 6121-6128.
93. Kassaee, M.Z. One-pot four-component synthesis of tetra-substituted pyrroles / M.Z. Kassaee, M. Masrouri, T. Partiovi // *Helvetica Chimica Acta* – 2008. – Vol. 91, № 2. –P. 227-231.
94. Balalaie, S. Synthesis of polysubstituted 1,4-dihydropyridines via three-component reaction / S. Balalaie, L. Baoosi, F. Tahoori, F. Rominger, H.R. Bijanzadeh // *Tetrahedron* – 2013. – Vol. 69, № 2. –P. 738-743.
95. Ruijter, E. Synthesis of Polycyclic Alkaloid-Type Compounds by an N-Acyliminium Pictet-Spengler/Diels-Alder Sequence / E. Ruijter, J. Garcia-Hartjes, F. Hoffmann, L.T.M. van Wandelen, E. Janssen, F.J.J. de Kanter, R.V.A. Orru // *Synlett* – 2010. – Vol. 2010, № 16. – P. 2485-2489.
96. Yavari, I. Efficient synthesis of highly functionalized thiazolidine-4-ones under solvent-free conditions / I. Yavari, N. Hosseini, L. Moradi // *Monatshefte für Chemie* – 2008. – Vol. 139, № 2. – P. 133-136.
97. Zhang, M. A New Multicomponent Reaction Catalyzed by a Lewis Acid Catalyst: Convenient Synthesis of Polyfunctional Tetrahydropyr-imidines / M. Zhang, H.F. Jiang // *European Journal of Organic Chemistry* – 2008. – Vol. 2008, № 20. – P. 3519-3523.
98. Novokshonov, V.V. Element-substituted propynals in the biginelli reaction / V.V. Novokshonov, I.A Novokshonova, I.A Ushakov, A.S Medvedeva // *Chemistry of Heterocyclic Compounds* – 2006. – Vol. 42, № 11. – P. 1492-1494.
99. Novokshonov V.V. Synthesis of 4-alkynyl-substituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones / V.V. Novokshonov, I.A. Novokshonova, T.T.H. Nguyen, A.S. Medvedeva // *Synthetic Communications* – 2012.– Vol. 42, № 16. – P. 2346-2354.

100. Мареев, А.В. Неожиданная сборка замещенного пиррола из 3-триметилсилилпроп-2-иналя и этил 3-анилинобут-2-еноата / А.В. Мареев, Д.А. Буланов, И.А. Ушаков, А.С. Медведева, Т.Н. Бородина, В.И. Смирнов // Журнал органической химии – 2016. – Т. 52, № 3. – С. 452-455.
101. Sarkar, R. L-Proline catalyzed expeditious multicomponent protocol for the synthesis of fused N-substituted-2-pyridone derivatives in aqueous medium / R. Sarkar, C. Mukhopadhyay // Tetrahedron Letters – 2014. – Vol. 55, № 16. –P. 2618-2624.
102. Zhou, Q. An efficient one-pot synthesis of 1,4-disubstituted 3-amino-2-pyridone derivatives via three-component reactions of alkynyl aldehydes and amines with ethyl 2-((diphenylmethylene)amino)acetate / Q. Zhou, X. Chu, W. Tang, T. Lu // Tetrahedron – 2012. – Vol. 68, № 22. –P. 4152-4158.
103. Dey, S. Lewis Acid-Catalyzed One-Pot, Three-Component Route to Chiral 3,3'-Bipyrroles / S. Dey, C. Pal, D. Nandi, V.S. Giri, M. Zaidlewicz, M. Krzeminski, L. Smentek, B. A. Hess, J. Gawronski, M. Kwit, N. J. Babu, A. Nangia, P. Jaisankar // Organic Letters – 2008. – Vol. 10, № 7. –P. 1373-1376.
104. Williams, D.R. Studies toward funiculosin. Intramolecular carbonyl condensations using carboxamidimidazolidine intermediates / D.R. Williams, P.D. Lowder, Y.-G. Gu // Tetrahedron Letters – 1997. – Vol. 38, № 3. –P. 327-330.
105. McEvoy, K.M. 3,4-Diaminopyridine in the Treatment of Lambert–Eaton Myasthenic Syndrome / K.M. McEvoy, A. J. Windebank, J.R. Daube, P.A. Low // New England Journal of Medicine – 1989. – Vol. 321, № 23. –P. 1567-1571.
106. Schwid, S.R. Quantitative assessment of sustained-release 4-aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis / S.R. Schwid, M.D. Petrie, M.P. McDermott, D.S. Tierney, D.H. Mason, A.D. Goodman // Neurology – 1997. – Vol. 48, № 4. –P. 817-820.
107. Segal, J.L. 4-Aminopyridine Improves Pulmonary Function in Quadriplegic Humans with Longstanding Spinal Cord Injury / J.L. Segal, S.R. Brunnemann // Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy – 1997. – Vol. 17, № 3. –P. 415-423.

108. Sellin, L.C. The action of batulinum toxin at the neuromuscular junction / L.C. Sellin // *Medical Biology* – 1981. – Vol. 59, № 1. –P. 11-20.
109. Sakurai, A. The Cyclization of Malononitrile and Ketones by Ammonium Acetate / A. Sakurai, H. Midorikawa // *Bulletin of the Chemical Society of Japan* – 1968. – Vol. 41, № 2. –P. 430-432.
110. Latif, N. Malononitriles and cyanoesters .6. synthesis of new biologically-active cyanopyridines / N. Latif, N. Mishriky, N.S. Girgis // *Indian journal of chemistry section B-Organic chemistry including medicinal chemistry* – 1981. – Vol. 20, № 2. –P. 147-149.
111. Vorbruggen, H. Advances in Amination of Nitrogen Heterocycles / H. Vorbruggen // *Advances in Heterocyclic Chemistry* – 1990. – Vol. 49. –P. 117-3926.
112. Matsumoto, K. High pressure synthesis of new Ag⁺ ion-specific crown ethers / K. Matsumoto, H. Minatogawa, M. Munakata, M. Toda, H. Tsukube // *Tetrahedron Letters* – 1990. – Vol. 31, № 27. –P. 3923-3926.
113. McKillop, A. Synthesis of Six-Membered Rings In "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" / A. McKillop, A.J. Boulton; Eds. A.R. Katritzky, C.W. Rees. – Oxford, U.K: Pergamon, 1984. – Vol. 2. – 67 P.
114. Keller, P.A. Pyridines and their Benzo Derivatives, In "Comprehensive Heterocyclic Chemistry III" / Keller, P.A; Eds. A.R. Katritzky, C.A. Ramsden, E.F.V. Scriven, R.J.K. Taylor. – Oxford, U.K: Pergamon, 2008. – Vol. 7. – 217 p.
115. Kumar, A. A grinding-induced catalyst- and solvent-free synthesis of highly functionalized 1,4-dihydropyridines via a domino multicomponent reaction / A. Kumar, S. Sharma // *Green Chemistry* – 2011. – Vol. 13, № 8. – P. 2017-2020.
116. Zhu, H. "One-Pot" Multicomponent Approach to Indolizines and Pyrido[1,2-*a*]indoles / H. Zhu, J. Stockigt, Y. Yu, H. Zou // *Organic Letters* – 2011. – Vol. 13, № 10. – P. 2792-2794.
117. Kamijo, S. Regiospecific synthesis of 2-allyl-1,2,3-triazoles by palladium-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition / S. Kamijo, T. Jin, Zh. Huo, Y. Yamamoto // *Tetrahedron Letters* – 2002. – Vol. 43, № 52. –P. 9707-9710.

118. De Moliner, F. Novel application of α -azido aldehydes in multicomponent reactions: synthesis of triazolo-fused dihydrooxazinones via a passerini reaction–dipolar cycloaddition strategy / F. De Moliner, S. Crosignani, A. Galatini, R. Riva, A. Basso // ACS combinatorial science – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 453-457.
119. Liu, M. A copper (I) isonitrile complex as a heterogeneous catalyst for azide–alkyne cycloaddition in water / M.Liu, O. Reiser // Organic letters – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 1102-1105.
120. Taher, A. Microwave assisted azide–alkyne cycloaddition reaction using polymer supported Cu(I) as a catalytic species: a solventless approach / A. Taher, D. Nandi, R.U. Islam, M. Choudhary, K. Mallick // RSC Advances – 2015. – Vol. 5, № 59. – P. 47275-47283.
121. Movassagh, B. Polystyrene resin-supported CuI-cryptand 22 complex: a highly efficient and reusable catalyst for three-component synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles under aerobic conditions in water / B. Movassagh, N. Rezaei // Tetrahedron – 2014. – Vol. 70, № 46. – P. 8885-8892.
122. Radatz, C.S. Recoverable Cu/SiO₂ composite-catalysed click synthesis of 1, 2, 3-triazoles in water media / C.S. Radatz, L. do Amaral Soares, E.R. Vieira, D. Alves, D. Russowsky, P.H. Schneider // New Journal of Chemistry – 2014. – Vol. 38, № 4. – P. 1410-1417.
123. Li, J. Facile one-pot synthesis of 4,5-disubstituted 1,2,3-(NH)-triazoles through Sonogashira coupling/1,3-dipolar cycloaddition of acid chlorides, terminal acetylenes, and sodium azide / J. Li, D. Wang, Y. Zhang, J. Li, B. Chen // Organic letters – 2009. – Vol. 11, № 14. – P. 3024-3027.
124. Mukherjee, N. Solvent-free one-pot synthesis of 1,2,3-triazole derivatives by the 'Click' reaction of alkyl halides or aryl boronic acids, sodium azide and terminal alkynes over a Cu/Al₂O₃ surface under ball-milling / N. Mukherjee, S. Ahammed, S. Bhadra, B.C. Ranu // Green Chemistry – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 389-397.
125. Wu, Y.M. Regiospecific synthesis of 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazole via one-pot reaction promoted by copper (I) salt / Y.M. Wu, J. Deng, Y. Li, Q.Y. Chen // Synthesis – 2005. – Vol. 2005, № 8. – P. 1314-1318.

126. Yamamoto, K. A New Multicomponent Multicatalyst Reaction (MC)²R: Chemoselective Cycloaddition and Latent Catalyst Activation for the Synthesis of Fully Substituted 1,2,3-Triazoles / K. Yamamoto, T. Bruun, J.Y. Kim, L. Zhang, M. Lautens // *Organic letters* – 2016. – Vol. 18, № 11. – P. 2644-2647.
127. Kwon, M. Unusual Cu (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloaddition of acetylenic amides: formation of bistriazoles / M. Kwon, Y. Jang, S. Yoon, D. Yang, H.B. Jeon // *Tetrahedron Letters* – 2012. – Vol. 53, № 13. – P. 1606-1609.
128. Elamari, H. Chemoselective preparation of disymmetric bistriazoles from bisalkynes / H. Elamari, F. Meganem, J. Herscovici, C. Girard // *Tetrahedron Letters* – 2011. – Vol. 52, № 6. – P. 658-660.
129. Yang, D. A convenient synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles via 1,3-dipolar cycloaddition/coupling of alkynes, phenylboronic acids, and sodium azide catalyzed by Cu(I)/Cu(II) / D. Yang, N. Fu, Z. Liu, Y. Li, B. Chen // *Synlett* – 2007. – № 2. – P. 278-282.
130. Mendoza-Espinosa, D. Pseudo-Four Component Synthesis of Mono-and Di-Benzylated-1,2,3-Triazoles Derived from Aniline / D. Mendoza-Espinosa, G.E. Negron-Silva, L. Lomas-Romero, A. Gutierrez-Carrillo, R. Santillán // *Molecules* – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 55-56.
131. Feldman, A.K. One-pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from *in situ* generated azides / A.K. Feldman, B. Colasson, V.V. Fokin // *Organic letters* – 2004. – Vol. 6, № 22. – P. 3897-3899.
132. Kalisiak, J. Efficient synthesis of 2-substituted-1,2,3-triazoles / J. Kalisiak, K.B. Sharpless, V.V. Fokin // *Organic letters* – 2008. – Vol. 10, № 15. – P. 3171-3174.
133. Alonso, F. Multicomponent click synthesis of 1,2,3-triazoles from epoxides in water catalyzed by copper nanoparticles on activated carbon / F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus // *The Journal of organic chemistry* – 2011. – Vol. 76, № 20. – P. 8394-8405.
134. Wang, Z.X. Synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via a three-component reaction in water in the presence of CuX (X= Cl, I) / Z.X. Wang, Z.G. Zhao // *Journal of heterocyclic chemistry* – 2007. – Vol. 44, № 1. – P. 89-92.

135. Huang, Y. One-pot syntheses of 1,2,3-triazoles containing a pentafluorosulfanylalkyl group via click chemistry / Y. Huang, G.L. Gard, M.S. Jean'ne // *Tetrahedron Letters* – 2010. – Vol. 51, № 52. – P. 6951-6954.
136. Salehi, P. One-pot synthesis of 1,2,3-triazole linked dihydropyrimidinones via Huisgen 1,3-dipolar/Biginelli cycloaddition / P. Salehi, M. Dabiri, M. Koohshari, S.K. Movahed, M. Bararjanian // *Molecular diversity* – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 833-837.
137. Shaabani, S. One-pot synthesis of coumarin-3-carboxamides containing a triazole ring via an isocyanide-based six-component reaction / S. Shaabani, A. Shaabani, S.W. Ng // *ACS combinatorial science* – 2014. – Vol. 164, № 4. – P. 176-183.
138. Appukkuttan, P. A microwave assisted click chemistry synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via a copper (I) catalyzed three component reaction / P. Appukkuttan, W. Dehaen, V.V. Fokin, E.V.D. Eycken // *Organic letters* – 2004. – Vol. 6, № 23. – P. 4223-4225.
139. Chandrasekhar, S. Three-component coupling of alkynes, Baylis–Hillman adducts and sodium azide: a new synthesis of substituted triazoles / S. Chandrasekhar, D. Basu, Ch. Rambabu // *Tetrahedron Letters* – 2006. – Vol. 47, № 18. – P. 3059-3063.
140. Sreedhar, B. Cu(I)-catalyzed one-pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via nucleophilic displacement and 1,3-dipolar cycloaddition / B. Sreedhar, P.S. Reddy, N.S. Kumar // *Tetrahedron Letters* – 2006. – Vol. 47, № 18. – P. 3055-3058.
141. Sreedhar, B. Regioselective synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via three-component coupling of secondary alcohols, TMSN₃ and alkynes / B. Sreedhar, P.S. Reddy, V.R. Krishna // *Tetrahedron Letters* – 2007. – Vol. 48, № 33. – P. 5831-5834.
142. Cai, X. Organocatalytic Enantioselective Dipolar [3+2] Cycloadditions of Acetylenic Aldehydes with Nitrones for the Formation of Chiral 4-Isoxazolines / X. Cai, C. Wang, J. Sun // *Advanced Synthesis and Catalysis* – 2012. – Vol. 354, № 2-3. – P. 359-363.

143. Fustero, S. Tandem asymmetric Michael reaction-intramolecular Michael addition. An easy entry to chiral fluorinated 1,4-dihydropyridines / S. Fustero, S. Catalan, M. Sanchez-Rosello, A. Simon-Fuentes, C. del Pozo // *Organic Letters* – 2010. – Vol. 12, № 15. – P. 3484-3487.
144. Belyaeva, K.V. Three-component reaction between imidazoles, isocyanates, and cyanophenylacetylene: a short-cut to *N*-(*Z*)-alkenylimidazole-2-carboxamides / K.V. Kseniya, L.V. Andriyankova, L.P. Nikitina, A.G. Mal'kina, A.V. Afonin, B. A. Trofimov // *Tetrahedron Letters* – 2012. – Vol. 53, № 52. – P. 7040-7043.
145. Charati, F.R. Three Component Reactions of N-Nucleophiles and Activated Acetylenes with NH-Acids: A Facile Synthesis in Water / F.R. Charati, Z. Hossaini, M.R. Hosseini-Tabatabaei // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2012. – Vol. 49, № 1. – P. 154-160.
146. Yadav, J.S. Three-component coupling reactions of isoquinolines, dimethyl acetylenedicarboxylate and indoles: a facile synthesis of 3-indolyl-1,2-dihydro-2-isoquinoliny-2-butenedioate / J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, N.N. Yadav, M.K. Gupta // *Tetrahedron Letters* – 2008. – Vol. 49, № 17. – P. 2815-2819.
147. Deng, J.-C. Nucleophilic conjugate 1,3-addition of phosphines to oligoynoates / J.-C. Deng, C.-W. Kuo, S.-C. Chuang // *Chemical Communications* – 2014. – Vol. 50, № 73. – P. 10580-10583.
148. Стид, Дж.В. Супрамолекулярная химия / Дж.В. Стид, Дж.Л. Этвуд. – Москва: ИКЦ «Академкнига», 2007. – Т. 2. – 895 С.
149. Мареев, А.В. Самосборка 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-*a*]пиридина из фенилпропиналя и 2-аминопиридина / А.В. Мареев, А.С. Медведева, И.В. Митрошина, А.В. Афонин, И.А. Ушаков, Г.В. Романенко, Е.В. Третьяков // *Журнал органической химии* – 2008. – Т. 44, №.11. – С. 1738-1740.
150. Мареев, А.В. Хемоселективные реакции триметилсилилпропиналя с аминопиридинами и эфирами аминокислот / А.В. Мареев, Э.Ю. Мареева, М.В. Андреев, С.С. Гуляев, И.В. Митрошина, А.С. Медведева // *Журнал органической химии* – 2011. – Т. 47, № 10. – С. 1516-1522.

151. Berthelot, M. Hydrogen-bond basicity pK_{HB} scale of six-membered aromatic *N*-heterocycles / M. Berthelot, C. Laurence, M. Safar, F. Besseau // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2 – 1998. – № 2. – P. 283-290.
152. Gallant, A.J. Heptametallic Bowl-Shaped Complexes Derived from Conjugated Schiff-Base Macrocycles: Synthesis, Characterization, and X-ray Crystal Structures / A.J. Gallant, J.H. Chong, M.J. MacLachlan // Inorganic Chemistry – 2006. – Vol 45, № 14. – P. 5248-5250.
153. Байкалова, Л.В. Особенности конденсации 2-,3-аминопиридинов и 2-аминопиримидина с 2-формилимидазолами / Л.В. Байкалова, И.А. Зырянова, А.В. Афонин, Б.А. Трофимов // Журнал органической химии – 2002. – Т. 38, № 11. – С.1731-1737.
154. Королева, Е.В. Синтез и применение производных 2-аминопиримидина в качестве ключевых интермедиатов химического синтеза биомолекул / Е.В. Королева, К.Н. Гусак, Ж.В. Игнатович // Успехи химии – 2010. – Т. 79, № 8. – С. 720-746.
155. Sun, J. Facile synthesis of functionalized tetrahydroquinolines via domino Povarov reactions of arylamines, methyl propiolate and aromatic aldehydes / J. Sun, H. Gao, Q. Wu, C.-G Yan // Beilstein Journal of Organic Chemistry – 2012. – Vol. 8. – P. 1839-1843.
156. Yavari, I. An efficient organocatalytic method for tandem synthesis of functionalized 2-pyridones / I. Yavari, M.J. Bayat // Tetrahedron Letters – 2011. – Vol. 52, № 49. – P. 6649-6651.
157. Медведева, А.С. Тримеризация 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля в 4-триметилсилилэтинил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегид / А.С. Медведева, А.В. Хаташкеев, А.В. Мареев, А.В. Афонин, И.А. Ушаков // Журнал органической химии – 2005. – Т. 41, №11. – С. 1740–1741.
158. Liu, W. DABCO-Induced [2+2+2]-Cycloaddition Reaction of Ethyl Propiolate and Aryl Aldehydes for the Synthesis of 4-Aryl-4*H*-pyrans / W. Liu, H. Jiang, P. Zhou, S. Zhu // Synlett – 2009. – Vol. 2009, № 20. – P. 3295-3298.

159. Dong, L.-J. One-Pot Formation of Chiral Polysubstituted 3,4-Dihydropyrans via a Novel Organocatalytic Domino Sequence Involving Alkynal Self-Condensation / L.-J. Dong, T.-T. Fan, C. Wang, J. Sun // *Organic Letters* – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 204-207.
160. Juhl, K. The First Organocatalytic Enantioselective Inverse-Electron-Demand Hetero-Diels–Alder Reaction / K. Juhl, K.A. Jørgensen // *Angewandte Chemie Int. Ed.* – 2003. – Vol. 42, № 13. – P. 1498-1501.
161. Mitzel, T. Control of Skeletal Connectivity in Indium Promoted Reactions: 1,2-Additions and Cope Rearrangements En Route to Lactol Formation / T. Mitzel, J. Wzorek, A. Troutman, K. Allegue // *The Journal of Organic Chemistry* – 2007. – Vol. 72, № 8. – P. 3042-3052.
162. Tejedor, D. Chemo-differentiating MCRs based on α -ketoesters and terminal alkynoates. A homoaldol-based ABB' system / D. Tejedor, A. Santos-Exposito, F. Garcia-Tellado // *Chemical Communications* – 2006. – Vol. 2006, № 25. – P. 2667-2669.
163. Yi, C. An Efficient and Facile Synthesis of Highly Substituted 2,6-Dicyanoanilines / C. Yi, C. Blum, S.X. Liu, G. Frei, A. Neels, P. Renaud, S. Leutwyler, S. Decurtins // *The Journal of Organic Chemistry* – 2008. – Vol. 73, № 9. – P. 3596-3599.
164. Медведева, А.С. Взаимодействие вторичных аминов с ацетиленовыми γ -оксиальдегидами и γ -кетואцеталями / А.С. Медведева, Л.П. Сафронова, И.Д. Калихман, М.Г. Воронков // *Известия АН, Серия химическая* – 1976. – № 8. – С. 1799-1803.
165. Медведева, А.С. Циклоприсоединение этилендиамина к ацетиленовым γ -гидроксиальдегидам / А.С. Медведева, И.А. Новокшенова, А.В. Афонин, Л.П. Сафронова // *Журнал органической химии* – 2005. – Т. 41, № 11. – С. 1742-1743.
166. Новокшенова, И.А. Необычная димеризация ацетиленовых γ -гидроксиальдегидов / И.А. Новокшенова, А.С. Медведева, А.В. Афонин, Л.П.

- Сафронова // Журнал органической химии – 2004. – Т. 40, № 8. – С.1261-1262.
167. Agalave S.G. Click chemistry: 1,2,3-Triazoles as pharmacophores / S.G. Agalave, S.R. Maujan, V.S. Pore // Chemistry–An Asian Journal – 2011. – Vol. 6, № 10. – P. 2696-2718.
168. Tron G.C. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes // Medicinal research reviews – 2008. – Vol. 28, №. 2. – P. 278-308.
169. Кривопапов, В.П. 1,2,3-Триазол и его производные. Развитие методов формирования триазольного кольца / В.П. Кривопапов, О.П. Шкурко // Успехи химии – 2005. – Vol. 74. – №. 4. – P. 369-410.
170. Bakulev, V. Thermal Rearrangements and Transformations of 1,2,3-Triazoles. In Chemistry of 1,2,3-triazoles / V. Bakulev, W. Dehaen, T. Beryozkina – Springer International Publishing, 2014. –P. 1-49.
171. Ichikawa, M. Bipyridyl-substituted benzo[1,2,3]triazoles as a thermally stable electron transporting material for organic light-emitting devices / M. Ichikawa, S. Mochizuki, H.G. Jeon, S. Hayashi, N. Yokoyama, Y. Taniguchi // Journal of Materials Chemistry – 2011. – Vol. 21, № 32. – P. 11791-11799.
172. Qin, A. Click polymerization / A. Qin, J.W.Y. Lam, B.Z. Tang // Chemical Society Reviews – 2010. – Vol. 39, № 7. – P. 2522-2544.
173. Gimeno, N. "Click chemistry" as a versatile route to synthesize and modulate bent-core liquid crystalline materials / N. Gimeno, R. Martin-Rapun, S. Rodriguez-Conde, J.L. Serrano, C.L. Folcia, M.A. Pericás, M.B. Ros // Journal of Materials Chemistry – 2012. – Vol. 22, № 33. – P. 16791-16800.
174. Wamhoff, H. 1,2,3-Triazoles In Comprehensive Heterocyclic Chemistry / H. Wamhoff; Eds. A.R. Katritzky, C.W. Rees – Oxford: Pergamon, 1984. – Vol. 5. –P 669-732.
175. Alvarez, R. 1,2,3-Triazole-[2,5-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)- β -D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiole 2'',2''-dioxide)(TSAO) Analogs: Synthesis and Anti-HIV-1 Activity // R. Alvarez, S. Velázquez, A. San-Felix, S. Aquaro, E.

- De Clercq, C.-F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M.J. Camarasa – 1994. – Vol. 37, № 24. – P. 4185-4194.
176. Juriček, M. Triazole: a unique building block for the construction of functional materials / M. Juriček, P.H.J. Kouwer, A.E. Rowan // Chemical Communications – 2011. – Vol. 47, № 31. – P. 8740-8749.
 177. Colombo, M. Click chemistry for the synthesis of RGD-containing integrin ligands / M. Colombo, A. Bianchi // Molecules – 2010. – Vol. 15, №. 1. – P. 178-197.
 178. Velazquez, S. Regiospecific synthesis and anti-human immunodeficiency virus activity of novel 5-substituted *N*-alkylcarbamoyl and *N,N*-dialkyl carbamoyl 1,2,3-triazole-TSAO analogues / S. Velazquez, R. Alvarez, C. Perez, , F. Gago, E. DeClercq, J. Alzarini, M.J. Camarasa // Antiviral Chemistry and Chemotherapy – 1998.– Vol. 9, № 6. –P. 481-489.
 179. Palhagen, S. Rufinamide: a double-blind, placebo-controlled proof of principle trial in patients with epilepsy / S. Palhagen, R. Canger, O. Henriksen, J.A. van Parys, M.E. Riviere, M.A. Karolchik // Epilepsy Research – 2001. – Vol. 43, № 2. –P. 115-124.
 180. Reck, F. Identification of 4-Substituted 1,2,3-Triazoles as Novel Oxazolidinone Antibacterial Agents with Reduced Activity against Monoamine Oxidase A / F. Reck, F. Zhou, M. Girardot, G. Kern, C.J. Eyermann, N.J. Hales, R.R. Ramsay, M.B. Gravestock // Journal of medicinal chemistry – 2005. – Vol. 48, № 2. – P. 499-506.
 181. Therin, C. Molecular basis of antibiotic resistance and beta-lactamase inhibition by mechanism-based inactivators: Perspectives and future directions / C. Therin, R.C. Levesque // FEMS microbiology reviews – 2000. – Vol. 24, № 3. – P. 251-262.
 182. Khan, F.Y. Evaluation of the use of piperacillin/tazobactam (Tazocin) at Hamad General Hospital, Qatar: Are there unjustified prescriptions? / F.Y. Khan, A. Elhiday, I.F Khudair, H. Yousef, A.H. Omran, S.H. Alsamman, M. Elhamid // Infection and Drug Resistance – 2012. – Vol. 5. – P. 17-21.

183. Blackwell, C.C. In vitro evaluation of the new oral cephalosporin cefatrizine: comparison with other cephalosporins / C.C. Blackwell, E.H. Freimer, G.C. Tuke // *Antimicrobial agents and chemotherapy* – 1976. – Vol. 10, № 2. – P. 288-292.
184. Corrado, C. Carboxyamidotriazole-ototate inhibits the growth of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia cells and modulates exosomes-stimulated angiogenesis / C. Corrado, A.M. Flugy, S. Taverna, S. Raimondo, G. Guggino, R. Karmali, G. De Leo, R. Alessandro // *PLoS One* – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. e42310.
185. Das, K. Crystal structure of tertbutyldimethylsilylspiroaminooxathioledioxide-thymine (TSAO-T) in complex with HIV-1 reverse transcriptase (RT) redefines the elastic limits of the non-nucleoside inhibitor-binding pocket / K. Das, J.D. Bauman, A.S. Rim, C. Dharia, A.D. Clark Jr, M.J. Camarasa, J. Balzarini, E. Arnold // *Journal of medicinal chemistry* – 2011. – Vol. 54, № 8. – P. 2727-2737.
186. Tome, A.C. Product class 13: 1,2,3-triazoles in "Science of Synthesis" / A.C. Tome; Eds. R.C. Storr, T.L. Gilchrist. – New York: Thieme, 2004. – Vol. 13. – P. 415-601.
187. Rostovtsev, V.V. A stepwise huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regio selective "ligation" of azides and terminal alkynes / V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless // *Angewandte Chemie Int. Ed.* – 2002. – Vol. 114, № 14. – P. 2708-2711.
188. Tornøe, C.W. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides / C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal // *The Journal of organic chemistry* – 2002. – Vol. 67, № 9. – P.3057-3064.
189. Huisgen, R. 1,3-dipolar cycloadditions. Past and future / R. Huisgen // *Angewandte Chemie Int. Ed. Engl.* – 1963. – Vol. 2, № 10. – P. 565-598.
190. Li, C.-J. Organic reactions in aqueous media with a focus on carbon-carbon bond formations: a decade update / C.-J. Li // *Chemical Reviews* – 2005. – Vol. 105, № 8. – P.3095-3166.
191. Chanda, A. Organic synthesis "on water" / A. Chanda, V.V. Fokin // *Chemical Reviews* – 2009. – Vol. 109, № 2. – P. 525-748.

192. Boyce, M. Bringing chemistry to life / M. Boyce, C.R. Bertozzi // *Nature Methods* – 2011. – Vol. 8, № 8. – P. 638-642.
193. Del Amo, D.S. Biocompatible Copper(I) Catalysts for in vivo imaging of glycans / D.S. Del Amo, W. Wang, H. Jiang, C. Besanceney, A.C. Yan, M. Levy, Y. Liu, F.L. Marlow, P. Wu // *Journal of the American Chemical Society* – 2010. – Vol. 132, № 47. – P. 16893-16899.
194. Демина, М.М. Высокоэффективный синтез 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов в воде / М.М. Демина, Т.Л.Х. Нгуен, Н.С. Шаглаева, А.В. Мареев, А.С. Медведева // *Журнал органической химии* – 2012. – Т. 48, № 12. – С.1611-1613.
195. Демина, М.М. 1,2-Диполярное циклоприсоединение триметилсилилазида к пропиналам и димеризация 1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов в трициклические бис (гемиаминали) / М.М. Демина, П.С. Новопашин, Г.И. Сарапулова, Л.И. Ларина, А.С. Смолин, В.С. Фундаменский, А.А. Кашаев, А.С. Медведева // *Журнал органической химии* – 2004. – Т. 40, №. 12. – С. 1852-1857.
196. Artyushin, O.I. Water as a promoting media for 1,3-dipolar cycloaddition of phosphorylated azides to internal alkynes / O.I. Artyushin, E.V. Matveeva, I.S. Bushmarinov, I.L. Odinet // *Arkivoc* – 2012. – № 4. – P. 252-263.
197. Kloss, F. Metal-Free 1,5-Regioselective Azide–Alkyne [3+2]-Cycloaddition / F. Kloss, U. Kohn, B.O. Jahn, M.D. Hager, H. Gorls, U.S. Schubert // *Chemistry–An Asian Journal* – 2011. – Vol. 6, № 10. – P. 2816-2824.
198. Schäfer, H. Reaction of trimethylsilyl azide with a digermene in the presence of water: 1,2-addition of hydrazoic acid / H. Schäfer, W. Saak, M. Weidenbruch // *Journal of Organometallic Chemistry* – 2000. – Vol. 604, № 2. – P. 211-213.
199. Kamal, A. Enantioselective ring opening of epoxides with trimethylsilyl azide (TMSN₃) in the presence of β -cyclodextrin: an efficient route to 1,2-azido alcohols / A. Kamal, M. Arifuddin, M.V. Rao // *Tetrahedron: Asymmetry* – 1999. – Vol. 10, № 22. – P. 4261-4264.

200. Медведева, А.С. Определяющая роль воды в эффективном некатализируемом синтезе полифункциональных 1*H*-1,2,3-триазолов на основе γ -гидроксипропиналей / А.С. Медведева, М.М. Демина, Т.Л.Х. Нгуен, Ч.З. Ву, Д.А. Буланов, В.В. Новокшенов // Журнал органической химии – 2013. Т. 49. – № 8. – С. 1236-1240.
201. Медведева, А.С. Спонтанная гидратация карбонильной группы замещенныхпропиналей в водной среде / А.С. Медведева, И.В. Митрошина, А.В. Афонин, К.А. Чернышев, Д.А. Буланов, А.В. Мареев // Журнал органической химии – 2013. – Т. 49, № 6. – С. 845-848.
202. Journet, M. Highly efficient and mild synthesis of variously 5-substituted-4-carbaldehyde-1,2,3-triazole derivatives / M. Journet, D. Cai, J.J. Kowal, R.D. Larsen // Tetrahedron Letters – 2001. – Vol. 42, № 52. – P. 9117-9118.
203. Abele, E. Recent advances in the synthesis of heterocycles from oximes / E. Abele, E. Lukevics // Heterocycles – 2000. – Vol. 53, № 10. – P. 2285-2336.
204. Abele, E. Furan and Thiophene Oximes: Synthesis, Reactions, and Biological Activity (review) / E. Abele, E. Lukevics // Chemistry of Heterocyclic Compounds – 2001. – Vol. 37, № 2. – P. 141-169.
205. Abele, E. Indole and isatin oximes: Synthesis, reactions, and biological activity (Review) / E. Abele, R. Abele, O. Dzenitis, E. Lukevics // Chemistry of Heterocyclic Compounds – 2003. – Vol. 39, № 1. – P. 3-35.
206. Abele, E. Quinoline oximes: Synthesis, reactions, and biological activity (review) / E. Abele, R. Abele, K. Rubina, E. Lukevics // Chemistry of Heterocyclic Compounds – 2005. – Vol. 41, № 2. – P. 137-162.
207. Abele, E. Oximes of five-membered heterocyclic compounds with three and four heteroatoms 2. Synthesis of derivatives, reactions, and biological activity (review) / E. Abele, R. Abele, E. Lukevics // Chemistry of Heterocyclic Compounds – 2008. – Vol. 44, № 7. – P. 769-792.
208. Abele, E. Oximes of five-membered heterocyclic compounds with three and four heteroatoms 1. Synthesis and structure (review) / E. Abele, R. Abele, E. Lukevics // Chemistry of Heterocyclic Compounds – 2008. – Vol. 44, № 6. – P. 637-649.

209. Abele, E. Oximes of six-membered heterocyclic compounds with two or three heteroatoms: I. Synthesis and structure (review) / E. Abele, R. Abele, E. Lukevics // Chemistry of Heterocyclic Compounds – 2009. – Vol. 45, № 12. – P. 1420-1440.
210. Abele, E. Oximes of six-membered heterocyclic compounds with two and three heteroatoms. II. Reactions and biological activity (review) / E. Abele, R. Abele, L. Golomba, J. Višņevska, T. Beresneva, K. Rubina, E. Lukevics // Chemistry of Heterocyclic Compounds – 2010. – Vol. 46, № 8. – P. 905-930.
211. Abele, E. Oximes of seven-membered heterocyclic compounds containing one heteroatom / E. Abele, R. Abele, L. Golomba, J. Višņevska, T. Beresneva, K. Rubina // Latvian Journal of Chemistry – 2011. – Vol. 50, № 3-4. – P. 205-222.
212. Nikitjuka, A. Synthesis, Chemical and Biological Properties of Aziridine-1-carbaldehyde Oximes (Minireview) / A. Nikitjuka, A. Jirgensons // Chemistry of Heterocyclic Compounds – 2014. – Vol. 49, № 11. – P. 1544-1559.
213. Chernyshev, K.A. Configurational assignment of carbon, silicon and germanium containing propynal oximes by means of ^{13}C – ^1H , ^{13}C – ^{13}C and ^{15}N – ^1H spin–spin coupling constants / K.A. Chernyshev, L.B. Krivdin, L.I. Larina, T.V. Konkova, M.M. Demina, A.S. Medvedeva // Magnetic Resonance in Chemistry – 2007. – Vol. 45, № 8. – P. 661-666.
214. Афонин, А.В. Стереоспецифичность констант экранирования ядер углерода-13 в спектрах ЯМР ^{13}C оксимов α -пропиналей / А.В. Афонин, М.М. Демина, Т.В. Конькова, А.В. Мареев, Д.Е. Симоненко, И.А. Ушаков, А.С. Медведева // Журнал органической химии – 2007. – Т. 43, № 11. – С. 1725-1726.
215. Питерская, Ю.Л. Циклоприсоединение органических азидов к α,β -ацетиленовым альдимидам / Ю.Л. Питерская, А.В. Храмчихин, М.Д. Стадничук, В.К. Бельский, А.И. Сташ // Журнал общей химии – 1996. – Т. 66, № 7. – С. 1180-1187.
216. Hlasta, D.J. Steric effects on the regioselectivity of an azide-alkyne dipolar cycloaddition reaction: the synthesis of human leukocyte elastase inhibitors / D.J. Hlasta, J.H. Ackerman // The Journal of Organic Chemistry – 1994. – Vol. 59, № 21. – P. 6184-6189.

217. Coats, S.J. Trimethylsilyl-directed 1,3-dipolar cycloaddition reactions in the solid-phase synthesis of 1,2,3-triazoles / S.J. Coats, J.S. Link, D. Gauthier, D.J. Hlasta // *Organic letters* – 2005. – Vol. 7, № 8. – P. 1469-1472.
218. Demaray, J.A. Synthesis of triazole-oxazolidinones via a one-pot reaction and evaluation of their antimicrobial activity / J.A. Demaray, J.E. Thuener, M.N. Dawson, S.J. Sucheck // *Bioorganic & medicinal chemistry letters* – 2008. – Vol. 18, № 17. – P. 4868-4871.
219. Jarowski, P.D. 1,2,3-Triazoles as conjugative π -linkers in push-pull chromophores: importance of substituent positioning on intramolecular charge-transfer / P.D. Jarowski, Y.L. Wu, W.B. Schweizer, F. Diederich // *Organic letters* – 2008. – Vol. 10, № 15. – P. 3347-3350.
220. Демина, М.М. Взаимодействи 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля с 1,2-гидроксиламинооксимами / М.М. Демина, П.С. Новопашин, Г.И. Сарапулова, А.В. Афонин, А.Я. Тихонов, А.С. Медведева // *Журнал органической химии* – 2007. – Т. 43, № 4. – С. 510-513.
221. 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.
222. Кустов, Л. М. «Green chemistry» – новое мышление / Л.М. Кустов, И.П. Белецкая // *Российский химический журнал* – 2004. – Т. 8, № 6. – С. 3-12.
223. Chtchigrovsky, M. Functionalized Chitosan as a Green, Recyclable, Biopolymer-Supported Catalyst for the [3+2] Huisgen Cycloaddition / M. Chtchigrovsky, A. Primo, P. Gonzalez, K. Molvinger, M. Robitzer, F. Quignard, F. Taran // *Angewandte Chemie* – 2009. – Vol. 121, № 32. – P. 6030-6034.
224. Clark, J.H. Clean synthesis using porous inorganic solid catalysts and supported reagents. Royal Society of Chemistry / J.H. Clark, C.N. Rhodes. – Cambridge: UK, 2000.
225. Thomas, J.M. Principles and Practice of Heterogeneous Catalysis / J.M. Thomas, W.J. Thomas. – VCH: Weinheim, 1997. – 688 P.

226. Wilson, K. Solid acids and their use as environmentally friendly catalysts in organic synthesis / K. Wilson, J.H. Clark // Pure and applied chemistry – 2000. – Vol. 72, № 7. – P. 1313-1319.
227. Zhu, G. Highly effective sulfated zirconia nanocatalysts grown out of colloidal silica at high temperature / G. Zhu, C. Wang, Y. Zhang, N. Guo, Y. Zhao, R. Wang, S. Qiu, Y. Wei, R. H. Baughman // Chemistry–A European Journal – 2004. – Vol. 10, № 19. – P. 4750-4754.
228. Zhang, Q.F. Titanium (IV) and zirconium (IV) sulfato complexes containing the Kläui tripodal ligand: Molecular models of sulfated metal oxide surfaces / Q.F. Zhang, T.C.H. Lam, X.Y. Yi, E.Y.Y. Chan, W.Y. Wong, H.H.Y. Sung, I.D. Williams, W.H. Leung // Chemistry–A European Journal – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 101-111.
229. Clark, J.H. Genuinely catalytic Fries rearrangement using sulfated zirconia / J.H. Clark, M.G. Dekamin, F.M. Moghaddam // Green chemistry – 2002. – Vol. 4, № 4. – P. 366-368.
230. Olah, G.A. PVP-SO₂ complex as a solid mild acid catalyst for efficient one pot, three component, Strecker synthesis of α -aminonitriles / G.A. Olah, T. Mathew, C. Panja, K. Smith, G.K.S. Prakash // Catalysis Letters – 2007. – Vol. 114, № 1-2. – P. 1-7.
231. Kirschning, A. Functionalized polymers—emerging versatile tools for solution-phase chemistry and automated parallel synthesis / A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg // Angewandte Chemie Int. Ed. – 2001. – Vol. 40, № 4. – P. 650-679.
232. Kemnitz, E. Tailor-Made MgF₂-Based Catalysts by Sol–Gel Synthesis / E. Kemnitz, S. Wuttke, S.M. Coman // European Journal of Inorganic Chemistry – 2011. – Vol. 2011, № 31. – P. 4773-4794.
233. Corma, A. From microporous to mesoporous molecular sieve materials and their use in catalysis / A. Corma // Chemical Reviews – 1997. – Vol. 97, № 6. – P. 2373-2420.

234. On, D.T. Perspectives in catalytic applications of mesostructured materials / D.T. On, D. Desplantier-Giscard, C. Danumah, S. Kaliaguine // *Applied Catalysis A: General* – 2003. – Vol. 253, № 2. – P. 545-602.
235. Taguchi, A. Ordered mesoporous materials in catalysis / A. Taguchi, F. Schüth // *Microporous and mesoporous materials* – 2005. – Vol. 77, № 1. – P. 1-45.
236. Corma, A. Possibilities of mesoporous materials in catalysis / A. Corma, D. Kumar // *Studies in Surface Science and Catalysis* – 1998. – Vol. 117. – P. 201-222.
237. Molnar, A. Organic Transformations over Silica Materials Modified by Covalently Bonded Surface Functional Groups / A. Molnar, R. Bulcsu // *Current organic chemistry* – 2006. – Vol. 10, № 13. – P. 1697-1726.
238. Karmakar, B. Ga-TUD-1: A new heterogeneous mesoporous catalyst for the solventless expeditious synthesis of α -aminonitriles / B. Karmakar, A. Sinhamahapatra, A. Panda, J. Banerji, B. Chowdhury // *Applied Catalysis A: General* – 2011. – Vol. 392, № 1. – P. 111-117.
239. Iwanami, K. Al-MCM-41 catalyzed three-component Strecker-type synthesis of α -aminonitriles / K. Iwanami, H. Seo, J.C. Choi, T. Sakakura, H. Yasuda // *Tetrahedron* – 2010. – Vol. 66, № 10. – P. 1898-1901.
240. Karimi, B. One-pot synthesis of α -aminonitriles using a highly efficient and recyclable silica-based scandium (III) interphase catalyst / B. Karimi, A. Safari // *Journal of Organometallic Chemistry* – 2008. – Vol. 693, № 18. – P. 2967-2970.
241. Dekamin, M.G. Highly efficient and convenient Strecker reaction of carbonyl compounds and amines with TMSCN catalyzed by MCM-41 anchored sulfonic acid as a recoverable catalyst / M. G. Dekamin, Z. Mokhtari // *Tetrahedron* – 2012. – Vol. 68, № 3. – P. 922-930.
242. Dekamin, M.G. Nano-ordered B-MCM-41: An efficient and recoverable solid acid catalyst for three-component Strecker reaction of carbonyl compounds, amines and TMSCN / M. G. Dekamin, J. Mokhtari and Z. Karimi // *Scientia Iranica* – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 1356-1364.

243. Ali, E. Highly efficient and rapid synthesis of imines in the presence of nano-ordered MCM-41-SO₃H heterogeneous catalyst / E. Ali, M.R. Naimi-Jamal, M.G. Dekamin // *Scientia Iranica* – 2011. – Vol. 20, № 3. – P. 592-597.
244. Budarin, V. Delicious not siliceous: expanded carbohydrates as renewable separation media for column chromatography / V. Budarin, J.H. Clark, F.E.I. Deswarte, J.J.E. Hardy, A.J. Hunt, F.M. Kerton // *Chemical communications* – 2005. – Vol. 2005, № 23. – P. 2903-2905.
245. Shaabani, A. Cellulose sulfuric acid as a bio-supported and recyclable solid acid catalyst for the one-pot three-component synthesis of α -amino nitriles / A. Shaabani, A. Maleki // *Applied Catalysis A: General* – 2007. – Vol. 331. – P. 149-151.
246. Lee, M. Chitosan as a Natural Polymer for Heterogeneous Catalysts Support: A Short Review on Its Applications / M. Lee, B.Y. Chen, W. Den // *Applied Sciences* 2015. – Vol. 5, № 4. – P. 1272-1283.
247. Rodrigues, S. Biocompatibility of chitosan carriers with application in drug delivery / S. Rodrigues, M. Dionísio, C.R. López, A. Grenha // *Journal of functional biomaterials* – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 615-641.
248. Cover, N.F. Synergetic effects of doxycycline-loaded chitosan nanoparticles for improving drug delivery and efficacy / N.F. Cover, S. Lai-Yuen, A.K. Parsons, A. Kumar // *International Journal of Nanomedicine* – 2012. – Vol. 7. – P. 2411-2419.
249. Hajji, S. Structural differences between chitin and chitosan extracted from three different marine sources / S. Hajji, I. Younes, O. Ghorbel-Bellaaj, R. Hajji, M. Rinaudo, M.Nasri, K. Jellouli // *International journal of biological macromolecules* – 2014. – Vol. 65. – P. 298-306.
250. Reddy, K.R. Chitosan hydrogel: A green and recyclable biopolymer catalyst for aldol and Knoevenagel reactions / K.R. Reddy, K. Rajgopal, C.U. Maheswari, M. Lakshmi Kantam // *New journal of chemistry* – 2006. – Vol. 30, № 11. – P. 1549-1552.
251. Kühbeck, D. Critical assessment of the efficiency of chitosan biohydrogel beads as recyclable and heterogeneous organocatalyst for C–C bond formation / D.

- Kühbeck, G. Saidulu, K.R. Reddy, D.D. Díaz // Green chemistry – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 378-392.
252. Dekamin, M.G. Chitosan: a highly efficient renewable and recoverable biopolymer catalyst for the expeditious synthesis of α -amino nitriles and imines under mild conditions / M.G. Dekamin, M. Azimoshan, L. Ramezani // Green Chemistry – 2013. – Vol. 15, № 3. – P. 811-820.
253. Siddiqui, Z.N. Chitosan catalyzed an efficient, one pot synthesis of pyridine derivatives / Z.N. Siddiqui // Tetrahedron Letters – 2015. – Vol. 56. – №. 14. – P. 1919-1924.
254. Sahu, P.K. Chitosan: An efficient, reusable, and biodegradable catalyst for green synthesis of heterocycles / P.K.Sahu, P.K. Sahu, S.K. Gupta, D.D. Agarwal // Industrial & Engineering Chemistry Research – 2014. – Vol. 53. – №. 6. – P. 2085-2091.
255. Martina, K. *In situ* cross-linked chitosan Cu (I) or Pd (II) complexes as a versatile, eco-friendly recyclable solid catalyst / K. Martina, S.E. Leonhardt, B. Ondruschka, M. Curini, A. Binello, G. Cravotto // Journal of Molecular Catalysis A: Chemical – 2011. – Vol. 334, № 1. – P. 60-64.
256. Baig, R.N. Copper on chitosan: a recyclable heterogeneous catalyst for azide–alkyne cycloaddition reactions in water / R.N. Baig, R.S. Varma // Green Chemistry – 2013. – Vol. 15, № 7. – P. 1839-1843.
257. Kumar, B.A. Copper on chitosan: an efficient and easily recoverable heterogeneous catalyst for one pot synthesis of 1,2,3-triazoles from aryl boronic acids in water at room temperature / B.A. Kumar, K.H.V. Reddy, K. Karnakar, G. Satish, Y.V.D. Nageswar // Tetrahedron Letters – 2015. – Vol. 56, № 15. – P. 1968-1972.
258. Primo, A. Chitosan as efficient porous support for dispersion of highly active gold nanoparticles: design of hybrid catalyst for carbon–carbon bond formation / A. Primo, F. Quignard // Chemical Communications – 2010. – Vol. 46, № 30. – P. 5593-5595.

259. Leonhardt, S.E. Chitosan as a support for heterogeneous Pd catalysts in liquid phase catalysis / S.E. Leonhardt, A. Stolle, B. Ondruschka, G. Cravotto, C. De Leo, K.D. Jandt, T.F. Keller // *Applied Catalysis A: General* – 2010. – Vol. 379, № 1. – P. 30-37.
260. Reddy, S.R.S. Chitosan: highly efficient, green, and reusable biopolymer catalyst for the synthesis of alkylaminophenols via Petasis borono–Mannich reaction / S.R.S.Reddy, B.R.P. Reddy, P.V.G. Reddy // *Tetrahedron Letters* – 2015. – Vol. 56, № 35. – P. 4984-4989.
261. Zarnegar, Z. The novel synthesis of magnetically chitosan/carbon nanotube composites and their catalytic applications / Z. Zarnegar, J. Safari // *International journal of biological macromolecules* – 2015. – Vol. 75. – P. 21-31.
262. Safari, J. Chitosan nanoparticles as a green and renewable catalyst in the synthesis of 1,4-dihydropyridine under solvent-free conditions / J. Safari, F. Azizi, M. Sadeghi // *New Journal of Chemistry* – 2015. – Vol. 39, № 3. – P. 1905-1909.]
263. Siddiqui, I.R. Chitosan: an efficient promoter for the synthesis of 2-aminopyrimidine-5-carbonitrile derivatives in solvent free conditions / I.R. Siddiqui, P. Rai, A. Srivastava // *New Journal of Chemistry* – 2014. – Vol. 38, № 8. – P. 3791-3795.
264. Егорочкин, А.Н. Спектроскопическое изучение π -акцепторных эффектов в соединениях подгруппы кремния / А.Н. Егорочкин, С.Я. Хоршев // *Успехи химии* – 1980. – Vol. 49, № 9. – С. 1687-1710.
265. Егорочкин, А.Н. Спектроскопия органических соединений элементов подгруппы кремния и сверхсопряжение / А.Н. Егорочкин // *Успехи химии* – 1984. – Vol. 53, № 5. – С. 772-801.
266. Егорочкин, А.Н. Изучение относительной основности замещенных пропионалей методом ИК-спектроскопии / А.Н. Егорочкин, О.И. Маргорская, С.Е. Скобелева, А.С. Медведева, А.И. Борисова, Н.С. Вязанкин // *Известия АН, Серия химическая* – 1986. – № 8. – С. 1786-1793.

267. Bojarski, J.T. Recent progress in barbituric acid chemistry / J.T. Bojarski, J.L. Mokrosz, H.J. Barton, M.H. Paluchowska // *Advances in Heterocyclic Chemistry* – 1985. – Vol. 38. – P. 229-297.
268. Doran, W.J. Barbituric acid hypnotics / W.J. Doran // *Journal of Medicinal Chemistry* – 1959. – Vol. 4. – P. 164-167.
269. Patrick, E.H. "Adrenergic agents" in Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 9th ed. / E.H. Patrick; Eds. J.N. Delgado, W.A. Remers, J.B. Lippincott. – Philadelphia, PA. Wolters Kluwer Health, 1991. –P. 413-441.
270. Jursic, B.S. A simple method for Knoevenagel condensation of α,β -conjugated and aromatic aldehydes with barbituric acid / B.S. Jursic / *Journal of Heterocyclic Chemistry* .– 2001. – Vol. 38, №. 3. – P. 655-657.
271. Borate, H.B. Synthesis of Substituted 2,6-Dicyanoanilines and Related Compounds. A Review / H.B. Borate, A.S. Kudale, S.G. Agalave // *Organic Preparations and Procedures International* – 2012. – Vol. 44, №. 6. – P. 467-521.
272. Huang, J. A new and efficient ZnCl_2 -catalyzed synthesis and biological evaluation of novel 2-amino-3,5-dicyano-4-aryl-6-aryl-aminopyridines as potent antibacterial agents against *Helicobacter pylori* (HP) / J. Huang, J. Zhou, S. Song, H. Song, Z. Chen, W. Yi // *Tetrahedron* – 2015. – Vol. 71, №. 45. – P. 8628-8636.
273. Zonouz, A.M. Synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives under solvent-free and grinding conditions / A.M. Zonouz, D. Moghani // *Synthetic Communications* – 2011. – Vol. 41, №. 14. – P. 2152-2160.
274. Yang, J. Synthesis, optical properties of multi donor–acceptor substituted AIE pyridine derivatives dyes and application for Au^{3+} detection in aqueous solution / J. Yang, J. Li, P. Hao, F. Qiu, M. Liu, Q. Zhang, D. Shi // *Dyes and Pigments* – 2015. – Vol. 116. – P. 97-105.
275. Takahashi, K. Organic reactions mediated by cyclodextrins / K. Takahashi // *Chemical Reviews* – 1998. – Vol. 98, №. 5. – P. 2013-2034.

276. Zhao, W. Recent advance of cyclodextrins as nanoreactors in various organic reactions: a brief overview / W. Zhao, Q. Zhong // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* – 2012. – Vol. 72, № 1-2. – P. 1-14.
277. Medvedeva, A.S. ^1H NMR study on substituent effect in hetroelement-containing propynals on the Host–guest complexation with β -cyclodextrin / A.S. Medvedeva, I.V. Mitroshina, A.V. Afonin, M.M. Demina, D.V. Pavlov, A.V. Mareev // *Russian journal of organic chemistry* – 2010. – Vol. 46, № 1. – P. 155-156.
278. Shankar, J. β -Cyclodextrin catalyzed synthesis of substituted indoles in aqueous medium / J. Shankar, G. Satish, B.S.P.A. Kumar, Y.V.D. Nageswar // *European Journal of Chemistry* – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 668-670.
279. Ramesh, K. Novel and efficient aqueous phase synthesis of N-substituted azepines via tandem Michael addition and cyclization in the presence of β -cyclodextrin / K. Ramesh, S.N. Murthy, Y.V.D. Nageswar // *Tetrahedron Letters* – 2011. – Vol. 52, № 18. – P. 2362-2366.
280. Shankar, J. Aqueous phase synthesis of polysubstituted pyrimidines/pyrrolidines catalyzed by β -cyclodextrin / J. Shankar, G. Satish, K. Ramesh, N.Y.V. Durga // *European Journal of Chemistry* – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 541-544.
281. Rostamnia, S. Application of the β -cyclodextrin supramolecules as a green accelerator hosts in one-step preparation of highly functionalised rhodanine scaffolds / S. Rostamnia, E. Doustkhah, A. Hassankhani // *Supramolecular Chemistry* – 2015. – Vol. 27, № 1-2. – P. 1-3.
282. Shin, J.A. Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition reaction in water using cyclodextrin as a phase transfer catalyst / J.A. Shin, Y.G. Lim, K.H. Lee // *The Journal of organic chemistry* – 2012. – Vol. 77, № 8. – P. 4117-4122.
283. Medvedeva, A.S. β -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.

284. Abu-Orabi, S.T. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of substituted benzyl azides with acetylenic compounds / S.T. Abu-Orabi // *Molecules* – 2007. – Vol. 7, № 2. – P. 302-314.
285. Bulanov, D.A. Highly efficient microwave assisted synthesis of polyfunctional 1, 3-dioxolanes from γ -hydroxypropynals / D.A. Bulanov, I.A. Novokshonova, L.P. Safronova, I.A. Ushakov, A.S. Medvedeva // *Tetrahedron Letters* – 2016. – Vol. 57, № 2. – P. 172-176.
286. Nepogodiev, S.A. Cyclodextrin-based catenanes and rotaxanes / S.A. Nepogodiev, J.F. Stoddart // *Chemical Reviews* – 1998. – Vol. 98, № 5. – P. 1959-1976.
287. Wenz, G. Cyclodextrin rotaxanes and polyrotaxanes / G. Wenz, B.H. Han, A. Müller // *Chemical Reviews* – 2006. – Vol. 106, № 3. – P. 782-817.
288. Liu, Y. Supramolecular polypseudorotaxane with conjugated polyazomethine prepared directly from two inclusion complexes of β -cyclodextrin with tolidine and phthaldehyde / Y. Liu, Y.L. Zhao, H.Y. Zhang, X.Y. Li, P. Liang, X.Z. Zhang, J.J. Xu // *Macromolecules* – 2004. – Vol. 37, № 17. – P. 6362-6369.
289. Raghukumar, V. Synthesis of nicotinonitrile derivatives as a new class of NLO materials / V. Raghukumar, D. Thirumalai, V.T. Ramakrishnan, V. Karunakara, P. Ramamurthy // *Tetrahedron* – 2003. – Vol. 59, № 21. – P. 3761-3768.
290. Fershtat, L.L. Ionic liquid-mediated synthesis of (1*H*-1,2,3-triazol-1-yl) furoxans by [3+2] cycloaddition of azidofuroxans to acetylenes / L.L. Fershtat, S.S. Ashirbaev, A.S. Kulikov, V.V. Kachala, N.N. Makhova // *Mendeleviev Communications* – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 257-259.
291. Kopchuk, D.S. Aryne approach towards 2, 3-difluoro-10-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl) pyrido[1,2-*a*]indoles / D.S. Kopchuk, I.L. Nikonov, G.V. Zyryanov, E.V. Nosova, I.S. Kovalev, P.A. Slepukhin, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // *Mendeleviev Communications* – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. 13-14.
292. Samadi, A. Multipotent drugs with cholinergic and neuroprotective properties for the treatment of Alzheimer and neuronal vascular diseases. I. Synthesis, biological assessment, and molecular modeling of simple and readily available 2-aminopyridine-, and 2-chloropyridine-3, 5-dicarbonitriles / A.Samadi, J. Marco-

- Contelles, E. Soriano, M. Álvarez-Pérez, M. Chioua, A. Romero, L. González-Lafuente, L. Gandía, J.M. Roda, M.G. López, M. Villarroya // *Bioorganic & medicinal chemistry* – 2010. – Vol. 18, № 16. – P. 5861-5872.
293. Samadi, A. Microwave Irradiation-Assisted Amination of 2-Chloropyridine Derivatives with Amide Solvents / A. Samadi, D. Silva, M. Chioua, M. do Carmo Carreiras, J. Marco-Contelles // *Synthetic Communications* – 2011. – Vol. 41, № 19. – P. 2859-2869.
294. Deng, J. Discovery of structurally diverse HIV-1 integrase inhibitors based on a chalcone pharmacophore / J. Deng, T. Sanchez, L.Q. Al-Mawsawi, R. Dayam, R.A. Yunes, A. Garofalo, M.B. Bolger, N. Neamati // *Bioorganic & medicinal chemistry* – 2007. – Vol. 15, № 14. – P. 4985-5002.
295. Murata, T. Discovery of novel and selective IKK- β serine-threonine protein kinase inhibitors / T. Murata, M. Shimada, S. Sakakibara, T. Yoshino, H. Kadono, T. Masuda, M. Shimazaki, T. Shintani, K. Fuchikami, K. Sakai, H. Inbe // *Bioorganic & medicinal chemistry letters* – 2003. – Vol. 13, № 5. – P. 913-918.
296. Mantri, M. 2-Amino-6-furan-2-yl-4-substituted nicotinonitriles as A_{2A} adenosine receptor antagonists / M. Mantri, O. de Graaf, J. van Veldhoven, A. Göblyös, J.K. von Frijtag Drabbe Künzel, T. Mulder-Krieger, R. Link, H. de Vries, M.W. Beukers, J. Brussee, A.P. IJzerman // *Journal of medicinal chemistry* – 2008. – Vol. 51, № 15. – P. 4449-4455.
297. Said, S.A. Synthesis and pharmacological activity of some synthesized polyazacyclopenta[*a*]naphthalenes and pyrazolo[3,4-*b*]pyridines using 2-amino-6-methyl-4-phenylnicotinonitrile as synthon / S.A. Said // *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly* – 2009. – Vol. 140, № 5. – P. 573-579.
298. Ibrahim, D.A. Design, synthesis and biological study of novel pyrido[2,3-*d*]pyrimidine as anti-proliferative CDK2 inhibitors / D.A. Ibrahim, N.S. Ismail // *European journal of medicinal chemistry* – 2011. – Vol. 46, № 12. – P. 5825-5832.
299. Mohamed, M.S. Synthesis of certain pyrimidine derivatives as antimicrobial agents and anti-inflammatory agents / M.S. Mohamed, S.M. Awad, A.I. Sayed // *Molecules* – 2010. – Vol. 15, № 3. – P. 1882-1890.

300. Yang, T. Syntheses and cell-based phenotypic screen of novel 7-amino pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carbonitrile derivatives as potential antiproliferative agents / T. Yang, H. He, W. Ang, Y.H. Yang, J.Z. Yang, Y.N. Lin, H.C. Yang, W.Y. Pi, Z.C. Li, Y.L. Zhao, Y.F. Luo // *Molecules* – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 2351-2366.
301. Tu, S.J. 2-Amino-4-(4-chlorophenyl)-6-morpholinopyridine-3,5-dicarbonitrile / S.J. Tu, T.J. Li, S.L. Zhu, X. Zou, Q. Wang // *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* – 2005. – Vol. 61, № 6. – P. o1883-o1884.
302. Sarkar, S. Synthesis of fully-substituted pyridines and dihydropyridines in a highly chemoselective manner utilizing a multicomponent reaction (MCR) strategy / S. Sarkar, D.K. Das, A.T. Khan // *RSC Advances* – 2014. – Vol. 4, № 96. – P. 53752-53760.
303. Kandeel, K.A. Reactions of malononitrile with acetylenic esters and ketones / K.A. Kandeel, J.M. Vernon, T.A. Dransfield, F.A. Fouli, A.S.A. Youssef // *Journal of chemical research. Synopses* – 1990. – № 9. – P. 276-277.
304. Jin, T. Copper-Catalyzed Synthesis of N-Unsubstituted 1,2,3-Triazoles from Nonactivated Terminal Alkynes / T. Jin, S. Kamijo, Y. Yamamoto // *European Journal of Organic Chemistry* – 2004. – Vol. 2004, № 18. – P. 3789-3791.
305. Aldabalde, V. Organocatalyzed decarboxylation of naturally occurring cinnamic acids: potential role in flavoring chemicals production / V. Aldabalde, M.L. Derrudi, D. Gamenara, F. Geymonat, P. Saenz-Méndez, M. Risso, G. Seoane // *Open Journal of Physical Chemistry* – 2011. – Vol. 1, № 3. – P. 85-93.
306. Ilangovan, A. A systematic study on Knoevenagel reaction and Nazarov cyclization of less reactive carbonyl compounds using rare earth triflates and its applications / A. Ilangovan, S. Muralidharan, S. Maruthamuthu // *Journal of the Korean Chemical Society* – 2011. – Vol. 55, № 6. – P. 1000-1006.
307. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography* – 2008. Vol. 64, № 1. – P. 112-122.
308. Medvedeva, A.S. An unusual rearrangement of 1-trimethylsiloxy-3-bromomagnezium-2-propyne / A.S. Medvedeva, V.V. Novokshonov, M.M.

- Demina, M.G. Voronkov // Journal of Organometallic Chemistry – 1998. – Vol. 553, № 1-2. – P. 481-482.
309. Патент № 1833392 РФ (1991). Способ получения триметилсилиловых эфиров ацетиленовых спиртов и их элементоорганических производных / М.М. Демина, А.А. Великанов, А.С. Медведева, О.И. Маргорская, М.Г. Воронков // Заявитель и патентообладатель: ИрИОХ СО РАН. – РЖХим. 1994. – 9Н104П.
310. Шихиев, И.А. Исследования в области синтеза и превращений непредельных германийорганических соединений / И.А. Шихиев, Ш.В. Алиев, И.В. Гараева, Б.М. Гусейнзаде // Журнал общей химии – 1961. – Т. 31, № 11. – С. 3647-3652.
311. Власов, В.М. Синтез ацетиленовых γ -гликолей / В.М. Власов, А.А. Васильева, Е.Ф. Семенова // Журнал органической химии – 1965. – Т. 2, №. 4. – С. 595-597.
312. Attenburrow, J. 194. A synthesis of cyclohexanone / J. Attenburrow, A. Cameron, J. Chapman // Journal of the Chemical Society (Resumed) – 1952. – № 3. – P. 1094-1111.
313. Corey, E.J. Piridinium chlorocromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds / E.J. Corey, J.W. Suggs // Tetrahedron Letters – 1975. – Vol. 16, № 31. – P. 2647-2650.
314. Dess, D.B. A useful 12-I-5 triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin periodinane) for the selective oxidation of primary or secondary alcohols and a variety of related 12-I-5 species / D.B. Dess, J.C. Martin // Journal of The American Chemical Society – 1991. – Vol. 113, № 19. – P. 7277-7287.
315. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд. – Москва: Мир, 1976. – 311 С.
316. Кейл, Б. Лабораторная техника органической химии / Б. Кейл; пер. с чешского. – Москва: Мир, 1966. – 752 с.
317. Медведева, А.С. Синтез ацетиленовых γ -оксиальдегидов и их взаимодействие с первичными аминами / А.С. Медведева, Л.П. Сафронова, Г.Г. Чичкарева, М.Г. Воронков // Известия АН, Серия химическая – 1976. – № 1. – С. 121-124.

318. Комаров, Н.В. Синтез и некоторые превращения α -кремнийацетиленовых альдегидов / Н.В. Комаров, О.Г. Ярош, Л.Н. Астафьева // Журнал общей химии – 1966. – Т. 36, №. 4. – С. 907-909.
319. Патент № 715580 СССР. Способ получения кремнийацетиленовых карбонильных соединений / Б.И. Борисова, А.С. Медведева, Н.С. Вязанкин // Заявитель и патентообладатель: ИрИОХ СО РАН. Заявка № 2654906/04 от 07.08.1978. Опубликовано 15.02.1980. Бюллетень 6 (53) М.КЛ.2.
320. Медведева, А.С. Синтез гермилацетиленовых карбонильных соединений / А.С. Медведева, М.М. Демина, Н.С. Вязанкин // Известия АН, Серия химическая – 1977. – № 4. – С. 967-968.
321. Медведева, А.С. Гетероатомные производные ацетиленовых альдегидов и гликолей: Дис. докт. хим. наук: 02.00.08, 02.00.03: – Иркутск. 1988. –. 460 С.