

Санкт-Петербургский государственный университет

ВАЛОВ Никита Романович

Выпускная квалификационная работа

Конструирование азотистых гетероциклов на основе реакций генерируемого в реакционном сосуде ацетилена

Уровень образования: бакалавриат

Направление 04.03.01 «Химия»

Основная образовательная программа СВ.5014.2019 «Химия»

Научный руководитель: ассистент,
Институт химии СПбГУ,
к.х.н., Ледовская М. С.

Рецензент: доцент,
кафедра органической химии,
Институт химии СПбГУ,
к.х.н., Степаков А. В.

Санкт-Петербург
2023

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	5
Глава 1. Обзор литературы: Методы синтеза азотистых гетероциклических соединений на основе карбида кальция	7
1.1 Синтез производных β -лактамов на основе генерируемого в реакционном сосуде ацетилена	12
1.2 Синтез пятичленных азотистых гетероциклов на основе генерируемого в реакционном сосуде ацетилена	13
1.2.1 Синтез производных пирролов и индолов	13
1.2.2 Синтез пиразолов	21
1.2.3 Синтез триазолов	24
1.2.4 Синтез изоксазолов	27
1.3 Синтез шестичленных азотистых гетероциклов на основе генерируемого в реакционном сосуде ацетилена	28
1.3.1 Синтез производных бензо[4,5]имидазо[2,1- <i>a</i>]изохинолина	28
1.3.2 Синтез пиридазинов	30
1.3.3 Синтезы с промежуточным окислением генерируемого <i>in situ</i> ацетилена ...	32
1.3.4 Синтез производных тиазолопиримидинов	33
Глава 2. Обсуждение результатов	35
2.1 Синтез исходных соединений	35
2.2 Реакции циклических оксимов с генерируемым из карбида кальция ацетиленом	36
2.3 Синтез триазолов и их дейтерированных аналогов	43
Глава 3. Экспериментальная часть	45
3.1 Общая методика синтеза кетоксимов	45
Оксим 4-метилциклогексанона (2a):	45
Оксим циклогексанона (2b):	46
Оксим 1-тетралона (2c):	46
Оксим 2-тетралона (2d):	46
Диоксим циклогексан-1,4-диона (2e):	47
Оксим 1-хроманона (2f):	47
Оксим 1-инданона (2g):	47
3.2 Общая методика синтеза пирролов	48

5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индол (6a):.....	48
Тетрагидро-1 <i>H</i> -индол (6b):	48
3.3 Общая методика синтеза винилпирролов.....	49
5-метил-1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индол (7a):.....	49
1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индол (7b):	50
1-винил-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -бензо[<i>g</i>]индол (7c):	50
3-винил-4,5-дигидро-3 <i>H</i> -бензо[<i>e</i>]индол (7d):	50
1,4,5,8-тетрагидропирроло[2,3- <i>f</i>]индол (6e):.....	51
3.4 Методика синтеза 2,3,7-тридейтеро-1-(1,2,2-тридейтеговинил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индола (8a)	51
3.5 Общая методика синтеза триазолов.....	52
3.6 Общая методика синтеза дидейтеротриазолов.	53
Выводы	55
Благодарности	56
Список использованной литературы	57

Список сокращений и условных обозначений

Ar – арил

TBAF – тетрабутиламмоний фтористый

NMI – 1-метилимидазол

THF – тетрагидрофуран

Ph – фенил

Pu – пиридил

Su – циклогексил

Me – метил

DMSO – диметилсульфоксид

BODIPY – 5,5-дифтор-3*H*,5*H*-5λ⁴-дипирроло[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]диазаборинин

DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

TFA – трифторуксусная кислота

DIPEA – *N,N*-диизопропилэтиламин

Alk - алкил

Pd₂(dba)₃ – трис(добензилиденацетон)дипалладий

DBU – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

DMF – *N,N*-диметилформамид

Bu – бутил

^tBu – *трет*-бутил

Hal – галогенид

Ts – тозил

Bn – бензил

NCS – *N*-хлорсукцинимид

Ac – ацетил

Tf – трифторметансульфонат

Введение

Азотистые гетероциклические соединения являются важным классом соединений. Практически все гетероциклы можно встретить в структуре социально значимых медицинских препаратов и природных соединений [1]. Именно поэтому разработка новых методов синтеза гетероциклических соединений и синтез новых гетероциклических объектов является актуальной и важной задачей современной органической химии.

Одним из подходов к получению азотистых гетероциклов является конструирование гетероциклического ядра на основе ацетилена, в частности, с использованием карбида кальция в качестве твердого источника ацетилена. Такой подход находит всё большее распространение вследствие безопасности и простоты проведения синтеза, низкой стоимости и универсальности карбида кальция как реагента. Использование карбида кальция в качестве источника ацетилена позволило синтезировать большое количество гетероциклических соединений и полезных для химии «строительных блоков» с кратными углерод-углеродными связями [2]. Использование карбида кальция в качестве источника ацетилена позволяет синтезировать также соединения с дейтериевой меткой, интересные как для химиков-синтетиков, так и для физиков, медиков и биологов.

Ранее в лаборатории кластерного катализа были проведены эксперименты по синтезу пирролов и винилпирролов на основе карбида кальция. Было показано, что возможен синтез пирролов и винилпирролов из циклических оксимов: в зависимости от используемого основания получались пирролы или винилпирролы. Карбид кальция также отлично себя зарекомендовал в синтезе других пятичленных азотистых гетероциклов, пиразолов, изоксазолов и 1,2,3-триазолов, и их дейтерированных аналогов.

Таким образом, целью данной работы стала разработка синтетических подходов к конструированию пятичленных гетероциклических соединений на основе карбида кальция, таких как 1*H*-пирролы, *N*-винилпирролы, 1,2,3-1*H*-триазолы и 4,5-дидейтеро-1,2,3-триазолы.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Синтез исходных соединений;
2. Оптимизация условий реакций для разработки новых методов синтеза

указанных гетероциклических соединений;

3. Проведение серии экспериментов по синтезу пирролов и *N*-винилпирролов, включенных в би- и полициклические системы;
4. Синтез 1,2,3-*1H*-триазолов и 4,5-дидейтеро-1,2,3-триазолов-производных препаратов и природных соединений с помощью разработанных в научной группе методов;
5. Характеризация промежуточных и целевых продуктов спектроскопией ЯМР- и масс-спектрометрией.

Глава 1. Обзор литературы: Методы синтеза азотистых гетероциклических соединений на основе карбида кальция

Азотистые гетероциклы – широкий класс органических веществ, содержащих в себе атом азота, включенный в цикл. К азотистым гетероциклам относятся пирролы, пиразолы, триазолы, изоксазолы, пиридины, пиридазины и различные их би- и полициклические производные. Многие азотистые гетероциклы обладают биологической активностью, что позволяет использовать такие соединения в медицине (например, Эуфиллин – бронхолитическое средство). Некоторые соединения могут использоваться как красители или индикаторы: меламина – основа для синтеза ряда красителей; а резазурин (рис. 1.1) применяется в качестве индикатора жизнеспособности клеток млекопитающих [3].

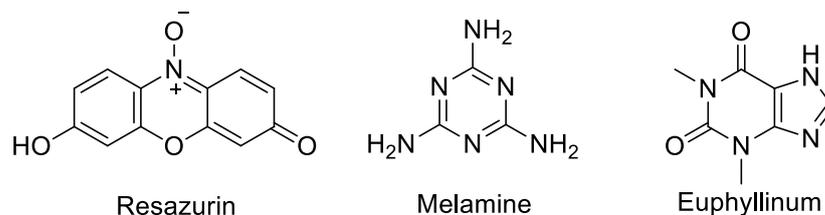


Рис. 1.1. Важные для человека азотистые гетероциклы

Одним из важных классов гетероциклов, содержащих атом азота, являются лактамы, в частности, β -лактамны. Производные β -лактамнов стали важным классом соединений после открытия Флемингом пенициллинов (β -лактамных антибиотиков). Впоследствии был синтезирован большой набор синтетических и полусинтетических β -лактамнов, включая цефалоспорины, карбапенемы, клавуланат, пенициллин и монобактамы (рис. 1.2) [4].

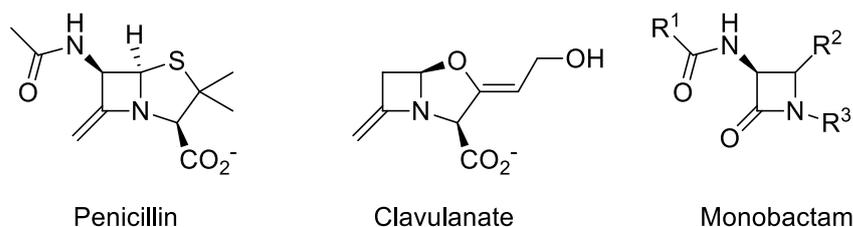


Рис. 1.2. Используемые в медицине β -лактамные антибиотики

Пирролы являются важным классом соединений, который используется как в медицине, так и в промышленности. Соединения, содержащие в своей структуре пиррольные фрагменты, могут обладать антибактериальной (пирролнитрин), противоопухолевой (ороидин) и противомаларийной активностью (маринохинолин E) и используются в медицине (рис. 1.3) [5].

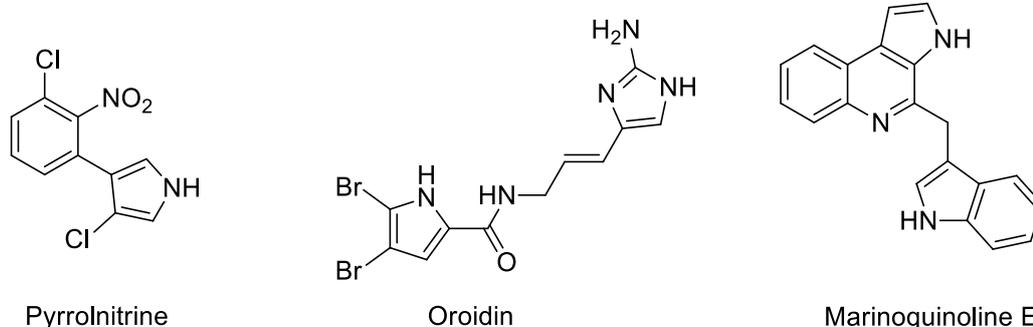


Рис. 1.3. Используемые в медицине производные пиррола

Пиразолы, как и пирролы – важный класс органических веществ. Было установлено, что вещества с пиразольным фрагментом могут обладать биологической активностью, поэтому были разработаны лекарственные средства пиразольного ряда. Среди социально значимых производных пиразола можно упомянуть противовоспалительный препарат лоназолак, противораковый пиразофуриин и обладающий тимолептическими свойствами фезоламин (антидепрессант) (рис. 1.4) [6]. Поскольку соединения пиразольного ряда демонстрируют настолько широкий спектр биологической активности, разработка новых методов синтеза пиразолов и получение новых соединений этого класса является актуальной задачей.

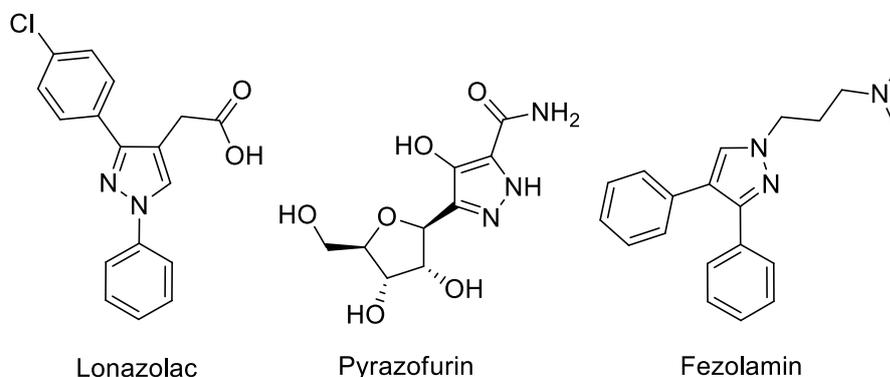


Рис. 1.4. Используемые в медицине производные пиразола

Изоксазолы, как и ранее рассмотренные классы соединений, часто являются биологически активными веществами. Так, изоксазольный фрагмент можно обнаружить в структуре различных медицинских препаратов с антибактериальной, противовирусной, противогрибковой, противовоспалительной, противораковой и анальгетической активностью. Некоторые природные соединения относятся к изоксазолам: например, обладающая инсектицидной активностью иботеновая кислота и нейротоксин мусцимол (рис. 1.5) [7].

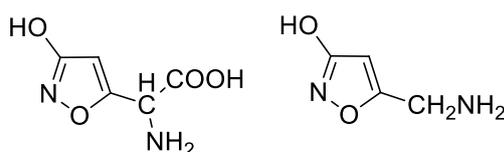


Рис. 1.5. Структуры иботеновой кислоты и мусцимола

Ещё одним важным классом гетероциклических соединений являются триазолы. Триазолы и их производные могут обладать биологической активностью. Показанные на рис. 1.6 соединения – ингибитор β -лактамазы и соединение с противовирусной активностью [8].

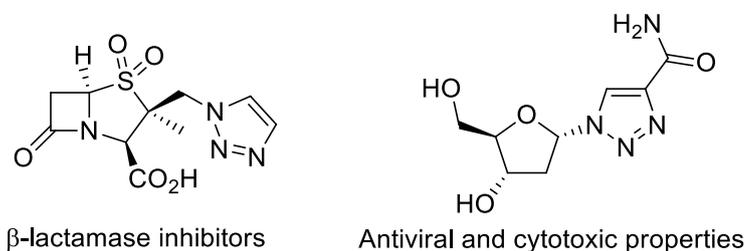


Рис. 1.6. Примеры биологически активных триазолов

Другой важный класс гетероциклических соединений – пиридазины. Пиридазиновый цикл – часто встречающийся структурный фрагмент биологически активных веществ (минаприн, габазин и гидралазин, показанные на рис. 1.7), а также важный строительный блок при конструировании органических соединений [9]. Кроме того, пиридазины являются промежуточными продуктами при синтезе других гетероциклов, например, 3,6-ди(пиридин-2-ил)пиридазины являются лигандами для самосборки [2*2] сетчатых комплексов металлов с ионами Cu(I) и Ag(I), которые демонстрируют уникальные электрохимические свойства [10].

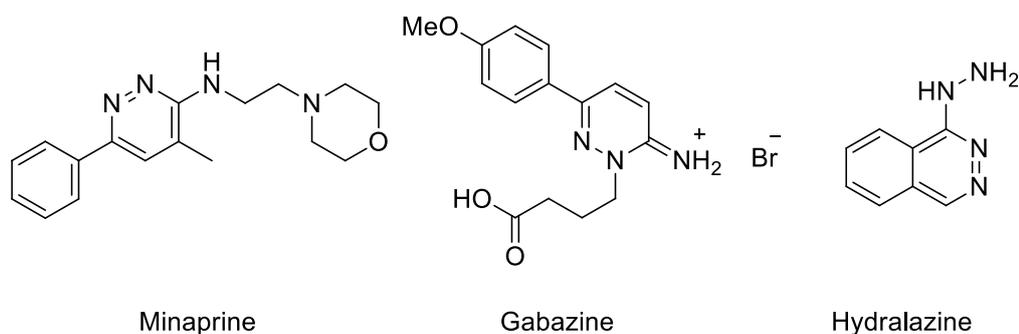


Рис. 1.7. Структурные формулы биологически активных пиридазинов

Тиазоло[3,2-*a*]пиримидины играют важную роль в медицинской химии из-за широкого спектра биологической активности: такие соединения могут обладать, например, противомикробной, противораковой и антиоксидантной активностью (отдельные примеры показаны на рис. 1.8) [11].

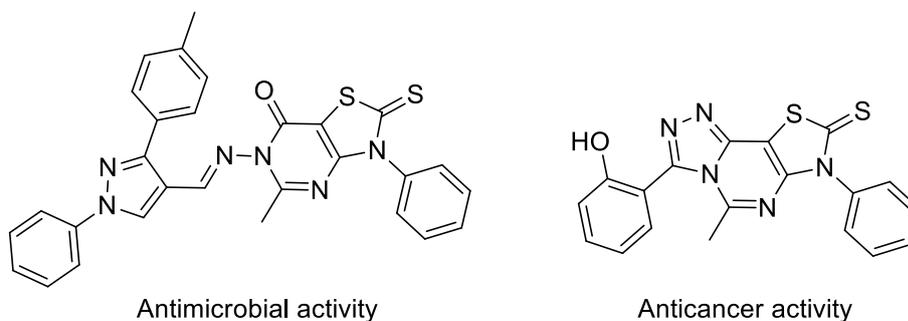


Рис. 1.8. Используемые в медицине тиазоло[3,2-*a*]пиримидины

Как и приведенные выше классы азотистых гетероциклических соединений, изохинолины активно используются в медицине. Так, изохинолиновый фрагмент встречается в структуре алкалоидов, которые проявляют биологическую активность, например, морфин обладает болеутоляющим действием, а берберин – желчегонной и спазмолитической активностью (рис. 1.9) [12].

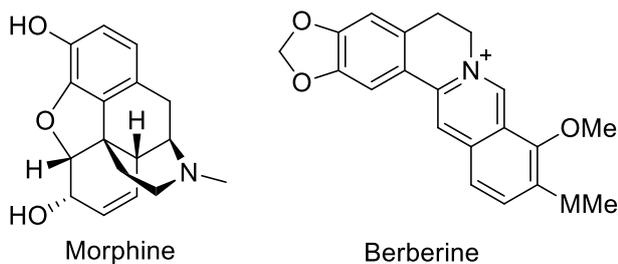


Рис. 1.9. Структурные формулы важных изохинолинов

С учетом вышеприведенных примеров можно утверждать, что азотистые гетероциклы являются исключительно полезными и социально значимыми соединениями, поэтому разработка новых методов их синтеза является фундаментальной задачей современной органической химии. Для решения данной задачи было предложено множество синтетических подходов. В данном обзоре будут рассмотрены примеры использования карбида кальция в качестве источника ацетилена для построения скелета описанных выше гетероциклов. Так как ацетилен вступает во многие реакции, в том числе [2+2]-, [4+2]-, [2+2+2]-циклоприсоединения, 1,3-диполярного циклоприсоединения, на его основе могут быть синтезированы различные классы гетероциклических соединений (схема 1.1) [13].

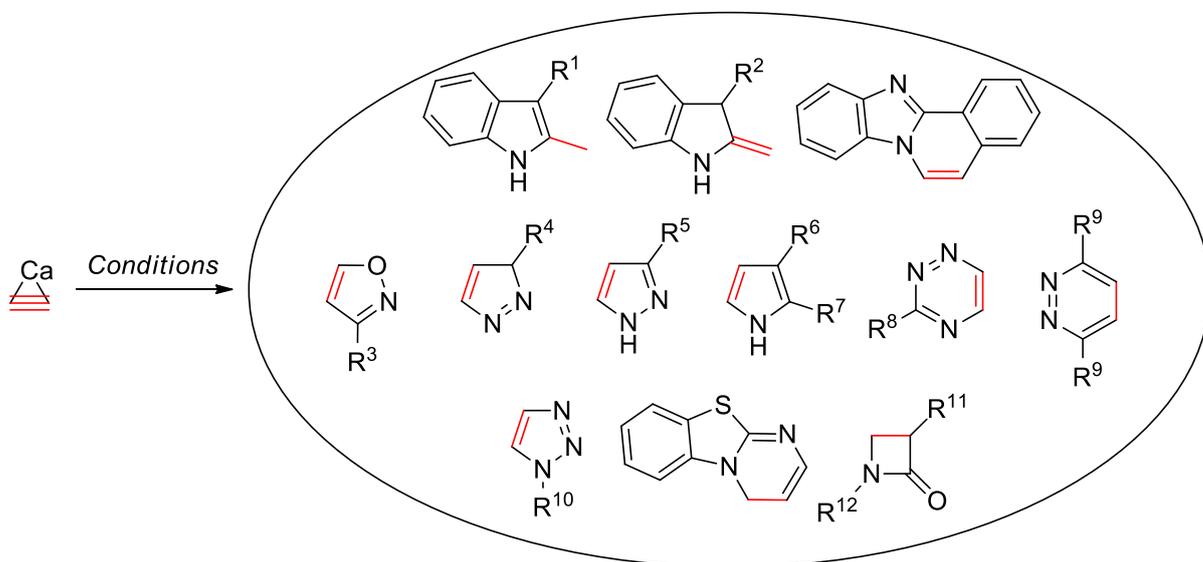


Схема 1.1. Синтетические возможности использования карбида кальция

На схеме 1.1 показаны известные на данный момент примеры использования карбида кальция в качестве источника ацетилена: применение CaC_2 позволило синтезировать различные пяти- и шестичленные гетероциклы, содержащие в себе незамещенные CH -фрагменты, а также потенциально полезные для органического синтеза индольные производные.

Использование карбида кальция с практической точки зрения очень удобно, так как его легко хранить, он относительно не взрывоопасен, легко дозируем, а генерируемый на его основе ацетилен попадает непосредственно в раствор, что

позволяет достигать высоких уровней конверсии субстрата и исходного карбида кальция.

Кроме того, использование тяжелой воды для гидролиза карбида кальция позволяет синтезировать дейтерированные соединения, а на основе $^{13}\text{C}_2$ -карбида кальция можно получить меченные углеродом-13 соединения [14].

1.1 Синтез производных β -лактамов на основе генерируемого в реакционном сосуде ацетилена

В настоящее время известно несколько основных методов синтеза производных β -лактамов. Наиболее распространенные методы – это реакция [2+2]-циклоприсоединения с участием иминов и кетенов [15], внедрение CO по связи C-N азиринов, которое катализируется соединениями металлов (например, $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$) [16], и катализируемая соединениями цинка реакция конденсации α -галогенэфиров с имидами с последующей циклизацией и образованием амидной связи [17].

Использование карбида кальция в качестве источника ацетилена позволило предложить новый метод синтеза β -лактамов, основанный на реакции Кинугасы. Генерируемый *in situ* ацетилен способен вступать в реакции с нитронами в присутствии солей меди (I), что приводит к образованию 1,4-дизамещенных β -лактамов. В качестве добавки авторами [18] был использован тетрабутиламмоний фтористый. Таким способом на основе арилнитронов **1** был синтезирован набор 4-замещенных β -лактамов **2** (схема 1.2).

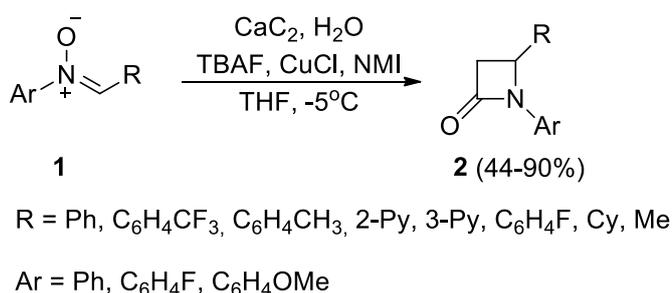


Схема 1.2. Синтез β -лактамов по реакции Кинугасы на основе CaC_2

Предполагаемый механизм реакции Кинугасы представлен на схеме 1.3. Вначале образуется этинилгидроксид кальция, который активируется TBAF для получения растворимого комплекса **3**. Этот комплекс подвергается превращению в ацетиленид меди, который легко вступает в реакцию циклоприсоединения с нитроном

1 с образованием шестичленного цикла **4**. Интермедиат **4** подвергается восстановительному элиминированию с последующим раскрытием пятичленного цикла **5** до кетена **6**. Далее происходит внутримолекулярная циклизация кетена с образованием енолята **7**, который превращается в продукт **1**.

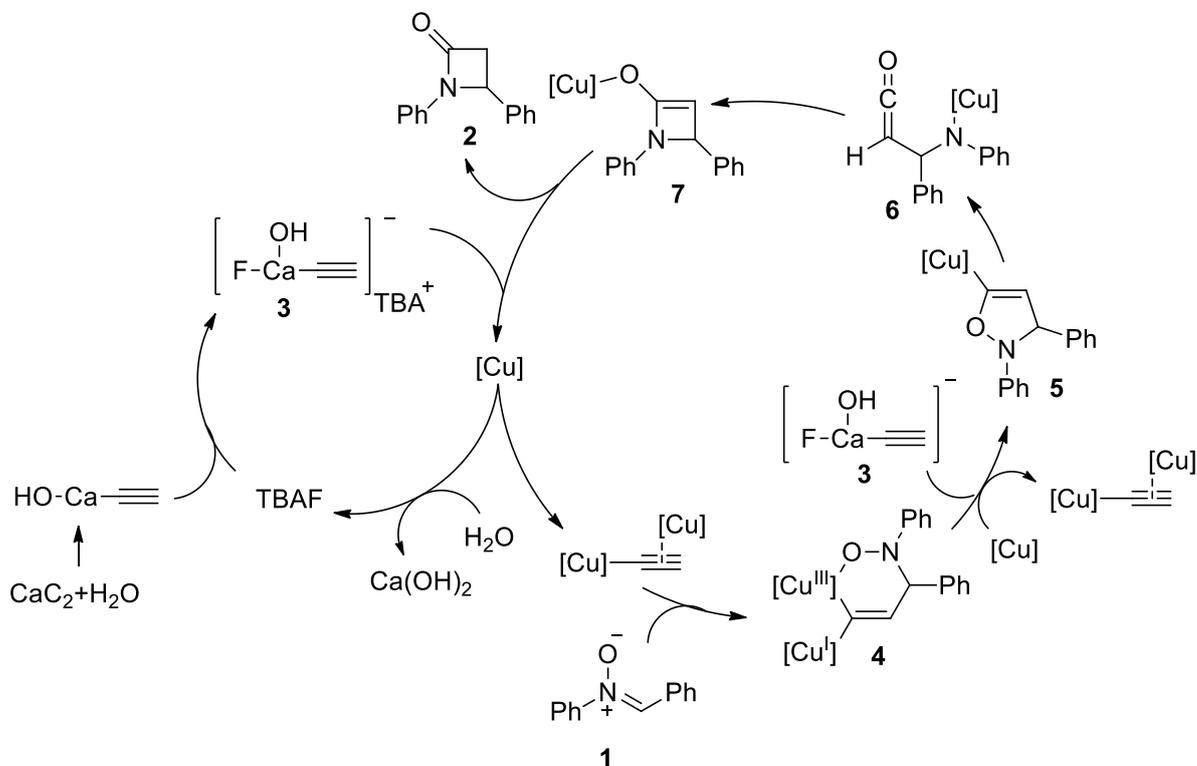


Схема 1.3. Предполагаемый механизм образования β -лактамов из CaC_2

1.2 Синтез пятичленных азотистых гетероциклов на основе генерируемого в реакционном сосуде ацетилена

1.2.1 Синтез производных пирролов и индолов

Существует большое количество методов синтеза пирролов. Синтез пирролов может быть осуществлен на основе конденсации 1,4-дикарбонильных соединений с аммиаком (метод Пааля-Кнорра) [19], циклоконденсации α -галогенкетонс с аммиаком или аминами и 1,3-дикарбонильными соединениями (синтез пирролов по Ганчу) [20], конденсации нитроалканс с имидами в присутствии солей самария [21] и взаимодействие кетоксимс с ацетиленом (реакция Трофимова). Реакция Трофимова позволяет синтезировать незамещенные по определенным положениям пирролы, подходящие для дальнейшей функционализации.

Одним из методов синтеза пирролов, в основе которых лежит использование карбида кальция, является взаимодействие кетоксимс **8**, имеющих метиленовую

группу в альфа-положении к фрагменту C=NOH, и ацетилену в среде супероснования, комплекса основания с диметилсульфоксидом (DMSO). Такой вид реакций назван реакцией Трофимова (схема 1.4) [22]. Предполагается, что на первой стадии этой реакции образуется *O*-винильное производное кетоксима **11**, которое в том числе можно представить резонансной формой **12**. Структура **12** в свою очередь подвергается 3,3'-сигматропной перегруппировке с образованием интермедиата **13**. Внутримолекулярная нуклеофильная атака атома азота по карбонильной группе в **13** приводит к образованию соединения **14**. Соединение **14** подвергается внутримолекулярной дегидратации, в ходе которой образуется пиррол **9**. Пиррол **9** может подвергаться винилированию находящимся в реакционной смеси ацетиленом до *N*-винилпиррола **10**.

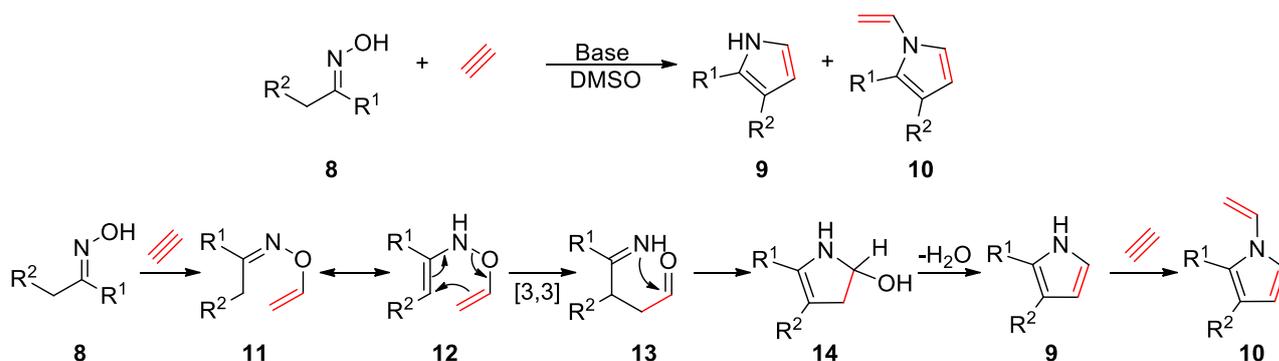


Схема 1.4. Предполагаемый механизм реакции Трофимова

Реакция Трофимова является простым и надежным методом синтеза пирролов и винилпирролов из-за использования легкодоступных исходных соединений и технической простоты синтеза. С помощью этого метода на основе генерируемого *in situ* ацетилена и кетоксимов **8** был синтезирован широкий спектр 2-арилпирролов **9** с выходами от умеренных до высоких (схема 1.5) [23]. Побочным продуктом реакции являются *N*-винилпроизводные пирролов **10**.

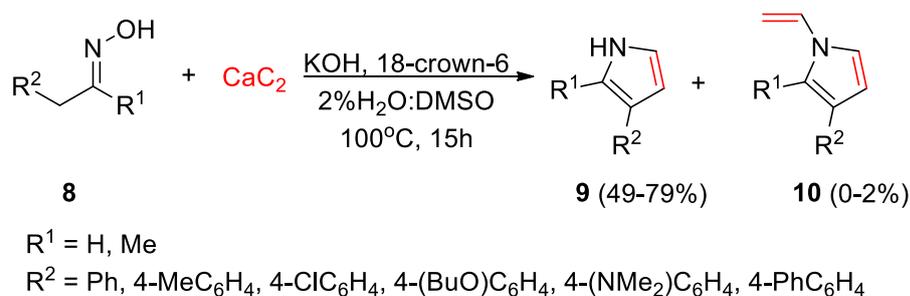


Схема 1.5. Синтетические возможности CaC_2 в реакции Трофимова

Авторами работы [23] был разработан трёхстадийный метод синтеза производного флуоресцентного красителя BODIPY (5,5-дифтор-3*H*,5*H*-5λ⁴-дипирроло[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]диазaborинин) (схема 1.6), в основе которого лежит конструирование пиррола **16** с помощью реакции Трофимова. Пиррол **16**, синтезированный авторами [23] из оксима **15** по описанной выше методике, вступает в реакцию конденсации с соединением **17** с образованием производного индацена **18**. Соединение **18** подвергается окислению 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ) и реагирует с $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ с образованием производного BODIPY **19**.

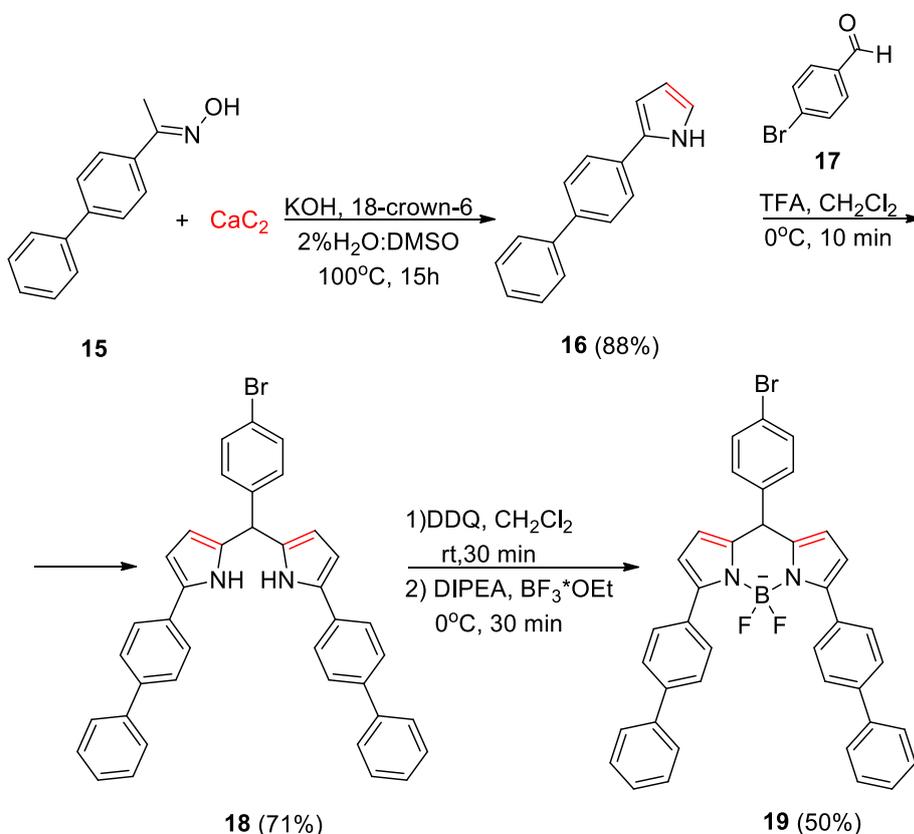


Схема 1.6. Синтез красителя BODIPY

Китайскими исследователями были предложены методы синтеза *N*-сульфанилзамещенных индолов с использованием генерируемого *in situ* ацетилена. Один из методов основан на взаимодействии между *N*-(2-формилфенил)сульфонамидом **20**, вторичным амином **21** и карбидом кальция в среде супероснования (схема 1.7) [24]. Таким способом были получены различные *N*-сульфозамещенные 2-метилиндолы.

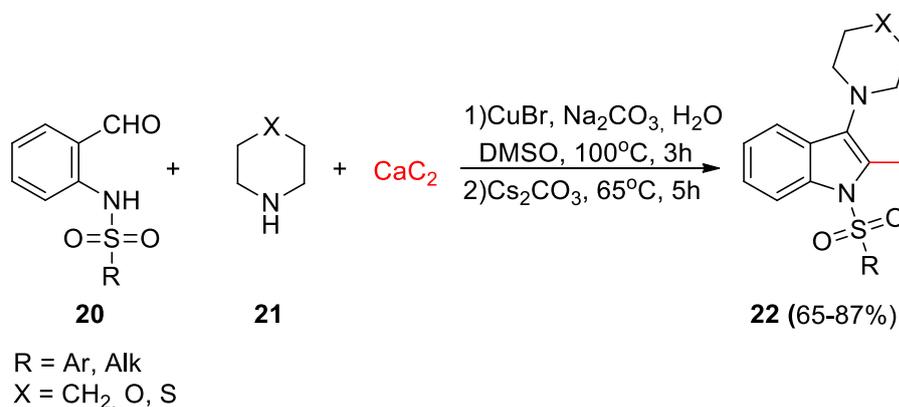


Схема 1.7. Синтез 2-метилиндолов на основе карбида кальция

В этой же работе авторами [24] была предложена методика синтеза производных индолинов **23**. Для синтеза индолинов использовались условия, аналогичные первой стадии получения индолов, за исключением нагревания в присутствии карбоната цезия (Схема 1.8). Было обнаружено, что индолин **23a** в присутствии карбоната цезия превращается в индол **22a**. Данный факт может означать, что образование индолов проходит через две стадии, при этом индолины являются промежуточными продуктами.

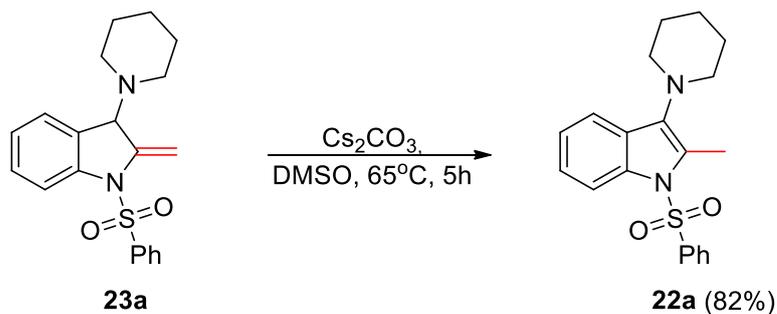
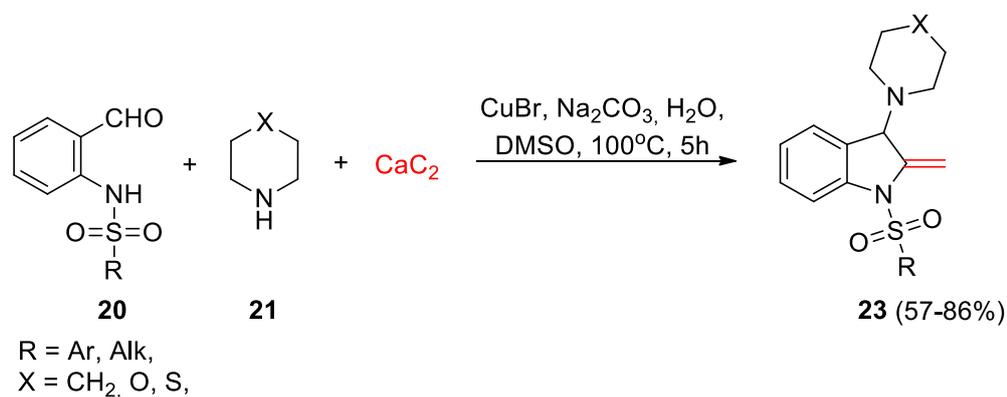


Схема 1.8. Синтез индолинов **23**

Китайскими исследователями был предложен механизм образования индолов из *N*-(2-формилфенил)бензолсульфонамида (схема 1.9). На первой стадии *N*-(2-формилфенил)бензолсульфонамид **20a**, реагируя с пиперидином, образует аддукт **24a**, от которого легко отщепляется OH-группа с образованием ионного соединения **25a**. Интермедиат **25a** таутомеризуется в четвертичный аммониевый катион **26a**. Ацетиленид меди, образующийся в реакции, атакует катион **26a**, превращаясь в интермедиат **27a**, который подвергается внутримолекулярному нуклеофильному присоединению с образованием производного индолина **23a**. Последнее в присутствии карбоната цезия подвергается внутримолекулярному [1,3]-*H* сдвигу с образованием более стабильного продукта **22a**.

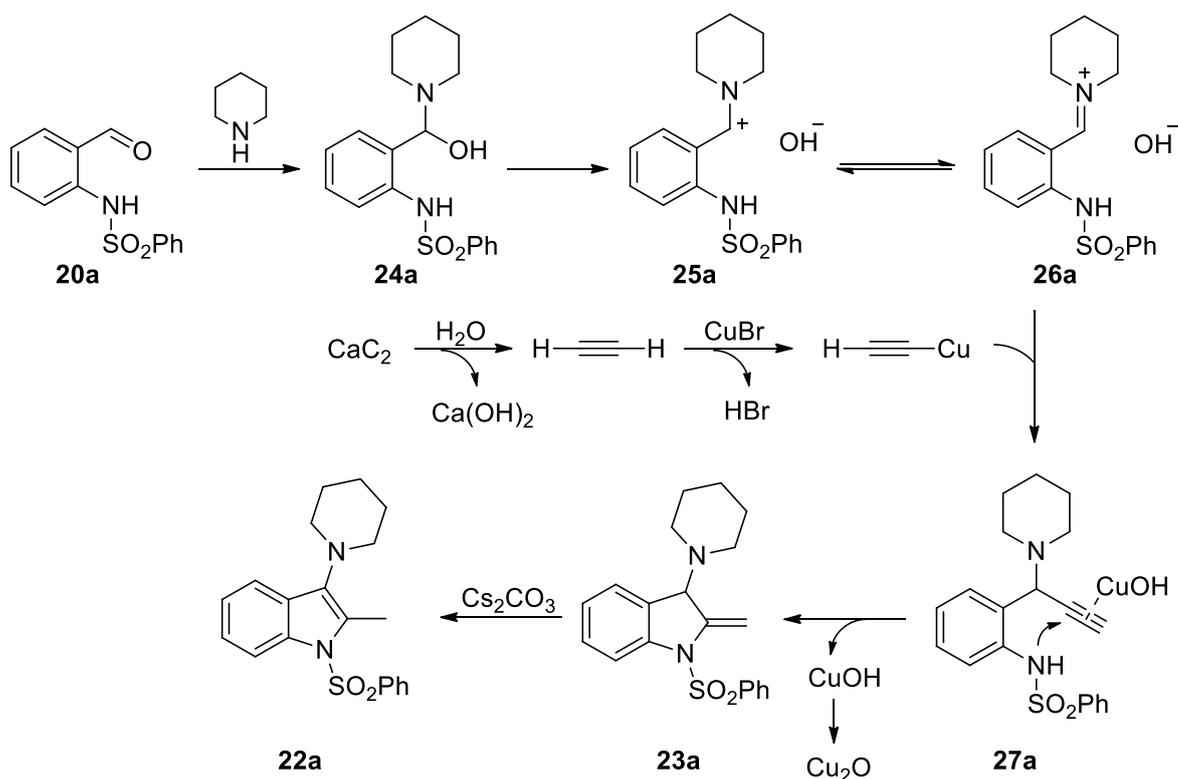


Схема 1.9. Предполагаемый механизм образования индолов из *N*-(2-формилфенил)бензолсульфонамида

Другой метод синтеза индолов основан на реакции между замещенными *N*-(2-йодфенил)сульфонамидами **28** и карбидом кальция в основной среде, катализируемой трис(дибензилиденацетон)дипалладием ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$). Таким способом был осуществлен синтез ряда *N*-функционализированных индолов **29**, не замещенных по второму и третьему положению (схема 1.10) [25].

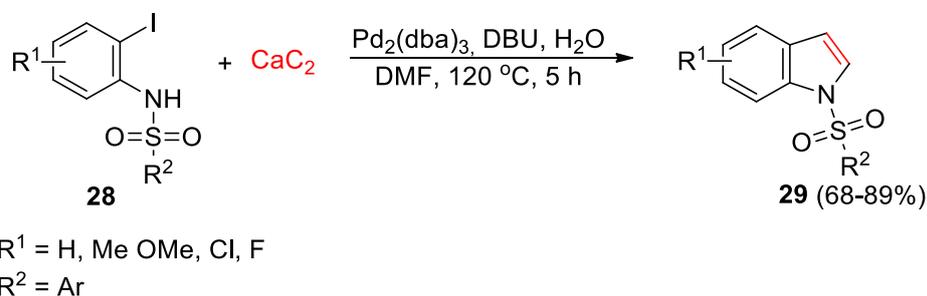


Схема 1.10. Синтез индолов на основе *N*-(2-йодфенил)сульфонамидов

Авторами работы [26] был предложен синтез производных изоиндолин-1-онов **31** на основе карбида кальция. Данный метод основан на реакции между 2-бром-*N*-

арилбензамидом **30** и генерируемым *in situ* ацетиленом в основной среде, где в качестве катализатора используется иодид меди (I) (схема 1.11).

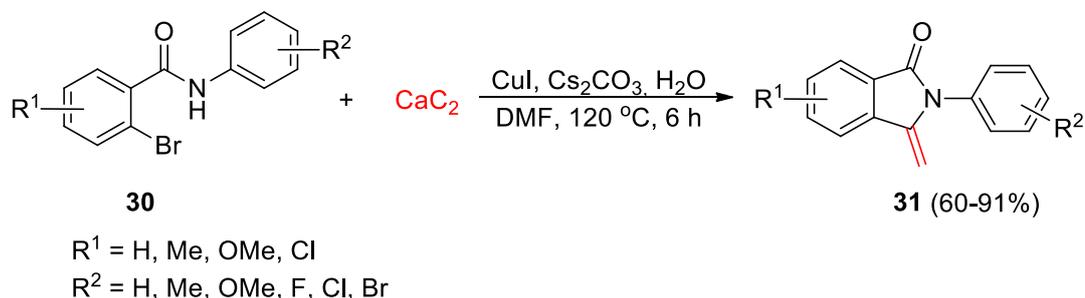


Схема 1.11. Синтез 3-метиленизоиндолин-1-онов из CaC_2

Другие условия для синтеза изоиндолин-1-онов рассмотрены в работе [27]. Синтез соединений **31** также катализируется CuI , но проводится в суперосновной среде (схема 1.12).

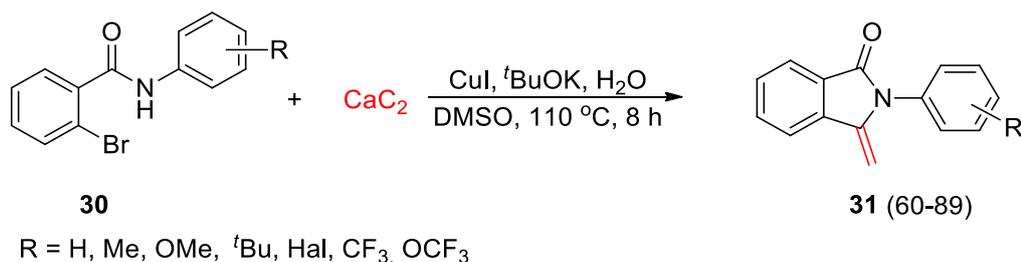


Схема 1.12. Синтез 3-метиленизоиндолин-1-онов из CaC_2

Авторами [27] также был предложен механизм образования изоиндолин-1-онов **31** из карбида кальция на примере синтеза соединения **31a** (схема 1.13). В ходе частичного гидролиза карбида кальция образуется его этинилгидроксид, который, реагируя с солью меди (I), образует соответствующий ацетиленид меди. Затем происходит окислительное присоединение генерируемого *in situ* ацетиленид меди к исходному соединению **30a** с образованием интермедиата **32a**. В ходе восстановительного элиминирования образуется промежуточное соединение **33a**, которое подвергается гидролизу до интермедиата **34a**. Соединение **34a** подвергается внутримолекулярному присоединению N-N по тройной связи и образуется продукт **31a** и исходная соль меди (I).

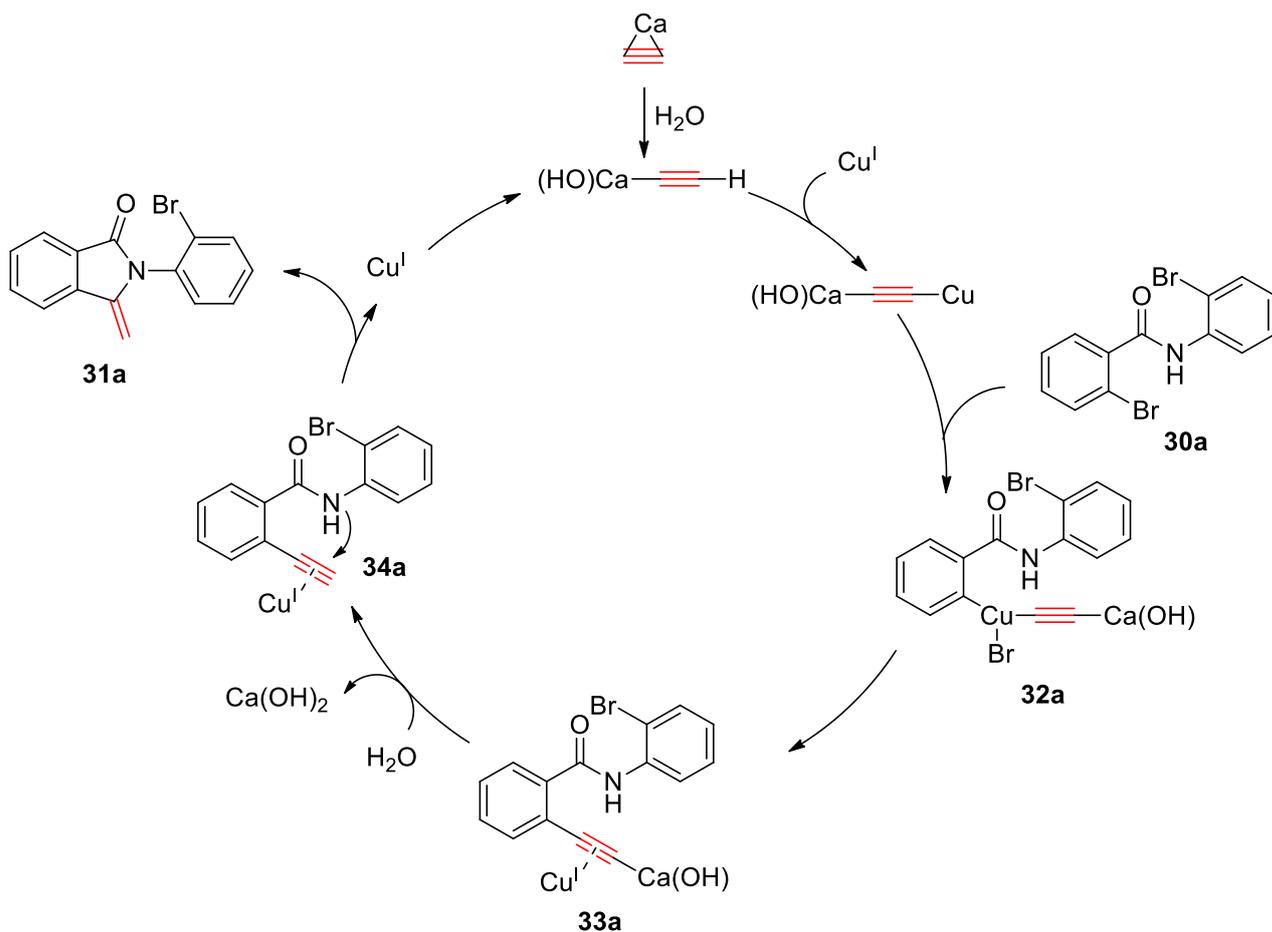


Схема 1.13. Предполагаемый механизм образования изоиндолин-1-онов из карбида кальция

В этой же работе была показана возможность синтеза изоиндолин-1-онов с различными заместителями и проведен синтез 2-(2-бромфенил)-3-метилизоиндолин-1-тиона с выходом 68% в суперосновной среде и в присутствии соли меди (I) (схема 1.14) [27].

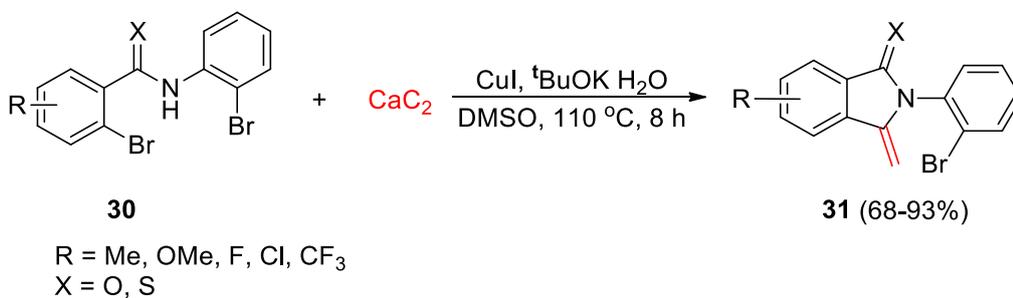


Схема 1.14. Синтез различных производных 2-(2-бромфенил)-3-метилизоиндолин-1-онов

Рассмотренные выше методы синтеза пирролов и индолов позволяют утверждать, что карбид кальция является многофункциональным реагентом для органического синтеза. Кроме того, использование карбида кальция существенно облегчает процедуры синтеза гетероциклических соединений.

1.2.2 Синтез пиразолов

На данный момент существует большое количество методов синтеза пиразолов. Наиболее распространённые методы – это конденсация 1,3-дикетонов с производными гидразина, циклоприсоединение диазочарбонильных соединений и конденсация 2,3-фурандионов с арилгидразонами [28]. Кроме того, были предложены методы синтеза пиразолов на основе получаемых *in situ* диазосоединений и алкинов [29].

Было разработано несколько синтетических подходов к пиразолам, основанных на использовании карбида кальция в качестве источника ацетилена. Один из этих методов синтеза основан на реакции между *N*-тозилгидразонами **35** и **37** и карбидом кальция в суперосновной среде (схема 1.15) [30]. С помощью этого подхода был синтезирован большой набор пиразолов **36** и **38** с выходами от умеренных до высоких.

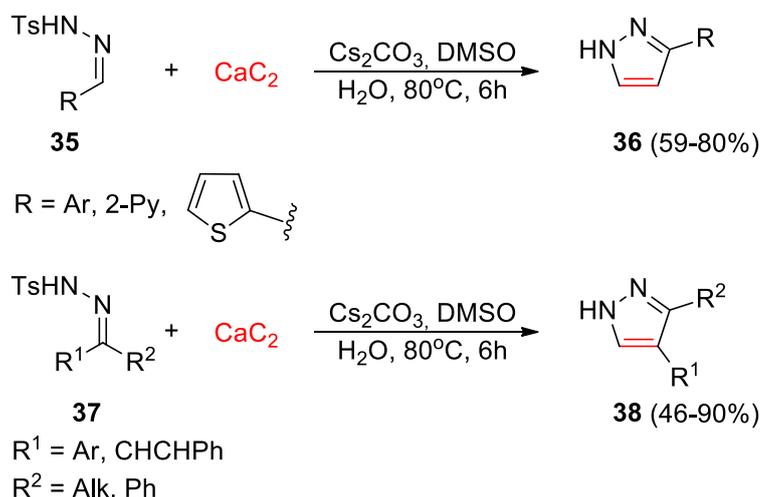


Схема 1.15. Синтез пиразолов из *N*-тозилгидразонов

Из *N*-тозилгидразонов циклических алифатических кетонов **39** могут быть получены спиро-сочлененные пиразолы **41**, а из *N*-тозилгидразонов циклических кетонов **42**, в которых возможно сопряжение двойной связи С-С с карбонильной

группой, образуются пиразолы **44**, включенные в полициклические системы (схема 1.16) [31].

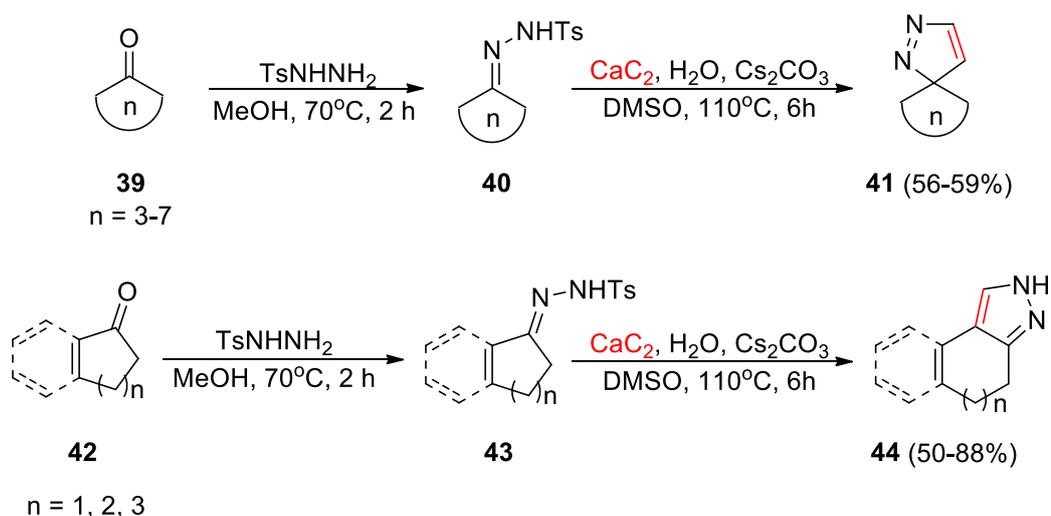


Схема 1.16. Конструирование спиро-сочлененных и полициклических пиразолов

Авторами статьи [31] предположен механизм образования спирановых соединений из *N*-тозилгидрозонов **40** и найдено объяснение влияния строения исходного гидразона на структуру продукта (схема 1.17). Образующаяся в начале реакции цезиевая соль *N*-тозилгидразона **45** может подвергаться двум возможным превращениям. Одним из возможных путей является образование диазосоединения **46**, которое вступает в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с ацетиленом, генерируемым из карбида кальция. Другим возможным путем является нуклеофильное присоединение исходной соли к ацетилену (образование интермедиата **47**) с последующим элиминированием тозилат-аниона с образованием продукта **48**. При наличии сопряженных π -связей происходит образование продукта **49**, в структуре которого возможна миграция заместителя через переходное состояние **50** с последующей [1,5]-сигматропной перегруппировкой. Поэтому использование в качестве субстратов кетонов с сопряженной системой кратных связей приводит к образованию пиразолов, включенных в полициклические системы.

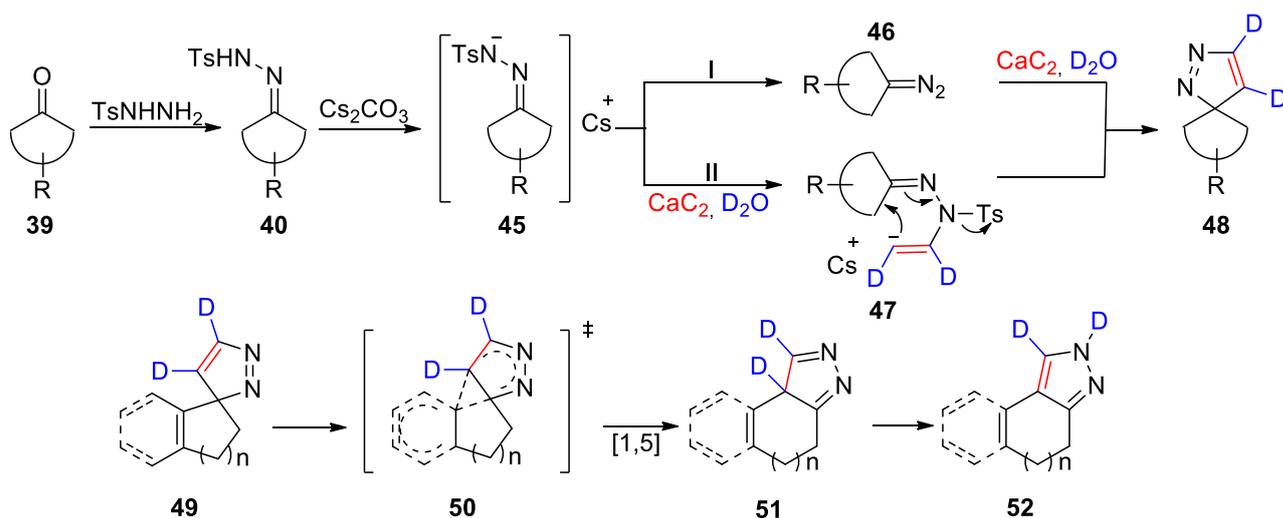


Схема 1.17. Механизм реакции получения пиразолов из *N*-тозилгидразонов

Другой метод синтеза пиразолов с участием CaC_2 основан на реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием генерируемых *in situ* нитрилиминов и ацетилена (схема 1.18) [32]. В качестве источника диполя **54** была использована смесь гидразоноилхлорид **53** – триэтиламин. При взаимодействии с основанием соединение **53** превращается в реакционноспособный нитрилимин **54**, который вступает в реакцию циклоприсоединения с ацетиленом с образованием пиразола **55**. Реакции с участием генерируемого из карбида кальция ацетилена и гидразоноилхлорида **53** проводились в двухкамерном реакторе, в котором возможно разделение смеси воды и карбида кальция и источника диполя, так как гидразоноилхлориды неустойчивы в присутствии смеси воды и неорганического основания ($\text{Ca}(\text{OH})_2$), образующегося при гидролизе карбида кальция.

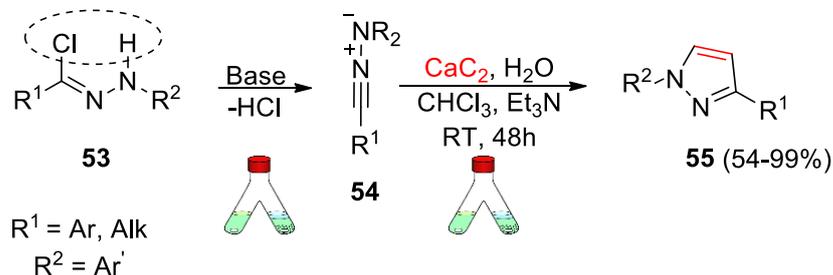


Схема 1.18. Синтез *N*-замещенных пиразолов на основе гидразоноилхлоридов и CaC_2

При замене воды на тяжелую воду и хлороформа на дейтерохлороформ этим же методом был синтезирован набор 4,5-дидейтеропиразолов **56** высокой изотопной чистоты (для всех продуктов превышала 95%). Использование дейтерированного

растворителя было необходимо для предотвращения дейтериево-протиевого обмена между дейтерированными соединениями и хлороформом (схема 1.19). Позднее было показано, что дейтерохлороформ возможно заменить на 1,4-диоксан без потери изотопной чистоты [33].

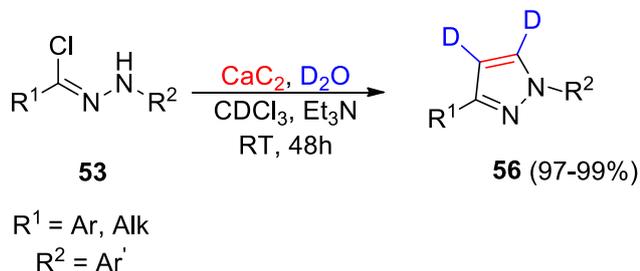


Схема 1.19. Синтез дейтерозамещенных пиразолов

Также был осуществлен синтез метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата **58** (схема 1.20) на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения метилдиазоацетата **57** и ацетилена, генерируемого из карбида кальция и воды [34]. Реакцию, как и в предыдущем примере, проводили в двухкамерном сосуде, разделяя диазоуксусный эфир и смесь для генерирования ацетилена, чтобы избежать побочных процессов. Данный подход позволил получить 1*H*-пиразол **58** с хорошим выходом, демонстрируя новые возможности для применения карбида кальция в синтезе гетероциклических соединений.

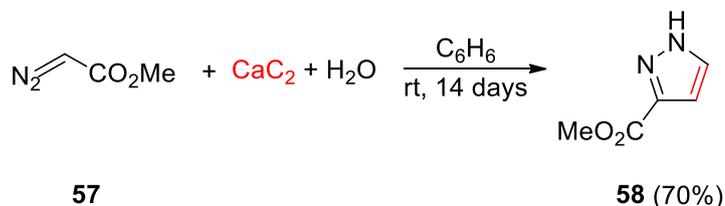


Схема 1.20. Синтез метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата

1.2.3 Синтез триазолов

Большинство методов синтеза триазолов и их производных основаны на реакциях азид-алкинового циклоприсоединения. Как правило, подобные реакции катализируются солями меди, но также известны примеры реакций азид-алкинового циклоприсоединения, в которых в качестве катализаторов применяются соединения рутения [35]. Предполагаемый каталитический цикл в присутствии солей Cu(I) представлен на схеме 1.21 [36]. К атому меди в образующемся из алкина ацетилениде

меди координируется атом азота азида **59** с образованием промежуточного соединения **60**, которое трансформируется в шестичленный циклический интермедиат **61**. Последний подвергается восстановительному элиминированию с образованием производного триазола **62**. Далее происходит гидролиз, который приводит к образованию 1,4-дизамещенного триазола **63** и исходной соли меди.

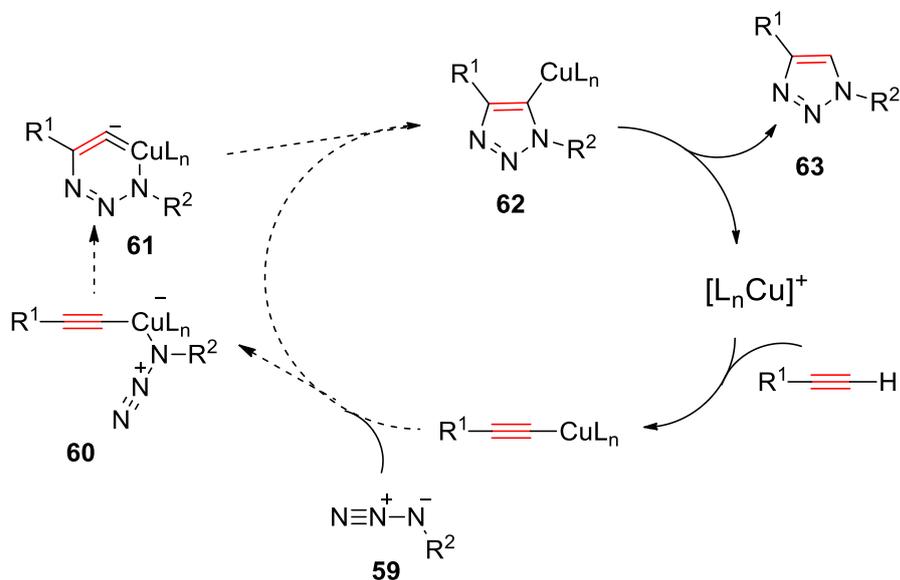


Схема 1.21. Предполагаемый каталитический цикл для катализируемого солями меди(I) азид-алкинового циклоприсоединения

Удобство данного способа синтеза триазолов заключается в том, что подобные реакции не требуют особых условий и сложных реагентов, их можно проводить при комнатных температурах и использовать доступные и малотоксичные растворители (в том числе – воду и водно-органические смеси растворителей).

Венгерские исследователи предложили метод синтеза триазолов и 4,5-дидейтеротриазолов, основанный на взаимодействии генерируемого из карбида кальция ацетилена и органических азидов **64**. В качестве катализатора ими был использован йодид меди (I), а в качестве растворителя – триэтиламин. Таким способом был синтезирован набор различных производных триазолов **65** и их производных с дейтериевой меткой **66** (схема 1.22) [37].

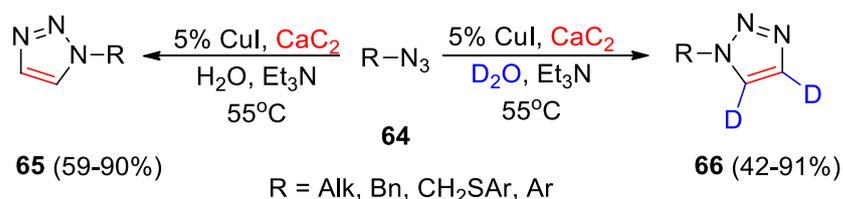


Схема 1.22. Синтез триазолов с CuI в качестве катализатора

В другой работе к триэтиламину был добавлен полимер Galden HT135, чтобы сделать процедуру получения триазолов из CaC₂ более безопасной (схема 1.23) [38]. При использовании в качестве растворителя только триэтиламина возникают сложности при добавлении воды – происходит активное выделение газа, что может привести к потере ацетилена и даже взрыву. Добавление полимера в систему позволяет избежать этого: он создает “прослойку” между жидкими фазами (органической и водной) и карбидом кальция, что приводит к замедлению гидролиза карбида. Данным способом был получен широкий спектр бензил-замещенных производных триазолов **68** с высокими выходами.

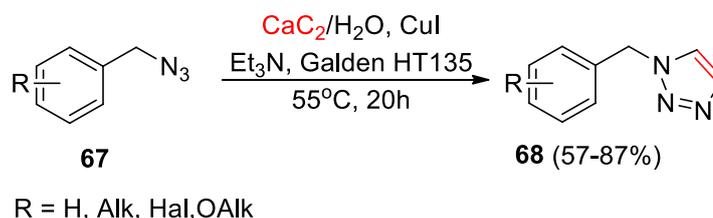


Схема 1.23. Синтез триазолов в системе Galden HT135 – триэтиламин

Третий метод синтеза триазолов, основанный на реакции карбида кальция и азидов **69**, предполагает разделение исходного азиды и карбида кальция с помощью двухкамерного реактора (схема 1.24) [33]. В качестве растворителя в данном случае использовался слабополярный диоксан, а в качестве катализатора применялись соли меди (II). Использование двухкамерного реактора и 1,4-диоксана в качестве растворителя позволило получить не только триазолы **70**, но и их 4,5-дидейтерированные аналоги **71** с хорошими выходами. Таким методом был получен широкий спектр арилпроизводных триазолов, отдельные *N*-алкилзамещенные триазолы и их 4,5-дидейтерированные аналоги высокой изотопной чистоты (96-98%).

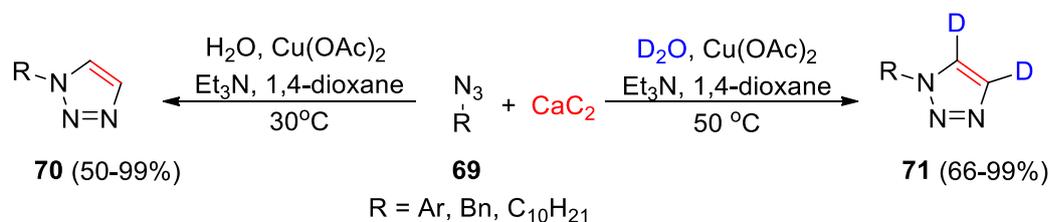


Схема 1.24. Синтез триазолов в двухкамерном реакторе

1.2.4 Синтез изоксазолов

Существует много различных методов синтеза изоксазолов. В их числе – реакции конденсации гидросиламина с 1,3-диэлектрофилами (например, с 1,3-дикетонами), циклоконденсации нитрилоксидов с алкинами в присутствии солей меди (II) [39] и реакции (3+2)-циклоприсоединения алкинов к метиловому эфиру нитроуксусной кислоты в присутствии окислителя (DDQ) и солей меди [40].

На данный момент представлены две работы, посвященные синтезу изоксазолов на основе генерируемого *in situ* ацетилена. В одной из работ был предложен одnoreакторный метод синтеза 3-замещенных изоксазолов **73** из кетоксимов **72** в присутствии *N*-хлорсукцинимида (схема 1.25) [41]. На первой стадии реакции происходит образование *N*-гидроксиимидоилхлорида **73** (хлороксима) из соответствующего оксима **72** и *N*-хлорсукцинимида (NCS). В ходе гидролиза карбида кальция образуется основание, Ca(OH)_2 , при взаимодействии которого с хлороксимом **73** образуется 1,3-диполь, нитрилоксид **74**. Диполь **74** вступает в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с генерируемым *in situ* ацетиленом с образованием изоксазола **75**. В ходе исследования было показано, что образовавшегося в ходе реакции Ca(OH)_2 достаточно для генерирования диполя, и не требуется добавления какого-либо дополнительного основания. Выходы продуктов **75** от умеренных до количественных. Замена воды на тяжелую воду в данной синтетической процедуре позволила синтезировать 4,5-дидейтерированные аналоги изоксазолов **73** с изотопной чистотой 94-98%.

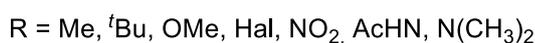
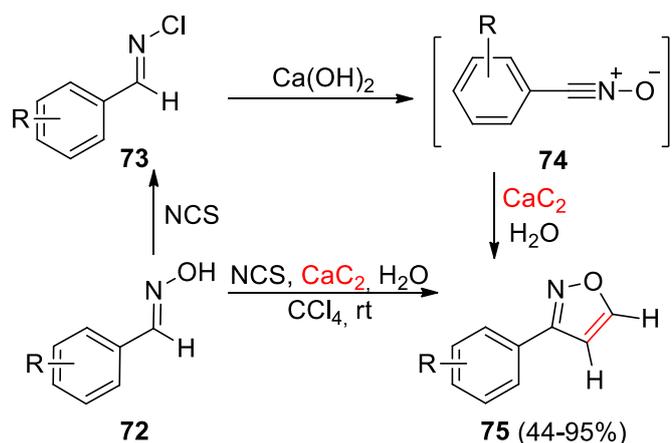


Схема 1.25. Синтез изоксазолов на основе генерируемого *in situ* ацетилена

В работе [33] был проведен синтез дейтеропроизводных изоксазолов **77** на основе реакции (3+2)-циклоприсоединения между хлороксимами **76** и ацетиленом (схема 1.26). Реакции проводили в двухкамерном реакторе. Таким способом было синтезировано несколько дейтерированных аналогов изоксазолов с высокими выходами, изотопная чистота получаемых соединений достигала 99%. Данное исследование позволило расширить набор органических соединений, в том числе содержащих дейтериевую метку, получаемых с использованием карбида кальция в качестве источника ацетилена.

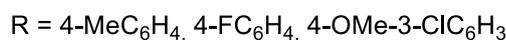
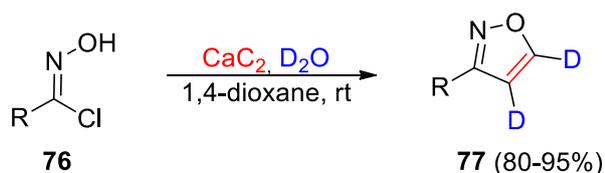


Схема 1.26. Синтез 4,5-дейтерозамещенных изоксазолов

1.3 Синтез шестичленных азотистых гетероциклов на основе генерируемого в реакционном сосуде ацетилена

1.3.1 Синтез производных бензо[4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолина

Как правило, бензо[4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолины синтезируют на основе реакций между *o*-фенилендиамином и *o*-цианобензальдегидом с образованием производных бензо[4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолина – изохинолино[3,4-*b*]хиноксалинов [42] или на основе реакций между *o*-фенилендиамином и различными

o-алкилбензальдегидами с образованием производных бензо[4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолина [43].

Китайскими исследователями был предложен синтез производных бензо[4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолинов **79** на основе реакции между получаемым *in situ* ацетиленом и производными 2-(2-бромфенил)бензимидазола **78** (схема 1.27) [44]. Для генерирования ацетилена использовался карбид кальция, в качестве катализатора использовался иодид меди (I), а в качестве растворителя был выбран DMSO с растворенной в нем солью цезия. В таких условиях был синтезирован набор из 21 соединения бензо[4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолинового **79** ряда с высокими выходами.

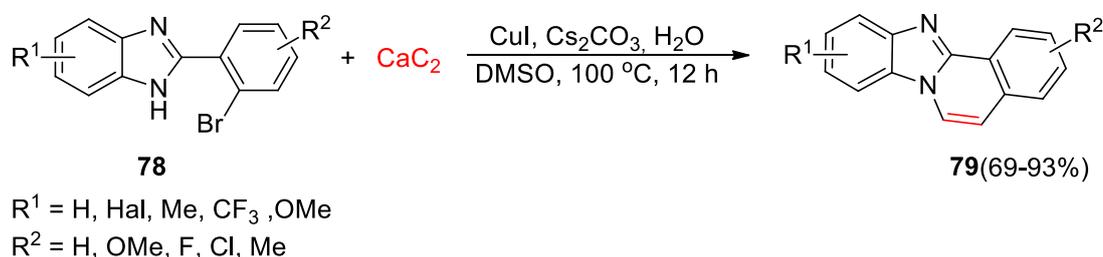


Схема 1.27. Синтез бензо[4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолинов на основе получаемого *in situ* ацетилена

Авторами данной работы также был разработан одnoreакторный трехкомпонентный метод синтеза бензо[4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолина **79a** на основе взаимодействия *o*-фенилендиамина **80a** и *o*-бромбензальдегида **81a** с карбидом кальция (схема 1.28). Использование в качестве субстрата более доступных веществ может позволить значительно расширить спектр получаемых веществ.

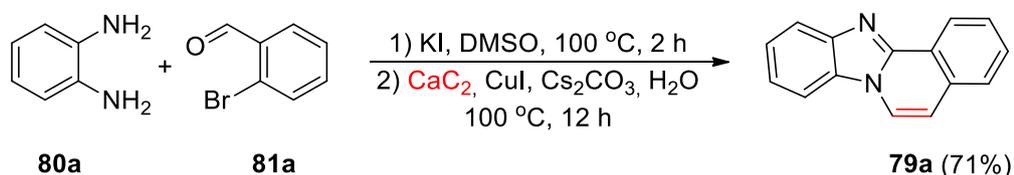


Схема 1.28. Трехкомпонентный метод синтеза бензо[4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолина

Был предложен механизм образования бензо[4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолиновой системы (схема 1.29). В начале реакции происходит гидролиз карбида кальция, который приводит к образованию этинилгидроксида.

Образующийся этинилгидроксид превращается в соответствующий ацетиленид меди (I). После образуется интермедиат **82a** путем окислительного присоединения ацетиленида меди к бромиду **78a**. Затем происходит восстановительное элиминирование с образованием **83a**, последующий гидролиз которого и координация Cu (I) по тройной связи приводит интермедиату **84a**. Промежуточный ацетиленовый комплекс **84a** подвергается внутримолекулярному присоединению N-H к тройной связи, вследствие чего образуется продукт **79a** и исходная соль меди (I).

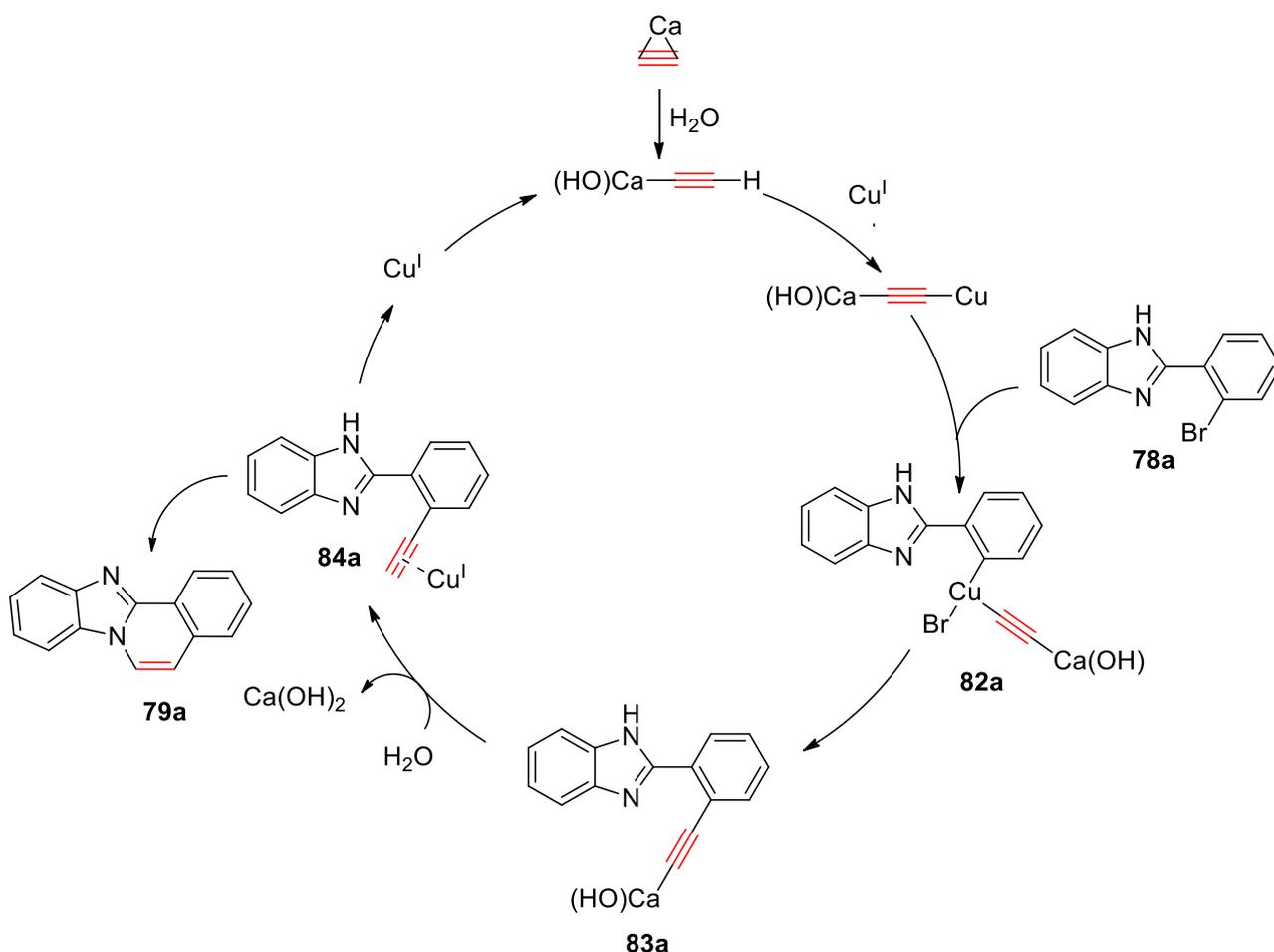


Схема 1.29. Предполагаемый механизм образования бензо[4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолина

1.3.2 Синтез пиридазинов

Существует несколько основных методов синтеза пиридазинов – реакции между 1,4-кетокислотами и гидразинами [45], реакции [4+2]-циклоприсоединения между 1,2,4,5-тетразинами и алкином с последующим элиминированием молекулярного азота [46], [4+2]-циклоприсоединения между 1,2,3-тетразинами и

пропинамином [47] и реакции конденсации 1,3-дикарбонильных соединений с метилкетонами с последующей обработкой гидразином [48].

На данный момент предложен один способ синтеза пиридазинов на основе реакции [4+2]-циклоприсоединения между производными 1,2,4,5-тетразинов **85** и получаемым *in situ* ацетиленом в двухкамерном реакторе (схема 1.30) [49]. Таким методом были получены пиридазины **86** и их дейтеропроизводные **87** (изотопная чистота составила 95-99%).

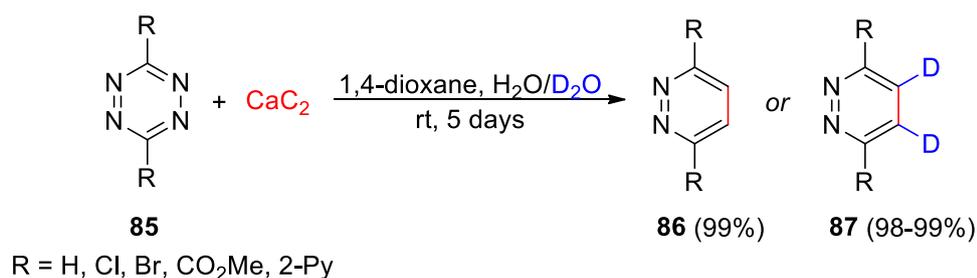


Схема 1.30. Синтез пиридазинов на основе получаемого *in situ* ацетилена

Механизм такой реакции представлен на схеме 1.31. Данная реакция протекает по механизму обращенной полярности из-за того, что тетразины представляют собой электрондефицитные системы. Следовательно, введение электроноакцепторных заместителей в гетероцикл должно как повышать скорость реакции, так и увеличивать регио- и стереоселективность реакции. Данный факт объясняет различия от типа заместителя выхода реакции. Так, для электроноакцепторных заместителей выход был количественным, а при наличии электронодонорных заместителей (например, NEt₃) стремился к нулю.

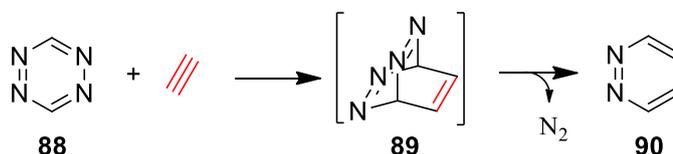


Схема 1.31. Механизм образования пиридазина

Кроме того, был предложен метод синтеза ¹³C-меченного производного азинтамида **94**, являющегося желчегонным препаратом, из 3,6-дихлор-1,2,4,5-тетразина **91**. (схема 1.32) [50]. Реакция между субстратом **91** и карбидом кальция

приводит к образованию 4,5-¹³C₂-3,6-дихлорпиридазина **92**. Дихлорпиридазин **92** реагирует с тиолятом натрия с образованием 4,5-¹³C₂-6-хлорпиридазин-3-тиола **93**. Пиридазин **93**, реагируя с 2-хлор-*N,N*-диэтилацетамидом, превращается в азинтаמיד **94**. Стоит отметить, что на каждой стадии синтеза наблюдались высокие выходы.

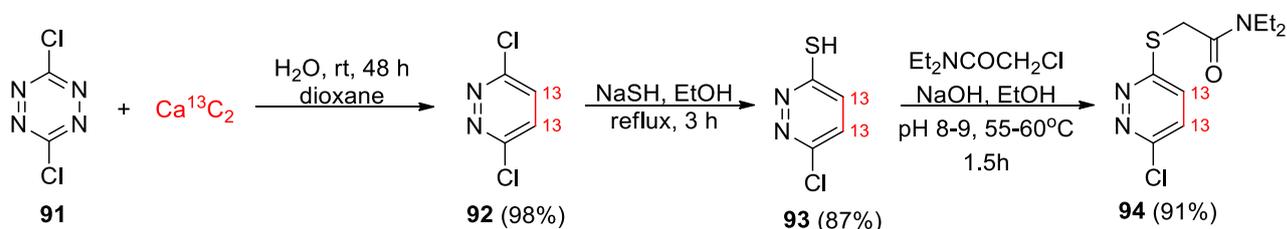


Схема 1.32. Синтез ¹³C-азинтамида

1.3.3 Синтезы с промежуточным окислением генерируемого *in situ* ацетилена

Для синтеза триазинов и пиазинов было предложено несколько методов. Например, для синтеза триазинов используются реакции конденсации дикарбонильных соединений с гидразонами или реакции конденсации метилкетонов с гидразонами в присутствии диоксида селена [51]. Для синтеза пиазинов применяются реакции конденсации 1,2-дикетонов и 1,2-диаминов [52].

Возможность окисления ацетилена до глиоксаля позволила разработать новый метод синтеза пиазинов на основе карбида кальция. Такой метод синтеза был предложен авторами статьи [53] для получения производных пиазинов (хиноксалинов) и триазинов. На первой стадии происходит окисление ацетилена (схема 1.33). В качестве окислителя используется 2,3-дихлорпиридин-*N*-оксидом, в качестве растворителя – PhCF₃, реакция катализируется соединением золота. Получаемый *in situ* глиоксаль **95** вступает в конденсацию с гидразоном, что приводит к образованию триазина **96**. При использовании в качестве субстрата 4-метилбензил-1,2-диамина происходит образование хиноксалина **97**.

Авторами данной работы был предложен механизм образования тиазолопиримидина из карбида кальция (схема 1.35). Аминобензотиазол **98a** реагирует с бензальдегидом с образованием аминспирта **101a**, который способен превращаться в имин **102a**. Образующийся из карбида ацетилен взаимодействует с солью меди с образованием ацетиленида меди. Ацетиленид меди реагирует с соединением **102a**, давая **103a**. Последний подвергается изомеризации до **104a** с последующей внутримолекулярной миграцией атома водорода NH-группы и нуклеофильным присоединением с образованием гетероциклического промежуточного соединения **105a**. Последующий внутримолекулярный [1,3]-H сдвиг приводит к образованию устойчивого продукта **100a**.

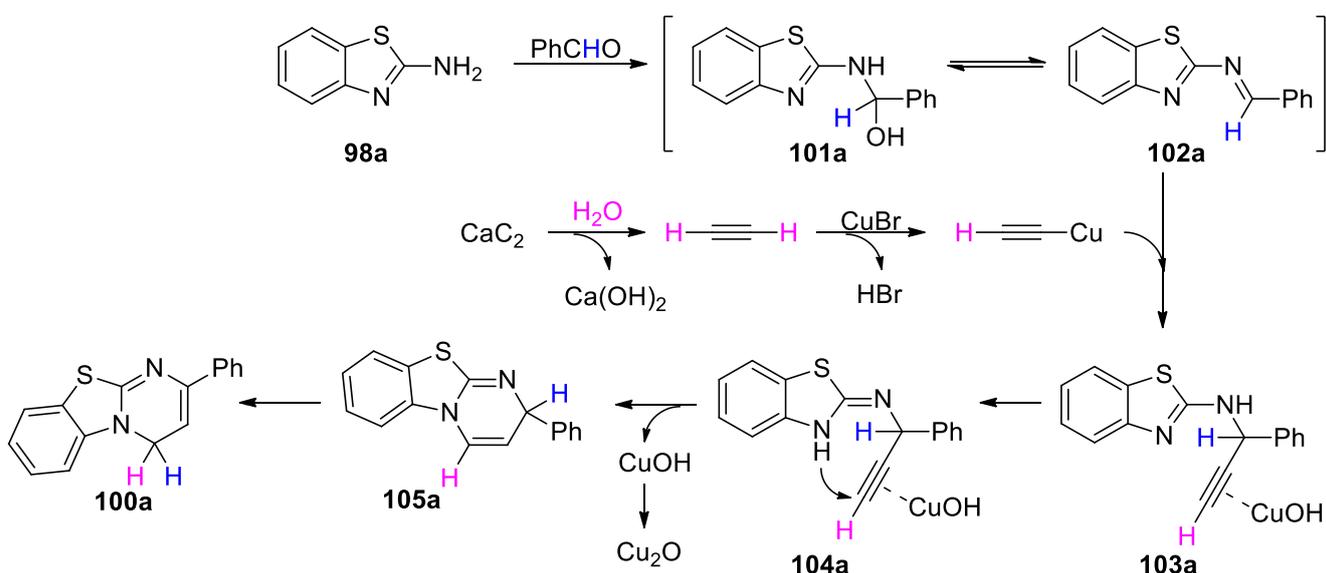


Схема 1.35. Предполагаемый механизм образования 2-фенил-4H-бензо[4,5]оксазоло[3,2-a]пиримидина

Многообразие и широта применимости рассмотренных выше методов синтеза различных гетероциклических соединений, основанных на использовании генерируемого *in situ* ацетилена, позволяет утверждать, что карбид кальция представляет собой универсальный реагент для органического синтеза. Использование тяжелой воды для генерирования меченного ацетилена из карбида кальция позволяет получать меченные дейтерием соединения, а замена карбида на $^{13}\text{C}_2$ -карбид кальция – соединения с ^{13}C -меткой.

Глава 2. Обсуждение результатов

Целью данной работы стала разработка синтетических подходов, основанных на реакциях генерируемого в реакционном сосуде ацетилена, к пятичленным гетероциклическим соединениям, а именно – пирролам, *N*-винилпирролам, триазолам и 4,5-дидейтеротриазолам (схема 2.1). В качестве источника ацетилена в работе предполагается использовать карбид кальция.

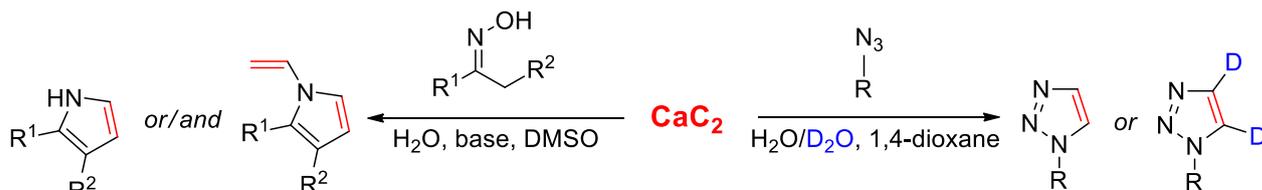


Схема 2.1. Синтез азотистых гетероциклов на основе карбида кальция

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Синтез исходных соединений;
2. Оптимизация условий реакций для разработки новых методов синтеза указанных гетероциклических соединений;
3. Проведение серии экспериментов по синтезу пирролов и *N*-винилпирролов, включенных в би- и полициклические системы;
4. Провести синтез триазолов и 4,5-дидейтеротриазолов-производных препаратов и природных соединений с помощью разработанных в научной группе методов;
5. Характеризация промежуточных и целевых продуктов спектроскопией ЯМР- и масс-спектрометрией.

2.1 Синтез исходных соединений

Для синтеза пирролов и винилпирролов в качестве исходных соединений предполагалось использовать оксимы циклических кетонов. Ряд оксимов **2** был получен с использованием известной методики путем нуклеофильного замещения атома кислорода карбонильной группы гидросиламином в присутствии гидроксида натрия (схема 2.1).

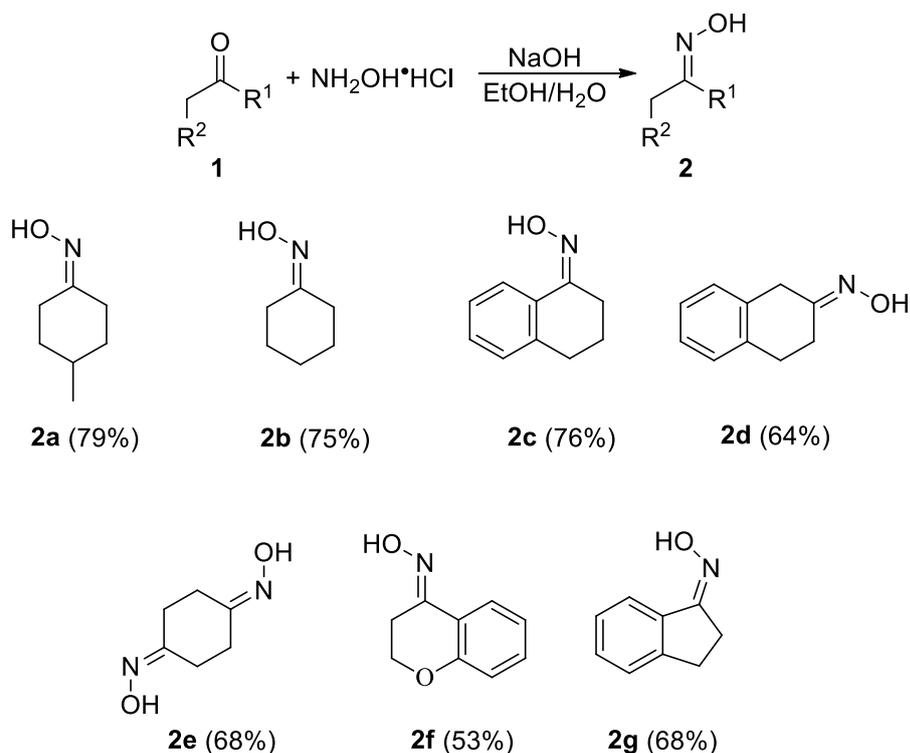


Схема 2.2. Синтез циклических оксимов

Для синтеза триазола-производного сульфаметоксазола **9a** и его дидейтеропродукта был получен исходный азид **5a** (схема 2.3) реакцией соответствующего амина **3a** с нитритом натрия в серной кислоте и последующей обработкой реакционной смеси азидом натрия в присутствии тиомочевины.

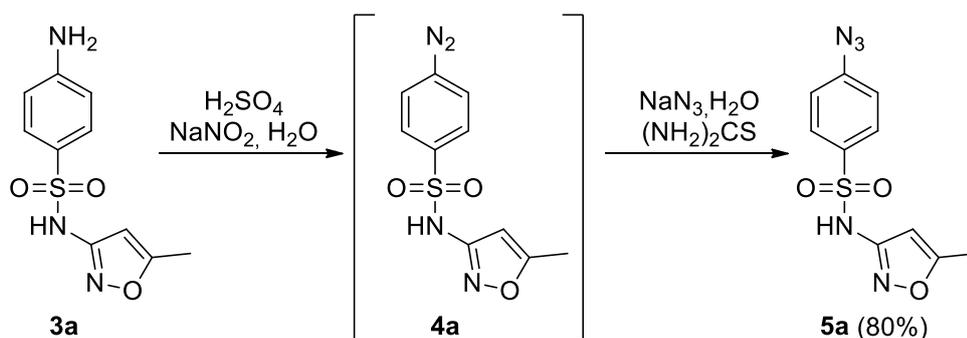


Схема 2.3. Получение азида **5a** на основе сульфаметоксазола

2.2 Реакции циклических оксимов с генерируемым из карбида кальция ацетиленом

В начале работы по разработке синтетического подхода к получению пирролов и винилпирролов была проведена модельная реакция с целью синтеза соединений **6a**

и **7a** (схема 2.4).

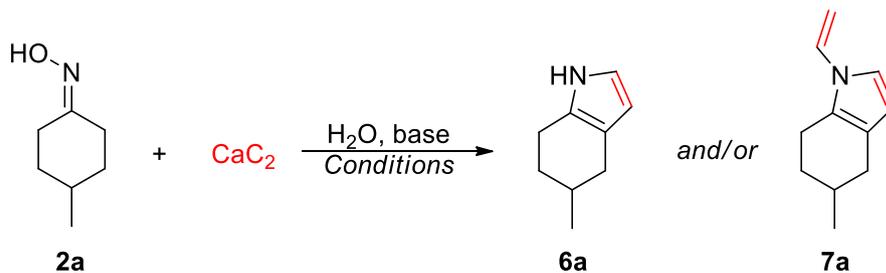


Схема 2.4. Модельная реакция синтеза пиррола **6a** и винилпиррола **7a**

На основе проведённой реакции, было выяснено, что существует возможность селективного синтеза пирролов и винилпирролов на основе карбида кальция. По этой причине была проведена оптимизация условий с целью разработки общих методик синтеза пирролов **6** и винилпирролов **7**. В ходе оптимизации менялись в основном следующие параметры: температура, растворитель (чистый ДМСО или его смесь с 1,4-диоксаном) и основание. Количество основания было постоянным – 1.75 эквивалента. Карбид кальция во всех проведенных реакция был добавлен в избытке (5 экв.). Данные, полученные во время оптимизации приведены в таблице 2.1.

В начале оптимизации менялась температура нагревания. Как видно из приведенных данных, наибольшие выходы винилпиррола были получены при температуре 110°C. Кроме того, было проведено уменьшение количества азида в реакционной смеси (с 1 ммоль до 0.8 ммоль), при этом выход реакции заметно не изменился.

Получив оптимальную температуру для селективного синтеза *N*-винилпроизводных **7a** была предпринята попытка использовать менее сильное основание, чем *трет*-бутилат калия. Целью данного этапа оптимизации стал поиск такого основания, которое достаточно сильное для образования пиррола и в то же время слабое для винилирования образующегося пиррола **6a**. При использовании слабых оснований, таких как пиридин и триэтиламин, реакция не протекает. При этом увеличение силы основания приводит к увеличению выхода пиррола **6a** и его *N*-винилпроизводного **7a**. Было обнаружено, что для селективного синтеза пирролов основанием может служить карбонат цезия, так как в системе с ДМСО наблюдается относительно высокий выход пиррола **6a** по сравнению с аналогичной реакцией с *трет*-бутилатом калия.

Дальнейшая оптимизация условий проводилась с целью увеличения выхода пиррола **6a** и уменьшения доли винилпиррола **7a** в реакционной смеси. Для этого были проведены реакции в смеси растворителей 1,4-диоксан-ДМСО с различной объемной долей DMSO (от 0.2 до 0.6). По полученным данным видно, что при использовании объемной доли диоксана 0.6 наблюдается наибольший выход пиррола **6a**, а при равных объемах DMSO и 1,4-диоксана резко возрастает доля винилпиррола и реакция протекает с высоким выходом винилпроизводного продукта **7a**. Кроме того, была предпринята попытка уменьшить время синтеза до 4 часов для уменьшения доли *N*-винилпиррола **7a** в реакционной смеси, но выход целевого продукта **6a** был существенно меньше, чем при ранее найденных условиях. Также была проведена оптимизация температуры для системы растворителей. Наибольшие выходы также оказались при температуре 110°C. При температуре 90°C реакция практически не протекала (конверсия составила 5%). При варьировании основания в системе диоксан-ДМСО было обнаружено, что при использовании в качестве основания Cs₂CO₃ выход пиррола **6a** практически равен выходу пиррола с использованием в качестве основания ^tBuOK. Изменение силы основания путем добавления соли (CsF) способствовало увеличению выхода продукта **7a**.

Табл. 2.1. Результаты проведенной оптимизации

Растворитель	n(2a), ммоль	Основание	T, °C	Время, ч	Выход 6a , %	Выход 7a , %
ДМСО	1	^t BuOK	100	24	1	56
ДМСО	1	^t BuOK	110	24	2	68
ДМСО	0.8	^t BuOK	110	24	2	65
ДМСО	0.8	Пиридин	110	24	-	-
ДМСО	0.8	Et ₃ N	110	24	-	-
ДМСО	0.8	K ₂ CO ₃	110	24	18	4
ДМСО	0.8	Cs ₂ CO ₃	110	24	13	54
ДМСО	0.8	MeONa	110	24	18	17
Диоксан-ДМСО (4/1)	0.8	^t BuOK	110	24	27	1
Диоксан-ДМСО (7/3)	0.8	^t BuOK	110	24	37	-
Диоксан-ДМСО (3/2)	0.8	^t BuOK	110	24	43	2
Диоксан-ДМСО (1/1)	0.8	^t BuOK	110	24	5	73
ДМСО-Диоксан (3/2)	0.8	^t BuOK	110	24	1	72
Диоксан-ДМСО (4/1)	1	^t BuOK	100	24	32	-
Диоксан-ДМСО (4/1)	1	^t BuOK	90	24	3	-
Диоксан-ДМСО (3/2)	0.8	Cs ₂ CO ₃	110	24	46	1
Диоксан-ДМСО (3/2)	0.8	Cs ₂ CO ₃ + CsF	110	24	31	30

В результате проведенной оптимизации были определены условия для селективного синтеза пирролов (**A**) и винилпирролов (**B**):

Условия **A**: основание – 0.8 ммоль оксима **2**, 1.4 ммоль ^tBuOK, 250 мг CaC₂, растворитель – смесь 1,4-диоксан-ДМСО 3:2 (1 мл), H₂O (140 мкл);

Условия **B**: основание – 0.8 ммоль оксима **2**, 1.4 ммоль ^tBuOK, 250 мг CaC₂, растворитель – ДМСО (1 мл), H₂O (140 мкл)

Также была установлена возможность использования карбоната цезия как более мягкого основания для селективного синтеза пирролов на основе карбида кальция.

После определения оптимальных условий реакции был проведен синтез ряда пирролов **6** в условиях **A**. Структурные формулы и выходы полученных пирролов **6** приведены на схеме 2.5.

После определения оптимальных условий реакции был проведен синтез ряда пирролов **6** в условиях **A**. Структурные формулы и выходы полученных пирролов **6** приведены на схеме 2.5.

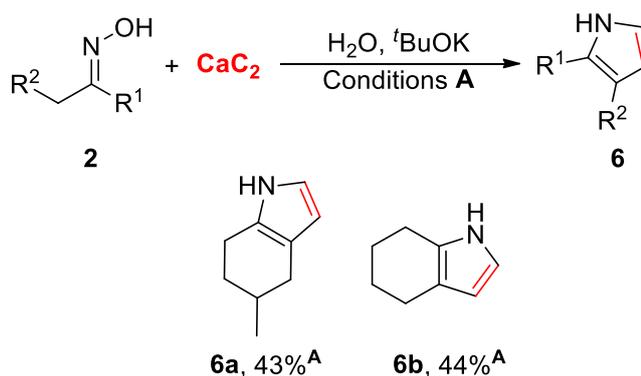


Схема 2.5. Синтез пирролов на основе карбида кальция

Для синтеза винилпирролов были выбраны условия **B**. Структурные формулы и выходы полученных винилпирролов **7** приведены на схеме 2.6. Было синтезировано 4 винилпиррола **7a-d** с выходами от умеренных до хороших.

В ходе работы установлено, что оксим **2f** осмоляется в условиях синтеза, а при попытке синтезировать пирролы на основе пятичленных кетоксимов наблюдалось образование только следовых количеств желаемых продуктов (**7g,7h**). Для синтеза соединений **7f-7h** был опробован в качестве основания карбонат цезия, но и это не позволило получить продукты **7f-7h**.

При использовании в качестве субстрата диоксида циклогексан-1,4-диона вместо ожидаемого дивинильного производного было получено новое соединение, дипиррольное производное **6e**.

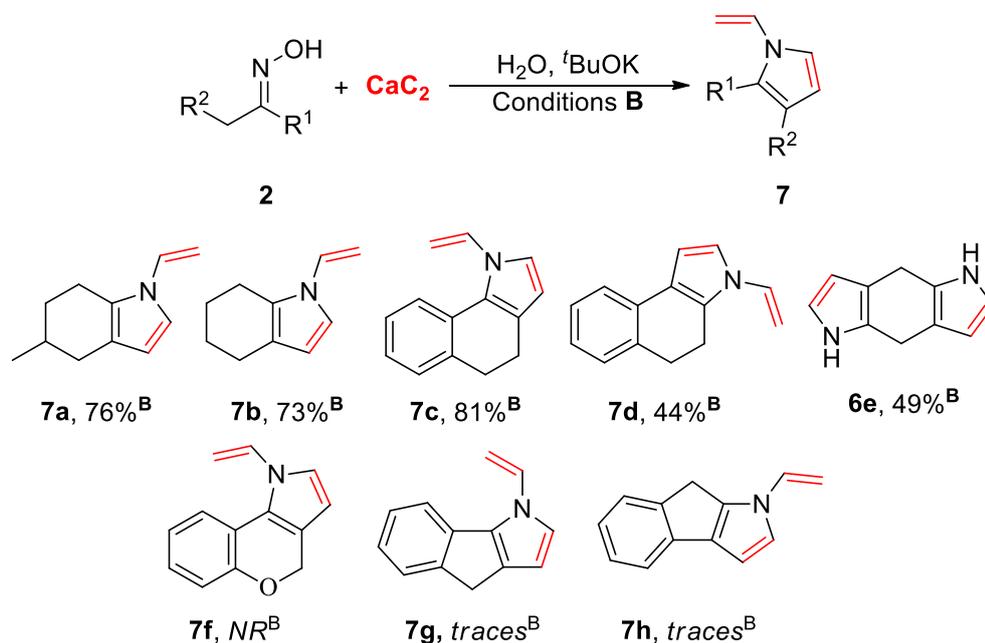


Схема 2.6. Синтез винилпирролов на основе карбида кальция

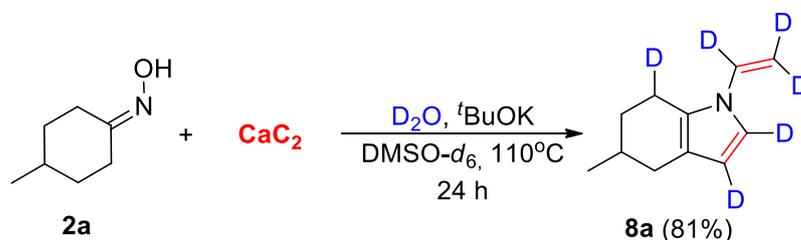
Для увеличения выхода пирролов на основе более сложных циклических оксимов была проведена оптимизация условий реакции на оксиме 1-тетралона **2c**. В качестве реактора использовался двухкамерный сосуд типа “H-tube”, а в качестве растворителя – хлорбензол, обладающий более высокой температурой кипения, чем 1,4-диоксан. Полученные экспериментальные данные приведены в таблице 2.2. В ходе последнего этапа оптимизации удалось увеличить выход целевого пиррола **6c** до 43%.

Таким образом, в ходе дополнительных экспериментов была продемонстрирована возможность использования хлорбензола, обладающего большей температурой кипения, чем 1,4-диоксан, в качестве растворителя для синтеза пирролов **6**. Данный метод обладает преимуществом по сравнению с методом **A**: использование двухкамерного реактора существенно облегчает стадию очистки, а повышение температуры реакции приводит к увеличению конверсии исходного оксима **2**.

Табл. 2.2. Оптимизация условий для субстрата оксима 1-тетралона

Основание	Растворитель	T, °C	Время, ч	Выход 6a , %	Выход 7a , %
Cs ₂ CO ₃	DMCO-PhCl (2/3)	100	24	14	-
Cs ₂ CO ₃	DMCO-PhCl (2/3)	100	48	32	-
Cs ₂ CO ₃	DMCO-PhCl (2/3)	130	24	43	-

Замена воды на тяжелую воду и диметилсульфоксида на ДМСО-*d*₆ в условиях синтеза винилпирролов позволило получить дейтеропроизводное *N*-винилпиррола **8a** из 4-метилциклогексанона (схема 3.7). В ходе синтеза образуется 2,3,7-тридейтеро-1-(1,2,2-тридейтеговинил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол, поскольку наиболее активные атомы водорода фрагмента обмениваются на дейтерий.

**Схема 2.7.** Синтез дейтеропроизводного винилпиррола **8a**.

Строение соединения **8a** установлено на основании сравнительного анализа спектральных данных **7a** и **8a**. На рисунках 2.1 и 2.2 приведены спектры NOESY и HMBC соединения **7a** с соотнесением некоторых кросс-пиков. На рисунке 3.1 характерны кросс-пики между H^8 (обозначен синим цветом) и $\text{H}^{7a,b}$, H^3 и протонами $\text{H}^{4a,b}$, которые являются неэквивалентными (кросс-пик обозначен черным цветом). На рисунке 3.2 характерными кросс-пиками являются $\text{H}^8\text{-C}^{7a}$ (обозначен синим цветом) и кросс-пики $\text{H}^{4a,b}$ (черный цвет). После отнесения сигналов соединения **7a**, мы рассмотрели спектр COSY соединения **8a**. В ЯМР ^1H площадь сигнала CH_2^7 ниже ожидаемой, что можно объяснить замещением одного атома водорода на дейтерий. Поскольку нами уже было проведено отнесение сигналов в немеченном соединении, был сделан вывод о частичном замещении протия в метиленовой группе, находящейся в альфа-положении к атому азота пиррольного цикла.

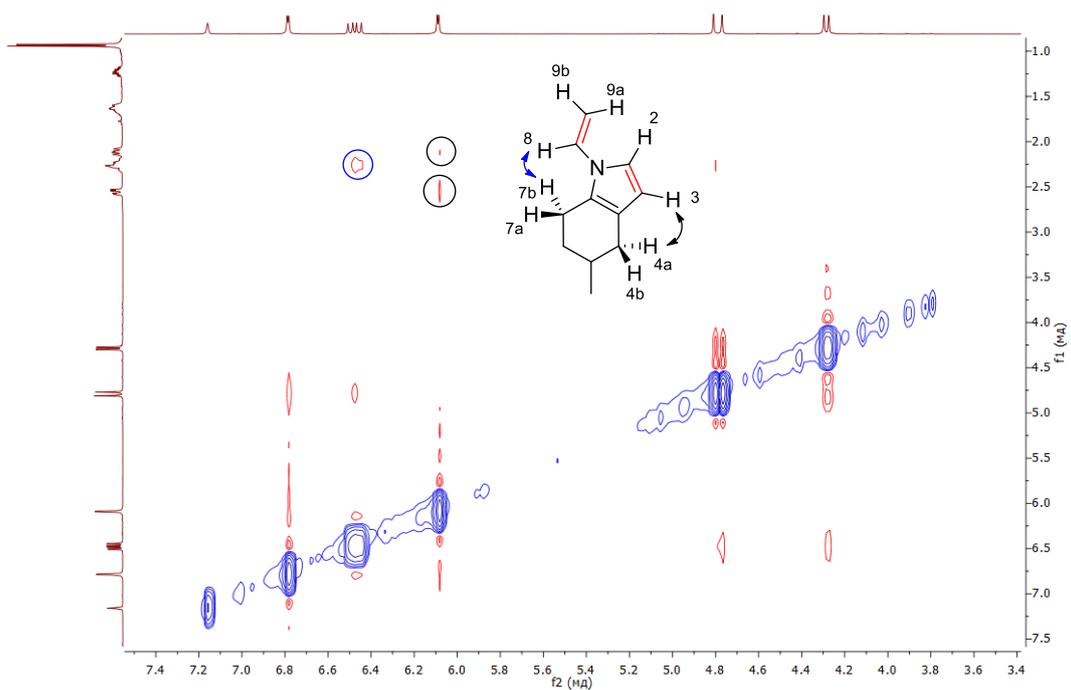


Рис. 2.1. Спектр NOESY соединения 7а

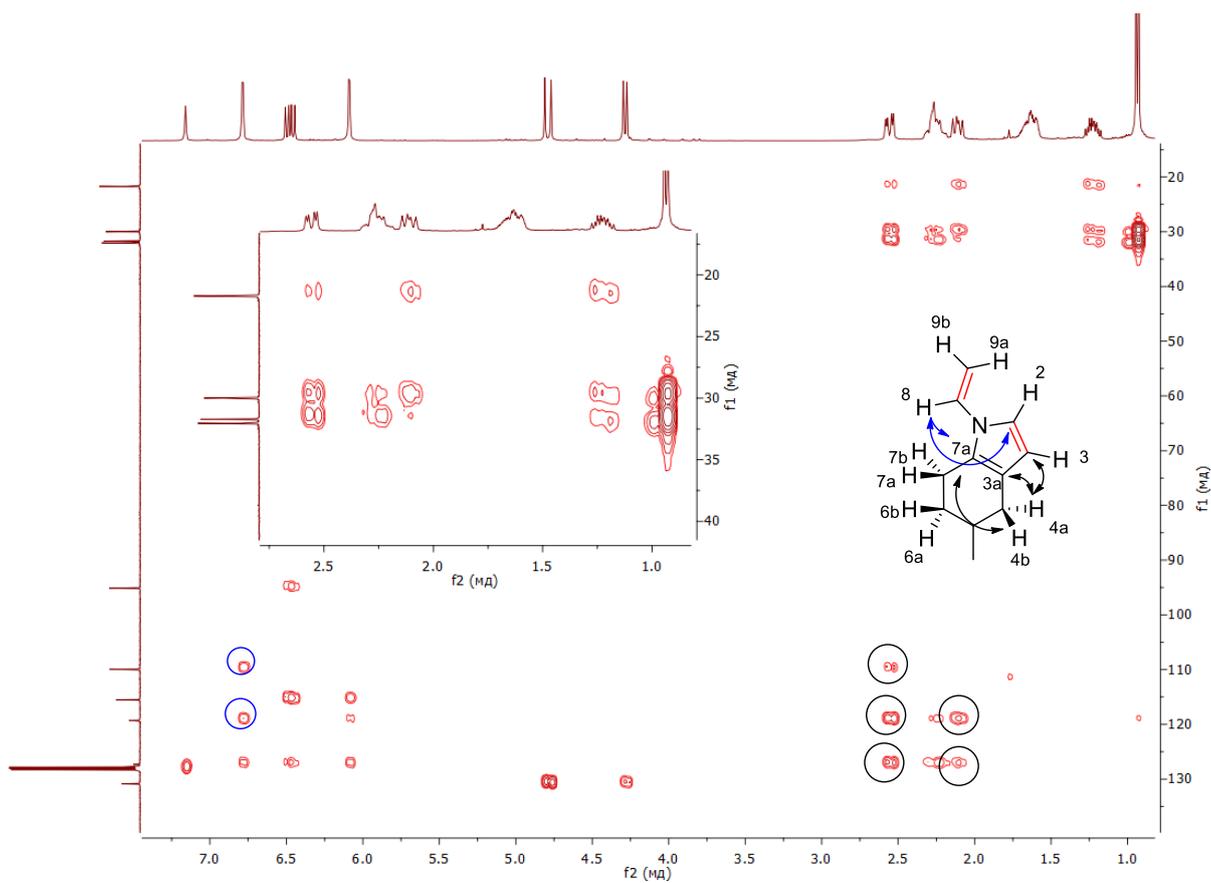


Рис. 2.2. HMBC-спектр соединения 7а

Таким образом, в ходе работы по синтезу пирролов и их *N*-винилпроизводных были подобраны оптимальные условия для селективного получения

соответствующих продуктов. Кроме того, было описано влияние состава реакционной смеси на состав продуктов: показано, как растворитель и сила основания влияют на него. С помощью разработанной нами синтетической процедуры синтезирован набор пирролов **6** и *N*-винилпирролов **7**, а также продемонстрирована возможность синтеза *N*-тридейтеровинилированного производного на примере соединения **8a**.

2.3 Синтез триазолов и их дейтерированных аналогов

В рамках данной работы были синтезированы триазолы на основе веществ, обладающих биологической активностью: сульфаметоксазола и галактозы.

Нами был проведен синтез триазола-производного сульфаметоксазола **9a** из соответствующего азида **5a** (схема 2.6). В начале работы синтез был поставлен в однокамерном реакторе, затем было принято решение проверить методику синтеза триазолов на основе карбида кальция в двухкамерном реакторе, чтобы избежать влияния образующегося в ходе гидролиза карбида гидроксида кальция на чувствительные к основаниям азиды и триазолы. Реакцию с производным галактозы **5b** проводили аналогично. Таким образом, удалось синтезировать и выделить продукты **9a** и **9b** с высокими выходами.

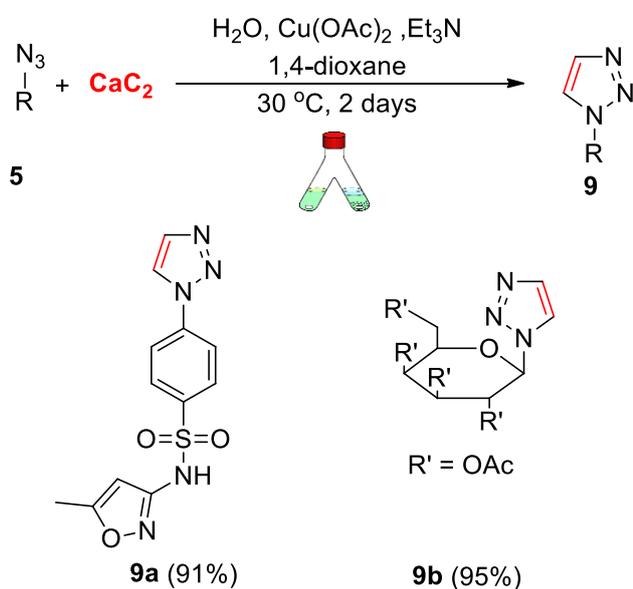


Схема 2.6. Синтез триазолов

Помимо синтеза и выделения триазолов **9a** и **9b** был проведен синтез их дейтерированных аналогов **10a** и **10b** с использованием тяжелой воды по ранее

разработанной процедуре [31] (схема 2.7). Выходы 4,5-дидейтеротриазолов **10a,b** были несколько ниже, чем для их немеченных аналогов.

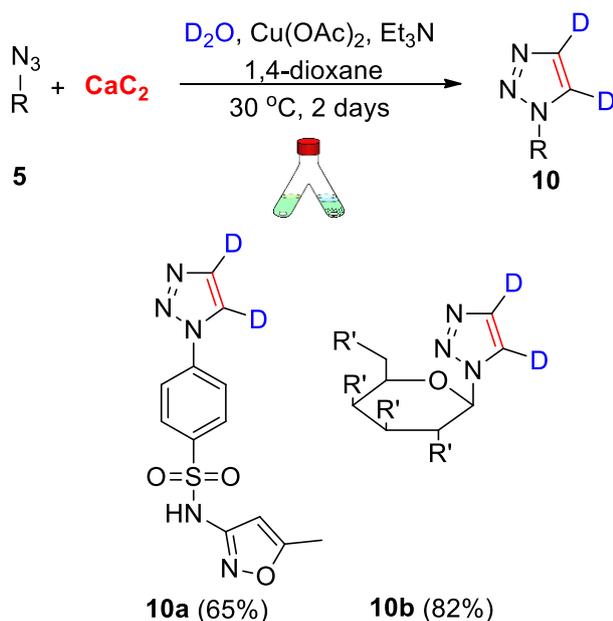


Схема 2.7. Синтез дидейтеротриазолов

В ходе работы по синтезу триазолов и дидейтеротриазолов были получены и охарактеризованы новые соединения – производные сульфаметоксазола и галактозы. Также была продемонстрирована возможность синтеза триазолов из соединений, обладающих биологической активностью, на основе карбида кальция

Глава 3. Экспериментальная часть

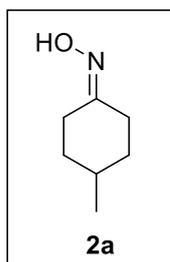
Все использованные реактивы коммерчески доступны (Вектон, Sigma-Aldrich). Карбид кальция (97%) был приобретен в фирме «Sigma-Aldrich», тяжелая вода, дейтерохлороформ, диметилсульфоксид- d_6 , бензол- d_6 и дейтерометанол – в компании «Сольвекс». Растворители сушили и очищали по стандартным процедурам.

Для получения спектров ЯМР использовали спектрометры Bruker Avance III 400 МГц [^1H], 101 МГц [^{13}C] и Bruker Avance III 500 МГц [^1H], 126 МГц [^{13}C]. Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (HRMS, ESI) зарегистрированы с помощью спектрометра Bruker microTOF или Shimadzu Nexera X2 LCMS-9030.

3.1 Общая методика синтеза кетоксимов

В круглодонную колбу помещали кетон (**1a-1e**), 1 эквивалент хлорида гидроксиламиния и 1 эквивалент едкого натра. Затем приливали к твердым веществам смесь EtOH- H_2O в соотношении 1:1 и оставляли при перемешивании в течение 24 часов. Далее реакционный сосуд охлаждали и добавляли в него небольшое количество воды. Выпавший осадок в случае оксимов **2c-2f** отфильтровали, промыли этиловым спиртом и сушили на воздухе. Оксимы **2a** и **2b** сушили при пониженном давлении на роторном испарителе.

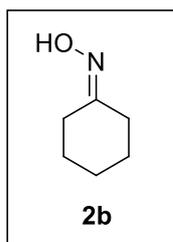
Оксим 4-метилциклогексанона (**2a**):



Синтез соединения **2a** осуществлялся согласно общей методике с использованием 4-метилциклогексанона (24.5 ммоль, 2.742 г), хлорида гидроксиламиния (1.703 г) и едкого натра (1,077 г) в 27 мл водного раствора этилового спирта. Выход составил 2.43 г (78%). Бледно-желтые кристаллы. $T_{\text{пл}} = 32 - 34^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ 8.72 (1H, NOH), 3.27 – 3.22 м (1H), 2.38 дт (1H, $J = 14.1, 4.5$ Гц), 2.09 тд (1H, $J = 13.5, 4.8$ Гц), 1.86 – 1.75 м (3H), 1.70 – 1.58 м (1H), 1.21 – 1.07 м (2H), 0.94 д (2H, $J = 6.6$). HMRS (ESI), рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 128.1070, найдено 128.1080.

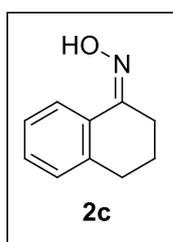
Оксим циклогексанона (2b):



Синтез соединения **2b** осуществлялся согласно общей методике с использованием циклогексанона (51.5 ммоль, 5 г, 5.28 мл), хлорида гидроксиланиния (3.617 г) и едкого натра (2.062 г) в 56 мл водного раствора этилового спирта. Выход составил 4.38 г (75%). Темно-коричневые кристаллы. $T_{\text{пл}} = 91 - 92^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ 8.48 с (1H, NOH), 2.50 т (2H, CH_2 , $J = 6.1$ Гц), 2.21 т (2H, CH_2 , $J = 6.2$ Гц), 1.70 – 1.57 м (6H, CH_2). HMRS (ESI), рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 114.0914, найдено 114.0908.

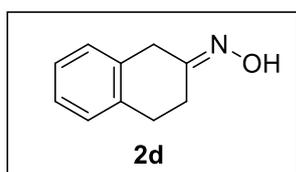
Оксим 1-тетралона (2c):



Синтез соединения **2c** осуществлялся согласно общей методике с использованием 1-тетралона (9.2 ммоль, 1.35 г), хлорида гидроксиланиния (0.642 г) и едкого натра (0.368 г) в 10 мл водного раствора этилового спирта. Выход составил 0.711 г (48%). Желтый порошок. $T_{\text{пл}} = 101-102^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ 8.95 – 8.42 м (1H, NOH), 7.89 д (1H, CH, $J = 1.6$ Гц), 7.27 т (1H, CH, $J = 7.5$ Гц), 7.21 т (1H, CH, $J = 7.26$ Гц), 7.16 д (1H, CH, $J = 7.5$ Гц), 2.84 т (2H, CH_2 , $J = 6.5$ Гц), 2.78 т (2H, CH_2 , $J = 6.1$ Гц), 1.89 квинтет (2H, CH_2 , $J = 6.4$ Гц). HMRS (ESI), рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 162.0914, найдено 162.0914.

Оксим 2-тетралона (2d):

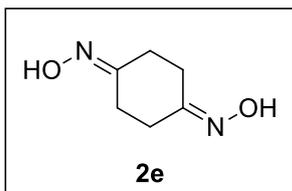


Синтез соединения **2d** осуществлялся согласно общей методике с использованием 2-тетралона (3.8 ммоль, 0.55 г, 0.5 мл), хлорида гидроксиланиния (0.2808 г) и едкого натра (0.165 г) в 4 мл водного раствора этилового спирта. Выход составил

0.311 г (50%). Серый порошок. $T_{\text{пл}} = 89-92^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ 8.38 с (1H, NOH), 7.19 – 7.15 м (4H, CH), 3.84 с (2H, CH_2), 2.90 т (2H, CH_2 , $J = 6.4$ Гц), 2.58 т (2H, CH_2 , $J = 6.5$ Гц). HMRS (ESI), рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 162.0914, найдено 162.0908.

Диоксим циклогексан-1,4-диона (**2e**):

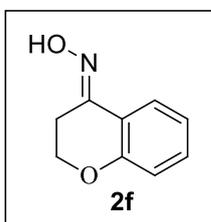


Синтез соединения **2e** осуществлялся согласно общей методике с использованием циклогексан-1,4-диона (45 ммоль, 5.09 г), хлорида гидроксиланиния (7.07 г) и едкого натра (4.09 г) в 60 мл водного раствора этилового спирта. Выход составил

4.31 г (68%). Светло-желтые кристаллы. $T_{пл} = 196-198^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ 10.33 с (2H, NOH), 2.46 т (4H, CH_2 , $J = 6.8$ Гц), 2.35 т (4H, CH_2 , $J = 6.8$ Гц). HMRS (ESI), рассчитано для $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 143.0816, найдено 143.0813.

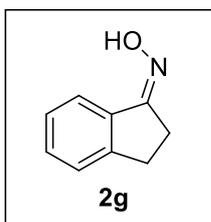
Оксим 1-хроманона (**2f**):



Синтез соединения **2f** осуществлялся согласно общей методике с использованием 1-хроманона (3.4 ммоль, 0.5 г), хлорида гидроксиланиния (0.234 г) и едкого натра (0.135 г) в 4 мл водного раствора этилового спирта. Выход составил 0.290 г (63%). Бурые кристаллы. $T_{пл} = 138-140^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ 11.21 с (1H, NOH), 7.78 дд (1H, CH, $J = 7.9$, 1.6 Гц), 7.25 тд (1H, CH, $J = 7.7$, 1.9 Гц), 6.94 тд (1H, CH, $J = 7.6$, 1.2 Гц), 6.89 дд (1H, CH, $J = 8.3$, 1.2 Гц), δ 4.17 т (2H, CH_2 , $J = 6.2$ Гц), 2.83 т (2H, CH_2 , $J = 6.2$ Гц). HMRS (ESI), рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 164.0707, найдено 164.0704.

Оксим 1-инданона (**2g**):



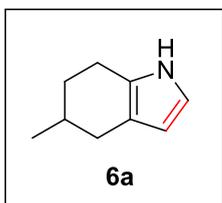
Синтез соединения **2g** осуществлялся согласно общей методике с использованием 1-инданона (3.8 ммоль, 0.5 г), хлорида гидроксиланиния (0.276 г) и едкого натра (0.170 г) в 4 мл водного раствора этилового спирта. Выход составил 0.378 г (68%). Желтый порошок. $T_{пл} = 147-148^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ 10.82 с (1H, NOH), 7.60 д (1H, CH, $J = 7.6$, Гц), 7.37 – 7.31 м (2H, CH), 7.25 тд (1H, CH, $J = 7.4$, 1.2 Гц), 2.99 т (2H, CH_2 , $J = 6.7$, Гц), δ 2.80 – 2.76 м (2H, CH_2). HMRS (ESI), рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 148.0757, найдено 148.0752.

3.2 Общая методика синтеза пирролов.

В реакционную ампулу с завинчивающейся крышкой помещали исходный оксим **2**, 1.75 эквивалент *tert*-бутилата калия, 250 мг карбида кальция, 0.4 мл диметилсульфоксида и 0.6 мл 1,4-диоксана. Затем осторожно приливали 150 мкл воды, немедленно закрывали сосуд и оставляли перемешиваться при температуре 110°C в течение 24 ч. По истечении времени выделяли вещество из реакционной смеси экстракцией с помощью гексана. Полученный раствор промывали водой, затем сушили над сульфатом натрия. Вещества выделяли препаративной хроматографией.

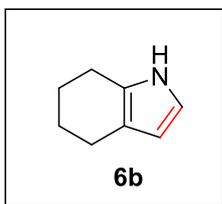
5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол (**6a**):



Синтез соединения **6a** осуществлялся согласно общей методике с использованием оксима **2a** (0.5 ммоль, 61 мг) и *tert*-бутилата калия (71 мг). Спектральный выход – 40%. Вещество выделяли при помощи хроматографии с использованием в качестве неподвижной фазы обескисленного силикагеля, в качестве элюента – смесь этилацетат-гексан, 1:10. Желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (Бензол- d_6), δ 6.36 с (1H, CH), 6.11 с (1H, CH), 2.67 дд (1H, CH₂, $J = 15.0, 5.0$ Гц), 2.39 – 2.28 м (2H, CH₂), 2.25 дд (1H, CH₂, $J = 15.2, 9.9$ Гц), 1.78 – 1.68 м (2H, CH₂), 1.40 – 1.32 м (1H, CH), 0.98 д (3H, CH₃, $J = 6.6$ Гц). HMRS (ESI), рассчитано для C₉H₁₃N [M+H]⁺ 136.1082, найдено – 136.1095.

Тетрагидро-1*H*-индол (**6b**):



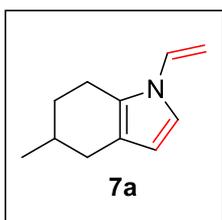
Синтез соединения **6b** осуществлялся согласно общей методике с использованием оксима **2b** (0.5 ммоль, 57 мг) и *tert*-бутилата калия (76 мг). Спектральный выход – 44%. Вещество выделяли при помощи хроматографии с использованием в качестве неподвижной фазы обескисленного силикагеля, в качестве элюента – смесь этилацетат-гексан, 1:10. Выход составил 20 мг (32%). Желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (Бензол- d_6), δ 6.33 с (1H, CH), 6.12 с (1H, CH), 2.58 с (2H, CH₂), 2.25 с (2H, CH₂), 1.65 п (4H, CH₂, $J = 3.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (Бензол- d_6) δ 126.0 (C), 116.8 (C), 115.6 (CH), 107.7 (CH), 24.5 (CH₂), 24.0 (CH₂), 23.6 (CH₂). HMRS (ESI), рассчитано для C₈H₁₁N [M+H]⁺ 122.0965, найдено – 122.0960.

3.3 Общая методика синтеза винилпирролов.

В реакционную ампулу с завинчивающейся крышкой помещали исходный оксим **2**, 1.75 эквивалент *трет*-бутилата калия, 250 мг карбида кальция и 1 мл диметилсульфоксида. Затем осторожно приливали 150 мкл воды, немедленно закрывали сосуд и оставляли перемешиваться при температуре 110°C в течение 24 ч. По истечении времени выделяли вещество из реакционной смеси экстракцией с помощью гексана. Полученный раствор промывали водой и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, полученное вещество сушили в вакууме. При использовании азида **2e** был получен пиррол **6e**. Соединения **7a**, **7d** и **6e** очищали препаративной хроматографией с использованием обескисленного силикагеля.

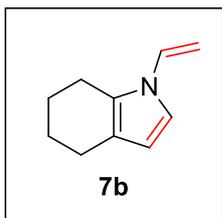
5-метил-1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (**7a**):



Синтез соединения **7a** осуществлялся согласно общей методике с использованием оксима **2a** (1 ммоль, 127 мг) и *трет*-бутилата калия (140 мг) при температуре 100°C. Спектральный выход – 62%. Вещество выделяли при помощи хроматографии с использованием в качестве неподвижной фазы обескисленного силикагеля, в качестве элюента – смесь этилацетат-гексан, 1:10. Выход 50 мг (36%). Бесцветное масло.

Спектр ЯМР ^1H (Бензол- d_6), δ 6.79 д (1H, CH, $J = 2.9$ Гц), 6.47 дд (1H, CH, $J = 15.8, 9.0$ Гц), 4.79 д (1H, CH $_2$, $J = 15.8$ Гц), 4.28 д (1H, CH $_2$, $J = 8.9$ Гц), 2.56 дд (1H, CH $_2$, $J = 15.3, 4.9$ Гц), 2.30 – 2.19 м (2H, CH $_2$), 2.12 дд (1H, $J = 15.3, 9.6$ Гц), 1.68 – 1.59 м (2H, CH $_2$), 1.28 – 1.18 м (1H, CH), 0.94 д (3H, CH $_3$, $J = 6.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (Бензол- d_6) δ 130.9 (CH), 127.3 (C), 119.3 (C), 115.5 (CH), 109.9 (CH $_2$), 95.2 (CH $_2$), 32.0 (CH $_2$), 31.7 (CH $_2$), 30.0 (CH), 21.7 (CH $_2$), 21.7 (CH $_3$). HMRS (ESI), рассчитано для C $_{11}$ H $_{15}$ N [M+H] $^+$ 162.1278, найдено 162.1280.

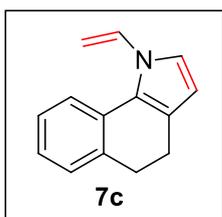
1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (7b):



Синтез соединения **7b** осуществлялся согласно общей методике с использованием оксима **2b** (0.8 ммоль, 89 мг) и *трет*-бутилата калия (112 мг). Спектральный выход – 74%. Удалось выделить чистое соединение без использования хроматографии. Выход 74 мг (63%). Желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (Бензол- d_6), δ 6.78 д (1H, CH, $J = 3.0$ Гц), 6.46 дд (1H, CH, $J = 15.8, 9.0$ Гц), 6.11 д (1H, CH, $J = 3.0$ Гц), 4.79 д (1H, CH $_2$, $J = 15.8$ Гц), 4.28 д (1H, CH $_2$, $J = 9.0$ Гц), 2.56 т (2H, CH $_2$, $J = 4.2$ Гц), 2.20 т (2H, CH $_2$, $J = 4.1$ Гц), 1.57 – 1.51 м (4H, CH $_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (Бензол- d_6) δ 130.8 (CH), 127.6 (C), 119.4 (C), 115.3 (CH), 110.1 (CH), 95.2 (CH $_2$), 23.9 (CH $_2$), 23.6 (CH $_2$), 23.5 (CH $_2$), 22.1 (CH $_2$). HMRS (ESI), рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 170.0941, найдено 170.0940.

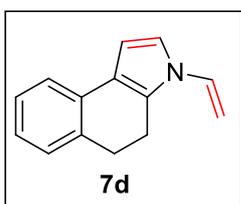
1-винил-4,5-дигидро-1H-бензо[*g*]индол (7c):



Синтез соединения **7c** осуществлялся согласно общей методике с использованием оксима **2c** (0.8 ммоль, 129 мг) и *трет*-бутилата калия (112 мг). Спектральный выход – 82%. Удалось выделить чистое соединение без использования хроматографии. Выход 58 мг (37%). Желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ 7.34 дд (1H, CH, $J = 15.6, 8.6$ Гц), 7.32 д (1H, CH, $J = 7.1$ Гц), 7.27 д (1H, CH, $J = 7.4$ Гц), 7.23 т (1H, CH, $J = 7.6$ Гц), 7.15 д (1H, CH, $J = 2.9$ Гц), 7.08 тд (1H, CH, $J = 7.4, 1.3$ Гц), 6.14 д (1H, CH, $J = 2.9$ Гц), 5.37 д (1H, CH, $J = 15.5$ Гц), 4.89 д (1H, CH, $J = 8.6$ Гц), 2.78 т (2H, CH $_2$, $J = 7.3$ Гц), 2.54 т (2H, CH $_2$, $J = 7.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6) δ 135.7 (C), 132.8 (CH), 128.8 (C), 128.364 (CH), 127.3 (C), 126.7 (CH), 125.0 (CH), 123.3 (C), 121.3 (CH), 120.4 (CH), 108.6 (CH), 101.1 (CH $_2$), 30.1 (CH $_2$), 21.9 (CH $_2$). HMRS (ESI), рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 196.1121.

3-винил-4,5-дигидро-3H-бензо[*e*]индол (7d):

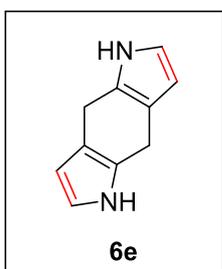


Синтез соединения **7d** осуществлялся согласно общей методике с использованием оксима **2d** (0.4 ммоль, 62 мг) и *трет*-бутилата калия (63 мг). Спектральный выход – 44%. Вещество выделяли при помощи хроматографии с использованием в качестве

неподвижной фазы обескисленного силикагеля, в качестве элюента - гексан. Выход 15 мг (36%). Темно-желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (Бензол- d_6), δ 7.43 д (1H, CH, $J = 7.5$ Гц), 7.20 – 7.16 м (1H, CH), 7.07 – 7.01 м (1H, CH), 6.75 д (1H, CH, $J = 3.1$ Гц), 6.56 д (1H, CH, $J = 3.2$ Гц), 6.36 дд (1H, CH, $J = 15.7, 8.9$ Гц), 4.76 дд (1H, CH, $J = 15.7, 1.1$ Гц), 4.31 дд (1H, CH, $J = 8.9, 1.1$ Гц), 2.67 т (2H, CH_2 , $J = 7.8$ Гц), 2.28 т (2H, CH_2 , $J = 7.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (Бензол- d_6) δ 133.5 (C), 133.2 (C), 130.4 (CH), 129.6 (C), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 125.1 (CH), 122.2 (CH), 120.9 (C), 117.1 (CH), 106.1 (CH), 97.2 (CH_2), 29.6 (CH_2), 20.4 (CH_2). HMRS (ESI), рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 196.1121, найдено – 196.1121.

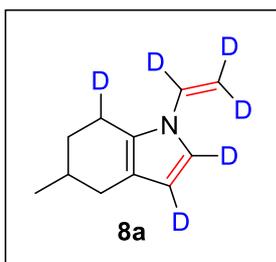
1,4,5,8-тетрагидропирроло[2,3-*f*]индол (6e):



Синтез соединения **6e** осуществлялся согласно общей методике синтеза винилпирролов с использованием оксима **2e** (0.4 ммоль, 58 мг) и *трет*-бутилата калия (116 мг). Спектральный выход – 49%. Вещество выделяли при помощи хроматографии с использованием в качестве неподвижной фазы обескисленного силикагеля, в качестве элюента – смесь этилацетат-гексан, 1:10. Выход составил 18 мг (28%). Желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (Бензол- d_6), δ 6.90 д (2H, CH, $J = 3.1$ Гц), 6.17 д (2H, CH, $J = 3.2$ Гц), 4.82 д (2H, CH_2 , $J = 15.7$ Гц), 4.30 д (2H, CH_2 , $J = 8.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (Бензол- d_6) δ 126.6 (2C), 116.2 (2CH), 115.8 (2C), 109.60 (2CH), 30.23 (CH_2), 22.03 (CH_2). HMRS (ESI), рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 159.0844.

3.4 Методика синтеза 2,3,7-тридейтеро-1-(1,2,2-тридейтеровинил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола (8a)



В реакционный сосуд помещали 98 мг (0,8 ммоль) исходного оксима **2a**, 110 мг *трет*-бутилата калия, 250 мг карбида кальция и 1 мл диметилсульфоксида- d_6 . Затем осторожно приливали 150 мкл тяжелой воды, немедленно закрывали сосуд и оставляли перемешиваться при температуре 110°C в течение 24 ч. По истечении времени выделяли вещество из реакционной

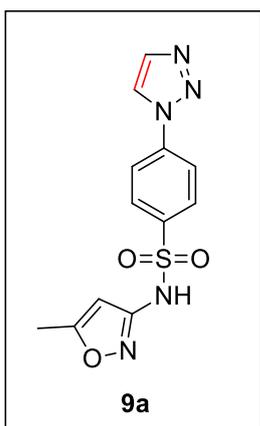
смеси экстракцией с помощью гексана. Полученный раствор промывали водой и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, полученное вещество сушили в вакууме. Выход 112 мг (81%). Желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (Бензол- d_6), δ 2.56 дд (1H, CH_2 , $J = 15.4, 5.0$ Гц), 2.27 – 2.23 м (1H, CH_2), 2.11 дд (1H, CH_2 , $J = 15.3, 9.6$ Гц), 1.68 – 1.59 м (2H, CH_2), 1.26 – 1.18 м (1H, CH_2), 0.94 д (3H, CH_3 , $J = 6.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (Бензол- d_6), δ 130.5 т (CD, $J = 103.1$ Гц), 127.2 (C), 119.2 (C), δ 109.5 т (CD, $J = 103.1$ Гц), 32.0 (CH_2), 31.6 т (CH_2 , $J = 39.0$ Гц), 30.0 (CH), 21.7 (CH_3), 21.4 тд (CHD, $J = 77.6, 22.2$ Гц). HMRS (ESI), рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{D}_6\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 168.1615, найдено – 168.1513.

3.5 Общая методика синтеза триазолов.

В камеру двухкамерного сосуда типа «Н» помещали 0.5 ммоль азида и 20 мг ацетата меди (II), в другую камеру помещали 400 мг карбида кальция. Затем приливали в камеру с азидом 1.5 мл 1,4-диоксана и 72 мкл триэтиламина, в камеру с карбидом - 0.9 мл 1,4-диоксана и аккуратно приливали 250 мкл воды. Реакционный сосуд немедленно закрывали и оставляли перемешиваться при температуре 30°C в течение двух дней. По окончании указанного времени реакционную смесь отфильтровали. Продукт выделяли с помощью препаративной хроматографии.

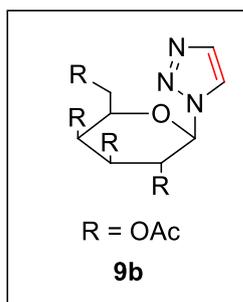
***N*-(5-метилизоксазол-3-ил)-4-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)бензосульфанид (9a):**



Синтез соединения **9a** осуществлялся согласно общей методике с использованием азида **5a** (140 мг). Спектральный выход – 91%. Вещество выделяли при помощи хроматографии с использованием в качестве неподвижной фазы нейтрального алюмогеля, в качестве элюента – смесь гексан-метанол 1:1. Выход 125 мг (79%). Белые кристаллы. $T_{\text{разл}} = 215 - 218^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (Метанол- d_4), δ 8.60 д (1H, CH, $J = 1.2$ Гц), 8.8 д (2H, CH, $J = 8.7$ Гц), 7.96 д (2H, CH, $J = 8.7$ Гц), 7.90 д (1H, CH, $J = 1.2$ Гц), 5.90 с (1H, CH), 2.22 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (Метанол- d_4) δ 170.0 (C), 145.5 (C), 140.0 (CH), 135.5 (CH), 129.7 (2CH), 124.3 (CH), 121.4 (2CH), 98.0 (C), 64.3 (C), 12.3 (CH_3). HMRS (ESI), рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.0616, найдено – 306.0656.

1-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-1-диокси-β-D-глюкопиранозид тетраацетат (**9b**):



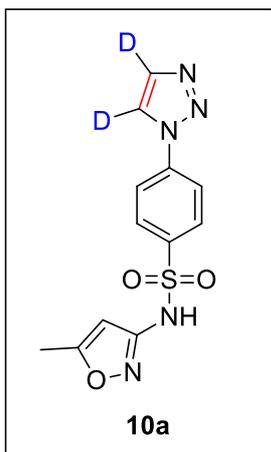
Синтез соединения **9b** осуществлялся согласно общей методике с использованием азида **5b** (187 мг). Спектральный выход продукта составил 95%. Вещество выделяли при помощи хроматографии с использованием в качестве неподвижной фазы обескисленного силикагеля, в качестве элюента – смесь этилацетат-гексан, 1:1. Выход 212 мг (95%). Белые кристаллы.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ 7.81 д (1H, CH, $J = 0.9$ Гц), 7.75 д (1H, CH, $J = 0.9$ Гц), 5.94 д (1H, CH, $J = 8.9$ Гц), 5.44 т (2H, CH_2 , $J = 4.5$ Гц), 5.25 т (1H, CH, $J = 9.7$ Гц), 4.31 дд (1H, CH, $J = 5.1, 12.6$ Гц), 4.16 дд (1H, CH, $J = 2.0, 12.6$ Гц), 4.0 ддд (1H, CH, $J = 2.1, 5.0, 10.1$ Гц), 2.08 с (3H, CH_3), 2.07 с (3H, CH_3), 2.03 с (3H, CH_3), 1.87 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ 170.6 (C), 170.0 (C), 169.5 (C), 169.1 (C), 134.6 (CH), 122.0 (CH), 85.8 (CH), 75.3 (CH), 72.8 (CH), 70.5 (CH), 67.9 (CH), 61.7 (CH_2), 20.8 (CH_3), 20.7 (CH_3), 20.6 (CH_3), 20.2 (CH_3). HMRS (ESI), рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 422.1170, найдено – 422.1174.

3.6 Общая методика синтеза дидейтеротриазолов.

В камеру двухкамерного сосуда типа «Н» помещали 0.5 ммоль азида, 20 мг ацетата меди (II), в другую камеру помещали 410 мг карбида кальция. После приливали в колено с азидом 1.5 мл 1,4-диоксана, 72 мкл триэтиламина и 375 мкл тяжелой воды, в камеру с карбидом кальция - 0.9 мл 1,4-диоксана и аккуратно приливали 250 мкл тяжелой воды. Реакционный сосуд немедленно закрывали и оставляли перемешиваться при температуре 30°C в течение двух дней. По окончании указанного времени реакционную смесь отфильтровали. Продукт выделяли с помощью препаративной хроматографии.

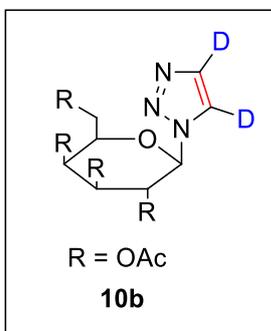
***N*-(5-метилизоксазол-3-ил)-4-(1*H*-4,5-дидейтеро-1,2,3-триазол-1-ил)бензосульфанид (10a):**



Синтез соединения **10a** осуществлялся согласно общей методике с использованием азида **5a** (141 мг). Вещество выделяли при помощи хроматографии с использованием в качестве неподвижной фазы нейтрального алюмогеля, в качестве элюента – смесь гексан-метанол 1:1. Выход 102 мг (70%). Белые кристаллы. $T_{\text{разл}} = 223 - 225^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (Метанол- d_4), δ 8.08 д (2H, CH, $J = 8.8$ Гц), 7.96 д (2H, CH, $J = 8.7$ Гц), 5.91 с (1H, CH), 2.22 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (Метанол- d_4) δ 170.1 (C), 145.3 (C), 140.1 (CH), 129.7 (2CH), 121.4 (2CH), 97.9 (C), 64.3 (C), 12.3 (CH₃). HMRS (ESI), рассчитано для C₁₂H₉D₂N₅O₃S [M+H]⁺ 308.0742.

1-(1*H*-4,5-дидейтеро-1,2,3-триазол-1-ил)-1-диокси- β -D-глюкопиранозид тетраацетат (10b):



Синтез соединения **10b** осуществлялся согласно общей методике с использованием азида **5b** (0.25 ммоль, 98 мг). Через сутки добавили 120 мг карбида кальция для увеличения степени конверсии. Вещество выделяли при помощи хроматографии с использованием в качестве неподвижной фазы обескисленного силикагеля, в качестве элюента – смесь этилацетат-гексан, 1:1. Выход 35 мг (35%). Белые кристаллы.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃) δ 5.93 д (1H, CH, $J = 9.1$ Гц), 5.45 т (2H, CH₂, $J = 4.8$ Гц), 5.24 т (1H, CH, $J = 9.7$ Гц), 4.29 дд (1H, CH, $J = 5.0, 12.6$ Гц), 4.14 дд (1H, CH, $J = 2.0, 12.6$ Гц), 4.1 ддд (1H, CH, $J = 2.1, 5.0, 10.1$ Гц), 2.06 с (3H, CH₃), 2.05 с (3H, CH₃), 2.01 с (3H, CH₃), 1.85 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃) δ 170.6 (C), 170.0 (C), 169.5 (C), 169.1 (C), 85.7 (CH), 75.3 (CH), 72.8 (CH), 70.4 (CH), 67.9 (CH), 61.7 (CH₂), 20.8 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.2 (CH₃). HMRS (ESI), рассчитано для C₁₆H₁₉D₂N₃O₉ [M+Na]⁺ 424.1296, найдено – 424.1293.

Выводы

1. Показано, что реакция оксимов циклических кетонов с генерируемым из карбида кальция ацетиленом в смеси DMSO и 1,4-диоксана преимущественно дает пирролы, а в чистом DMSO получают *N*-винилпирролы.
2. Продемонстрирована возможность синтеза *N*-тридейтеровинил-2,3-дидейтеро-1*H*-пирролов с использованием смеси карбид кальция – тяжелая вода на примере синтеза 2,3,7-тридейтеро-1-(1,2,2-тридейтеровинил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола
3. На примере триазолов-производных сульфаметоксазола и галактозы продемонстрирована возможность синтеза производных фармпрепаратов и природных соединений на основе реакций (3+2)-циклоприсоединения с участием генерируемого в реакционном сосуде ацетилена.

Благодарности

Автор работы выражает благодарность ресурсным центрам «Магнитно-резонансные методы исследования» и «Методы анализа состава вещества» научного парка Санкт-Петербургского государственного университета за полученные спектральные данные.

Список использованной литературы

- [1] Taylor, R. D., MacCoss, M., & Lawson, A. D., *J. Med. Chem.*, **2014**, 57(14), 5845-5859.
- [2] Voronin V. V., Ledovskaya M. S., Bogachenkov A. S., Rodygin K. S., Ananikov V. P. *Molecules*, **2018**, 23, 2442.
- [3] Anoopkumar-Dukie, S., Carey, J. B., Conere, T., O'sullivan, E., Van Pelt, F. N., Allshire, A., *Br. j. radiology*, **2005**, 78(934), 945-947.
- [4] Llarrull, L. I., Testero, S. A., Fisher, J. F., Mobashery, S., *Cur. Op. Microbiology*, **2010**, 13(5), 551-557.
- [5] Gholap, S. S., *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 110, 13-31.
- [6] Costa, R. F., Turones, L. C., Cavalcante, K. V. N., Rosa Júnior, I. A., Xavier, C. H., Rosseto, L. P., Fajemiroye, J. O., *Front. Pharmacology*, **2021** 12, 666725.
- [7] P. Grünanger, P. Vita-Finzi., *Chem. of Heterocycl. Comp.*, **1991**, 49, 1-416.
- [8] Lauria, A., Delisi, R., Mingoia, F., Terenzi, A., Martorana, A., Barone, G., & Almerico, A. M., *Eur. J. Org Chem.*, **2014**(16), 3289-3306.
- [9] Orazio A. Attanasi, Gianfranco Favi, Paolino Filippone, Francesca R. Perrulli and Stefania Santeusanio, *Org. Lett.*, **2009**, 11(2), 309–312.
- [10] Richard Hoogenboom, Brian C. Moore, and Ulrich S. Schubert, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71(13), 4903–4909.
- [11] Chen, L., Jin, Y., Fu, W., Xiao, S., Feng, C., Fang, B., Liang, G., *ChemMedChem*, **2017**, 12(13), 1022-1032.
- [12] Shang, X. F., Yang, C. J., Morris - Natschke, S. L., Li, J. C., Yin, X. D., Liu, Y. Q. Lee, K. H., *Medicinal Res. Rev.*, **2020**, 40(6), 2212-2289.
- [13] Ledovskaya, M. S., Voronin, V. V., Rodygin, K. S., Ananikov, V. P., *Synthesis*, **2021**, 999-1042.
- [14] Rodygin, K. S., Ledovskaya, M. S., Voronin, V. V., Lotsman, K. A., Ananikov, V. P., *Eur. J. Org Chem.*, **2021**(1), 43-52.
- [15] Kanwar, S., Sharma, S. D. J. *Heterocycl. Chem.*, **2007**, 44(5), 1121-1128.
- [16] Pitts C. R., Lectka T., *Chem. Rev.*, **2014**, 114(16), 7930-7953.
- [17] Palomo, C., Cossio, F. P., Arrieta, A., Odriozola, J. M., Oiarbide, M., Ontoria, J. M., *J. Org Chem.*, **1989**, 54(24), 5736-5745.
- [18] Hosseini, A., Schreiner, P. R., *Org. Lett.*, **2019**, 21(10), 3746-3749.

- [19] Amarnath, V., Anthony, D. C., Amarnath, K., Valentine, W. M., Wetterau, L. A., Graham, D. G., *J. Org Chem.*, **1991**, 56(24), 6924-6931.
- [20] Estévez, V., Villacampa, M., & Menéndez, J. C., *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43(13), 4633-4657.
- [21] Shiraishi, H., Nishitani, T., Sakaguchi, S., & Ishii, Y., *J. Org Chem.*, **1998**, 63(18), 6234-6238.
- [22] Trofimov, B. A., Al'bina, I. M., Ivanov, A. V., Shcherbakova, V. S., Igor'A, U., *Tetrahedron*, **2015**, 71(1), 124-128.
- [23] Kaewchangwat, N., Sukato, R., Vchirawongkwin, V., Vilaivan, T., Sukwattanasinitt, M., Wacharasindhu, S., *Green Chem.*, **2015**, 17(1), 460-465.
- [24] Wang, Z., Zhang, Z., Li, Z., *Org. Lett.*, **2022**, 24(43), 8067-8071.
- [25] Chen, W., Li, G., Wen, F., Wang, Q., Li, Z., *ChemistrySelect*, **2023**, 8(5), e202203855.
- [26] Liu, H., You, X., Wen, F., Zhang, Z., Li, Z., *Asian J. Org. Chem.*, **2022**, 11(7), e202200204.
- [27] Wu, J., Ma, Y., Wang, Y., Wang, C., Luo, H., Li, D., Yang, J. *Green Chem.*, **2023**, 25(9), 3425-3430.
- [28] Karrouchi, K., Radi, S., Ramli, Y., Taoufik, J., Mabkhot, Y. N., Al-Aizari, F. A., Ansar, M. H., *Molecules*, **2018**, 23(1), 134.
- [29] Aggarwal, V. K., de Vicente, J., Bonnert, R. V., *J. Org Chem.*, **2003**, 68(13), 5381-5383.
- [30] Yu, Y., Huang, W., Chen, Y., Gao, B., Wu, W., Jiang, H., *Green Chem.*, **2016**, 18(24), 6445-6449.
- [31] Yu, Y., Chen, Y., Huang, W., Wu, W., Jiang, H., *J. Org Chem.*, **2017**, 82(18), 9479-9486.
- [32] Voronin, V. V., Ledovskaya, M. S., Gordeev, E. G., Rodygin, K. S., Ananikov, V. P., *J. Org Chem.*, **2018**, 83(7), 3819-3828.
- [33] Voronin, V. V., Ledovskaya, M. S., Rodygin, K. S., Ananikov, V. P., *Eur. J. Org Chem.*, **2021**(41), 5640-5648.
- [34] Ledovskaya, M. S., Voronin, V. V., Valov, N. R., *Rus. J. Gen. Chem.*, **2023**, 93(2), 235-239.
- [35] Totobenazara J., Burke A. J., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56(22), 2853-2859.

- [36] Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B., *Angewandte Chemie*, **2002**, *114*(14), 2708-2711.
- [37] Gonda, Z., Lőrincz, K., Novák, Z., *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*(48), 6275-6277.
- [38] Mataka, R., Niwa, Y., Matsubara, H., *Org. Lett.*, **2015**, *17*(10), 2354-2357.
- [39] Galenko, A. V., Khlebnikov, A. F., Novikov, M. S., Pakalnis, V. V., Rostovskii, N. V., *Rus. Chem. Rev.*, **2015**, *84*(4), 335.
- [40] Lin, L., Zhang, J., Wang, R., *Asian J. Org. Chem.*, **2012**, *1*(3), 222-225.
- [41] Ledovskaya, M. S., Rodygin, K. S., Ananikov, V. P., *Org. Chem. Front.*, **2018**, *5*(2), 226-231.
- [42] Bagdasarian, A. L., Nguyen, H. H., Palazzo, T. A., Fettinger, J. C., Haddadin, M. J., Kurth, M. J., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*(9), 3924-3928.
- [43] Mishra, M., Twardy, D., Ellstrom, C., Wheeler, K. A., Dembinski, R., Török, B., *Green Chem.*, **2019**, *21*(1), 99-108.
- [44] Liu, H., Li, Z., *Org. Lett.*, **2021**, *23*(21), 8407-8412.
- [45] Kolar P., Tišler M., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1999**, *75*, 167-241.
- [46] Tisler, M., Stanovnik, B., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1979**, *24*, 363-456.
- [47] Kodama, T., Sasaki, I., Sugimura, H., *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*(13), 8926-8932.
- [48] Gao, Q., Zhu, Y., Lian, M., Liu, M., Yuan, J., Yin, G., Wu, A., *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*(21), 9865-9870.
- [49] Ledovskaya M. S., Polynski M. V., Ananikov V. P., *Chem. Asian J.*, **2021**, *16*(16), 2286-2297.
- [50] Ledovskaya, M. S., Voronin, V. V., Rodygin, K. S., Ananikov, V. P., *Org. Chem. Front.*, **2020**, *7*(4), 638-647.
- [51] Tang, D., Wang, J., Wu, P., Guo, X., Li, J. H., Yang, S., Chen, B. H., *RSC advances*, **2016**, *6*(15), 12514-12518.
- [52] Mortzfeld, F. B., Hashem, C., Vranková, K., Winkler, M., Rudroff, F., *Biotechnology J.*, **2020**, *15*(11), 2000064.
- [53] Dubovtsev, A. Y., Shcherbakov, N. V., Dar'in, D. V., Kukushkin, V. Y., *J. Org. Chem.*, **2019**, *85*(2), 745-757.

[54] Harutyunyan, A. A., Panosyan, G. A., Chishmarityan, S. G., Tamazyan, R. A., Aivazyan, A. G., Paronikyan, R. V. Grigoryan, A. S., *Rus. J. Org Chem.*, **2015**, *51*, 711-714.

[55] Zhang, Z., Wang, Z., Li, Z., *Org. Lett.*, **2022**, *24*(29), 5491-5496.

[56] Sekhar, T., Thriveni, P., Venkateswarlu, A., Daveedu, T., Peddanna, K., Sainath, S. B., *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **2020**, *231*, 118056.

[57] Zhang, Z., Wang, Z., Li, Z., *Org. Lett.*, **2022**, *24*(29), 5491-5496.