

УДК 547.791

СuAAC РЕАКЦІЇ СТЕРИЧНО УТРУДНЕНИХ АЗИДІВ

Р. Савка, Н. Походило*, М. Тупичак, О. Шийка, М. Обушак

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: pokhodylo@gmail.com*

Вивчено деякі особливості реакції купрум каталітичного 1,3-диполярного циклоприєднання стерично утруднених азидів до термінальних ацетиленів. На багатьох прикладах показано можливості та основні недоліки й обмеження у використанні найбільш уживаних каталітичних систем. Обговорено вибір каталізатора для реакцій стерично утруднених азидів, поведінку яких у “click”-реакціях маловивчено.

Ключові слова: азиди, алкіни, 1,3-диполярне циклоприєднання, CuAAC, “click”-хімія, стерично утруднені азиди, 1*H*-1,2,3-триазоли.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6102.263>

1. Вступ

Стеричний фактор є одним з фундаментальних для визначення реакційної здатності субстрату в органічному синтезі. Незважаючи на те, що реакції 1,3-диполярного купрокаталітичного циклоприєднання органічних азидів до алкінів (CuAAC) сьогодні широко вживані, дослідженню реакційної здатності азидів, зокрема стерично утруднених, приділено мало уваги. Останні дослідження стерично утруднених арилазидів у некаталітичній реакції 1,3-диполярного циклоприєднання з алкінами показали, що 2,6-діаміщені фенілазиди неочікувано реагують швидше, ніж незаміщений фенілазид та алкілазиди [1, 2]. Крім того, показано, що стеричні утруднення можуть суттєво впливати на регіоселективність у реакціях рутеній каталітичного циклоприєднання азидів до алкінів (RuAAC) [3]. Зокрема, у реакціях 2,2-діарил-2-азидоамінів з термінальними алкінами знайдено безпрецедентне утворення 1,4-дизаміщених замість 1,5-дизаміщених-1,2,3-триазолів, що свідчить про те, що замісник нівелює вплив каталізатора на регіоконтроль реакції [3]. Основними факторами регіонаправленості реакції залишаються ті, що й за некаталітичного циклоприєднання. Зважаючи на це, дослідження стерично утруднених азидів у Cu-каталітичних “click”-реакціях залишається актуальним завданням.

Раніше ми дослідили чимало CuAAC реакцій з використанням CuI як каталізатора [4]. Отримані результати свідчать про практичність використання систем на основі CuI як одних з найефективніших для низькомолекулярних азидів. Крім того, ми показали можливість застосування π -комплексів Cu(I) [5], серед яких виявили стабільний π -комплекс CuCl з пропаргіловим спиртом, під час використання якого реакція відбувається миттєво та з кількісним виходом 1,2,3-триазолу.

У попередній нашій праці [6], досліджуючи CuI-каталітичну реакцію ароматичних азидів, стерично утруднених карбоксильним фрагментом в *орто*-положенні до азидогрупи, ми виявили, що реакція відбувається з утворенням акриламідів, а не “класичних” продуктів циклоприсадання – 1,2,3-триазолів.

У цій праці зібрано приклади перетворень азидів, що містять об’ємні замісники, які здатні впливати на перебіг реакції.

2. Результати досліджень та їх обговорення

Стерично утруднені азиди досить пасивні у реакціях навіть з високо-реакційноздатними алкінами, такими як метиловий естер ацетиленкарбонової кислоти **3a**. У зв’язку з цим ми дослідили реакцію азиду **2** з алкіном **3a** (схема 1). Азид одержували з *n*-толуїдину, який реакцією алкілювання дифенілметанолом утворював амін **1**. Останній діазотували *трет*-бутилнітридом і перетворювали в азид **2** дією триметилсілазиду (TMSN₃). Азид **2** є стабільним у твердому стані і в розчині та був ідентифікований в ІЧ спектрах за характерною смугою азидогрупи $\nu_{\text{as}}\text{N}_3 = 2\ 126\ \text{cm}^{-1}$.

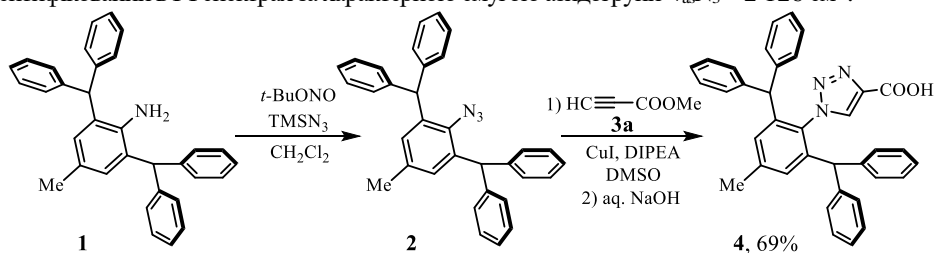


Схема 1. Синтез 1-(2,6-ди(дифенілметил)-4-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти **4**

Scheme 1. Synthesis of 1-(2,6-dibenzhydryl-4-methylphenyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid **4**

Вибір саме естеру ацетиленкарбонової кислоти **3a** як диполярофілу зумовлений тим, що ацетиленовий фрагмент у ньому активований електроно-акцепторною естерною групою, що повинно сприяти приєднанню до екранованої азидогрупи у сполучі **2**. Унаслідок цього, використовуючи як каталізатор CuI й оптимізувавши умови реакції (замінивши основу Et₃N на *N,N*-диізопропілетиламін (DIPEA) та застосувавши ДМСО як розчинник), вдалось отримати естер із високим виходом, який для спрощення виділення відразу було перетворено у відповідну кислоту **4**.

У спектрі ЯМР ¹H одержаної сполуки **4** сигнал протона 1,2,3-триазольного циклу зсунутий у напрямку сильного поля: $\delta = 6,52$ м.ч. (для порівняння, в 1-феніл-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоті $\delta = 9,38$ м.ч.), що є наслідком анізотропного магнітного ефекту сусідніх арильних груп. В ІЧ спектрі сполуки **4** є характерна смуга карбонільної групи ($\nu = 1\ 711\ \text{cm}^{-1}$).

Для азидів із менш об’ємними замісниками досліджено іншу часто використовувану систему, в якій Cu(I) генерується *in situ* реакцією CuSO₄ з натрій аскорбатом. Вибір такої системи зумовлено тим, що у випадку з CuI повільна швидкість комплексування азидом міді у проміжному комплексі може призвести до проходження побічних процесів, зокрема окисного сполучення ацетилену. Щоб уникнути таких процесів, реакцію потрібно проводити в інертному середовищі і дегазованих розчинниках. Це ускладнює прикладне використання таких реакцій.

Натомість у системі CuSO_4 /натрій аскорбат активні форми міді утворюються повільно і можуть бути регенеровані взаємодією з аскорбатом, що забезпечує більший час для формування азид-алкін купратного комплексу. Як наслідок, циклоприєднання азидів **5a,b** до фенілацетилену **3b** за наявності CuSO_4 /натрій аскорбату відбувається доволі легко і приводить до утворення триазолів **7a,b** з хорошими виходами (схема 2), сумірними з виходами триазолу **8** у контрольній реакції нафтилметилазиду **6a** з фенілацетиленом **3b**. Нафтилметилазид часто застосовують у вивченні нових каталітичних систем, зокрема для досліджень популярних останніми роками систем на основі міді, іммобілізованої на магнітних наночастинках з полімерним покриттям [7–11].

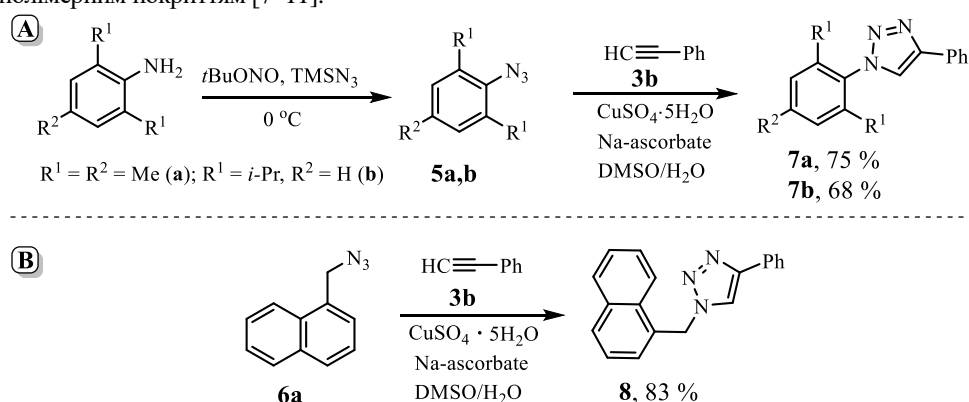


Схема 2. Реакції азидів **5, 6** з фенілацетиленом
 Scheme 2. Reactions of azides **5, 6** with phenylacetylene

Система CuSO_4 /натрій аскорбат виявилась доволі ефективною й для (1-азидо-2-брометил)бензолу **6b**. Взаємодією азиду **6b** з фенілацетиленом **3b** отримано триазол **9** з виходом 75 %. Одержаний триазол розглянуто як перспективний попередник у синтезі нових імідазолієвих солей, які б містили 1,2,3-триазольний цикл і могли би бути використані для одержання комплексів міді. Однак реакція з метилімідазолом відбувається з елімінуванням HBr й утворенням стирилтриазолу **10** (схема 3) [12], а очікуваний продукт нуклеофільного заміщення 3-метил-1-(2-феніл-2-(4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)етил)-1*H*-імідазол-3-ій бромід **U1** не був виділений.

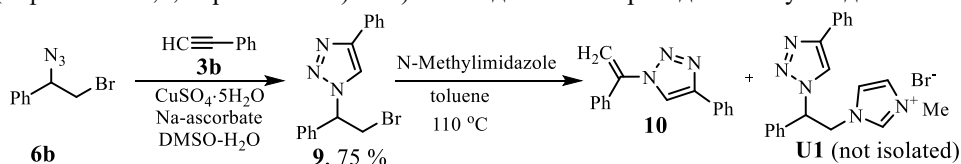


Схема 3. Синтез 4-феніл-1-(1-фенілвініл)-1*H*-1,2,3-триазолу **10**
 Scheme 3. Synthesis of 4-phenyl-1-(1-phenylvinyl)-1*H*-1,2,3-triazole **10**

Систему CuSO_4 /натрій аскорбат досліджено також і в реакції діазиду **6c**. З'ясовано, що за надлишку фенілацетилену **3b** утворюється *bis*-триазол **11** (схема 4). Реакція відбувалася швидко, з помітним екзотермічним ефектом.

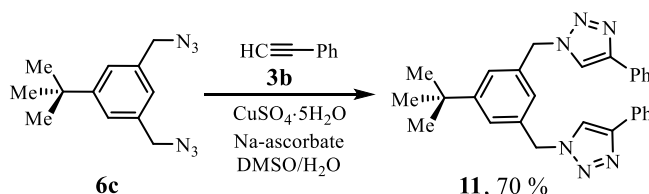


Схема 4. Синтез 1,1'-((1,3-арилен)біс(метилен))біс(4-феніл-1H-1,2,3-триазолу) **11**
Scheme 4. Synthesis of 1,1'-((1,3-arylene)bis(methylene))bis(4-phenyl-1H-1,2,3-triazole) **11**

Ця система виявилась ефективною для застосування як стерично утруднених азидів, так й ацетиленів. Для прикладу, 1,1-дифенілпроп-2-ін-1-ол **3c** доволі легко реагував з азидом **5a**, утворюючи сполуку **12** (схема 5).

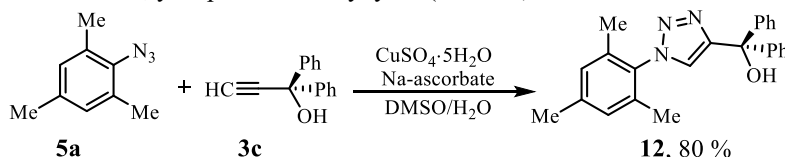


Схема 5. Синтез (1-мезитил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)дифенілметанолу **12**
Scheme 5. Synthesis of (1-mesityl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)diphenylmethanole **12**

Іншим прикладом застосування системи CuSO_4 /натрій аскорбат була реакція, у якій використали алкін, що містить у своїй структурі залишок норборнену. Вихідну сполуку одержали з комерційно доступного ангідриду *ендо-ендо*-5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти **13**, який реакцією з пропаргіламіном був перетворений у пропаргіламід **14**. Циклопрієднання пропаргіламіду **14** до бензилазиду **6b** і мезитилазиду **5a** (схема 6), каталізоване системою CuSO_4 /натрій аскорбат, відбувається з утворенням цільових триазолів **15a,b** з виходами 71 та 81 %, відповідно.

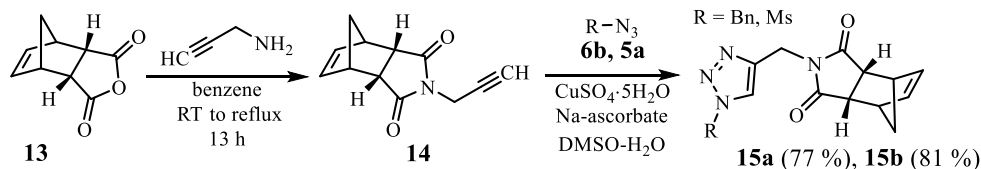


Схема 6. Синтез каркасних норборнілвмісних триазолів **15a,b**
Scheme 6. Synthesis of the norbornyl-containing triazoles **15a,b**

На основі дослідження каталітичної системи з використанням солей Cu(II) й аскорбату натрію можна зробити висновок, що така система є найдоступнішою і доволі ефективною для використання зі стерично утрудненими реакційними партнерами. Однак каталіз реакцій азидів з термінальними алкінами не завжди є ефективним через високу чутливість Cu(I) до кисню повітря, велику кількість каталізатора (10–20 мол. %), а також необхідність використовувати надлишок аскорбінової кислоти, продукти розкладу якої можуть брати участь у побічних реакціях [13].

3. Висновки

На основі одержаних результатів продемонстровано особливості CuAAC реакції на маловивчених азидах або алкінах з об'ємними замісниками та сформовано основні вимоги до вибору каталітичної системи.

4. Матеріали та методи експерименту

Сpektри ЯМР записували на приладах Bruker з робочою частотою 300, 400 та 500 МГц для ^1H та 125 МГц для ^{13}C , розчинник ДМСО- d_6 . Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ТМС. Сpektри ІЧ записано на приладі Specord 80 у таблетках КВг. Мас-спектри записано за допомогою Agilent 1100 серії LC/MSD з режимом іонізації API-ES/APCI. Для всіх сполук отримано задовільні значення елементного аналізу (С, Н, N).

Синтез 2,6-ди(дифенілметил)-4-метилфенілазиду 2. Суміш *n*-толуїдину 4,36 г (40,7 ммоль) і дифенілметанолу 15 г (81,4 ммоль) в атмосфері азоту нагрівають до 160 °С. До утвореного розплаву додають краплями за перемішування розчин ZnCl_2 в HCl (одержаний з конц. HCl 3,4 мл, (40,7 ммоль) та ZnCl_2 2,71 г (20,4 ммоль)). Одержану суміш перемішують при 160 °С протягом 2 год в атмосфері азоту, охолоджують до кімнатної температури і залишок розчиняють у дихлорметані. Екстракт промивають насиченими водними розчинами NH_4Cl та NaCl . Розчин сушать над безводним K_2CO_3 , додають силікагель 10 г і фільтрують. Розчинник упарюють у вакуумі, утворений залишок промивають невеликою кількістю етилацетату і сушать у вакуумі 2,6-ди(дифенілметил)-4-метиланілін **1** [14]. Вихід 70 %. $T_{\text{топл}}$ 183–184 °С. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 7,31–7,17 (м, 12H, H_{Ph}), 7,13–7,06 (м, 8H, H_{Ph}), 6,38 (с, 2H, H_{Ar}), 5,46 (с, 2H, CHPh_2), 3,05 (ш.с, 2H, NH_2), 2,02 (с, 3H, CH_3). Розчиняють 2,6-ди(дифенілметил)-4-метиланілін **1** 500 мг (1,13 ммоль) в 10 мл дихлорметану. Розчин охолоджують до 0 °С і додають невеликими порціями *трет*-бутилінітрил 172 мг (1,66 ммоль), а тоді – TMSN_3 155 мг (1,34 ммоль). Після інтенсивного виділення газу (1–2 хв) утворений жовтий розчин перемішують при 0 °С протягом 30 хв і за кімнатної температури протягом 90 хв. Упарюють розчинник у вакуумі, до залишку додають гексан (10 мл) й охолоджують до –30 °С. Утворений осад відфільтровують і промивають невеликою кількістю гексану. Вихід 89 %. Спектр ІЧ (порошок), ν , cm^{-1} : 3 061, 3 026, 2 126 (N_3), 1 494, 1 445, 1 306, 1 280, 1 078, 1 031, 766, 747, 698, 606. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 7,34–7,17 (м, 12H, H_{Ph}), 7,11–7,05 (м, 8H, H_{Ph}), 6,59 (с, 2H, H_{Ar}), 5,85 (с, 2H, CH), 2,11 (с, 3H, CH_3). Знайдено, %: С 85,42; Н 5,91; N 9,12. $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_3$. Обчислено, %: С 85,13; Н 5,85; N 9,03.

Синтез 1-(2,6-ди(дифенілметил)-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти 4. Розчиняють 2,6-ди(дифенілметил)-4-метилфенілазид **2** 500 мг (1,07 ммоль) і метиловий естер ацетиленкарбонової кислоти **3a** 108,4 мг (1,29 ммоль) в ДМСО (20 мл). До утвореного розчину додають CuI 102 мг (0,54 ммоль) і DIPEA 0,186 мг (1,07 ммоль). Суміш інтенсивно перемішують за кімнатної температури протягом 24 год. Розводять водою (100 мл) й екстрагують дихлорметаном (3×40 мл). Екстракт промивають насиченим водним розчином NaCl і сушать над MgSO_4 . Розчинник упарюють у вакуумі. Триазол очищують колонковою хроматографією на силікагелі (елюент етилацетат/циклогексан 1:4). Вихід 69 %. $T_{\text{топл}}$ 134–135 °С. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 7,30–7,15 (м, 12H), 7,03–6,95 (м, 4H), 6,84–6,77 (м, 6H), 6,52 (с, 1H, CH), 5,01 (с, 2H, CH), 2,25 (с, 3H, CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 550 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 80,61; Н 5,81; N 7,87. $\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: С 80,85; Н 5,68; N 7,64.

Загальна методика синтезу арилазидів 5a, b

До розчину відповідного аніліну (16 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) при 0 °С додають малими порціями *трет*-бутилнітрит 2,42 г (47 ммоль) та TMSN₃ 2,17 г (18 ммоль). Повільно нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом години. Розчинник упарюють у вакуумі, а залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент гексан).

2-Азидо-1,3,5-триметилбензен (5a) 15. Вихід 70 %, $n_D^{26} = 1,5408$. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 6,88–6,86 м (2H, H_{Ar}), 2,37 с (6H, *o*-CH₃), 2,29 с (3H, *n*-CH₃).

2-Азидо-1,3-диізопропілбензен (5b) 16. Вихід 60 %.

Загальна методика одержання алкілазидів 6

До розчину 0,1 моль відповідного галогенопохідного (0,05 моль дигалогенопохідного) в 120 мл метанолу додають 20 мл води і 7,8 г (0,12 моль) азиду натрію. Суміш перемішують 2 год при 50–60 °С. Метанол відганяють у вакуумі, до залишку додавали 30 мл води. Азид екстрагували хлористим метиленом (2x15 мл), сушили Na₂SO₄. Розчинник відганяють у вакуумі та отримують азид, який використовували без додаткового очищення: **1-(Азидометил)нафтален 6a** [17]. Вихід 69 %.

(1-Азидо-2-брометил)бензен 6b [18]. Вихід 71 %.

1,3-Біс(азидометил)-5-трет-бутилбензен 6c [4]. Вихід 90 %. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 1,31 (с, 9H, *t*-Bu), 4,31 (с, 4H, CH₂), 7,07–7,05 (м, 1H, H_{Ar}), 7,27 (д, 2H, *J* = 1,5 Гц, H_{Ar}). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 31,3, 54,9, 125,0, 125,1, 135,8, 152,7. Знайдено, %: C 59,31; H 6,42; N 34,62. C₁₂H₁₆N₆. Обчислено, %: C 59,00; H 6,60; N 34,40.

Загальна методика ААС за наявності CuSO₄·5H₂O/натрій аскорбат

До розчину відповідного азиду 1 ммоль (0,5 ммоль у випадку діазиду **6c**) та термінального алкіну 1,1 ммоль у 5 мл ДМСО додають води (1 мл). До розчину (емульсії) додають натрій аскорбат 0,2 ммоль і мідний купорос 0,1 ммоль. Залишають за інтенсивного перемішування і кімнатної температури на 12 год і розводять 30 мл води. Екстрагують дихлорметаном (3x10 мл), сушать екстракт MgSO₄, розчинник упарюють у вакуумі. Тверді продукти промивають пентаном і сушать у вакуумі.

1-Мезитил-4-феніл-1H-1,2,3-триазол 7a [19]. Вихід 75 %. T_{топл.} 173–174 °С (розкл.). Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 7,96–7,90 (м, 2H, H_{Ar}), 7,83 (с, 1H, H_{Ar}), 7,46 (т, 2H, *J* = 7,4 Гц, H_{Ar}), 7,37 (д.д.д, 1H, *J* = 7,4, 3,7, 1,2 Гц, H_{Ar}), 7,01 (с, 2H, H_{Аром.}), 2,37 (с, 3H, CH₃), 2,02 (с, 6H, CH₃).

1-(2,6-Диізопропілфеніл)-4-феніл-1H-1,2,3-триазол 7b [16]. Вихід 68 %. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 8,96 (с, 1H, H_{Ar}), 7,96 (д, 2H, *J* = 7,2 Гц, H_{Ar}), 7,64–7,55 (м, 1H, H_{Ar}), 7,49 (т, 2H, *J* = 7,5 Гц, H_{Ar}), 7,46–7,33 (м, 3H, H_{Аром.}), 2,18 (гептет, 2H, *J* = 6,8 Гц, CH), 1,12 (д, 6H, *J* = 7,2 Гц, CH₃), 1,10 (д, 6H, *J* = 7,1 Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 146,4, 145,4, 133,0, 131,0, 130,4, 129,0, 128,2, 125,3, 124,5, 123,9, 28,0, 23,8, 23,7.

1-(Нафталін-1-ілметил)-4-феніл-1H-1,2,3-триазол 8 [11]. Вихід 83 %. T_{топл.} 139 °С (розкл.). Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 7,85 (д, 2H, *J* = 7,3 Гц, H_{Ar}), 7,67 (с, 1H, H_{триазол}), 7,34–7,53 (м, 8H, H_{Ar}), 5,84 (с, 2H, CH₂). Мас-спектр (СІ): *m/z* (%) = 286 (100 %) [M+H⁺]. Знайдено, %: C 79,77; H 5,18; N 14,60. C₁₉H₁₅N₃. Обчислено, %: C 79,98; H 5,30; N 14,73.

1-(2-Бром-1-фенілетил)-4-феніл-1H-1,2,3-триазол 9. Вихід 75 %. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 7,87–7,76 (м, 3H, H_{Ar}), 7,48–7,36 (м, 7H, H_{Ar}), 7,36–7,29 (м, 1H, H_{Ar}), 5,84 (д.д, 1H, $J = 9,0, 5,7$ Гц, CH), 4,44 (д.д, 1H, $J = 10,9, 9,0$ Гц, CH_2Br), 4,03 (д.д, 1H, $J = 11,0, 5,7$ Гц, CH_2Br). Знайдено, %: C 58,31; H 4,62; N 12,61. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}_3$. Обчислено, %: C 58,55; H 4,30; N 12,80.

1,1'-(5-трет-Бутил-1,3-фенілен)біс(метилен)біс(4-феніл-1H-1,2,3-триазол) 11. Вихід 70 %. $T_{\text{топл.}}$ 109 °C (розкл.). Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 7,89–7,71 (м, 5H, $\text{H}_{\text{Ar}}+\text{H}_{\text{триазол}}$), 7,39 (т, 5H, $J = 6,9$ Гц, H_{Ar}), 7,35–7,28 (м, 4H, H_{Ar}), 7,04 (с, 1H, H_{Ar}), 5,54 (с, 4H, NCH_2), 1,27 (с, 9H, $t\text{Bu}$). Мас-спектр (CI): m/z (%) = 449 (100 %) $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: C 75,19; H 6,41; N 18,59. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6$. Обчислено, %: C 74,97; H 6,29; N 18,74.

(1-Мезитил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)дифенілметанол (12). Вихід 80 %. $T_{\text{топл.}}$ 165 °C (розкл.). Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 7,42–7,29 (м, 10H, Ph), 7,80 (с, 1H, $\text{H}_{\text{триазол}}$), 6,98 (с, 2H, $\text{H}_{\text{мес}}$), 3,95 (ш.с, 1H, OH), 2,35 (с, 3H, CH_3), 1,99 (с, 6H, CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 370 $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: C 78,17; H 6,35; N 11,51. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Обчислено, %: C 78,02; H 6,27; N 11,37.

(2R, 6S)-4-[(1-Бензил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил]-4-азатрицикло [5.2.1.0^{2,6}]деци-8-ен-3,5-діон 15a. Вихід 77 %. $T_{\text{топл.}}$ 166 °C (розкл.). Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 7,35 (д.кв, 4H, $J = 4,9, 2,4$ Гц), 7,25–7,20 (м, 2H), 5,80 (т, 2H, $J = 1,9$ Гц), 5,47 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 3,36–3,31 (м, 2H), 3,24 (д.д, 2H, $J = 3,0, 1,6$ Гц), 1,67 (д.т, 1H, $J = 8,9, 1,7$ Гц), 1,49 (д.т, 1H, $J = 8,9, 1,5$ Гц). Мас-спектр (CI), m/z : 335 $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: C 68,10; H 5,57; N 16,92. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: C 68,25; H 5,43; N 16,76.

(2R, 6S)-4-[(1-(2,4,6-Триметилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил]-4-азатрицикло [5.2.1.0^{2,6}]деци-8-ен-3,5-діон 15b. Вихід 81 %. $T_{\text{топл.}}$ 165 °C (розкл.). Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 7,54 (ш.с, 1H, $\text{H}_{\text{триазол}}$), 6,97 (с, 2H, H_{Ar}), 5,96 (с, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4,74 (с, 2H, CH_2N), 3,42–3,36 (м, 2H, CHCON), 3,33–3,28 (м, 2H, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 2,34 (с, 3H, CH_3), 1,92 (с, 6H, CH_3), 1,71 (д.т, 1H, $J = 8,8, 1,5$ Гц, $\text{H}_{\text{містковий}}$), 1,53 (д.т, 1H, $J = 8,9, 1,4$ Гц, $\text{H}_{\text{містковий}}$). Мас-спектр (CI), m/z : 363 $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: C 69,73; H 5,97; N 15,60. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: C 69,59; H 6,12; N 15,46.

4-Феніл-1-(1-фенілвініл)-1H-1,2,3-триазол 10 [12].

Еквімолярну суміш 1-(2-бром-1-фенілетил)-4-феніл-1H-1,2,3-триазолу **9** з метилімідазолом нагрівають в толуені до початку утворення осаду та ще протягом години. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують сіль та послідовно промивають водою, 5 % розчином HCl та насиченим розчином соди. Упарювали толуен за пониженого тиску, одержуючи триазол **10**.

Синтез N-пропаргіламіду ендо-5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти 14. До розчину ангідриду ендо-5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти **13** 2 г (12,2 ммоль) у бензені (100 мл) додають пропаргіламін 0,78 мл (12,2 ммоль) й утворену суспензію перемішують 30 хв за кімнатної температури та кип'ятять протягом 12 год. Охолоджують до кімнатної температури і розчинник упарюють у вакуумі. Вихід 92 %. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 6,13–6,05 (м, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4,06 (д, 2H, $J = 2,5$ Гц, NCH_2), 3,44–3,36 (м, 2H), 3,31–3,25 (м, 2H), 2,12 (т, 1H, $J = 2,5$ Гц, CCH), 1,71 (д.т, 1H, $J = 8,8, 1,6$ Гц, $\text{H}_{\text{містковий}}$), 1,56–1,49 (м, 1H, $\text{H}_{\text{містковий}}$). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 176,4 (CO), 134,5, 76,9, 71,1, 52,2, 46,0, 45,3, 27,3. Знайдено, %: C 71,70; H 5,19; N 6,90. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Обчислено, %: C 71,63; H 5,51; N 6,96.

1. *Yoshida S., Tanaka J., Nishiyama Y.* et al. Further enhancement of the clickability of doubly sterically-hindered aryl azides by para-amino substitution // *Chem. Commun.* 2018. Vol. 54. P. 13499–13502. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8cc05791e>
2. *Yoshida S., Shiraishi A., Kanno K.* et al. Enhanced clickability of doubly sterically-hindered aryl azides // *Scientific Reports*. 2011. Vol. 1ю Article number: 82. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep00082>
3. *Sadu V. S., Sadu S., Kim S.* et al. Influence of steric demand on ruthenium-catalyzed cycloaddition of sterically hindered azides // *RSC Advances*. 2017. Vol. 7, No. 6. P. 3229–3232. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6ra25403a>
4. *Pokhodylo N. T., Tupyachak M. A., Shyyka O. Y.* et al. Some Aspects of the Azide-Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 55, No. 9. P. 1310–1321. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070428019090082>
5. *Shyyka O., Slyvka Yu., Tupyachak M. A.* et al. π -Complexes of Cu(I) as catalysts for the CuAAC reactions // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2019. Iss. 60, Pt. 2. P. 247–255. DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6002.247>
6. *Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya., Tupyachak M. A.* et al. Concurrent pathway and unexpected products in the CuAAC reaction of ethyl prop-2-ynyl methylphosphonate with aromatic azides // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. Vol. 55, No. 4/5. P. 374–378. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02467-9>
7. *Banan A., Bayat A., Valizadeh H.* Copper immobilized onto polymer-coated magnetic nanoparticles as recoverable catalyst for ‘click’ reaction // *Appl. Organometal. Chem.* 2017. Vol. 31, No. 5. P. e3604. DOI: <https://doi.org/10.1002/aoc.3604>
8. *Nasrin Z., Mahboobeh J.* NNN-pincer-copper complex immobilized on magnetic nanoparticles as a powerful hybrid catalyst for aerobic oxidative coupling and cycloaddition reactions in water // *J. Mol. Catal. A Chem.* 2017. Vol. 426. Part A. P. 117–129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2016.11.007>
9. *Moghaddam F. M., Ayati S. E., Firouzi H. R., Ghorbani F.* Immobilization of copper ions onto α -amidotriazole-functionalized magnetic nanoparticles and their application in the synthesis of triazole derivatives in water // *Appl. Organometal. Chem.* 2016. Vol. 30, No. 6. P. 488–493. DOI: <https://doi.org/10.1002/aoc.3460>
10. *Zohreh N., Hosseini S. H., Pourjavadi A.* et al. Immobilized copper(II) on nitrogen-rich polymer-entrapped Fe₃O₄ nanoparticles: a highly loaded and magnetically recoverable catalyst for aqueous click chemistry // *Appl. Organometal. Chem.* 2016. Vol. 30, No. 2. P. 73–80. DOI: <https://doi.org/10.1002/aoc.3398>
11. *Moghaddam F. M., Ayati S. E.* Copper immobilized onto a triazole functionalized magnetic nanoparticle: a robust magnetically recoverable catalyst for “click” reactions // *RSC Adv.* 2015. Vol. 5, No. 5. P. 3894–3902. DOI: <https://doi.org/10.1039/C4RA13330G>
12. *Alonso F., Moglie Y., Radivoy G., Yus M.* Alkenes as Azido Precursors for the One-Pot Synthesis of 1,2,3-Triazoles Catalyzed by Copper Nanoparticles on Activated Carbon // *J. Org. Chem.* 2013. Vol. 78, No. 10. P. 5031–5037. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo400110m>
13. *Buckley B. R., Heaney H.* Mechanistic Investigations of Copper(I)-Catalysed Alkyne–Azide Cycloaddition Reactions // *Top. Heterocycl. Chem* 2012. Vol. 28. P. 1–30. DOI: https://doi.org/10.1007/7081_2011_71

14. *Berthon-Gelloz G., Siegler M. A., Spek A. L. et al.* IPr* an easily accessible highly hindered N-heterocyclic carbene // *Dalton Trans.* 2010. Vol. 39. P. 1444–1446.
DOI: <https://doi.org/10.1039/B921894G>
15. *Brown D. G., Sanguantrakun N., Schulze B. et al.* Bis(tridentate) Ruthenium–Terpyridine Complexes Featuring Microsecond Excited-State Lifetimes // *J. Am. Chem. Soc.* 2012. Vol. 134, No. 30. P. 12354–12357.
DOI: <https://doi.org/10.1021/ja3039536>
16. *Guisado-Barrios G., Bouffard J., Donnadieu B., Bertrand G.* Crystalline 1H-1,2,3-triazol-5-ylidenes: New stable mesoionic carbenes (MICs) // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010. Vol. 49, No. 28. P. 4759–4762. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201001864>
17. *Tummatorn J., Thongsornkleeb C., Ruchirawata S., Gettongsong T.* Synthesis of 2,4-unsubstituted quinoline-3-carboxylic acid ethyl esters from arylmethyl azides via a domino process // *Org. Biomol. Chem.* 2013. Vol. 11. P. 1463–1467.
DOI: <https://doi.org/10.1039/C3OB27493D>
18. *Saikia I., Phukan P.* Facile generation of vicinal bromoazides from olefins using TMSN₃ and TsNBr₂ without any catalyst // *Tetrahedron Lett.* 2009. Vol. 50. P. 5083–5087. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.06.059>
19. *Hiroki H., Ogata K., Fukuzawa S.-I.* 2-Ethynylpyridine-promoted rapid copper(I) chloride catalyzed azide–alkyne cycloaddition reaction in water // *Synlett.* 2013. Vol. 24. P. 843–846. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1318488>

CuAAC REACTIONS OF STERICALLY HINDERED AZIDES

R. Savka, N. Pokhodylo*, M. Tupyshak, O. Shyyka, M. Obushak

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: pokhodylo@gmail.com*

The regularities of the CuAAC reactions due to the structure of the substituent were determined and basic requirements for the choice of the catalytic system in the case of azides or alkynes with bulky substituents, and azides containing fragments able to effectively act on Cu(I) ions were shown. The insufficiently known types of the Cu(I)-catalyzed Huisgen azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC) were studied. The choice of a catalyst for such reactions of sterically hindered azides, whose behavior in “click”-reactions is poorly studied, was discussed. The scope and major disadvantages or limitations of most commonly used Cu-catalytic systems were shown on a number of examples.

The methods of synthesis were developed and for the first time a series of sterically hindered azides: ((2-azido-5-methyl-1,3-phenylene)bis(methanetriyl))tetrabenzene, 2-azido-1,3,5-trimethylbenzene, 2-azido-1,3-diisopropylbenzene, 1-(azidomethyl)naphthalene, 1,3-bis(azidomethyl)-5-(tert-butyl)benzene were obtained and studied in the CuAAC reactions. Examples of their use in the synthesis of 1,2,3-triazoles were demonstrated. A series of new 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles were obtained by cyclization of the synthesized azides to terminal alkynes.

The protocol for CuI-catalytic cycloaddition of the highly sterically hindered ((2-azido-5-methyl-1,3-phenylene)bis(methanetriyl))tetrabenzene to highly reactive alkyne: methyl propiolate was optimized via replacement of the Et₃N with N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) base and using

DMSO as the solvent. Further hydrolysis of methyl 1-(2,6-dibenzhydryl-4-methylphenyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate without isolation allowed to obtain 1-(2,6-dibenzhydryl-4-methylphenyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid in good yield.

For the number of azides with less bulky substituents (e.g. 2-azido-1,3,5-trimethylbenzene, 2-azido-1,3-diisopropylbenzene, (1-azido-2-bromoethyl)benzene, 1-(azidomethyl)naphthalene) another catalytic system: CuSO₄•5H₂O / Na-ascorbate was applied, where Cu (I) is generated *in situ*. This catalytic system has proven to be effective for the use of sterically hindered azides as well as for sterically hindered acetylene. Hence, 1,1-diphenylprop-2-yn-1-ol readily reacted with mesitylazide to form (1-mesityl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)diphenylmethanol in a high yield.

Successful usage of the CuSO₄•5H₂O / Na-ascorbate system was also performed while treatment of a norbornyl containing propargylamide with benzyl azide or mesityl azide. The mentioned alkyne was obtained from commercially available endo-endo-5-norbornene-2,3-dicarboxylic acid anhydride by the reaction with propargylamine. Such 5-norbornene containing amides are attractive structural blocks for the synthesis of polymers variety via click reactions. Target 1,2,3-triazoles with norbornyl residue were obtained in a good yields. It was considered that catalytic system: CuSO₄•5H₂O / Na-ascorbate is the most affordable and relatively effective for the sterically hindered reaction partners in AAC reactions.

Thus, some features of application of two frequently used catalytic systems (CuI and CuSO₄ / Na-ascorbate) for AAC reaction of azides to terminal acetylenes were studied. On a number of examples, including the reactions of sterically hindered azides, the main drawbacks and limitations in the use of these catalytic systems are shown. The possibility of introducing new types of reagents into the click-reaction was discussed.

Keywords: azides, alkynes, 1,3-dipolar cycloaddition, CuAAC, click chemistry, sterically hindered azides, 1*H*-1,2,3-triazoles.

Стаття надійшла до редколегії 21.10.2019
Прийнята до друку 14.01.2020