

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования «Уральский федеральный  
университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина»

*На правах рукописи*

**ЕФИМОВ Илья Вагизович**

**Реакции  $\beta$ -азолиленаминов с азидами и гидроксамоилхлоридами.  
Синтез 4-азолил-1,2,3-триазолов и 4-азолилизоксазолов**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук, профессор  
Бакулев Василий Алексеевич

Екатеринбург - 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. РЕАКЦИИ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ ЕНАМИНОВ К АЗИДАМ И НИТРИЛОКСИДАМ.....	7
1.1. Енамины: классификация и определения.....	7
1.2. Взаимодействие енаминов с азидами.....	8
1.2.1. Взаимодействие ациклических енаминов с азидами.....	10
1.2.1.1. Реакции ароматических, алифатических и гетероароматических азидов.....	10
1.2.1.2. Реакции сульфонилазидов.....	23
1.2.2. Взаимодействие экзоциклических енаминов с азидами .....	26
1.2.3. Взаимодействие эндоциклических енаминов с азидами .....	30
1.2.3.1. Реакции арилазидов .....	30
1.2.3.2. Реакции сульфонилазидов.....	34
1.2.3.3. Реакции фосфорил-, о-нитрофенил-, карбонил- и гетероарилазидов.....	37
1.3. Взаимодействие енаминов с нитрилоксидами.....	43
Заключение .....	53
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. РЕАКЦИИ $\beta$ -АЗОЛИЛЕНАМИНОВ С АЗИДАМИ И ГИДРОКСАМОИЛХЛОРИДАМИ. СИНТЕЗ 4-АЗОЛИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ И 4-АЗОЛИЛИЗОКСАЗОЛОВ.....	55
2.1. Синтез $\beta$ -азолиленаминов .....	55
2.1.1. Синтез $\beta$ -азолиленаминов с использованием ДМА-ДМФА.....	57
2.1.2. Синтез енаминов с использованием реактива Бредерека .....	59
2.2.1. Взаимодействие $\beta$ -азолиленаминов с ароматическими, алифатическими и гетероциклическими азидами .....	61
2.2.2. Взаимодействие $\beta$ -азолиленаминов с сульфонилзидами.....	69
2.3. Взаимодействие $\beta$ -азолиленаминов с гидроксамоилхлоридами.....	81
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	120
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	136

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

Реакции [3+2] диполярного циклоприсоединения представляют огромный интерес для фундаментальной и прикладной науки. Они прочно вошли в арсенал эффективных методов синтеза пятичленных гетероциклических соединений. Взаимодействие азидов и нитрилоксидов с соединениями, содержащими в структуре двойные или тройные связи, предоставляет возможность синтеза 1,2,3-триазолов и изоксазолов. Использование в этих реакциях металлических катализаторов привело к открытию Шарплессом и Мелдалом CuAAC реакции и провозглашения нобелевским лауреатом Барри Шарплессом новой философии органического синтеза – “click-chemistry”. В свою очередь эти открытия инициировали большое количество новых работ в области синтеза 1,2,3-триазола и продемонстрировали большое значение использования “click-chemistry” в различных областях органического синтеза, медицинской химии, химии материалов и биологической химии. Альтернативой использованию ацетиленов в CuAAC реакции является применение енаминов как синтетических эквивалентов ацетиленов. Взаимодействие енаминов с азидами протекают в мягких условиях, с высокой регио- и стереоселективностью и не требуют применения металлических катализаторов, что имеет большое преимущество для применения этих реакций в биологической химии.

Анализ литературных данных показал, что, несмотря на широкое использование в органическом синтезе ациклических и циклических енаминов, реакции азолиленаминов с азидами и нитрилоксидами и их предшественниками – гидроксамоилхлоридами до опубликования наших работ известны не были. Вместе с тем эти реакции открывают возможность синтеза бициклических ансамблей пятичленных гетероциклов, которые представляют интерес для медицинской химии как новые биологически активные соединения.

Рассмотренные выше литературные данные определили актуальность настоящего исследования, включающее в первую очередь, разработку методов синтеза и исследование реакций  $\beta$ -азолиленаминов с азидами и гидроксамоилхлоридами.

### **Цель работы**

Целью настоящей работы является выявление возможности протекания и определения условий реакции циклоприсоединения для неизученных в этих реакциях  $\beta$ -азолиленаминов с азидами и гидроксамоилхлоридами, установление закономерностей этих процессов и разработке на их основе новых методов синтеза 4-азолил-1,2,3-триазолов и 4-азолилизоксазолов имидазольного, оксадиазольного, изоксазольного, изотиазольного, 1,2,3-триазольного и тиadiaзольного ряда.

В связи с поставленной целью основные задачи исследования:

- синтез исходных соединений:
  - енаминов:  $\beta$ -(имидазол-5-ил)-,  $\beta$ -(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-,  $\beta$ -(изоксазол-5-ил)-,  $\beta$ -(1,2,3-триазол-5-ил)-,  $\beta$ -(1,2,3-тиадиазол-5-ил),  $\beta$ -(изотиазол-5-ил)-енамины;
  - азидов: арил-, алкил-, имидазол-5-ил-, тозил- и мезилазиды
  - арил- и пиридилгидроксамоилхлоридов.
- систематическое исследование реакции алкил-, арил-, имидазол-5-ил-, тозил- и мезилазидов в реакциях с  $\beta$ -азолиленаминами.
- разработка новых методов синтеза 1,4-дизамещенных и незамещенных по азоту цикла 1,2,3-триазолов;
- Изучение реакции арил- и пиридилгидроксамоилхлоридов с  $\beta$ -азолиленаминами. На основе обнаруженных данных определение препаративной возможности синтеза 4-(имидазол-5-ил)-, 4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-, 4-(изоксазол-5-ил)-, 4-(изотиазол-5-ил)- и 4-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)изоксазолов.

### **Научная новизна**

Впервые осуществлены и систематически исследованы реакции циклоприсоединения  $\beta$ -азолиленаминов с азидами и

гидроксамоилхлоридами, обнаружены новые химические реакции и трансформации азолиленаминов.

Разработаны новые методы синтеза 4-азолил-1,2,3-тризолов и -изоксазолов и синтезированы ансамбли новых 4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,2,3-тризолов или малоизученных (4-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)-1,2,3-тризолов, 4-изоксазолил-1,2,3-тризолов, 4-имидазол-5-ил-1,2,3-тризолов, 4-(1,2,3-триазол-5-ил)-1,2,3-тризолов и -изоксазолов.

В результате исследования реакции  $\beta$ -азолиленаминов с сульфониламидами показано, что в зависимости от природы енамина и условий проведения реакции образуются либо незамещенные по циклу 1,2,3-триазолы, либо, в результате новой перегруппировки, триазолилдиаминоалкены и имидазолилдиаминоалкены.

Осуществлен анализ реакций енаминов с азидами и показано, что образование различных продуктов реакции может быть объяснено разнообразными (с сохранением и разложением) способами трансформации промежуточных триазолинов.

### **Практическая значимость**

На основе изученной реакции азолиленаминов с ароматическими и алифатическими азидами разработан эффективный и препаративно-удобный метод синтеза 1,4-дизамещенных 1,2,3-тризолов. Простота осуществления, региоспецифичность образования и высокие выходы конечных продуктов позволяют отнести его к процессам «click-chemistry».

В результате исследования реакций разнообразных азолиленаминов с сульфонил азидами разработан метод синтеза 4-азолил-1,2,3-тризолов, незамещенных по азоту триазольного цикла. На примере реакций с сульфонилхлоридами показано, что синтезированные триазолы являются ценными билдинг-блоками в синтезе как 1- так и 2-замещенных-4-азолил-1,2,3-тризолов.

На основе реакции  $\beta$ -азолиленаминов с гидроксамоилхлоридами разработан метод синтеза 4-азолилизоксазолов, содержащих помимо

изоксазольного (два изоксазольных цикла), имидазольный, 1,2,4-оксадиазольный, 1,2,3-триазольный и – тиadiaзольный циклы. Полученные соединения представляют интерес для медицинской химии в плане поиска новых биологически активных молекул.

**Личный вклад автора** состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по синтезу и химическим свойствам енаминов, азидов и гидроксамоилхлоридов, а также по их участию в реакции [3+2]-циклоприсоединения, в проведении химических экспериментов, анализе экспериментальных и спектральных данных, обработке и обобщении результатов. Диссертант также осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций результатов проведенных исследований.

**Публикации и апробация работы.** Результаты работы опубликованы в 3 статьях в изданиях, рекомендуемых ВАК и в 4 тезисах докладов. Основные результаты работы представлены в виде стендовых и устных докладов на второй всероссийской конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 23-27 апреля 2012 г.); Всероссийской конференции «Органический синтез: Химия и технология» (Екатеринбург, 4-8 июня 2012 г.); третьей международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 17-23 сентября 2013 г.); третьей всероссийской конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 21-25 апреля 2014 г.).

**Структура и объем работы.** Материал диссертации изложен на 138 страницах и включает 88 схемы, 4 таблицы, 18 рисунков и 1 приложение. Работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и списка литературы из 122 наименования.

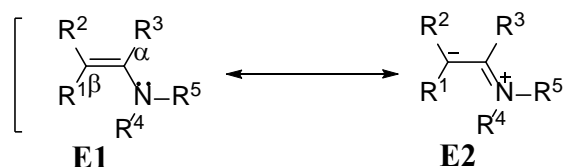
# 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. РЕАКЦИИ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ ЕНАМИНОВ К АЗИДАМ И НИТРИЛОКСИДАМ

В связи с направлением наших исследований в обзор включены реакции енаминов с алифатическими, ароматическими, гетероциклическими азидами, а также с сульфонлазидами и нитрилоксидами. Также представлены реакции, в которых енамины, полученные из вторичных аминов и соответствующих альдегидов или кетонов, вступают *in situ* в реакции с азидами и нитрилоксидами. Следует отметить, что по реакциям гидроксамоилхлоридов и азидов с енаминами обзоров в литературе не представлено, но опубликована работа, посвященная химии енаминов, в которой представлена глава, посвященная реакциям циклоприсоединения.

## 1.1. Енамины: классификация и определения

Енамины могут быть определены как соединения, имеющие в своем составе двойную C=C-связь, один из атомов углерода которой связан с атомом азота. Общая структура енаминов представлена на схеме 1. Благодаря сопряжению неподеленной пары электронов атома азота с электронами  $\pi$ -связи, электронная плотность увеличивается на  $\beta$ -атоме углерода и вследствие этого енамины могут быть представлены мезомерными структурами **E1** и **E2**. Такое электронное строение молекулы способствует протеканию реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к различным диполям [1].

Схема 1



По аналогии с классификацией органических аминов, енамины могут быть классифицированы как первичные, вторичные и третичные в зависимости от степени замещения атома азота. С другой стороны, енамины могут быть классифицированы по топологии двойной связи [1]. Двойная связь в енаминах

может быть ациклической, эндоциклической, экзоциклической, а также частью гетероциклической системы.

Ациклические енамины – вещества, в которых двойная связь енаминового фрагмента не является частью цикла или циклической системы.

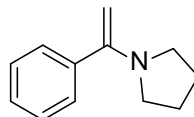


Рисунок 1. Ациклический енамин

Экзоциклические енамины – структуры, у которых двойная связь енаминового фрагмента примыкает непосредственно к циклу, в котором находится атом азота.

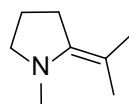


Рисунок 2. Экзоциклический енамин

Эндоциклические енамины – вещества, у которых двойная связь енаминового фрагмента входит в состав цикла, а атом азота непосредственно связан с ней.

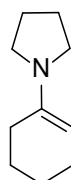


Рисунок 3. Эндоциклический енамин

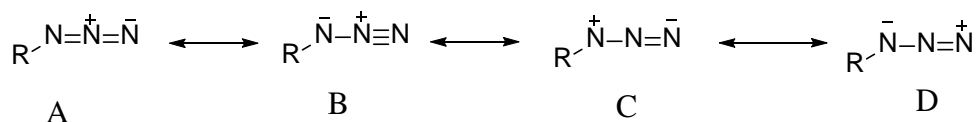
## 1.2. Взаимодействие енаминов с азидами

Настоящий раздел посвящен реакциям разнообразных енаминов с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими азидами.

Органические азиды являются типичными представителями 1,3-диполярных соединений, поскольку две граничные структуры **C** и **D** являются 1,3-диполями (схема 2) [2].



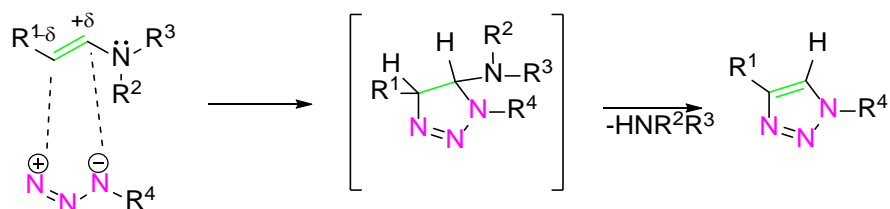
Схема 2



Вследствие этого 1,3-диполярное циклоприсоединение является характерной реакцией азидов.

Азиды легко вступают в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с енаминами. На первой стадии процесса происходит образование триазолина, который впоследствии может подвергаться ароматизации до соответствующего триазола (схема 3). Механизм 1,3-диполярного циклоприсоединения близок к механизму реакции Дильса-Альдера [2].

Схема 3

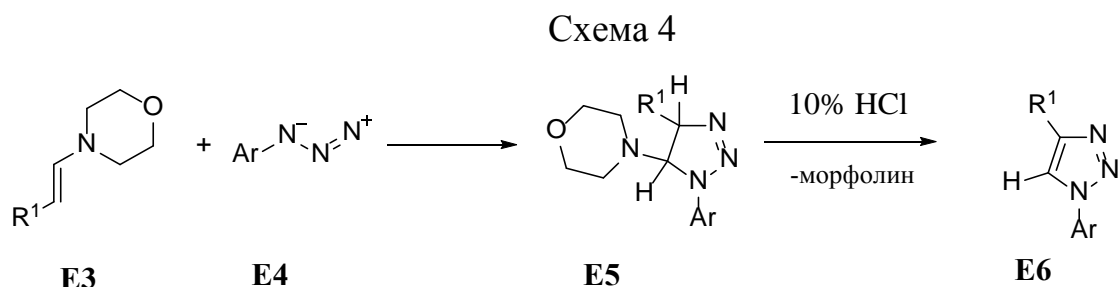


В ранних исследованиях [3] региоспецифичность взаимодействия азидов с енаминами была объяснена наиболее благоприятным взаимодействием замещенного атома азота азидного фрагмента, имеющий наибольший отрицательный заряд, с  $\alpha$ -атомом углерода енаминового фрагмента, имеющим наибольший положительный заряд. Это приводит к образованию только одного из двух возможных изомеров. Более поздние исследования показали, что реакции азидов с енаминами контролируются разницей в энергиях НСМО азидов и ВЗМО енамина [4]. Региоселективность реакции объясняется наиболее благоприятным взаимодействием между терминальным атомом азота азидов, на котором в наибольшей степени сконцентрирована НСМО, и нуклеофильным  $\beta$ -атомом углерода енаминового фрагмента, который имеет наибольший коэффициент в ВЗМО енамина. Авторы отмечают высокую полярность переходного состояния этой реакции. Реакции данного типа представлены в литературе различными примерами [3-39].

## 1.2.1. Взаимодействие ациклических енаминов с азидами

### 1.2.1.1. Реакции ароматических, алифатических и гетероароматических азидов

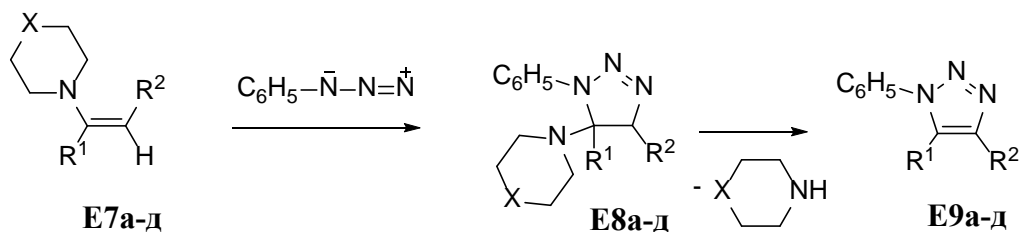
Первый пример взаимодействия енаминов с азидами был представлен в литературе в 1961 году итальянскими химиками [5]. Было показано, что взаимодействие енаминов **E3** с арилазидами **E4** приводит к 5-амино-1,2,3-триазолинам<sup>1</sup> **E5**. Полученные 5-аминотриазолины **E5** могут быть легко трансформированы в 1-арилтриазолы **E6** при обработке реакционной массы 10% раствором HCl в воде или в этиловом спирте (схема 4).



Дальнейшее развитие химия 1,3-диполярного циклоприсоединения енаминов к азидам получила в работе [3]. Енамины **E7a-d** гладко вступают в реакцию с фенилазидом с образованием исключительно 5-аминотриазолинов **E8a-d** (схема 5). Показано, что второй изомер не образуется. Реакция протекает при комнатной температуре в отсутствие растворителя. Структура полученных триазолинов **E8a-d** была подтверждена данными элементного анализа и трансформацией их в соответствующие известные триазолы **E9a-d**.

<sup>1</sup> Поскольку в настоящем обзоре из возможных триазольных систем рассматриваются только 1,2,3-изомеры, далее вместо термина «1,2,3-триазолин» мы будем использовать для краткости «триазолин», а вместо «1,2,3-триазол» – «триазол».

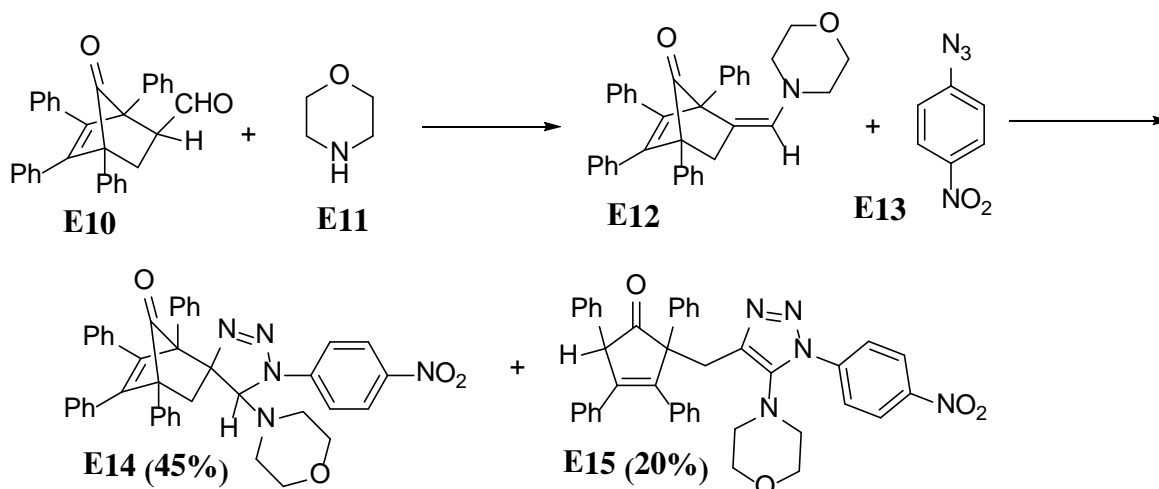
Схема 5



- a**  $R^1 = C_6H_5, R^2 = H, X = CH_2$   
**б**  $R^1 = H, R^2 = C_6H_5, X = CH_2$   
**в**  $R^1 = CH_3, R^2 = CH_2CH_3, X = O$   
**г**  $R^1 = CH_2CH_3, R^2 = CH_3, X = O$   
**д**  $R^1 = H, R^2 = CH_3, X = CH_2$

В работе [6] показано, что взаимодействие енаминов **E12**, генерированных *in situ* из альдегида **E10** и соответствующего амина **E11**, с ароматическим азидом **E13** приводит к триазолину **E14** с выходом 45% (схема 6). Интересно отметить, что помимо основного продукта реакции циклоприсоединения в реакционной массе с присутствовал продукт трансформации триазолина **E14**, ароматический триазол **E15**. Проведение двухстадийной реакции с выделением енамина и последующим циклоприсоединением его к азиду не привело к увеличению селективности процесса. Как отмечают авторы [6], спиросоединение **E14** трансформировалось в течение девяти дней в хлороформе при комнатной температуре в триазол **E15**. Показано, что при замене морфолина на пирролидин выделить продукт трансформации не удалось, однако авторы его зафиксировали с помощью метода ТСХ.

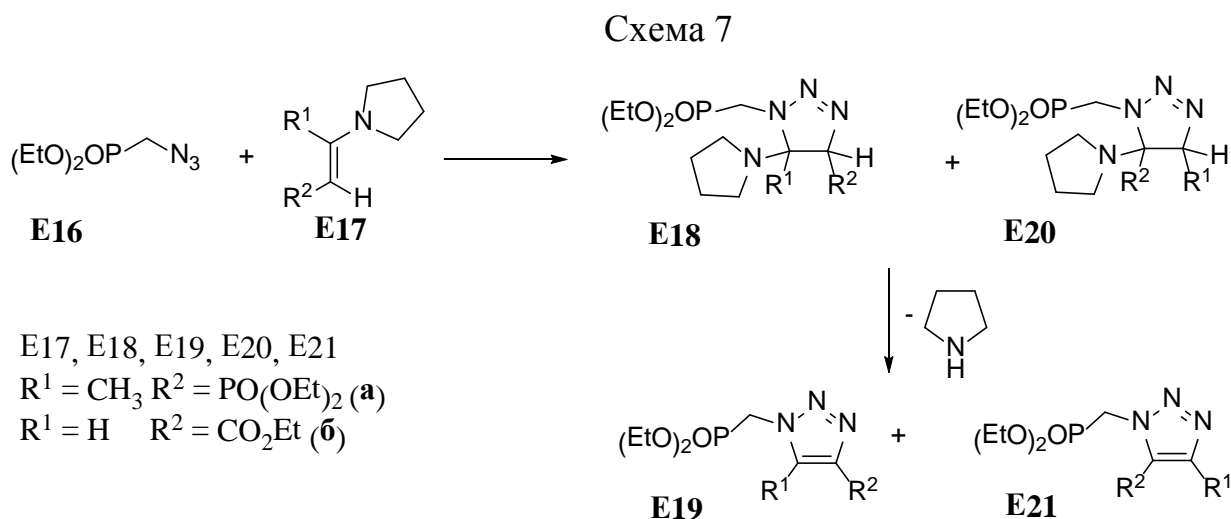
Схема 6



Авторы [6] указывают, что движущей силой перегруппировки в молекуле **E14** может быть ослабление напряжения в молекуле.

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к енаминам представляет большой интерес с синтетической точки зрения. При использовании различных азидов, а также енаминов появляется возможность получать большое количество разнообразных продуктов. С этой точки зрения синтез функционализированных алкилтриазолов был рассмотрен в работе [7]. Авторы определили влияние микроволнового воздействия, а также влияние наличия растворителя на циклоприсоединение  $\alpha$ -азидометилфосфата **E16** к енаминам **E17**. В указанной работе авторы позиционируют енамины как синтетические эквиваленты ацетиленов.

Показано, что в результате взаимодействия азида **E16** с енаминами **E17a,б** в различных условиях могут быть получены триазолы **E19** и **E21** с разными выходами (схема 7). Показано, что в результате реакции в толуоле в течение 48 часов при 110°C образуются триазолы **E19a,б** с выходами 60-63%. Проведение реакции в отсутствие растворителя в течении 60 часов при 100°C приводит к триазолам **E19a,б** с выходом 70-86%.

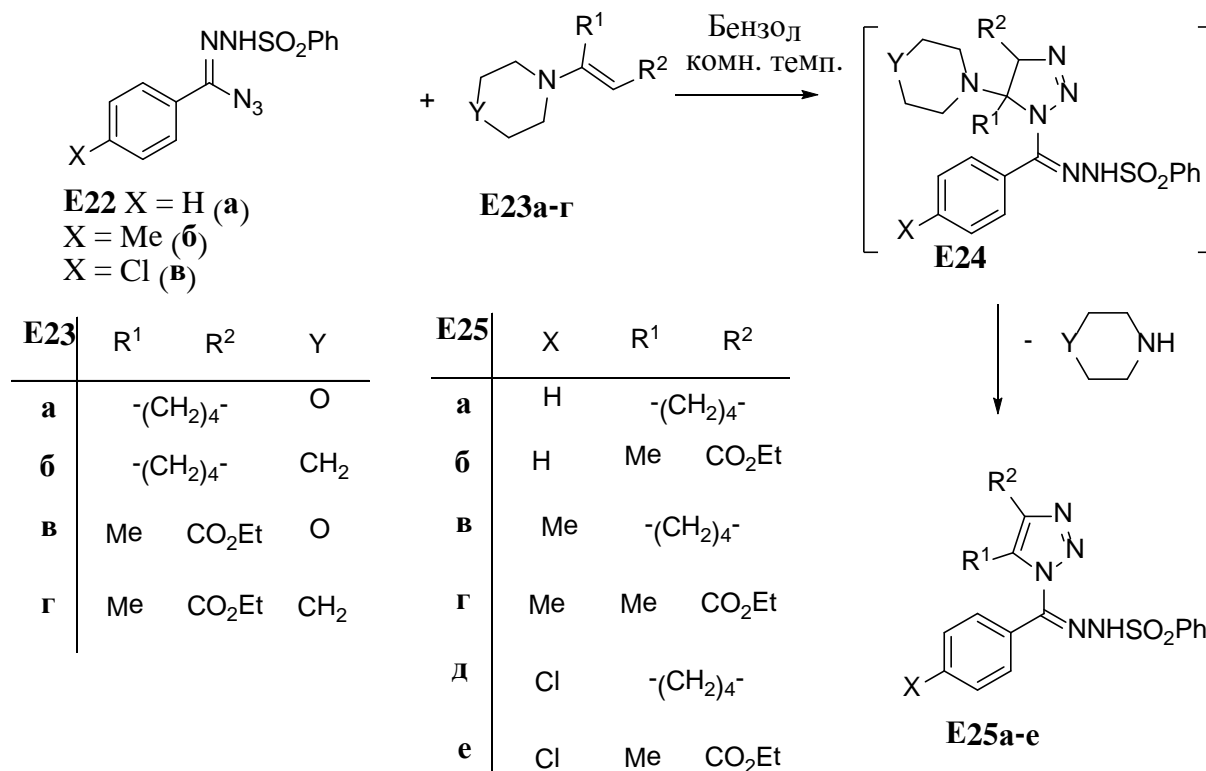


Удивительная особенность была обнаружена при проведении реакции при микроволновом облучении при 120 Вт. Как указывают авторы [7], проведение реакции в данных условиях приводит к смеси изомеров **E19** и **E21** в соотношении 85 и 15%, соответственно. Потерю региоселективности авторы объясняют

дипольной поляризацией молекул. Такое объяснение выглядит, на наш взгляд, неубедительным. Мы предполагаем, что енамины **E17** в условиях реакции превращаются в ацетилены, которые, реагируя с азидом **E16**, образуют смесь региоизомерных триазолов **E19** и **E21**.

Использование разнообразных азидов может быть сделано не только с целью варьирования заместителя в положении 1 триазольного цикла, но и с целью дальнейшей его трансформации. Так, в работе [8] авторы исследовали взаимодействие азидов **E22**, содержащих сульфонилгидразонный фрагмент, с енаминами **E23** (схема 8). Указанное взаимодействие в безводном бензоле при комнатной температуре приводит к триазолам **E25a-e** с выходами от 13% до 69%. Проведение реакции в хлороформе, ацетонитриле, тетрагидрофуране или в бензоле при температуре 50°C приводит к снижению выхода продуктов **E25a-e**. Как отмечают авторы [8], образующийся на первой стадии циклоприсоединения аддукт **E24** не был зафиксирован. Полученные триазолы в дальнейшем были вовлечены в реакцию Бэмфорда-Стивенса с целью получения 1,2,4-триазинов.

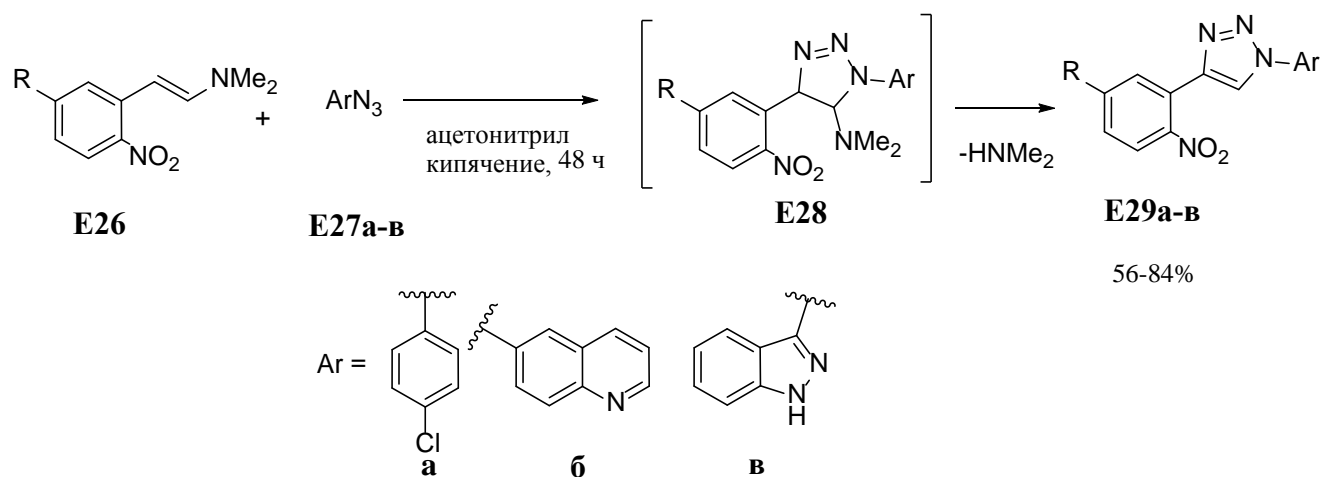
Схема 8



Помимо синтетической привлекательности, производные 1,2,3-триазолов интересны своей биологической активностью. Так, Киселев с соавт. [9] с целью

получения новых триазолов и оценки их ингибирующей активности в отношении фактора роста эндотелия сосудов проводили реакции  $\beta$ -арилзамещенных енаминов **E26** с ароматическими **E27a** и гетероароматическими азидами **E27b**, **E27в** в кипящем ацетонитриле в течение 48 часов (схема 9).

Схема 9

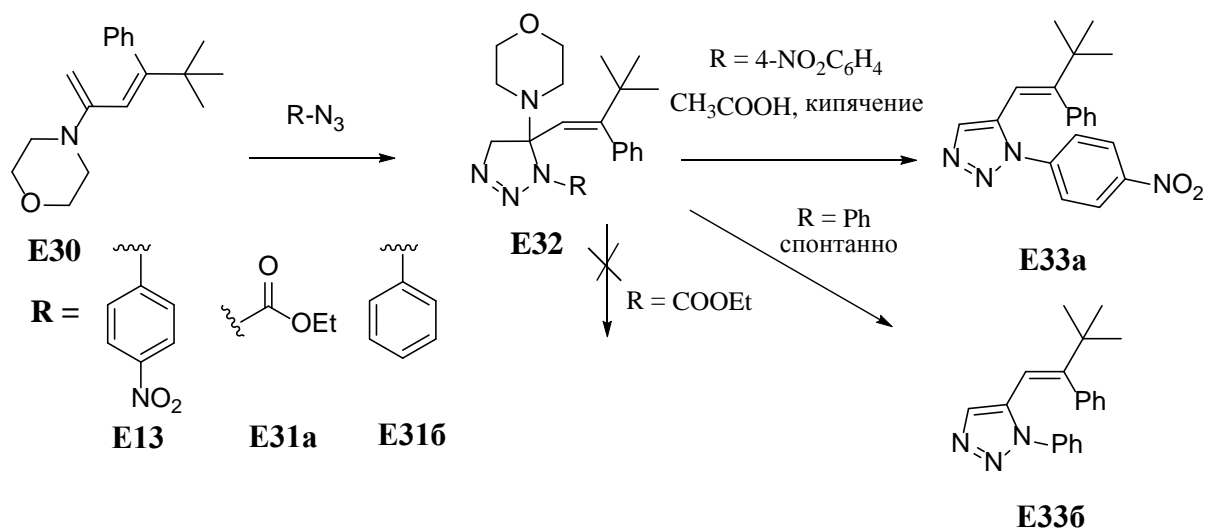


На первой стадии реакции образуется триазилиновый цикл, однако, вследствие его нестабильности происходит его дальнейшая трансформация в ароматический триазол, сопровождающаяся элиминированием молекулы диметиламина. Целевые триазолы **E29** были получены с выходами от умеренных до высоких.

Развитие химии приводит к тому, что в известные реакции вовлекаются все более сложные и разнообразные реагенты. В работе [10] показано, что при взаимодействии  $\alpha$ -замещенного диенамина **E30** с 4-нитрофенилазидом **E13** и этоксикарбонилазидом **E31a** образуются триазилины **E32** (схема 10). Интересно отметить, что при взаимодействии фенилазида **E31б** с диенамином **E30** образование 1,2,3-триазола **E33б** (ароматизация цикла) происходит спонтанно, без видимого образования промежуточного триазилина **E32б**. В тоже время получение триазола **E33a** требует кипячения промежуточного триазилина **E32a** в 50% уксусной кислоте в течение 3,5 часов. В случае этоксикарбонилазида **E31a** ароматизации не происходит. Такие результаты могут быть следствием влияния электроноакцепторных свойств заместителя в азидном фрагменте, так как наличие электроноакцепторных заместителей в триазилиновом цикле

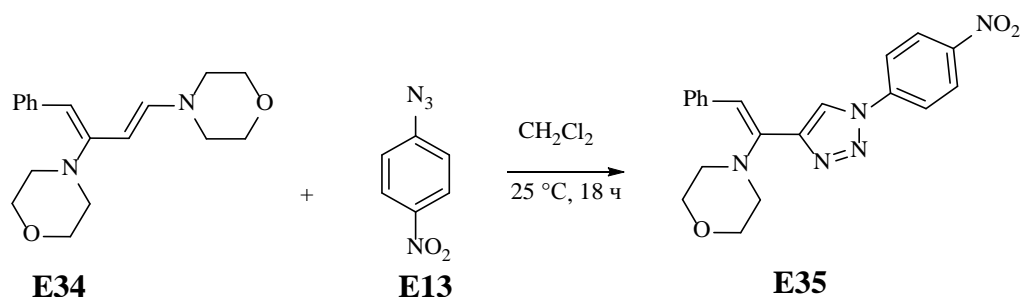
благоприятствует его стабилизации. Введение электроноакцепторной нитрогруппы в фенильный фрагмент молекулы азида затрудняет ароматизацию триазолина, а использование более электроноакцепторного этоксикарбонилазида делает этот процесс невозможным.

Схема 10



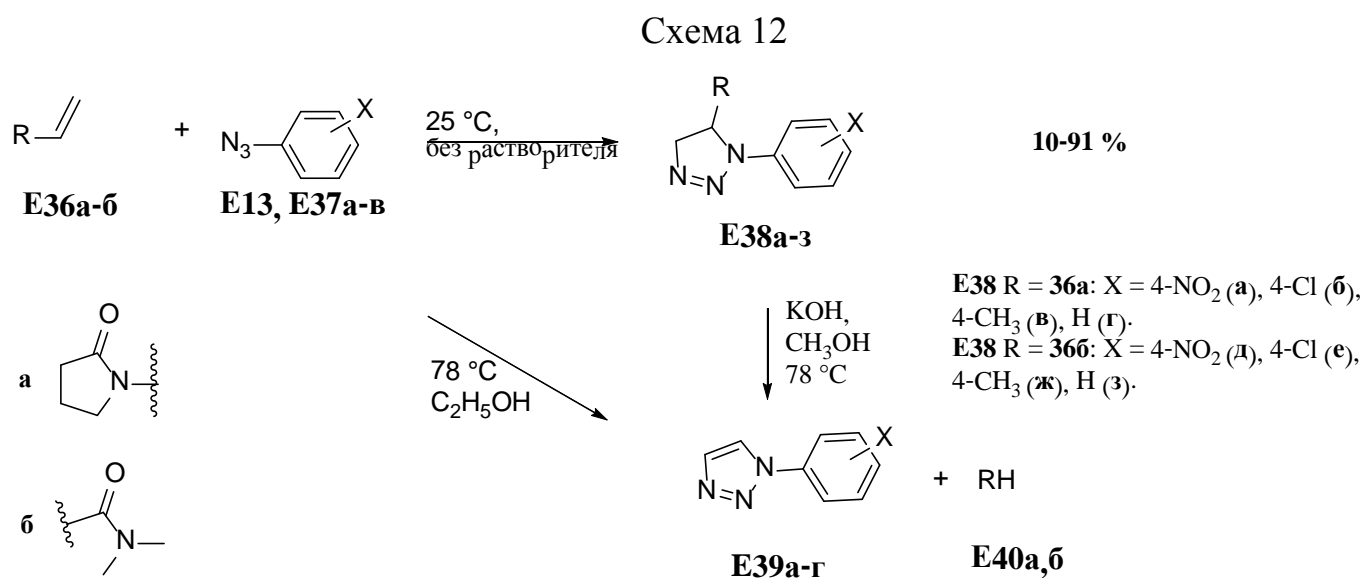
В этой же работе [10] исследовано взаимодействие диморфолинобутадиена **E34** с 4-нитрофенилазидом **E13** (схема 11). Показано, что циклоприсоединение происходит исключительно по одной из двух двойных связей с образованием 4-(1-морфолиноэтинил)триазола **E35** с выходом 61%. Циклоприсоединение по второй двойной связи не наблюдается даже при двукратном избытке азида.

Схема 11



С целью оценки диполярфильной активности двойной связи енамидов и сопоставления с енаминами Kadaba P.K. [11] исследовал реакции 1,3-циклоприсоединения енамидов **E36a-б** к азидам **E13**, **E37a-в** (схема 12). Как отмечает автор, енамиды, с точки зрения механизма реакции, взаимодействуют с азидами аналогично енаминам, приводя в результате реакции к 1-арил-5-амидо-

1,2,3-триазолинам **E38a-з**. Однако отмечено, что скорость протекания реакции в случае енамидов значительно ниже. Проведение реакций в кипящем этаноле приводит к триазолам **E39a-з**. Проведение реакции без растворителя и при комнатной температуре способствует образованию триазолинов **E38**, которые при кипячении в спиртовом растворе щелочи превращаются в триазолы **E39** и амиды **E40a,б**.

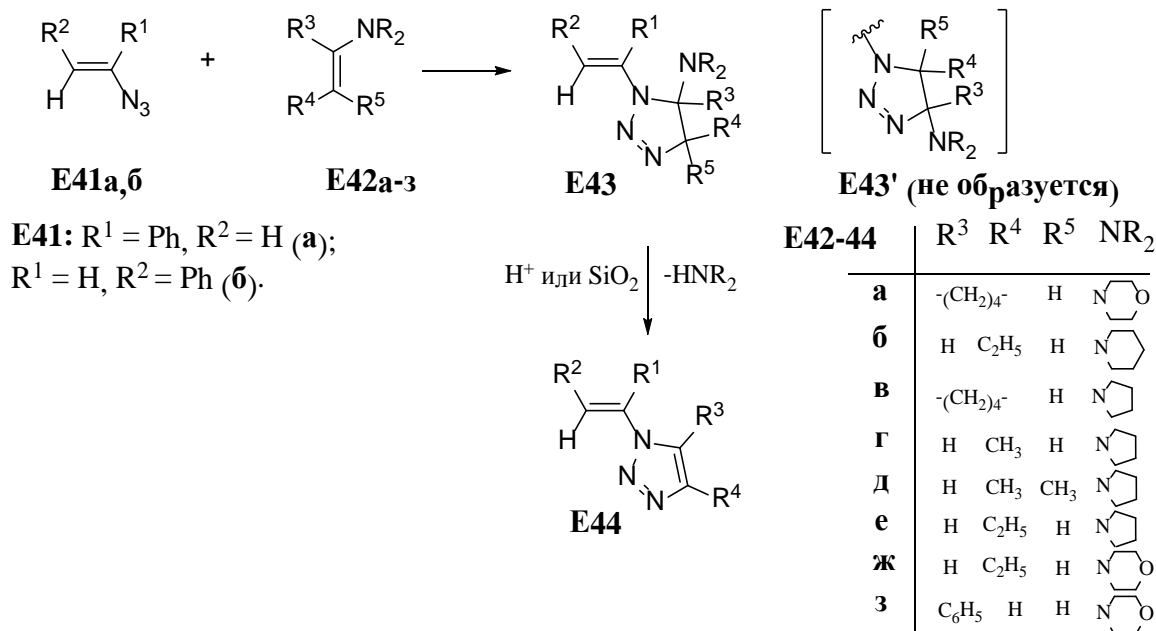


Следует отметить, что время проведения реакций для соединения **E38з** составляет 1 год.

При взаимодействии винилазидов с электроно-дефицитными олефинами идет образование винилазиридинов, сопровождающееся элиминированием молекулы азота [12]. С целью развития химии винилазидов в работе [13] было рассмотрено их взаимодействие с электроно-избыточными олефинами. Реакции  $\alpha$ - и  $\beta$ -азидостиролов **E41a,б** с разнообразными енаминами **E42a-з** дают 5-амино-1,2,3-триазолины **E43** с выходами от умеренных до высоких (схема 13). Отмечено, что дальнейшая трансформация триазолина **E43** в ароматический цикл происходила легко либо в уксусной кислоте, либо на силикагеле при элюировании через хроматографическую колонку.



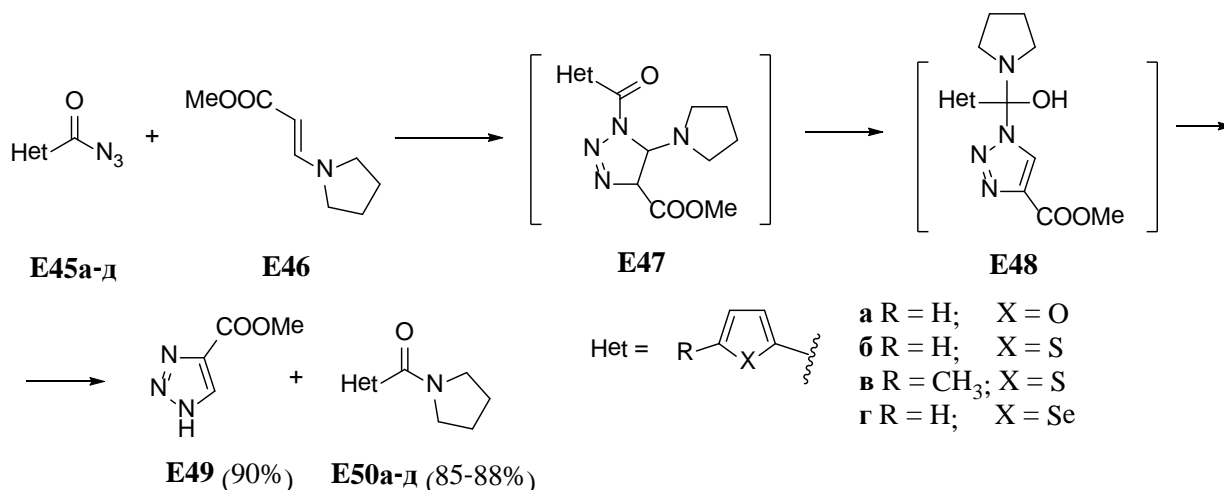
Схема 13



Авторы обнаружили, что енамины, полученные из пирролидина и соответствующего альдегида, взаимодействуют с  $\alpha$ -азидостиролом быстрее, чем енамины, полученные из морфолина или пиперидина.  $\beta$ -Азидостирол по реакционной способности сопоставим с фенилазидом, в то время как  $\alpha$ -азидостирол проявляет меньшую активность.

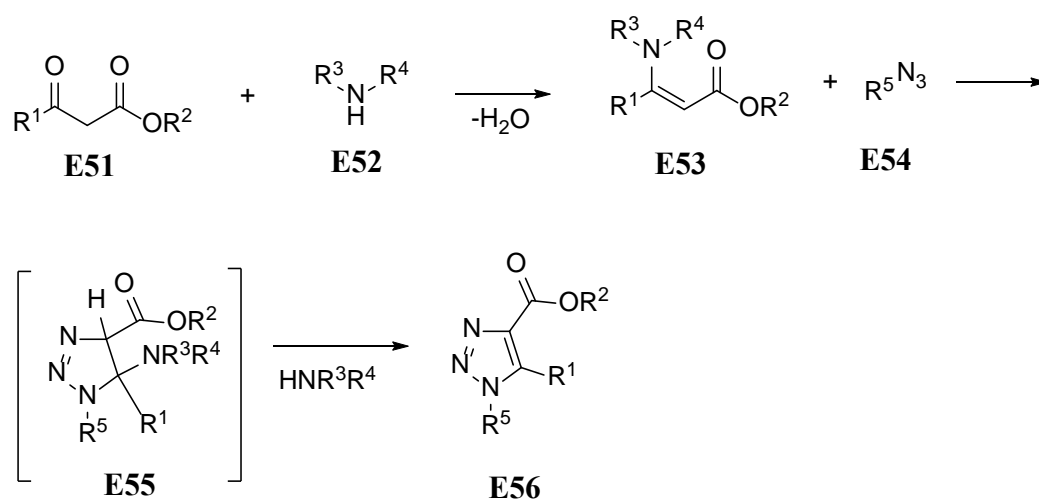
Интересная особенность протекания 1,3-дипольного циклоприсоединения была обнаружена при исследовании реакций гетероароматических карбоксазидов **E45a-д** с енамином **E46** [14]. Показано, что на первой стадии реакции образуется триазолин **E47**, который трансформируется в триазол **E49** и амиды **E50a-д**. Авторы отмечают высокие выходы в данных реакциях (схема 14).

Схема 14



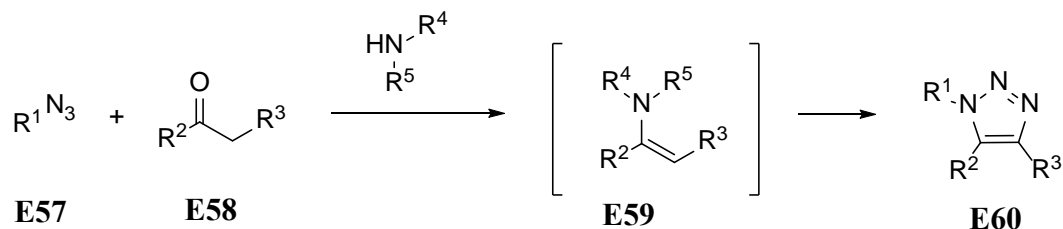
При взаимодействии 1,3-дикарбонильных соединений **E51** с аминами **E52** образуются енамины **E53**, которые *in situ* вступают в циклоприсоединение с азидами **E54** с образованием 5-алкиламино-1,2,3-триазиолонов **E55** [15] (схема 15). Элиминирование диалкиламиногруппы приводит к ароматическим триазиолонам **E56**. Такой процесс образования триазолов протекает гораздо быстрее, чем прямое взаимодействие азидов с дикарбонильными соединениями.

Схема 15



Один из примеров такого процесса представлен в работе [15].

Схема 16



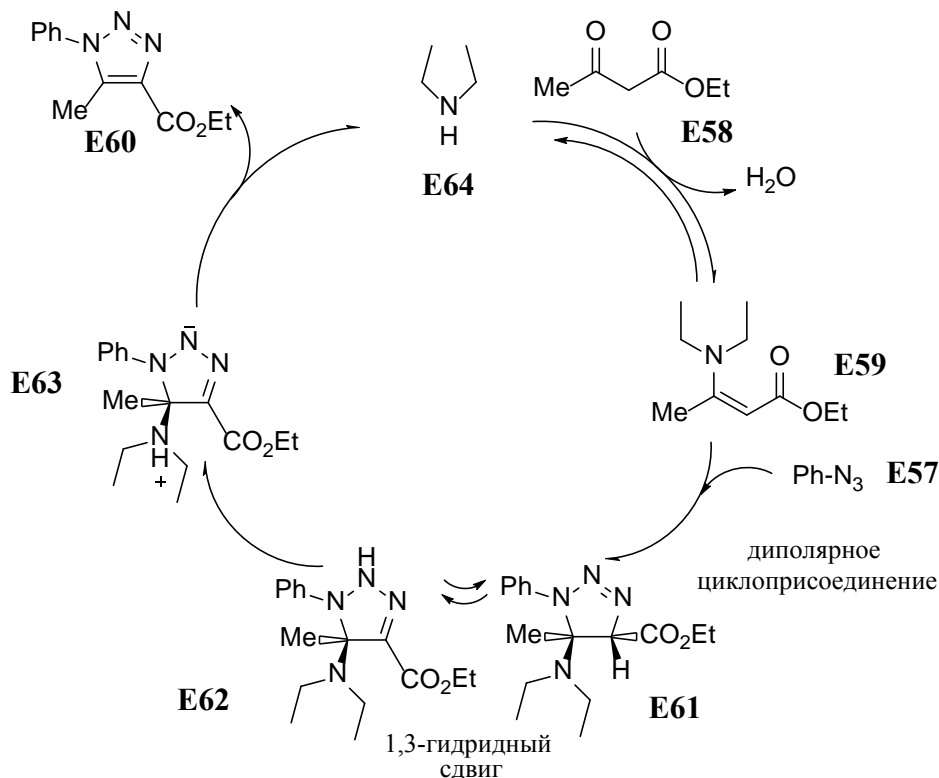
R<sup>1</sup> = фенил, 4-Cl-фенил, 3-Cl-фенил, 4-MeO-фенил

R<sup>2</sup> = метил, этил, фенил                      R<sup>3</sup> = COOEt, COMe, COPh

HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> = пролин, глицин, пиперидин, пиридин, диэтиламин

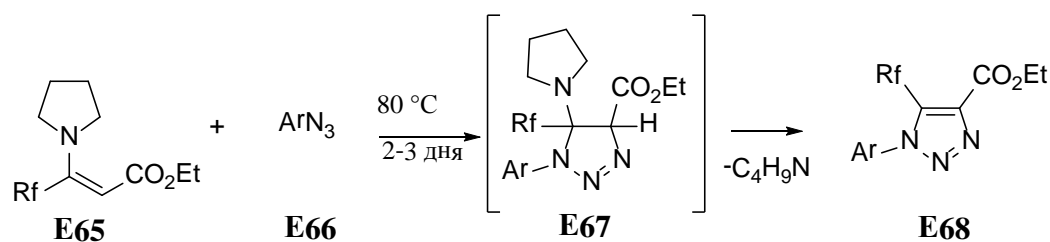
Показано, что при взаимодействии азидов **E57** с 1,3-дикарбонильными соединениями **E58** в присутствии вторичных аминов образуются 1,2,3-триазолы **E60** (схема 17). В качестве катализаторов были использованы: глицин, пролин, пиперидин, пиридин, диэтиламин. Найдено, что наибольший выход в реакции удается достичь при использовании диэтиламина (91%). Предполагаемый механизм образования триазолов **E60** представлен на схеме 17. На первой стадии происходит образование енамина **E59**, который вступает в реакцию диполярного циклоприсоединения к азиду **E57** с образованием триазолина **E61**. После 1,3-гидридного сдвига происходит образование цвиттер-иона **E63** с последующей ароматизацией и образованием триазола **E60**, сопровождающееся элиминированием молекулы катализатора, вторичного амина.

Схема 17



В работе [16] были исследованы реакции (Z)-этил-3-фторалкил-3-пириролидиноакрилатов **E65** с ариламидами **E66**. Показано, что взаимодействие протекает по согласованному механизму 1,3-дипольного циклоприсоединения с образованием 5-фторалкил-1,2,3-триазолов **E68** с выходами от умеренных до высоких (Схема 18).

Схема 18



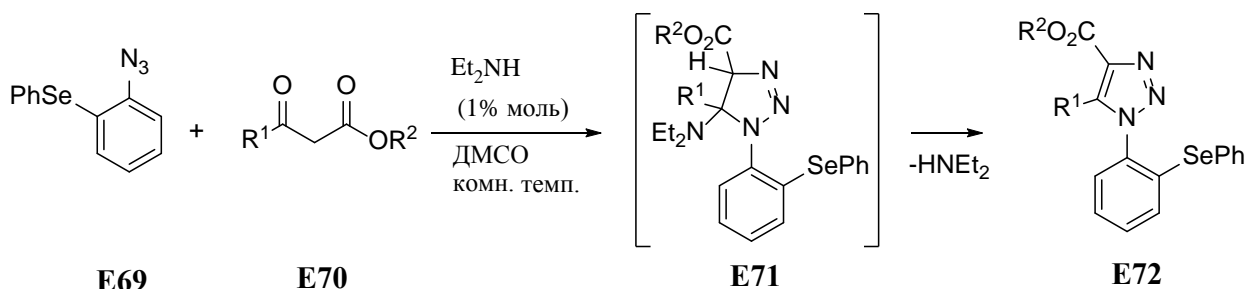
**E65** Rf =  $\text{ClCF}_2^-$  (а); **E66** Ar = Ph- (а);  
 Rf =  $\text{BrCF}_2^-$  (б); Ar = 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4^-$  (б);  
 Rf =  $\text{CF}_3^-$  (в); Ar = 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4^-$  (в).  
 Rf =  $\text{Cl}(\text{CF}_2)_3^-$  (г).

66-97%

Органические соединения, содержащие селен, представляют интерес для медицинской химии в плане поиска новых соединений, проявляющих разнообразную биологическую активность. Поэтому разработка новых

эффективных методов синтеза высокофункционализированных азот-содержащих соединений, имеющих в своем составе селен, остается важным аспектом синтетической органической химии. В этом смысле селен-содержащие 1,2,3-триазолы **E72** привлекательны для химиков синтетиков.

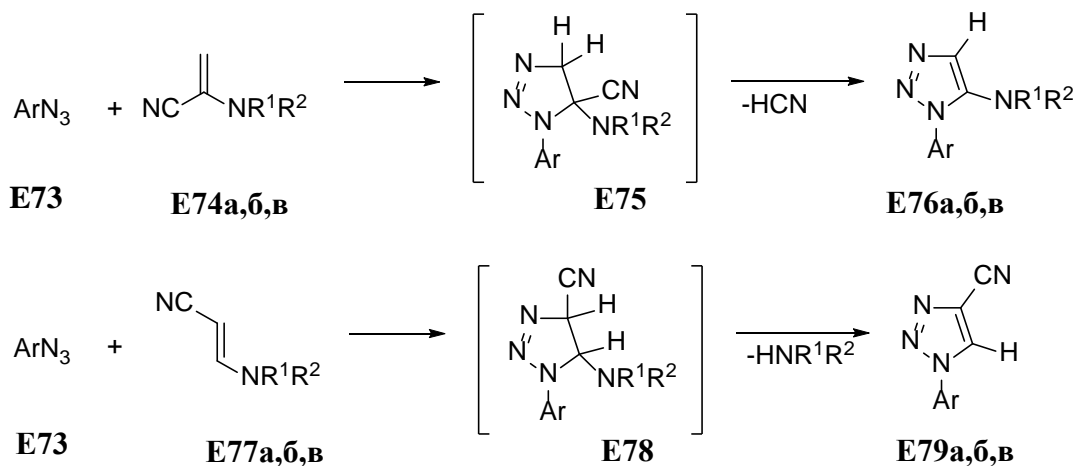
Схема 19



Показано, что 2-арилселенилфенилазиды **E69** вступают в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к енамином, образующимся *in situ* из 1,3-дикетонв **E70** и диэтиламина (схема 19), с образованием промежуточного триазолина **E71**. На второй стадии происходит ароматизация триазолина с образованием триазола **E72**, сопровождающаяся элиминированием молекулы диэтиламина [17].

Интересные особенности трансформации или ароматизации образующегося триазолинового цикла можно наблюдать в результате варьирования заместителей в енаминовом фрагменте. Так, в работе [18] показано, что взаимодействие азидов **E73** с енаминами **E74** и **E77**, имеющими в своем составе электроно-акцепторную цианогруппу, но в различных положениях, приводит к образованию разного типа производных триазола (схема 20). Найдено, что при взаимодействии  $\alpha$ -аминоакрилонитрилов **E74** с азидами из образующегося триазолина **E75** элиминируется молекула HCN с образованием 5-аминотриазола **E76**. В то время как в результате взаимодействия  $\beta$ -аминоакрилонитрилов **E77** с арилазидом **E73** происходит образование 4-цианотриазолов **E79а-в** за счет элиминирования не циано-, а аминогруппы. Таким образом, можно наблюдать различные пути ароматизации триазолинового цикла - в зависимости от положения цианогруппы в исходном енамине.

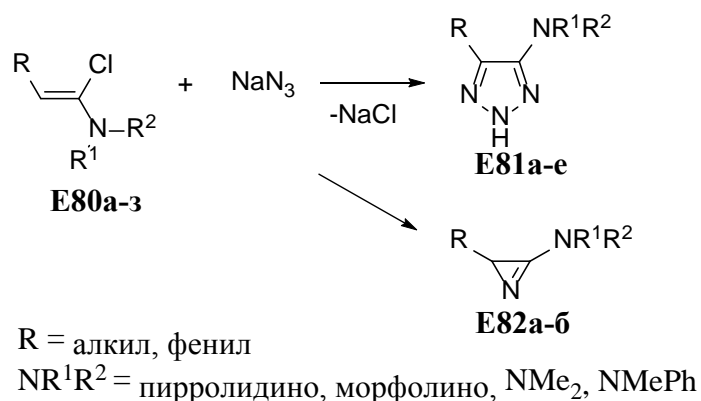
Схема 20



$\text{NR}^1\text{R}^2 =$  морфолино (в), пиперидино (б), пирролидино (в)

В работе [19] показано что взаимодействие енаминов **E80a,б**, содержащих в  $\alpha$ -положении атом хлора, с азидом натрия приводит к *N*-незамещенным триазолам **E81a-e** (схема 21). Можно предположить, что стабилизация образующегося триазольного цикла происходит посредством 1,3-гидридного сдвига. Отмечено, что при взаимодействии енаминов, содержащих NMePh заместитель, происходит образование аминоазиринов **E82a,б**, что демонстрирует еще один тип трансформации триазолинового цикла.

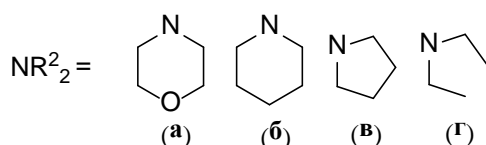
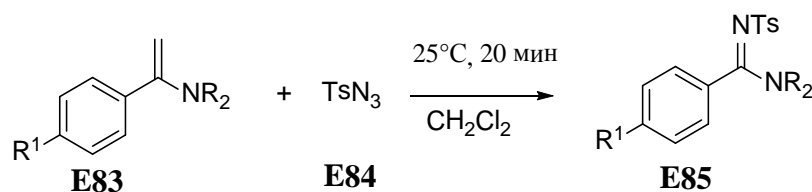
Схема 21



### 1.2.1.2. Реакции сульфоилазидов

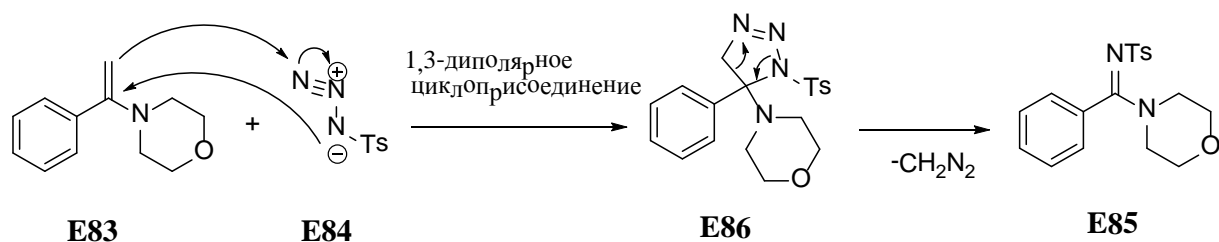
В работе [19] были исследованы реакции тозилазида **E84** с  $\alpha$ -замещенными енаминами **E83** (схема 22). Авторами показано, что данное взаимодействие приводит к сульфоиламидинам **E85** с выходами от умеренных до высоких. Также были определены оптимальные условия проведения данных реакций, состоящие в перемешивание реакционной массы в хлористом метиле в течении 20 минут при комнатной температуре.

Схема 22



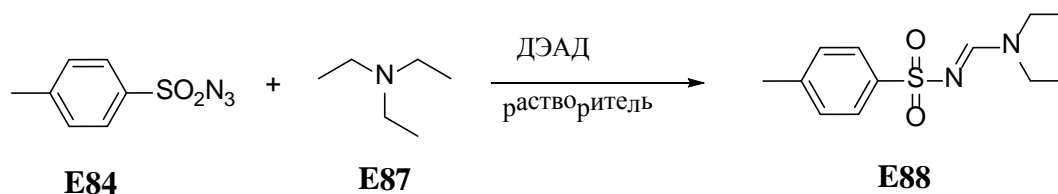
Авторы предполагают, что механизм реакции включает 1,3-диполярное циклоприсоединение енаминов к азидам. На первой стадии происходит образование промежуточного триазиолина **E86**, а на второй – элиминирование молекулы диазометана с образованием конечного амидина **E85** (схема 24).

Схема 23



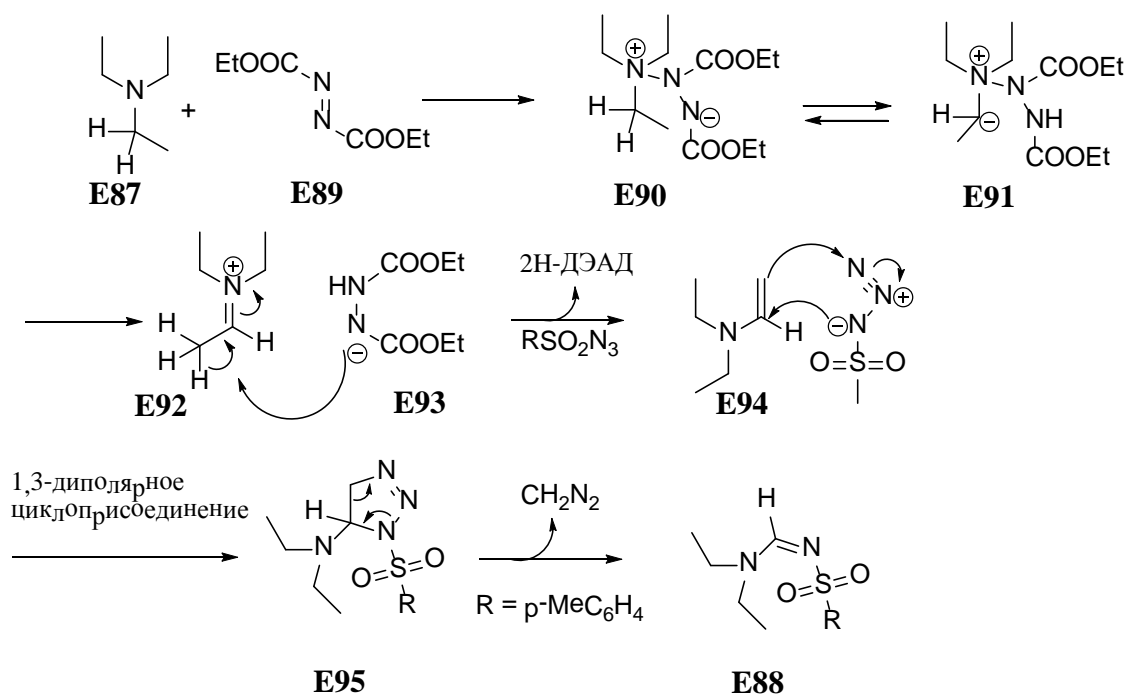
В работе [20] описан оригинальный метод синтеза амидинов посредством взаимодействия ТЭА **E87** с тозилазидом **E84** в присутствии диэтилазодикарбоксилата в различных органических растворителях (схема 24). Обнаружено, что данное взаимодействие приводит к сульфоиламидинам **E88**. Авторами отмечено, что наибольший выход в реакции достигается при проведении реакции в 1,4-диоксане в течение 5 часов.

Схема 24



Предполагаемый авторами механизм реакции (схема 25) включает на первой стадии нуклеофильное присоединение диэтилазодикарбоксилата к ТЭА **E87** с образованием аддукта **E90**. Полученный аддукт находится в равновесии с соединением **E91** и подвергается внутримолекулярному переносу атома водорода. Окончательно аддукт **E91** образует ионную пару, состоящую из иминного катиона **E92** и аниона 1Н-ДЭАД **E93**. Далее анион **E93** отщепляет протон от имина **E92** и генерирует енамин **E94**. После этого енамин **E94** взаимодействует с тозилазидом по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием промежуточного триазолина **E95**. Как отмечают авторы, промежуточный триазолин **E95** является нестабильным соединением и впоследствии трансформируется в соответствующий сульфонамидин **E88** с элиминированием молекулы диазотетана.

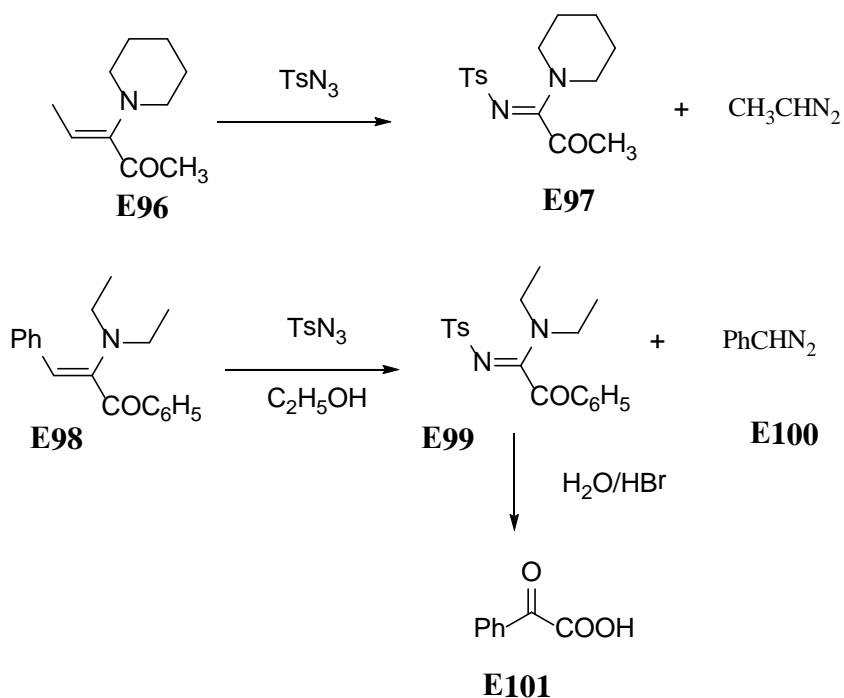
Схема 25





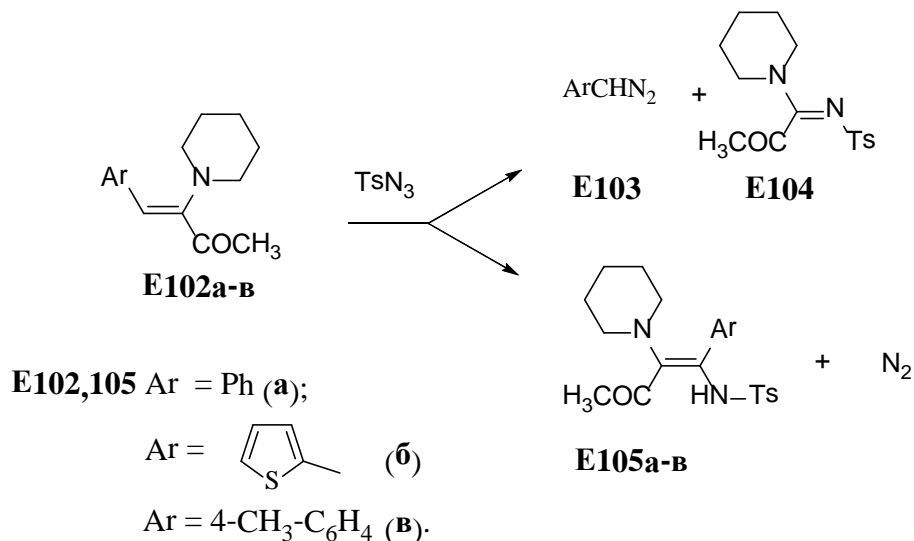
В работе [21] показано, что при взаимодействии енаминов **E96**, **E98** и **E102a-в** могут реализовываться два пути раскрытия триазинового цикла. В случае енаминов **E96** и **E98** происходит образование амидинов **E97** и **E99**, сопровождающееся элиминированием диазоэтана и фенилдиазометана (Схема 26).

Схема 26



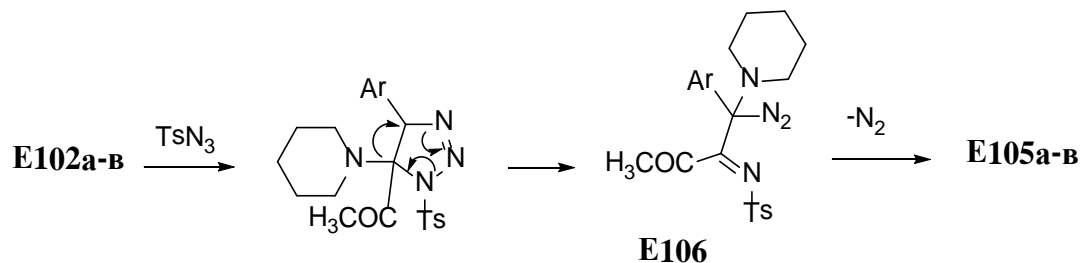
При взаимодействии енаминов **E102a-в** с тозилазидом происходит реализация сразу двух путей раскрытия триазинового цикла, приводящая к амидину **E104** и к диаминоалкенам **E105a-в** (схема 27).

Схема 27



Как отмечают авторы, механизм перегруппировки может быть объяснен образованием интермедиата **E106**, который перегруппировывается посредством миграции пиперидинового остатка (схема 28).

Схема 28

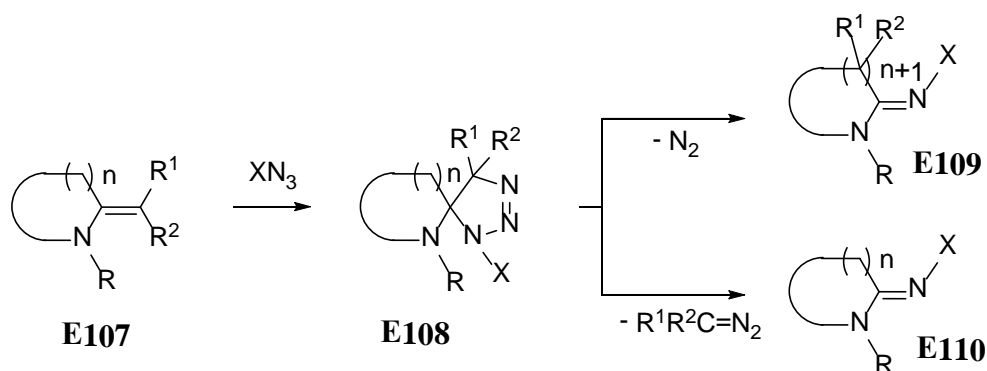


### 1.2.2. Взаимодействие экзоциклических енаминов с азидами

Реакции экзоциклических енаминов с азидами немногочисленны и включают лишь несколько примеров.

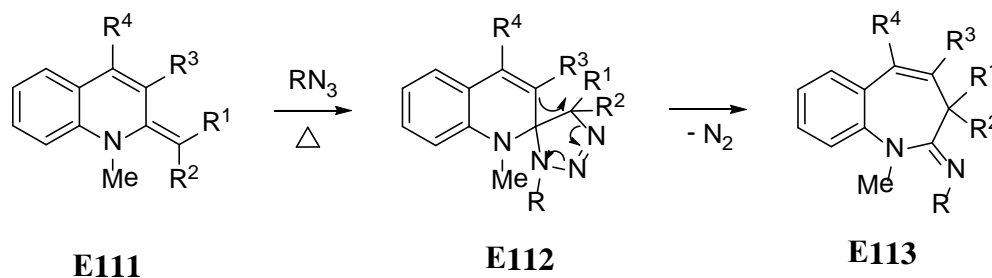
Так, взаимодействие енаминов типа **E107** с азидами протекает через образование относительно стабильных спироциклических соединений типа **E108**, которые трансформируются в амидины либо в результате элиминирования молекулы азота с последующим расширением цикла (продукт **E109**), либо при элиминировании диазосоединений (реакция циклораспада) с образованием соединения **E110** (схема 29) [22, 23, 24].

Схема 29



Так, Sato с соав. [22] обнаружили, что при нагревании енаминов **E111** с фенил- или карбонилазидами при  $110\text{-}120^\circ\text{C}$  образовывались 2-имино-2,3-дигидро-1H-1-бензазипины **E113** с хорошими выходами (схема 30).

Схема 30



$R^1 = R^3 = \text{Me}, R^2 = R^4 = \text{H}, R = \text{Ph}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{COPh};$

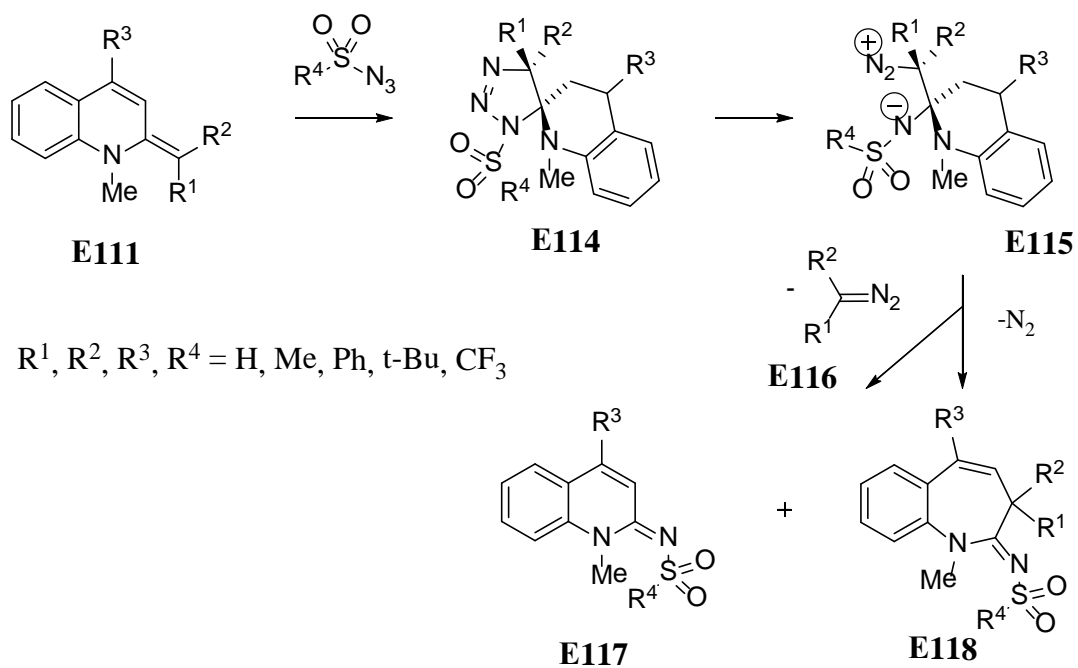
$R^1 = R^2 = \text{Me}, R^3 = R^4 = \text{H}, R = \text{Ph};$

$R^1 = R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{Ph}, R^4 = \text{H}, R = \text{Ph}$

Quast с соав. [23] описали увеличение цикла пятичленных имидазолинов до пиразинов и индолинов - до тетрагидрохинолинов. В реакции производных хинолина **E11** им удалось выделить промежуточные спироциклические триазолины типа **E112** ( $R^1 = R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{H}, \text{Ph}$ ), которые при нагревании до 80-110°C элиминировали молекулу азота, образуя бензазепины **E113**. Этот эксперимент подтверждает механизм, в котором промежуточным соединением является спиротриазолин **E112**. 1,2-Сигматропная перегруппировка в спиросоединениях сопровождается потерей молекулы азота и увеличением размера исходного цикла.

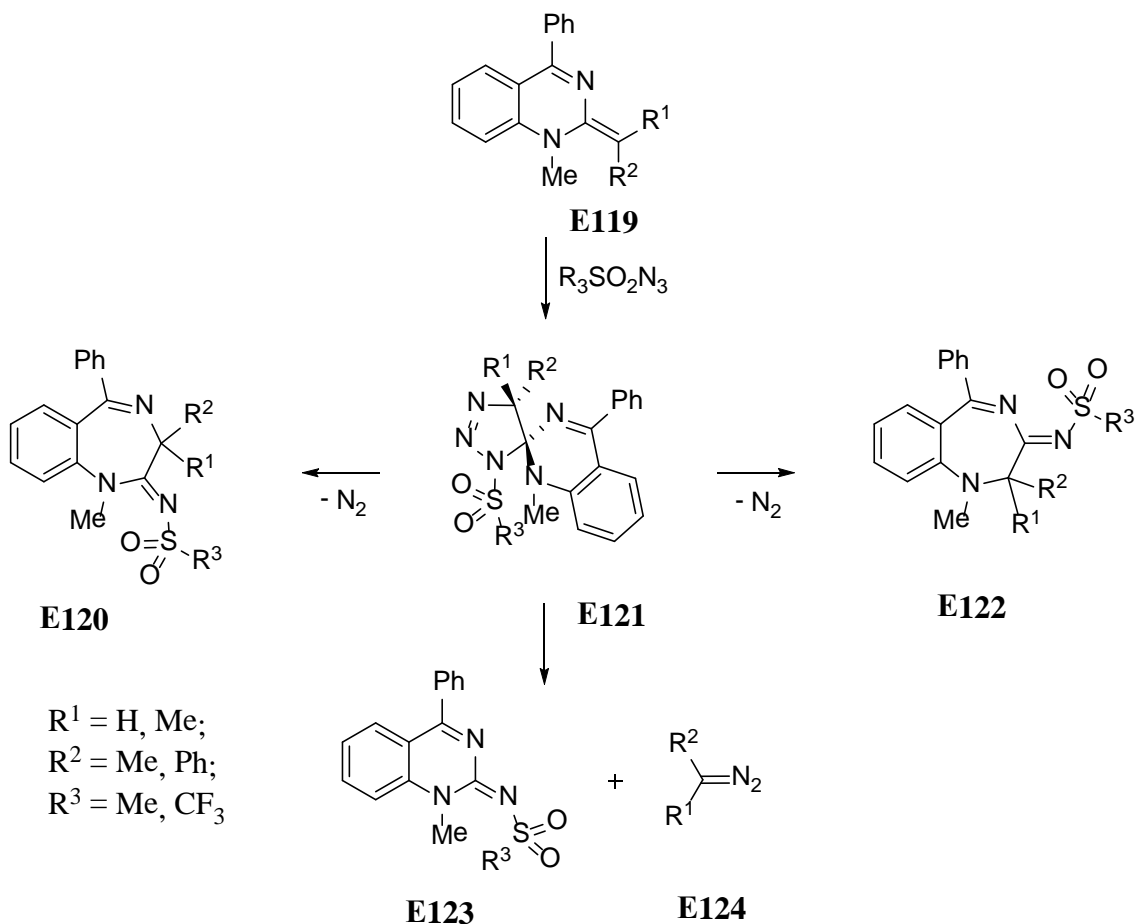
Реакции экзоциклических енаминов **E148** с метил- и трифторметилсульфониламидами приводят как к продуктам увеличения цикла **E118**, так и к продуктам циклораспада **E117** [23] (схема 31). Под реакциями циклораспада мы понимаем реакции обратные реакциям циклоприсоединения. Фотолиз соединения **E114** ( $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}, R^4 = \text{Ph}$ ) приводит к смеси тех же продуктов.

Схема 31



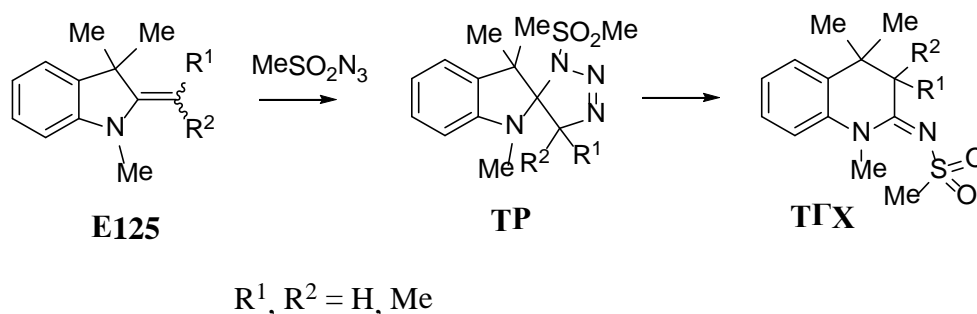
Реакции 2-алкилидендигидрохиназолинов **E119** с сульфониазидами протекают по трем направлениям, приводя к двум изомерным продуктам, **E120** и **E122**, наряду с продуктом циклораспада **E123** [24] (Схема 32). Поскольку выходы в реакциях расширения цикла низкие, они не могут быть рекомендованы для синтеза данного типа продуктов. Однако этот эксперимент имеет фундаментальное значение, показывая возможность реализации двух механизмов расширения цикла, в котором две связи принимают участие в сигматропной перегруппировке.

Схема 32



Основным направлением трансформации 2-метилениндолинов после обработки сульфонилазидом является образование 2-иминоиндолинов. Однако, авторы [25] обнаружили другое направление этой реакции и показали, что 2-изопропилидентетрагидрохиолин **E125** реагирует с мезилазидом в толуоле при 110°C с образованием тетрагидрохиолина **ТГХ** с выходом 99% (схема 33).

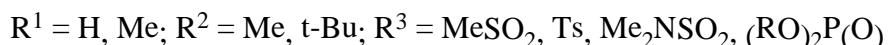
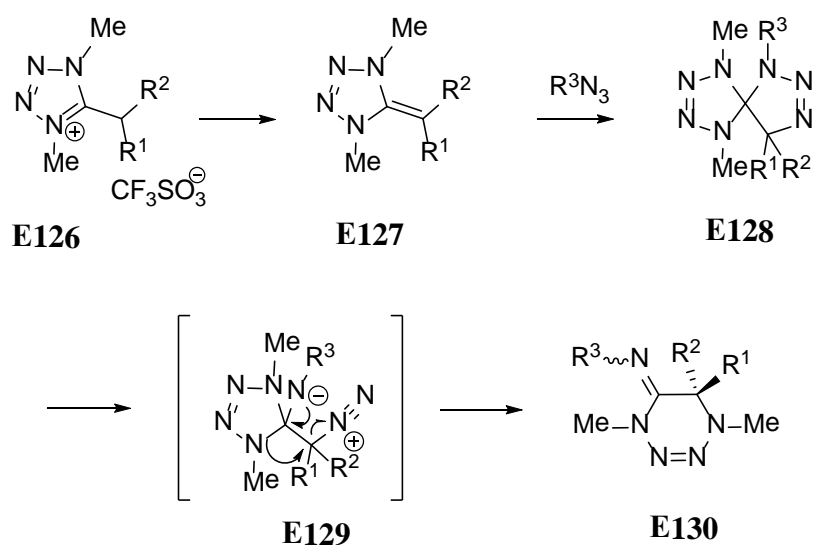
Схема 33



Электрофильные азиды вводят в реакции с енаминами типа **E127** всегда при пониженной температуре с образованием 5-иминотетрагидротетразолов **E130** с

высокими выходами (схема 34). Как отмечают авторы [25], образование **E130** происходит после первоначального [3+2]-циклоприсоединения, приводящего к нестабильным спиросоединениям **E128**. Раскрытие кольца дигидро-1,2,3-триазолов **E128** приводит к цвиттер-иону **E129** с последующим элиминированием молекулы азота, 1,2-сдвигом CN-связи и образованием тетразина **E130** [26, 27]. Несколько тетразинов типа **E130** также были получены двухстадийным одnoreакторным синтезом из тетразолов типа **E129**.

Схема 34

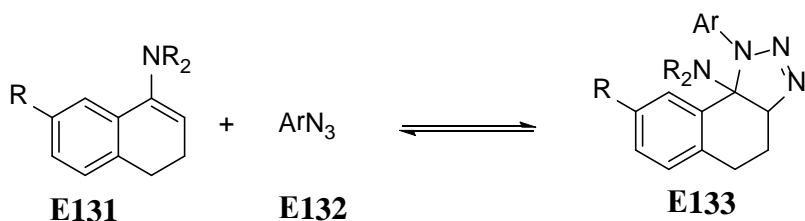


### 1.2.3. Взаимодействие эндоциклических енаминов с азидами

#### 1.2.3.1. Реакции арилазидов

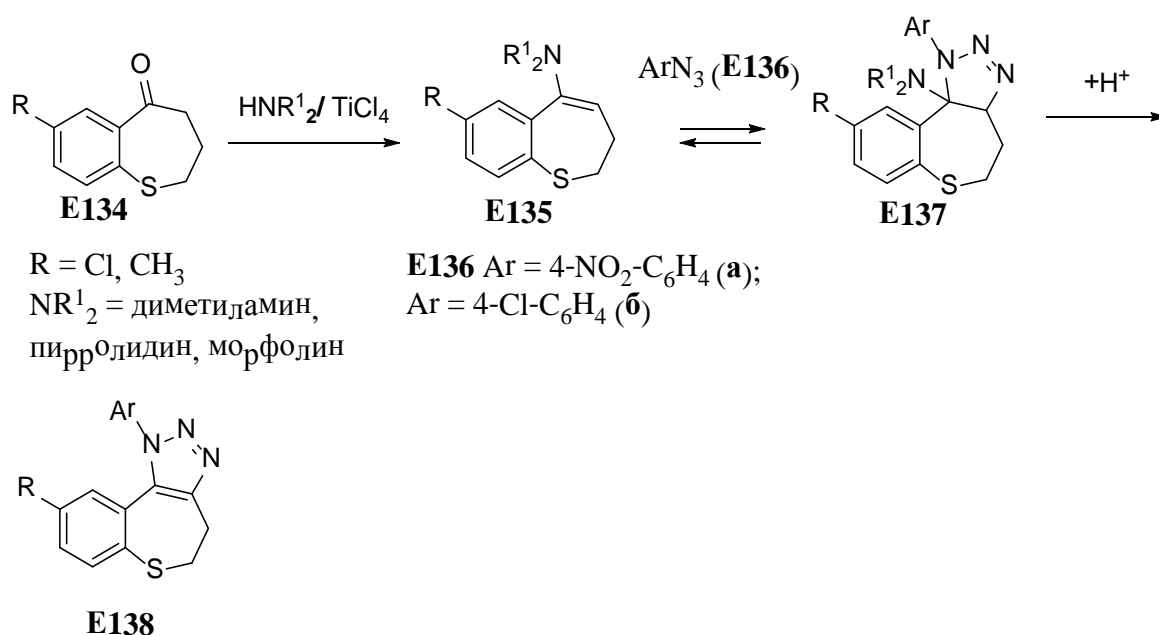
Известно, что в реакциях циклоприсоединения и циклораспада может наблюдаться равновесие между исходными и конечными продуктами. Так, при нагревании триазиолина **E133** в различных растворителях были получены и идентифицированы исходные енамин **E131** и азид **E132** [28] (схема 35).

Схема 35



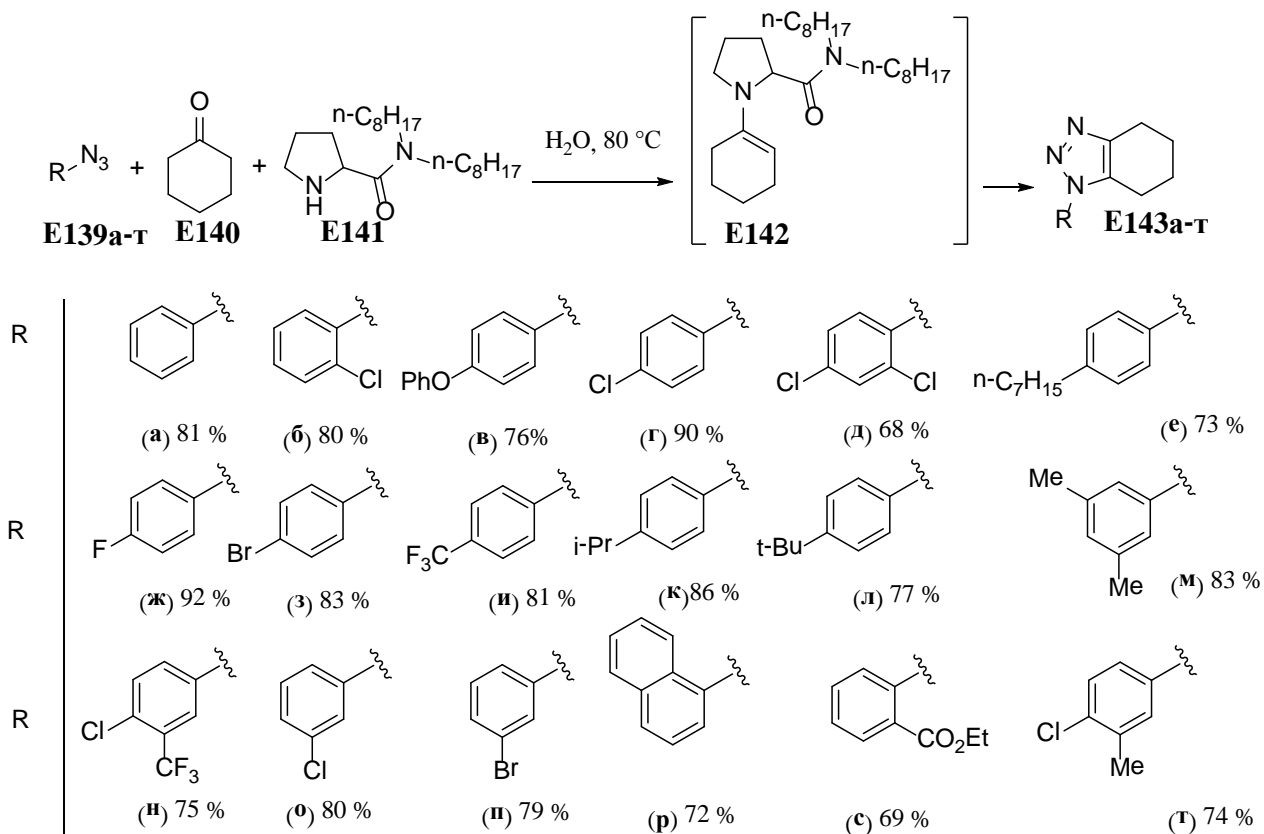
С целью изучения возможности протекания таких процессов в подобных сопряженных триазиолинах авторы [28] синтезировали аналог соединения **E133** с аннелированным семичленным серосодержащим циклом **E137**. Они показали, что при взаимодействии енамина **E135** с азидом **E136** в бензоле на водяной бане происходило образование триазиолина **E137** с выходами от 45 до 80%. Было обнаружено, что при обработке раствора триазиолина **E137** в этиловом спирте соляной кислотой происходит ароматизация молекулы с образованием триазола **E138а,б** (схема 36). В тоже время простое кипячение триазиолина в этиловом спирте либо в ацетонитриле приводило к циклораспаду. Присутствие азидо и енамина в реакционной массе определяли при помощи ИК спектроскопии (полоса поглощения  $N_3$   $2120\text{ см}^{-1}$ ) и ЯМР спектроскопии.

Схема 36



Проведение органических реакций в водных условиях заслуживает особого внимания как точки зрения экологичности процесса, так и в плане экономичности. В работе [29] авторы показали возможность получения триазолов в водных условиях. Отмечено, что азиды **E139а-г** взаимодействуют с енамином **E142**, образуя *in situ* из циклогексанона **E140** и вторичного амина **E141**, участвующего в процессе в качестве катализатора, с образованием триазолов **E143а-г** с высокими выходами (схема 37).

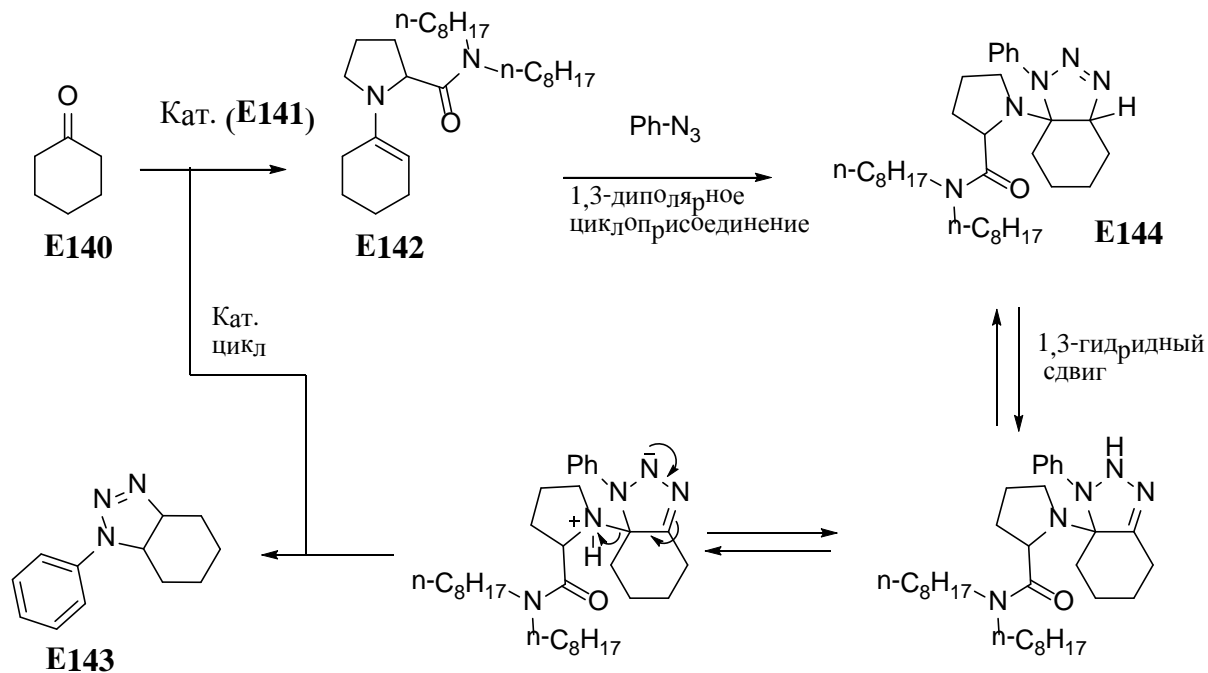
Схема 37



Предполагаемый авторами [29] механизм реакции включает в себя образование на первой стадии эндоциклического енамина **E142** из циклогексанона **E140** и вторичного амина **E141** (Схема 38). На второй стадии происходит образование триазолина **E144** по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Далее происходит 1,3-гидридный сдвиг, сопровождающийся переносом электронов в сформированном цикле и образование триазольного цикла, сопровождающееся элиминирование молекулы катализатора.

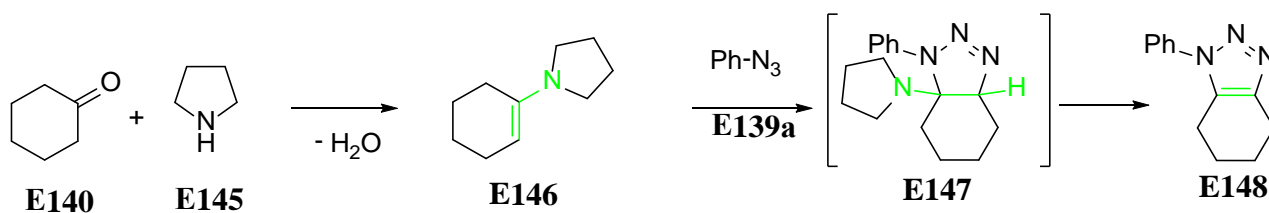


Схема 38



В работе [30] была исследована реакция фенилазида **E139a** с эндоциклическим енамином **E146**, образующимся *in situ* из циклического кетона **E140** и вторичного амина **E145** (Схема 39). Показано, что замена пирролидина **E145** на другой вторичный амин - морфолин или пиперидин - приводит к снижению выхода в данной реакции.

Схема 39

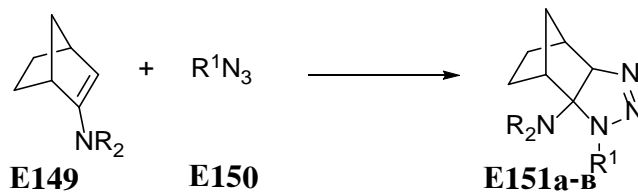


Предполагаемый авторами [30] механизм реакции включает образование на первой стадии енамина **E146**, сопровождающееся отщеплением молекулы воды. На второй стадии происходит диполярное циклоприсоединение енамина к азиду с образованием триазолина **E147**. На заключительной стадии происходит ароматизация триазолинового цикла с образованием триазола **E148**, сопровождающаяся элиминированием молекулы пирролидина **E145**.

В работе [31] показано, что взаимодействие бициклических енаминов **E149** с ароматическими азидами **E150a-в** приводит к образованию триазолинов **E151a-**

**в** (схема 40). Отмечено, что реакция останавливается на стадии образования триазолина, и дальнейшая ароматизация с образованием триазольного цикла не происходит.

Схема 40

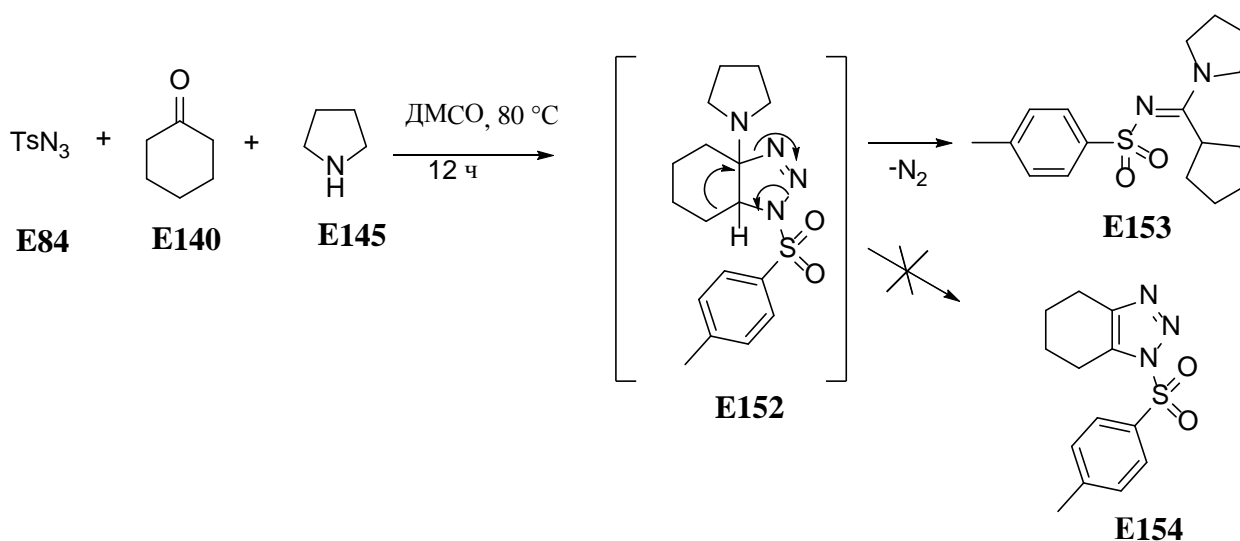


**E149,151** NR<sub>2</sub> = морфолин **E150,151** R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**а**);  
 R<sup>1</sup> = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**б**);  
 R<sup>1</sup> = 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**в**).

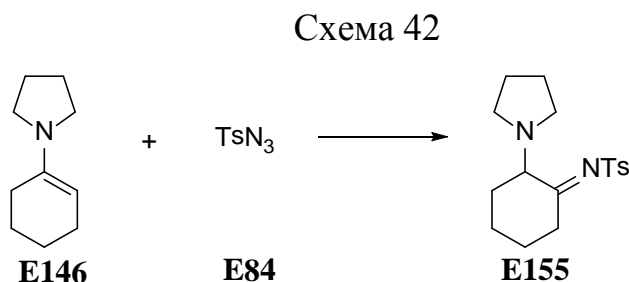
### 1.2.3.2. Реакции сульфоилазидов

Другой тип трансформации триазолина **E152** в амидин **E153**, сопровождающийся элиминированием молекулы азота и сужением циклогексанового кольца в циклопентановое, обнаружен при изучении взаимодействия тозилазида **E84** с циклогексаноном **E140** в присутствии пирролидина **E145**. Вместо ожидаемого 1-сульфонил-1,2,3-триазола **E154** авторы [30] зафиксировали образование амидинов **E153** с хорошими выходами (Схема 41).

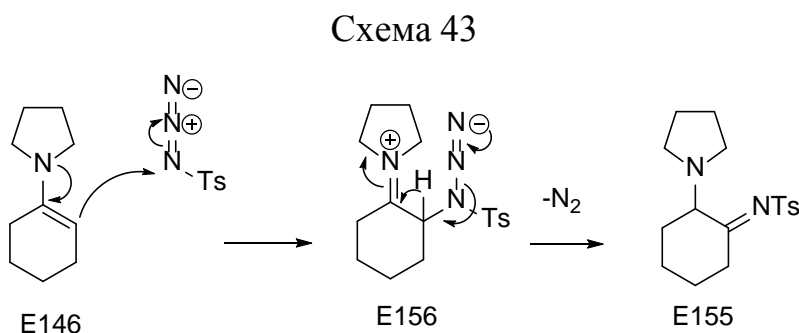
Схема 41



Как упоминалось ранее, взаимодействие сульфонилзида с ациклическими енаминами приводит к амидинам [19] (схема 24). Для расширения границ указанных выше превращений, авторами в данные реакции были вовлечены эндоциклические енамины типа **E146**. Обнаружено, что при взаимодействии тозилзида **E84** с енаминами типа **E146** сульфониламидины против ожидания не получаются, а протекает трансформация енаминов с образованием производных  $\beta$ -аминосульфониленаминов **E155** с высокими выходами (схема 42).



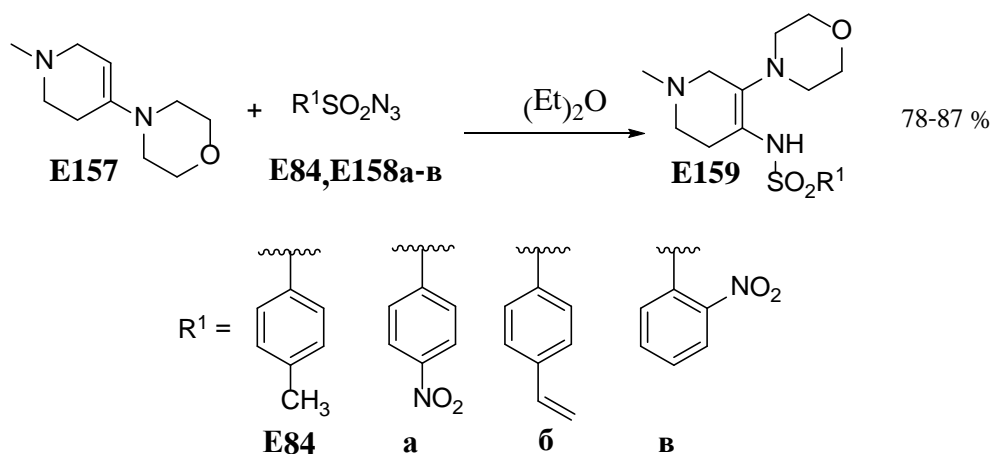
Предложенный авторами [19] механизм включает нуклеофильное присоединение енамина к азиду с образованием аддукта **E156**, который в результате элиминирования азота превращается в конечный продукт (схема 43).



Следует отметить, что предложенные методы синтеза сульфониламидов типа **E153** и производных  $\beta$ -аминосульфониленаминов типа **E155** являются простыми и эффективными. Одним из преимуществ этих методов является отсутствие необходимости использования катализаторов.

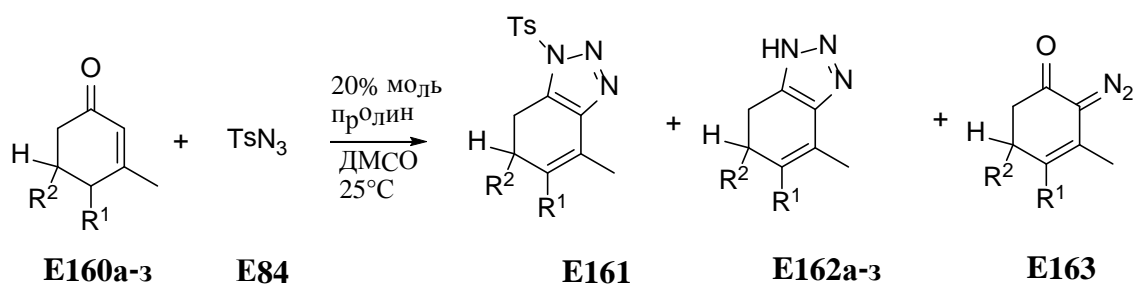
В работе [32] были исследованы реакции сульфонилазидов **E84** и **E158a-в** с енамином **E157**. Обнаружено, что в реакции образуются диаминоалкены **E159** по-видимому в результате трансформации промежуточных 1-сульфонил-1,2,3-триазилинов. (схема 44).

Схема 44



При исследовании реакций циклического кетона **E160** и тозилзида **E84** в присутствии разнообразных аминов в качестве катализаторов образуются, в зависимости от используемого амина и растворителя, различные продукты (схема 45). Показано [33], что в присутствии пиперидина, морфолина, пирролидина, бензиламина в апротонных растворителях, таких как ДМСО и ДМФА, образуется исключительно diazосоединение **E163** с высокими выходами. В то же время, при использовании пролина и глицина происходит образование *N*-незамещенных триазолов **E162a-з** с выходами от 55% до 94%. Отмечено, что образование триазола **E161** происходит только в метаноле в присутствии пролина с выходом 35%.

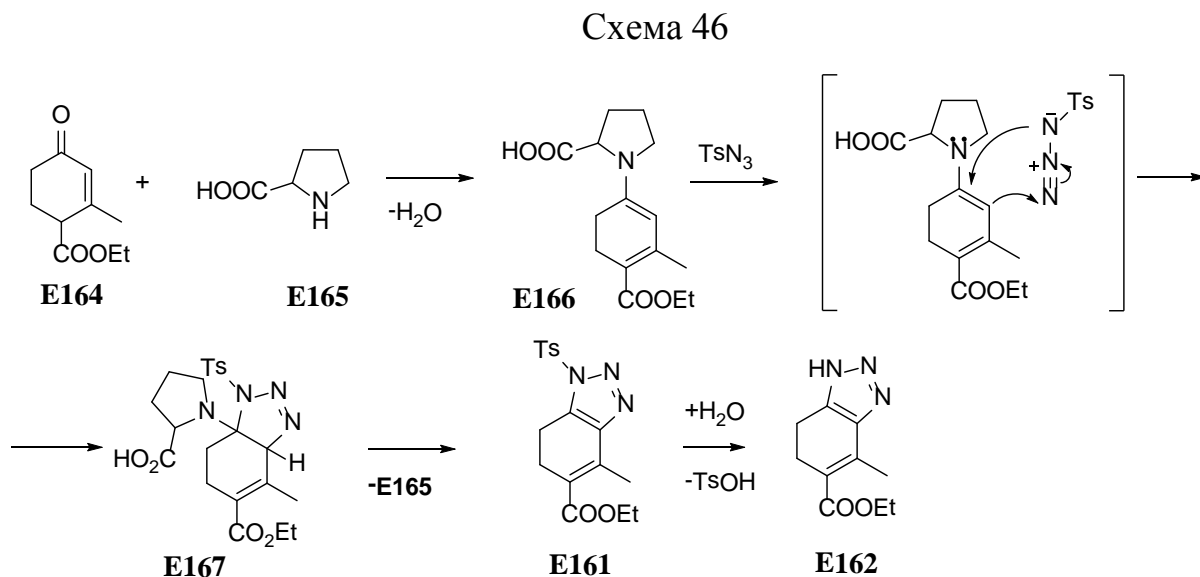
Схема 45



**E160, E162**  $\text{R}^1 = \text{COOEt}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**а**),  $\text{R}^1 = \text{COOMe}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**б**);  
 $\text{R}^1 = \text{COO-tBu}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**в**),  $\text{R}^1 = \text{COOEt}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$  (**г**);  
 $\text{R}^1 = \text{COOEt}$ ,  $\text{R}^2 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2$  (**д**),  $\text{R}^1 = \text{COOEt}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$  (**е**);  
 $\text{R}^1 = \text{COOEt}$ ,  $\text{R}^2 = 2\text{-Фурил}$  (**ж**),  $\text{R}^1 = \text{COOEt}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-NO}_2\text{Ph}$  (**з**).

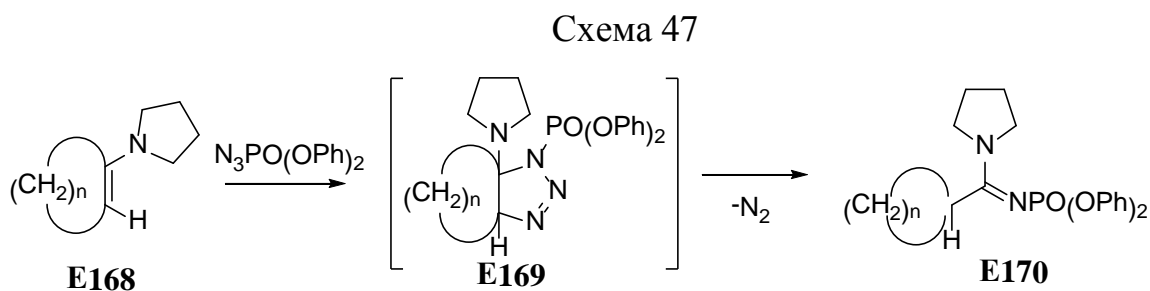
Авторы [33] предполагают, что на первой стадии реакции происходит образование енамина **E166**. Далее происходит циклоприсоединение азидат-аниона к енаминому фрагменту с образованием триазолина **E167** с последующей

ароматизацией молекулы посредством элиминирования молекулы пролина. На заключительном этапе происходит гидролиз сульфонилтриазола **E161** с образованием N-незамещенного триазола **E162** и 4-толуолсульфокислоты (схема 46).

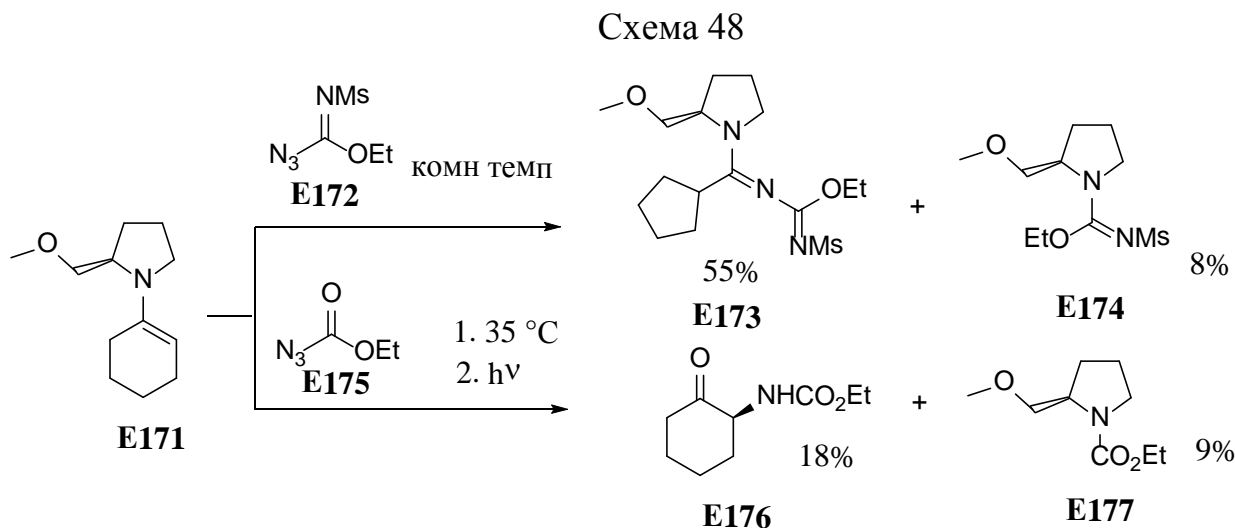


### 1.2.3.3. Реакции фосфорил-, о-нитрофенил-, карбонил- и гетероарилазидов

Известно что дифенилфосфорилазид (ДФФА) может использоваться в реакциях образования пептидной связи, при получении эфиров  $\alpha$ -функционализированной уксусной кислоты, в синтезе эфиров тиолов, а точнее, во всех процессах, в которых ДФФА является эквивалентом азид-аниона [34]. В работе [34] показано, что при взаимодействии ДФФА с енаминами типа **E168** на первой стадии образуются триазолины **E169** (схема 47). Затем происходит элиминирование молекулы азота с последующей перегруппировкой с образованием фосфориламидина **E170**. В дальнейшем в данной работе полученные амидины были гидролизованы до амидов.



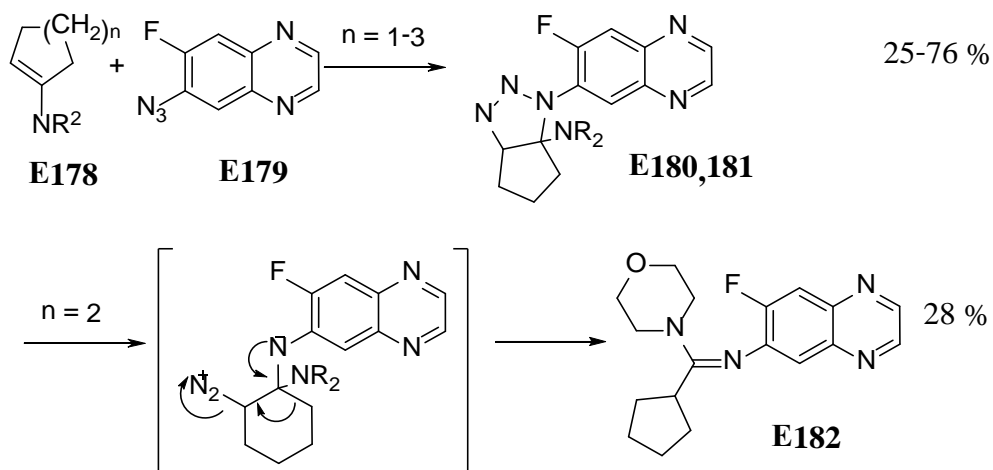
Образование амидинов наблюдается [35] при взаимодействии енамина **E171** с азидами **E172** и **E175** (схема 48). Показано, что реакция енамина **E171** с азидом **E172** приводит к амидину **E173** с выходом 55%. Интересно отметить, что реакция сопровождается сокращением количества атомов в цикле продукта.



В работе Мочульской с соавторами [36] было исследовано взаимодействие эндоциклических енаминов типа **E178** с гетероароматическими азидами **E179** (схема 49). Показано, что образующиеся на первой стадии триазолины **E180** и **E181** являются устойчивыми соединениями. Авторы утверждают, что региоориентация в реакции контролируется взаимодействием ВЗМО электроноизбыточного енамина и НСМО электрофильного азида, что согласуется с общими принципами 1,3-диполярного циклоприсоединения [36]. Следует отметить простоту предложенного метода получения триазолинов. Реакции протекают при комнатной температуре в течение 1 часа с умеренными выходами.

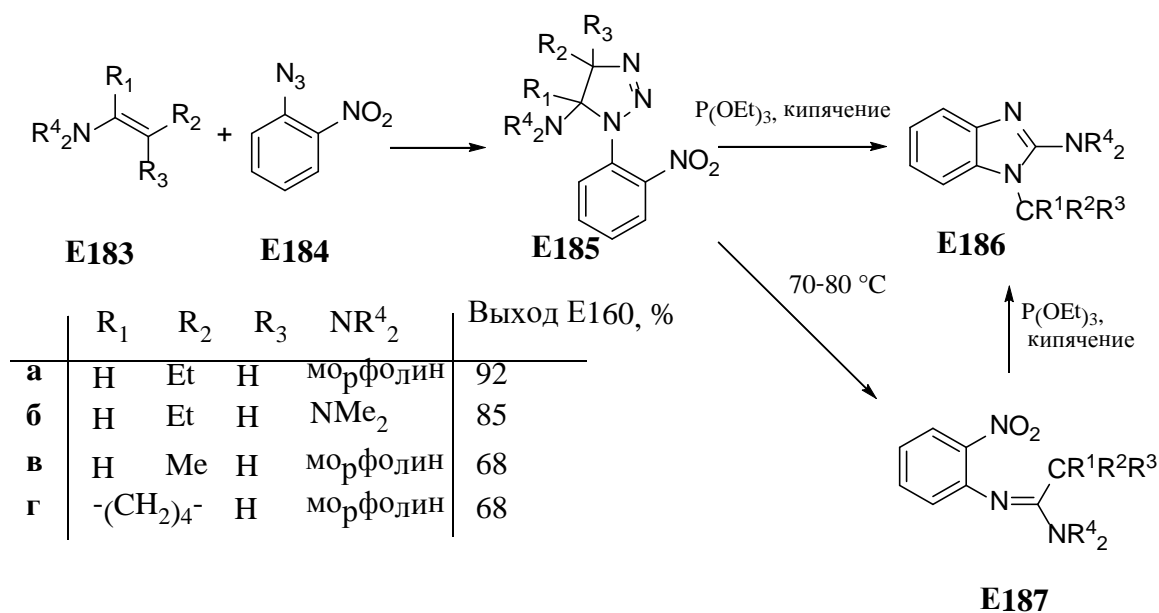
При проведении реакции 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-морфолина **E178** (n=2) с азидом **E179** в кипящем 1,4-диоксане в течение 2 часов авторы [36] обнаружили, что реакция не останавливается на стадии образования триазолина, а происходит образование амидина **E182** в результате элиминирования молекулы азота и последующей перегруппировки с 1,2-алкильным сдвигом. Выход в данной реакции составляет 28%.

Схема 49



*E. Erba* с соав. [37] обнаружили, что в реакции *o*-нитрофенилазида **E184** с енаминами **E183** промежуточные 1-арилтриазилины **E185** претерпевают трансформацию в бензимидазолы **E186** (схема 50).

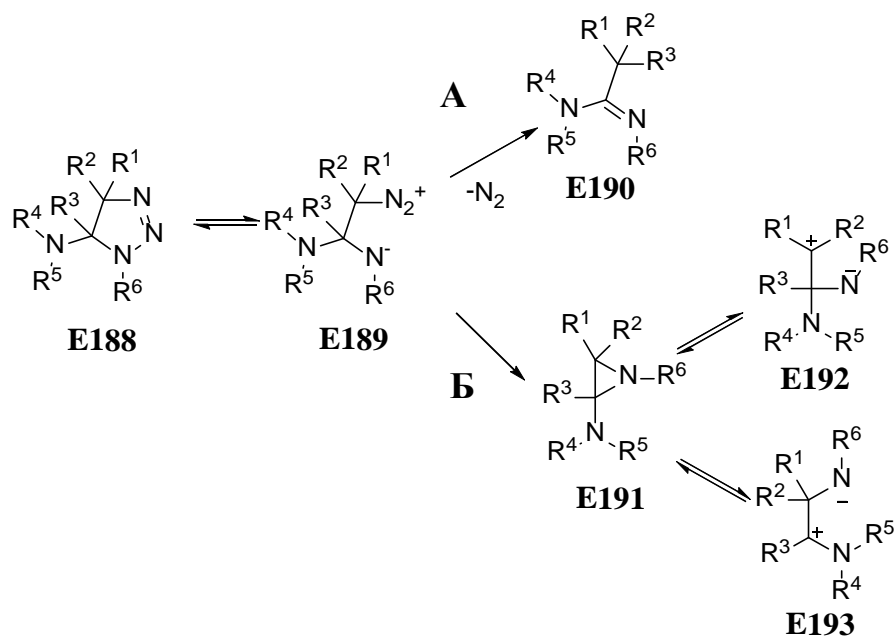
Схема 50



Они показали, что полученные в результате 1,3-дипольного циклоприсоединения триазилины типа **E185**, имеющие электрофильный заместитель при атоме N1 цикла, являются термически лабильными соединениями. Они не подвергаются ароматизации, а при кипячении в бензоле легко трансформируются в соответствующие амидины **E187** вследствие элиминирования молекулы азота [37]. Следует отметить простоту предложенного метода синтеза триазилинов **E185**, а также их высокие выходы.

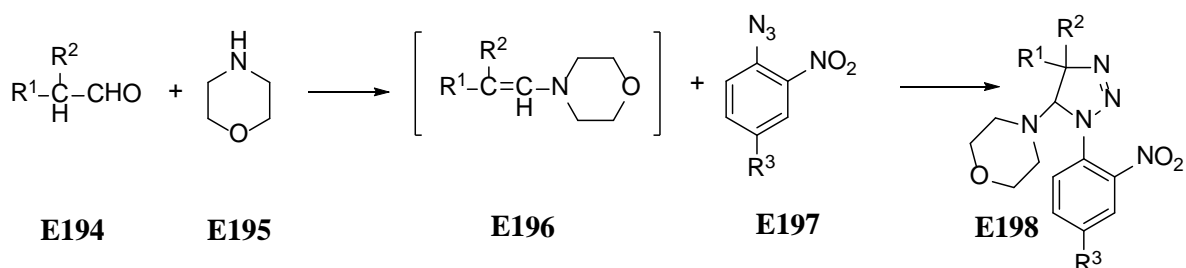
Как упоминалось ранее, замещенные 5-амино-1-арил-1,2,3-триазилины являются термически лабильными соединениями, которые при нагревании подвергаются элиминированию молекулы азота и некоторым трансформациям. Наиболее часто встречающаяся явление – образование амидинов **E190** по пути **A** [32] (схема 51).

Схема 51



С целью исследования трансформации триазилинового цикла по пути **B** и получения для этих экспериментов триазилинов **E198** авторы работы [38] провели реакции циклоприсоединения ароматических азидов **E197** к енаминам **E196**, образующимся *in situ* из соответствующих альдегидов **E194** и морфолина **E195** (схема 52).

Схема 52



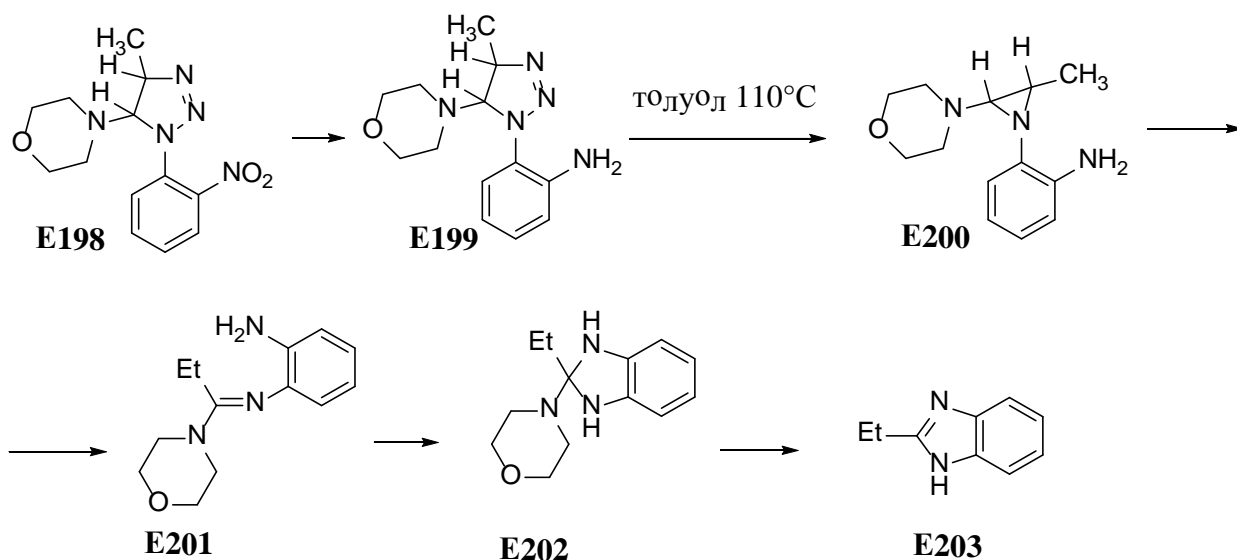
R<sup>1</sup> = Me, Et, Bu, CHMe<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>; R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>3</sup> = H, Me, Cl.

Они предполагают [38], что элиминирование молекулы азота из триазилина **E198** дают лабильные 2-аминоазиридины **E200**, которые через



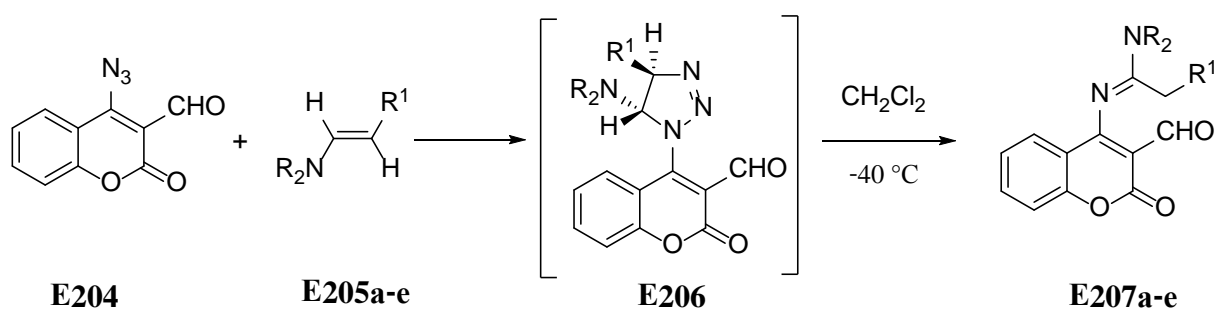
открыто-цепные формы **E192** и **E193** взаимодействуют с нуклеофильными частицами (схема 51). Отмечается, что при восстановлении нитрогруппы в молекуле триазолина **E198** происходит образование амидина **E201**, содержащего первичную аминогруппу. Внутримолекулярная циклизация соединения **E201** приводит к образованию бензимидазола **E203** (Схема 53).

Схема 53



Образование амидинов **E207a-e** с выходами от умеренных до высоких происходит в реакции азида **E204** с енаминами **E205a-e** (схема 54) [39].

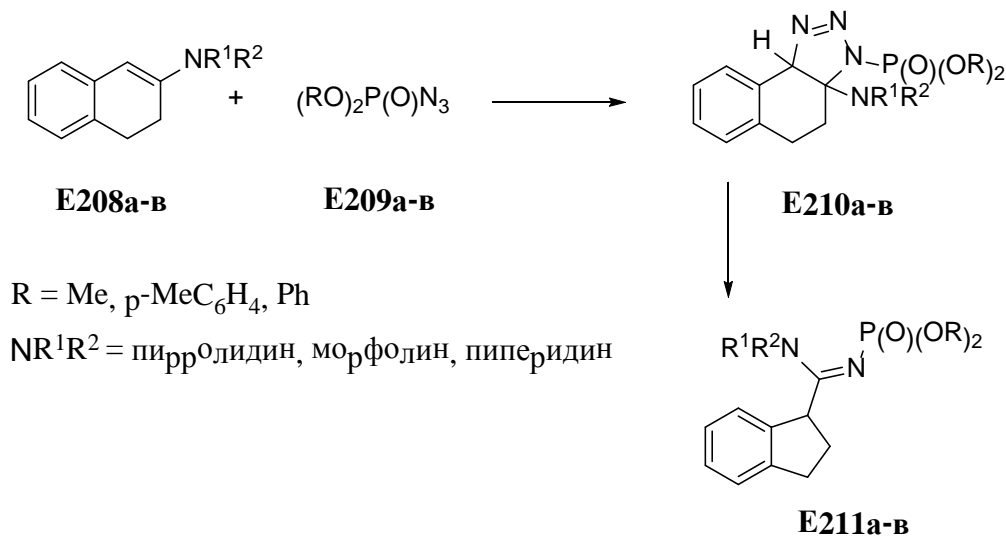
Схема 54



<b>E205-207</b>	$\text{NR}_2$	$\text{R}^1$	Выход, %
<b>а</b>	морфолин	фенил	76
<b>б</b>	диэтиламин	фенил	65
<b>в</b>	морфолин	4-бромфенил	78
<b>г</b>	морфолин	4-метоксифенил	63
<b>д</b>	морфолин	изопропил	70
<b>е</b>	морфолин	бензил	69

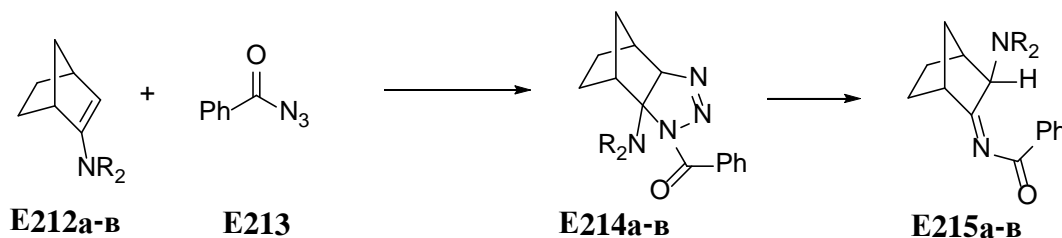
В работе [40] показано, что при взаимодействии енаминов **E208а-в** с фосфорсодержащими азидами **E209а-в** образуются триазолины **E210а-в**, которые впоследствии трансформируются в амидины **E211а-в** (схема 55).

Схема 55



Взаимодействие фенилкарбонсотида с енаминами **E212а-в** приводит к образованию триазолинов **E214а-в**, которые при кипячении в метаноле трансформируются в бензоилимины **E215а-в** [31] (схема 56).

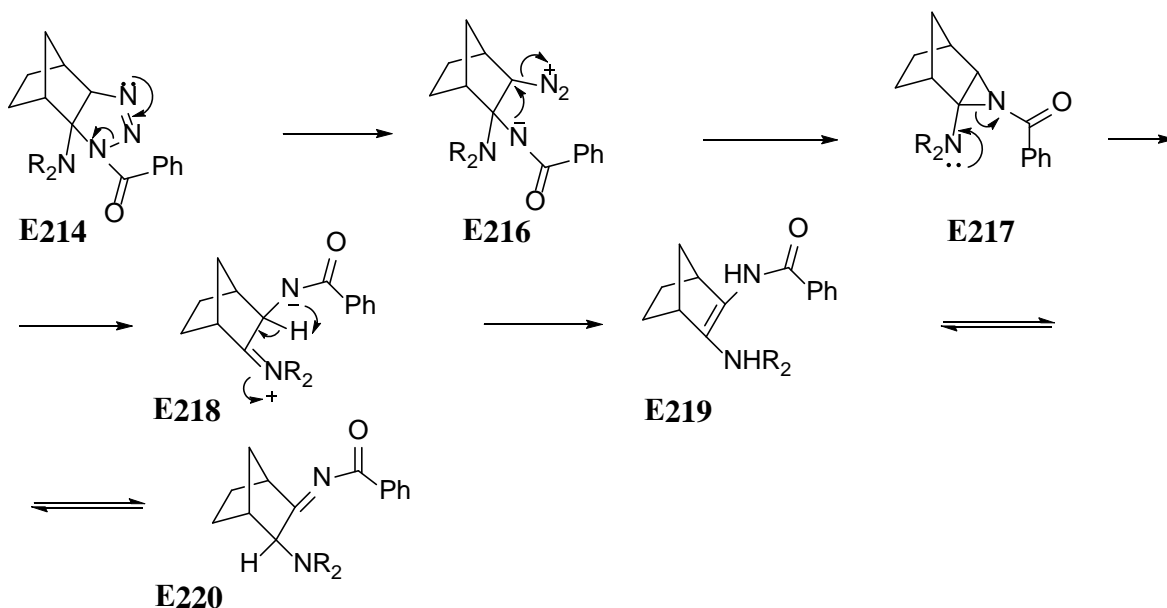
Схема 56



**E212,214,215** NR<sub>2</sub> = морфолин (а);  
 NR<sub>2</sub> = пирролидин (б);  
 NR<sub>2</sub> = пиперидин (в).

Предполагаемый механизм образования бензоилимина **E215** из аминокбензоилтриазолина **E214** включает в себя первоначальное образование диазониевого интермедиата **E216**, который трансформируется в бензоилазиридин **E217** с элиминированием молекулы азота. Разрыв азиридинового кольца, сопровождающийся переносом атома водорода с атома С3 на атом азота, приводит к енамину **E219**, который находится в равновесии сдвинутым в сторону таутомера **E220** (Схема 57) [31].

Схема 57



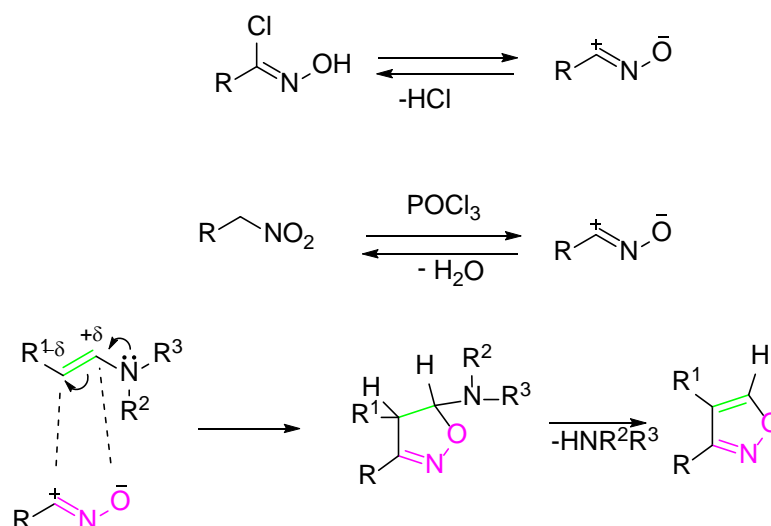
Таким образом, в реакцию с азидами могут быть вовлечены как ациклические, так и эндо- и экзоциклические енамины. В зависимости от структуры как азида, так и енамина образуются самые разнообразные 1,2,3-триазолы и триазолины. Реакцию енаминов с азидами можно рассматривать хорошей альтернативой известной реакции CuAAC. С другой стороны, триазолины, имеющие электроноакцепторные заместители, склонны к трансформациям цикла, что открывает возможность синтеза амидинов, диаминоалкенов и разнообразных гетероциклических соединений и демонстрирует новые механизмы трансформации гетероциклических соединений. Соединения, полученные на основе реакций енаминов с азидами, находят свое применение как в медицинской химии [9], так и в органическом синтезе [2].

### 1.3. Взаимодействие енаминов с нитрилоксидами

Реакции енаминов с нитрилоксидами в сравнении с азидами протекают в более мягких условиях и сопровождаются образованием изоксазолинов или продуктов их ароматизации – изоксазолов (схема 58). Интерес к соединениям, имеющим в своем составе изоксазольный цикл, обусловлен большим количеством соединений, проявляющих различные виды биологической и фармакологической активности, такие как противораковая [41, 42, 43, 44], антианафилактическая [45] и противоопухолевая [46, 47, 48, 49, 50].

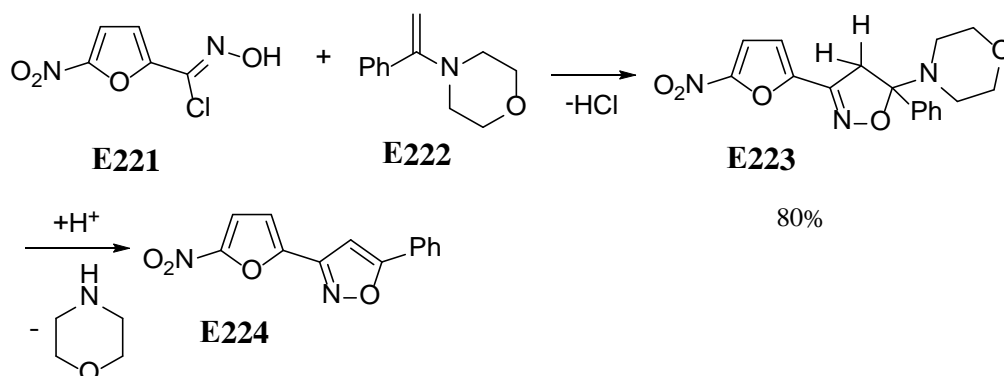
Изоксазольный цикл может быть построен посредством 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов, являющихся примером 1,3-диполей, к енаминам. Данные частицы могут вступать во взаимодействие с дипольрофилами, получаемыми *in situ* из соответствующих N-гидроксамоилхлоридов или нитросоединений [2].

Схема 58



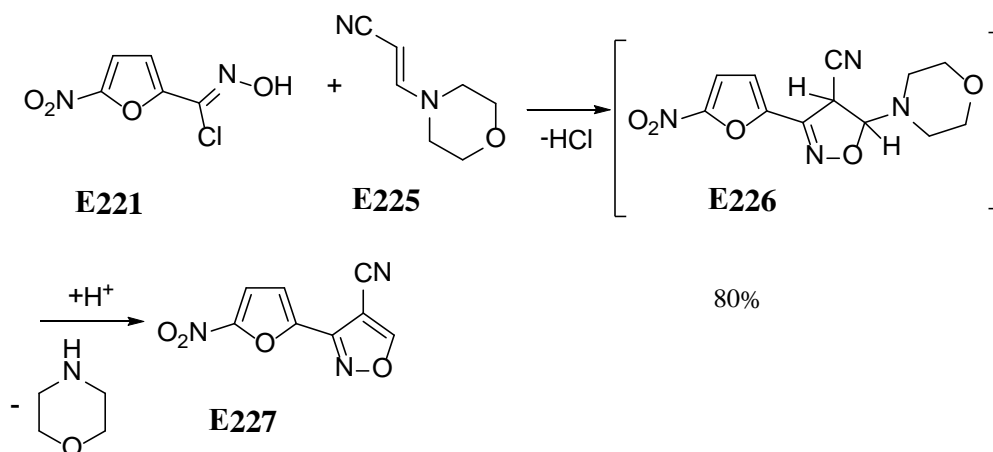
Реакция енаминов с нитрилоксидами впервые описана на примере взаимодействия соединений **E221** и **E222** в 1968 году [51]. Отмечено, что в результате реакции образуется изоксазолин **E223**, который может быть выделен в свободном виде. Однако, при его обработке соляной кислотой он легко трансформируется в изоксазол **E224** вследствие элиминирования молекулы морфолина (схема 59). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1 месяца.

Схема 59



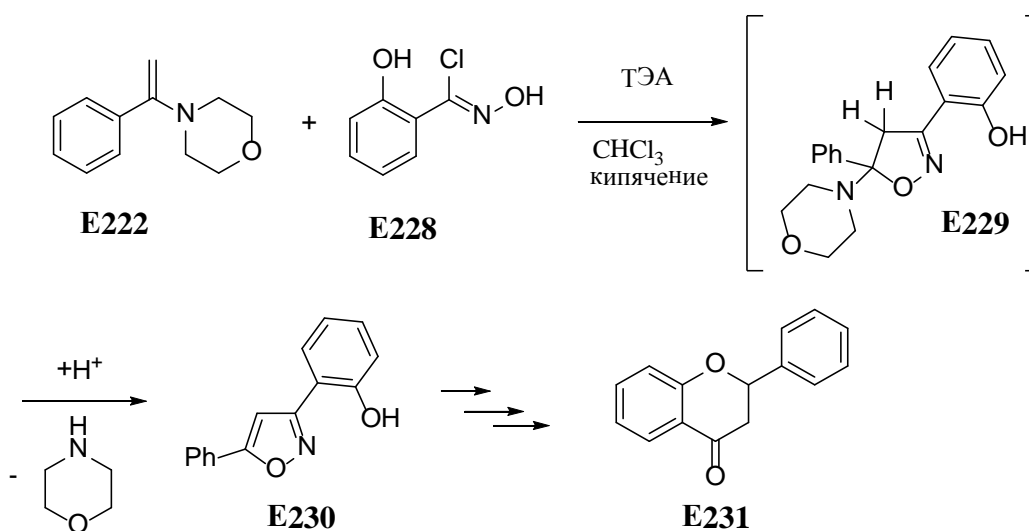
Взаимодействие ациклического енамина **E225** с гетероциклическим гидроксамоилхлоридом **E221** исследовано в этой же работе [51]. Промежуточный изоксазолин **E226** не был выделен вследствие спонтанного элиминирования молекулы морфолина и образования ароматического изоксазола **E227** (схема 60).

Схема 60

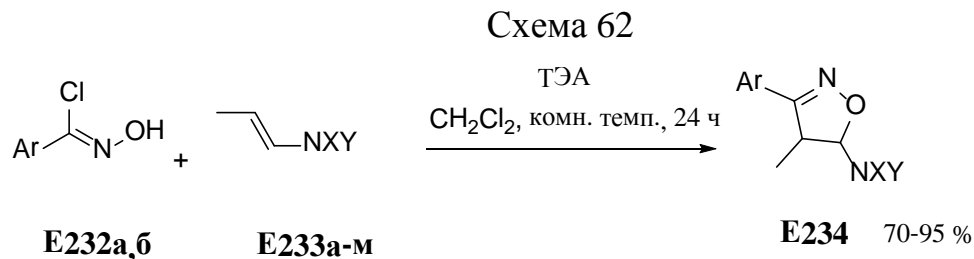


Известно, что флавоны типа **E231** обладают различными видами биологической активности [52]. С целью получения аналогов флавона **E231** в реакцию с енамином **E222** был вовлечен гидроксамоилхлорид **E228** [52]. Показано, что в результате циклоприсоединения образуется аддукт **E229**, который превращается в ароматический изоксазол **E230** при обработке соляной кислотой (схема 61). Далее изоксазол **E230** был успешно использован как исходный реагент в многоступенчатом синтезе дигидрофлавона **E231**.

Схема 61



С целью разработки метода синтеза 5-N-замещенных изоксазолинов была исследована реакция арилгидроксиамидов **E232** с енаминами **E233а-м** [53]. Показано, что данная реакция приводит к неароматическим изоксазолинам **E234** с высокими выходами (схема 62).

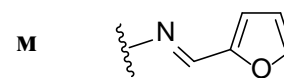
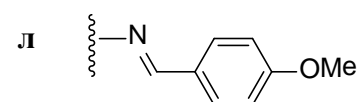
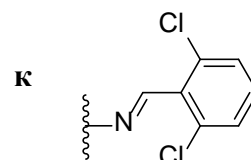
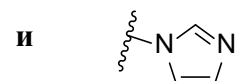
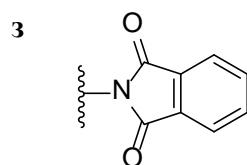
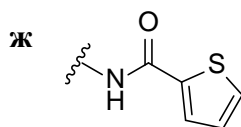
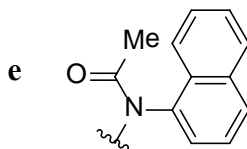
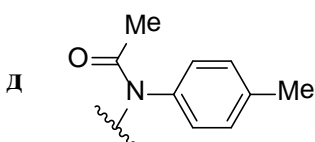
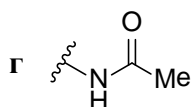
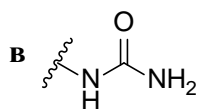


Ar = 2,4,6-триметилфенил (**E232а**, **E234а**), 2,4,6-триметоксифенил (**E232б**, **E234б**)

NXY

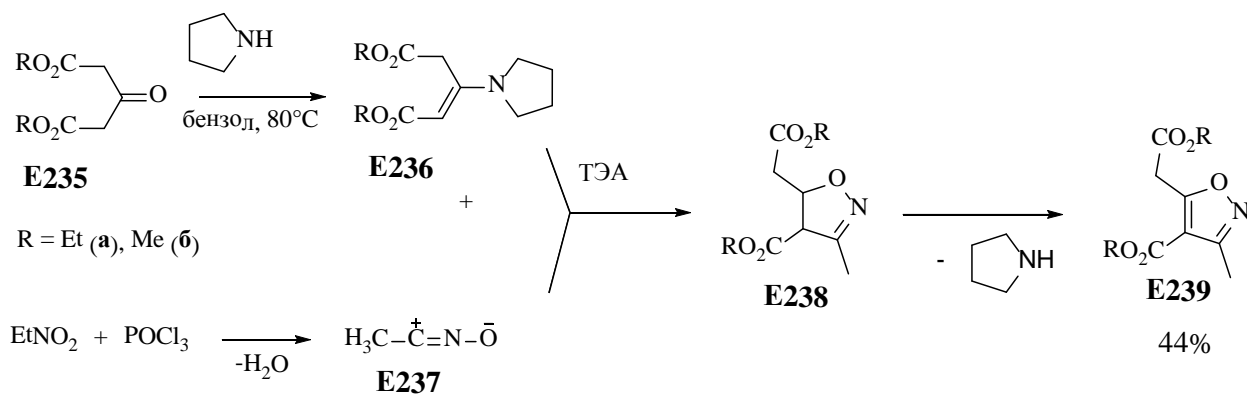
**а** NMe<sub>2</sub>

**б** N(*i*-Pr)<sub>2</sub>



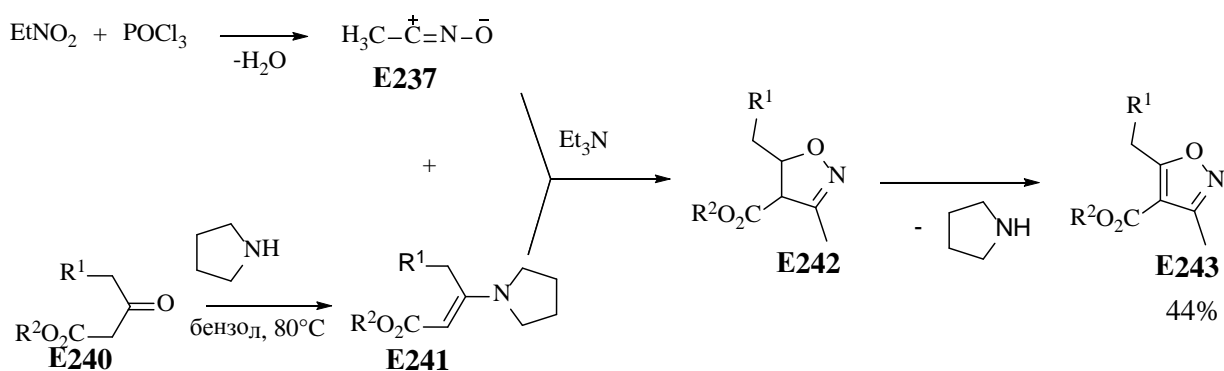
Интересный метод генерирования нитрилоксидов из алифатических нитросоединений в присутствии POCl<sub>3</sub> был использован в работе [54] (схема 63). В реакцию с нитрилоксидами **E237** были *in situ* вовлечены енаминоны **E236**, которые были получены из соответствующих кетонов **E235а,б** и пирролидина. Выходы в данных реакциях были невысокие. Первоначально образующийся изоксазолин **E238** претерпевает ароматизацию вследствие элиминирования молекулы пирролидина.

Схема 63



Этот же метод генерирования нитрилоксидов был применён в работе [55] для получения C-5-функционализированных изоксазолов **E243**. Исходные енамины **E241**, которые были выделены, были получены взаимодействием пирролидина с соответствующими кетонами **E240**. Полученные изоксазолы **E243** в дальнейшем были использованы для построения трикарбонильных гетероциклических систем (схема 64).

Схема 64

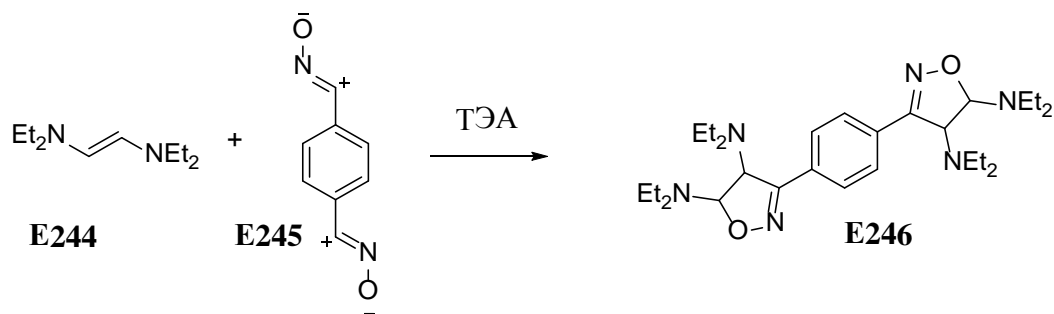


**E240,241,242,243**

R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Et (**a**); R<sup>1</sup> = t-BuO, R<sup>2</sup> = Et (**д**);  
 R<sup>1</sup> = Br, R<sup>2</sup> = Et (**б**); R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>O, R<sup>2</sup> = Et (**е**);  
 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Et (**в**); R<sup>1</sup> = t-BuO, R<sup>2</sup> = H (**ж**);  
 R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Et (**г**); R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>O, R<sup>2</sup> = H (**з**).

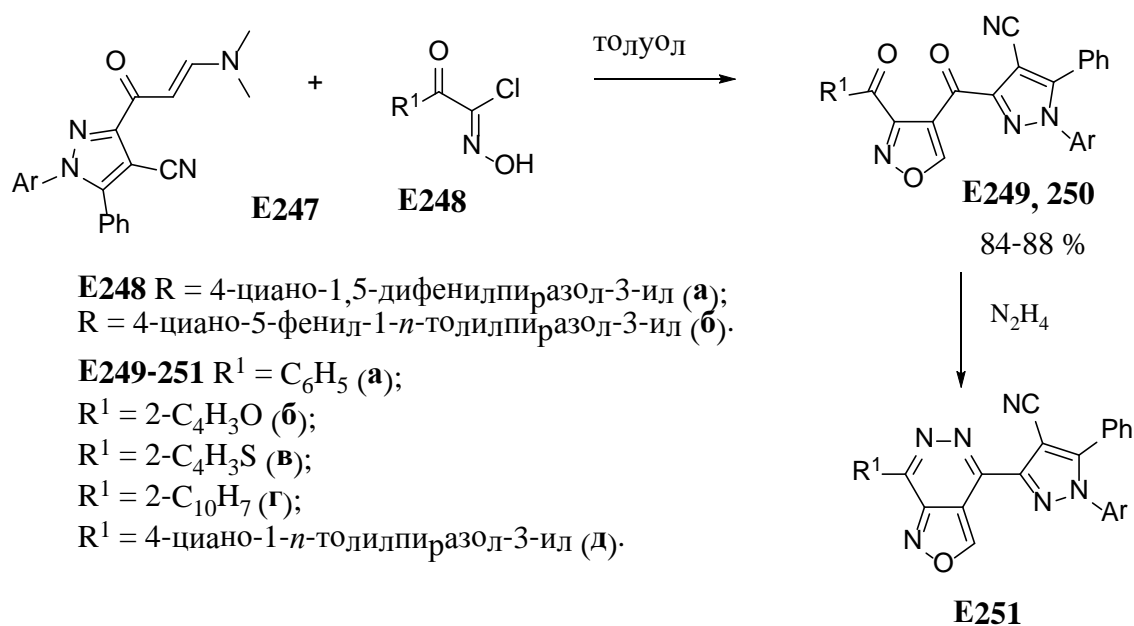
С целью изучения свойств замещенных енаминов, имеющих в β-положении гетероатом, был синтезирован тетраэтилэтилендиамин **E244** [56]. Как отмечают авторы, диаминоэтилен **E244** проявляет диполярфильные свойства. В результате его реакции с бис-нитрилоксидом **E245** в хлористом метиле в присутствии ТЭА при комнатной температуре образуется бис-изоксазолин **E246** (схема 65).

Схема 65



С целью получения изоксазоло[3,4]пиридазинов **E251** в реакцию циклизации были вовлечены енаминоны **E247a,б** и N-гидроксамоилхлориды **E248a-д** [57] (схема 66). Оптимальные условия проведения реакции включают использование толуола в качестве растворителя в присутствии ТЭА при комнатной температуре, или в его отсутствие - при кипячении.

Схема 66



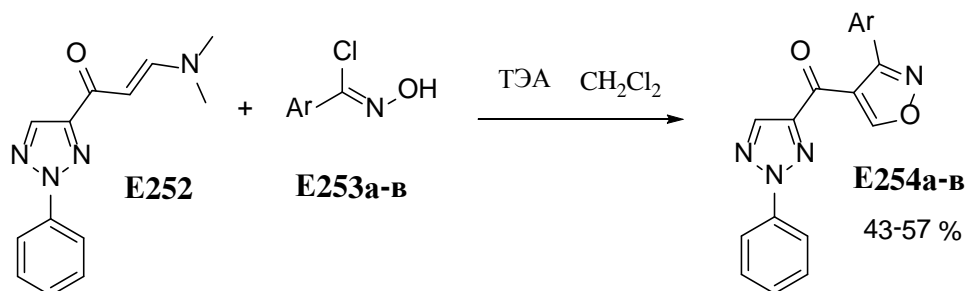
Аналогичные примеры получения изоксазоло[3,4]пиридазинов также рассмотрены в ряде работ [58, 59, 60, 61, 62].

Как упоминалось ранее, соединения, имеющие в составе 1,2,3-триазольный фрагмент, обладают широким набором биологической активности. С другой стороны, соединения класса изоксазолов также обладают разнообразной фармакологической активностью. Исходя из этого авторы осуществили взаимодействие [63] енаминонов **E252** с ароматическими гидроксамоилхлоридами **E253a-в**. Показано, что в результате с умеренными



выходами получены изоксазолы **E254а-в**, содержащие в структуре триазольный цикл (схема 67). Реакция протекает в присутствии ТЭА в хлористом метилене при комнатной температуре. Структура полученных соединений была подтверждена с помощью данных рентгено-структурного анализа.

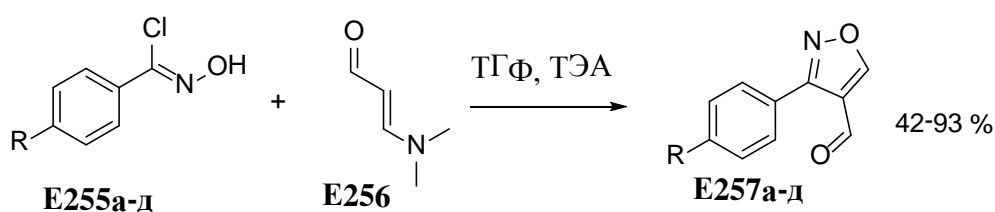
Схема 67



**E253,254** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**а**); Ar = *p*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**б**); Ar = *p*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**в**).

В работах [64, 65] была исследована реакция гидроксамоилхлоридов **E255а-д** с β-формиленамином **E256** (схема 68). Показано, что данное взаимодействие приводит к 5-формилизоксазолам **E257а-д** с выходами от умеренных до высоких. Отмечено, что реакция протекает при комнатной температуре в присутствии ТЭА. Указанные соединения были синтезированы с целью изучения их способности ингибирования некростатина. Соединение **E257д** было использовано как билдинг-блок для получения аналогов ингибиторов циклооксигеназы.

Схема 68

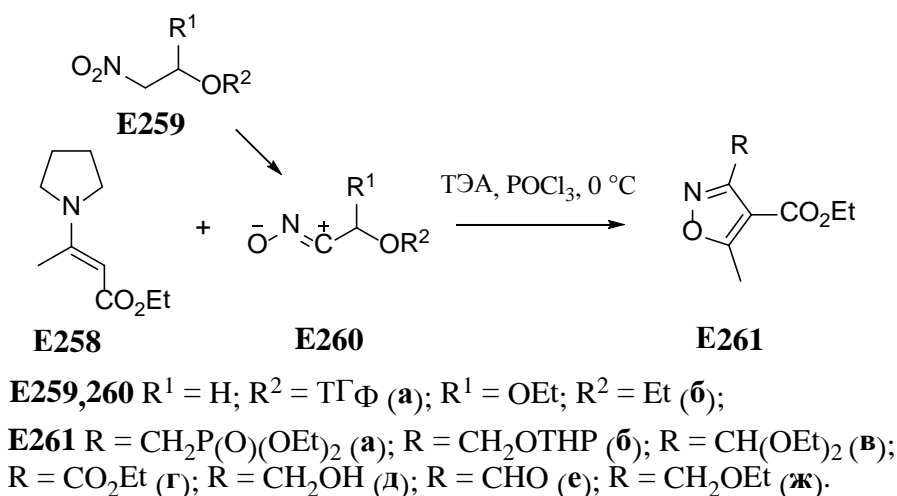


**E255, 257** R = H (**а**); R = Cl (**б**); R = OCH<sub>3</sub> (**в**); R = F (**г**), SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (**д**)

С целью поиска новых путей синтеза α-алкоксикарбонил-β-дикетонов Jones с соав. [66] осуществили синтез функционализированных изоксазолов, которые являются их предшественниками. Показано, что енамин **E258** вступает во взаимодействие с нитросоединением **E259**, являющимся предшественником

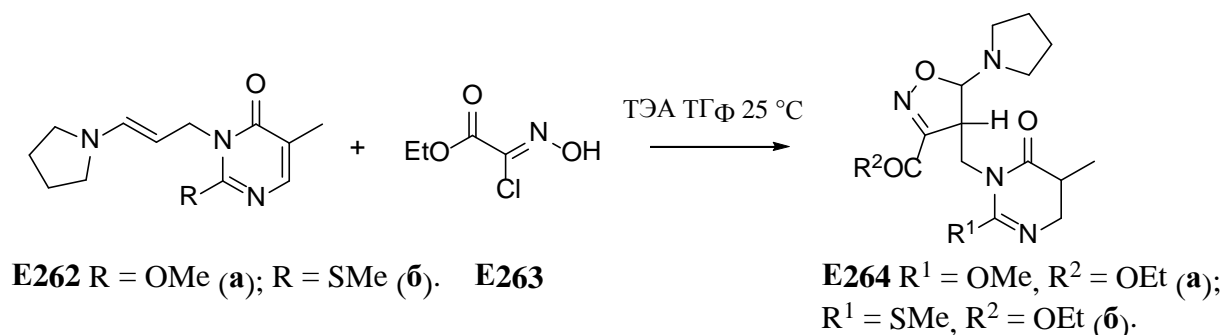
нитрилоксида **E260**, в присутствии оксихлорида фосфора с образованием изоксазолов **E261** (схема 69).

Схема 69



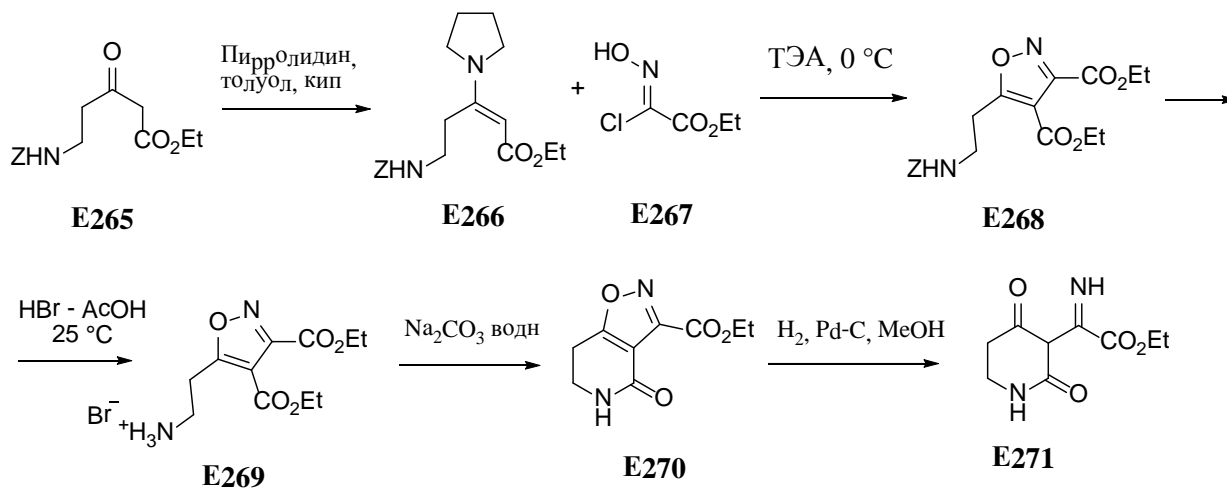
С целью поиска синтетических путей к новым соединениям, активным в отношении ВИЧ были исследованы реакции [3+2]-циклоприсоединения тиминзамещенных по N-3 енаминов **E262a,б** с нитрилоксидом **E263** в присутствии ТЭА (схема 70) [67]. Показано, что енамины **E262a,б** гладко вступают в реакцию с гидроксамоилхлоридом **E263** с образованием исключительно изоксазолинов **E264a,б**.

Схема 70



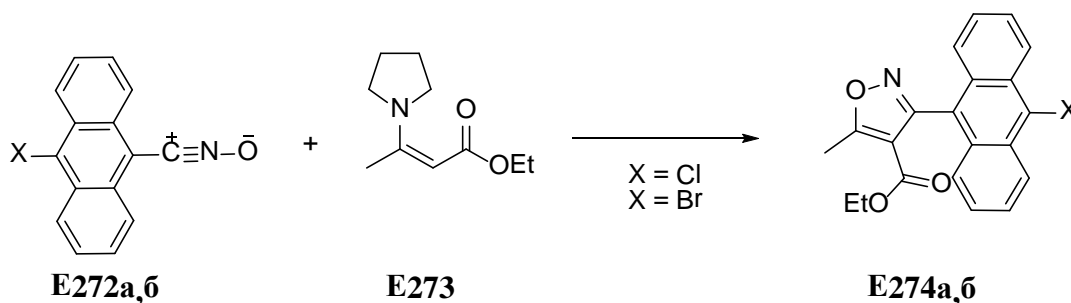
Стратегия получения соединений, имеющих в своем составе гетероциклический трикарбонильный остаток **E271**, представлена в статье [68]. Указанные соединения могут быть получены из изоксазолов **E270**. Показано, что енаминоны **E266** вступают во взаимодействие с гидроксамоилхлоридом **E267** в присутствии ТЭА при 0°C с образованием изоксазола **E270** с выходом 56% (схема 71).

Схема 71



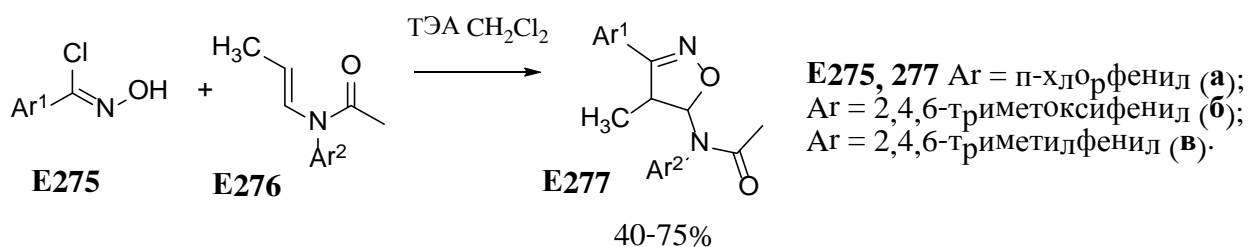
Авторы [69] разработали метод получения и осуществили синтез нового класса лигандов дезоксирибонуклеиновой кислоты, имеющих в своем составе изоксазольный цикл. Они показали, что нитрилоксиды **E272a,б**, генерируемые *in situ* из соответствующих гидроксамоилхлоридов, взаимодействуют с енамином **E273** с образованием изоксазолов **E274a,б** с умеренными выходами (Схема 72).

Схема 72



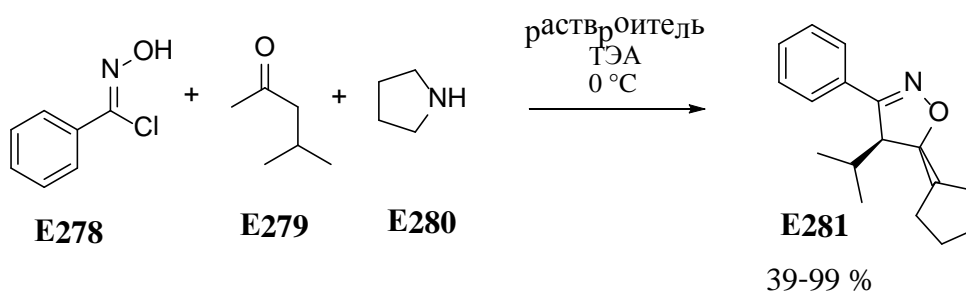
Показано [70], что реакция N-ацилированных енаминов **E276** с гидроксамоилхлоридами **E275** (схема 73) протекает в присутствии ТЭА в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с образованием изоксазолина **E277**. В исследованных условиях элиминирования ацетанилида с образованием ароматического изоксазола не происходит.

Схема 73



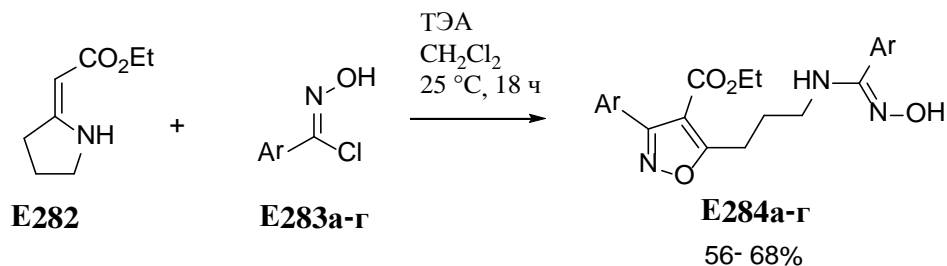
*J. Wang* с соав. [71] изучили влияние растворителей на выход в реакции гидроксамоилхлорида **E278** с кетоном **E279** в присутствии амина **E280**. Отмечено, что в результате реакции образуется изоксазолин **E281**. Ароматизация в данной реакции не происходит (схема 74). Показано, что использование полярного растворителя приводит к снижению выхода в данной реакции, тогда как в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  реакция протекает с наибольшим выходом. Использование же в качестве растворителя рассола снижает выход в реакции до 39%.

Схема 74



*C. Altug* с соав. [72] показали, что взаимодействие экзоциклического енамина **E282** протекает в присутствии ТЭА с гидроксамоилхлоридами **E283а-г** и приводит к изоксазолам **E284а-г** с умеренными выходами. Реакция включает первоначальное (3+2)-циклоприсоединение нитрилоксида к енамину с образованием промежуточного изоксазолина с последующим раскрытием пирролидинового цикла и ароматизацией молекулы (схема 75).

Схема 75



**E283,284** Ar = Фенил (**а**); Ar = 2,6-Дихлорфенил (**б**);  
 Ar = 2,4-Дихлорфенил (**в**); Ar = 2-Нитрофенил (**г**)

Таким образом, в реакцию циклоприсоединения могут быть вовлечены ароматические, гетероциклические и алифатические гидроксамоилхлориды и разнообразные енамины. Это позволяет получать большое многообразие изоксазолов и изоксазолинов. Полученные соединения, имеющие в своем составе изоксазольный или изоксазолиновый циклы, находят применение как в качестве биологически активных веществ, так и как интересные билдинг-блоки при построении сложных органических молекул.

### Заключение

Приведенные литературные данные показывают, что реакции алкил- и арилгидроксамоилхлоридов с енаминами протекают гладко с образованием разнообразных производных изоксазола. С другой стороны, реакции азидов с енаминами представляют альтернативу хорошо известной и эффективной реакции CuAAC в синтезе ароматических 1,2,3-триазолов [73]. В зависимости от природы азидов и енамина в этих реакциях помимо триазолов могут быть получены триазолины, амидины, диаминоалкены и другие ценные органические вещества. Вместе с тем, данные о реакциях как азидов, так и гидроксамоилхлоридов с  $\beta$ -азолиленаминами в литературе отсутствуют.

Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о перспективности использования реакции  $\beta$ -азолиленаминов с азидами или гидроксамоилхлоридами в синтезе ансамблей гетероциклов, содержащих помимо триазольного или изоксазольного циклов, соответственно, дополнительно разнообразные азольные циклы: имидазольное,

оксадиазольное и тиадизольное. В 2012 г. изоксазолилпиразолы запатентованы как противораковые соединения нового типа [74]. Поэтому исследование в этой области актуально для медицинской химии в плане поиска новых биологически активных молекул. В связи с этим систематическое изучение основных закономерностей и синтетических возможностей реакций  $\beta$ -азолиленаминов с азидами и гидроксамоилхлоридами представляет собой актуальную и перспективную задачу настоящего диссертационного исследования.

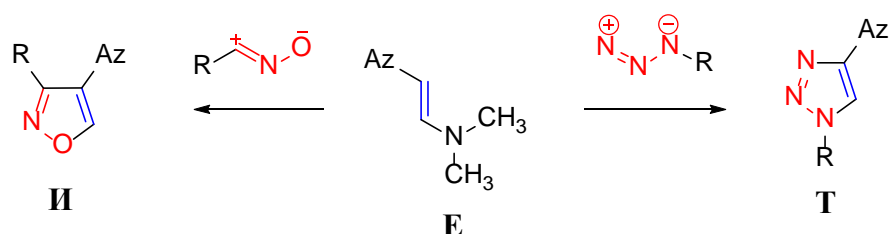
## 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. РЕАКЦИИ $\beta$ -АЗОЛИЛЕНАМИНОВ С АЗИДАМИ И ГИДРОКСАМОИЛХЛОРИДАМИ. СИНТЕЗ 4-АЗОЛИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ И 4-АЗОЛИЛИЗОКСАЗОЛОВ.

Енамины привлекают внимание исследователей возможностью их использования в реакциях [3+2]-циклоприсоединения к разнообразным диполям. Эти реакции позволяют осуществить подход к синтезу разнообразных гетероциклических соединений, в частности, пиразолов, триазолов и изоксазолов. Кроме того, енамины, будучи синтетическими эквивалентами ацетиленов, представляют хорошую альтернативу зачастую малодоступным ацетиленам в известной реакции их циклоприсоединения к азидам, катализируемой одновалентной медью.

На основании данных литературного обзора мы сделали вывод, что систематического исследования реакций  $\beta$ -азолиленаминов с азидами и нитрилоксидами проведено не было.

В настоящей работе с целью построения бициклических ансамблей пятичленных гетероциклических соединений, а именно 3,4-дизамещенных изоксазолов **И** и 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов **Т**, нами изучено взаимодействие ациклических  $\beta$ -азолиленаминов **Е** с 1,3-диполями: азидами и нитрилоксидами (схема 76).

Схема 76. Взаимодействие енаминов с азидами и нитрилоксидами

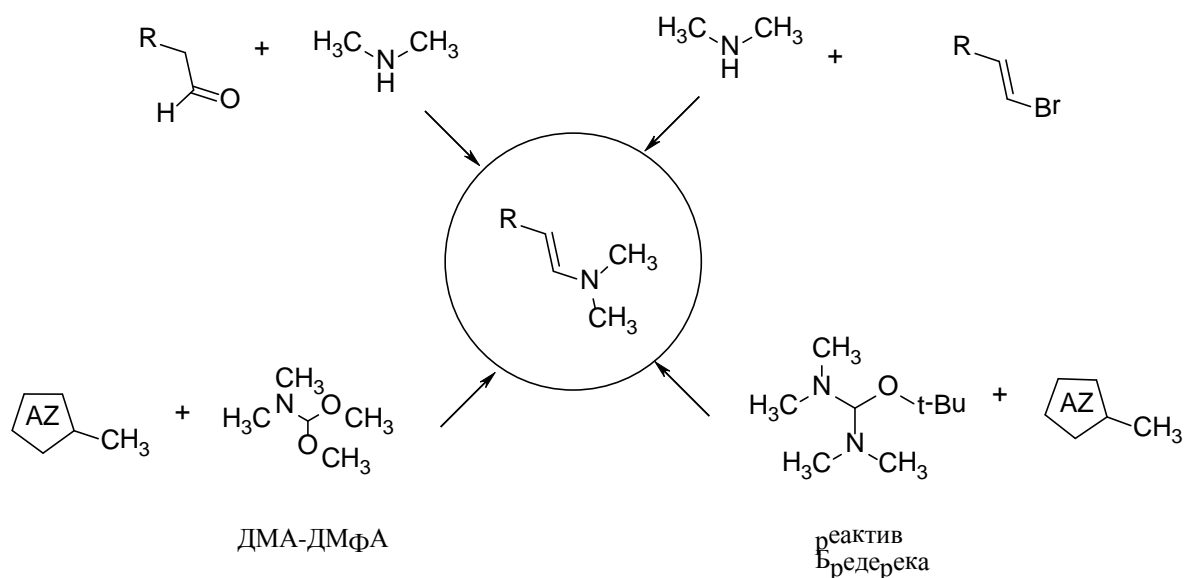


### 2.1. Синтез $\beta$ -азолиленаминов

Наиболее широко используемым методом получения енаминов является взаимодействие альдегидов или кетонов с вторичными аминами [1]

(схема 77). Этот метод обладает простотой осуществления, эффективностью и широкой областью применения. Следует также отметить, что этот метод может быть использован для получения енаминов которые *in situ* вовлекаются в последующие реакции. Взаимодействие бромалкенов с диалкиламинами является интересным методом получения енаминов, но не получил широкого распространения для получения ациклических енаминов. Эти методы, несмотря на свои достоинства, не применимы для синтеза азолиленаминов в связи малой доступности исходных азолилацетальдегидов (R=Az) и 2-азолилбромалкенов (R=Az) (схема 77).

Схема 77. Основные методы синтеза азолиленаминов



ДМА-ДМФА = N,N-диметилацеталь диметилформаида  
 Реактив Бредерека = трет-бутоксн-бис(днметнлаамно)метан

В литературе также описан метод, основанный на реакции 5-метилазолов с ацетальми амидов карбоновых кислот: днметнлацеталем днметнлформаида (ДМА-ДМФА) и реактивом Бредерека (*трет*-бутоксн-бис-днметнлаамно)метаном). Так как методы синтеза 5-метилазолов хорошо разработаны [74-79], нами для получения азолиленаминов был выбран метод, основанный на их взаимодействии с ацетальми амидов.

Известно, что ацетали амидов карбоновых кислот взаимодействуют с соединениями, содержащими активные метильные или метиленовые группы



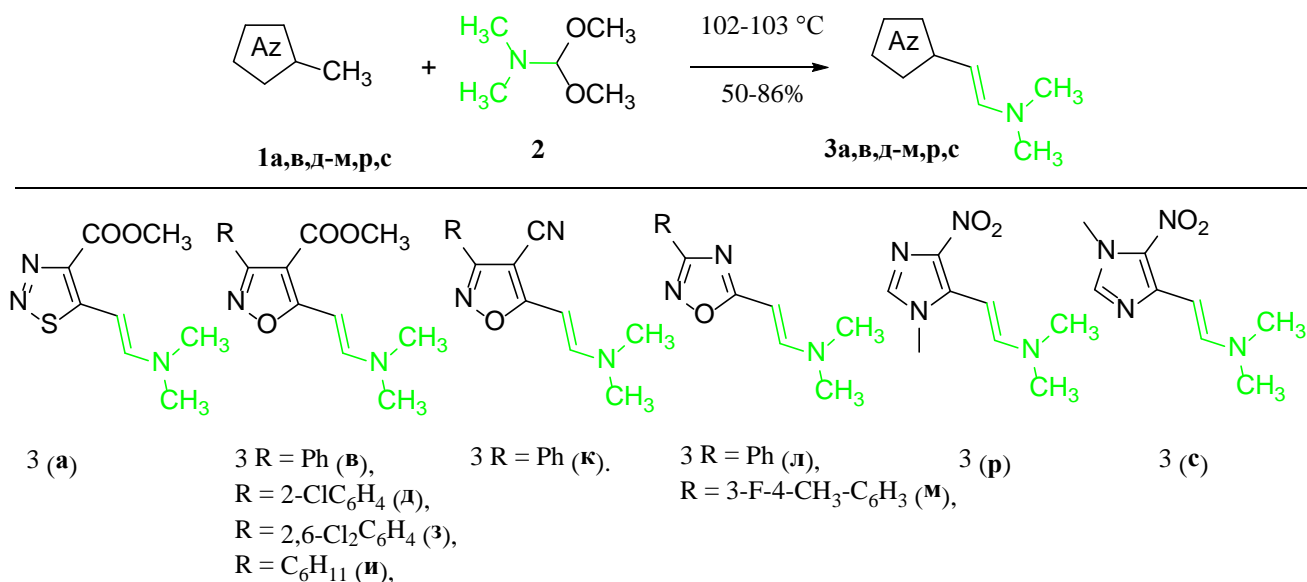
[2]. Ранее было показано [80], что в растворе ацетали диссоциируют на карбокатион и алкоксианион. Далее алкоксианион отрывает протон от метильной или метиленовой группы, способствуя реакции нуклеофильного замещения. Лимитирующим моментом в данной реакции является активация метильной группы в достаточной для протекания реакции степени.

По-видимому, электронная плотность в 5-метилазолах смещена от метильной группы к кольцу цикла. Таким образом, представляется возможным отрыв протона от  $\text{CH}_3$  группы и протекание реакции нуклеофильного замещения.

### 2.1.1. Синтез $\beta$ -азолиленаминов с использованием ДМА-ДМФА

В качестве объектов исследования были выбраны производные 5-метилизоксазола [74], 5-метил-1,2,4-оксадиазола [75], 5-метил-1,2,3-тиадиазола [76], 5-метил-1,2,3-триазола [77], 5-метилимидазола [78] и 4-метилимидазола [79].

Схема 78. Синтез  $\beta$ -азолиленаминов с ДМА-ДМФА



Мы показали, что при взаимодействии 5-метилазолов **1a, в, д, з, м, р, с** с ДМА-ДМФА **2** при 102-103°C образуются  $\beta$ -азолиленамины **3a, в, д, з, м, р, с** с выходами от умеренных до высоких (схема 78). Структура полученных продуктов была подтверждена методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и

элементным анализом. Величины вицинальных КССВ между протонами при двойной связи в енаминах **3a-c** равны 13.0 – 13.6 Гц, что характерно для *транс*-расположения (рис. 1).

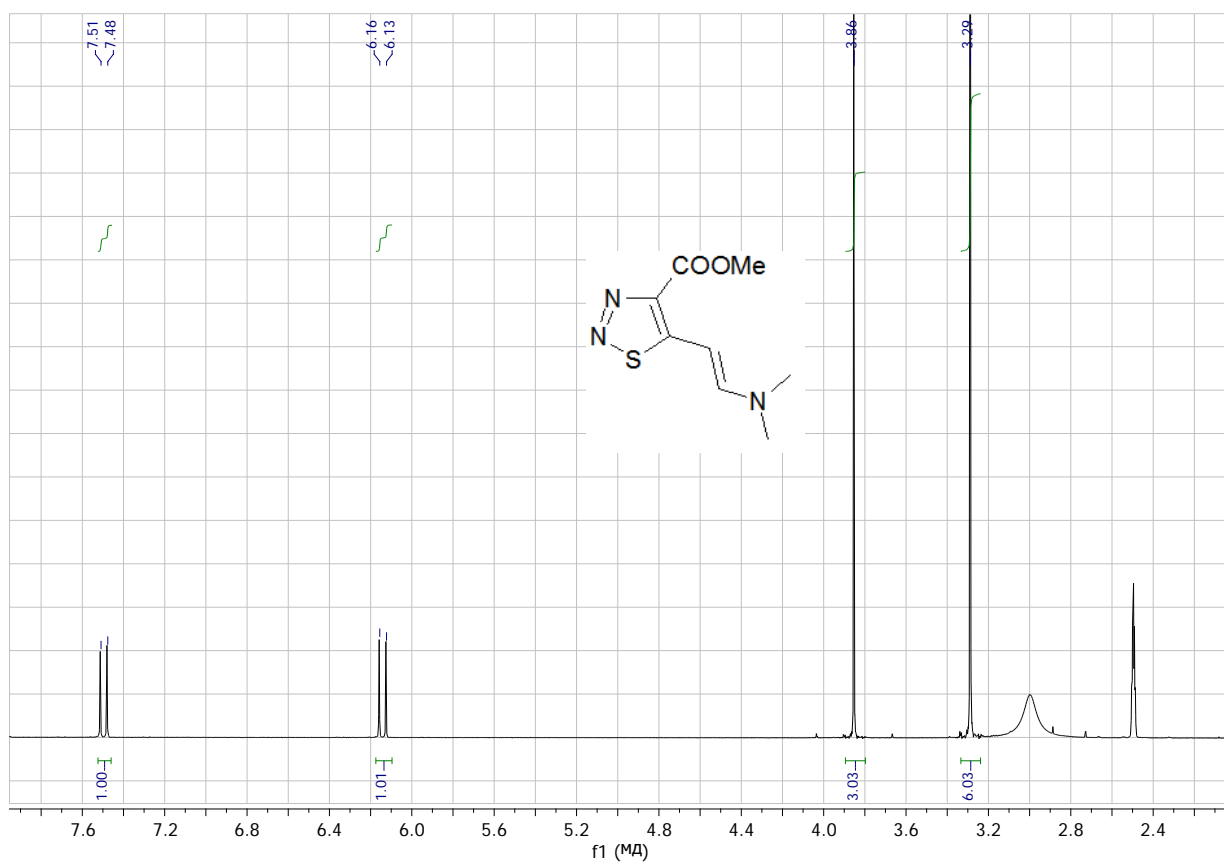


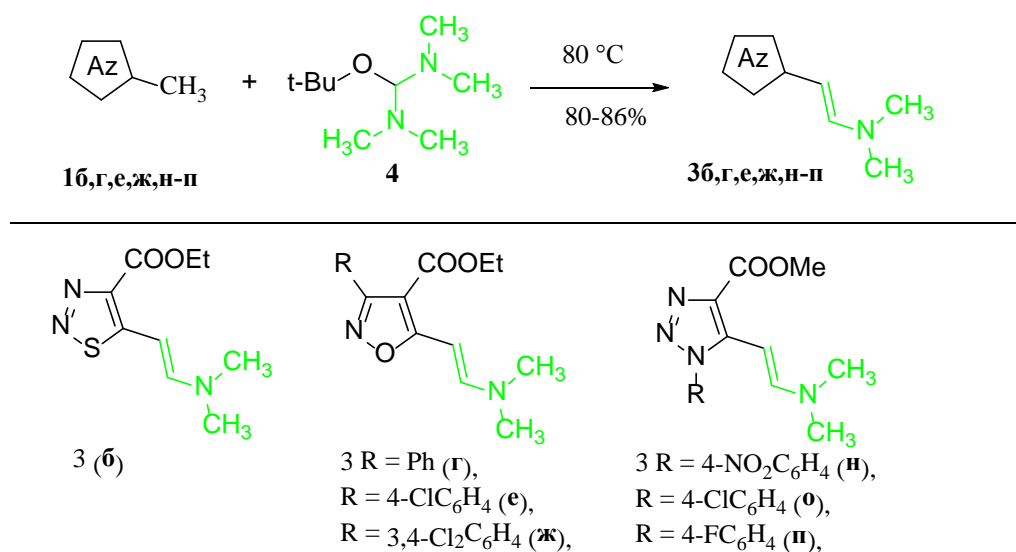
Рис. 1. <sup>1</sup>H ЯМР спектр енамина **3a**

В то же время, было обнаружено, что 5-метил-1H-1,2,3-триазолы **1n,o,p** не превращаются в енамины **3n,o,p** даже при длительном кипячении с ДМА-ДМФА.

## 2.1.2. Синтез енаминов с использованием реактива Бредерека

В виду невозможности получения  $\beta$ -(1,2,3-триазол-5-ил)-енаминов **3н,о,п** с использованием ДМА-ДМФА, нами был осуществлен синтез целевых соединений с использованием реактива Бредерека **4** (схема 79). В структуре реактива Бредерека присутствуют две электронодонорные аминогруппы, что облегчает образование *трет*-бутоксид-аниона и ускоряет его взаимодействие с соединениями с активной метильной группой. С другой стороны, *трет*-бутоксид-анион обладает способностью легче отрывать протон от молекулы 5-метилазола в сравнении с метокси-анионом благодаря большей основности [80]. В результате реактив Бредерека по сравнению в ДМА-ДМФА является более реакционноспособным реагентом в реакциях с соединениями с активной метильной группой.

Схема 79. Синтез  $\beta$ -(1,2,3-триазол-5-ил)-енаминов



Действительно, мы обнаружили, что взаимодействие 5-метил-1,2,3-триазолов **1н,о,п** с реактивом Бредерека **4** приводит к  $\beta$ -(1,2,3-триазолил)енаминам **3н,о,п** с высокими выходами. Структура полученных соединений была

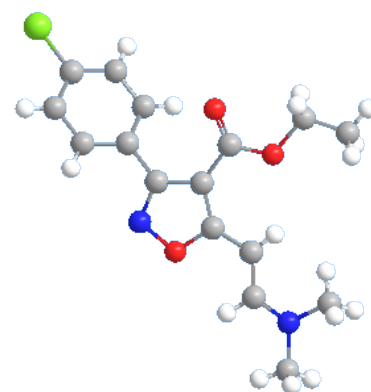


Рис. 2. Молекулярная структура  $\beta$ -(изоксазол-5-ил)енамина **3е** (по данным PCA)

подтверждена методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ .

Следует отметить, что при взаимодействии ДМА-ДМФА с 5-метилазолами **1б,г,е,ж**, имеющими в своем составе этоксикарбонильную группу, протекает побочная реакция переэтерификации с образованием метилового эфира целевого енамина. Поэтому,  $\beta$ -азолиленамины **3б,г,е,ж** были получены с использованием реактива Бредерека с высокими выходами. Структура полученных продуктов была подтверждена методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также с помощью данных РСА (рис. 2 и 3).

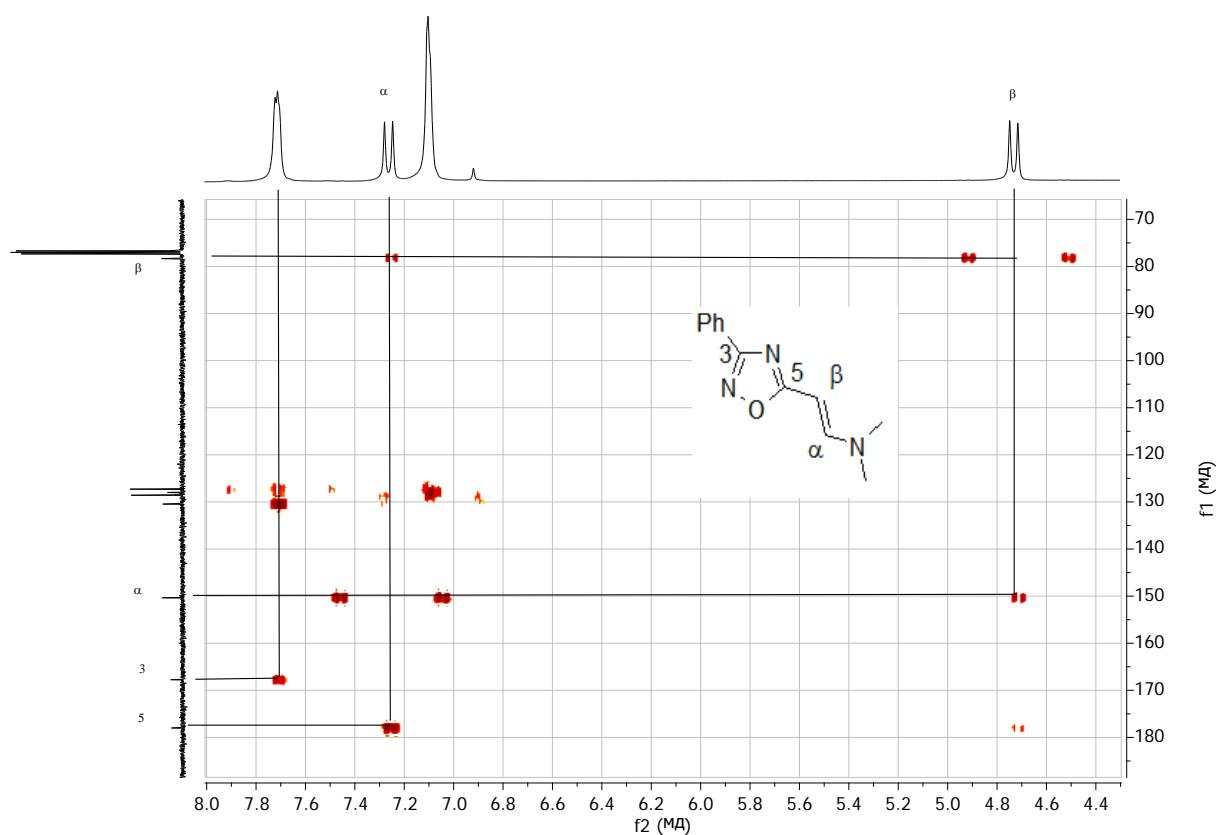


Рис. 3.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  2D HMBC спектр енамина **3л**

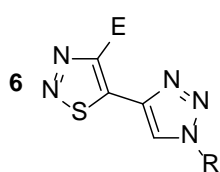
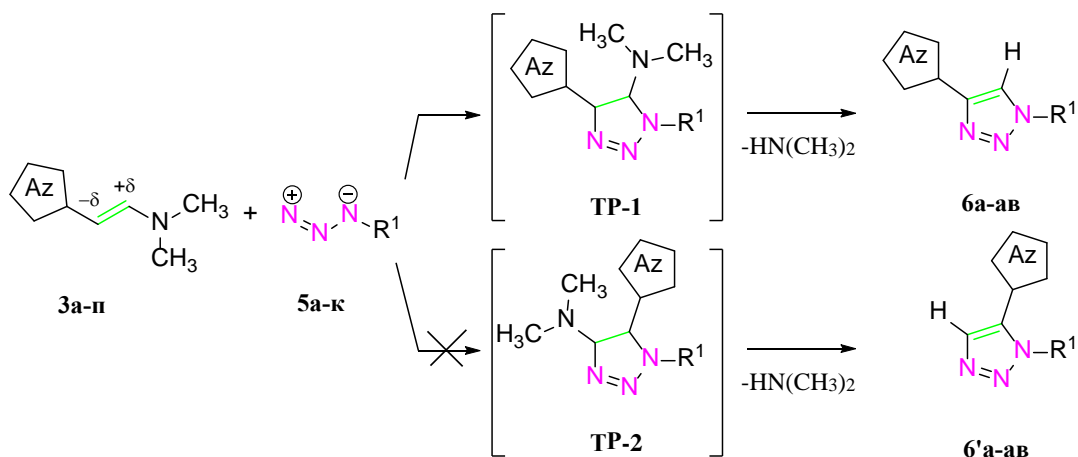
В результате проведённого исследования нами разработан препаративно-удобный метод синтеза  $\beta$ -азолиленаминов, которые были использованы при проведении исследований реакций с азидами и гидроксамоилхлоридами.

### 2.2.1. Взаимодействие $\beta$ -азолиленаминов с ароматическими, алифатическими и гетероциклическими азидами

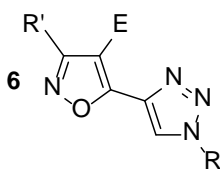
Как уже упоминалось ранее, енамины являются синтетическими эквивалентами ацетиленам в реакциях [3+2]-диполярного циклоприсоединения.

С целью разработки нового метода синтеза бициклических ансамблей азолов мы осуществили систематическое исследование взаимодействия  $\beta$ -азолиленаминов **3а-п** с ароматическими, алифатическими и гетероциклическими азидами **5а-к**. Нами показано, что в результате реакции  $\beta$ -азолиленаминов **3а-п** с ароматическими, алифатическими и гетероциклическими азидами **5а-к** с высокими выходами образуются исключительно 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы типа **6а-ав** (схема 80).

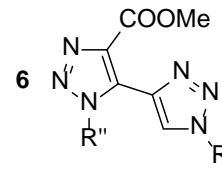
Схема 80. Взаимодействие β-азолиленаминов с азидами.



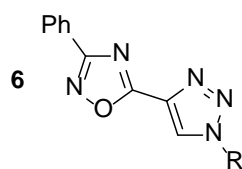
E = COOEt: R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а)  
 R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (в)  
 R = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), R = CH<sub>2</sub>COOEt (д)  
 E = COOMe:  
 R = 1-CH<sub>3</sub>-4-NO<sub>2</sub>-имидазолил (е)  
 R = 4-NO<sub>2</sub>-имидазолил (ж)



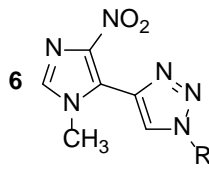
E = COOEt, R' = Ph: R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (з),  
 R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (и), R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (к),  
 R = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (л), R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (м),  
 R = 2-бензимидазолил (н)  
 E = COOMe:  
 R = 1-CH<sub>3</sub>-4-NO<sub>2</sub>-имидазолил (о)  
 R = 4-NO<sub>2</sub>-имидазолил (п)  
 E = COOEt, R' = 2,6-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>: R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (р)



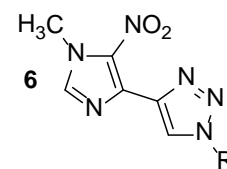
R'' = 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>:  
 R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (с)  
 R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (т)



R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (у)  
 R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ф),  
 R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (х),  
 R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (ц)  
 R = CH<sub>2</sub>COOEt (ч)



R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ш)  
 R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (щ),  
 R = CH<sub>2</sub>COOEt (ы)  
 R = 1-CH<sub>3</sub>-4-NO<sub>2</sub>-имидазолил (э)  
 R = 4-NO<sub>2</sub>-имидазолил (ю)



R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (я)  
 R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (аа),  
 R = CH<sub>2</sub>COOEt (аб)  
 R = 4-NO<sub>2</sub>-имидазолил (ав)

Следует отметить, что образование изомерных соединений **6**, 1,5-дизамещенных 1,2,3-триазолов **6'** не происходит. Структура полученных 4-(азол-5-ил)-1,2,3-триазолов была подтверждена данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, включая 2D НМВС метод, а также данных РСА для соединения **6к** (рис. 5). Следует отметить, что характерной особенностью спектров ЯМР <sup>1</sup>H всех полученных триазолов является наличие сигнала Н-5 триазольного цикла в области 8,8 – 9,5 м.д.

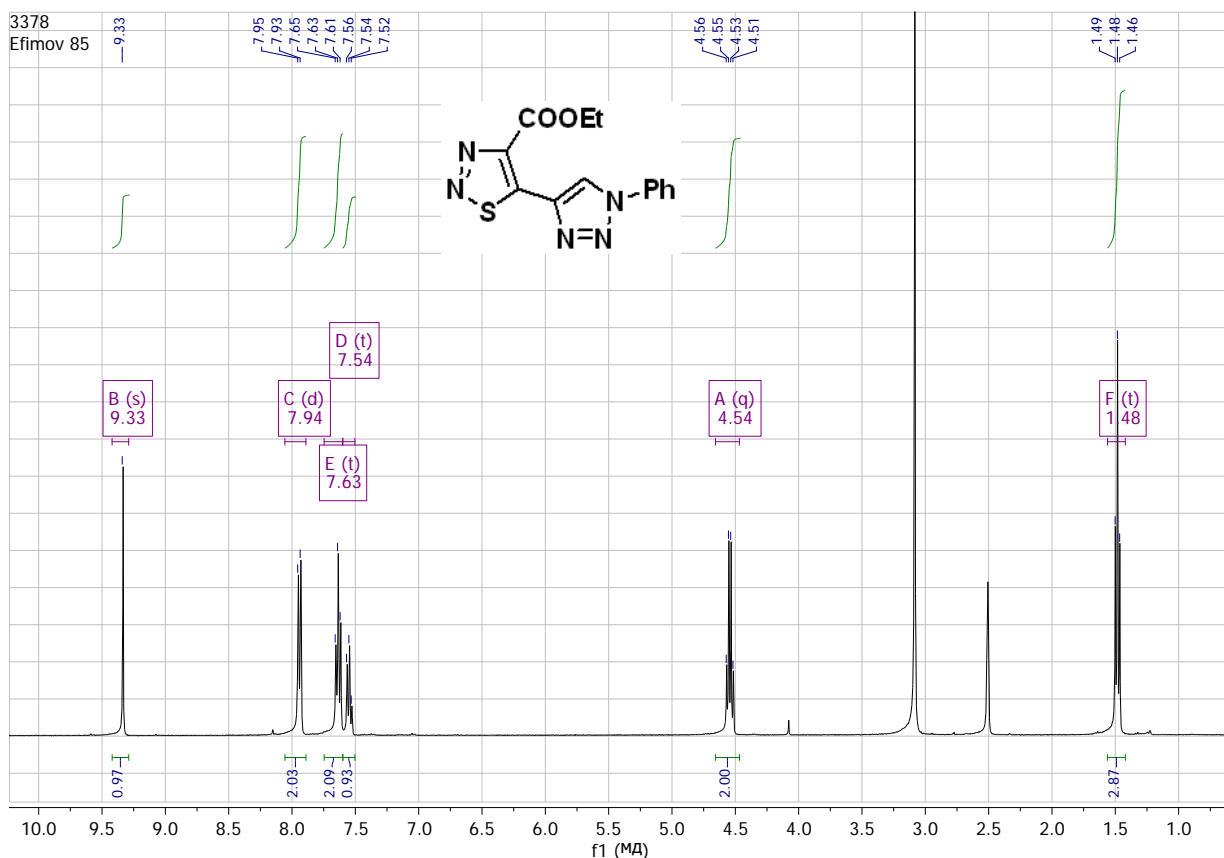


Рис. 4.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр триазола **6в**

С целью определения оптимальных условий синтеза целевых 4-(азол-5-ил)-1,2,3-триазолов были проведены эксперименты по оценке влияния на выход продукта типа растворителей, температуры и времени

проведения процесса. Так, была проведена серия опытов по взаимодействию *n*-

нитрофенилазида с 1,2,4-оксадиазол-5-ил-енамином **3л** в ДМФА, ДМСО, *m*-ксилоле, а также в отсутствие растворителя. Результаты представлены в таблице 1. В ходе работы было установлено, что оптимальным условием проведения данной реакции является сплавление реагентов. Проведение реакции в растворителе не только увеличивает время процесса, но и снижает выход.

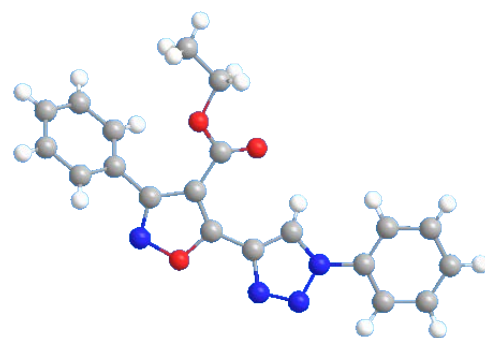


Рис. 5. Молекулярная структура триазола **6к** (по данным РСА)

Таблица 1. Влияния природы растворителя на время и выход продуктов реакции енаминов **3** с азидами **5**

№ п/п	Растворитель	Концентрация исходных соединений, моль/л	T, °C	Время, ч	Выход, %
1	ДМСО	0,33	70	10	63
2	ДМФА	0,33	110	2,5	79
3	ДМСО	0,33	110	0,5	89
4	<i>m</i> -ксилол	0,33	110	0,66	74
5	расплав	-	110	0,33	92

По-видимому, реакция включает первоначальное образование триазиолонов **ТР-1**, которые в результате элиминирования молекулы диметиламина подвергаются ароматизации в триазолы **ба-ав**. Следует отметить, что образование второго региоизомера **ТР-2** не происходит, по-видимому, вследствие частичного распределения зарядов в молекулах диполя (азида) и диполярофила (енамина). Примеры синтеза относительно стабильных 5-амино-1,2,3-триазиолонов в реакции енаминов с азидами описаны в литературе [81].

Механизм 1,3-диполярного циклоприсоединения близок к механизму реакции Дильса-Альдера. Хоуком и соавт. [4] выполнены квантово-химические расчеты, которые показали, что реакция циклоприсоединения енаминов с фенилазидом идет по согласованному механизму с асинхронным переходным состоянием. В большинстве случаев реакция 1,3-диполя с диполярофилом является согласованным процессом. 1,3-Диполь и диполярофил сближаются друг с другом в параллельных плоскостях как того требует теория ( $\pi 4s + \pi 2s$ )-циклоприсоединения [2].

Реакции азидов с енаминами относят к реакциям с обратными электронными требованиями [82,83], поскольку протеканию реакции

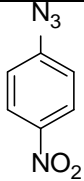
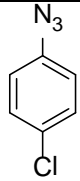
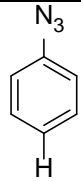
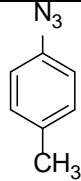
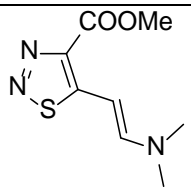
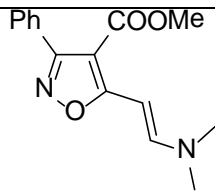
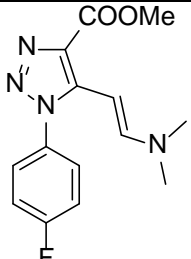
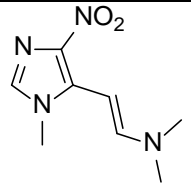


циклоприсоединения благоприятствует введение в молекулу азидов (диполя) электроноакцепторных заместителей, а в молекулу енамина (диполярфила) - электронодонорных.

Известно, что скорость реакции циклоприсоединения тесно связана с энергетическими зазорами между граничными орбиталями реагентов [2]. Сужение такого зазора способствует протеканию реакции. В нашем случае скорость реакции определяется разницей в энергиях ВЗМО енамина и НСМО азидов. Таким образом, введение электроноакцепторных заместителей в молекулу азидов позволяет понизить энергию НСМО, что приводит к увеличению скорости реакции.

Для выявления влияния заместителей в молекуле азидов на скорость нами определена степень конверсии енаминов **3** в реакции с азидовми **5а,б,д,г** с помощью метода ПМР. Величины степени конверсии, которые обратно пропорциональны времени реакции, приведены в таблице 2.

Таблица 2. Степень конверсии енаминов **3** в реакции с азидами **5** в ДМСО за 120 минут

	 <b>5a</b>	 <b>5б</b>	 <b>5д</b>	 <b>5г</b>
 <b>3a</b>	78%	41%	20%	15%
 <b>3в</b>	63%	13%	6%	2%
 <b>3п</b>	78%			
 <b>3р</b>	86%			

Из таблицы 2 видно, что степень конверсии енаминов **3a,в** уменьшается при уменьшении электроноакцепторных свойств заместителей молекулы арилазида. Таким образом, мы можем сделать вывод, что введение электроноакцепторных заместителей в молекулу азидов ускоряет их реакцию

с енаминами. Енамины **3а,в,п,р** могут быть расположены в ряд относительной реакционной способности.

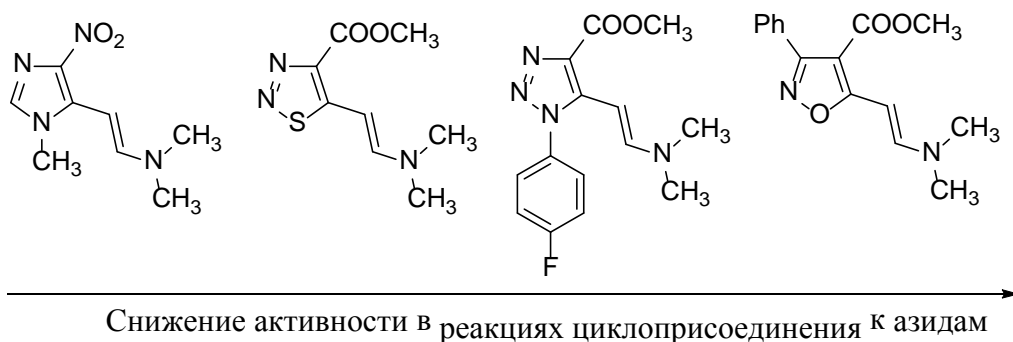


Рис. 6. Активность в реакциях циклоприсоединения енаминов к азидам

Данные квантово-химических расчетов<sup>2</sup> энергий граничных орбиталей азидов **5а,б,г** и енаминов показывают (рис. 7), что введение электроноакцепторных заместителей в молекулу азида уменьшает зазор в граничных орбиталях реагирующих молекул. Из рисунка также видно, что ВЗМО всех  $\beta$ -азолиленаминов имеет значительно более низкое значение, чем  $\beta$ -фениленамина, что согласуется с более высокой реакционной способностью этого соединения. К сожалению, данные расчетов не позволили объяснить относительную реакционную способность  $\beta$ -азолиленаминов.

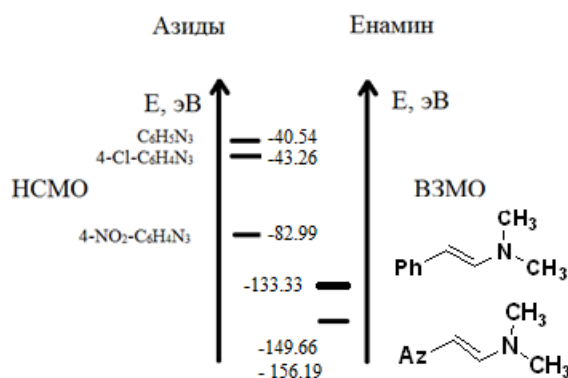


Рис. 7. Значения энергий НСМО азидов **5а,б,д** и ВЗМО енаминов

<sup>2</sup> Квантово-химические расчеты выполнены м.н.с. ИОС УрО РАН Шафиковым М. З в программе ORCA 3.0 методом функционала плотности DFT (density functional theory) с использованием гибридного функционала B3LYP и трехэкспоненциальных базисов TZVP.

Выполненные расчеты показали, что региоселективность реакции енаминов с азидами может быть объяснена наиболее благоприятным взаимодействием между терминальным атомом азота азида, на котором в большей степени сконцентрирована НСМО и нуклеофильным  $\beta$ -атомом углерода енаминового фрагмента, который имеет наибольший коэффициент в ВЗМО енамина. Локализация энергий ВЗМО енамина **3a** и НСМО азида **5a** представлена на рис. 8.

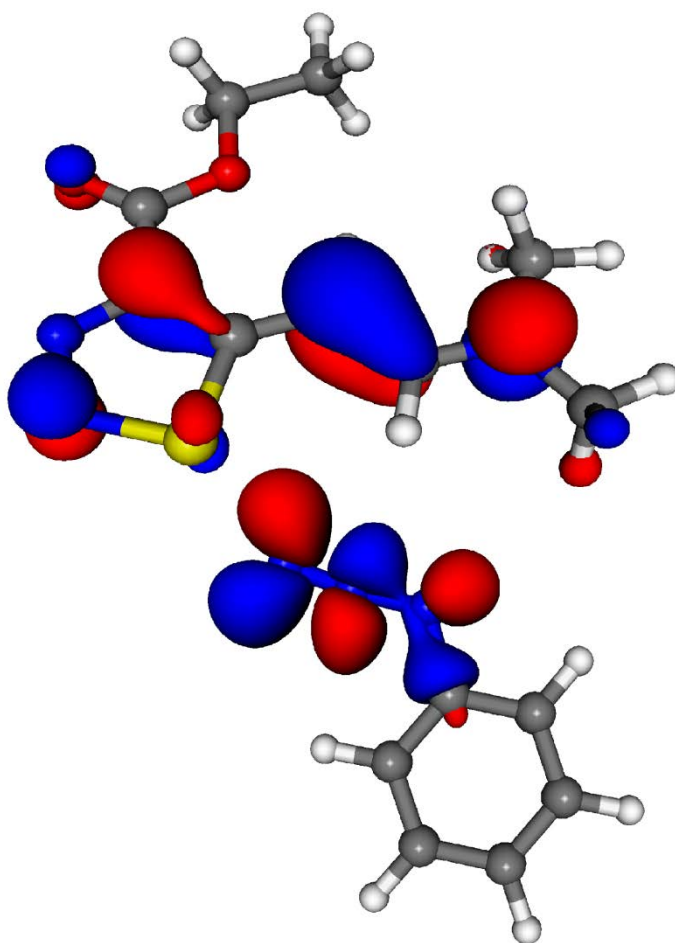


Рис. 8. Локализация энергий ВЗМО енамина **3a** и НСМО азида **5a**

В результате проведенных исследований мы показали, что  $\beta$ -азолиленамины гладко взаимодействуют с ароматическими, алифатическими и гетероароматическими азидами с образованием исключительно одного из возможных изомеров – 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов. На основе полученных данных разработан новый общий и эффективный метод получения 4-(азол-5-ил)-1,2,3-триазолов, который был опубликован в [84].

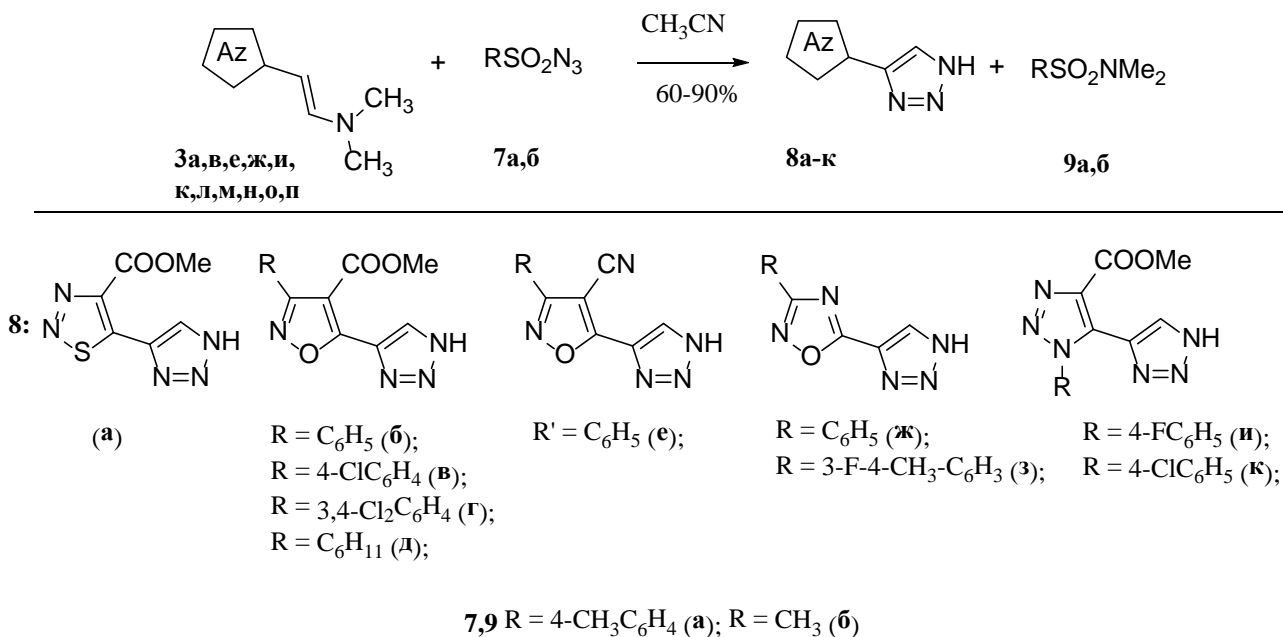
Простота осуществления, региоспецифичность процесса и высокие выходы конечных продуктов позволяют отнести его к реакциям “click-chemistry” [85].

### 2.2.2. Взаимодействие $\beta$ -азолиленаминов с сульфонлазидами

Известно, что 1-сульфонил-1*H*-1,2,3-триазолы являются синтетическими эквивалентами диазоиминов, которые в дальнейшем могут быть использованы в реакциях, катализируемых родием, с целью генерирования относительно стабильных азавинилкарбенов и используемых для последующего получения самых разнообразных карбо- и гетероциклических соединений, таких как циклопропаны [86-91], циклопропены [91], циклооктадиены, пирролы [93-105], индолы [100-104], имидазолы [87, 99, 106-109], тиазолы [87], 1,2,4-триазолы [108] и оксазолы [105].

С целью получения 1-сульфонил-4-азолил-1,2,3-триазолов, потенциальных предшественников азавинилкарбенов, которые могут быть использованы в синтезе разнообразных гетероциклических соединений и ценных органических веществ [94], нами проведено исследование взаимодействия  $\beta$ -азолиленаминов **3** с тозил- и мезилазидами **7**. Обнаружено, что реакции  $\beta$ -азолиленаминов **3а-п** с сульфонлазидами **7а,б** в органических растворителях приводят вместо ожидаемых 1-сульфонил-1,2,3-триазолов к *N*-незамещенным 4-азолил-1,2,3-триазиолам **8а-к** с выходами 52-93% (схема 81).

Схема 81. Синтез *N*-незамещенных 4-азолил-1,2,3-триазолов



Реакция сопровождается образованием *N,N*-диметилсульфонамидов **9**; тозиламид **9a** был выделен и идентифицирован с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и сравнением Т.пл. с данными описанными в работе [108]. Мы показали, что оптимальными условиями реакции являются использование ацетонитрила в качестве растворителя, проведении реакции при комнатной температуре и очистке конечного продукта экстракцией из водного раствора. Повышение температуры и использование других растворителей приводит к снижению выходов конечных продуктов. Структура триазолов **8a-к** была подтверждена комбинацией спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , включающей 2D НМВС эксперименты, с масс-спектрометрией. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  всех полученных соединений содержат сигналы в области 8,3-8,8 и 132,6-134,2 м.д., относящиеся к 5-Н и 4-С, соответственно. Кроме того, в 2D НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  эксперименте для соединения **8a** наблюдается кросс-пик 5-Н и С-4, а в 2D НМВС  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  наблюдаются кросс-пики 5-Н с атомами азота  $\text{N}^1$  и  $\text{N}^2$  (рис. 9).

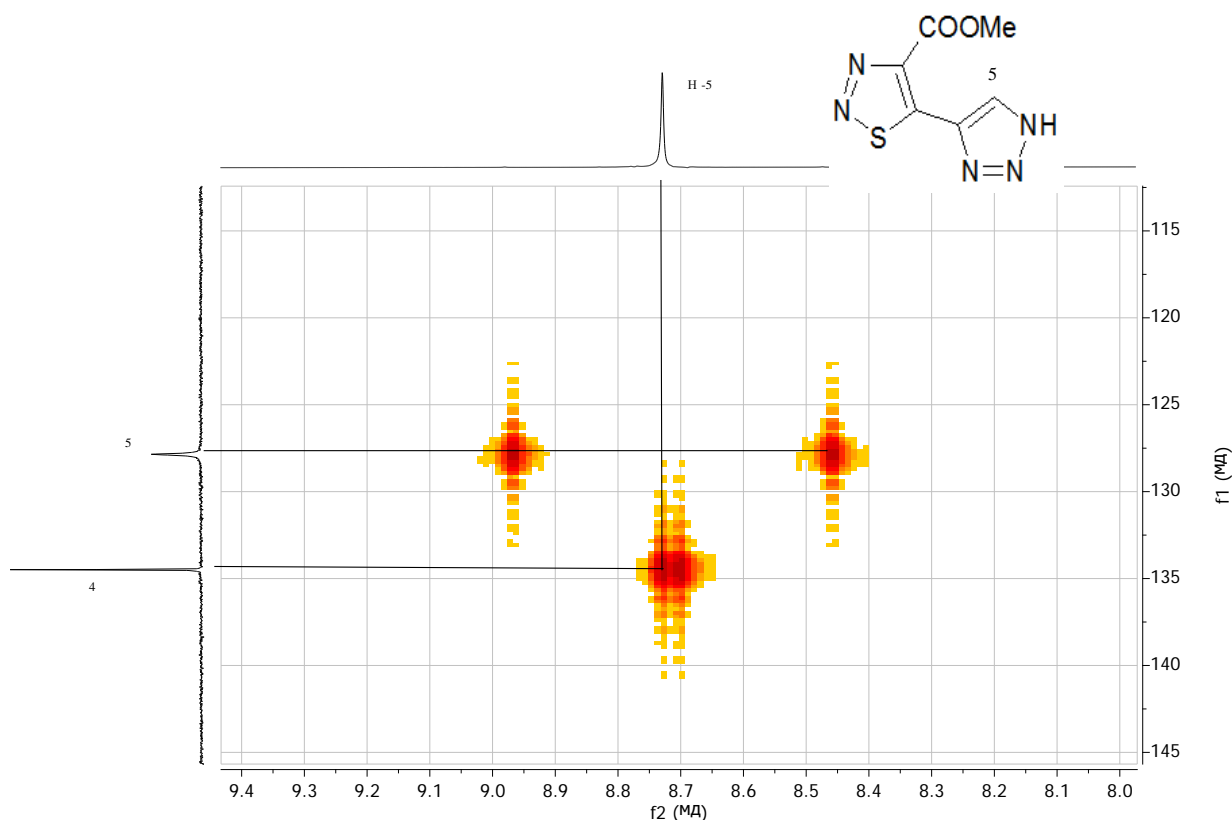


Рис. 9. Фрагмент  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  2D HMBC спектра триазола **8a**

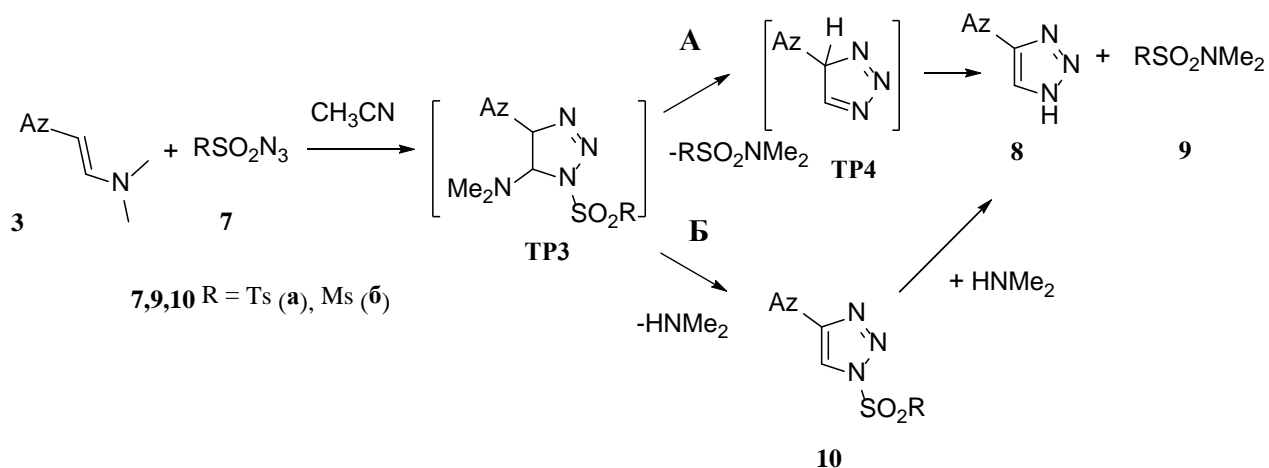
*N*-Незамещенные 1,2,3-триазолы **8** были получены из енаминов **3**, содержащих 1,2,3-тиадиазольное, 1,2,3-триазольное, изоксазольное и 1,2,4-оксадиазольное кольца. *N*-Незамещенные 1,2,3-триазолы обладают многими интересными биологическими свойствами [110]. Однако, в отличие от 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов, методы получения *N*-незамещенных 1,2,3-триазолов разработаны в малой степени и включают реакции азида натрия с азолилалкинами, –алкенами и галогеналкенами, которые ограничены их доступностью [111]. Вероятно по этой причине гетероциклические системы, в которых *1H*-1,2,3-триазолы сопряжены с другими азолами, очень скудно представлены в литературе [112], и общий и эффективный метод их синтеза до проведения наших исследований разработан не был.

Предполагаемый механизм образования *N*-незамещенных 1,2,3-триазолов включает 1,3-диполярное циклоприсоединение  $\beta$ -азолиленамина к сульфонилазиду с образованием 1-сульфонил-5-амино-1*H*-1,2,3-триазолина **ТРЗ** на первой стадии (схема 82). Далее возможны два механизма протекания

реакции. По механизму А на второй стадии процесса происходит отщепление сульфонамида **9** с последующим гидридным сдвигом в 4Н-триазоле **TP4** и образование триазола **8**. По механизму Б на второй стадии протекает элиминирование молекулы диметиламина с образованием 1-сульфонил-1,2,3-триазола **10**. Заключительная стадия заключается во взаимодействии диметиламина с сульфонилтриазолом с образованием конечного триазола **8** и сульфонамида **9**.

С целью выбора механизма реакции нами была исследована реакция *N*-тозил-1,2,3-триазола **10** (который был получен взаимодействием *N*-незамещенного триазола с сульфонилхлоридом<sup>3</sup>) с диметиламином в ацетонитриле при комнатной температуре в условиях, аналогичных получению соединений **8** из енаминов **3** и азидов **7**. В результате реакции был получен *N*-незамещенный 1,2,3-триазол **8ж** и тозиламид **9а**. Эти результаты косвенно подтверждают механизм Б.

Схема 82. Предполагаемый механизм образования 4-азолил-1*H*-1,2,3-триазолов



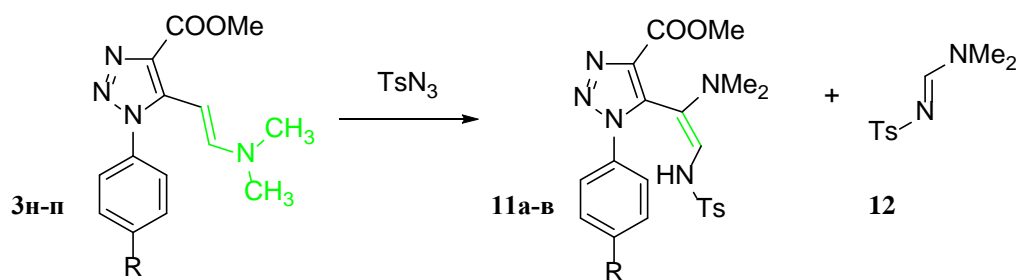
Несмотря на то, что образование *N*-незамещенных 1,2,3-триазолов при взаимодействии енаминов **3** с сульфоназидами является главным направлением реакции, мы обнаружили, что взаимодействие β-1,2,3-триазолил- **3и** и β-имидазолиленаминов **3п** в неполярных растворителях,

<sup>3</sup> Получение *N*-сульфонил 1,2,3-триазолов представлено в следующем разделе

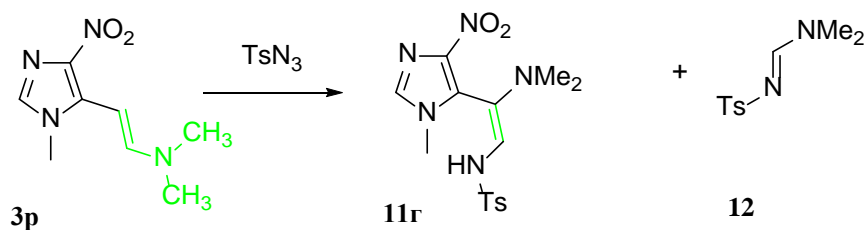


таких как гексан или 1,4-диоксан или проведение реакции в отсутствие растворителя приводят к образованию продуктов трансформации триазинового цикла - диаминоалкенов **11а-г** и амидина **12** (Схема 83). Диамины **11а-г** малорастворимы в 1,4-диоксане и легко могут быть отделены от амидина **12** при помощи фильтрования. Амидин **12** был выделен из реакционной массы при помощи колоночной хроматографии на силикагеле в системе этилацетат:гексан (1:1). Реакция енаминов **3н-р** с тозилазидом представляет редкий пример трансформации енаминов в диаминоалкены. Подобную трансформацию недавно обнаружили Контини и Эрба [32] при изучении реакции морфолиноениминов с сульфонилазидами (см. лит.обзор, главу 1, схема №44). Однако, в отличие от полученных нами диаминоалкенов **11а-г**, продуктами реакции [32] были Z-изомеры.

Схема 83. Синтез (E)-азолил-этен-1,2-диаминов



3 R = NO<sub>2</sub> (**н**); R = Cl (**о**); R = F (**п**);  
 11 R = NO<sub>2</sub> (**а**) (49%), R = Cl (**б**) (42%), R = F (**в**) (41%)



Структура диаминоалкенов **11a-g** была подтверждена данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , включая 2D НМВС эксперименты, LC-MS, а также РСА продукта **11a** (рис. 10).

В отличие от данных Контини, диамины **11a-g** находятся в *E*-изомерной форме. Следует отметить, что это первый пример взаимодействия ациклического енамина с сульфонилазидом с образованием *E*-диаминоалкена.

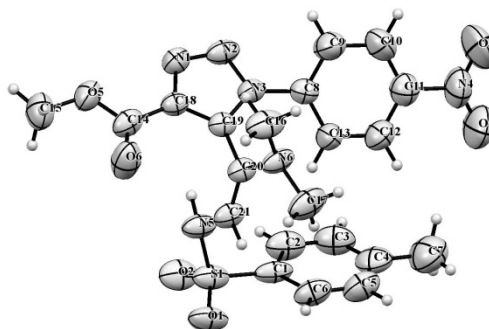
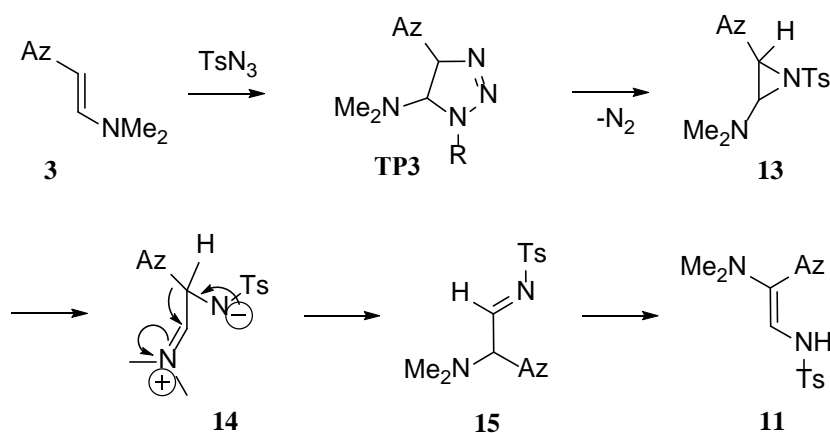


Рис. 10. Молекулярная структура диаминоалкена **11a** (по данным РСА)

Данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  для

амидина **12** соответствуют представленным ранее [113]. Предполагаемый механизм образования диаминоалкенов включает образование на первом этапе триазиолина **TP3** (схема 84). Далее происходит элиминирование молекулы азота с образованием азиридина **13**. В свою очередь, азиридин **13** подвергается трансформации в конечный продукт реакции через раскрытие азиридинового кольца с образованием цвиттер-иона **14**, содержащего четвертичный атом азота, с последующим 1,2-азольным сдвигом.

#### Схема 84. Механизм образования диаминоалкенов

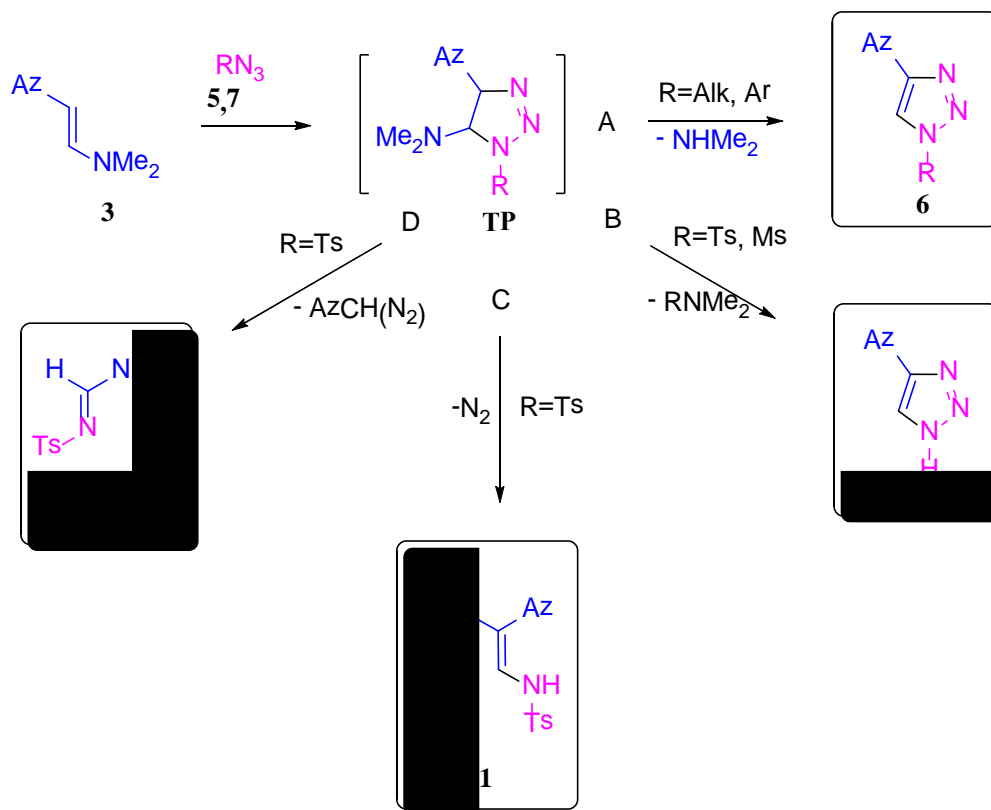


Обнаружено, что при взаимодействии  $\beta$ -1,2,3-триазилил- и  $\beta$ -имидазолиленаминов с тозилазидом происходит образование 1,2-диаминоэтиленов и *N,N*-диметил-*N'*-сульфониламидоформамидинов. В

результате этих исследований разработан новый общий и эффективный метод получения *N*-незамещенных 1,2,3-триазолов.

Обобщая результаты исследований реакций β-азолиленаминов с азидами, изложенные в разделах 2.2.1 и 2.2.2, можно сделать вывод, что образование различного типа соединений в реакции β-азолиленаминов с азидами может быть объяснено возможностью реализации разных типов стабилизации (А, В, С и D) промежуточных 5-амино-1,2,3-триазолинов **ТР**, как продемонстрировано на схеме 85. Элиминирование диалкиламина приводит к ароматизации триазолинового цикла и образованию 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов **6** как показано в разделе 2.2.1. Элиминирование *N,N*-диметилсульфамида **9** приводит к ароматическим *N*-незамещенным 1,2,3-триазолам **8а-к**. Предполагается, что образование амидина **12** протекает по механизму 1,3-диполярного раскрытия цикла промежуточного триазолина **ТР** по аналогии с работой Контини [32]. Вторым продуктом реакции циклораспада, азолилдиазометан, не был выделен, вероятно, по причине его быстрой дегградации в карбен и далее - в смесь не идентифицированных нами продуктов. Поскольку реакция образования 1,2-диаминоэтилена **11** сопровождается образованием продукта циклораспада, амидина **12**, логично предположить, что на первоначальном этапе процесса образования **11** также происходит образование триазолина **ТР**. Вторым этапом реакции включает элиминирование молекулы азота и образование азиридина **13**. Примеры образования азиридина из триазолинов описаны в литературе [114]. Примечательно, что в этилендиамине **11** диметиламино группа и азольный остаток связаны с одним и тем же атомом углерода - в отличие от енамина **3** и азиридина **13**, в которых они связаны с соседними атомами углерода. Эти факты можно объяснить 1,2-сдвигом азольного кольца.

Схема 85. Пути стабилизации 5-амино-1,2,3-триазиолинов



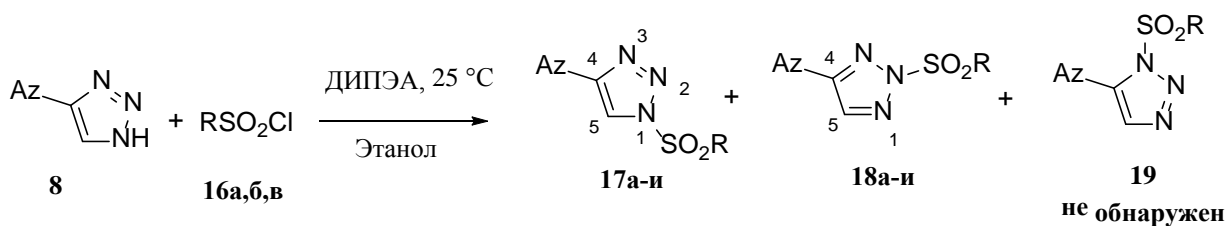
Таким образом, при исследовании реакций  $\beta$ -азолиленаминов с сульфонилазидами мы изучили различные пути стабилизации триазиолинового цикла, который образуется на первом этапе процесса. Был разработан новый общий и эффективный метод получения *N*-незамещенных 1,2,3-триазолов с хорошими выходами, который описан в [115]. В тоже время, при взаимодействии  $\beta$ -1,2,3-триазилил- и  $\beta$ -имидазолиленаминов с тозилазидом идет образование 1,2-диаминоэтиленов и *N,N*-диметил-*N'*-сульфониламидоформамидина **12**.

#### Получение 4-азолил-*NH*-сульфонил-1,2,3-триазолов

Поскольку нам не удалось получить *1H*-сульфонил-4-азолил-1,2,3-триазолы реакцией циклоприсоединения  $\beta$ -азолиленаминов к сульфонилазидам, было проведено исследование взаимодействия сульфонилхлоридов **16а,б,в** с *N*-незамещенными 1,2,3-триазолами **8**, синтез которых представлен в предыдущем разделе. Нами показано, что в результате этой реакции в присутствии основания (ДИПЭА или ТЭА) при комнатной температуре в этиловом спирте в течение 20 минут с выходами

26–93% образуются 4-азолил-*N*-сульфонил-1,2,3-триазолы **17** и **18**. Следует отметить, что в результате реакции образуются 2 изомера: 4-азолил-1*H*-сульфонил-1,2,3-триазолы **17** и 4-азолил-2*H*-сульфонил-1,2,3-триазолы **18** (схема 86); изомер **19** зафиксирован не был.

Схема 86. Взаимодействие *N*-незамещенных 1,2,3-триазолов **8** с сульфонилхлоридами **16**



Азол-5-ил	R	Соотношение изомеров 17:18, %:%	Суммарный выход продуктов 17:18, %
	CH <sub>3</sub> (а)	90:10 (100:0)*	64 (49)*
	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (б)	75:25	93
	2,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (в)	33:67 (0:100)*	90 (50)*
	CH <sub>3</sub> (г)	50:50	63
	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (д)	50:50	85
	2,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (е)	30:70 (0:100)*	90 (26)*
	CH <sub>3</sub> (ж)	70:30 (90:10)*	58 (40)*
	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (з)	65:35 (55:45)*	86 (68)*
	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (и)	45:55 (50:50)*	80 (60)*

\* после перекристаллизации

Выделить индивидуальные соединения **17а**, **18в**, **18е** удалось с помощью перекристаллизации смесей продуктов **17,18а,в,е**. Структура полученных соединений была подтверждена на основании данных спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрии, а также РСА (для соединений **17а** и **18и**). Смесь соответствующих изомеров

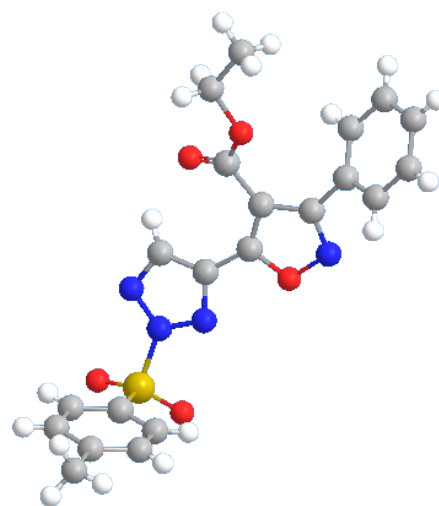


Рис. 11. Молекулярная структура сульфонилтриазола **18и** (по данным РСА)

**17б,г,д,ж,з,и** и **18б,г,д,ж,з,и** разделить не удалось даже при помощи колоночной

хроматографии, т.к. значения  $R_f$  изомерных продуктов в различных системах не отличаются.

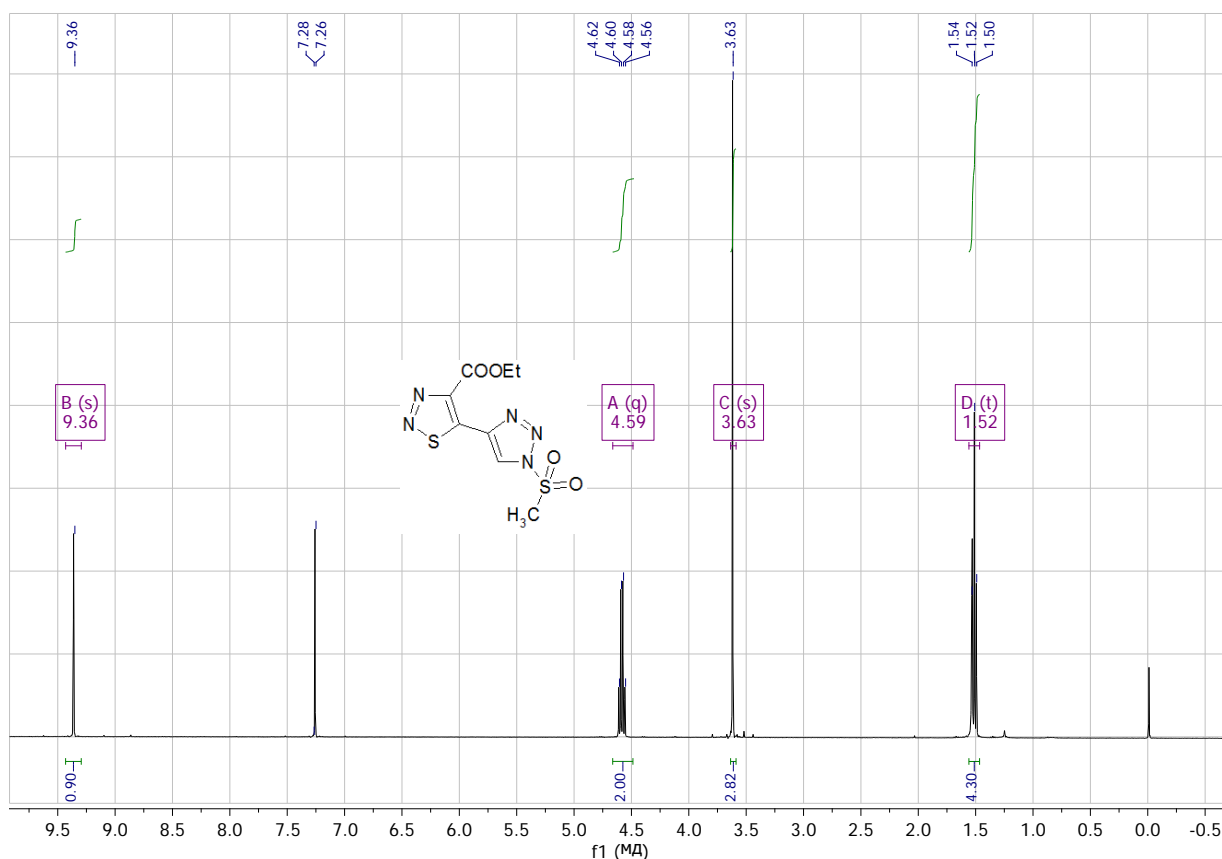


Рис. 12.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 1*H*-сульфонил-1,2,3-триазола **17а**

Смесь продуктов была проанализирована при помощи спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , в их спектрах наблюдался двойной набор сигналов. В литературе

[93] представлены данные о равновесной изомеризации 1- в 2-сульфонил-1,2,3-триазолы, которая делает возможным использование их смесей в реакциях, катализируемых родием, без разделения.

Нами проведено дополнительное исследование влияния температуры и растворителя в реакции триазола **8ж** с сульфонилхлоридом **16в** на соотношение изомерных продуктов **17е** и **18е** (схема 87).

Схема 87. Взаимодействие триазола **8ж** с сульфонилхлоридом **16в**

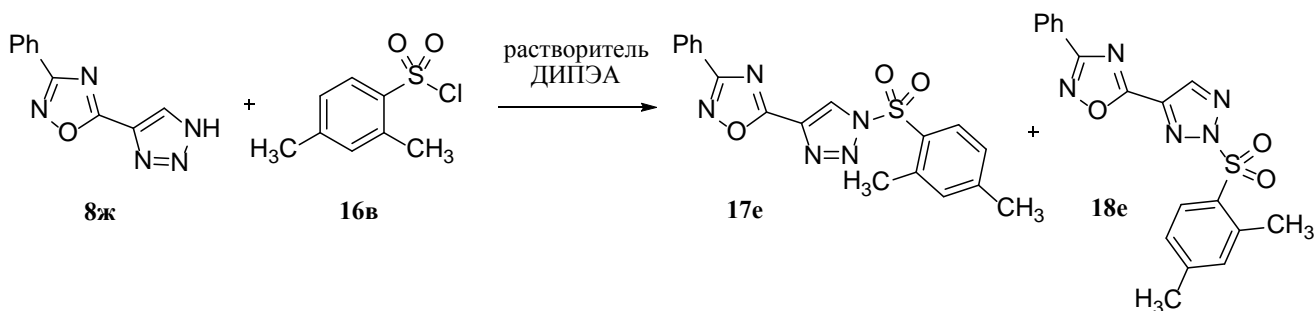


Таблица 3. Влияние температуры и растворителя на соотношение продуктов **17е** и **18е**

Эк-т	<b>17е</b> , %	<b>18е</b> , %	Растворитель	Температура, °С	Выход, %
1	13	87	1,4-диоксан	20	62
2	14	86	CHCl <sub>3</sub>	20	91
4	33	67	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ОН	0	73
5	12	88	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ОН	20	79
6	9	91	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ОН	40	78
7	7	93	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ОН	60	70

Мы показали, что доля 2-сульфонилтриазола увеличивается с повышением температуры реакции. По-видимому, 1-сульфонилтриазолы являются продуктами кинетического контроля реакции, а 2-сульфонилтриазолы – термодинамического.

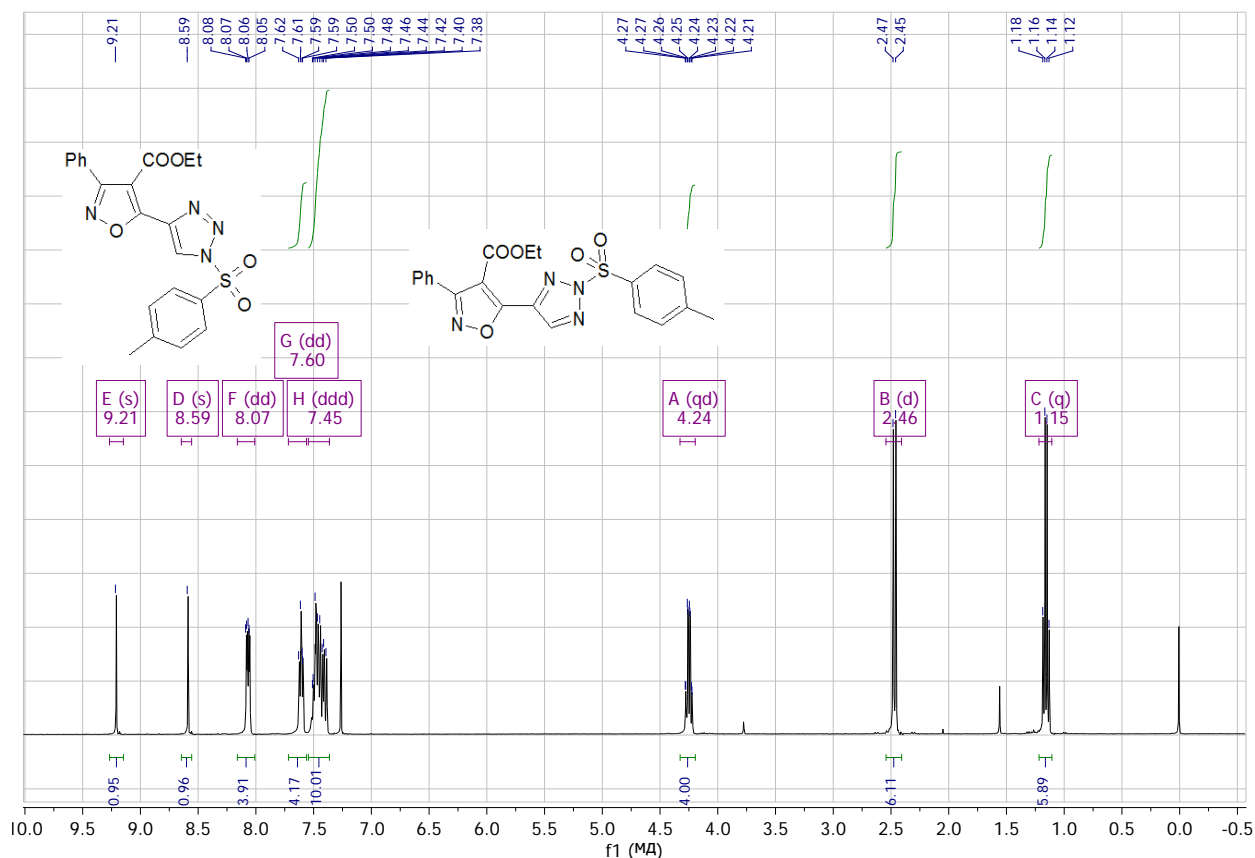


Рис. 13.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр смеси 1*H*-сульфонил-1,2,3-триазола **17ж** и 1*H*-сульфонил-1,2,3-триазола **18ж**

Таким образом, мы показали, что реакции *N*-незамещенных 1,2,3-триазолов с сульфонилхлоридами протекают по N1 и N2 положениям 1,2,3-триазольного цикла с образованием смеси 1- и 2-сульфонил-4-азолил-1,2,3-триазолов. Соотношение

изомерных продуктов зависит как от природы азольного фрагмента, так и от природы сульфонилхлорида. 4-(1,2,3-Тиадиазол-5-ил)-1,2,3-триазол и 4-(изоксазол-5-ил)-1,2,3-триазол в результате

реакции с мезил- и тозилхлоридами дают главным образом 1-замещенный 1,2,3-триазол. С другой стороны, реакция 1,2,3-тиадиазол-4-ил-1,2,3-триазола **8а** и 1,2,4-оксадиазол-4-ил-1,2,3-триазола **8ж** с более объемным 2,4-диметилфенилсульфонилхлоридом приводит в основном к 2-замещенным

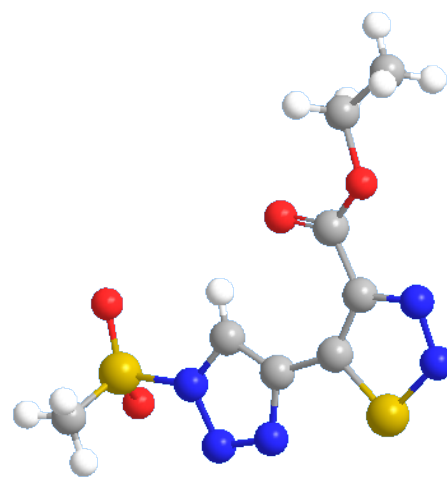


Рис. 14. Молекулярная структура сульфонилтриазола **17а** (по данным РСА)



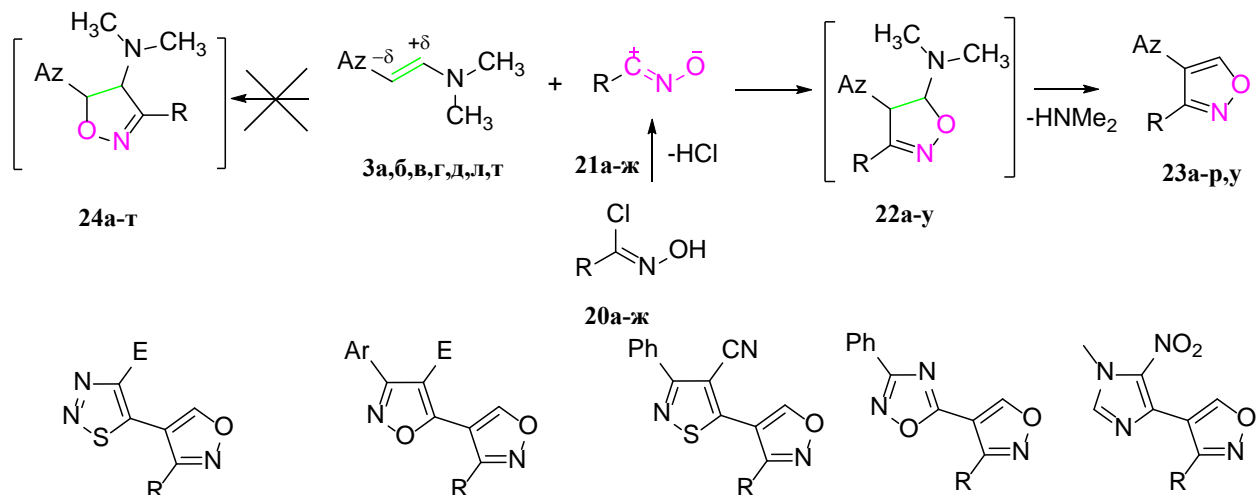
триазиолам, вероятно, вследствие стерических препятствий. Склонность тиадиазолил- и изоксазолил-триазолов образовывать в большей степени 1-замещенный продукт в сравнении с оксадиазолил-триазолом может быть объяснена увеличением электроно-избыточности азольного цикла в ряду 1,2,4-оксадиазол < изоксазол < 1,2,3-тиадиазол.

### **2.3. Взаимодействие $\beta$ -азолиленаминов с гидроксамоилхлоридами**

Известно [116], что в реакциях циклоприсоединения нитрилоксидов к ацетиленам, катализируемых одновалентной медью, образуются исключительно 3,5-дизамещенные изоксазолы. Проведение реакции в отсутствие растворителя приводит к смеси изомерных продуктов.

С целью разработки методов синтеза 4-азолилизоксазолов, синтез которых бедно представлен в литературе [116], нами проведено исследование взаимодействия  $\beta$ -азолиленаминов **3а,б,в,г,д,л,т** с ароматическими и гетероциклическими гидроксамоилхлоридами **20а-ж**. Показано, что в результате реакции в диоксане образуются исключительно 4-(азол-5-ил)изоксазолы **22а-р** с выходами от 60 до 80% (схема 88).

Схема 88. Взаимодействие енаминов с гидроксамоилхлоридами



E = COOMe: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**а**),  
 R = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**б**),  
 R = 4-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**в**),  
 R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**),  
 R = 2-F-6-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**д**),  
 R = пиридин-2-ил (**ж**);  
 E = COOEt: R = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**е**);

E = COOMe, Ar = Ph: R = 2,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**п**). R = 2,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**п**). R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**у**).  
 R = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**и**),  
 R = 4-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**к**),  
 R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**л**),  
 R = 2-F-6-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**м**),  
 E = COOEt, Ar = Ph: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**з**),  
 R = пиридин-2-ил (**н**).  
 E = COOMe, Ar = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> :  
 R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**о**).

Проведение реакций при повышенной температуре приводит к снижению выхода продуктов, вероятно, по причине разложения исходного гидроксамоилхлорида. Использование таких растворителей как этиловый спирт, хлороформ или этилацетат также приводит к снижению выхода целевых изоксазолов **23**. Введение в реакционную среду ТЭА или других оснований не оказывает влияния на выход продуктов реакции. Таким образом, в отличие от реакции с азидами, взаимодействие β-азолиленаминов с гидроксамоилхлоридами протекает в более мягких условиях, при комнатной температуре и в присутствии растворителя.

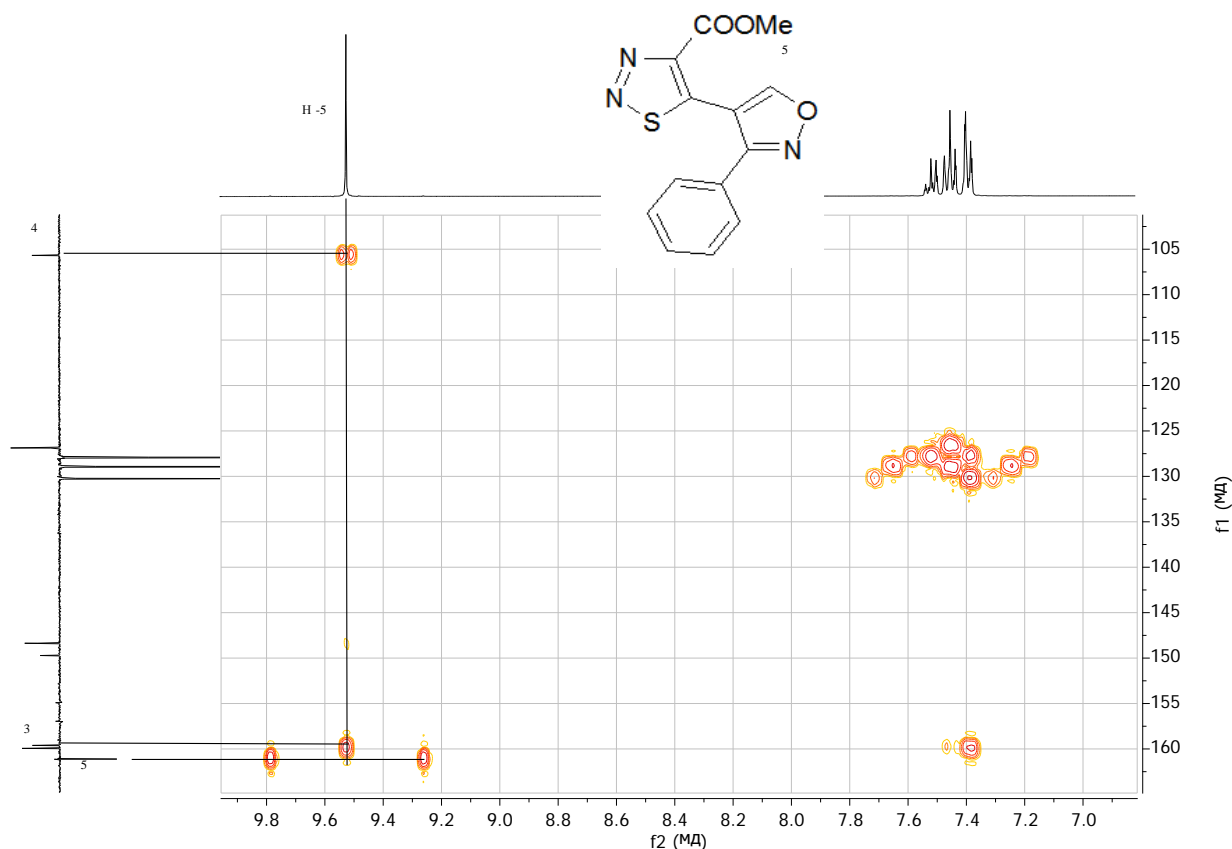


Рис. 15. Фрагмент  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  2D HMBC спектра изоксазола **23a**

Так же как и в случае с азидами, реакции  $\beta$ -азолиленаминов с нитрилоксидами контролируются НСМО 1,3-диполя [2]. Результаты нашего исследования согласуются с этими данными. Так, при введении двух электроно-акцепторных заместителей (F, Cl) в молекулу гидроксамоилхлорида время реакции составило 12 часов (**23д**), тогда как при введении в молекулу электроно-донорного заместителя (OMe) время реакции увеличивается до 24 часов (изоксазол **23б**). Данные о времени протекания реакций  $\beta$ -азолиленаминов с нитрилоксидами представлены в таблице 4. Структуры всех полученных 4-азолилизоксазолов **35a-p** подтверждены данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ; отнесение в спектрах

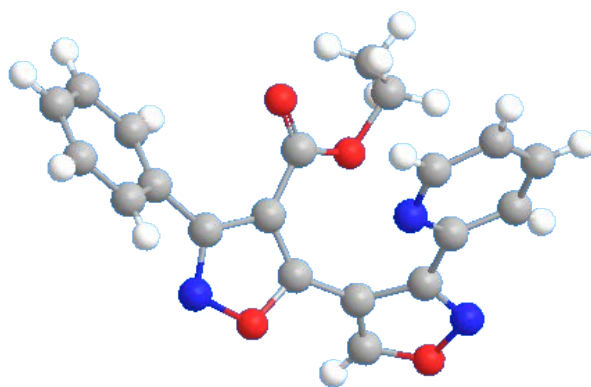
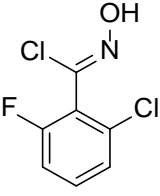
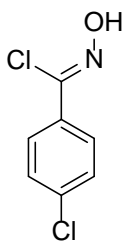
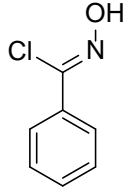
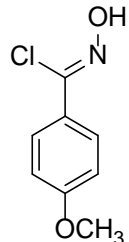
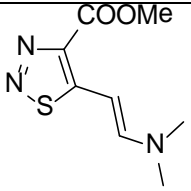
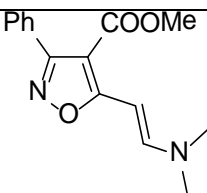


Рис. 16. Молекулярная структура изоксазола **23н** (по данным РСА)

Таблица 4. Время реакции β-азолиленаминов с гидроксамоилхлоридами

				
	<b>20д</b>	<b>20е</b>	<b>20а</b>	<b>20б</b>
	12 ч	16 ч	18 ч	24 ч
<b>3а</b>				
	18 ч	28 ч	30 ч	32 ч
<b>3в</b>				

сделано на основании 2D НМВС эксперимента. Следует отметить, что характерной особенностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  всех полученных изоксазолов является наличие сигнала 5-Н изоксазольного цикла в области 9,4 – 10,3 м.д. В 2D НМВС спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  соединения **23а** наблюдаются кросс-пики в области 9,5 и 161,2 м.д. для Н-5 и С-5, соответственно. В случае соединений **23з,н** структуры однозначно подтверждены с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 16 и 17).

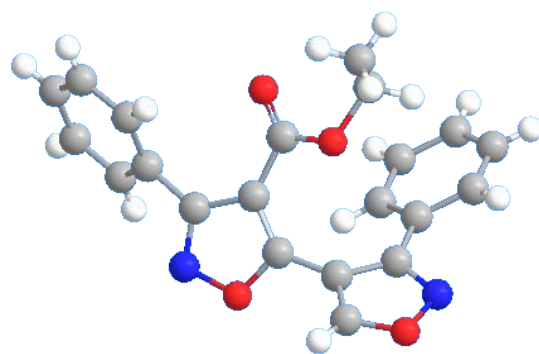


Рис. 17. Молекулярная структура изоксазола **23з** (по данным РСА)

Механизм образования 4-(азол-5-ил)изоксазолов может быть представлен как 1,3-диполярное циклоприсоединение β-азолиленаминов к нитрилоксидам. На первой стадии процесса происходит образование нитрилоксида **21а-ж**, который *in*

*situ* вступает во взаимодействие с енаминами **3а,в,г,д,л,т**. По аналогии с литературными данными [50] можно предположить, что циклоприсоединение енаминов к нитрилоксидам первоначально приводит к образованию 5-аминоизоксазолинов **22а-у**, которые далее превращаются в изоксазолы **23а-у**. В случае имидазольного енамина **3р** нам удалось выделить промежуточные изоксазолины **22с,т** с выходом 65-67%. Структура полученных соединений была подтверждена данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также на основании 2D НМВС эксперимента. Отличительной особенностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  изоксазолинов является сигнал в области 5,2-5,3 м.д., характерный для двух протонов неароматического цикла. Исходя из КССВ (4,02 Гц), можно заключить, что они находятся в цис-положении. Полученный изоксазолин **23т** далее был вовлечен в реакцию ароматизации в уксусной кислоте, в результате которой был выделен изоксазол **23т**.

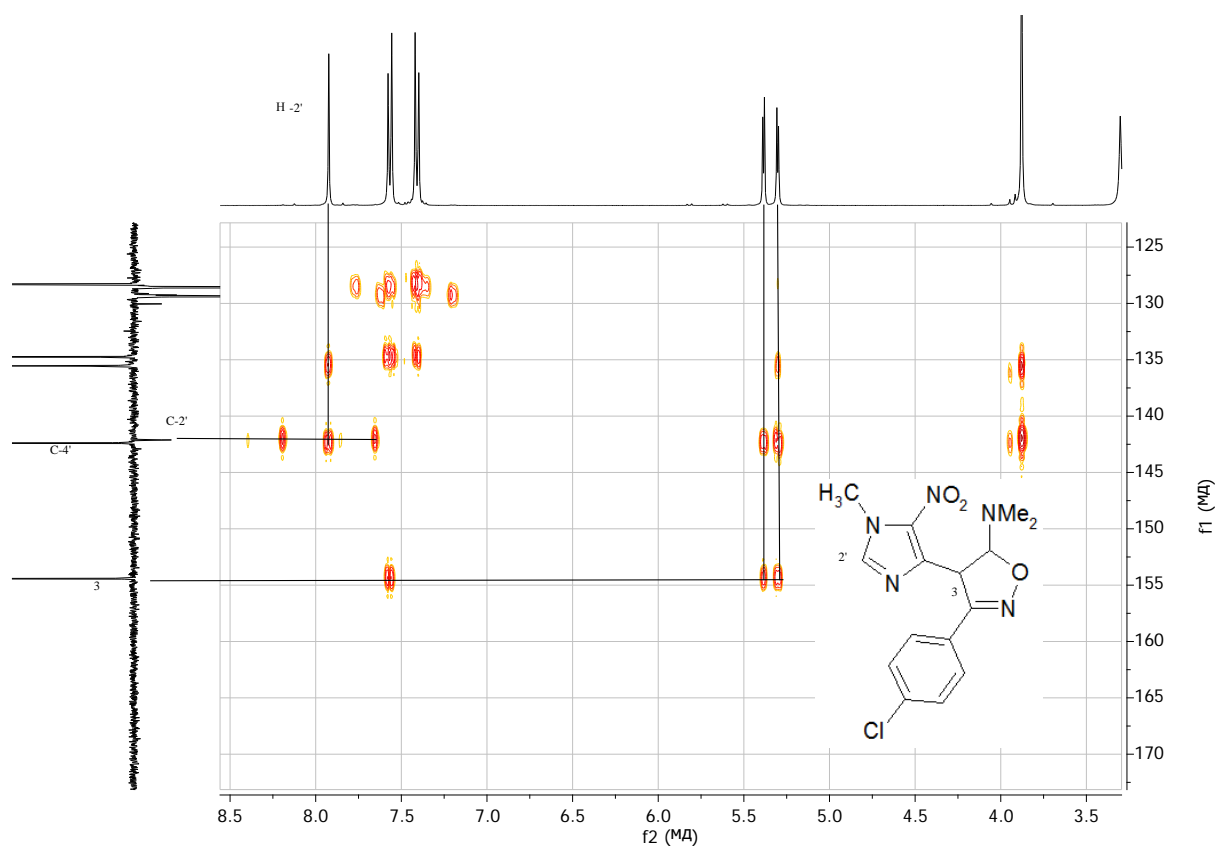


Рис. 18.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  2D НМВС спектр изоксазолина **22г**

Таким образом, мы показали что реакции арил- и гетарилгидроксиамонийхлоридов с  $\beta$ -азолиленаминами приводят к ароматическим 4-(имидазол-5-ил)-, 4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-, 4-(изоксазол-5-ил)-, 4-(изотиазол-5-ил)- и 4-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)изоксазолам. Также нами обнаружено, что взаимодействие  $\beta$ -(имидазолил)енамина с гидроксиамонийхлоридами **20а,г** прерывается на образовании неароматических изоксазолинов **22с,т**.

В результате проведенного исследования реакций  $\beta$ -азолиленаминов с ароматическими и гетероциклическими енаминами нами был разработан общий и эффективный метод получения 4-(азол-5-ил)изоксазолов, который описан в [117].

### Результаты испытаний на противоопухолевую активность

Полученные соединения были испытаны в Институте технической химии УрО РАН (г. Пермь) на цитотоксическую активность на культурах клеток человека A549 (карцинома легкого), RD (рабдомиосаркома) и MS (меланома). Триазолы **6к**, **6н**, **6с** и изоксазол **23е** показали слабую активность.

### 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц),  $^{13}\text{C}$  (100 МГц) и  $^{19}\text{F}$  (376 МГц) записаны на спектрометре Bruker AVANCE II (400 МГц) в DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ , химические сдвиги приведены в  $\delta$ -шкале относительно внутреннего стандарта  $\text{SiMe}_4$ . Отнесение сигналов  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  выполнено с помощью комбинации двумерных гетероядерных экспериментов  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC. ИК-спектры зарегистрированы на ИК-Фурье спектрометре Bruker Alpha приставка НПВО. Масс-спектры были записаны на масс-спектрометре серии Micro TOF-QII фирмы Bruker Daltonics, оснащенном источником ионизации в виде электроспрея, шестипортовым краном и устройством прямого ввода kd Scientific. Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400-II. ВЭЖХ анализ проведен на приборе Merck Hitachi (колонка DIACEL Chiralcel OD-H). Кинетику процесса изучали методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . Для определения температуры плавления использован прибор SMP-3. Значения  $R_f$  измерены на пластинках с закрепленным слоем Alugram SilG/UV-254 (Macheray-Nagel), проявление – ультрафиолетовое облучение при 254 нм. Для колоночной хроматографии был использован силикагель производства фирмы Merck (0.063 – 0.200 мм).

Анализ соединений методом ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием высокого разрешения (ВЭЖХ/МСВР) проводили с использованием тандемного квадруполь-время-пролетного детектора точных масс “Agilent 6540 UHD Accurate-Mass Q-TOF LC/MS” (Agilent Technologies, США). Хроматографическое разделение проводили с использованием ультра-высокоэффективного жидкостного хроматографа “Agilent 1290 Infinity” (Agilent Technologies, США) на колонке “Zorbax Extend-C18 RRHT”.

Рентгеноструктурные исследования монокристаллов проведены по стандартной процедуре на дифрактометре «Xcalibur 3», оборудованном CCD детектором ( $\lambda\text{Mo}$ , графитовый монохроматор  $\lambda = 0,7$ ). Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXS97 [118] и уточнены по программе SHELXL-97 [119].

Растворители подвергали очистке и осушке по стандартным методикам. В работе были использованы диметилацеталь-диметилформаида (ДМА-ДМФА), 1-*трет*-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамина (реактив Бредерека) производства фирмы «Sigma-Aldrich».

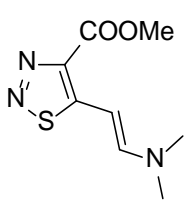
Метил 5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат [76], этил 5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат [76], метил 5-метил-3-фенилизоксазол-4-карбоксилат [74], этил 5-метил-3-фенилизоксазол-4-карбоксилат [74], 5-метил-3-фенил-1,2,4-оксадиазол [75], были синтезированы по ранее описанным методикам.

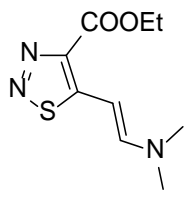
#### **Синтез соединений 2а,в,д,з-м,р,с (общая методика А)**

К 1 ммоль исходного 5-метилазола добавляют 2 ммоль ДМА-ДМФА и нагревают при температуре 102-103°C в течение 2-3 часов. Далее реакционную массу охлаждают, приливают воду. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат, перекристаллизовывают из этанола.

#### **Синтез соединений 2б,г,е,ж,н,о,п (общая методика Б)**

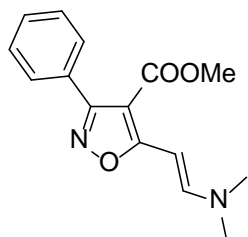
К 1 ммоль исходного 5-метилазола добавляют 3 ммоль реактива Бредерека и нагревают в течение 2-3 часов при температуре 50-60°C. Далее реакционную массу охлаждают, приливают воду. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат, перекристаллизовывают из этанола.

**Метил (E)-5-(2-(диметиламино)этинил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (3а).** Методика А. Выход 60%. Т. пл. 103-104°C.  $R_f$  0.6 (EtOAc:гексан, 1:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.29 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>); 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.14 (д, 1H,  $J=13.1$ , CH); 7.50 (д, 1H,  $J=13.1$ , CH). Найдено, %: С 45.16; Н 5.30; N 19.80; S 15.24. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 45.06; Н 5.20; N 19.70; S 15.04

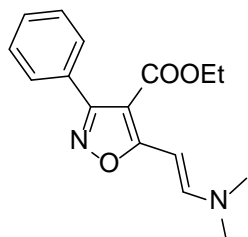
**Этил (E)-5-(2-(диметиламино)этинил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (3б).** Методика Б. Выход 80%. Т. пл. 114-115°C.  $R_f$  0.6 (EtOAc:гексан, 1:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.32 (т, 3H,  $J=7.0$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.99 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>); 4.34 (к, 2H,  $J=7.0$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.14 (д, 1H,  $J=13.0$ , CH); 7.41 (д, 1H,  $J=13.0$ , CH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 14.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 39.5 (NMe<sub>2</sub>, низкая интенсивность); 60.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 84.3 (CH); 141.1



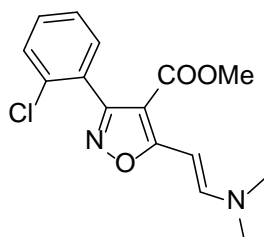
(C-5); 153.9 (CH); 161.5 (C=O); 163.6 (C-4). Найдено, %: С 47.80; Н 5.91; N 18.21; S 14.14. C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 47.56; Н 5.77; N 18.49; S 14.11.



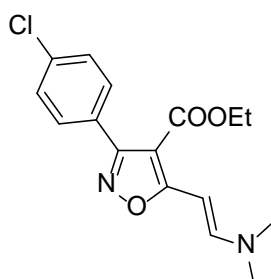
**Метил (Е)-5-(2-(диметиламино)этинил)-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксилат (3в).** Методика А. Выход 62%. Т. пл. 82-83°C. R<sub>f</sub> 0.4 (EtOAc:гексан, 1:1). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 3.04 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>); 3.62 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.59 (д, 1H, J=13.5, CH); 7.35-7.47 (м, 3H, Ph); 7.47-7.55 (м, 2H, Ph); 7.60 (д, 1H, J=13.5, CH). Найдено, %: С 66.26; Н 5.82; N 10.39. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 66.16; Н 5.92; N 10.29.



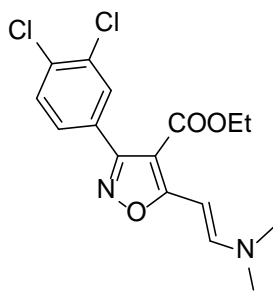
**Этил (Е)-5-(2-(диметиламино)этинил)-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксилат (3г).** Выход 82%. Т. пл. 85-87°C. R<sub>f</sub> 0.4 (EtOAc:гексан, 1:1). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.13 (т, 3H, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.01 (уш.с., 6H, NMe<sub>2</sub>); 4.08 (к, 2H, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.75 (д, 1H, J=13.5, CH); 7.35-7.46 (м, 2H, Ph); 7.50 (д, 1H, J=13.5, CH); 7.53-7.68 (м, 3H, Ph). Найдено, %: С 67.18; Н 6.39; N 9.71. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 67.12; Н 6.34; N 9.78.



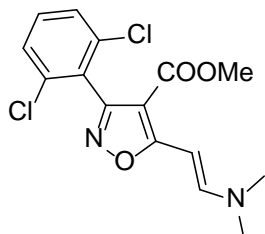
**Метил (Е)-5-(2-(диметиламино)этинил)-3-(2-хлорфенил)-1,2-оксазол-4-карбоксилат (3д).** Т. пл. 82-84°C (84-85°C лит [74]).



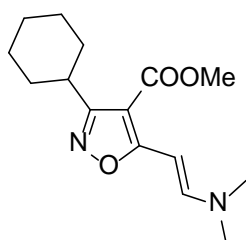
**Этил (Е)-5-(2-(диметиламино)этинил)-3-(4-хлорфенил)-1,2-оксазол-4-карбоксилат (3е).** Выход 85%. Т. пл. 82-83°C. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.12 (т, 3H, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.00 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>); 4.09 (к, 2H, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.60 (д, 1H, J=13.3, CH); 7.51 (AB, 2H, J=8.5, CH); 7.58 (AB, 2H, J=8.5, CH); 7.69 (д, 1H, J=13.3, CH). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 14.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 59.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 81.2 (CH); 128.3; 128.7; 131.5; 134.6 – (4CAr); 149.5 (CH); 161.5; 162.3; 175.5. Найдено, %: С 59.79; Н 5.51; N 8.93. C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 59.91; Н 5.34; N 8.73.



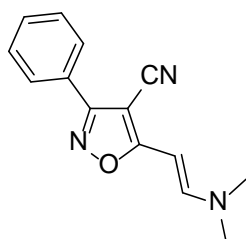
**Этил (E)-3-(3,4-дихлорфенил)-5-(2-(диметиламино)этинил)-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксилат (3ж).** Т. пл. 92-93°C (90-92°C лит. [74]).



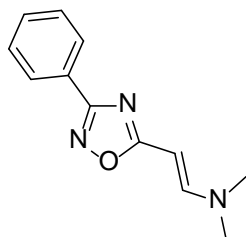
**Метил (E)-3-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-(диметиламино)этинил)-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксилат (3з).** Т. пл 87-89°C (89-91°C лит. [74]).



**Метил (E)-5-(2-(диметиламино)этинил)-3-циклогексил-1,2-оксазол-4-карбоксилат (3и).** Т. пл 74-76°C (75-77°C лит. [74]).

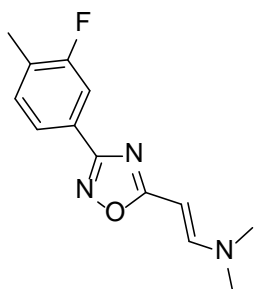


**5-(E)-5-(2-(Диметиламино)этинил)-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбонитрил (3к).** Предоставлен сотрудником кафедры ТОС, ХТИ, УрФУ Волковой Н. Н.



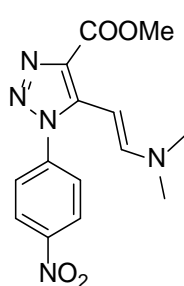
**(E)-N,N-Диметил-2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этенамин (3л).** Методика А. Выход 70%. Т. пл. 79–83°C. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 3.02 (уш. с, 6H, NMe<sub>2</sub>); 5.02 (д, 1H, J=13.1, CH); 7.38-7.50 (м, 3H, Ph); 7.67 (д, 1H, J=13.1, CH); 7.91–8.01 (м, 2H, Ph). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 76.4 (CH); 126.8; 127.5; 128.9;

130.7 (4CPh); 151.2 (CH); 166.8 (C-3); 178.0 (C-5). Найдено, %: С 66.92; Н 6.19; N 19.57. С<sub>12</sub>Н<sub>13</sub>Н<sub>3</sub>О. Вычислено, %: С 66.96; Н 6.09; N 19.52.



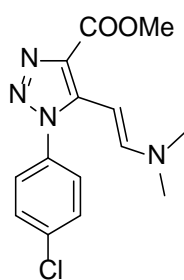
**(E)-N,N-Диметил-2-(3-(3-фтор-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этенамин (3м).** Методика А. Выход 86%. Т. пл. 189-191°C. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.32 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.98 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>); 5.06 (д, 1H, J=13.3, CH); 7.19–7.31 (м, 1H, HAr); 7.61 (д, 1H, J=13.3, CH); 7.67–7.81 (м, 2H, HAr).

Найдено, %: С 63.05; Н 5.84; N 16.83. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.71; N 16.99.



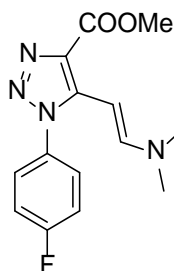
**Метил (E)-5-(2-(диметиламино)этинил)-1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (3н).** Методика Б. Выход 80%. Т. пл. 163-165°C. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.88 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>); 3.87 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.83 (д, 1H, J=13.1, CH); 7.86 (AB, 2H, J=8.8, HAr); 8.05 (д, 1H, J=13.1, CH); 8.46 (AB, 2H, J=8.8, HAr). Найдено, %: С

52.77; Н 4.71; N 22.19. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 52.99; Н 4.76; N 22.07.



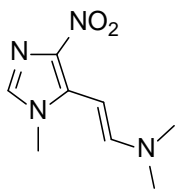
**Метил (E)-5-(2-(диметиламино)этинил)-1-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (3о).** Методика Б. Выход 83%. Т. пл. 125-127°C. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.85 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>); 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.76 (д, 1H, J=13.3, CH); 7.49–7.58 (AB, 2H, J=8.8, HAr); 7.58–7.68 (AB, 2H, J=8.8, HAr); 7.98 (д, 1H, J=13.3, CH).

Найдено, %: С 54.74; Н 4.77; N 18.41. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 54.82; Н 4.93; N 18.26.



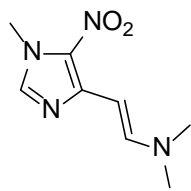
**Метил (E)-5-(2-(диметиламино)этинил)-1-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (3п).** Методика Б. Выход 86%. Т. пл. 145-156°C. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.77 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>); 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.82 (д, 1H, J=13.4, CH); 7.62–7.47 (м, 4H, HAr); 7.71 (д, 1H, J=13.4, CH). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 39.4 (NMe<sub>2</sub>); 52.2 (OCH<sub>3</sub>); 110.7 (CH); 116.6 (*m*-CAr); 128.5 (*o*-CAr); 129.1 (C-5); 132.6 (*i*-CAr); 142.1 (CH); 149.0 (C-4); 162.1 (*p*-CAr); 162.4 (C=O). Найдено, %: С 57.87;

Н 5.27; N 19.37. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 57.93; Н 5.21; N 19.30.



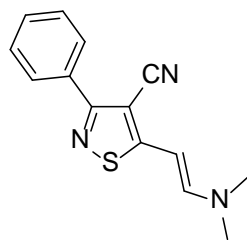
**(E)-N,N-Диметил-2-(1-метил-4-нитро-1H-имидазол-5-ил)этенамин (3p).** Методика А. Выход 50%. Т. пл. 124-125°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.99 (с, 6H, NMe $_2$ ); 3.62 (с, 3H, CH $_3$ ); 5.32 (д, 1H,  $J=13.5$ , CH); 7.41 (с, 1H, CH); 7.74 (д, 1H,  $J=13.5$ , CH).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 34.1; 40.9; 81.8; 136.9 (CH); 137.2 (C-NO $_2$ ); 140.0 (C-5); 149.5. Найдено, %: С 48.77; Н 6.23; N 28.37. C $_8$ H $_{12}$ N $_4$ O $_2$ . Вычислено, %: С 48.97; Н 6.16; N 28.55.



**(E)-N,N-Диметил-2-(1-метил-5-нитро-1H-имидазол-4-ил)этенамин (3c).** Методика А. Выход 50%. Т. пл. 155-156°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.96 (с, 6H, NMe $_2$ ); 3.80 (с, 3H, CH $_3$ ); 5.79 (д, 1H,  $J=13.5$ , CH); 7.72–7.79 (м, 2H, СНимид. и CH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР

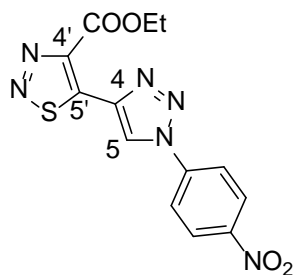
(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 35.0 (CH $_3$ ); 40.9 (NMe $_2$ ); 87.5 (CH); 130.2; 143.6 (CH); 149.4 (СНимид.). Найдено, %: С 48.89; Н 6.19; N 28.69. C $_8$ H $_{12}$ N $_4$ O $_2$ . Вычислено, %: С 48.97; Н 6.16; N 28.55.



**(E)-5-(2-(Диметиламино)этинил)-3-фенилизотиазол-4-карбонитрил (3т).** Предоставлен аспирантом кафедры ТОС, ХТИ, УрФУ Жидовиновым С.С.

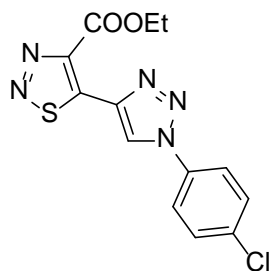
### Общая методика получения 4-(азол-5-ил)-1,2,3-триазолов

К 1 ммоль  $\beta$ -азолиленамина **3** добавляют 1 ммоль соответствующего азида **5**. Реакционную массу нагревают 1-6 часов при температуре 120-140°C. Далее реакционную массу охлаждают и приливают гексан. Осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

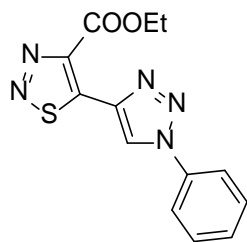


**Этил 5-(1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-триадиазол-4-карбоксилат (6а).** Выход 83%. Т. пл. 260-262°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3155 (CHAr); 1699 (C=O); 1344; 1018; 845.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.45 (т, 3H,  $J=7.1$ , OCH $_2$ CH $_3$ ); 4.54 (к, 2H,  $J=7.1$ , OCH $_2$ CH $_3$ ); 8.32 (AB, 2H,  $J=9.1$ , HAr); 8.48

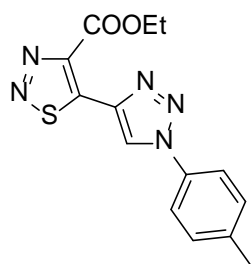
(AB, 2H,  $J=9.1$ , HAr); 9.55 (с, 1H, H-5). Найдено, %: С 45.07; Н 2.95; N 24.23; S 9.29.  $C_{13}H_{10}N_6O_4S$ . Вычислено, %: С 45.09; Н 2.91; N 24.27; S 9.26.



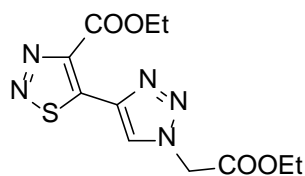
**Этил 5-(1-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (6б).** Выход 87%. Т. пл. 227-228°C.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 1.42 (т, 3H,  $J=7.1$ ,  $OCH_2CH_3$ ); 4.52 (к, 2H,  $J=7.1$ ,  $OCH_2CH_3$ ); 7.59–7.76 (AB, 2H,  $J=8.8$ , HAr); 7.90–8.09 (AB, 2H,  $J=8.8$ , HAr); 9.37 (с, 1H, H-5).  $^{13}C$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 14.3 ( $OCH_2CH_3$ ); 62.5 ( $OCH_2CH_3$ ); 122.0 (*m*-CAr); 123.3 (C-5); 130.2 (*o*-CAr); 134.9 (*p*-CAr); 135.5 (*i*-CAr); 137.0 (C-4); 146.5 (C-5'); 152.2 (C-4'); 161.4 (C=O). Найдено, %: С 46.03; Н 2.98; N 20.84; S 9.62.  $C_{13}H_{10}ClN_5O_2S$ . Вычислено, %: С 46.50; Н 3.00; N 20.86; S 9.55.



**Этил 5-(1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (6в).** Выход 73%. Т. пл. 180-182°C. ИК ( $\nu/cm^{-1}$ ): 3156 (CHAr); 1706 (C=O); 1462; 843; 755.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 1.47 (т, 3H,  $J=7.1$ ,  $OCH_2CH_3$ ); 4.54 (к, 2H,  $J=7.1$ ,  $OCH_2CH_3$ ); 7.45–7.59 (м, 1H, HAr); 7.63 (AB, 2H,  $J=7.8$ , HAr); 7.94 (AB, 2H,  $J=7.8$ , HAr); 9.33 (с, 1H, H-5).  $^{13}C$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 14.4 ( $OCH_2CH_3$ ); 62.6 ( $OCH_2CH_3$ ); 120.9; 123.6 (C-5); 129.7; 130.0; 136.5; 136.8 (C-4); 146.5 (C-5'); 152.6 (C-4'); 161.4 (C=O). Найдено, %: С 51.85; Н 3.69; N 23.24; S 10.61.  $C_{13}H_{11}N_5O_2S$ . Вычислено, %: С 51.82; Н 3.68; N 23.24; S 10.64.

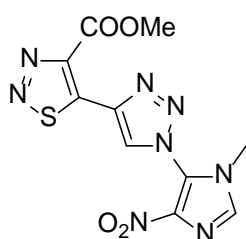


**Этил 5-(1-(*p*-толил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (6г).** Выход 52%. Т. пл. 205-207°C.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 1.52 (т, 3H,  $J=7.1$ ,  $OCH_2CH_3$ ); 2.45 (с, 3H,  $CH_3$ ); 4.58 (к, 2H,  $J=7.1$ ,  $OCH_2CH_3$ ); 7.36 (AB, 2H,  $J=8.5$ , HAr); 7.69 (AB, 2H,  $J=8.5$ , HAr); 9.22 (с, 1H, H-5).  $^{13}C$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 14.4 ( $OCH_2CH_3$ ); 21.3 ( $CH_3$ ); 62.6 ( $OCH_2CH_3$ ); 120.8; 123.5 (C-5); 130.5; 134.1; 136.7 (C-4); 139.9; 146.4 (C-5'); 152.7 (C-4'); 161.4 (C=O). Найдено, %: С 53.45; Н 4.10; N 22.35; S 10.29.  $C_{14}H_{13}N_5O_2S$ . Вычислено, %: С 53.32; Н 4.16; N 22.21; S 10.17.



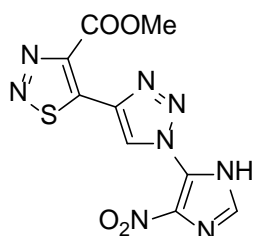
**Этил 5-(1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (6д).** Выход 45%. Продукт

желтое масло.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.23 (т, 3H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.38 (т, 3H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.20 (к, 2H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.48 (к, 2H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 5.58 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 9.05 (с, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 14.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 14.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 51.3 ( $\text{CH}_2$ ); 62.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 62.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 128.3 (C-5); 135.3 (C-4); 146.6 (C-5'); 152.5 (C-4'); 160.9 (C=O); 167.4 (C=O). Найдено, %: С 42.43; Н 4.23; N 22.75; S 10.41.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 42.44; Н 4.21; N 22.50; S 10.30.



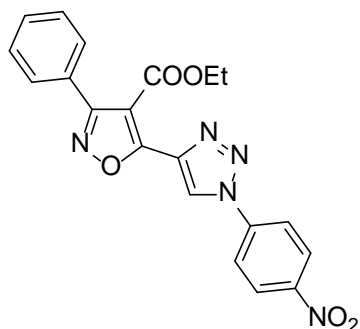
**Метил 5-(1-(1-метил-4-нитро-1H-имидазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (6е).** Выход 82%.

Разлагается при  $230^\circ\text{C}$ . ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1727; 1608; 1525; 1514; 1338.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.64 (с, 1H,  $\text{NCH}_3$ ); 4.04 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 8.14 (с, 1H,  $\text{CH}$ имида.); 9.49 (с, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 32.9 ( $\text{NCH}_3$ ); 53.5 ( $\text{OCH}_3$ ); 122.9; 125.7 (C-5'); 130.6; 135.8; 136.8; 147.2; 151.3; 161.1 (C=O). Найдено, %: С 35.59; Н 2.32; N 33.27; S 9.65.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 35.72; Н 2.40; N 33.32; S 9.54.



**Метил 5-(1-(4-нитро-1H-имидазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (6ж).** Выход 53%. Т. пл.

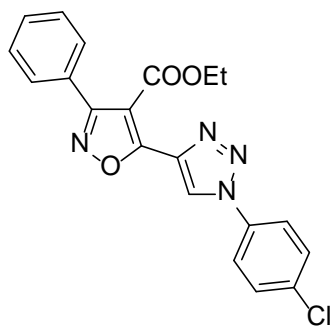
241-242 $^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 4.03 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7.08 (с, 1H,  $\text{CH}$ имида.); 9.04 (с, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 53.0 ( $\text{OCH}_3$ ); 127.3; 128.6 (C-5); 133.6; 134.9 (C-4); 135.3 ( $\text{CH}$ имида.); 146.6 (C-5'); 151.0 (C-4'); 160.6 (C=O). Найдено, %: С 33.45; Н 1.71; N 34.59; S 9.86.  $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 33.54; Н 1.88; N 34.77; S 9.95.



**Этил 5-(1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксилат (6з).** Выход 79%. Т. пл.

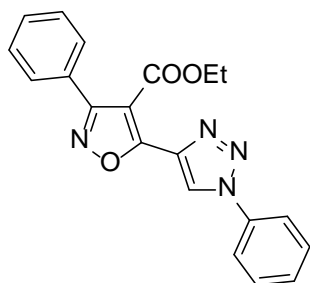
241-243 $^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.17 (т, 3H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.27 (к, 2H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.46–7.57 (м, 3H,  $\text{HAr}$ ); 7.63–7.69 (м, 2H,  $\text{HAr}$ ); 8.34–8.40 (AB,

2H,  $J=9.1$ , HAr); 8.45–8.52 (AB, 2H,  $J=9.1$ , HAr); 9.70 (с, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 13.8 (OCH $_2$ CH $_3$ ); 61.6 (OCH $_2$ CH $_3$ ); 109.1 (C-4'); 121.1 (*o*-CAr); 124.6 (C-5); 125.7 (*m*-CAr); 128.2 (*o*-CPh); 129.5 (*m*-CPh); 130.1 (*p*-CPh); 137.1 (*i*-CAr); 140.5 (*i*-CPh); 140.7 (C-4); 147.8 (*p*-CAr); 162.0 (C=O); 162.9 (C-3'); 164.3 (C-5'). Найдено, %: С 59.55; Н 3.59; N 17.24. C $_{20}$ H $_{15}$ N $_5$ O $_5$ . Вычислено, %: С 59.26; Н 3.73; N 17.28.



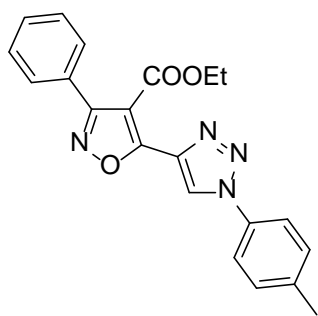
**Этил 5-(1-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксилат (6и).** Выход 61%. Т. пл. 130-133°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3173 (CHAr); 1718 (C=O); 1500; 1135; 824.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.17 (т, 3H,  $J=7.1$ , OCH $_2$ CH $_3$ ); 4.25 (к, 2H,  $J=7.1$ , OCH $_2$ CH $_3$ ); 7.26–7.56 (м, 3H, HAr); 7.56–7.85 (м, 4H, HAr); 8.04 (м, 2H, HAr); 9.46

(с, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 13.5 (OCH $_2$ CH $_3$ ); 61.3 (OCH $_2$ CH $_3$ ); 108.5 (C-4'); 122.4; 125.3 (C-5); 127.4; 128.3; 128.9; 129.9; 130.1; 133.8; 134.8; 135.2; 160.8 (C=O); 162.1 (C-3'); 163.5 (C-5'). Найдено, %: С 60.86; Н 3.86; N 14.21. C $_{20}$ H $_{15}$ ClN $_4$ O $_3$ . Вычислено, %: С 60.84; Н 3.83; N 14.19.

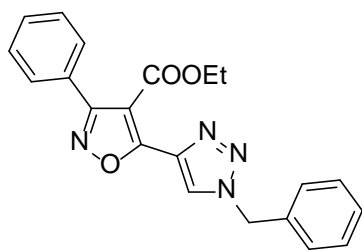


**Этил 3-фенил-5-(1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2-оксазол-4-карбоксилат (6к).** Выделяют из осадка с использованием колоночной хроматографии в системе этилацетат:гексан (1:1). Выход 56%. Т. пл. 153-154°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3180 (CHAr); 2926; 1714 (C=O); 1618; 1131.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.16 (т, 3H,  $J=7.1$ , OCH $_2$ CH $_3$ ); 4.25 (к, 2H,  $J=7.1$ , OCH $_2$ CH $_3$ ); 7.46–7.76 (м, 8H, HAr); 7.98 (м, 2H, HAr); 9.42 (с, 1H, H-5).

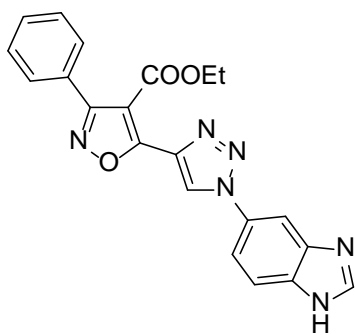
$^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 13.6 (OCH $_2$ CH $_3$ ); 61.4 (OCH $_2$ CH $_3$ ); 108.5 (C-4'); 120.8; 125.4 (C-5); 127.5; 128.4; 129.0; 129.6; 130.1; 130.3; 135.2; 136.0; 160.9 (C=O); 162.3 (C-3'); 163.7 (C-5'). Найдено, %: С 66.69; Н 4.45; N 15.51. C $_{20}$ H $_{16}$ N $_4$ O $_3$ . Вычислено, %: С 66.66; Н 4.48; N 15.55.



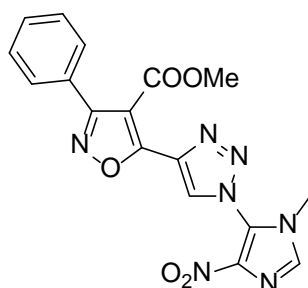
**Метил 3-фенил-5-(1-(4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2-оксазол-4-карбоксилат (6л).** Выход 70%. Т. пл. 147-149°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.16 (т, 3H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.45 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.25 (к, 2H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.36 (м, 2H, HAr); 7.46–7.57 (м, 3H, HAr); 7.63–7.69 (м, 4H, HAr); 9.43 (с, 1H, H-5). Найдено, %: С 67.24; Н 4.71; N 14.78.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 67.37; Н 4.85; N 14.96.



**Этил 5-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксилат (6м).** Выход 62%. Т. пл. 161-163°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3116 (CHAr); 1624 (C=O); 1067; 696.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.66 (т, 3H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.77 (д, 2H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 5.25 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6.88–7.11 (м, 8H, HAr); 7.19 (м, 2H, HAr); 8.21 (с, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 13.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 54.4 ( $\text{CH}_2$ ); 61.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 108.0 (C-4'); 126.4; 127.9; 128.0; 128.4; 129.0; 129.2; 129.2; 129.7; 134.0; 136.0; 161.8 (C=O); 162.6 (C-3'); 164.8 (C-5'). Найдено, %: С 67.35; Н 4.81; N 14.91.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 67.37; Н 4.85; N 14.96.



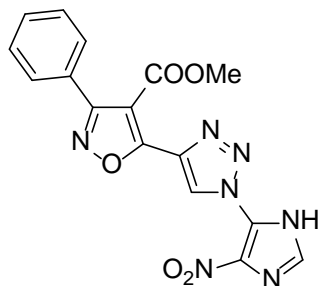
**Этил 5-(1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксилат (6н).** Выход 82%. Т. пл. 248-250°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.08–1.21 (т, 3H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.25 (к, 2H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.41–7.57 (м, 3H, HAr); 7.60–7.71 (м, 2H, HAr); 7.77 (м, 2H, HAr); 8.16 (с, 1H, HAr); 8.26 (с, 1H, HAr); 9.38 (с, 1H, H-5). Найдено, %: С 62.87; Н 4.11; N 20.78.  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 62.99; Н 4.03; N 20.99.



**Метил 5-(1-(1-метил-4-нитро-1H-имидазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксилат (6о).** Выход 46%. Т. пл. 187-188°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1718; 1609; 1511; 1337.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.66 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3.77 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7.45–7.59 (м, 3H, HAr); 7.66 (м, 2H, HAr);

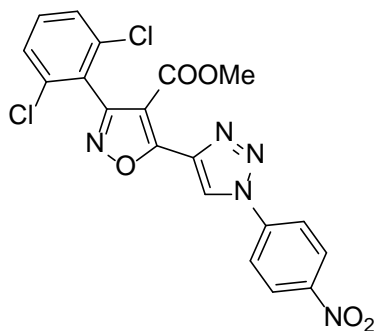


8.14 (с, 1H, CH); 9.46 (с, 1H, H-5). Найдено, %: С 51.51; Н 3.25; N 24.92.  $C_{17}H_{13}N_7O_5$ . Вычислено, %: С 51.65; Н 3.31; N 24.80.



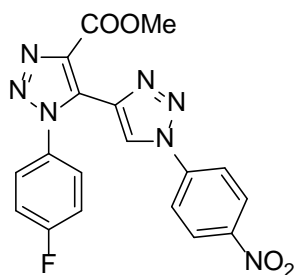
**Метил 5-(1-(4-нитро-1H-имидазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксилат (6b).**

Выход 52%. Разлагается при 219°C. ИК ( $\nu/cm^{-1}$ ): 1736; 1613; 1524; 1361.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.43–7.59 (м, 3H, HAr); 7.60–7.71 (м, 2H, HAr); 7.96 (с, 1H, CH); 9.40 (с, 1H, H-5). Найдено, %: С 50.49; Н 2.78; N 25.59.  $C_{16}H_{11}N_7O_5$ . Вычислено, %: С 50.40; Н 2.91; N 25.71.



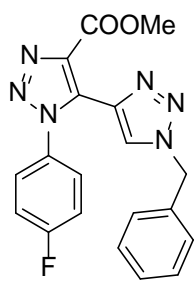
**Метил 3-(2,6-дихлорфенил)-5-(1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2-оксазол-4-карбоксилат (6p).**

Выход 82%. Т. пл. 205–207°C. ИК ( $\nu/cm^{-1}$ ): 3188 (CHAr); 1732 (C=O); 1522; 1504; 1346; 780.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 3.71 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.59 (с, 3H, HAr); 8.37 (AB, 2H,  $J=9.1$ , HAr); 8.49 (AB, 2H,  $J=9.1$ , HAr); 9.75 (с, 1H, H-5).  $^{13}C$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 52.5 (OCH<sub>3</sub>); 108.9 (C-4'); 121.6; 125.5; 126.4; 126.7; 128.3; 132.7; 134.3; 135.1; 140.2; 147.3; 158.9 (C=O); 160.0 (C-3'); 163.9 (C-5'). Найдено, %: С 49.56; Н 2.45; N 15.26.  $C_{19}H_{11}Cl_2N_5O_5$ . Вычислено, %: С 49.58; Н 2.41; N 15.22.

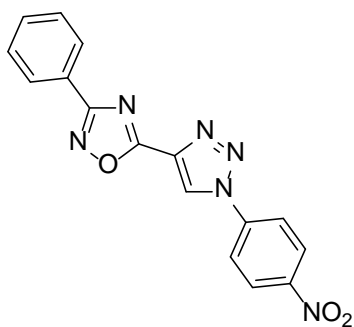


**Метил 3'-(4-фторфенил)-1-(4-нитрофенил)-1H,3'H-[4,4'-бис(1,2,3-триазол)]-5'-карбоксилат (6c).** Выход 75%. Т. пл.

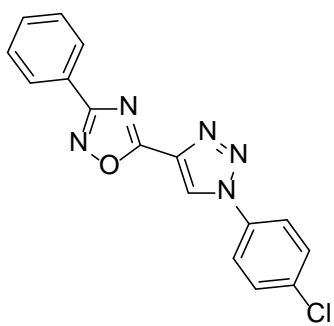
204–205°C. ИК ( $\nu/cm^{-1}$ ): 3180 (CHAr); 1710 (C=O); 1499; 1216; 823.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 3.87 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.34–7.46 (м, 2H, HAr); 7.58–7.78 (м, 4H, HAr); 7.96 (м, 2H, HAr); 9.34 (с, 1H, H-5).  $^{13}C$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 52.6 (OCH<sub>3</sub>); 116.7; 122.5; 126.6; 128.8; 128.9; 130.5; 132.1; 133.7; 134.0; 135.2; 137.0; 161.0 (C=O); 162.9 (C<sup>i</sup>F). Найдено, %: С 54.23; Н 3.05; N 21.01.  $C_{18}H_{12}ClFN_6O_2$ . Вычислено, %: С 54.21; Н 3.03; N 21.07.



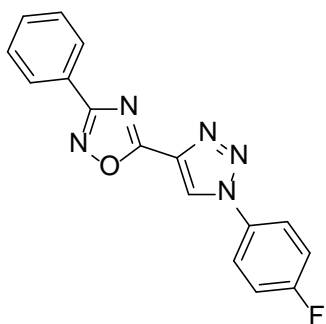
**Метил 1-бензил-3'-(4-фторфенил)-1H,3'Н-[4,4'-бис(1,2,3-триазол)]-5'-карбоксилат (6г).** Выход 59%. Т. пл. 160-162°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3070 (CHAr); 1707 (C=O); 1513; 1220; 852.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.33 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.22 (уш. с, 2H, CH<sub>2</sub>); 6.55–6.84 (м, 2H, HAr); 6.90 (уш. с, 5H, HAr); 7.09 (м, 2H, HAr); 8.23 (с, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 52.5 (OCH<sub>3</sub>); 53.3 (CH<sub>2</sub>); 116.5; 128.2; 128.7; 128.9; 129.0; 129.2; 132.7; 132.9; 132.9; 136.1; 136.6; 161.1 (C=O); 162.9 (C<sup>F</sup>). Найдено, %: C 60.33; H 4.01; N 22.22. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 60.31; H 4.00; N 22.21.



**5-(1-(4-Нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (6у).** Выход 92%. Т. пл. 288-290°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3120 (CHAr); 1639; 1522; 1337; 1039; 853; 745.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.52–7.64 (м, 3H, HAr); 8.13 (м, 2H, HAr); 8.39–8.47 (AB, 2H,  $J=9.3$ , HAr); 8.47–8.53 (AB, 2H,  $J=9.3$ , HAr); 10.12 (с, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 122.0; 126.0 (C-5); 126.3; 127.3; 127.7; 129.9; 132.4; 134.9; 140.7; 147.9; 168.7 (C-3'); 169.1 (C-5'). Найдено, %: C 57.41; H 3.12; N 25.21. C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 57.49; H 3.02; N 25.14.

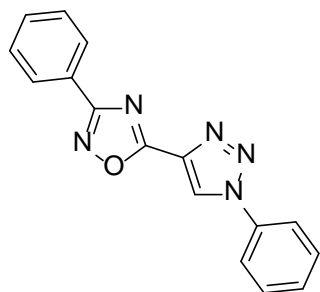


**5-(1-(4-Хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (6ф).** Выход 75%. Т. пл. 250-252°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3120 (CHAr); 1638; 1487; 833; 742.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.50–7.69 (м, 5H, HAr); 8.03–8.18 (м, 4H, HAr); 9.87 (с, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 122.4; 125.8 (C-5); 126.3; 127.1; 129.3; 129.9; 131.8; 133.9; 134.0; 134.7; 168.2 (C-3'); 168.8 (C-5'). Найдено, %: C 59.31; H 3.19; N 21.69. C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>5</sub>O. Вычислено, %: C 59.36; H 3.11; N 21.63.



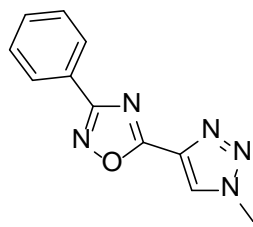
**5-(1-(4-Фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (6х).** Выход 78%. Т. пл. 225-227°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3125 (CHAr); 1639; 1511; 1225; 827; 744.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.34–7.44 (м, 2H, HAr); 7.53–7.62 (м, 3H, HAr); 8.08–8.16 (м, 4H, HAr); 9.82 (с, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$

ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 116.8 (CAr); 123.1 (CAr); 125.8 (C-5); 126.3; 127.1; 129.3; 131.8; 132.4; 133.9; 162.1 (CF); 168.1 (C-3'); 168.8 (C-5'). Найдено, %: С 62.70; Н 3.37; N 22.94. C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>5</sub>O. Вычислено, %: С 62.54; Н 3.28; N 22.79.



**3-Фенил-5-(1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол (6ц).** Выход 69%. Т. пл. 183-184°C. ИК (v/cm<sup>-1</sup>): 3136 (CHAr); 1640; 1303; 1040; 745. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 7.48–7.67 (м, 6H, HAr); 8.03–8.09 (м, 2H, HAr); 8.09–8.16 (м, 2H, HAr); 9.82 (с, 1H, HAr). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 120.6; 125.8 (C-5); 125.9; 127.1; 129.2; 129.4;

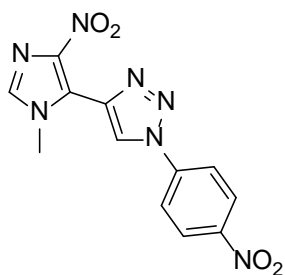
129.9; 131.7; 133.8; 135.8; 168.1 (C-3'); 168.8 (C-5'). Найдено, %: С 66.53; Н 3.71; N 24.41. C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, %: С 66.43; Н 3.83; N 24.21.



**Этил 2-(4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат (6ч).** Выход 70%. Т. пл. 160-162°C.

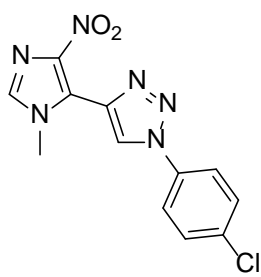
ИК (v/cm<sup>-1</sup>): 3070 (CHAr); 1707 (C=O); 1513; 1220; 852. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.32 (т, 3H, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.26 (к, 2H, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.49 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); 7.52–7.58 (м, 3H, HAr); 8.08–8.14 (м, 2H, HAr); 9.03 (с, 1H, H-5). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 13.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 50.6 (CH<sub>2</sub>); 61.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 126.1 (C-5); 126.9; 128.7; 131.1; 132.9; 166.0 (C=O); 167.9 (C-3'); 168.7 (C-5'). Найдено, %: С 56.28; Н 4.32; N 23.47.

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 56.18; Н 4.38; N 23.40.

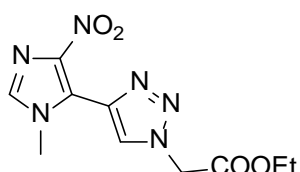


**4-(1-Метил-4-нитро-1H-имидазол-5-ил)-1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол (6ш).** Выход 88%. Т. пл. 276-277°C. ИК (v/cm<sup>-1</sup>): 1504. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 3.89 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 8.01 (с, 1H, CH); 8.30–8.41 (AB, 2H, J=9.3, HAr); 8.43–8.55 (AB, 2H, J=9.3, HAr); 9.57 (с, 1H, H-5). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 34.2; 121.2; 121.8; 125.6; 126.1; 135.2; 138.5; 140.4; 144.4; 147.2.

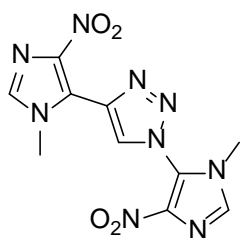
Найдено, %: С 45.59; Н 2.97; N 31.02. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 45.72; Н 2.88; N 31.10.



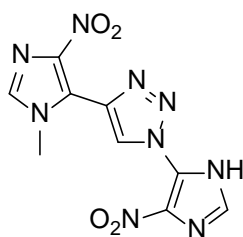
**4-(1-Метил-4-нитро-1Н-имидазол-5-ил)-1-(4-хлорфенил)-1Н-1,2,3-триазол (6щ).** Выход 58%. Т. пл. 236-237°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1500.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.85–3.99 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 7.60–7.71 (AB, 2H,  $J=9.0$ , HAr); 7.98 (с, 1H, CH); 8.02–8.11 (AB, 2H,  $J=9.0$ , HAr); 9.35 (с, 1H, CH). Найдено, %: С 47.39; Н 2.75; N 27.63.  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_6\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 47.30; Н 2.98; N 27.58.



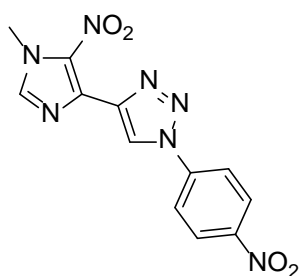
**Этил 2-(4-(1-метил-4-нитро-1Н-имидазол-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат (6ы).** Выход 45%.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.30 (т, 3H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.92 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 4.24 (к, 2H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 5.47 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7.91 (с, 1H, CH); 8.75 (с, 1H, CH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 13.9; 34.6; 50.6; 61.6; 122.8; 129.4; 133.7; 138.3; 138.3; 166.9. Найдено, %: С 42.79; Н 4.19; N 29.77.  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 42.86; Н 4.32; N 29.99.



**1,4-Бис(1-метил-4-нитро-1Н-имидазол-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол (6э).** Выход 62%. Разлагается со взрывом при 207°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1608; 1516; 1326.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.65 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3.96 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 7.99 (с, 1H, CH); 8.11 (с, 1H, CH); 9.26 (с, 1H, H-5). Найдено, %: С 37.59; Н 2.76; N 39.39.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_9\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 37.62; Н 2.84; N 39.49.

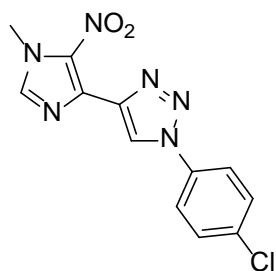


**4-(1-Метил-4-нитро-1Н-имидазол-5-ил)-1-(4-нитро-1Н-имидазол-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол (6ю).** Выход 51%. Разлагается со взрывом при 217 °С. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1587; 1524; 1360.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.94 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 7.97 (с, 1H, CH); 8.01 (с, 1H, CH); 9.18 (с, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 34.4; 121.8; 130.3; 133.7; 135.2; 138.6; 144.2. Найдено, %: С 35.29; Н 2.19; N 41.41.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_9\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 35.42; Н 2.31; N 41.30.

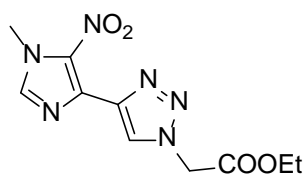


**4-(1-Метил-5-нитро-1Н-имидазол-4-ил)-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,3-триазол (6я).** Выход 68%. Т. пл. > 300°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1497; 1335.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 4.02 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 8.13 (с, 1H, CH); 8.31–8.41 (AB, 2H,  $J=9.3$ , HAr); 8.41–

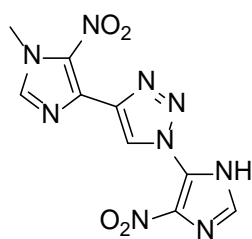
8.51 (AB, 2H,  $J=9.3$ , HAr); 9.36 (с, 1H, H-5). Найдено, %: С 45.72; Н 2.88; N 31.10.  
 $C_{12}H_9N_7O_4$ . Вычислено, %: С 45.72; Н 2.88; N 31.10.



**1-(4-Хлорфенил)-4-(1-метил-5-нитро-1H-имидазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол (6aa).** Выход 88%. Т. пл. 249-250°C.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\Gamma\text{ц}$ ): 4.01 (с, 3H, NCH $_3$ ); 7.57–7.68 (AB, 2H,  $J=9.0$ , HAr); 7.98–8.07 (AB, 2H,  $J=9.0$ , HAr); 8.12 (с, 1H, CH); 9.14 (с, 1H, CH).  $^{13}C$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 35.6; 122.7; 124.0; 130.3; 133.9; 134.0; 135.6; 135.8; 140.7; 142.3. Найдено, %: С 47.30; Н 2.98; N 27.58.  $C_{12}H_9ClN_6O_2$ . Вычислено, %: С 47.30; Н 2.98; N 27.58.



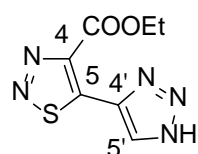
**Этил 2-(4-(1-метил-5-нитро-1H-имидазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат (6аб).** Выход 53%. Т. пл. 185-186°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1736; 1503; 1356; 1268.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\Gamma\text{ц}$ ): 1.27 (т, 3H,  $J=7.1$ , OCH $_2$ CH $_3$ ); 3.98 (с, 3H, NCH $_3$ ); 4.22 (к, 2H,  $J=7.1$ , OCH $_2$ CH $_3$ ); 5.44 (с, 2H, CH $_2$ ); 8.09 (с, 1H, CH); 8.64 (с, 1H, CH).  $^{13}C$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 13.9 (OCH $_3$ ); 35.4 (NCH $_3$ ); 50.4 (CH $_2$ ); 61.5 (OCH $_2$ CH $_3$ ); 127.4 (C-5); 134.2; 138.7; 142.0; 146.1; 167.1. Найдено, %: С 42.77; Н 4.45; N 29.87.  $C_{10}H_{12}N_6O_4$ . Вычислено, %: С 42.86; Н 4.32; N 29.99.



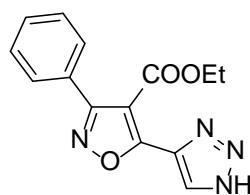
**4-(1-Метил-5-нитро-1H-имидазол-4-ил)-1-(4-нитро-1H-имидазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол (6ав).** Выход 66%. Разлагается со взрывом при 290 °C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1533; 1523; 1371; 1356.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\Gamma\text{ц}$ ): 4.02 (с, 3H, NCH $_3$ ); 7.99 (с, 1H, CH); 8.13 (с, 1H, CH); 9.09 (с, 1H, H-5).  $^{13}C$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 35.7; 127.3; 128.4; 133.6; 134.8; 135.1; 139.5; 142.4. Найдено, %: С 35.29; Н 2.23; N 41.17.  $C_9H_7N_9O_4$ . Вычислено, %: С 35.42; Н 2.31; N 41.30.

## Получение *N*-незамещенных 4-(азол-5-ил)-1,2,3-триазолов (общая методика)

Смесь 1 ммоль β-азолиленамина **3** и 3 ммоль сульфоилазида **7** в 5 мл CH<sub>3</sub>CN перемешивают 12 часов. После этого реакционную массу разбавляют 10 %-ым раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагируют CHCl<sub>3</sub> (20 мл). Водную часть подкисляют раствором HCl до pH=5 и экстрагируют EtOAc (2x20 мл). Далее экстракт отделяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривают.

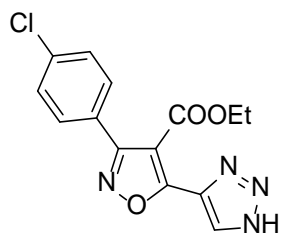


Этил **5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (8a)**. Выход 88%. Т. пл. 186-188°C. R<sub>f</sub> 0.43 (EtOAc:гексан, 1:1). ИК (ν/cm<sup>-1</sup>): 3169; 2869; 1724; 1502; 1297; 1201; 832. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.52 (т, 3H, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.58 (к, 2H, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 8.76 (с, 1H, H-5'); 15.81 (уш.с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 14.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 62.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 127.4 (C-5')<sup>4</sup>; 134.0 (C-4'); 146.4 (C-5); 152.0 (C-4); 160.3 (C=O). Найдено, %: С 37.41; Н 3.08; N 31.01; S 14.29. C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 37.33; Н 3.13; N 31.09; S 14.24. Найдено: HRMS 226.0392 [M+H]<sup>+</sup>. Вычислено: 226.0393.

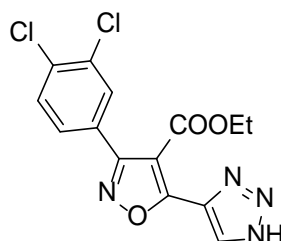


Метил **3-фенил-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2-оксазол-4-карбоксилат (8b)**. Выход 63%. Т. пл. 168-170°C. R<sub>f</sub> 0.47 (EtOAc:гексан, 1:1). ИК (ν/cm<sup>-1</sup>): 1718; 1541; 1327; 1232; 766. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.14 (т, 3H, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.22 (к, 2H, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.44–7.55 (м, 3H, HAr); 7.61 (м, 2H, HAr); 8.60 (уш.с, 1H, H-5'); 15.71 (уш.с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 13.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 61.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 108.8 (C-4); 125.8 (C-5'); 127.5 (*i*-C-Ph); 128.3 (*m*-C-Ph); 128.8 (*o*-C-Ph); 130.1 (*p*-C-Ph); 133.7 (C-4'); 161.3 (C=O); 162.1 (C-3); 164.5 (C-5). Найдено, %: С 59.09; Н 4.29; N 19.77. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 59.15; Н 4.25; N 19.71. ESI-MS 270 [M]<sup>+</sup>.

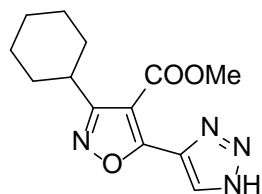
<sup>4</sup>Определен на основании данных 2D HMBC эксперимента



**Этил 3-(4-хлорфенил)-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2-оксазол-4-карбоксилат (8в).** Выход 82%. Т. пл. 180-182 °С.  $R_f$  0.41 (EtOAc:гексан, 1:1). ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1719; 1416; 1313; 1132; 832.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.11 (т, 3H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.22 (к, 2H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.60 (AB, 2H,  $J=8.3$ , HAr); 7.70 (AB, 2H,  $J=8.3$ , HAr); 8.77 (с, 1H, H-5'); 15.96 (уш.с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 13.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 61.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 108.1 (C-4); 126.6 (*i*-C-Ar); 128.3 (*m*-C-Ar); 129.7 (C-5')<sup>5</sup>; 130.9 (*o*-C-Ar); 133.6 (уш.с, C-4'); 134.0 (*p*-C-Ar); 160.6 (C=O); 161.4 (C-3); 164.8 (C-5). Найдено, %: С 52.70; Н 3.43; N 17.48.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 52.76; Н 3.48; N 17.58. ESI-MS 318 [M]<sup>+</sup>.



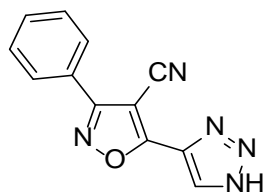
**Этил 3-(3,4-дихлорфенил)-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2-оксазол-4-карбоксилат (8г).** Выход 70%. Т. пл. 188-190°С.  $R_f$  0.51 (EtOAc:гексан, 1:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.11 (т, 3H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.21 (к, 2H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.66 (AA'BB', 1H,  $J=8.4$ , 1.8, HAr); 7.79 (AB, 1H,  $J=8.4$ , HAr); 7.99 (AB, 1H,  $J=1.8$ , HAr); 8.77 (с, 1H, H-5'); 15.94 (уш.с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 13.9; 61.6; 108.5; 127.8; 128.9; 129.9; 130.9; 131.5; 131.8; 133.5; 134.0; 160.8; 161.0; 165.6. Найдено, %: С 47.69; Н 2.78; N 15.80.  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 47.61; Н 2.85; N 15.86. ESI-MS 352 [M]<sup>+</sup>.



**Метил 3-циклогексил-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2-оксазол-4-карбоксилат (8д).** Выход 70%. Т. пл. 160-162°С.  $R_f$  0.44 (EtOAc:гексан, 1:1). ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 2940; 2854; 1723; 1617; 1543; 1104; 792.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.25-1.42 (м, 3H, H-циклогексил); 1.43-1.53 (м, 2H, H-циклогексил); 1.70 (м, 1H, H-циклогексил); 1.79 (м, 2H, H-циклогексил); 1.98 (м, 2H, H-циклогексил); 3.04-3.22 (м, 1H, H-циклогексил); 3.84 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 8.66 (с, 1H, H-5'); 15.86 (уш.с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 25.5; 25.8; 31.0; 35.4; 52.0 ( $\text{OCH}_3$ ); 107.1 (C-4); 133.9 (C-4'); 161.5 (C=O); 164.1 (C-3); 167.1 (C-5). Найдено, %: С 56.58; Н 5.81; N 20.22.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 56.51; Н 5.84; N 20.28. ESI-MS 276 [M]<sup>+</sup>.

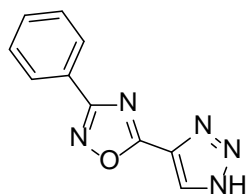
<sup>5</sup> Сигнал частично перекрывается с сигналом карбонильного атома углерода

### 3-Фенил-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2-оксазол-4-



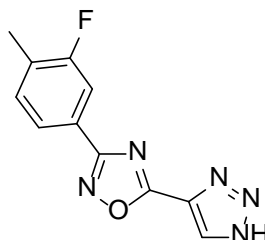
**карбонитрил (8e).** Выход 52%. Т. пл. 189-190°C.  $R_f$  0.48 (EtOAc:гексан, 1:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.63–7.64 (м, 3H, HAr); 7.91-7.94 (м, 2H, HAr); 8.49 (с, 1H, H-5').  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 85.0 (C-4); 112.8 (CN); 126.6 (*i*-C-Ar); 127.8 (*o*-C-Ar); 129.9 (*m*-C-Ar); 130.6 (C-5'); 131.8 (*p*-C-Ar); 132.2 (C-4'); 161.7 (C-3); 171.2 (C-5). Найдено, %: C 60.76; H 2.97; N 29.52.  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено, %: C 60.87; H 3.05; N 29.60. ESI-MS 237  $[\text{M}]^+$ .

### 3-Фенил-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол (8ж).



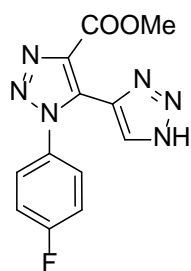
Выход 93%. Т. пл. 210-212°C.  $R_f$  0.4 (EtOAc:гексан, 1:1). ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3149; 2921; 1641; 1524; 1440; 1373; 1304; 1237.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.54–7.69 (м, 3H, HAr); 8.00–8.17 (м, 2H, HAr); 8.96 (уш.с, 1H, H-5'); 16.13 (уш.с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 125.9 (*i*-C-Ph); 127.1 (*o*-C-Ph); 129.3 (*m*-C-Ph); 130.1 (C-5'); 131.7 (*p*-C-Ph); 132.6 (C-4'); 168.1 (C-3); 169.4 (C-5). Найдено, %: C 56.39; H 3.26; N 32.80.  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено, %: C 56.34; H 3.31; N 32.85. ESI-MS 213  $[\text{M}]^+$ .

### 3-(3-Фтор-4-метилфенил)-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,4-

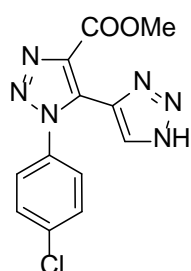


**оксадиазол (8з).** Выход 68%. Т. пл. 258-259°C.  $R_f$  0.49 (EtOAc:гексан, 1:1). ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3304; 1720; 1508; 1084; 835; 814.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.32–2.39 (м, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.43 (с, 1H, HAr); 7.72 (м, 1H, HAr); 7.77-7.87 (м, 1H, HAr); 8.66 (с, 1H, H-5'); 15.93 (уш.с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 14.7 (OCH<sub>3</sub>); 113.8; 123.4; 125.8; 128.9; 132.9; 133.1; 161.2; 167.6; 170.0. Найдено, %: C 53.78; H 3.23; N 28.51.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FN}_5\text{O}$ . Вычислено, %: C 53.88; H 3.29; N 28.56. ESI-MS 245  $[\text{M}]^+$ .

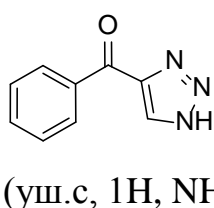




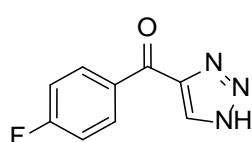
**Метил-3'-(4-фторфенил)-1H,3'H-[4,4'-бис(1,2,3-триазол)]-5'-карбоксилат (8и).** Выход 65%. Т. пл. 125-127°C.  $R_f$  0.45 (EtOAc:гексан, 1:1). ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3108; 2127; 1726; 1510; 1088; 834.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.89 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.40 (м, 2H, HAr); 7.50 (м, 2H, HAr); 8.25 (уш.с, 1H, H-5'); 15.35 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 50.10; H 3.10; N 29.21. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 50.00; H 3.15; N 29.16. ESI-MS 288 [M]<sup>+</sup>.



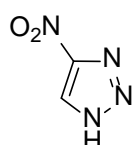
**Метил-3'-(4-хлорфенил)-1H,3'H-[4,4'-бис(1,2,3-триазол)]-5'-карбоксилат (8к).** Выход 67%. Т. пл. 131-133°C.  $R_f$  0.48 (EtOAc:гексан, 1:1). ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3168; 2921; 1727; 1494; 1223; 1078; 1002; 825.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.89 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.30 (м, 2H, HAr); 7.49 (м, 2H, HAr); 8.22 (уш.с, 1H, H-5'); 15.33 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 47.38; H 2.92; N 27.50. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 47.30; H 2.98; N 27.58. ESI-MS 304 [M]<sup>+</sup>.



**Фенил(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон (8л).** Выход 61%. Т. пл. 121-123°C.  $^1\text{H}$  ЯМР<sup>6</sup> (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.54 (м, 2H, HAr); 7.64 (м, 1H, HAr); 8.27 (м, 2H, HAr); 8.44 (уш.с, 1H, H-5'); 15.58 (уш.с, 1H, NH).



**(4-Фторфенил)(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон (8м).** Выход 71%. Т. пл. 179-181°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3120; 1659; 1598; 1241; 768.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.43 (м, 2H, HAr); 8.38 (м, 2H, HAr); 8.69 (уш.с, 1H, H-5'); 13.81 (уш.с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 115.7; 132.5; 133.4; 133.7; 145.9; 165.5; 184.4. Найдено, %: C 56.45; H 3.11; N 21.91. C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>3</sub>O. Вычислено, %: C 56.55; H 3.16; N 21.98. ESI-MS 191 [M]<sup>+</sup>.



**4-Нитро-1H-1,2,3-триазол (8н).** Выход 50%. Т. пл. 158-159°C.  $R_f$  0.35 (EtOAc:C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, 10:1). ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3240, 3161, 1543, 1391, 1226, 827.  $^1\text{H}$  ЯМР<sup>7</sup> (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.89 (с, 1H, H-5'); 16.18 (уш.с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 125.5; 153.5.

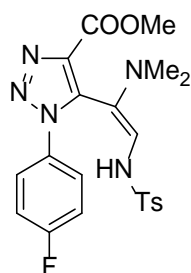
<sup>6</sup> Данные  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии соответствуют представленным ранее [120].

<sup>7</sup> Данные  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии соответствуют представленным ранее [121].

## Получение диаминоалкенов (общая методика)

Смесь соответствующего β-азолиленамина **3** и тозилазида **7a** выдерживают 1 час при комнатной температуре, приливают CH<sub>3</sub>CN (2 мл), осадок отфильтровывают, промывают 2мл CH<sub>3</sub>CN, сушат.

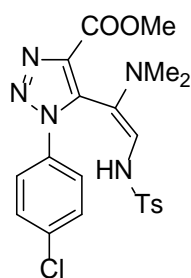
### Метил-(Е)-5-(1-(диметиламино)-2-((4-метилбензолсульфониламино)этинил)-



### 1-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (**11a**). Выход

41%. Т. пл. 211-213°C. R<sub>f</sub> 0.32 (EtOAc:гексан, 1:1). ИК (ν/cm<sup>-1</sup>): 3211; 3163; 3073; 1641; 1473; 1335; 1189; 1172; 762. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.29 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>); 2.44 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.49 (AB, 1H, J=9.1, CH); 7.07 (м, 2H, HAr); 7.21-7.46 (м, 4H, HAr); 7.56 (м, 2H, HAr); 9.08 (AB, 1H, J=9.1, CH). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 20.9 (CH<sub>3</sub>); 39.9 (NMe<sub>2</sub>); 51.7 (OMe); 108.8 (C<sub>2</sub>H); 115.9 (*m*-C-Ar); 124.5 (C<sub>1</sub>H); 126.2 (*o*-C-Ar); 126.3 (*o*-C-Ts); 129.6 (*m*-C-Ts); 132.0 (*i*-C-Ar); 134.4 (C<sup>5</sup>триазол.); 137.3 (*i*-C-Ts); 138.7 (C<sup>4</sup>триазол.); 142.9 (*p*-C-Ts); 160.3 (C=O); 162.1 (*p*-C-Ar). Найдено, %: С 54.82; Н 4.89; N 15.19; S 6.93. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 54.89; Н 4.83; N 15.24; S 6.98. Найдено: HRMS 460.1452 [M+H]<sup>+</sup>. Вычислено: 460.1449.

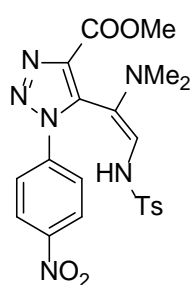
### Метил-(Е)-5-(1-(диметиламино)-2-((4-метилбензолсульфониламино)этинил)-



### 1-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (**11b**). Выход

42%. Т. пл. 194-195°C. R<sub>f</sub> 0.35 (EtOAc:гексан, 1:1). ИК (ν/cm<sup>-1</sup>): 3236; 1729; 1341; 1225; 1122; 1057. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.31 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>); 2.45 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.49 (AB, 1H, J=9.1, CH); 7.07 (м, 2H, HAr); 7.27-7.37 (м, 6H, HAr); 7.56 (м, 2H, HAr); 9.09 (AB, 1H, J=9.1, CH). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 21.5; 41.0; 52.2; 109.3; 124.9; 125.9; 126.8; 129.6; 130.1; 134.6; 134.7; 134.9; 137.8; 139.3; 143.3; 160.7. Найдено, %: С 52.89; Н 4.62; N 14.78; S 6.65. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 52.99; Н 4.66; N 14.71; S 6.74.

**Метил-(Е)-5-(1-(диметиламино)-2-((4-метилбензолсульфониламино)этинил)-**



**1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (11в).** Выход

49%. Т. пл. 219-221°C.  $R_f$  0.28 (EtOAc:гексан, 1:1). ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 2923;

2853; 1731, 1622, 1279, 1144, 1082.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ):

2.31 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>); 2.37 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.54 (д, 1H,

$J=9.1$ , CH); 7.33 (м, 2H, HAr); 7.56 (м, 2H, HAr); 7.59-7.67 (м, 2H,

HAr); 8.15–8.26 (м, 2H, HAr); 9.16 (д, 1H,  $J=9.1$ , CH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.):

20.8 (CH<sub>3</sub>); 40.1 (NMe<sub>2</sub>); 51.9 (OCH<sub>3</sub>); 109.3 (C<sub>2</sub>H); 124.0 (C<sub>1</sub>H); 124.4 (*m*-C-Ar);

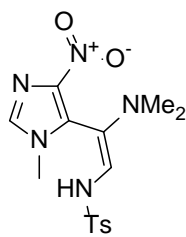
124.6 (*o*-C-Ar); 126.4 (*o*-C-Ts); 129.6 (*m*-C-Ts); 134.4 (C<sup>5</sup>триазол.); 137.3 (*i*-C-Ts);

139.2 (C<sup>4</sup>триазол.); 140.2 (*i*-C-Ar); 142.9 (*p*-C-Ts); 147.3 (*p*-C-Ar); 160.0 (C=O).

Найдено, %: C 51.91; H 4.51; N 17.22; S 6.53. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S. Вычислено, %: C 51.84;

H 4.56; N 17.27; S 6.59. ESI-MS 486 [M]<sup>+</sup>.

**N-(Е)-2-(Диметиламино)-2-(1-метил-4-нитро-1H-имидазол-5-**



**ил)этинил)-4-метилбензолсульфамид (11г).** Выход 45%. Т. пл.

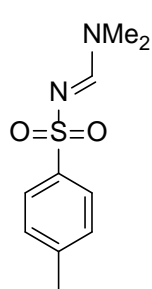
183-184°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1513; 1317; 1147.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,

$J/\text{Гц}$ ): 2.42 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.46 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>); 3.27 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5.33

(AB, 1H,  $J=7.5$ , CH); 7.31 (м, 2H, HAr); 7.58 (м, 2H, HAr); 7.72 (с, 1H,

СНимид.); 8.75 (AB, 1H,  $J=7.5$ , NH). Найдено, %: C 49.55; H 5.15; N 19.25; S 8.63.

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 49.30; H 5.24; N 19.17; S 8.78.



**N-[(Е)-N,N-Диметиламино)метилен]-4-метилбензолсульфамид**

**(12).** Выделение: реакционную массу упаривают, разделяют на

хроматографической колонке в системе этилацетат:гексан (1:1), сушат

над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривают. Выход 20%. Т. пл. 134-135°C.  $R_f$  0.2

(EtOAc:гексан, 1:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.40 (с, 3H,

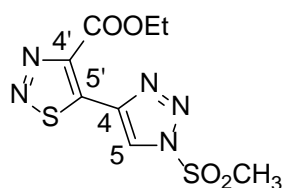
CH<sub>3</sub>); 2.95 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.17 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 7.27 (м, 2H, HAr); 7.62 (м, 2H, HAr); 8.16

(с, 1H, CH)<sup>8</sup>. Найдено: HRMS 227.085 [M+H]<sup>+</sup>. Вчислено: 227.084.

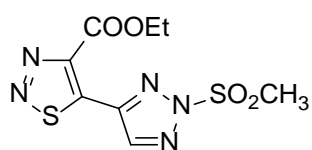
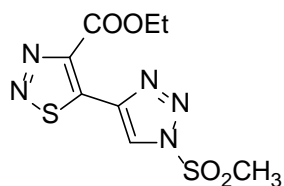
<sup>8</sup> Данные  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии соответствуют представленным ранее [122]

## Получение 4-азилил-*NH*-сульфонил-1,2,3-триазолов.

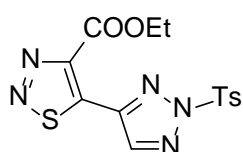
Смесь соответствующего незамещенного триазола **8** (1,0 ммоль), сульфонил хлорида **16** (1,2 ммоль) и ДИПЭА (1,2 ммоль) в безводном этаноле перемешивают 1 час при комнатной температуре. Полученный осадок отфильтровывают и промывают безводным этанолом. Сырой продукт перекристаллизовывают из этилацетата. В результате реакции получают смесь изомеров: 1- и 2-сульфонил-1,2,3-триазолов.



**Этил-5-(1-метилсульфонил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (17a).** Выделяют при помощи перекристаллизации из этилацетата. Выход 49%. Т. пл. 169-171°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.52 (т, 3H, J=8.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.63 (с, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.59(к, 2H, J=8.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 9.36 (с, 1H, H-5). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.): 14.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 42.7 (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 62.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 124.8 (C-5); 135.9 (C-4); 150.3 (C-5'); 157.2 (C-4'); 160.9 (C=O). Найдено, %: С 31.70; Н 2.96; N 23.10; S 21.17. С<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 31.68; Н 2.99; N 23.09; S 21.14.

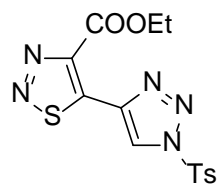


**Этил-5-(1-метилсульфонил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (17a) + этил-5-(1-метилсульфонил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (18a).** Выход 64%. Т. пл. 140-144°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.52 (т, 3H, J=8.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.53 (10б), 3.63 (10а); (2с, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.59 (к, 2H, J=8.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 8.87 (10б), 9.36 (10а) (2с, 1H, H-5). Найдено, %: С 31.58; Н 2.89; N 23.15; S 21.29. С<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 31.68; Н 2.99; N 23.09; S 21.14.



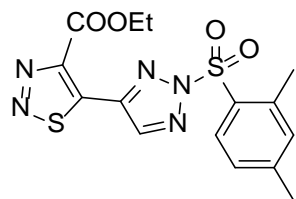
**Этил-5-{1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (17б) + этил-5-{1-[(4-метилфенил)сульфонил]-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (18б).** Выход 93%. Т. пл. 152-159°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.45-1.54 (м, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.45 (18б); 2.47 (17б) (2с, 3H,

SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>); 4.52–4.62 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.38–7.43 (м, 2H, HAr); 8.01–8.07 (м, 2H, HAr); 8.74 (**18б**); 9.35 (**17б**); (2с, 1H, H-5). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 13.7;



14.0; 20.7; 21.2; 61.9; 62.1; 125.5; 126.0; 128.1; 128.6; 128.8; 130.9; 131.0; 134.0; 135.6; 137.6; 138.0; 139.4; 145.1; 146.5; 148.0; 151.9; 159.5; 160.3. Найдено, %: С 44.41; Н 3.41; N 18.29; S 16.79. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 44.32; Н 3.45; N 18.46; S 16.90.

**Этил-5-{1-[(2,4-диметилфенил)сульфонил]-2Н-1,2,3-**



**триазол-4-ил}-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (18в).**

Выделяют при помощи перекристаллизации из этилацетата.

Выход 50%. Т. пл. 176-178°С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д., J/Гц):

1.48 (т, 3H, J=8.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.40 (с, 3H, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>); 2.67

(с, 3H, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>); 4.55 (к, 2H, J=8.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.16 (с, 1H, HAr); 7.24 (AB,

1H, J=8.0, HAr); 8.15 (AB, 1H, J=8.0, HAr); 8.75 (с, 1H, H-5). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>,

δ, м. д.): 14.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 20.0 (SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>); 20.5 (SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>); 61.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

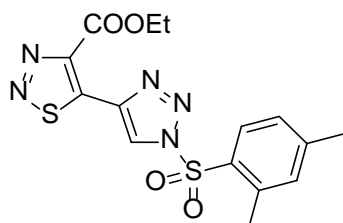
125.1 (CAr); 126.6 (CAr); 127.3 (C-5); 131.3 (CAr); 134.0 (C-4); 135.3 (CAr); 137.9

(CAr); 143.3 (CAr); 146.5 (C-5'); 151.9 (C-4'); 160.3 (C=O). Найдено, %: С 45.88; Н

3.76; N 17.65; S 16.22. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 45.79; Н 3.84; N 17.80; S

16.30.

**Этил-5-{1-[(2,4-диметилфенил)сульфонил]-2Н-1,2,3-**



**триазол-4-ил}-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (17в) +**

**этил-5-{1-[(2,4-диметилфенил)сульфонил]-1Н-1,2,3-**

**триазол-4-ил}-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (18в).**

Выход 90%. Т. пл. 153-156°С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.,

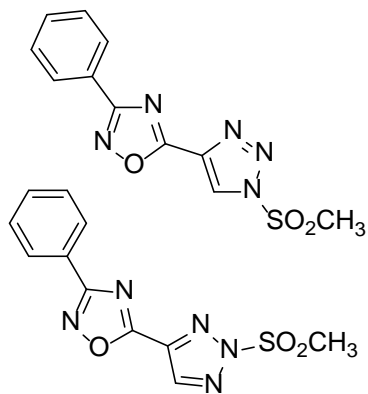
J/Гц): 1.46-1.56 (м, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.41, 2.68 (**18в**) (2с, 3H,

SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.40, 2.67 (**17в**) (2с, 3H, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

4.53–4.62 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.16–7.28 (м, 2H, HAr); 8.14–

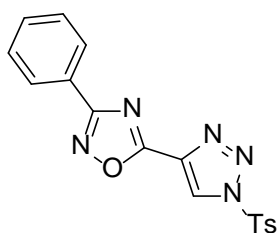
8.18 (м, 1H, HAr); 8.75 (**18в**), 9.36 (**17в**) (2с, 1H, H-5). Найдено, %: С 45.83; Н 3.80;

N 17.82; S 16.33. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 45.79; Н 3.84; N 17.80; S 16.30.



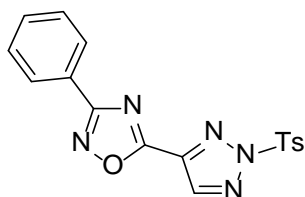
**5-(1-Метилсульфонил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (17г) + 5-(1-метилсульфонил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (18г).**

Выход 63%. Т. пл. 122-127°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д., J/Гц): 3.60 (18г), 3.67 (17г) (2с, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 8.55 (18г), 8.86 (17г), (2с, 1H, H-5); 7.50–7.59 (м, 3H, HAr); 8.17–8.20 (м, 2H, HAr). Найдено, %: С 45.38; Н 3.19; N 24.12; S 11.09. С<sub>11</sub>Н<sub>9</sub>Н<sub>5</sub>О<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 45.36; Н 3.11; N 24.04; S 11.01.

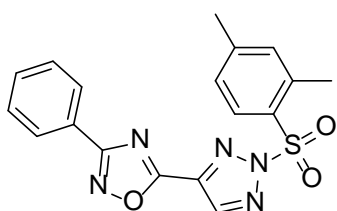


**3-Фенил-5-(1-тозил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол (17д) + 3-Фенил-5-(1-тозил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол (18д).**

Выход 85%. Т. пл. 177-180°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.45 (18д), 2.48 (17д) (2с, 3H, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>); 8.43 (18д), 8.86 (17д) (2с, 1H, H-5); 7.40–7.45 (м, 2H, HAr); 7.48–7.56 (м, 3H, HAr); 8.06–8.10 (м, 2H, HAr); 8.14-8.17 (м, 2H, HAr). Найдено, %: С, 55.54; Н, 3.60; N, 19.02; S, 8.71. С<sub>17</sub>Н<sub>13</sub>Н<sub>5</sub>О<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С, 55.58; Н, 3.57; N, 19.06; S, 8.73.

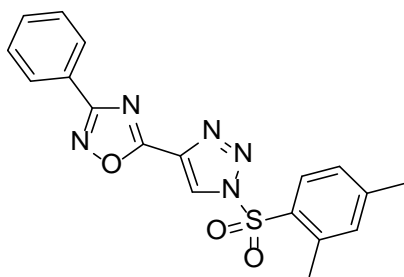


N, 19.06; S, 8.73.



**5-(1-(2,4-Диметилфенилсульфонил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (18е).**

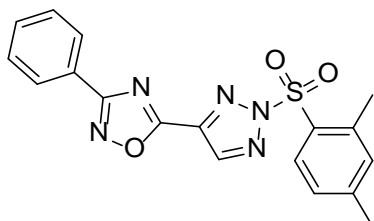
Выделяют при помощи двойной перекристаллизации из этилацетата. Выход 26%. Т. пл. 176-178°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.40 (с, 3H, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.69 (с, 3H, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 7.17 (с, 1H, HAr); 7.26 (м, 1H, HAr); 7.49-7.55 (м, 3H, HAr); 8.15 (2H, HAr); 8.20 (м, 1H, HAr); 8.43 (с, 1H, H-5). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 20.6; 21.6; 126.0; 127.6; 127.9; 128.9; 130.5; 131.6; 131.9; 134.1; 137.1; 137.5; 140.4; 147.7; 167.5; 169.2. Найдено, %: С 56.69; Н 3.78; N 18.26; S 8.34. С<sub>18</sub>Н<sub>15</sub>Н<sub>5</sub>О<sub>3</sub>С. Вычислено, %: С 56.68; Н 3.96; N 18.36; S 8.41.



**5-(1-(2,4-Диметилфенилсульфонил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (17e) + 5-(1-**

**(2,4-диметилфенилсульфонил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (18e).** Выход 90%. Т. пл. 176-178°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.40

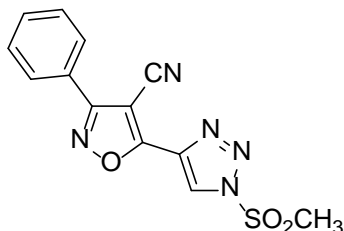
(18e), 2.43 (17e) (2с, 3H, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)); 2.68 (18e), 2.69



(17e) (2с, 3H, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)); 7.17–7.29 (м, 2H, HAr); 7.49–7.56 (м, 3H, HAr); 8.14–8.22 (м, 3H, HAr); 8.43

(18e), 8.88 (17e) (2с, 1H, H-5). Найдено, %: С 56.76; Н 4.05; N 18.26; S 8.33. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С

56.68; Н 3.96; N 18.36; S 8.41.

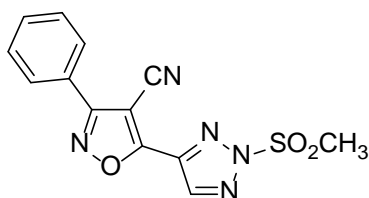


**5-(1-метилсульфонил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбонитрил (17ж) + 5-(1-**

**метилсульфонил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбонитрил (18ж).** Выход 40%. Т. пл. 150-

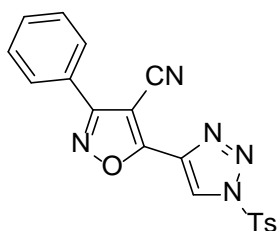
153°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д., J/Гц): 3.63 (18ж), 3.69

(17ж) (2с, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.54–7.62 (м, 3H, HAr); 8.01–8.04



(м, 2H, HAr); 8.53 (18ж), 8.81 (17ж) (2с, 1H, H-5). Найдено, %: С 49.42; Н 2.97; N 22.29; S 10.10. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 49.52; Н 2.88; N 22.21; S

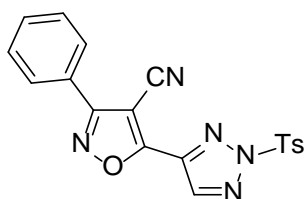
10.17.



**3-Фенил-5-(1-тозил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2-оксазол-4-**

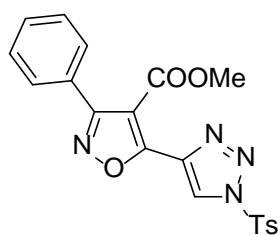
**карбонитрил (17з) + 3-фенил-5-(1-тозил-2H-1,2,3-триазол-**

**4-ил)-1,2-оксазол-4-карбонитрил (18з).** Выход 68%. Т. пл. 198-201°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.46 (18з), 2.49



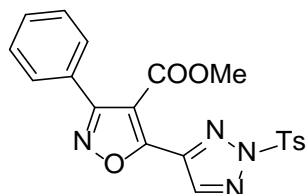
(17ж) (2с, 3H, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>); 7.41–7.46 (м, 2H, HAr), 7.52–7.60 (м, 3H, HAr); 7.98–8.01 (м, 2H, HAr); 8.07–8.12 (м, 2H, HAr); 8.40 (18з), 8.79 (17з) (с, 1H, H-5). Найдено, %: С 58.39;

Н 3.35; N 17.89; S 8.19.



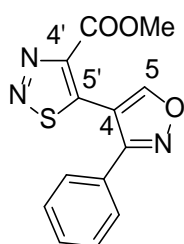
**Метил-3-фенил-5-(1-тозил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2-оксазол-4-карбоксилат (17и) + метил-3-фенил-5-(1-тозил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2-оксазол-4-карбоксилат (18и).**

Выход 65%. Т. пл. 91-95°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.48 (18и), 2.50 (17и) (2с, 3H, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>); 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.41–7.55 (м, 5H, HAr); 7.62–7.66 (м, 2H, HAr); 8.08–8.11 (м, 2H, HAr); 8.57 (18и), 9.19 (17и) (2с, 1H, H-5).



### Взаимодействие β-азолиленаминов с гидроксамоилхлоридами (общая методика)

К 1 ммоль гидроксамоилхлорида **20** добавляют 1.1 ммоль β-азолиленамина **3**, приливают 5 мл диоксана и перемешивают при комнатной температуре 12-32 часов. Реакционную массу упаривают, приливают этанол, осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола, сушат.



**Метил 5-(3-фенил-1,2-оксазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (23а).** Выделение: реакцию массу упаривают,

приливают смесь H<sub>2</sub>O:C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (1:1), осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, сушат. Выход 67%. Т. пл. 124-

125°C. ИК (ν/см<sup>-1</sup>): 1712; 1453; 1332; 1205. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.

д., J/Гц): 3.70 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.33–7.40 (м, 2H, HPh); 7.41–7.55 (м, 3H, HPh); 9.46

(с, 1H, H-5). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 52.5 (OCH<sub>3</sub>); 105.8 (C-4); 126.9; 127.9;

129.0; 130.3; 148.4; 149.8; 159.7 (C=O); 160.0 (C-3); 161.2 (C-5)<sup>9</sup>. Найдено, %:

C 54.45; H 3.23; N 14.55; S 11.09. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 54.35; H 3.16; N

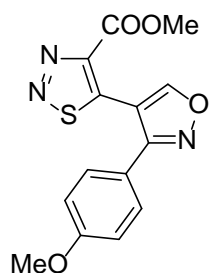
14.63; S 11.16.

**Метил 5-(3-(4-метоксифенил)-1,2-оксазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (23б).** Выделение: реакцию массу

упаривают, приливают смесь H<sub>2</sub>O:C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (1:1), осадок

отфильтровывают, перекристаллизовывают из C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, сушат.

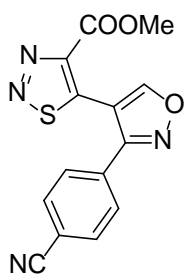
Выход 97%. Т. пл. 137-138°C. ИК (ν/см<sup>-1</sup>): 1712; 1606; 1448; 1174.



<sup>9</sup>Отнесение сделано на основании данных 2D НМВС эксперимента

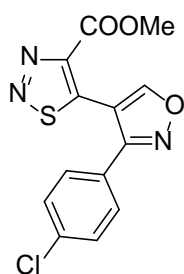


$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.75 (с, 3H, OCH $_3$ ); 3.82 (с, 3H, OCH $_3$ ); 6.97 (AB, 2H,  $J=8.8$ , HAr); 7.29 (AB, 2H,  $J=8.8$ , HAr); 9.42 (с, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 53.0 (OCH $_3$ ); 55.8 (OCH $_3$ ); 106.2 (C-4); 115.0 (CAr); 119.4 (CAr); 130.0 (CAr); 149.2 (C-5'); 150.4 (C-4'); 160.3 (CAr); 160.3 (C=O); 161.3 (C-3); 161.5 (C-5). Найдено, %: C 52.91; H 3.29; N 13.44; S 10.11. C $_{14}$ H $_{11}$ N $_3$ O $_4$ S. Вычислено, %: C 52.99; H 3.49; N 13.24; S 10.10.



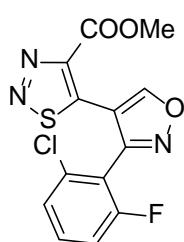
**Метил 5-(3-(4-цианофенил)-1,2-оксазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (23в).** Выделение: реакцию массу упаривают, приливают смесь H $_2$ O:C $_2$ H $_5$ OH (1:1), осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из C $_2$ H $_5$ OH, сушат. Выход 77%. Т. пл. 192-193°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 2223; 1744; 1495; 1173.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,

$\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.70 (с, 3H, OCH $_3$ ); 7.60 (AB, 2H,  $J=8.2$ , HAr); 7.82 (AB, 2H,  $J=8.2$ , HAr); 9.46 (с, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 53.0 (OCH $_3$ ); 106.4 (C-4); 113.5 (CN); 118.7 (CAr); 129.3 (CAr); 132.3 (CAr); 133.5 (CAr); 148.5 (C-5'); 150.3 (C-4'); 159.4 (C=O); 160.1 (C-3); 162.2 (C-5). Найдено, %: C 53.92; H 2.45; N 17.89; S 10.21. C $_{14}$ H $_8$ N $_4$ O $_3$ S. Вычислено, %: C 53.84; H 2.58; N 17.94; S 10.27.



**Метил 5-(3-(4-хлорфенил)-1,2-оксазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (23г).** Выделение: реакцию массу упаривают, приливают смесь H $_2$ O:C $_2$ H $_5$ OH (1:1), осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из C $_2$ H $_5$ OH, сушат. Выход 71%. Т. пл. 144-145°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1731; 1600; 1443; 1412; 1125.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,

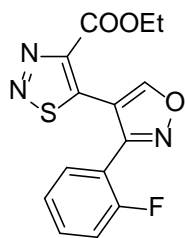
$\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.69 (с, 3H, OCH $_3$ ); 7.40 (AB, 2H,  $J=8.0$ , HAr); 7.47 (AB, 2H,  $J=8.0$ , HAr); 9.47 (с, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 53.05 (OCH $_3$ ); 106.3; 126.4; 129.7; 130.3; 135.8; 148.7; 150.3; 159.7; 160.2; 161.9. Найдено, %: C 48.45; H 2.62; N 13.01; S 9.83. C $_{13}$ H $_8$ ClN $_3$ O $_3$ S. Вычислено, %: C 48.53; H 2.51; N 13.06; S 9.97.



**Метил 5-(3-2-хлор-6-фторфенил)-1,2-оксазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (23д).** Выделение: реакцию массу упаривают, приливают смесь H $_2$ O:C $_2$ H $_5$ OH (1:1), осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из C $_2$ H $_5$ OH, сушат.

Выход 95%. Т. пл. 114-115°C. ИК ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1723; 1421; 1328; 1128.  $^1\text{H}$  ЯМР

(DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 3.84 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.44–7.58 (м, 2H, HAr); 7.72 (м, 1H, HAr); 9.85 (с, 1H, H-5). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 52.85 (OCH<sub>3</sub>); 107.6 (C-4); 114.2; 115.4; 126.3; 133.9; 134.3; 147.4; 149.0; 156.4; 160.0; 161.4; 161.9. Найдено, %: С 45.91; Н 2.12; N 12.23; S 9.64. C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 45.96; Н 2.08; N 12.37; S 9.44.

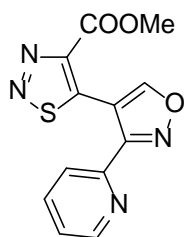


**Этил 5-(3-(2-фторфенил)-1,2-оксазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (23е).** Выделение: реакцию массу упаривают,

приливают смесь H<sub>2</sub>O:C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (1:1), осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, сушат. Выход 60%. Т. пл. 110–

111°C. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.16 (с, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

4.16 (к, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.26–7.40 (м, 2H, HAr); 7.50–7.66 (м, 2H, HAr); 9.64 (с, 1H, H-5). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 14.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 62.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 107.4 (C-4); 115.2; 116.8; 125.7; 131.7; 133.7; 148.8; 150.1; 157.5 (C<sup>i</sup>F); 159.8 (C=O); 160.7 (C-3); 161.7 (C-5).

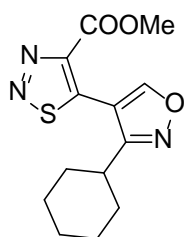


**Метил 5-(3-(пиридин-2-ил)-1,2-оксазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (23ж).** Выделение: реакцию массу упаривают,

приливают смесь H<sub>2</sub>O:C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (1:1), осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, сушат. Выход 55%. Т. пл. 148–

149°C. ИК (ν/см<sup>-1</sup>): 1718; 1470; 1330; 1205. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.

д., J/Гц): 3.64 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.44 (м, 1H, HAr); 7.93 (м, 1H, HAr); 8.02 (м, 1H, HAr); 8.43–8.50 (м, 1H, HAr); 9.44 (с, 1H, H-5). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 52.25 (OCH<sub>3</sub>); 105.7 (C-4); 122.6; 125.2; 137.8; 147.1; 148.8; 149.2; 150.6; 158.2 (C=O); 160.1 (C-3); 161.9 (C-5). Найдено, %: С 50.09; Н 2.65; N 19.55; S 11.17. C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 50.00; Н 2.80; N 19.43; S 11.12.

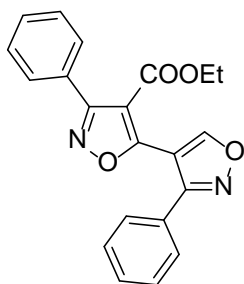


**Метил 5-(3-(циклогексил)-1,2-оксазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (23ж).** Выделение: реакцию массу упаривают,

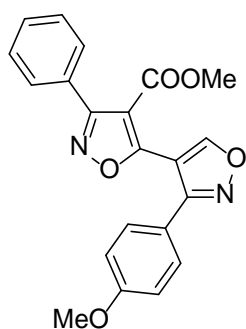
приливают смесь H<sub>2</sub>O:C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (1:1), осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, сушат. Выход 68%. Т. пл. 76–

78°C. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.11–1.41 (м, 4H,

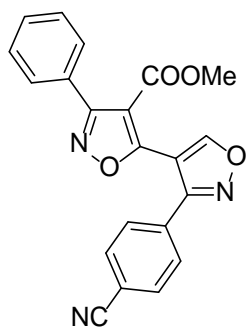
Циклогексил); 1.41–1.63 (м, 2Н, Циклогексил); 1.63–1.91 (м, 4Н, Циклогексил); 2.57–2.70 (м, 1Н, Циклогексил); 3.95 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>); 9.19 (с, 1Н, Н-5).



**Этил 3,3'-дифенил-[4,5'-бис-1,2-оксазол]-4'-карбоксилат (23з).** Выделение: реакцию массу упаривают, разделяют на хроматографической колонке в системе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривают. Выход 60%. Т. пл. 104-105°C. ИК (v/cm<sup>-1</sup>): 1715; 1643; 1444; 1122. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.02 (т, 3Н, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.96 (к, 2Н, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.43–7.56 (м, 8Н, HAr); 7.63 (м, 2Н, HAr); 9.62 (с, 1Н, Н-5). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 13.8; 61.4; 107.0; 111.0; 127.7; 127.8; 128.3; 128.7; 129.5; 129.6; 130.7; 130.9; 160.2; 160.6; 162.8; 163.6; 164.3. Найдено, %: С 69.29; Н 4.13; N 8.25. C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 69.36; Н 4.07; N 8.09.



**Метил 3-(4-метоксифенил)-3'-фенил-[4,5'-бис-1,2-оксазол]-4'-карбоксилат (23и).** Выделение: реакцию массу упаривают, разделяют на хроматографической колонке в системе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривают. Выход 73%. Т. пл. 115-116°C. ИК (v/cm<sup>-1</sup>): 1720; 1609; 1524; 1254; 1120. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 3.48 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>); 3.80 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>); 7.05 (м, 2Н, HAr); 7.42–7.60 (м, 5Н, HAr); 7.66 (м, 2Н, HAr); 9.70 (с, 1Н, Н-5). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 52.4 (OCH<sub>3</sub>); 55.8 (OCH<sub>3</sub>); 106.9; 110.6; 115.0; 119.8; 127.8; 128.8; 129.5; 129.8; 130.7; 159.8; 161.1; 161.3; 162.8; 163.4; 164.5. Найдено, %: С 67.13; Н 4.44; N 7.32. C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 67.02; Н 4.28; N 7.44.

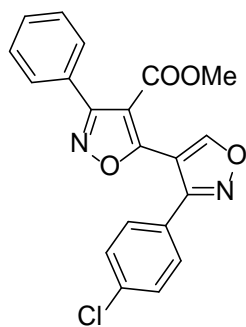


**Метил 3-(4-цианофенил)-3'-фенил-[4,5'-бис-1,2-оксазол]-4'-карбоксилат (23к).** Выход 65%. Т. пл. 174-175°C. ИК (v/cm<sup>-1</sup>): 2227; 1715; 1633; 1125. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 3.55 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>); 7.44–7.56 (м, 3Н, HAr); 7.63 (м, 2Н, HAr); 7.74 (AB, 2Н, J=8.5, HAr); 7.89 (AB, 2Н, J=8.5, HAr); 9.72 (с, 1Н, Н-5). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 52.4 (OCH<sub>3</sub>); 107.4 (C-4); 110.5 (C-4');

113.6 (CN); 118.7; 127.7; 128.8; 129.4; 129.6; 130.7; 132.4; 133.4; 159.2; 161.0; 162.9; 163.7; 164.0 (C-5). Найдено, %: С 67.98; Н 3.47; N 11.38. C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 67.92; Н 3.53; N 11.32.

**Метил 3-(4-хлорфенил)-3'-фенил-[4,5'-бис-1,2-оксазол]-4'-карбоксилат (23л).**

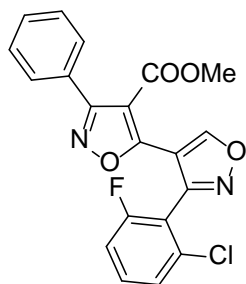
Выделение: реакцию массу упаривают, разделяют на хроматографической колонке в системе этилацетат:гексан (1:2), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривают. Выход



80%. Т. пл. 135-136°C. ИК (ν/cm<sup>-1</sup>): 3134; 1706; 1620; 1556; 1142.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 3.55 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.43–7.58 (м, 7 H, HAr); 7.63 (м, 2H, HAr); 9.62 (с, 1H, H-5). Найдено, %: С 63.02; Н 3.37; N 7.51. C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 63.08; Н 3.44; N 7.36.

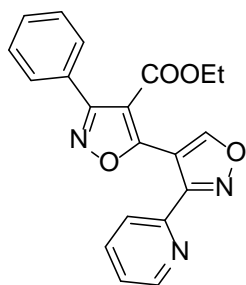
**Метил 3-(2-хлор-6-фторфенил)-3'-фенил-[4,5'-бис-1,2-оксазол]-4'-карбоксилат (23м).**



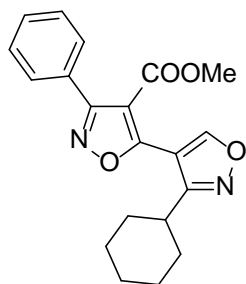
Выделение: реакцию массу упаривают, разделяют на хроматографической колонке в системе

этилацетат:гексан (1:1), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривают. Выход 90%. Т. пл. 101-102°C. ИК (ν/cm<sup>-1</sup>): 2923; 1707; 1610; 1567; 1130.

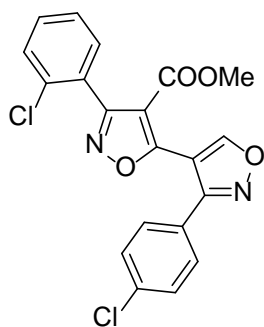
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 3.66 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.43–7.63 (м, 8H, HAr); 7.70 (м, 1H, HAr); 10.04 (с, 1H, H-5). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 52.7; 109.0; 115.6; 116.0; 126.5; 127.7; 128.8; 129.5; 130.7; 134.0; 134.3; 153.5; 160.3; 161.9; 162.8; 163.4. Найдено, %: С 60.13; Н 3.15; N 7.11. C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 60.24; Н 3.03; N 7.02.



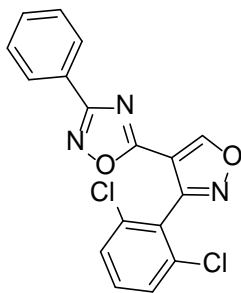
**Этил 3'-фенил-3-(пиридин-2-ил)-[4,5'-бис-1,2-оксазол]-4'-карбоксилат (23н).** Выделение: реакционную массу упаривают, разделяют на хроматографической колонке в системе этилацетат:гексан (1:1), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривают. Выход 50%. Т. пл. 147-149°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.90 (т, 3Н,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.74 (к, 2Н,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.39–7.57 (м, 4Н, HAr); 7.61–7.73 (м, 2Н, HAr); 7.90–8.06 (м, 2Н, HAr); 8.49 (м, 1Н, HAr); 9.66 (с, 1Н, Н-5). Найдено, %: С 66.32; Н 4.23; N 11.75.  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 66.48; Н 4.18; N 11.63.



**Метил 3-(циклогексил)-3'-фенил-[4,5'-бис-1,2-оксазол]-4'-карбоксилат (23м).** Выделение: реакционную массу упаривают, разделяют на хроматографической колонке в системе этилацетат:гексан (1:1), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривают. Выход 54%. Т. пл. 65-67°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.22–1.50 (м, 4Н, Циклогексил); 1.52–1.63 (м, 2Н, Циклогексил); 1.76 (м, 1Н, Циклогексил); 1.81–1.94 (м, 1Н, Циклогексил); 2.01 (м, 2Н, Циклогексил); 3.04–3.15 (м, 1Н, Циклогексил) 3.72 (с, 3Н,  $\text{OCH}_3$ ); 7.43–7.54 (м, 3Н, HAr); 7.60 (м, 2Н, HAr); 9.51 (с, 1Н, Н-5).

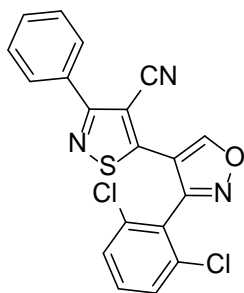


**Метил 3'-(2-хлорфенил)-3-(4-хлорфенил)-[4,5'-бис-1,2-оксазол]-4'-карбоксилат (23о).** Выделение: реакционную массу упаривают, разделяют на хроматографической колонке в системе этилацетат:гексан (1:1), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривают. Выход 80%. Т. пл. 101-102°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.43 (с, 3Н,  $\text{OCH}_3$ ); 7.43–7.72 (м, 9Н, HAr); 9.85 (с, 1Н, Н-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 52.4; 106.9; 111.6; 126.7; 127.5; 127.8; 129.6; 129.9; 130.3; 131.8; 132.3; 133.2; 135.8; 159.5; 160.6; 161.4; 163.6; 163.9. Найдено, %: С 57.79; Н 2.81; N 6.89.  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 57.85; Н 2.91; N 6.75.



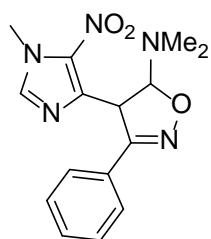
**5-(3-(2,6-Дихлорфенил)-1,2-оксазол-4-ил)3-фенил-1,2,4-оксадиазол (23п).** Выделение: реакцию массу упаривают, разделяют на хроматографической колонке в системе этилацетат:гексан (1:1), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривают. Выход 67%. Т. пл. 147-150°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.44–7.65 (м, 3H, HAr); 7.65–7.80 (м, 3H, HAr); 7.85–7.99 (м, 2H, HAr);

10.32 (с, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 107.5 (C-4); 125.9; 127.4; 129.0; 129.7; 132.4; 133.7; 135.1 (Ar); 156.5 (C-5); 164.9 (C-3); 167.8 (C-2,6 Ar); 167.9; 168.5 (C-3,-5 оксадиазол). Найдено, %: С 57.21; Н 2.52; N 11.83.  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 57.01; Н 2.53; N 11.73.



**5-(3-(2,6-Дихлорфенил)-1,2-оксазол-4-ил)-3-фенилизотиазол-4-карбонитрил (23р).** Выделение: реакцию массу упаривают, разделяют на хроматографической колонке в системе этилацетат:гексан (1:1), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривают. Выход 65%. Т. пл. 164-166°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.52–7.64 (м, 3H, HAr); 7.70–7.84 (м, 3H, HAr); 7.85–7.99 (м, 2H, HAr);

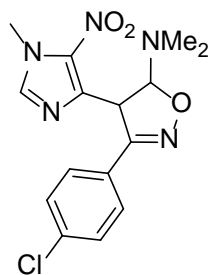
10.08 (м, 1H, H-5).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 109.9 (C-4); 113.6 (CN); 124.4; 127.6; 128.9; 129.1; 130.8; 131.8 (C-4); 134.2; 135.0; 156.1 (C-3); 159.7 (C-5); 162.0 (C-5 изотиазол); 167.3 (C-2,6 Ar); 167.4 (C-3 изотиазол). Найдено, %: С 57.36; Н 2.26; N 10.51; S 8.09.  $\text{C}_{19}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: С 57.30; Н 2.28; N 10.55; S 8.05.



**3-Фенил-N,N-диметил-4-(1-метил-5-нитро-1H-имидазол-4-ил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-амин (22с).** Выделение: реакцию массу упаривают, разделяют на хроматографической колонке в системе этилацетат, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривают. Выход 67%. Т. пл. 132-134°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.34 (с, 6H,  $\text{NMe}_2$ );

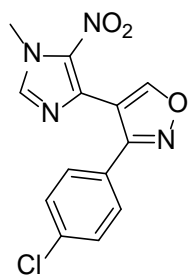
3.91 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 5.27–5.34 (м, 2H, 2CH); 7.31 (м, 3H, HAr); 7.49–7.58 (м, 3H, HAr); 7.89 (с, 1H, СНимид).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 35.9 ( $\text{CH}_3$ ); 39.3 ( $\text{NMe}_2$ ); 49.1 (C-5); 104.2 (C-4); 126.8; 128.1, 129.3; 130.2–(4C Ar); 135.5 (C- $\text{NO}_2$ ); 142.2 (CH

имид); 142.7 (C-4'); 155.2 (C-3). Найдено, %: С 57.07; Н 5.66; N 22.10. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>.  
Вычислено, %: С 57.13; Н 5.43; N 22.21.



**3-(4-Хлорфенил)-N,N-диметил-4-(1-метил-5-нитро-1H-имидазол-4-ил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-амин (22т).**

Выделение: реакционную массу упаривают, приливают 5мл. H<sub>2</sub>O, осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, сушат. Выход 65%. Т. пл. 164-166°C. ИК (v/cm<sup>-1</sup>): 3120; 1490; 1361; 1306. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.34 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>); 3.92 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.29 (AB, 1H, J=4.0, CH); 5.32 (AB, 1H, J=4.0, CH); 7.31 (AB, 2H, J=8.8, HAr); 7.54 (AB, 2H, J=8.8, HAr); 7.89 (с, 1H, CHимид.). <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 35.9 (CH<sub>3</sub>); 39.3(NMe<sub>2</sub>); 49.0 (C-5); 104.6 (C-4); 128.3; 128.6; 129.4; 134.8-(4C Ar); 135.5 (C-NO<sub>2</sub>); 142.2 (CHимид); 142.4 (C-4'); 154.4 (C-3). Найдено, %: С 51.65; Н 4.47; N 20.28. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 51.51; Н 4.61; N 20.02.



**3-(4-Хлорфенил)-4-(1-метил-5-нитро-1H-имидазол-4-ил)-1,2-оксазол (23у).**

К 1 ммоль изоксазолина 22т добавляют 2 мл H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>COOH (1:1), перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 20 мл H<sub>2</sub>O, сушат. Выход 70%. Т. пл. 129-131°C. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 3.95 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 7.43–7.56 (м, 4H, HAr); 8.13 (с, 1H, CH имид); 9.37 (с, 1H, H-5). Найдено, %: С 51.36; Н 2.79; N 18.52. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 51.25; Н 2.98; N 18.39.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**По результатам работы можно сделать следующие выводы:**

1. Впервые проведено систематическое исследование реакций  $\beta$ -азолиленаминов ряда имидазола, 1,2,3-триазола, -тиадиазола, изотиазола, изоксазола и оксадиазола с ароматическими, алифатическими и гетероароматическими азидами. Показано, что образование в этой реакции как продуктов циклоприсоединения, так и циклораспада может быть классифицировано в зависимости от способов стабилизации, образующихся на первой стадии нестабильных 5-аминотриазолинов
2. Разработан препаративно-удобный метод синтеза реакцией 5-метилазолов с диметилацеталем диметилформамида и реактивом Бредерека. Полученные  $\beta$ -азолиленамины были использованы в качестве исходных реагентов при проведении исследований их реакций с азидами и гидроксамоилхлоридами.
3. Показано, что  $\beta$ -азолиленамины гладко взаимодействуют с азидами с образованием исключительно одного из возможных изомеров, 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов. На основании полученных данных разработан новый общий и эффективный метод получения 4-(азол-5-ил)-1,2,3-триазолов. Простота осуществления, региоспецифичность образования и высокие выходы конечных продуктов позволяют отнести его к процессам "click-chemistry".
4. В результате исследования реакций  $\beta$ -азолиленаминов с сульфониазидами было обнаружено, что реакция протекает по нескольким направлениям с образованием не замещенных по азоту цикла 4-азолил-1,2,3-триазолов, диаминоалкенов и продуктов циклораспада. Был разработан новый общий и эффективный метод получения *N*-незамещенных 4-азолил-1,2,3-триазолов. Показано, что при взаимодействии  $\beta$ -1,2,3-триазол-5-ил- и  $\beta$ -имидазол-5-иленаминов с тозилазидом идет образование *E*-1,2-диаминоэтиленов и *N,N*-диметил-*N'*-сульфониамидоформамина.



5. Продемонстрировано, что реакции 4-азолил-1,2,3-триазолов с сульфонилхлоридами протекают по положениям 1 и 2 1,2,3-триазольного цикла с образованием смесей 1- и 2-сульфонил-4-азолил-1,2,3-триазолов. Соотношение изомерных продуктов зависит как от природы азольного фрагмента, так и от природы сульфонилхлорида.

6. Показано, что  $\beta$ -азолиленамины реагируют с гидроксамоилхлоридами в мягких условиях, в отсутствие оснований с образованием одного из возможных региоизомеров, 3-замещенных 4-азолилизоксазолов. Механизм реакции подтвержден выделением и идентификацией промежуточного 5-аминоизоксазолина. На основе полученных данных разработан метод синтеза 4-азолилизоксазолов, содержащих помимо изоксазольного еще один изоксазольный, имидазольный, 1,2,4-оксадиазольный, 1,2,3-триазольный и 1,2,3-тиадиазольный циклы.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

ЯМР	Ядерно-магнитный резонанс
РСА	Рентгено-структурный анализ
КССВ	Константа спин-спинового взаимодействия
ДМСО-d <sub>6</sub>	Гексадейтерированный диметилсульфоксид
ТСХ	Тонкослойная хроматография
ДФФА	Дифенилфосфорилазид
ТЭА	Триэтиламин
ДМА-ДМФА	Диметилформаида диметилацеталь
CuAAC	Copper(I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition
ДМФА	Диметилформаид
ДМСО	Диметилсульфоксид
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
ВЗМО	Высшая занятая молекулярная орбиталь
НСМО	Низшая свободная молекулярная орбиталь
LCMS	Liquid chromatography mass spectrometry

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rappoport, Z. *The chemistry of enamines*; John Wiley&Sons, **1994**; P. 5-12.
2. Реутов, О. А.; Курц, А. Л.; Бутин К. П. *Органическая химия*; Бином: Москва, **2004**; Часть 4, С. 150-299.
3. Munk, M. E.; Kim, Yu. K. *Enamines as dipolarophiles in 1,3-dipolar addition reactions. J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2213-2217.
4. Lopez, A. S.; Munk, M. E.; Houk, K. N. Mechanisms and transition states of 1,3-dipolar cycloadditions of phenyl azide with enamines: a computational analysis. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1576-1582.
5. Fusco, R.; Bianchetti, G.; Pocar, D. Enamines. Reaction with aryl azides. *Gaz. Chim. Ital.* **1961**, 91, 849-865.
6. Almirante, N.; Gelmi, M. L.; Marelli, P.; Pocar, D.; Arlandini, E.; Ballabio, M. v-Triazolines. Part XXIII. Cycloaddition reactions of 4-nitrophenyl azide to enamines of 1,4,5,6-tetraphenyl-7-oxobicyclo[2,2,1]hept-5-ene-2-carboxaldehyde. *Tetrahedron* **1986**, 42, 57-62.
7. Louerat, F.; Bougrin, K.; Loupy, A.; Ochoa de Retana, A. M.; Pagalday, J.; Palacios, F. Cycloaddition reactions of azidomethyl phosphonate with acetylenes and enamines. Synthesis of triazoles. *Heterocycles* **1998**, 48, 161-170.
8. Tanaka, Y.; Oda, S.; Ito, S.; Kakehi, A. Base-induced generation of aryl(1,2,3-triazol-1-yl)carbenes from 1-[(N-phenyl-sulfonyl)benzohydrazonoyl]-1,2,3-triazoles and their ring enlargement to 3-aryl-1,2,4-triazines. *Heterocycles* **2005**, 65, 279-286.
9. Kiselyov, A. S.; Semenova, M.; Semenov, V. V. (1,2,3-Triazol-4-yl)benzenamines: synthesis and activity against VEGF receptors 1 and 2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1344-1348.
10. Brunner, M.; Maas, G.; Klarner, F-G. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of organic azides with morpholinobuta-1,3-dienes and with an  $\alpha$ -ethynyl-enamine. *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1813-1825.

11. Kadaba, P. K. Triazolines. 1,3-Cycloaddition of aryl azides to enamides and the synthesis of 1-aryl-5-amido-1,2,3-triazolines. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3075-3078.
12. Nomura, Y.; Hatanaka, N.; Takeuchi, Y. Thermal decomposition of vinyl azides in acrylic acid derivatives: synthesis of 1-vinylaziridines. *Chem. Lett.*, **1976**, *9*, 901-904.
13. Nomura, Y.; Takeuchi, Y.; Tomoda, S.; Ito, M. M. 1,3-Dipolar cycloaddition reaction of vinyl azides with enamines. Synthesis of vinyltriazolines and vinyltriazoles. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 261-266.
14. Zanirato, P. The role of carbonyl group in the intermolecular 1,3-cycloaddition of azido(2-heteroaryl)methanones with activated olefins. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, *1*, 1420-1425.
15. Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. Organocatalytic enamide-azide cycloaddition reactions: regiospecific synthesis of 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazoles. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 3584-3587.
16. Peng, W.; Zhu, S. Efficient synthesis of 5-fluoroalkylated 1H-1,2,3-triazoles and application of the bromodifluoromethylated triazole to the synthesis of novel bicyclic gem-difluorinated 1H-pyrano[3,4-d][1,2,3]-triazol-4-one compounds. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4395-4404.
17. Seus, N.; Goncalves, L. C.; Deobald, A. M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixao, M. W. Synthesis of arylselenanyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylates by organocatalytic cycloaddition of azidophenylarylselenides with  $\beta$ -keto-esters. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10456-10463.
18. Derdour, A.; Benadballah, T.; Merah, B.; Texier, F. Aryl azide addition to  $\alpha$ - and  $\beta$ -aminoacrylonitriles: synthesis of 5-amino- and 4-cyano-1,2,3-triazoles. Kinetics study of the cycloaddition. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, *1*, 69-78.
19. Gao, T.; Zhao, M.; Meng, X.; Li, C.; Chen, B. Facile Synthesis of Sulfonyl Amidines and  $\beta$ -Amino Sulfonyl Enamines under Transition-Metal-Free Conditions. *Synthesis Lett.* **2011**, *9*, 1281-1284.

20. Xu, X.; Li, X.; Ma, L.; Ye, N.; Weng, B. An unexpected diethyl azocarboxylate-promoted dehydrogenation of tertiary amine and tandem reaction with sulfonil azide. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14048-14049.

21. Pokar, D.; Rossi, L. M.; Trimarco, P. v-Triazolines. Reaction of  $\alpha$ -ketoenamines with toluene-p-sulphonylazide. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 925-927.

22. Sato, Y.; Kojima, H.; Shirai, H. Ring expansion reaction of 1,2-dihydroquinolines to 1-benzazepines. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3325-3326.

23. Quast, H.; Ivanova, S.; Peters, E.-M.; Peters, K. Ring expansion of 2-alkylidenedihydroquinolines to 2-iminodihydro-1-benzazepines by phenyl, methanesulphonyl and trifluoromethanesulphonyl azides. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *3*, 507-520.

24. Quast, H.; Ivanova, S.; Peters, E.-M., Peters, K. Ring expansion of 2-alkylidenedihydroquinolines to iminodihydro-1.4-benzodiazepines by methanesulphonyl and trifluoromethanesulphonyl azides. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *8*, 577-1587.

25. Quast, H.; Ivanova, S.; Peters, E.-M.; Peters, K.; Schnering, H. G. Ring Expansion of Heterocyclic Ketene N,X-Acetals and 2-Alkylidenedihydroindoles with Methanesulphonyl Azide by [3 + 2] Cycloaddition and Subsequent Extrusion of Molecular Nitrogen. *Lieb. Ann. Chem.* **1996**, 1541-1549.

26. Quast, H.; Regnat, D.; Balthasar, J.; Banert, K.; Peters, E.-M.; Peters, K.; Schnering, H. G. 5-Imino-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,3,4-tetrazine aus 5-Alkyliden-4,5-dihydro-1H-tetrazolen und elektrophilen Aziden. *Lieb. Ann. Chem.* **1991**, 409-416.

27. Quast, H.; Ach, M.; Peters, E.-M.; Peters, K.; Schnering, H. G. 1,3-Dipolare Cycloaddition elektrophiler Azide an cyclische Keten-N,X- acetale. - Stickstoff-Extrusion und Ringerweiterung der [3 + 2]-Cy~loaddukte. *Lieb. Ann. Chem.* **1992**, 1259-1269.

28. Rossi, L. M.; Trimarco, P. v-Triazolines. Synthesis of benzothiepine[4,5-d]-v-triazole derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 1545-1547.

29. Jonathan, Y. D. K.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. Organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reactions of ketones and azides with water as a solvent. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384-2388.
30. Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. Amine-catalyzed [3+2] Huisgen cycloaddition strategy for the efficient assembly of highly substituted 1,2,3-triazoles. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 6088-6093.
31. Stephen, J. F.; Marcus, E. Reaction of bicyclic enamines with aryl azides. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 969-974.
32. Contini, A.; Erba, E. Click-chemistry approach to azacycloalkenemonosulfonyldiamines: synthesis and computational analysis of the reaction mechanism. *RSC Advances* **2012**, *2*, 10652-10660.
33. Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. Amino acid-catalyzed cascade [3+2]-cycloaddition/hydrolysis reactions based on the push-pull dienamine platform: synthesis of highly functionalized NH-1,2,3-triazoles. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 9143-9147.
34. Shunichi, Y.; Yasumasa, H.; Kunihiro, N.; Takayuki, S. Diphenylphosphorazidate (DPPA) as a 1,3-dipole. Its reaction with enamines of cyclic ketones. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *51*, 4749-4752.
35. Fioravanti, S; Pellacani, L.; Ricci, D.; Tardeila, P.A. Stereoselective azide cycloaddition to chiral cyclopentanone enamines. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 2261-2266.
36. Мочульская, Н. Н.; Нагибина, Е. Н.; Волченкова, Ю. С.; Сидорова, Л. П.; Чарушин, В. Н. Фторсодержащие гетероциклы. Циклические аддукты 6-фтор-7-азидохиноксалина и продукты их трансформаций. *ЖОрХ*, **2005**, *41*, 1728-1735.
37. Erba, E.; Mai, G.; Pocar, D. Triazolines. Synthesis of 1-alkyl-2-aminobenzimidazoles from 5-amino-1-(2-nitroaryl)-1,2,3-triazolines. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1992**, *1*, 2709-2712.

38. Battistini, M.; Erba, E.; Pocar, D. *v*-Triazolines. Thermal behaviour of 1-(2-aminophenyl)-4,5-dihydro-5-morpholino-1,2,3-triazoles: new synthesis of 2-alkylquinoxalines. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, *1*, 339-342.
39. Beccalli, E. M.; Contini, A.; Trimarco, P. New synthetic approach to [1]benzopyrano[4,3-*b*]pyridin-5-one derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3447-3449.
40. Kitane, S.; Berrada, M.; Vebrel, J.; Laude, B. 1,3 Dipolar cycloaddition of phosphorylazides with 2-tetralone enamines. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 163-164.
41. Котяткина, А. И.; Жабинский, В.Н.; Хрипач, В.А. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов в синтезе природных соединений и их аналогов. *Успехи химии*, **2001**, *70*, 730-743.
42. Behrens, F.; Koehm, M.; Burkhardt, H. Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis – strengths and weaknesses. *Curr. Opinion in Rheumatol.* **2011**, *23*, 282-287.
43. Peter-Getzlaff, S.; Polsfuss, S.; Poledica, M.; Hombach, M.; Giger, J.; Bottger, E. C.; Zbinden, R.; Bloemberg, G. V. Detection of AmpC beta-lactamase in *Escherichia coli*: comparison of three phenotypic confirmation assays and genetic analysis. *J. Clin. Microbiol.* **2011**, *49*, 2924-2932.
44. Brough, P. A.; Aherne, W.; Barril, X.; Borgognoni, J.; Boxall, K. 4,5-Diarylisoxazole Hsp90 chaperone inhibitors: potential therapeutic agents for the treatment of cancer. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 196-218.
45. Chiarino, D.; Grancini, G.; Frigeni, V.; Biasini, I.; Carezzi, A. N-(4-Isoxazolylthiazol-2-yl)oxamic acid derivatives as potent orally active antianaphylactic agents. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 600-605.
46. Yamamoto, T.; Fujita, K.; Asari, S.; Chiba, A.; Kataba, Y.; Ohsumi, K.; Ohmura, N.; Iida, Y.; Ijichi, C.; Iwayama, S.; Fukuchi, N.; Shoji, M. Synthesis and evaluation of isoxazole derivatives as lysophosphatidic acid (LPA) antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3736-3740.

47. Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Giomi, D. Five-membered ring systems with O and N atoms. *Progr. Heterocycl. Chem.* **2011**, *23*, 303-327.
48. Altuğ, C.; Dürüst, Y.; Elliott, M. C. Reactions of alkylidenepyrrolidines with  $\alpha$ -chlorooximes and  $\alpha$ -chlorohydrazones. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7392-7394.
49. Wakefield, B. I.; Wright, D. J. Isoxazole chemistry since 1963. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1980**, *25*, 147-204.
50. Teresa, M.V.D.; Pinho, M. Recent advances on the synthesis and reactivity of isoxazoles. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 925-958.
51. Sasaki, T.; Yoshioka, T. Studies on heteroaromaticity. Direct 1,3-dipolar cycloaddition of hydroxamoyl chlorides with enamines. *Notes* **1968**, *41*, 2212-2215.
52. Thomsen, I.; Torssell, K. B. G. Use of nitrile oxides in synthesis. A novel synthesis of chalcones, flavanones, flavones and isoflavones. *Acta Chem. Scand. Ser. B.* **1988**, *42*, 303-308.
53. Bujak, P.; Krompiec, S.; Malrz, J.; Krompiec, M.; Filapek, M.; Danikiewicz, W.; Kania, M.; Cebarowska, K.; Grudzka, I. Synthesis of 5-aminoisoxazolines from N-allyl compounds and nitrile oxides via tandem isomerisation-1,3-dipolar cycloaddition. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5972-5981.
54. Jones, R. C. F.; Bhalay, G; Carter, P. A.; Duller, K. A. M.; Dunn, S. H. 1,3-Dipolar cycloaddition route to nitrogen heterocyclic triones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1999**, *1*, 765-776.
55. Jones, R. C. F.; Bhalay, G; Carter, P. A.; Duller, K. A. M.; Vultoa, S. I. E. A cycloaddition approach to 3-acyltetramic and 3-acyltetronic acids. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1994**, *1*, 2513-2515.
56. Halleux, A.; Viehe, H. G. vic-Enediamines. Reaction of some tert- $\beta$ -Dichloroalkylamines with Lithium-Dialkylamides. *J. Chem. Soc. Sect. C: Organic.* **1968**, 1726-1730.
57. Abdelhamid, A. O.; Fahmi, A. A.; Halim, K. N. M. Design and synthesis of some new pyrazolo[1.5-a]pyrimidines, pyrazolo[5.1-c]triazines, pyrazolo[3.4-



d]pyridazines, and isoxazolo[3.4-d]pyridazines containing the pyrazole moiety. *Synthetic Commun.* **2013**, *43*, 1101-1126.

58. Abdelhamid, A. O.; Ahmed, S. A.; Elghandour, A. H.; Zaki, Ya. H. Synthesis and reaction of 2-chloro-2-(hydroximino)-1-(4-methyl-2-phenylthiazol-5-yl)ethanon. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 249-254.

59. Dawood, K. M.; Kandeel, Z. E.; Farag, A. M. Heterocyclic synthesis via enamines: regioselective synthesis of some novel pyrazole, isoxazole, pyrimidine, pyrido[1.2-a]benzimidazole and pyrazolo[1.5-a]pyrimidine derivatives. *Heteroatom Chem.* **1999**, *10*, 417-422.

60. Shaaban, M. R.; Saleh, T. S.; Osman, F. H.; Farag, A. M. Regioselective synthesis of some novel pyrazoles, isoxazoles, pyrazolo[3.4-d]pyridazines and isoxazolo[3.4-d]pyridazines pendant to benzimidazole. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 177-181.

61. Abdelhamid, A. O.; Al-Atoom, A. A. Reaction with hydrazonoyl halides 45: synthesis of some new triazolino[4.3-a]pyrimidines, pyrazolo[3.4-d]pyrimidines, isoxazolo[3.4-d]pyridazines, and thieno[2.3-b]pyridines. *Synthetic Commun.* **2006**, *36*, 97-110.

62. Shaaban, M. R.; Eldebss, T. M. A.; Darweesh, A. F.; Farag, A. M. Synthesis of novel pyrazolo[3.4-d]pyridazine, pyrido[1.2-a]benzimidazole, pyrimido[1.2-a]benzimidazole and triazolino[4.3-a]pyrimidine derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1739-1744.

63. Dong, Z.-Q.; Liu, F.-M.; Zeng, Y.-M. Synthesis and crystal structure of new heterocyclic compounds containing 1,2,3-triazole moiety. *J. Chem. Cryst.* **2011**, *41*, 1158-1164.

64. Zheng, W.; Degterev, A.; Hsu, E.; Yuan, J.; Degterev, A.; Yuan, C. Structure-activity relationship study of a novel necroptosis inhibitor, necrostatin-7. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4932-4935.

65. Balsamo, A.; Martinelli, A.; Minutolo, F.; Nencetti, S.; Orlandini, E.; Rapposelli, S.; Rossello, A.; Coletta, I.; Guglielmotti, A.; Landolfi, C.; Mancini, F.; Milanese, C.; Pinza, M. Synthesis of heteroaromatic analogues of (2-aryl-1-

cyclopentyl-1-alkylidene)-(arylmethoxy)amine COX-2 inhibitors: effects on the inhibitory activity of the replacement of the cyclopentene central core with pyrazole, thiophene or isoxazole ring. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 157-168.

66. Jones, R.C.F.; Dunn, S. H.; Duller, K. A. M. An alternative isoxazole route to  $\alpha$ -alkoxycarbonyl- $\beta$ -diketones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, *1*, 1319-1321.

67. Perez, C.; Janin, Y. L.; Adams, D. R.; Monneret, C.; Grierson, D. S. 1,3-Dipolar cycloaddition approach to the construction of new bis-heterocycles from thymine as potential non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**, *1*, 901-911.

68. Jones, R. C. F.; Duller, K. A. M. A new 3-ethoxycarbonylisoxazolopyridone as a precursor to acylpyridones. *ARKIVOC* **2002**, *8*, P. 34-39.

69. Han, X.; Twamley, B.; Natale, N. R. Preparation of 3-(10'-halo-9'-anthracenyl) isoxazolecarboxylic esters. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, P. 539-545.

70. Krompiec, S.; Bujak, P.; Szczepankiewicz, W. Convenient synthesis of isoxazolines via tandem isomerisation of allyl compounds to vinylic derivatives and 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides to the vinylic compounds. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6071-6074.

71. Jia, Q-F.; Benjamin, P. M. S.; Huang, J.; Du, Z.; Zheng, X.; Zhang, K.; Conney, A. H.; Wang, J. Synthesis of 3,4-disubstituted isoxazoles via enamine [3+2] cycloaddition. *Syn. Lett.* **2013**, *24*, 79-84.

72. Altug, C.; Durust, Y.; Elliot, M. C.; Kariuki, B. M.; Rorstad, T.; Zaal, M. Reaction of heterocyclic enamines with nitrile oxide and nitrilimine precursors. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4978-4986.

73. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

74. Пат. 101263 Международный, IL 17 and IFN-Gamma inhibitors for the treatment of autoimmune inflammation. Leban, J.; Tasler, S.; Saeb, W.; Chevrier, C. Опубл. 02.08.2012, Chem.Abstr. 2012, 158: 17532 d.

75. Kurkowska, J.; Zadrozna, I. Utilization of enoles of mono- and dicarbonyls compounds in 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *J. Chem. Res.* **2003**, *5*, 541-554.
76. Augustine, G. K.; Akabote, V.; Hegde, S. G.; Alagarsamy, P. PTSA-ZnCl<sub>2</sub>: An efficient catalyst for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and organic nitriles. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5640-5643.
77. Bakulev, V. A.; Dehaen, W. In *The Chemistry of 1,2,3-Thiadiazoles*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2004**, 241.
78. Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. Organocatalytic enamide-azide cycloaddition reactions: Regiospecific synthesis of 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazoles. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 3584-3587.
79. Lu, G.-L.; Ashoorzadeh, A.; Anderson, R. F.; Patterson, A. V.; Smaill, J. B. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9130-9138.
80. Граник, В. Г.; Жидкова, А. М.; Глушков, Р. Г. Успехи химии ацеталей амидов кислот и лактамов. *Успехи химии* **1977**, 685-711.
81. Rachwal, S.; Katrizky, A. R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. 5.01-1,2,3-Triazoles*. Elsevier. **2008**.
82. Sustmann, R. Orbital energy control of cycloaddition reactivity. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569-593.
83. Sustmann, R. A simple model for substituent effects in cycloaddition reactions. I. 1,3-dipolar cycloadditions. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *29*, 2717-2720.
84. Бакулев, В. А.; Ефимов, И. В.; Беляев, Н. А.; Розин, Ю. А.; Волкова, Н. Н.; Ельцов, О. С. Новый метод синтеза 4-азол-5-ил-1,2,3-триазолов, *ХГС*, **2011**, *12*, 1900-1902.
85. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
86. Alford, J. S.; Davies, H. M. L. Expanding the scope of donor/acceptor carbenes to N-phthalimido donor groups: diastereoselective synthesis of 1-cyclopropane  $\alpha$ -amino acids. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6020-6023.

87. Chuprakov, S.; Kwok, S. W.; Fokin, V. V. Transannulation of 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles with heterocumulenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4652-4655.
88. Chuprakov, S.; Gevorgyan, V. Regiodivergent metal-catalyzed rearrangement of 3-iminocyclopropenes into N-fused heterocycles. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4463-4466.
89. Chuprakov, S.; Kwok, S. W.; Zhang, L. Rhodium-catalyzed enantioselective cyclopropanation of olefins with N-sulfonyl 1,2,3-triazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18034-18035.
90. Culhane, J. C.; Fokin, V. V. Synthesis and reactivity of sulfamoyl azides and 1-sulfamoyl-1,2,3-triazoles. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4578-4580.
91. Grimster, N.; Zhang, L.; Fokin, V. V. Synthesis and reactivity of rhodium(II) N-triflyl azavinyl carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2510-2511.
92. Chuprakov, S.; Hwang, F. W.; Gevorgyan, V. Rh-Catalyzed transannulation of pyridotriazoles with alkynes and nitriles. *Angew Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4757-4759.
93. Chattopadhyay, B.; Gevorgyan, V. Transition-metal-catalyzed denitrogenative transannulation: converting triazoles into other heterocyclic systems. *Angew Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 862-872.
94. Gulevich, A. V.; Gevorgyan, V. Versatile reactivity of rhodium-iminocarbenes derived from N-sulfonyl triazoles. *Angew Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1371-1373.
95. Miura, T.; Yamauchi, M.; Murakami, M. *Nickel-catalysed denitrogenative alkyne insertion reactions of N-sulfonyl-1,2,3-triazoles.* *RCS Chem. Commun.* **2009**, 1470-1471.
96. Chattopadhyay, B.; Gevorgyan, V. Rh-Catalyzed transannulation of N-tosyl-1,2,3-triazoles with terminal alkynes. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3746-3749.
97. Miura, T.; Hiraga, K.; Biyajima, T. Regiocontrolled synthesis of polysubstituted pyrroles starting from terminal alkynes, sulfonyl azides and allenes. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3298-3301.

98. Parr, B. T.; Green, S. A.; Davies, H. M. L. Rhodium-catalyzed conversion of furans to highly functionalized pyrroles. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4716–4718.
99. Chuprakov, S.; Hwang, F. W.; Gevorgyan, V. Rh-Catalyzed transannulation of pyridotriazoles with alkynes and nitriles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4757–4759.
100. Nakamura, I.; Nemoto, T.; Shiraiwa, N. Palladium-catalyzed indolization of N-arylbenzotriazoles with disubstituted alkynes. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1055–1058.
101. Schultz, E. E.; Sarpong, R. Application of in situ-generated Rh-bound trimethylenemethane variants to the synthesis of 3,4-fused pyrroles. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4696–4699.
102. Shi, Y.; Gevorgyan, V. Intramolecular transannulation of alkynyl triazoles via alkyne-carbene metathesis step: access to fused pyrroles. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5394–5396.
103. Spangler, J. E.; Davies, H. M. L. Catalytic asymmetric synthesis of pyrroloindolines via a rhodium(II)-catalyzed annulation of indoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6802–6805.
104. Alford, J. S.; Spangler, J. E.; Davies, H. M. L. Conversion of cyclic ketones to 2,3-fused pyrroles and substituted indoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11712–11715.
105. Miura, T.; Tanaka, T.; Hiraga, K. Stereoselective synthesis of 2,3-dihydropyrroles from terminal alkynes, azides and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes via N-sulfonyl-1,2,3-triazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 13652–13655.
106. Horneff, T.; Chuprakov, S.; Chernyak, N. Rhodium-catalyzed transannulation of 1,2,3-triazoles with nitriles. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4972–4974.
107. Zibinsky, M.; Fokin, V. V. Sulfonyl-1,2,3-triazoles: convenient synthones for heterocyclic compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1507–1510.

108. Zibinsky, M.; Fokin, V. V. Reactivity of N-(1,2,4-triazolyl)-substituted 1,2,3-triazoles. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4870–4872.
109. Cano, I.; Alvarez, E. M.; Nicasio, M. C. Regioselective formation of 2,5-disubstituted oxazoles via copper(I)-catalyzed cycloaddition of acyl azides and 1-alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 191–193.
110. Kume, M.; Kubota, T.; Kimura, Y.; Nakashimizu, H.; Motokawa, K.; Nakano, M. Orally active cephalosporins. II. Synthesis and structure-activity relationships of new 7 beta-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-cephalosporins with 1,2,3-triazole in C-3 side chain. *J. Antibiotic* **1993**, 46, 177-192.
111. Wu, Y.-M.; Deng, J.; Chen, Q.-Y. Studies on New Strategies for the Synthesis of Oligomeric 1,2,3-Triazoles. *Synlett*, **2006**, 645-647.
112. Ferreira, P. A.; Silva, V. L. M.; Elguero, J.; Silva, A. M. S. Synthesis of new pyrazole-1,2,3-triazole dyads. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 39, 5391-5394.
113. Niu, Z.; Lin, S.; Dong, Z.; Sun, H.; Liang, F.; Zhang, J. Otherwise inert reaction of sulfonamides/carboxamides with formamides via proton transfer-enhanced reactivity. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2460.
114. Lin, Z. V.; Kadaba, P. K. Triazolines. XXXIII. Nonregiospecific 1,3-cycloaddition of aryl azides to vinylpyridines: A unique route to the synthesis of 2-pyridyl substituted aziridines *via* unstable 4-pyridyltriazoline intermediates. *J. Het. Chem.* **1997**, 34, 1645-1650.
115. Efimov, I.; Bakulev, V.; Beliaev, N.; Beryozkina, T.; Knippschild, U.; Leban, J.; Zhi-Jin, F.; Eltsov, O.; Slepukhin, P.; Ezhikova, M. and Dehaen, W. Reaction of  $\beta$ -azolylenamines with sulphonyl azides as an approach to N-unsubstituted 1,2,3-triazoles and ethene-1,2-diamines. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 17, 3684-3689.
116. Giomi, D.; Cordero, F. M. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. 4.03-Isoxazoles*. Elsevier. **2008**.

117. Бакулев, В. А.; Ефимов, И. В.; Беляев, Н. А.; Жидовинов, С. С.; Розин, Ю. А.; Волкова, Н. Н.; Хабарова, А. А.; Ельцов, О. С. Новый метод синтеза 4-азол-5-ил-изоксазолов. *ХГС*, **2012**, 12, С, 2002-2004.
118. Sheldrick, G. M. SHELXL97 Program for the solution of crystal structure. University of Gottingen. Germany. 1997.
119. Sheldrick, G. M. SHELXL97 Program for the refinement of crystal structure. University of Gottingen. Germany. 1997.
120. Holzer, W.; Ruso, K. Functionalisation of 1,2,3-triazole via lithiation of 1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-1,2,3-triazole. *J. Het. Chem.* **1992**, 29, P, 1203-1207.
121. Eagles, T. E.; Khan, M. A. and Lynch, B. M. Some nitro-1,2,3-triazoles. *Org. Prep. and Proc.* **1970**, 2, P. 117-119.
122. Niu. Z.; Lin. S.; Dong. Z.; Sun H.; Liang. F. and Zhang. J. Otherwise inert reaction of sulfonamides/carboxamides with formamides via proton transfer-enhanced reactivity. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, Vol. 11. P. 2460.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ**



## **Методика определения цитотоксической активности полученных соединений**

Цитотоксичность синтезированных соединений определяли с помощью МТТ-теста<sup>10</sup>. Суспензии клеток A549, RD и MS (концентрация  $1 \cdot 10^4$  клеток/200 мкл) высевали в 96-луночный планшет и культивировали при 37°C во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Через 24 часа инкубации к культурам клеток добавляли тестируемые соединения в концентрации от 100 до 1,56 мкМ/л. После добавления соединений клетки культивировали в указанных выше условиях в течение 72 часов. Для каждой концентрации эксперимент проводили в трех повторностях. Вещества растворяли в ДМСО, конечная концентрация ДМСО в лунке не превышала 0,1% и не была токсична для клеток. В качестве контроля использовали лунки с добавлением ДМСО, концентрации которого не превышала 0,1%. В качестве положительного контроля использовали камптотецин (AcrosOrganics). После инкубации в каждую лунку добавляли 20 мкл МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромида, 5 мг/мл). После инкубирования клеток с МТТ в течение 1,5 часов среду из планшетов удаляли и в каждую лунку добавляли 60 мкл ДМСО для растворения образовавшихся кристаллов формазана. С помощью планшетного спектрофотометра FLUOstar Optima (BMG Labtech GmbH, Germany) определяли оптическую плотность при 544 нм. Значение 50% ингибирующей концентрации (IC<sub>50</sub>) определяли на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения.

---

<sup>10</sup>МТТ-тест — используется для оценки цитотоксичности потенциально противоопухолевых соединений в эксперименте и основан на способности дегидрогеназ живых клеток восстанавливать неокрашенные формы 3-4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтетразола (МТТ-реагента) до голубого кристаллического формазана, растворимого в диметилсульфоксиде.

Автор выражает благодарность за помощь в выполнении диссертационной работы к.х.н. с.н.с. кафедры ТОС Беляеву Н.А., к.х.н. Ельцову О.С. за съемку спектров ЯМР, м.н.с. ИОС УрО РАН Шафикову М.З. за выполнение квантово-химических расчетов, к.х.н., зав. лабораторией биологически активных соединений (ИТХ УрО РАН г. Пермь) Гришко В.В. за выполнение испытаний на цитотоксическую активность, аспиранту кафедры ТОС Жидовинову С.С. и к.х.н. м.н.с. кафедры ТОС Волковой Н.Н за предоставление некоторых исходных соединений.