

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ПОХОДИЛО**

**Назарій Тарасович**

Прим. № \_\_\_\_\_

УДК 547.791.1+547.791.6+547.791.7

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОРГАНІЧНІ АЗИДИ ЯК ЗРУЧНІ СТРУКТУРНІ БЛОКИ У  
СИНТЕЗІ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ**

Спеціальність 02.00.03 – органічна хімія

10 – природничі науки

**на здобуття наукового ступеня**

**доктора хімічних наук**

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело *Назарій Тарасович* /Н.Т. Походило (підпис, ініціали та прізвище здобувача)

**Науковий консультант:**

доктор хімічних наук,  
професор **Обушак М.Д.**

*Ідентичність усіх примірників дисертації*  
**ЗАСВІДЧУЮ:**

Вчений секретар спеціалізованої вченої  
ради Д 35.052.01 *О.І. Будишевська*



Львів – 2018

## АНОТАЦІЯ

**Походило Н.Т.** Органічні азиди як зручні структурні блоки у синтезі нітрогеновмісних гетероциклів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет «Львівська політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2018.

Дисертація присвячена дослідженню і розробці нових напрямів використання органічних азидів у конструюванні нітрогеновмісних гетероциклів, зокрема синтезу похідних 1,2,3-триазолу, тетразолу та конденсованих піримідинів. Вивчено маловідомі особливості Cu(I)-каталітичної реакції 1,3-диполярного циклоприєднання за участю азидів та алкінів різної природи. З'ясовано закономірності перебігу CuAAC реакцій та сформовано основні вимоги до вибору каталітичної системи у випадку низькомолекулярних азидів, азидів або алкінів з об'ємними замісниками та азидів, що містять фрагменти, здатні ефективно комплексувати Cu(I). Розроблено методики синтезу і вперше одержано низку стерично утруднених азидів та азидів з гетероциклічними замісниками, виявлено можливість їхнього використання у синтезі 1,2,3-триазолів. Розроблена зручна процедура для синтезу 2-азидобіцикло[2.2.1]гептану та вивчено його «click»-реакцію з фенілацетиленом та з етил бромакрилатом. Циклоприєднанням синтезованих азидів до термінальних алкінів отримано низку нових 1,4-дизаміщених 1,2,3-триазолів. Виявлено утворення неklasичних продуктів у реакціях етилпроп-2-інілметилфосфонату з (гет)ароматичними азидами, що містили естерну групу. Досліджено новий тип каталізаторів на основі  $\pi$ -комплексів Cu(I) у CuAAC реакціях.

Розширено межі застосування реакцій циклоконденсації органічних азидів (азидів з алкільними, арильними і гетарильними замісниками) з метиленактивними сполуками (метиленкетонами та ацетонітрилами, активованими карбонільними, сульфур- і фосфоровмісними групами та (гет)ароматичним ядром), каталізованими основами. Знайдено нові напрямки проходження реакції циклоконденсації азидів. Виявлено неklasичні та нетипові

продукти і обговорено аспекти механізму цієї реакції. Під час вивчення реакцій арилазидів з алкіл 3-заміщеними-3-оксопропаноатами в умовах реакції Дімрота (MeONa-MeOH) знайдено, що азидогрупа атакує естерну групу замість кетогрупи, що призводить до утворення стабільних 3-алкіл-2-діазо-3-оксо-N-(арил)пропіоамідів замість очікуваних 1-арил-5-алкіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот. Формування діазосполук спостерігали у випадку 3-(4,4-діетоксиметил)-, ізопропіл-, циклопропіл-3-оксопропаноатів у реакції з арилазидами, що переважно містять електроакцепторні замісники. Досліджено вплив системи основа-розчинник на виходи діазопродуктів та обговорено уявлення про механізми реакції Дімрота. Одержано важкодоступні 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти з циклопропільними, трифторметильними та 4,4-діетоксиметильними замісниками. Нові гетероциклічні азиди (наприклад, 2-азидо-1,3-тіазоли, 2-азидо-1,3,4-тіадіазоли) синтезували діазотуванням аміноазолів та подальшою дією азиду натрію. Умови діазотування були оптимізовані за характером замісника. Вивчено основні каталітичні реакції цих гетероциклічних азидів із  $\beta$ -кетоестерами та активованими ацетонітрилами. Цей метод є зручним синтетичним шляхом для нових азоліл-1*H*-1,2,3-триазолів. Запропоновано зручний спосіб синтезу важкодоступних 1,5-дизаміщених 1*H*-1,2,3-триазолів із простих реагентів і без використання металів як каталізаторів. Знайдено нові високореакційноздатні реагенти, зокрема метиленкетони та ацетонітрили, які дозволяють проводити реакцію циклоконденсації з азидами за короткий час при кімнатній температурі, що задовольняє вимоги концепції «click»-хімії. Показані можливості застосування таких реакцій у молекулярному дизайні похідних 1,2,3-триазолу. Встановлено, що реагенти з сульфаною групою вступають у каталізовану основами циклізацію у м'яких умовах (при кімнатній температурі), утворюючи 1,2,3-триазоли з високими виходами. Опрацьовано регіоселективний синтез 5-амінотриазолів, з арилазидів та ціаноацетил-піролів і індолів. Причиною регіоселективності є електронний характер гетарильного замісника, який перешкоджає циклізації по карбонільному центру, призводячи до атаки на нітрильну групу. Електронна природа замісника в

арилазиді не мала впливу на будову продукту і у всіх випадках у реакції одержували 5-амінотриазиоли. Поліциклічні [1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідини, [1,2,3]триазоло[4',5':4,5]піримідо [1,6-*a*]бензімідазоли були синтезовані шляхом циклізації активованих ацетонітрилів, що містять нуклеофільний центр, з арил азидами і подальшою реакцією продуктів циклізації з триетил ортоформіатом. Запропоновано зручний спосіб синтезу 1,5-дизаміщених 1*H*-1,2,3-триазолів з простих реагентів і без використання металів як каталізаторів. Вивчено реакцію арилазидів з етил-3-оксо-4-(трифенілфосфораніліден)бутаноатом у різних умовах, і встановлено, що вона відбувається хемоселективно з утворенням одного з двох можливих ізомерів. Синтезовано нові (1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)оцтові кислоти. Досліджено вплив системи основа-розчинник та замісників на реакцію арилазидів із диметил-2-оксопропілфосфонатом. Показано, що в м'яких умовах (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМСО) у випадку азидів з електроноакцепторними замісниками, 5-метил-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонати є основними продуктами реакції. Натомість, азиди з електронодонорними замісниками реагують повільніше і основним продуктом їх реакції є 1-арил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазиоли.

Запропоновано нові перетворення функціональних угруповань у каркасі триазолу. Знайдено зручний спосіб селективного синтезу 1-арил-5-форміл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилатів та 1-арил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів. Реакцією 4-нітроарил-1,2,3-триазолів з арилацетонітрилами у спиртовому середовищі за наявності надлишку основи одержано нові 2,1-бензізоксазоли, що свідчить про високу реакційну здатність нітроаренів, активованих азольним кільцем, через їх електроноакцепторний вплив. Встановлено, що ацетилювання ізоксазольного кільця відбувається регіоселективно в дизаміщених нітроаренах. Запропоновано зручні підходи до побудови похідних 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот із гідрованим піридиновим фрагментом. Конденсацією арилазидів з алкіл 3-піридиніл-3-оксопропаноатами та 3-азидопіридину з ацетооцтовим естером у м'яких умовах одержано 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилати з піридиновим замісником. Кватернізацією атома азоту у піридиновому кільці метилйодидом в ацетоні з подальшим

відновленням боргідридом натрію піридинієвих солей синтезовано етил 1- або 5-(1-метилтетрагідропіридиніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилати. Показаний зручний чотиристадійний синтетичний шлях до 1-(піперидин-4-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилату. Методом Бішлера-Напіральського при нагріванні 1-арил-N-[2-(1*H*-індол-3-іл)етил]-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів у толуолі за наявності POCl<sub>3</sub> та P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> одержано 1-(1-арил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-4,9-дигідро-3*H*-β-карболіни, які перетворені у похідні β-карболіну та тетрагідро-β-карболіну. Досліджено хлорангідриди 1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот у перегрупуванні Болтона-Катріцького. Одержано триазол-4-карбоніл ізотіоціанати, які реагували з 3-аміно-5-метилізоксазолом, утворюючи проміжні тіосечовини, що спонтанно перетворювалися в 1,2,4-тіадіазольні похідні. Синтезовано низку 2-, 3- та 4- [5-(1-арил-5-R<sup>1</sup>-1,2,3-триазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]піридинів із відповідних триазол-4-карбонілхлоридів та 2-, 3- і 4-(1*H*-тетразол-5-іл)піридинів. Отримано поліядерні гетероциклічні сполуки, що містять фрагмент 1,2,3-триазолу та 4-хроменону. Розроблено доміно-реакцію тонування-гетеро-Дільса-Альдера, використовуючи α,β-ненасичені кетони з 1,2,3-триазольними замісниками, а саме 3-[2-алілоксифеніл]-1-(1-арил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)проп-2-ен-1-они, що приводить до 3,4-дигідро-2*H*-тіопіранів та тіопірано[3,4-с]хроменонів. Вивчені варіанти внутрішньо- і міжмолекулярного циклоприєднання. Встановлена стерео- та регіоселективність таких реакцій. У реакції 1*H*-1,2,3-триазол-4-ілетанонів з ізатином синтезовано 2-(1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-4-хінолінкарбонові кислоти. Знайдено, що 1*H*-1,2,3-триазол-4-ілетанони легко перетворюються на триазол-4-ілоцтові кислоти реакцією Вільгеродта-Кіндлера.

Розроблено однореакторні методики одержання азидів *in situ* і їх наступне циклоприєднання. Естери 3-арил-2-(4-феніл-1*H*-1,2,3-триазоліл)пропанових кислот синтезовано трикомпонентною реакцією алкіл 2-бром-3-арилпропаноатів (продуктів арилювання за Меєрвейном), азиду натрію та фенілацетилену за наявності CuI.

Досліджено нові варіанти доміно-реакції органічних азидів. Взаємодією *орто*-заміщених арилазидів з ацетонітрилами, активованими гетарильним ядром,

одержано нові похідні [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназоліну. Аніонною гетеро-доміно-реакцією відповідних заміщених 2-азидобензоатів, одержаних з ізатинів та ацетонітрилів, активованих 1,3-тіазольним, 1,3-бензотіазольним, 1,3,4-оксадіазольним та 1,2,4-оксадіазольним кільцями, синтезовано нові 3-заміщені-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]хіназолінони з високим виходом. Показано, що такі ацетонітрили є високореакційними і зручними метиленовими сполуками для таких реакцій. Одержано нові азидотіофени та досліджено їх доміно-реакції з активованими ацетонітрилами для синтезу ізомерних тієно[2,3- та 3,2-*e*] [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Запропоновано зручний метод синтезу нової поліциклічної системи: піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідину. Розроблено нову каскадну реакцію азидів із димером малонодинітрилу, що є зручним шляхом синтезу поліфункційних [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридинів. Встановлено, що під час реакції арилазидів із димером малонодинітрилу утворений проміжний 5-амінотриазол зазнає спонтанної циклізації, що веде до анелювання піридинового кільця. Показано, що у випадку (гет)ароматичних азидів, які мають карбоксильну або вітрильну групи в *орто*-положенні, реакція відбулася з утворенням виключно [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідинів замість [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридинів. Одержано нові [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназоліни, тієно[2,3- та 3,2-*e*][1,2,3] триазоло[1,5-*a*]піримідини, що мають поліфункційний 1-аміно-2,2-диціановінільний фрагмент. Розроблені доміно-реакції дозволяють із високими виходами та за короткий час (до 5 хв) одержувати нові [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридини та [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини.

Розроблено нові реакції, зручні для створення комбінаторних бібліотек, зокрема високопродуктивний спосіб синтезу 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів. Синтезовано заміщені 1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти трикомпонентною реакцією арилазидів, етил-4-хлор-3-оксобутаноату та O- або S-нуклеофілів за наявності основного каталізатора. Здійснено оптимізацію умов реакції у випадку O-нуклеофілу. Розроблені багатоконпонентні реакції, які дозволяють урізноманітнювати замісники і забезпечують створення великих колекцій похідних триазолу з комерційно доступних реагентів, що є необхідним у

пошуку біологічно активних сполук.

Розширено межі застосування маловивчених підходів до синтезу тетразолів. Одержано нові похідні 1-заміщеного тетразолу ((1*H*-тетразол-1-іл)тіофенкарбоксилатів і 3-(1*H*-тетразол-1-іл)бензофуран-2-карбоксилатів) та вивчено поведінку низки нових *N*-нуклеofilів у нещодавно розробленому нами способі аелювання піримідинового кільця за допомогою розщеплення тетразольного кільця без використання розчинників. Розроблено універсальний, зручний, ефективний та високопродуктивний синтетичний метод одержання 2- $R^3, R^4$ -аміно-5- $R^1$ -6- $R^2$ -тієно[2,3- та 3,2-*d*]піримідін-4(3*H*)-онів і бензофуоро [3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів. Розглянуто відмінність у поведінці декількох гідразинів як *N*-нуклеofilів. Одержано низку 2,3-діаміно- або гідразинопохідних тієно[3,2- та 2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів та [1]бензофуоро[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону, структури яких встановлено на основі рентгеноструктурного аналізу. Обговорено раніше невідомі аспекти регіоселективності та особливості механізму таких перетворень.

Розроблено методи одержання нових комплексів аргентуму(I), купруму(I), рутенію(II), родію(II) і лантанодів з 1,2,3-триазольними та тетразольними лігандами. Алкілюванням низки 1,4-дизаміщених триазолів метилйодидом одержано 1,2,3-триазолієві солі, які містять рухливий протон у положенні 5 триазольного кільця та легко реагують із слабкими основами, такими як  $Ag_2O$ , утворюючи відповідні комплекси аргентуму з 1,2,3-триазоліл-5-іліденами. Такі  $Ag(I)$  комплекси виявились зручними реагентами у реакціях трансметалювання для сполук купруму, рутенію та родію, в результаті чого одержано нові комплексні сполуки цих металів. Вивчено умови утворення та спектрально-люмінесцентні властивості комплексів  $Pr(III)$ ,  $Sm(III)$  та  $Eu(III)$ ,  $Nd(III)$  та  $Yb(III)$  з 4-(1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл)-1*H*-піразол-5(4*H*)-онами та 1-(2-гідрокси-4-метилфеніл)-3-(5-метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-1,3-діоном, а також властивості змішаних лігандних комплексів, що містять нейтральні ліганди, такі як 1,10-фенантролін, триоктилфосфіноксид та трифенілфосфіноксид. Електрохімічним синтезом було одержано низку  $\pi$ -комплексів  $Cu(I)$  з

тетразольними і триазольними лігандами. Знайдено, що 5-(алілтіо)-1-арил-1*H*-тетразоли діють як  $\pi, \sigma$ -ліганди, здатні ефективно хелатувати Cu(I), координуючи два атоми металу в центросиметричному димерному катіоні  $[M_2(L)_2(H_2O)_2]^{2+}$  з одним шестичленним  $\{M_2N_4\}$  циклом і двома семичленними  $\{M_2NC_4S\}$  циклами. Такого типу комплекси Cu(I) з тетразолами були відібрані для дослідження їх оптичних властивостей.

Здійснено скринінг синтезованих сполук на протипухлинну та протимікробну активність і знайдено сполуки, які виявили високу активність. Проведено попередній відбір сполук за допомогою *in silico* методів, здійснено молекулярний докінг. За результатами попереднього відбору 270 похідних 1*H*-1,2,3-триазолу (серед яких були представники всіх типів згаданих у роботі структур) синтезовано і досліджено на протиракову активність у Національному Інституті Раку США, серед яких відібрано 5 сполук-лідерів з високим рівнем протипухлинної активності. Протипухлинну активність вивчено *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС). Для найактивніших сполук проведено COMPARE-аналіз із метою дослідження вибіркості протипухлинної цитотоксичності (cytotoxicity pattern-mean graph fingerprints) та її подібності до відомих протиракових засобів, активних синтетичних та природних сполук, які досліджувались у NCI і наявні у доступних базах даних. Проведено первинний скринінг 360 сполук на активність проти ключових патогенів: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, а також грибків *Cryptococcus neoformans var. grubii* і *Candida albicans*. За результатами скринінгу знайдено три частково активні сполуки, які відібрано для створення залежності «структура–активність» і подальших модифікацій триазольних каркасів.

*Ключові слова:* азиди, циклоприєднання, гетероциклізації, доміно-реакції, мультикомпонентні реакції, «click»-реакції, 1,2,3-триазол, 1*H*-тетразол, піримідин, хіназолін, комплекси металів, біологічно активні речовини.



## ANNOTATION

**Pokhodylo N.T.** Organic azides as convenient building blocks in the synthesis of nitrogen-containing heterocycles. – On the rights of manuscript.

Dissertation for the Doctor of Chemical Sciences degree in speciality 02.00.03 – Organic Chemistry. – Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2018.

The dissertation is devoted to the research and development of new directions for the use of organic azides in the design of nitrogen-containing heterocycles, particularly in the synthesis of 1,2,3-triazole, tetrazole and condensed pyrimidines derivatives. The insufficiently known types of the Cu(I)-catalyzed Huisgen azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC) were studied. The regularities of the CuAAC reactions due to the structure of the substituent were determined and basic requirements for the choice of the catalytic system in the case of small azides, azides or alkynes with bulky substituents, and azides containing fragments able to effectively act on Cu(I) ions were shown. The methods of synthesis were developed and for the first time a series of sterically hindered azides and azides with a heterocyclic substituent were obtained. Examples of their use in the synthesis of 1,2,3-triazoles were demonstrated. A convenient procedure was developed for the synthesis of 2-azidobicyclo[2.2.1]heptane whose click reaction with phenylacetylene afforded 1-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole, and its reaction with ethyl  $\alpha$ -bromoacrylate gave 1-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-5-*R*-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid. A series of new 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles were obtained by cyclizing the synthesized azides to terminal alkynes. The formation of non-classical products of acrylic acid amides was found out in reactions of ethylprop-2-yn-1-ylmethylphosphonate with (het)aromatic azides containing the ester group. A new type of catalysts based on  $\pi$ -complexes of Cu(I) in the catalytic reaction of 1,3-dipolar cycloaddition of azides to alkenes was studied.

The scope of application of the cyclocondensation reactions of organic azides (azides with alkyl, aryl and heteroaryl substituents) with methylene compounds

(methylene ketones and acetonitrile, activated by carbonyl, sulfur- and phosphorus-containing groups and the (het)aromatic ring) catalyzed by bases were extended. New directions of reaction of cyclocondensation of azides were found and the effect of the structure of reagents and the nature of the bases, environment and reaction conditions on their realization was determined. A new significant fact in azide chemistry was found and concerns non-classical, atypical and not described before attack of the azido group on the ester group instead of the keto group in  $\beta$ -ketoesters. During the exploration of arylazide reactions with alkyl 3-substituted-3-oxopropanoates under the Dimroth reaction conditions (MeONa-MeOH) azide attack on the ester group versus the keto group was found out in few examples yielding stable 3-alkyl-2-diazo-3-oxo-N-(aryl)propanamides instead of obvious target 1-aryl-5-alkyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids. The formation of diazocompounds was observed in case of 3-(4,4-diethoxymethyl)-, isopropyl-, cyclopropyl-3-oxopropanoate in the reaction with arylazides, especially, those containing electro-withdrawing substituents. Influence of the base-solvent system on diazo products yields was investigated and mechanistic insights of the Dimroth reaction were discussed. This fact is supposed to clarify the mechanism of the mentioned reaction to avoid any further selectivity problems in cyclocondensation. In addition, the number of unique 1-aryl-5-alkyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids with cyclopropyl, trifluoromethyl and 4,4-diethoxymethyl moieties were prepared from commercially or readily available starting materials in good to excellent yields. New heterocyclic azides, (e.g. 2-azido-1,3-thiazoles, 2-azido-1,3,4-thiadiazoles) were synthesized by diazotization of aminoazoles and subsequent treatment with sodium azide. Conditions of diazotization were optimized according to the character of a substituent. The base-catalyzed reactions of these heterocyclic azides with  $\beta$ -ketoesters and activated acetonitriles were studied. This method can be an excellent synthetic route to new azolyl-1*H*-1,2,3-triazoles. New highly reactive reagents, in particular, methylene ketones ( $\beta$ -ketosulphones, (1,2,4-thiadiazol-3-yl) acetones) and acetonitriles (1,2,4-/1,3,4-oxadiazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl-acetonitrile), allowing for the reaction with azides in a short time at room temperature, meeting the requirements of the concept of "click"-chemistry, were found. The

possibilities of using such reactions in the molecular design of derivatives of 1,2,3-triazole are presented. It was shown that sulfone reagents undergo the base-catalyzed cyclization under mild conditions (at room temperature) to give 1,2,3-triazoles in moderate to excellent yields. The regioselective synthesis of 5-aminotriazoles from aryl azides and cyano-acetyl pyrroles and indoles was reported. The key to the regioselectivity is the presence of the electron-rich heteroaryl group, which disfavors cyclization at the carbonyl position, leading instead to attack on the nitrile giving rise to the observed products. Electron-donating, -neutral and -withdrawing aryl substituents are tolerated in the reaction and high yields were obtained for all examined cases. The polycyclic [1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidines, [1,2,3]triazolo[4',5':4,5]pyrimido[1,6-*a*]benzimidazoles as building blocks for potentially biologically active compounds were synthesized by the base-catalyzed cyclization of activated acetonitriles containing nucleophilic centre with arylazides and further reaction of the cyclization products with triethyl orthoformate. A convenient method for the synthesis of 1,5-disubstituted 1*H*-1,2,3-triazoles from simple reagents and without the use of metals as catalysts was proposed. The reaction of arylazides with ethyl 3-oxo-4-(triphenylphosphoranylidene)butanoate has been studied under different conditions and it was found that the reaction occurs chemoselectively to form one of two possible isomers. Novel (1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)acetic acids have been synthesized. The influence of the base-solvent system and substituents on the reaction of arylazides with dimethyl 2-oxopropylphosphonate has been studied. It was shown that under soft conditions (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in DMSO) in case of azides with electron-withdrawing substituents, 5-methyl-1-aryl-1*H*-1,2,3-triazole-4-ylphosphonates were the main products of the reaction. Instead, azides with electron-donating substituents reacted more slowly and the main product of their reaction was 1-aryl-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazoles.

New transformations of functional groups in the triazole framework were proposed. A convenient method for selective synthesis of the 1-aryl-5-formyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylates and 1-aryl-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyridazin-4(5*H*)-ones was shown. Reaction of 1-nitro-4-(1,2,3-triazolyl/tetrazolyl)benzenes with arylacetonitriles in an alcoholic medium in the presence of excess alkali gave novel 2,1-benzisoxazoles.

These findings indicate a high reactivity of nitroarenes activated by the azole ring due to their electron-deficient character. Moreover, it was found that annulation of the isoxazole ring occurred regioselectively in disubstituted nitroarenes. Convenient approaches to constructing 1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid derivatives with the hydrogenated pyridine fragment was shown. Condensation of 3-azidopyridine with acetoacetic ester under mild conditions led to formation of 1-(pyridin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate. The quaternization of nitrogen atom in the pyridine ring with methyl iodide in acetone, followed by the reduction with sodium borohydride of pyridinium salts, yielded the target ethyl 1- or 5-(1-methyltetrahydropyridinyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylates. Convenient four-step synthetic path to 1-(piperidin-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate, based on 4-hydroxypiperidine, was shown. At heating of 1-aryl-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamides in toluene in the presence of POCl<sub>3</sub> and P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> Bischler-Napieralski cyclization occurred giving 1-(1-aryl-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-4,9-dihydro-3*H*- $\beta$ -carbolines that can be transformed into  $\beta$ -carboline and tetrahydro- $\beta$ -carboline derivatives. 1-Aryl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl chlorides were selected as starting materials for the Boulton–Katritzky rearrangement. The 1-aryl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl chlorides were first converted into isothiocyanates and then were allowed to react with 3-amino-5-methylisoxazole in one pot, intermediate thioureas were formed and spontaneously transformed *in statu nascendi* into 1,2,4-thiadiazole derivatives. The 2-, 3-, and 4-[5-(1-aryl-5-R-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridines were synthesized from the corresponding triazole-4-carbonyl chlorides and 2-, 3-, and 4-(1*H*-tetrazol-5-yl)pyridines. Polynuclear heterocyclic compounds containing a fragment of 1,2,3-triazole 4-chromenone were obtained. We have developed a thionylation – hetero-Diels–Alder domino reaction using  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones with 1,2,3-triazole substituents, namely, 3-[2-(allyloxy)phenyl]-1-(1-aryl-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-prop-2-en-1-ones, leading to 3,4-dihydro-2*H*-thiopyranes and thiopyrano[3,4-*c*]chromenones. Variants of intra- and intermolecular cycloaddition were studied, as well as the stereo- and regioselectivity of such reactions was assessed. In the reaction of 1-[5-methyl-1-(*R*-phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl] ethanones with isatine, 2-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-4-quinolinecarboxylic

acids were obtained. We found that 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-ethanones readily transform into [5-methyl-1-(*R*-phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]acetic acids by the method of Wilgerodt–Kindler.

One-pot techniques for the preparation of azides *in situ* and their subsequent cyclizations, in particular base-promoted, were developed. The one-pot method for the synthesis of 3-aryl-2-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-propanoic acid esters *via* a three-component reaction of alkyl 2-bromo-3-arylpropanoates (products of the Meerwein arylation), sodium azide, and phenylacetylene in the presence of CuI was developed.

New variants of the domino reaction of organic azides were studied. New derivatives of [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinazoline were obtained by the reaction of *ortho*-substituted arylazides with acetonitrile, activated by the heteroaromatic rings. The examined domino reactions allow for the production of new [1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridines and [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines with condensed heterocyclic fragments. Synthesis of novel 3-substituted-1,2,3-triazolo[1,5-*a*]quinazolinones in high yields was performed *via* anionic hetero-domino reaction of appropriate substituted 2-azidobenzoates prepared from isatines and acetonitriles, activated by 1,3-thiazole, 1,3-benzothiazole, 1,3,4-oxadiazole, and 1,2,4-oxadiazole rings. It was shown that acetonitriles exhibited high reactivity and were convenient methylenic compounds for such reactions providing rapid structural variation. The derivatives of thieno[3,2-*e*] [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, a new ring system, were prepared in high yields. New 2-azidothiophenes were synthesized and used in anionic domino reactions with activated acetonitriles to yield thieno[3,2-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*] pyrimidines. A convenient method to synthesize a new polycyclic system, pyrido[3',2':4,5]thieno[2,3-*e*] [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, was proposed. A new cascade reaction of azides with malononitrile dimer yielding polyfunctional [1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine was found. It was established that during the reaction of arylazides with malononitrile dimer, under base catalysis, the formed intermediate triazole underwent spontaneous cyclization leading to the pyridine ring annulation. The selectivity of the domino reaction of the (het)arylazides, containing the carbonyl center in the *ortho* position to the azido group, with malonodinitrile dimer was studied. It was shown that in case of aromatic azides

bearing a carboxy or nitrile function in the *ortho* position, the reaction occurred with the formation of exclusively [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine instead of [1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine system. Thus, new [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinazolines, thieno[2,3- and 3,2-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, having polyfunctional 1-amino-2,2-dicyanovinyl fragment, were prepared in short time and in high yields.

A convenient synthetic protocol was elaborated for creation of combinatorial libraries of 1-(R<sup>1</sup>-phenyl)-5-methyl-N-R<sup>2</sup>-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamides. As starting materials, commercially available or readily prepared azides, amines, and diketene were selected for the reaction, which has proceeded in a one-pot. Substituted 1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids were synthesized by a three-component reaction of arylazides, ethyl 4-chloro-3-oxobutanoate, and either O- or S-nucleophiles in the presence of a base catalyst. Reaction optimization was performed to carry out the reaction with an O-nucleophile. The elaborated multicomponent reaction provided formation of large collections of triazole derivatives from commercially available components. It made possible to produce compounds with the diversity of substituents needed for discovery of new lead compounds or lead optimization employing combinatorial chemistry techniques.

A versatile, convenient, efficient and high-yield synthetic method for 2-R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>-amino-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-thieno[2,3- and 3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones and benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones preparation has been developed. A variety of thieno[3,2- and 2,3-*d*]pyrimidine derivatives with substituents of a different nature were obtained in high yields from substituted alkyl (1*H*-tetrazol-1-yl)thiophenecarboxylates and 3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-benzofuran-2-carboxylate after their treatment with aliphatic amines. A distinction in the behavior of several hydrazines as N-nucleophiles in the recently developed one-pot method for pyrimidine core annulation *via* 1*H*-tetrazole ring cleavage was examined. The product structures, 2,3-diamino- or hydrazino derivatives of thieno[3,2- and 2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones and [1]benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one, were elucidated based on NMR and single crystal X-ray analysis. The attention was paid to previously unknown aspects of the exclusive regioselectivity and some new mechanistic insights were provided.

Methods of obtaining the new complexes of silver(I), copper(I), ruthenium(II), rhodium(II) and lanthanides with 1,2,3-triazole and tetrazole ligands were developed. Alkylation of synthesized triazoles with methyl iodide leads to 3-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium iodides. The obtained salts contain acidic proton at the 5-position of the triazole ring and react easily with such a weak base as silver(I) oxide, affording the respective silver(I) 1,2,3-triazol-5-ylidenes. Silver(I) complexes were further found to be potent transmetalation agents toward copper, ruthenium and rhodium, resulting in the preparation of new complexes. The formation conditions and the spectral-luminescent properties of Pr(III), Sm(III) and Eu(III), Nd(III) and Yb(III) complexes with 4-(1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-ones and 1-(2-hydroxy-4-methylphenyl)-3-(5-methyl-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propane-1,3-dione, as well as the properties of the mixed-ligand complexes containing neutral ligands, such as 1,10-phenanthroline, trioctylphosphine oxide and triphenylphosphine oxide, were studied. It was found that effective tetrazole ligand molecules act as a tridentate N,N,allyl-bridging ligand connecting two metal atoms (M=Ag, Cu) into centrosymmetric cationic  $[M_2L_2]^{2+}$  dimers with one six-membered  $\{M_2N_4\}$  cycle and two seven-membered rings.

The synthesized compounds were screened for antitumor and antimicrobial activities. Highly active compounds were found and selected for further studies on optimizing structures. Molecular docking was performed to search molecules with affinity to EGFR tyrosine kinase as a potent target for cancer therapy. The synthesized compounds were tested for their anticancer activity in NCI60 cell lines. It was observed that some compounds showed remarkable anticancer activity. Five of them possessed a significant activity on leukemia, melanoma, non-small cell lung, CNS, ovarian, renal, and breast cancer. Compounds showed a significant correlation in COMPARE analysis. The obtained results of antitumor activities of such derivatives can be interesting with the promise to obtain more selective and active anticancer agents among 1,2,3-triazoles and prove the necessity of further investigation.

*Keywords:* azides, cycloaddition, heterocyclization, domino reactions, multicomponent reactions, "click"-reactions, 1,2,3-triazole, 1*H*-tetrazole, pyrimidine, quinazoline, metal complexes, biologically active substances.

## Список публікацій здобувача

### Розділ у монографії

1. Pokhodylo N.T. Multicomponent and Domino Reactions Leading to 1,2,3-Triazoles. – Chapter 6. – P. 269–324. In: Topics in Heterocyclic Chemistry 40: Chemistry of 1,2,3-triazoles / Eds.: Wim Dehaen, Vasiliy A. Bakulev. Springer International Publishing, Switzerland 2015. – 384 p.

### Статті

2. Shyyka O.Ya. Understanding the tetrazole ring cleavage reaction with hydrazines: Structural determination and mechanistic insight / O.Ya. Shyyka, N.T. Pokhodylo, Y.I. Slyvka, E.A. Goreshnik, M.D. Obushak // Tetrahedron Lett. – 2018. – Vol. 59, № 12. – P. 1112–1115.
3. Pokhodylo N.T. Selectivity in domino reaction of *ortho*-carbonyl azides with malononitrile dimer leading to [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka, M.A. Tupyshak, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol. 54, № 2. – P. 209–212.
4. Pokhodylo N.T. A novel base-solvent controlled chemoselective azide attack on an ester group versus keto in alkyl 3-substituted 3-oxopropanoates: Mechanistic insights / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak, V.V. Pavlyuk // ChemistrySelect. – 2017. – Vol. 2, № 21. – P. 5871 – 5876.
5. Pokhodylo N.T. New cascade reaction of azides with malononitrile dimer to polyfunctional[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine / N.T. Pokhodylo, O. Ya. Shyyka // Synth. Comm. – 2017. – Vol. 47, № 11. – P. 1096–1101.
6. Походьло Н.Т. Однореакторный синтез эфиров 3-арил-2-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пропановых кислот / Походьло Н.Т., Савка Р.Д., Обушак М.Д. // Журн. орг. химии. – 2017. – Т. 53, № 5. – С. 723–726. [Pokhodylo N.T. One-pot synthesis of alkyl 3-aryl-2-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propanoates / Pokhodylo N.T., Savka R.D., Obushak M.D. // Russ. J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 53, № 5. – P. 734–737.]
7. Походьло Н.Т. Удобный способ синтеза 1-норборнил-5-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот / Походьло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак М.Д. // Журн. орг. химии. – 2017. – Т. 53, № 3. – С. 470–472. [Pokhodylo, N.T. Convenient synthesis of 1-norbornyl-5-*R*-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids / Pokhodylo, N.T., Matiychuk, V.S., Obushak, M.D. // Russ. J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 53, No. 3. – P. 481–483.]
8. Slyvka Y. Two related Copper(I)  $\pi$ -complexes based on 2-allyl-5-(2-pyridyl)-2*H*-tetrazole ligand: Synthesis and structure of [Cu(2-apyt)NO<sub>3</sub>] and



- [Cu(2-apyt)(H<sub>2</sub>O)](BF<sub>4</sub>) compounds / Y. Slyvka, E. Goreschnik, N. Pokhodylo, O. Pavlyuk, M. Mys'kiv // *Acta Chim. Slov.* – 2016. – Vol. 63, № 2. – P. 399–405.
9. Pokhodylo N.T. New convenient strategy for annulation of pyrimidines to thiophenes or furans via the one-pot multistep cascade reaction of 1*H*-tetrazoles with aliphatic amines / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // *ACS Comb. Sci.* – 2015. – Vol. 17, № 7. – P. 399–403.
  10. Meshkova S. Synthesis of Pr(III), Sm(III) and Eu(III) complexes with 3-methyl-4-(5-methyl-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one and their luminescence properties / S. Meshkova, A. Kiriya, V. Liasotskyi, V. Matiychuk, N. Pokhodylo, O. Shyyka, I. Rakipov, A. Kucher, P. Doga // *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* – 2015. – Вип. 56, ч. 2. – С. 293–300.
  11. Походьло Н.Т. 2-Амино-3-этоксикарбонилтиофены в синтезе изомерных тиенопиридинов / Н.Т. Походьло, О.Я. Шийка, Н.Д. Обушак // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2014. – № 7. – С. 1900—1907. [Pokhodylo N. T. Ethyl 2-aminothiophene-3-carboxylates in the synthesis of isomeric thienopyridines / N. T. Pokhodylo, O. Ya. Shyyka, N. D. Obushak // *Chem. Heterocycl. Compds* – 2014. – Vol. 50, № 12. – P. 1748–1755.]
  12. Pokhodylo N.T. Facile and efficient one-pot procedure for thieno[2,3-*e*] [1,2,3]triazolo[1,5-*a*] pyrimidines preparation / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka, M.D. Obushak // *Synth. Commun.* – 2014. – Vol. 44, № 7. – P. 1002–1006.
  13. Pokhodylo N.T. Synthesis and anticancer activity evaluation of new 1,2,3-triazole-4-carboxamide derivatives / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka, V.S. Matiychuk // *Med. Chem. Res.* – 2014. – Vol. 23. – P. 2426–2438.
  14. Pokhodylo N.T. 1-(5-(*R*-amino)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)propan-2-ones – convenient ketomethylene reagents for the Gewald and Dimroth reactions / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka // *J. Heterocyclic Chem.* – 2014. – Vol. 51, № 5. – P. 1487–1490.
  15. Походьло Н. Т. Синтез 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов и тиопирано[3,4-*c*] хроменонов с 1,2,3-триазольным заместителем домино-реакцией тионирование – гетеро-Дильса–Альдера / Н. Т. Походьло, Р.Д.Савка, М.Д. Обушак // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2014. - № 4. – С. 593-598. [Pokhodylo N.T. Synthesis of 3,4-dihydro-2*H*-thiopyrans and thiopyrano[3,4-*c*] chromenes having a 1,2,3-triazole substituent by using thionylation–hetero-Diels–Alder domino reaction / N.T. Pokhodylo, R.D. Savka, M.D. Obushak // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2014. – Vol. 50, № 4. – P. 544–549.]
  16. Слывка Ю. И. Кристаллическая структура нового π-комплекса AgClO<sub>4</sub> с 1-аллил-5-(2-пиридил)-1*H*-тетразолом состава [Ag<sub>2</sub>C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>5</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> / Ю. И. Слывка, Н. Т. Походило, Е. А. Горешник, М. Г. Миськив // *Журн. структурной хим.* –

2014. – Т. 55, № 2. – С. 358–359. [Slyvka Yu.I. Crystal structure of a new  $\pi$ -complex of  $\text{AgClO}_4$  with 1-allyl-5-(2-pyridyl)-1H-tetrazole of the composition  $[\text{Ag}_2(\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_5)_2](\text{ClO}_4)_2$  Yu.I. Slyvka, N.T. Pokhodylo, E.A. Goreshnik, M.G. Mys'kiv // J. Struct. Chem. – 2014. – Vol. 55, № 2. – P. 368-369.].
17. Походило Н.Т. Синтез производных 1-(1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)- $\beta$ -карболина / Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50, № 2. – С. 282–286. [Pokhodylo N.T. Synthesis of 1-(1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)- $\beta$ -carboline derivatives / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiichuk, and M.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 50, № 2. – P. 275–279.].
18. Походило Н.Т. 1-(*R*-Фенил)-5-метил-*N*- $R^1$ -1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамиды / Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Серия монографий Interbioscreen “Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты”. – Москва: МБФНП. – 2014. – Т. 2. – С. 407–408.
19. Походило Н.Т. 2,3-Диаминотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-оны / Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Серия монографий Interbioscreen “Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты”. – Москва: МБФНП, – 2014. – Т. 3. – С. 272–273.
20. Pokhodylo N. Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives and evaluation of their anticancer activity / N. Pokhodylo, O. Shyyka, V. Matiychuk // Sci. Pharm. – 2013. – Vol. 81, № 3. – P. 663–676.
21. Походило Н. Синтез похідних 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів та вивчення їх протипухлинної активності / Н.Т. Походило, О.Я. Шийка, В.С. Матійчук // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2013. – Вип. 16-17, № 3–4. – С. 92–97.
22. Савка Р.Д. Синтез нових 1,2,3-триазоліл-5-іліденових комплексів аргентуму(I) / Р.Д. Савка, Н.Т. Походило, М.Д. Обушак // Вісник Львів. ун-ту. Серія хім. – 2013. – Вип. 54. – Ч. 2. – P. 243–248.
23. Сливка Ю.И. Синтез и кристаллическая структура  $\pi$ -комплексов Cu (I) с *N*-аллил-5-амино-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамидом состава  $[\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O})(\text{NO}_3)] \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  и  $[\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O})(\text{CF}_3\text{COOH})]$  / Ю.И. Сливка, А.В. Павлюк, Б.Р. Ардан, Н.Т. Походило, Е.А. Горешник, П.Ю. Демченко // Журн. неорг. хим. 2012. – Т. 57, №6.- С. 885–891. [Slyvka Yu.I. Synthesis and crystal structure of Cu(I)  $\pi$ -complexes with *N*-allyl-5-amino-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide  $[\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O})(\text{NO}_3)] \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  and  $[\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O})(\text{CF}_3\text{COOH})]$  / Yu.I. Slyvka, A.V. Pavlyuk, B.R. Ardan,

- N.T. Pokhodilo, E.A. Goreshnik, P.Yu. Demchenko // Russ. J. Inorg. Chem. – 2012. – Vol. 57, № 6. – P. 815–821.]
24. Pokhodylo N.T. Reaction of 1-aryl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl chlorides/isothiocyanates with 3-amino-5-methylisoxazole / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2011. – Vol. 186, № 9. – P. 1895–1901.
  25. Мешкова С.Б. Получение и люминесцентные свойства комплексов Pr(III), Sm(III), Eu(III), Nd(III) И Yb(III) с производным пропан-1,3-дион / С.Б. Мешкова, З.М. Топилова, В.С. Матийчук, Н.Т. Походьло, И.П. Ковалевская, И.М. Ракипов, П. Г. Дога // Координационная химия. – 2011. – Т. 37, № 4. – С.305-311. [Meshkova S.B. Synthesis and luminescence properties of the Pr(III), Sm(III), Eu(III), Nd(III), and Yb(III) complexes with propane-1,3-dione derivatives / S.B. Meshkova, Z.M. Topilova, V.S. Matiichuk, N.T. Pokhodylo, I.P. Kovalevskaya, I.M. Rakipov and P.G. Doga // Russ. J. Coord. Chem. – 2011. – Vol. 37, № 4. – P. 309–315.]
  26. Slyvka Y. First Silver(I)  $\pi$ -Complexes with tetrazole allyl derivatives. Synthesis and Crystal Structure of  $[\text{Ag}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2$  and  $[\text{Ag}(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S})(\text{NO}_3)]$   $\pi$ -Compounds ( $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$  and  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}$  – 5-(Allylthio)-1-phenyl- and 5-(Allylthio)-1-(4-chlorophenyl)-1*H*-tetrazole) / Yu. Slyvka, O. Pavlyuk, N. Pokhodylo, B. Ardan, Z. Mazej, E. Goreshnik // Acta Chim. Slov. – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 134–138.
  27. Slyvka Y. Copper(I) complexes with 5-(allylthio)-1*H*-tetrazoles: Synthesis and Crystal Structure of  $[\text{Cu}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2$  and  $[\text{Cu}_2(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$   $\pi$ -Compounds ( $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$  and  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}$  – 5-(allylthio)-1-phenyl- and 5-(allylthio)-1-(4-chlorophenyl)-1*H*-tetrazole) / Yu. Slyvka, N. Pokhodylo, R. Savka, Z. Mazej, E. Goreshnik, M. Mys'kiv // Chem. Met. Alloys. – 2010. – Vol. 3, № 3/4. – P. 201–207.
  28. Походьло Н.Т. Синтез 6-(5-сульфанил-1*H*-тетразол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ону и 5-метил-1-(2-оксо-2*H*-хромен-6-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты / Н.Т. Походьло, Н.Д. Обушак // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46, № 11. – С. 1737–1738. [Pokhodylo N.T. Synthesis of 6-(5-sulfanyl-1*H*-tetrazol-1-yl)-2*H*-chromen-2-one and 5-methyl-1-(2-oxo-2*H*-chromen-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid / N.T. Pokhodylo, N.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 46, № 11. – P. 1748–1749.]
  29. Pokhodylo N.T. Novel selected tandem transformations of the amino and carbonyl/nitrile groups in the gewald thiophenes / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka,

- R.D. Savka, M.D. Obushak // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2010. – Vol. 185, № 10. – P. 2092–2100.
30. Pokhodylo N.T. Synthesis of 1-(R-phenyl)-5-(R-methyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids by one-pot tandem reaction / N. T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk, M. D. Obushak // Synth. Commun. – 2010. - Vol. 40, № 13. – P. 1932–1938.
31. Pokhodylo N.T. Synthesis of new 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]quinazolinones / N.T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk // J. Heterocyclic Chem. – 2010. – Vol. 47, № 2. – P. 415–420.
32. Походьло Н.Т. Синтез и превращения 1-(азидофенил)-1*H*-тетразолов / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46, № 4. – С. 565–568. [Pokhodylo N.T. Synthesis and transformations of 1-(azidophenyl)-1*H*-tetrazoles / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 46, № 4. – P. 556–560.]
33. Походьло Н.Т. Метил 3-циклопропил-3-оксопропаноат в синтезе гетероциклов с циклопропильным заместителем / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46, № 6. – С. 898–901. [Pokhodylo N.T. Methyl 3-cyclopropyl-3-oxopropanoate in the synthesis of heterocycles having a cyclopropyl substituent / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 46, № 6. – P. 894–897.]
34. Походьло Н.Т. Изучение региоселективности реакции алкилирования 5-замещенных тетразолов хлорацетамидами / Н.Т. Походьло, Р.Д. Савка, В.С. Матийчук, Н.Д.Обушак // Журн. общ. химии. – 2010. - Т.80, №4. – С. 675–680. [Pokhodylo N.T. A Study of alkylation regioselectivity of 5-substituted tetrazoles with chloroacetamides / N.T. Pokhodylo, R.D. Savka, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // Russ. J. Gen. Chem. – 2010. – Vol. 80, № 4. – P. 836–841.]
35. Обушак Н.Д. Синтез [5-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридинов / Н.Т. Походьло, Матийчук В.С., Н.Д. Обушак // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46, № 3. – С. 423–427. [Pokhodylo N.T. Synthesis of [5-(1*H*-1,2,3-Triazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridines / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shiika, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 46, № 3. – P. 417–421.]
36. Pokhodylo N.T. Synthesis of 3-aryl-3,6-dihydro-7*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidine-7-thiones as building blocks for potentially biologically active compounds / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2010. – Vol. 185, № 3. – P. 578–581.
37. Походьло Н.Т. Синтез производных изотиокумарина / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений.- 2010. - № 2. –

- P. 173–179. [Pokhodylo N.T. Synthesis of isothiocoumarin derivatives / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Comp. – 2010. – Vol. 46, № 2. – P. 140–145.]
38. Pokhodylo N.T. Synthesis of 2-azido-1,3-thiazoles as 1,2,3-triazole precursors / N.T. Pokhodylo, R.D. Savka, N.I. Pidlypnyi, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Synth. Commun. – 2010. – Vol. 40, № 3. – P. 391–399.
39. Savka R. Ab initio and semi empirical structural studies of 5-cyclopropyl-1-(3-methoxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid / R. Savka, N. Pokhodylo, O. Pavluk, M. Obushak // Вісник Львів. ун-ту. Серія хім. – 2010 – Вип. 51. – С. 179–186.
40. Slyvka Yu. Copper(I)  $\pi$ -complexes with 5-(allylthio)-1-(4-chlorophenyl)-1*H*-tetrazole. Synthesis and crystal structure of  $[\text{Cu}_2(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  and  $[\text{Cu}_3(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S})\text{Cl}_3]$   $\pi$ -compounds / Yu. Slyvka, N. Pokhodylo, R. Savka, E. Goreschnik, M. Mys'kiv // Chem. Met. Alloys. – 2009. – Vol. 2, № 3/4. – P. 130–137.
41. Походьло Н.Т. Хемоселективное взаимодействие арилазидов с этил 3-оксо-4-(трифенилфосфоранилиден)бутаноатом / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. – № 12. – С. 1823-1827. [Pokhodylo N.T. Chemoselective reactions of the aryl azides with ethyl 3-oxo-4-(triphenylphosphoranylidene)butanoate / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2009. – Vol. 45, № 12. – P. 1469–1472.]
42. Походьло Н.Т. Синтез новой гетероциклической системы – пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидина / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. - № 7. – С. 1100-1103. [Pokhodylo N. T. Synthesis of the new heterocyclic system – pyrido[3',2':4,5]thieno[2,3-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine / N. T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk, M. D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2009. – Vol. 45, № 7. – P. 881–883.]
43. Савка Р.Д. Синтез та реакції хлорангідридів 1-арил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот. Нові похідні 4-хроменону / Р.Д. Савка, Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, М.Д. Обушак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2009. – Вип. 50. – С. 214–221.
44. Pokhodylo N.T. Synthesis of 2,1-benzisoxazoles by nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes activated by the azole ring / N.T. Pokhodylo, Y.O. Teslenko, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Synthesis – 2009. – № 17. – P. 2741–2748.

45. Pokhodylo N.T. (Arylsulfonyl)acetones and -acetonitriles: New activated methylenic building blocks for synthesis of 1,2,3-triazoles / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // *Synthesis*. – 2009. – № 14. – P. 2321–2323.
46. Pokhodylo N.T. One-pot multicomponent synthesis of 1-aryl-5-methyl-*N*-R<sup>2</sup>-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamides: An easy procedure for combinatorial chemistry / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // *J. Comb. Chem.* – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 481–485.
47. Походьло Н. Т. Синтез производных 1*H*-1,2,3-триазола циклизацией арилазидов с 2-бензотиазолилацетоном, 1,3-бензотиазол-2-илацетонитрилом и (4-арил-1,3-тиазол-2-ил)ацетонитрилами / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // *Химия гетероцикл. соединений*. – 2009. – № 4. – С. 612-618. [Pokhodylo N.T. Synthesis of the 1*H*-1,2,3-triazole derivatives by the cyclization of arylazides with 1-(1,3-benzothiazol-2-yl)acetone, 1,3-benzothiazol-2-ylacetonitrile and (4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)acetonitrile / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2009. – Vol. 45, № 4. – P. 483–488.]
48. Pokhodylo N.T. Regioselective cycloaddition route to 5-aminotriazole / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // *Synfacts*. – 2009. – № 7. – P. 723.
49. Nazariy T. Pokhodylo. Synthesis of triazoles *via* regioselective reactions of aryl azides with cyanoacetyl pyrroles and indoles / N. T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk, M. D. Obushak // *Synthesis* – 2009. – № 8. – P. 1297–1300.
50. Походьло Н.Т. Синтез и некоторые превращения 1-(5-метил-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)этанонов и 1-[4-(4-*R*-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]этанонов / Н.Т. Походьло, Р.Д. Савка, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // *Журн. общ. химии*. - 2009. – Т.79, № 2 -С. 320–325. [Pokhodylo N.T. Synthesis and Selected Transformations of 1-(5-methyl-1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethanones and 1-[4-(4-*R*-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]ethanones / N.T. Pokhodylo, R.D. Savka, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // *Russ J. Gen. Chem.* – 2009. – Vol. 79, № 2. – P. 309–314]
51. Pokhodylo N.T. Synthesis of ethyl 4,5-disubstituted 2-azido-3-thiophenecarboxylates and use in the synthesis of thieno[3,2-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5(4*H*)-ones / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65, № 13. – P. 2678–2683.
52. Походьло Н.Т. Синтез новой гетероциклической системы – [1,2,3]триазоло[4',5':4,5]пиримидо[1,6-*a*]бензимидазола / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // *Химия гетероцикл. соединений*. – 2009. - № 2. – С. 304-306. [Pokhodylo N.T. Synthesis of [1,2,3]triazolo-[4',5':4,5]pyrimido[1,6-*a*]

- benzimidazole, a new heterocyclic system / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 245-247.]
53. Обушак Н.Д. Синтез изомерних 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолов на основе хлорангидридов 1-(R-фенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот / Н.Д. Обушак, Н.Т. Походьло, Н.И. Пидлыпный, Матийчук В.С. // Журн. орг. химии. – 2008. – Т. 44, № 10. – С. 1544-1549. [Obushak N.D. Synthesis of 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazoles from 1-Aryl-5-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carbonyl Chlorides / N.D. Obushak, N.T. Pokhodylo, N.I. Pidlypnyi, V.S. Matiichuk // Russ. J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 44, № 10. – P. 1522–1527]

### Патенти

1. Пат. 87426 Україна, МПК<sup>6</sup> C07D 401/12, C07D 417/12, C07D 403/12, C07D 405/12, C07D 409/12, C07D 413/12, C07D 249/06 Спосіб одержання 2-R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>-аміно-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів / Походило Н. Т., Обушак М. Д., Шийка О. Я.; заявник і власник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № и 2013 09274; заявл. 23.07.2013; опубл. 10.02.2014, Бюл. № 3.
2. Пат. 44651 Україна, МПК<sup>6</sup> C 07D405/00, C 07D333/00, C 07D257/00. Спосіб одержання 2,3-діаміно-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів / Походило Н. Т., Обушак М. Д., Матійчук В. С.; заявник і власник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № и 200904301; заявл. 30.04.2009; опубл. 12.10.2009, Бюл. № 19.
3. Пат. 74234 Україна, МПК<sup>6</sup> C C07D 249/06 (2006.01), C07D 401/12 (2006.01), C07D 403/12 (2006.01). Спосіб одержання 1-арил-5-метил-N-R<sup>2</sup>-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів / Походило Н. Т., Обушак М. Д., Матійчук В. С., Шийка О. Я.; заявник і власник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № и u201203220; заявл. 19.03.2012; опубл. 25.10.2012, Бюл. № 20/2012.

## З М І С Т

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....</b>	<b>25</b>
<b>ВСТУП.....</b>	<b>26</b>
<b>РОЗДІЛ 1 РЕАКЦІЇ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ АЗИДІВ .....</b>	<b>37</b>
1.1 Циклоприєднання низькомолекулярних азидів до ацетиленів.....	40
1.2 Нітроген- та фосфоровмісні сполуки у CuAAC-реакціях.....	49
1.3 Вплив об'ємних замісників на перебіг CuAAC-реакцій.....	56
1.4 Нові каталітичні системи на основі Cu(I) у реакціях AAC.....	61
<b>РОЗДІЛ 2 АЗИДИ В РЕАКЦІЯХ З МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ СПОЛУКАМИ... 67</b>	<b>67</b>
2.1 Взаємодія азидів з 1,3-дикарбонільними сполуками.....	68
2.1.1 Хемоселективність реакцій азидів з $\beta$ -кетоестерами.....	69
2.1.2 1,3-Дикетони у реакціях з азидами.....	89
2.1.3 Алкілазиди в реакціях з метиленактивними кетонами.....	97
2.1.4 Реакції метиленкетонів із гетероароматичними азидами, в яких можлива азидо-тетразольна таутомерія.....	102
2.2 Метиленкетони, активовані ароматичним циклом.....	109
2.3 Метиленкетони, активовані сульфогрупою.....	110
2.4 Метиленкетони, активовані фосфоровмісним замісником (синтез 1,5-дизаміщених триазолів).....	112
2.5 Активовані ацетонітрили у реакціях з азидами.....	125
<b>РОЗДІЛ 3 ОДНОРЕАКТОРНІ, МУЛЬТИКОМПОНЕНТНІ ТА ДОМІНО-РЕАКЦІЇ НА ОСНОВІ ОРГАНІЧНИХ АЗИДІВ..... 133</b>	<b>133</b>
3.1 Однореакторне одержання азиду та його циклізація.....	133
3.2 Однореакторне циклоприєднання та введення замісників у новоутворений 1,2,3-триазольний цикл (літературна довідка).....	146
3.3 Однореакторні паралельні реакції на основі азидів.....	152
3.5 Доміно-реакції азидів з метиленактивними сполуками.....	164
3.6 Однореакторні синтези тетразолів та їх каскадні перетворення.....	175
<b>РОЗДІЛ 4 ПРАКТИЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК... 189</b>	<b>189</b>
4.1 Комплекси триазолів з металами.....	189
4.1.1 Синтез триазолієвих солей і комплексів триазолів із перехідними металами....	189
4.1.2 Синтез $\pi$ -комплексів купрум (I) із триазольними та тетразольними лігандами ...	199
4.1.3 Комплекси для визначення лантанодів та основі похідних 1,2,3-триазолу ..	202
4.2 Синтез біологічно активних сполук.....	204
4.2.1 Протипухлинна активність.....	205
4.2.2 Протимікробна активність.....	215
<b>РОЗДІЛ 5 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА..... 221</b>	<b>221</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>359</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>362</b>



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AAC	циклоприєднання азиду до алкіну;	IAAC	внутрішньомолекулярне AAC;
Ac	ацетил;	L	ліганд;
aq.	водне середовище;	LAN	алюмогідрид літію;
Alk	алкіл;	MDP	3,4-метилендіоксифеніл;
Ar	арил;	Mes	мезитил;
Bn	бензил;	Ms	мезил;
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбоніл;	Naph	нафтил;
Bth	бензотіазол;	NPs	наночастинки;
Bim	бензімідазол;	NHC	N-гетероциклічний карбен;
B: base	основний реагент;	PEG	поліетиленгліколь;
<i>t</i> Bu	<i>трет</i> -бутил;	PIP	піперидин;
CuAAC	купрокаталітичне AAC;	RT	кімнатна температура;
CAN	церій(IV) амоній нітрат;	Ry	піридин;
CDI	<i>N,N'</i> -карбонілдімідазол;	TBA	тетра- <i>n</i> -бутиламоній;
DABCO	1,4-дізабіцикло[2.2.2]октан;	Tf	трифлат;
DBU	1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундек-7-ена;	TFA	трифлуорооцтова кислота;
DCM	дихлорметан;	TFAA	ангідрид трифлуорооцтової кислоти;
DIAD	диізопропілазодикарбоксилат;	TMSA	триметилсиліцій азид;
Dip	2,6-діізопропілфеніл;	Ts	тозил;
DIPEA	<i>N,N</i> -диізопропілетиламін;	THF, ТГФ	тетрагідрофуран;
DMSO, ДМСО	диметилсульфоксид;	S <sub>N</sub>	нуклеофільне заміщення;
DMA	диметацетамід;	RuAAC	рутеній-каталітичне AAC;
DMAD	диметоловий естер ацетилендикарбонової кислоти;	м.ч.	мільйонні частки;
DMAP	4-диметиламінопіридин;	РСА	рентгеноструктурний аналіз;
DMF, ДМФА	диметилформамід;	Tтопл.	температура топлення;
DPPA	дифенілфосфорил азид	ТШХ	тонкошарова хроматографія;
EWG	електроноакцепторна група;	ЯМР	ядерний магнітний резонанс;
eq.	еквівалент;	I, %	інтенсивність у відсотках;
Gly	гліцин;	Δ	нагрівання;
Hmim	1-метил-1 <i>H</i> -імідазолій;	[E]	електрофільний реагент;
HTIB	гідрокси(тозилокси)од бензол;	[Nuc]	нуклеофільний реагент;
Het	гетарил;	[O]	окиснюючий реагент.

## ВСТУП

**Актуальність роботи.** Органічні азиди відкриті більше століття тому, але тривалий час не мали широкого застосування у практиці органічного синтезу через обмеженість методів їх одержання, недостатньо вивчені властивості та вибухонебезпечність [1]. Надзвичайна енергетичність азидогрупи та можливість поляризації її  $\pi$ -зв'язку може призвести до сильних екзотермічних реакцій дисоціації з вивільненням молекули азоту та утворення високореакційних нітренив. Загалом, введення азидогрупи в органічну сполуку збільшує її енергію приблизно на 290–355 кДж/моль [2, 3]. Побоювання перед енергією, яку акумулюють ці невеликі групи, часто обмежувало використання азидів під час планування синтетичних схем до простого введення аміногрупи в органічну молекулу. Інші аспекти використання азидів залишалися невивченими донедавна, незважаючи на те, що серед реакційноздатних органічних груп азиди впевнено займають передові позиції, будучи кінетично стабільними [1, 4–6].

Ставлення до азидів докорінно змінилося протягом останніх двох десятиліть після відкриття низки їхніх властивостей. Хімікам вдалось приборкати енергію азидогрупи і направити її на створення сполук та матеріалів із цінними властивостями простими способами, долаючи при цьому низькі енергетичні бар'єри, які раніше були притаманні здебільшого радикальним процесам. Доступність органічних азидів (завдяки різноманітності підходів до їх синтезу та високій нуклеофільності азид-іона як ключового попередника) відкрила можливості широкомасштабного дослідження цього класу сполук. Корисність азидів було продемонстровано у численних публікаціях, що стосуються синтезу лікоподібних сполук, молекулярного дизайну, модифікації білків, створення полімерних матеріалів, функціоналізації поверхонь твердих тіл тощо. Так, у огляді під назвою «Вибухове різноманіття унікального класу сполук» [4] згадувалось про зростання публікацій на тему органічних азидів – більш ніж на тисячу щороку. Ця тенденція збереглась і до сьогодні. Практично кожний номер високорейтингового журналу відповідного профілю містить методику з використанням азиду.

У препаративному та синтетичному застосуванні органічні азиди розкривають дивовижну універсальність і розглядаються в тактиці органічного синтезу одночасно як донори атома азоту, так і фрагмента триазину ( $N-N=N$ ), для побудови гетероциклічного ядра. З них одержують за одну стадію низку класів циклічних азотистих сполук, таких як азириди, азири, піроли, імідазоли, піридини, хіноліни, багаті азотом триазини, триазоліни, триазоли та тетразоли. Для останніх класів, що містять три сусідні атоми азоту, азиди є практично безальтернативними прекурсорами. Крім того, органічні азиди можуть легко перетворюватися в аміни, ізоціанати, нітрили, альдегіди та інші функціональні групи.

Характер різноманіття хімічної поведінки азидів зумовлений їх фізико-хімічними властивостями, які є рідкісними для органічних молекул і відображені в полярних мезомерних структурах [5, 7]. Одразу чотири резонансні форми, в яких електронну густину розподілено між трьома атомами азоту, локалізують на термінальному атомі протилежний за значенням заряд, який у залежності від умов та середовища може визначати характер взаємодії азиду. Диполярні структури також пояснюють легкість розкладу азиду на нітрени та молекулярний азот, його реакційну здатність як 1,3-диполя та регіоселективність реакцій з електрофілами по третьому атому азоту та з нуклеофілами – по першому (термінальному). Це дозволяє урізноманітнювати їх використання.

Варто відзначити одноосібне лідерство і беззаперечну цінність органічних азидів при конструюванні реакцій, що відповідають концепції «click»-хімії [8]. Основними критеріями відбору методів «click»-хімії є реакції, що відбуваються з низькою енергією активації ( $\sim 20$  кДж/моль), які не чутливі до дії води і кисню повітря, відбуваються стереоселективно, з високими виходами, не потребують хроматографічного очищення продуктів, і в яких вихідними речовинами є легкодоступні реагенти [8]. У даний час циклоприєднання органічних азидів до ацетиленів – одна з небагатьох реакцій, яка відповідає наведеним критеріям. Більш того, циклоприєднання азидів до алкінів майже повністю ортогональне для всіх природних середовищ, включаючи, зокрема, рідини і тканини живих організмів.

Це, у поєднанні з легкістю введення азидів у біологічні молекули, робить їх винятковими для вивчення біологічних процесів, не порушуючи останніх. Їх «невидима» взаємодія з алкінами дозволяє, зокрема, застосовувати такі реакції для відкриття інгібіторів ферментів цілеспрямованим синтезом (*target-guided synthesis*) *in situ* «click»-хімією. Крім того, азидогрупу важко замінити на будь-який інший диполь із кращими параметрами реактивності, який би водночас був стабільним і невидимим як у кислотному, так і основному біологічному середовищі.

Проте, разом із великою кількістю переваг використання азидів в органічному синтезі, не слід недооцінювати їх небезпечні властивості. Органічні азиди трактують як вибухові речовини, коли вміст азиду надзвичайно високий. Звичайно, немає чіткого порогу, з якого починається вибухова небезпека, однак, як правило, для азидосполук, що мають співвідношення  $(C+O)/N < 3$ , очікують жорстких реакцій розкладу [9]. Азиди можуть бути дуже чутливими до тертя, світла та проявляти несумісність з певними хімічними речовинами, що спричиняє сильний вибух. Хоча і такі властивості азидів знайшли застосування для створення енергоємних матеріалів, таких як енергетичні полімери або компоненти вибухових речовин чи палива [10, 11].

Очевидно, що функціональність азидів залишається багатим джерелом нових відкриттів, а їхні дослідження є актуальними.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами.** Дисертаційна робота виконувалася на кафедрі органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка і є частиною досліджень з держбюджетних тем: “Гетероциклізації продуктів арилювання ненасичених сполук” (№ держреєстрації 0109U002073), “Конструювання гетероциклічних систем на основі реагентів, одержаних з арендіазонієвих солей” (0112U001282), “Молекулярний дизайн нових ансамблів гетероциклів з фармакофорними фрагментами на основі мультикомпонентних і доміно-реакцій та з використанням діазонієвих солей” (0115U003258), “Нітрогеновмісні анельовані системи тіофену: розробка високоефективних, екологічно дружніх методів синтезу та пошук протиракових препаратів на їх основі” (0116U008067); проекту ДФФД “Синтез та аналіз нових

структурних аналогів аргініну та канаваніну як компонентів метаболічної протипухлинної терапії” (0116U007286); гранту Президента України для молодих вчених “Розроблення високоефективних, екологічно безпечних та економічно доступних методів синтезу похідних 1,2,3-триазолу та 1*H*-тетразолу з метою пошуку протиракових препаратів на їх основі” (0112U006829).

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є дослідження реакційної здатності органічних азидів, розробка нових методик їх застосування в органічному синтезі та конструювання на їх основі сполук із цінними властивостями.

Для досягнення цієї мети передбачалося вирішити такі завдання:

дослідити реакції циклоприєднання азидів до ацетиленів на маловивчених субстратах, які містять замісники різної природи і можуть створювати перешкоди для проходження реакції у класичних умовах;

вивчити можливість застосування каталізатора нового типу для регіоселективної реакції циклоприєднання азидів;

дослідити реакції азидів з метиленактивними сполуками в основних середовищах та встановити закономірності їх перебігу в залежності від системи основа/розчинник та природи реагентів;

знайти нові угруповання (функційні групи та ароматичні цикли), що активують  $\alpha$ -метиленову групу кетону і можуть ефективно бути використані як реакційні партнери азиду для моделювання нових каталізованих основами «click»-реакцій;

з’ясувати можливість використання нових активованих ацетонітрилів у реакціях з азидами для конструювання нових поліциклічних гетероциклів;

здійснити дизайн молекулярного різноманіття та функціоналізацію продуктів реакцій азидів для вивчення їх властивостей, зокрема, оцінити їх біологічну активність;

розробити однореакторні, мультикомпонентні та доміно-реакції на основі органічних азидів;

дослідити реакції розкладу продуктів реакції азидів, що відбуваються з виділенням молекули азоту;

синтезувати комплексні сполуки триазолу та тетразолу як перспективні ліганди для перехідних металів та лантанодів.

*Об'єкт дослідження:* реакції циклоконденсації та циклоприєднання органічних азидів, реакції розкладу азидів та тетразолів, гетероциклізації.

*Предмет дослідження:* органічні азиди; нітрогеновмісні гетероцикли (1,2,3-триазоли, тетразоли, тощо); комплекси металів із триазольними та тетразольними лігандами.

*Методи дослідження:* органічний синтез, спектральні методи (ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$ , УФ, ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія), елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз, хроматографія.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Виявлені закономірності та регіонаправленість реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азидів та алкінів різноманітної природи, розглянуто основні типи каталітичних систем та розроблено однореакторні методики одержання азидів і їх циклоприєднання. Показані можливості, основні недоліки і обмеження у використанні найбільш вживаних каталітичних систем. Вперше синтезовано низку стерично утруднених азидів, зокрема 2,6-ди(дифенілметил)-4-метилфенілазид, і виявлено можливість їхнього використання у синтезі 1,2,3-триазолів.

Знайдено нові варіанти хемоселективності в реакціях азидів із дикарбонільними реагентами та досліджено вплив основи на їх перебіг. Зокрема, вперше виявлено неklasичну та нетипову конкуренцію естерної групи з кетогрупою в реакції з азидами, що прояснило деякі аспекти механізму цієї реакції. Це дало змогу одержувати важкодоступні 1-арил-5-алкіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти з циклопропіл-, трифторметильними та 4,4-діетоксиметильними замісниками.

Запропоновано спосіб синтезу похідних 1,2,3-триазолу з алкільними замісниками у положенні 1 в умовах оснóвного каталізу. Показано, що похідні 2-азидоацетамідів є зручними реагентами для синтезу низькомолекулярних 1*H*-1,2,3-триазол-1-ілоцтових кислот. Знайдено нові кетометилєнові сполуки, активовані 1,2,4-тіадіазольним та тіазольними замісниками, які виявили високу

реакційну здатність в реакціях з азидами для побудови 1,2,3-триазольного циклу. Розроблено зручний спосіб синтезу важкодоступних 1,5-дизаміщених 1*H*-1,2,3-триазолів з простих реагентів і без використання металів як каталізаторів.

Розроблено умови діазотування низки гетариламінів у різних кислотних середовищах і на основі одержаних діазонієвих солей синтезовано відповідні гетарилазиди. Запропоновано спосіб одержання неописаних раніше похідних 2-азидо-5-*R*-бензилтіазолів та 2-азидо-1,3,4-тіадіазолів. Досліджено їх азидо-тетразольну рівновагу та особливості застосування цих азидів у конструюванні похідних 1*H*-1,2,3-триазолу. Розроблено спосіб синтезу широкого кола раніше неописаних 1-гетарил-5-метил-4-карбонових кислот.

З'ясовано вплив структури та нуклеофільності сульфонілметиленових сполук ( $\beta$ -кетосульфонів та  $\beta$ -нітрилсульфонів) на перебіг реакції з азидами, що є зручним підходом до синтезу 4-сульфоніл-1*H*-1,2,3-триазолів. Досліджено вплив системи основа/розчинник та природи замісника на перебіг реакції арилазидів з диметил-2-оксопропілфосфонатом і показана можливість одержання як 5-метил-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонатів, так і 1-арил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазолів.

З'ясована регіонаправленість циклізації в реакціях кетоацетонітрилів з азидами, залежно від замісника у вихідному кетоні. Одержано низку 5-аміно-1*H*-1,2,3-триазолів з (тіо)амідним, арильним та гетарильним (бензімідазольним, хіназоліновим) фрагментами, вивчено їхній потенціал у конструюванні поліциклічних систем триазоло[4,5-*d*]піримідину, 3*H*-[1,2,3]триазол[4,5-*c*]цінноліну, [1,2,3]триазоло[4',5':4,5]піримідо[1,6-*a*]бензімідазолу.

Запропоновано нові перетворення функціональних угруповань у каркасі триазолу, і розроблено зручні методи отримання 5-форміл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилатів, 1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів, [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хінолінів, (2,1-бензізоксазол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот та 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот з гідрованим піридиновим фрагментом у положеннях 1 чи 5 триазольного кільця. Встановлено, що 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти вступають у реакцію Бішлера-Напіральського з утворенням (1,2,3-триазол-4-іл)-4,9-дигіро-3*H*- $\beta$ -карболінів, які можна трансформувати у

похідні  $\beta$ -карболіну і тетрагідро- $\beta$ -карболіну.

Показані можливості використання 4-ацетил-1,2,3-триазолів у синтезі сполук різних класів, зокрема, 1,2,3-триазол-4-ілоцтових кислот, халконів, 3,4-дигідро-2*H*-тіопіранів, тіопірано[3,4-*c*]хроменонів (нова доміно-реакція тіонування–*гетеро*-Дільса–Альдера) та 4-хінолінкарбонових кислот.

Розроблено низку однореакторних синтезів 1,2,3-триазолів, що включають нуклеофільне заміщення з формуванням азиду і наступне циклоприєднання та паралельні циклоконденсації азидів із реакціями нуклеофільного заміщення або приєднання. Знайдено спосіб синтезу естерів 3-арил-2-(4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)пропанових кислот трикомпонентною реакцією алкіл 2-бром-3-арилпропаноатів, одержаних бромарилуванням акрилатів. Оптимізовано умови синтезу 1,2,3-триазол-4-карбонових кислот шляхом трикомпонентної реакції арилазидів, етил-4-хлор-3-оксобутаноату та O- або S-нуклеофілів за наявності основного каталізатора. Розроблено нову реакцію для створення комбінаторних бібліотек 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів взаємодією азидів з дикетеном та активними амінами.

Розроблено доміно-реакцію (*гетеро*)арилазидів з димером малонодинітрилу, та показано, що, в залежності від наявності карбонільного центру у *орто*-положенні до азидогрупи, реакція відбувається селективно з утворенням [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідину, або ж [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридину.

Розроблено доміно-реакції які дозволяють з високими виходами і за короткий час (до 5 хв) одержувати нові [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридини, [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназоліни, тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини та тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини, піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини з різноманітними замісниками.

Зручною методикою однореакторного перетворення амідного зв'язку в тетразолне кільце за допомогою оксохлориду фосфору і азиду натрію отримано низку похідних 1,5-дизаміщених тетразолу, що містять вільну аміно- або карбоксильну групу і є структурними блоками для синтезу біологічно активних речовин.



Вивчено поведінку низки нових *N*-нуклеофілів у нещодавно розробленому універсальному, зручному та високопродуктивному синтетичному способі анелювання піримідинового кільця за допомогою розщеплення 1*H*-тетразольного кільця без використання розчинників. На прикладі реакцій монозаміщених гідразинів обговорено раніше невідомі аспекти виняткової регіоселективності і запропоновано нові уявлення про механізм таких перетворень. Синтезовано низку нових похідних 2,3-діаміно-, 2-гідразидо- та 2-алкіламіно- тієно[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів, тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів та бензофуоро[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів із замісниками різної природи.

Синтезовано нові стерично утруднені триазоли, які є перспективними реагентами для синтезу карбенів 1,2,3-триазольного ряду. На їх основі одержано низку 1,2,3-триазолієвих солей, які є вихідними сполуками для синтезу *N*-гетероциклічних карбенів та їх комплексів із перехідними металами. Розроблено методи одержання нових комплексів аргентуму(I), купрум(І), рутенію(II), родію(II) і лантанодів з 1,2,3-триазольними лігандами.

**Практичне значення одержаних результатів.** Знайдено закономірності реакційної здатності азидів в залежності від їх природи та умов реакції, і розроблено препаративні методи їх синтезу, що дозволяє розширити сферу застосування азидів в тонкому органічному синтезі та молекулярному дизайні для створення сполук із цінними властивостями. Опрацьовано нові однореакторні, мультикомпонентні та доміно-реакції на основі азидів, що спрощують методики роботи з азидами та відкривають нові синтетичні можливості створення молекулярного різноманіття на їх основі. Розроблено методи синтезу низки важкодоступних та маловивчених гетероциклів, анелюваних із триазолом. Реакціями циклоконденсації, активованими основами, вперше одержано триазоли з фосфор- та сульфурвмісними замісниками. Запропоновано ефективну препаративну методику одержання ізомерних тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів та 2- $R^3$ ,  $R^4$ -аміно-5- $R^1$ -6- $R^2$ -тієно[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів з високими виходами та без використання розчинника, виходячи з доступних реагентів. Показано, що деякі похідні 1,2,3-триазолів та тетразолів є ефективними лігандами для

комплексоутворення з низкою перехідних металів, зокрема Cu(I). Опрацьовано методи синтезу функціоналізованих 1,2,3-триазолів, 1,2,3-триазолієвих солей, комплексів 1,2,3-триазоліл-5-іліденів із перехідними металами. Розроблено зручний метод синтезу Cu(I)-1,2,3-триазоліл-5-іліденів.

Розроблено методи синтезу, які характеризуються високим ступенем конверсії, швидкістю, селективністю та можуть відбуватися без розчинника і відповідають концепціям «click»-хімії та зеленої хімії, що є вирішальним у виборі їх для створення комбінаторних бібліотек органічних сполук для оцінки біологічної активності. Знайдено сполуки, що виявили протипухлинну та протимікробну активність.

**Особистий внесок здобувача** є визначальним на всіх етапах дослідження. Формування наукового напрямку дисертаційної роботи, вибір об'єктів дослідження, генерування ідей, планування експерименту виконані автором самостійно. Аналіз, інтерпретація та узагальнення експериментальних даних здійснено як самостійно, так і спільно з іншими дослідниками.

Результати обговорено з науковим консультантом професором, доктором хімічних наук М.Д. Обушаком.

У виконанні синтетичної частини брали участь Савка Р.Д. (комплекси 1,2,3-триазоліл-5-іліденів з перехідними металами) та Шийка О.Я. (реакції розкриття тетразольного циклу під дією N-нуклеофілів). Аналіз експериментів 2D ЯМР-спектроскопії здійснено у співпраці з професором В.В. Туровим. Рентгеноструктурні дослідження виконувалися у співпраці з професорами В.В. Павлюком та Є.А. Горешніком, старшим науковим співробітником Ю.І. Сливкою. Синтез і дослідження  $\pi$ -комплексів купрум (I) з триазольними та тетразольними лігандами комплексів триазолу проведено у співпраці з Ю.І. Сливкою. Властивості комплексів лантаноїдів виявлено у співпраці з професором С.Б. Мешковою. Скринінг протиракової активності здійснено у співпраці з Національним інститутом раку (США), а антимікробної активності – зі Спільнотою з відкриття протимікробних препаратів (CO-ADD – The Community for Antimicrobial Drug Discovery), заснованої Wellcome Trust (Велика Британія) та

Університетом Квінсленда (Австралія).

За сприяння у виконанні дослідження, підтримку, цінні поради та всебічну допомогу у роботі здобувач висловлює щирю подяку науковому консультанту професору М.Д. Обушаку, колегам професору В.С. Матійчуку, Шийці О.Я., Савці Р.Д., Левченку К.В. та усім співавторам.

**Апробація роботи.** Основні результати роботи доповідались на засіданні секції “Хімія та хімічні технології” Західного наукового центру НАН України і МОН України (Львів, 2017 р.), на XXII, XXIII та XXIV Українській конференції з органічної хімії (Ужгород, 2010 р.; Чернівці, 2013 р.; Полтава, 2016 р.), IX Міжнародній конференції з хімії Київ-Тулуза (ІСКТ-9) (Київ, 2017 р.), IV, VII, VI та VII Українській конференції “Домбровські хімічні читання” (Львів, 2010 р.; Ніжин, 2012 р.; Чернівці, 2015 р.; Яремче, 2017 р.), XII, XIII, XIV, XV та XVI науковій конференції «Львівські хімічні читання» (Львів, 2009, 2011, 2013, 2015, 2017 рр.), X, XVIII Всеукраїнській конференції студентів та аспірантів “Сучасні проблеми хімії” (Київ, 2009 та 2017 рр.), XVIII Науковій молодіжній конференції “Проблеми та досягнення сучасної хімії” (Одеса, 2016 р.), 58-ому кристалографічному семінарі (Вроцлав, Польща, 2016 р.), Міжнародному науковому конгресі “Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology” (Львів, 2015 р.), першій міжнародній літній школі Вюрцбурга з супрамолекулярних нанотехнологій (Вюрцбург, Німечина, 2015 р.), Третій Всеросійській науковій конференції “Успехи синтеза и комплексообразования” (Москва, Росія, 2014 р.), Українській науково-практичній конференції “Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій” (Харків, 2014 р.), XIX Українській конференції з неорганічної хімії (Одеса, 2014 р.), Двадцять другій хорвато-словенській кристалографічній зустрічі (CSCM22) (Біоград, Хорватія, 2013 р.), V та VI міжнародній конференції “Chemistry of nitrogen containing heterocycles” (Харків, 2008 та 2012 рр.), 8-му Японсько-французькому спільному семінарі з хімії фтору (Кіото, Японія, 2012 р.), III Міжнародному симпозиумі “Intracellular signaling and bioactive molecules design” (Львів, 2012 р.), II, III та IV Всеукраїнській науковій конференції студентів

та аспірантів “Хімічні Каразінські читання” (Харків, 2010, 2011, 2012 рр.), на засіданні секції хімії наукового товариства імені Т.Г. Шевченка (Львів, 2011 р.), III Міжнародній літній школі “Supramolecular Systems in Chemistry and Biology” (Львів, 2010 р.), IV Всеукраїнській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених “Хімічні проблеми сьогодення” (Донецьк, 2010 р.), VII Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних проблем хімії (Дніпропетровськ, 2009 р.), XI Міжнародній науково-технічній конференції “Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений” (Волгоград, Росія, 2008 р.) та VI Всеукраїнській конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (Харків, 2008 р.).

**Публікації.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 53 статті, з них 5 у наукових фахових виданнях України, 47 у наукових періодичних виданнях інших держав.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, п’яти розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, що налічує 661 найменування. Загальний обсяг дисертації 429 сторінок.

## РОЗДІЛ 1

## РЕАКЦІЇ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ АЗИДІВ

1,3-Диполярне циклоприєднання азидів **1.1** до ацетиленів **1.2** (AAC) є на даний момент найвагомим класом реакцій азидів, який знайшов широке застосування у фармацевтичній та медичній хімії і є перспективним підходом до синтезу нових лікоподібних молекул [12-14], створення полімерних матеріалів [15], функціоналізації поверхонь твердих тіл [16] тощо. Вперше ця реакція була описана Р. Хьюсеном [17] в 60-х роках минулого століття, але тривалий час препаративно використовували лише окремі її приклади, оскільки у випадку несиметричних термінальних алкінів утворюється суміш 1,4- та 1,5-регіоізомерів (**1.3**, **1.4**), які, в деяких випадках, важко розділити (схема 1.1).

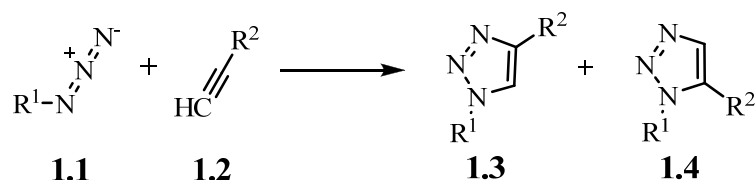


Схема 1.1

У 2002 році М. Мелдал показав, що каталітичні кількості солей Cu(I) сприяють регіоспецифічному циклоприєднанню азиду до термінального ацетилену з утворенням лише 1,4-дизаміщеного 1,2,3-триазолу **1.3** [18]. Крім того, використання каталізаторів на основі Cu(I) дозволило проводити реакцію при кімнатній температурі, прискоривши її в окремих випадках майже у 10<sup>7</sup> разів, а також дало змогу здійснювати її у водних системах. Через низьку вартість солей одновалентного купруму реакції за його участю стали одним з новітніх напрямків розвитку сучасної органічної хімії, оскільки добре влилися в концепцію «click»-хімії, розроблену К.Б. Шарплесом із співробітниками у 2001 році [8].

Інтенсивний розвиток хімії триазольних сполук, одержаних «click»-реакціями циклоприєднання Р. Хьюсена, відображений у численних публікаціях (реферованих в більш ніж десяти оглядах за останні роки) щодо різних аспектів їх синтезу та використання [19-28]. Зокрема, цій тематиці присвячений окремий номер в Chemical Society Reviews під редакцією М. Фіна (M. G. Finn) [29].

Зважаючи на те, що селективне утворення 1,4-дизаміщених триазолів **1.3** в реакції між азидами **1.1** і термінальними алкінами **1.2** каталізує одновалентний купрум, а Cu(II) не має аналогічного впливу, а також на той факт, що Cu(I) не пришвидшує взаємодію інтернальних алкінів, запропоновано механізм, який передбачає утворення проміжних Cu(I) ацетиленідів (схема 1.2). Значний позитивний заряд на атомі купруму в ацетиленіді і негативний заряд апроксимального нітрогену азидогрупи забезпечують взаємну орієнтацію реагентів один відносно одного так, як показано на схемі нижче. Механізми каталітичного 1,3-дипольного циклоприєднання обговорені, зокрема, в одному з нещодавніх оглядів [30].

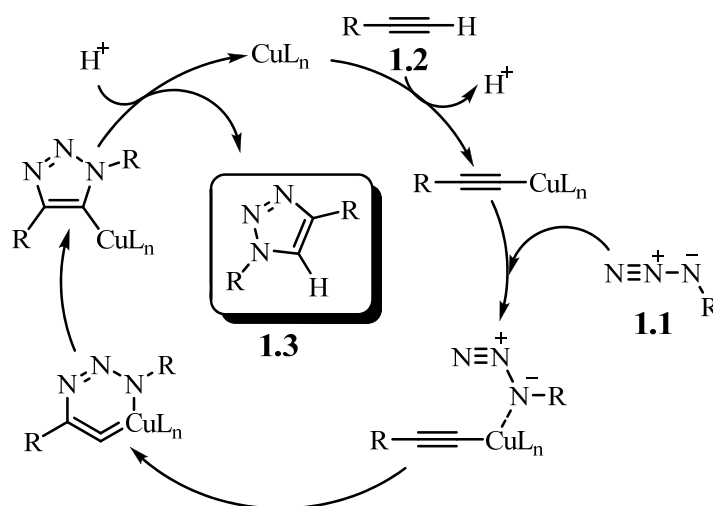


Схема 1.2. Механізм Cu(I)-каталітичної взаємодії азидів із термінальними алкінами

Найуживанішими каталізаторами на основі Cu(I) в реакції ААС є галогеніди одновалентного купруму: CuBr [31], CuCl [32], CuOTf [33], [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub> [34], (EtO)<sub>3</sub>P·CuI [35], [Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]Br [36]. Також, каталізаторами «click»-реакцій показано поліацетиленіди купруму(I) [37]. Іони Cu(I) можуть бути згенеровані *in situ* з мідного купоросу та натрій аскорбату, який виконує роль відновника [38, 39], або у системі Cu<sup>0</sup>-Cu(II) [40]. Ефективними гетерогенними каталізаторами показано іммобілізовані іони Cu(I) на цеоліті [41] та деревному вугіллі [42]. Як альтернативні джерела Cu(I) для каталізу реакції між азидами і ацетиленами описано наночастинки купруму [43, 44], Cu/Cu<sub>2</sub>O [45] та електрохімічно генеровані іони Cu<sup>+</sup> [46].

Для стабілізації частинок Cu(I), що покращує їх каталітичні властивості, до реакційної суміші додають основи Хуніга та інші органічні аміни, серед яких найефективнішими є: DIPEA [47], Et<sub>3</sub>N або суміш DIPEA з 2,6-лутидином [48], DBU [49], аміни на полімерній матриці [50] тощо. Однією з можливих каталітичних дій основ є прискорення утворення купрумацетиленіду, що згідно з механізмом має вирішальну роль у легкості проходження і регіоселективності реакції.

Недооціненими в реакції ААС є процеси комплексування Cu(I), важливість яких засвідчує ефективність використання у каталізі складних лігандів (рис. 1.1). Комплекси Cu(I) на основі *трис*-, *біс*-, *моно*- (1*H*-1,2,3-триазол-1-ілметил)амінів **L1.(1,2,4)**, 2,6-*біс*-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілпіридину **L1.3**, 4,5-дигідро-оксазол-2-ілпіридину **L1.5** [34] і 1,10-фенантроліну **L1.6** [51], в яких Cu(I) менш схильна до окиснення, збільшують швидкість реакції циклоприєднання та виходи продуктів. Ліганд 2,6-*біс*-((4*S*)-4-(індолін-3-ілметил)-4,5-дигідро-оксазол-2-ілпіридин **L1.5** успішно застосовано для кінетичного розділення рацемічної суміші  $\alpha$ -фенетилазидів. В його присутності в реакціях з фенолацетиленом (R)-енантіомер реагував швидше, ніж (S)-енантіомер [33].

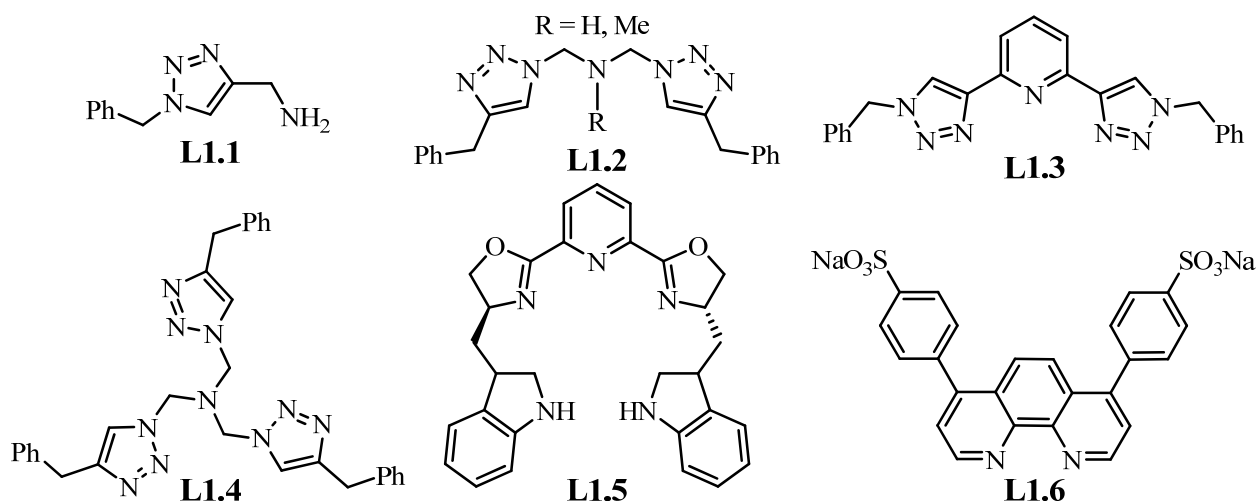


Рис.1.1. Ліганди для Cu(I)-каталізаторів в CuAAC

Як розчинники у «click»-реакціях азидів апробовано THF, *t*-BuOH, MeCN, ДМСО, H<sub>2</sub>O, PEG, MeOH, бензол, толуол, а також їх суміші, для прикладу, ДМСО–H<sub>2</sub>O, *t*-BuOH–H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–H<sub>2</sub>O та інші [41, 52, 53]. Зауважимо, що прямої кореляції між природою розчинника та параметрами реакції (часом реакції,

виходами продуктів тощо) немає. Вибір розчинника залежить як від природи реагентів, так і від каталізатора. Найчастіше як розчинники використовують THF, THF–H<sub>2</sub>O і *t*-BuOH–H<sub>2</sub>O.

Одним із найефективніших каталізаторів у реакції азидів із термінальними ацетиленами є CuI [54]. Зважаючи на його високу каталітичну активність, а також помірну розчинність у багатьох органічних розчинниках, він на даний момент залишається одним із найчастіше вживаних. Проте ефективність каталізатора не є універсальною і є багато прикладів, коли реакція не відбувалася, або утворювалися побічні продукти.

У цьому розділі, на основі одержаних нами результатів, продемонстровано особливості реакції на маловивчених субстратах, обмеження у використанні традиційних каталізаторів, таких як CuI, а також можливі шляхи їх вирішення.

### 1.1 Циклопрієднання низькомолекулярних азидів до ацетиленів

Досліджуючи у реакціях 1,3-диполярного циклопрієднання низькомолекулярні азиди, ми встановили деякі особливості використання каталітичних систем на основі CuI. Так, у реакції метил азиду **1.1a**, одержаного реакцією азиду натрію з диметилсульфатом, з Вос-пропаргіламідом **1.2a**, крім цільового продукту триазолу **1.3a**, виділено у значній кількості побічний продукт – 5,5'-бітриазоли **1.5** (схема 1.3). Сполуки **1.3a** і **1.5** були легко розділені хроматографією. Зауважимо, що сам (1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метиламін є дуже привабливим структурним блоком, проте залишається майже не вивченим. Альтернативний синтез – відновленням 1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду борогідридом літію в діетиленгліколі (155°C) – описаний в патенті по синтезу протизапальних засобів [55].

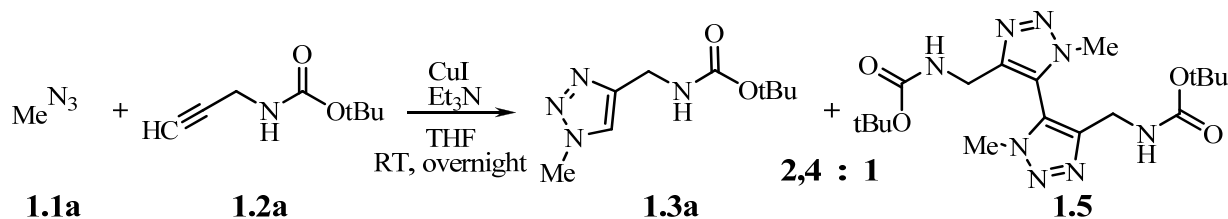


Схема 1.3



Утворення 5,5'-бітриазолів **1.5** можна пояснити тим, що відбувається окисне сполучення проміжної сполуки триазолу з міддю (схема 1.4) [56, 57]. Такі 5,5'-бітриазоли вважають небажаним побічним продуктом, а їх утворення залежить як від будови вихідного субстрату, так і від будови каталізатора, основи і умов проведення реакції. Зокрема, знайдено, що при однаковій кількості каталізатора (CuBr, 0.1 екв.) при температурі 0°C і наявності EtONa як основи селективно утворювався бістриазол, а при нагріванні до 60°C і заміні основи на KOH – лише 1,4-дизаміщений триазол [58]. Це свідчить про те, що зростання часу життя триазольного купрату збільшує імовірність утворення 5,5'-бітриазолу **1.5**. У проміжному інтермедіаті **II.1** нітроген амідної групи здатен координувати купрум, а малий розмір метильного замісника у першому положенні триазолу сприяє стабілізації проміжного купрату, збільшуючи час його життя, і дозволяє іншій молекулі триазолу наблизитися і вступити у реакцію. Натомість введення об'ємного ліганда (типу **L1.1-L1.6**) просторово унеможлиблює сполучення триазолів.

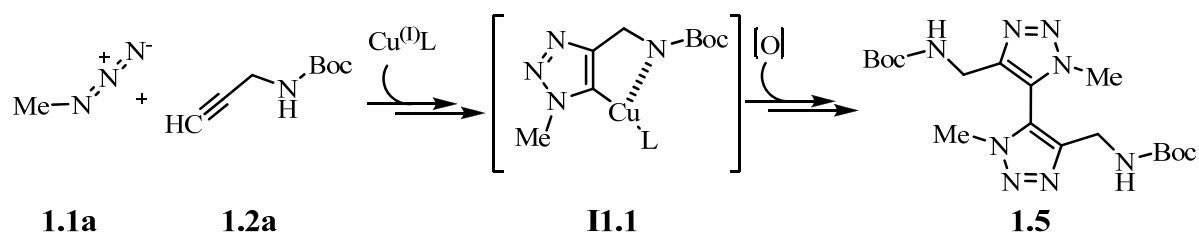


Схема 1.4

Утворення купруморганичних похідних 1,2,3-триазолу підтверджують і дослідження з їх “перехопленням” різноманітними електрофілами. Наприклад, утворення 5-алілзаміщеного триазолу, у реакції азиду з еквімолярними кількостями алкіну та CuBr та надлишком алілоїдиду [59]. Детальніше про такі реакції йдеться у підрозділі 3.2.

Натомість реакція метилазиду **1.1a** з пропаргіловим спиртом **1.2b** та метиловим естером ацетиленкарбонової кислоти **1.2c** в аналогічних умовах відбувалася без утворення побічного 5,5'-біс-1,2,3-триазолу типу **1.5** (схема 1.5). Варто відзначити, що (1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанол був раніше одержаний трикомпонентною реакцією метил йодиду, азиду натрію та

пропаргілового спирту **2b** з використанням Zn(II) L-пролінату як каталізатора [60]. У некаталітичних умовах згадана трикомпонентна реакція призводить до суміші регіоізомерів 4- та 5- у співвідношенні 13:7 [61]. Альтернативним способом одержання є відновлення літій алюмогідридом естеру 1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти **1.3c** [62].

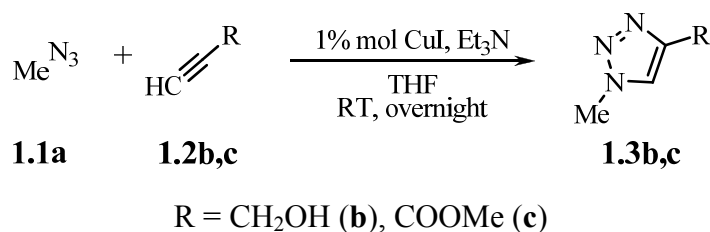


Схема 1.5

Водночас некаталітична взаємодія метилазиду **1.1a** та метилового естеру ацетиленкарбонової кислоти **1.2c**, як ми з'ясували, відбувається у бензолі при кімнатній температурі з великим переважанням 1,4-регіоізомера у співвідношенні 9:1 (схема 1.6, **A**). За реакційною здатність взаємодія метилазиду метилового естеру ацетиленкарбонової кислоти **1.2c** аналогічна до взаємодії триметилсиліційазиду (TMSA) (схема 1.6, **B**) з утворенням 4-заміщеного триазолу **1.6**.

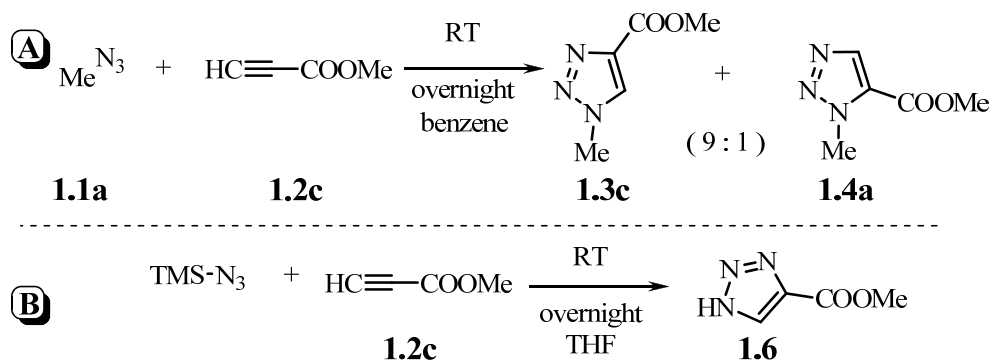


Схема 1.6

Реакція метилазиду **1.1a** та метилового естеру ацетиленкарбонової кислоти **1.2c** є одним із небагатьох прикладів, коли реакція азидів з алкінами відбувається при кімнатній температурі регіоспецифічно без каталізатора. Як окремий випадок таких реакцій можна навести некаталітичний синтез 1,4-дизаміщених 1,2,3-триазолів взаємодією азидів з 1-(етилсульфоніл)-4-метилбенzenом [63]. Окрім цього, регіоселективне некаталітичне циклоприєднання відбувається у випадку замикання циклів, коли перехідний стан контролюється жорсткістю каркасу і енергія активації утворення одного з двох інтермедіатів виявляється вищою за

енергію активації утворення іншого [64, 65]. Зокрема, у такий спосіб (без використання Cu(I)-каталізу) одержано тетрациклічні сполуки в ряду хінолінових алкалоїдів, що містили 1,5-дизаміщений триазол анельований до 1,5-діазатрицикло[4.4.1.0,<sup>3,8</sup>]ундекану [64]. Іншим прикладом регіоспецифічного синтезу 1,4-дизаміщених 1,2,3-триазолів є реакція в молекулярній капсулі, утвореній двома субодиницями кавітанду, які з'єднані між собою водневими зв'язками. Об'єм молекулярної порожнини, в якій проходить реакція, забезпечує строго визначену орієнтацію вихідних речовин одна відносно одної [66]. Аналогічним чином відбувається утворення 1,4-дизаміщених 1,2,3-триазолів в активному сайті ферментів [67] та у «порожнинах» між макроланцюгами полімерів [68]. З вищенаведених фактів можна зробити висновок про переважаючу термодинамічну складову регіоспецифічної некаталітичної взаємодії метилазиду, а сама реакція може бути моделлю для уточнення квантовохімічних розрахунків для реакцій ААС.

Для порівняння ми вивчили низку «малих» азидів **1.1b-e** у реакціях з Вос-пропаргіламідом **1.2a** та пропаргіловим спиртом **1.2b** за наявності каталізатора та без нього. Очікувано, без каталізатора реакція відбувалася лише при нагріванні і призводила до утворення суміші регіоізомерів **1.3** та **1.4** з деяким переважанням 1,4-триазолу **1.3** у випадку Вос-пропаргіламіду **2a** (схема 1.7, табл. 1.1).

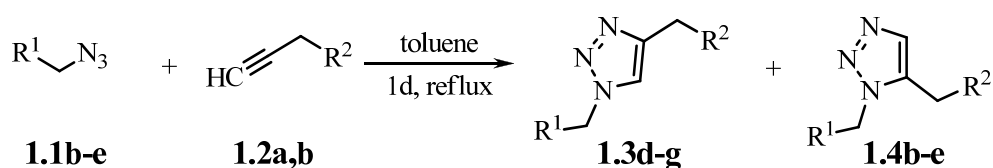


Схема 1.7

Таблиця 1.1

Характеристики реакції 1,3-дипольного циклоприєднання азидів **1.1b-e** з Вос-пропаргіламідом **1.2a** та пропаргіловим спиртом **1.2b**

№	Азид R <sup>1</sup>	Алкін R <sup>2</sup>	Співвідношення 1.3 : 1.4	Вихід <sup>[a]</sup> , %
2	CH <sub>2</sub> OH ( <b>1.1b</b> )	NHВос ( <b>1.2a</b> )	1,4 : 1	90
3	CN ( <b>1.1c</b> )	NHВос ( <b>1.2a</b> )	1,12 : 1	93
4	COOEt ( <b>1.1d</b> )	OH ( <b>1.2b</b> )	1 : 1	91
1	CONH <sub>2</sub> ( <b>1.1e</b> )	NHВос ( <b>1.2a</b> )	1,43 : 1	87

<sup>[a]</sup> Вихід суміші регіоізомерів

Натомість взаємодія цих азидів (**1.1b-e**) з алкінами **1.2a,b** за наявності CuI відбувалася регіоселективно з утворенням лише триазолів **1.3**, причому 5,5'-бістриазоли типу **1.5** не утворювалися (схема 1.8). Введення карбамідної групи у метилазид погіршує його реакційну здатність. Селективне утворення триазолу, навіть з таким ефективним реагентом, як естер ацетиленкарбонової кислоти **1.2c**, відбувається лише за наявності солей Cu(I) як каталізатора.

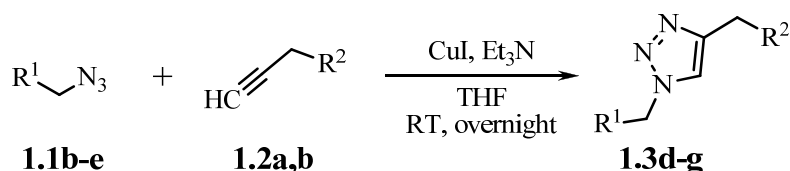


Схема 1.8

Реакції низькомолекулярних азидів представляють інтерес для конструювання природних аналогів амінокислот, що продемонстровано на схемі 1.9. Так, в реакції азиду **1.1g** з алкіном **1.2c** ми одержали триазол **1.7**. На його прикладі показали можливість селективної модифікації однієї карбоксильної групи. У м'яких умовах гідролізу одержано кислоту **1.8**, яку перетворено у хлорангідрид **1.9**. Останній легко піддавався амінолізу з утворенням аміду **1.10**, а також взаємодіяв з азидом натрію з утворенням азиду **1.11**. В умовах перегрупування Курціуса азид **1.11** був перетворений у відповідний *tert*-бутил карбамат **1.12**, який є зручним попередником амінокислоти **1.13** (схема 1.9).

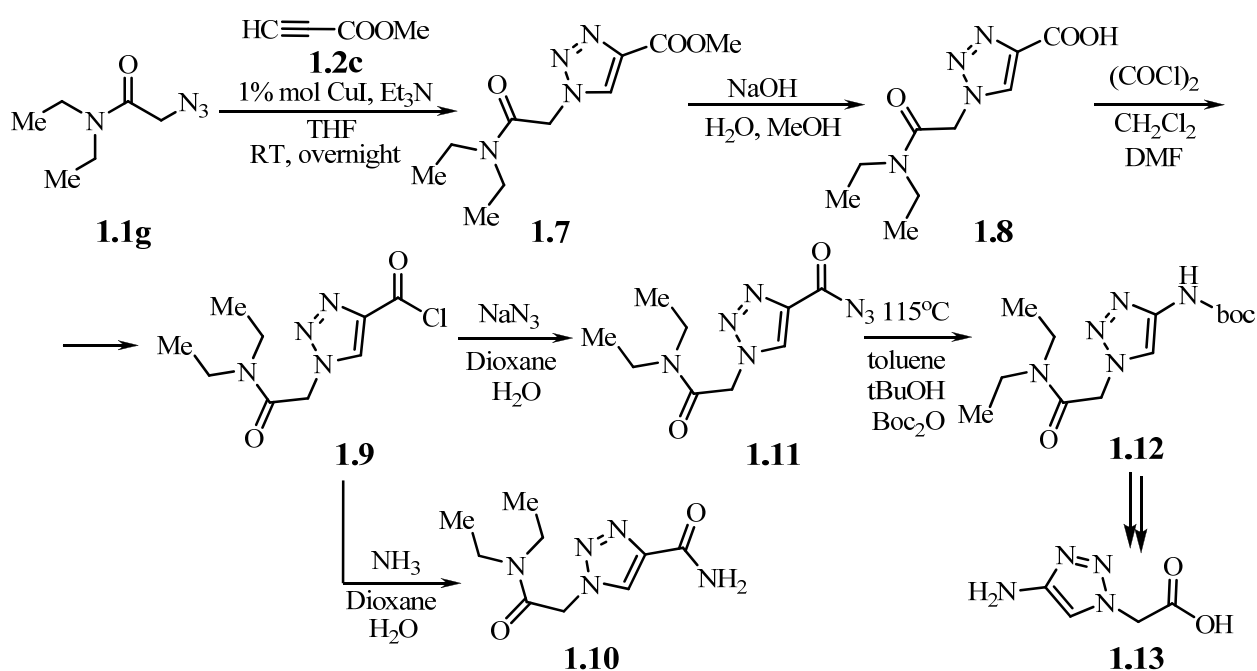


Схема 1.9

Крім того, цікавим є дослідження низькомолекулярних азидів, що містять напружені каркасні структури, такі як норборнен. Інтерес до хімії похідних норборнену обумовлений, зокрема, тим, що вони є аналогами багатьох відомих природних азабіциклічних сполук. Цей фрагмент міститься у синтетичних сполуках, що володіють біологічною активністю [69, 70], зокрема такі з них, що містять триазольний замісник, досліджували як модулятори активності GSK-3 [71]. Враховуюче це, введення азидогрупи та синтез функціоналізованих 1,2,3-триазолів із норборненовим фрагментом є актуальним завданням. Одним із підходів до синтезу похідних норборнену є функціоналізація подвійного зв'язку, що застосовували для одержання норборніл-2-азиду **1.15** у системах TMSA/TfOH [72],  $\text{NaN}_3/\text{Hg}(\text{OAc})_2$  [73], а також у непрямому способі через тринорборнілборан, на який діють TMSA/Pb(OAc)<sub>4</sub> [74]. Ми розробили [75] зручнішу методику, що включає взаємодію норборнену **1.14** з азидом натрію у бензолі за наявності сірчаної кислоти, що дозволяє одержати норборнілазид **1.15** з хорошим виходом. Встановлено, що норборніл-2-азид **1.15** у каталітичній системі CuI, Et<sub>3</sub>N реагує з фенілацетиленом **1.2d** з утворенням 1-(біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазолу **1.16** з високим виходом і без утворення побічних продуктів [75]. Цікаво, що з  $\alpha$ -бромакрилатом **1.17** норборнілазид **1.15** реагує регіоселективно, без використання каталізатора. Проміжний продукт циклоприєднання ароматизується, відщеплюючи молекулу бромистого водню. Після гідролізу одержують 1-(2-норборніл)-1,2,3-триазол-4-карбонову кислоту **1.18** (схема 1.10).

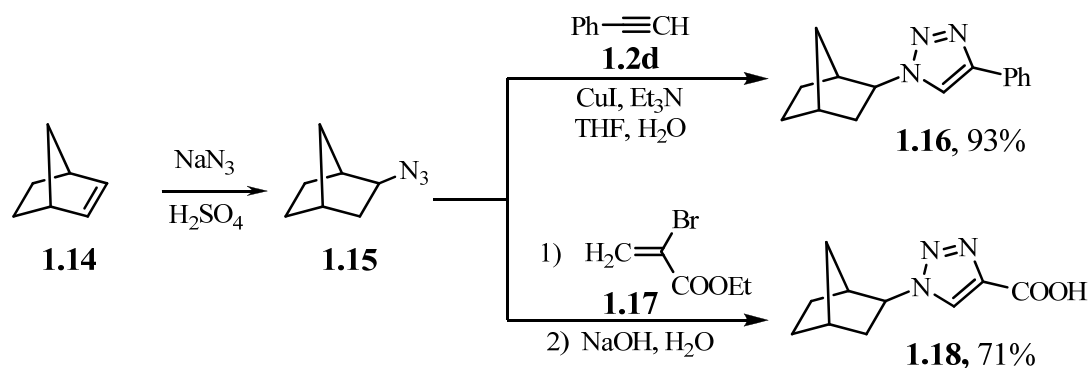
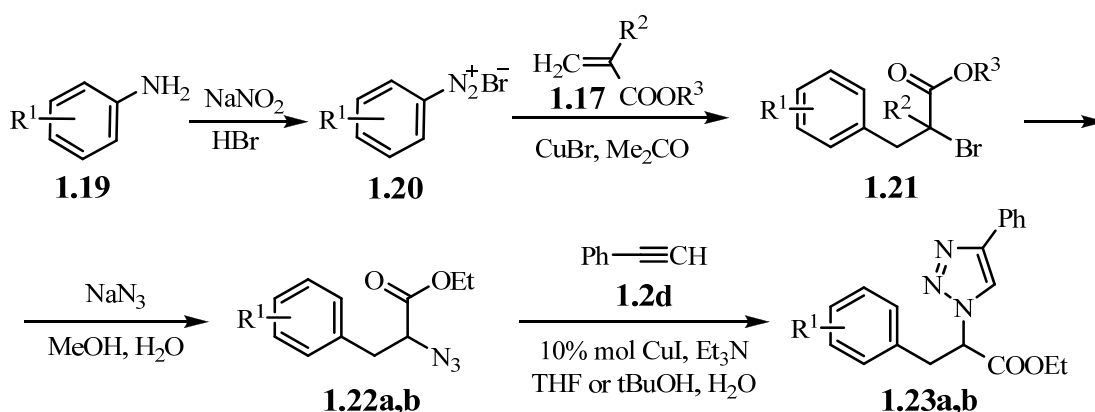


Схема 1.10

Каталітична система CuI/Et<sub>3</sub>N досліджена нами на естерах 3-арил-2-азидопропіонових кислот. Азиди **1.22** одержані з продуктів реакції Меєрвейна

метил(етил)2-бром-3-арилпропіонатів **1.21** [76] реакцією нуклеофільного заміщення бромом. Встановлено, що азиди **1.22a,b** вступають також в купрокаталітичну реакцію циклоприєднання з фенілацетиленом **1.2d** (схема 1.11) [77]. Реакція проходила при кімнатній температурі, а значний вплив на швидкість реакції мав вибір розчинника і наявність у реакційному середовищі триетиламіну. При проведенні реакції без триетиламіну у середовищі THF-H<sub>2</sub>O (2:1), вихід триазолів **1.23a,b** через 48 годин становив лише 21 і 29% відповідно. Використовуючи триетиламін як співкаталізатор і безводний THF, нам вдалося збільшити виходи сполук **1.23** до 61 і 70%. Аналогічний результат отриманий при проведенні реакції в системі *t*-BuOH-H<sub>2</sub>O (1:1 або 2:1). Співвідношення розчинників залежить від розчинності азиду і підбирається індивідуально. У середовищі *трет*-бутанолу реакція проходить в чотири рази швидше, ніж у тетрагідрофурані: повної конверсії вихідних реагентів досягали через 12 годин. У тетрагідрофурані час реакції становив 48 годин.



**1.21:** R<sup>1</sup> = 3-Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Et (**a**); R<sup>1</sup> = 2-Cl, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Et (**b**); R<sup>1</sup> = 4-Br, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Et (**c**); R<sup>1</sup> = 3,4-Cl<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me (**d**); R<sup>1</sup> = 3-CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Me (**e**).

**1.22, 1.23:** R<sup>1</sup> = 3-Me (**a**) R<sup>1</sup> = 2-Cl (**b**).

Схема 1.11

Одержані 2-бром-3-арилпропіонати **1.21** були досліджені в однореакторному синтезі триазолів, що обговорено у розділі 3. Слід відзначити низку корисних властивостей сполук, що є похідними 3-арил-2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)пропанових кислот. Зокрема, каркаси **1.23** є у сполуках, які досліджували як

пептидоміметики [78, 79], багат шарові дендримери та тектони [80, 81], а також як фізіологічно активні агенти [82-84].

Цікавим об'єктом дослідження є діазиди, які здатні до координування купруму під час реакції циклоприєднання. Ми дослідили такі реакції на прикладі 1,3-діазидопропану **1.24a**, довжина карбонового ланцюга якого є оптимальною для ефективного координування купруму у перехідному купраті. Встановлено, що, незалежно від того, один чи два еквіваленти естеру ацетиленкарбонової кислоти **1.2c** вводили у реакцію з діазидом **1.24a** за наявності каталітичної кількості CuI, одержували бістриазол **1.25** з хорошим виходом без утворення побічних сполук (схема 1.12). Це підтверджує утворення стабільного купрату монотриазольного похідного, який забезпечує взаємодію наступної молекули ацетиленкарбонового естеру і другої азидогрупи. Зважаючи на те, що (1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метиламін (**L1.1**, рис. 1.1) використовують як співкаталізатор, ми запропонували відновити одну азидогрупу діазиду **1.24a** до аміногрупи, і дослідити в аналогічних умовах аміноазид **1.27**. Проте реакція аміноазиду **1.27** з естером ацетиленкарбонової кислоти **1.2c** відбувалася із значним екзотермічним ефектом і призводила до утворення складної суміші продуктів. Оптимізувати умови реакції для селективного перебігу реакції не вдалося. Як побічну реакцію можна передбачити приєднання за Міхаелем аміногрупи до алкіну.

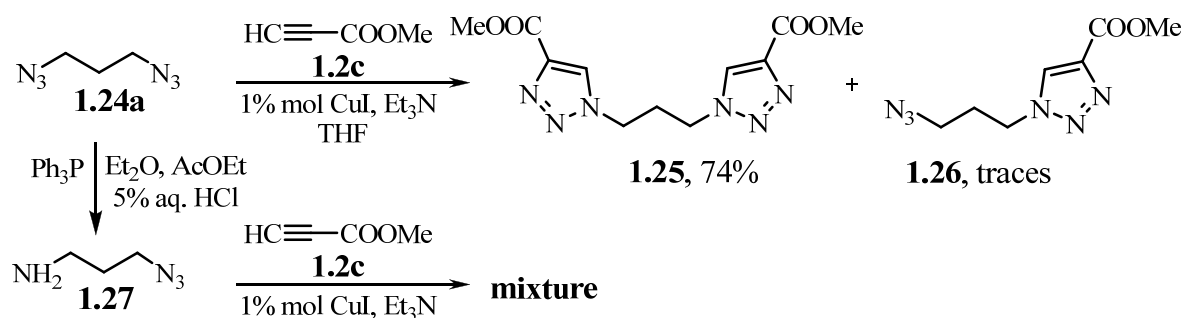


Схема 1.12

Взаємодія азидів із довгим аліфатичним ланцюгом, як для прикладу 3-(азидометил)гептану **1.28**, з фенілацетиленом **1.2d** в умовах, аналогічних наведеним вище, відбувалася повільно, а вихід триазолу **1.29** був доволі низьким.

На противагу цьому результату, використовуючи як каталізатор CuI і бензойну кислоту у каталітичній кількості (схема 1.13), нам вдалось виділити цільовий продукт **1.29** з високим виходом (90%). Каталітична система Cu(I)/бензойна кислота вперше запропонована Шао та іншими дослідниками [85] і є ефективною для використання азидів із ліпофільними фрагментами.

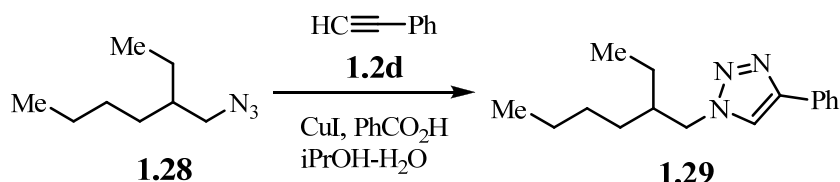


Схема 1.13

Таким чином, з проведених досліджень можна зробити наступні висновки:

- для Cu(I) каталітичних реакцій ацетиленів з «малими» азидами у проміжних станах каталітичного циклу немає екранування замісником купруму в триазолікупраті, що утворюються, і виникає можливість асоціації молекул триазольних інтермедіатів внаслідок додаткового координування купруму іншою молекулою триазолу, що збільшує здатність до окисного сполучення з утворенням 5,5'-бітриазолів;

- метиламінний замісник в ацетилені сприяє додатковій координації купруму у проміжному триазолікупраті, що пришвидшує реакцію і створює можливість введення електрофілу у положення 5 триазольного циклу;

- використання амінних співкаталізаторів, що ефективно комплексують йони купруму, збільшує швидкість реакції;

- наявність об'ємних замісників в амінних співкаталізаторах сприяє селективному утворенню 1,4-триазолів в реакціях «малих» азидів;

- у випадку азидів з об'ємним ліпофільним замісником, доволі ефективними співкаталізаторами є органічні кислоти (наприклад, бензойна кислота), що забезпечують перенесення йонів Cu(I) між кластерами, пропонуючи проміжний триазоліл купрат.



## 1.2 Нітроген- та фосфоровмісні сполуки у CuAAC-реакціях

Як згадувалося у вступі до розділу, для стабілізації Cu(I) в реакцію можна додавати ліганди, які сприяють CuAAC, підтримуючи високу концентрацію каталітично активних станів купруму шляхом комплексування каталізатора. Природа цих ефектів та їх вплив на каталітичний процес не достатньо зрозумілі. За загальним уявленням, ліганди впливають на швидкість реакції, зміщуючи рівновагу між кластерами купруму в розчині та швидкістю рівноваги серед кластерів [24]. З огляду на це, слід припустити, що, якщо азид містить групи чи ядро, яке може порушувати рівноважні процеси, то це призводитиме до прискорення чи сповільнення реакції. На жаль, таких прикладів у літературі небагато, а конкретні дослідження не проводились.

Для прикладу, нещодавно здійснили синтез біологічно активних 1,4-дизаміщених 1,2,3-триазолів, що містять 2*H*-1,4-бензоксазин-3-(4*H*)-овий фрагмент, реакцією 1,3-диполярного циклоприєднання *N*-пропаргіл-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-ону **1.30** з бензилазидом за наявності CuI. Зауважимо, що взаємодія бензилазиду **1.1m** з ацетиленом **1.30** відбувалася мляво і потребувала значних зусиль та оптимізації умов проведення реакції. Високого виходу триазолів **1.31** вдалося досягти при нагріванні в діоксані при 80°C, використовуючи 120% (мольних) надлишку азиду і 30% (мольних) CuI як каталізатора (схема 1.14) [86].

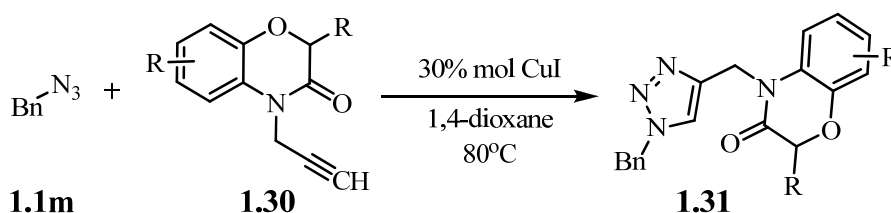


Схема 1.14

Зважаючи на це, ми синтезували структурний аналог описаного вище оксазину **1.30** 3,3-диметил-1-пропаргіл-3,4-дигідрокхіноксалін-2(1*H*)-он **1.34**, який є водночас привабливим для дослідження біологічної активності. Виходячи з фенілєндіаміну **1.32**, за одну стадію одержано 3,4-дигідрокхіноксалін-2(1*H*)-он **1.33**, який був алкільований пропаргілбромідом **1.2f** з утворенням алкіну **1.34**

(схема 1.15). Однак, як з'ясувалось, пропаргілхіноксалінон **1.34** інертний до реакцій циклоприєднання як з феніл- та 4-фторфенілазидом **1.37a,c**, так і з 2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-ілазидом **1.73a** при використанні різних каталітичних систем і тривалому нагріванні.

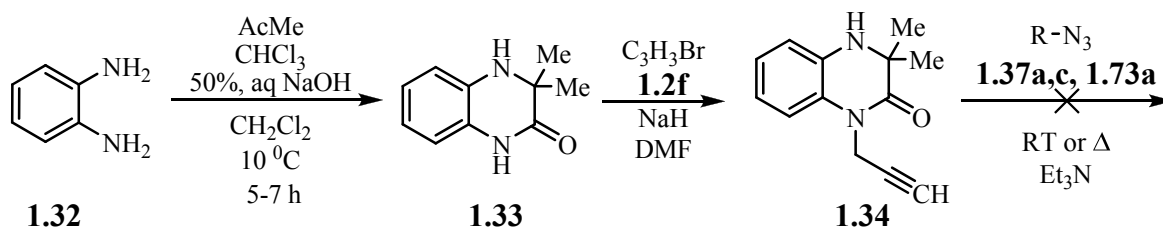
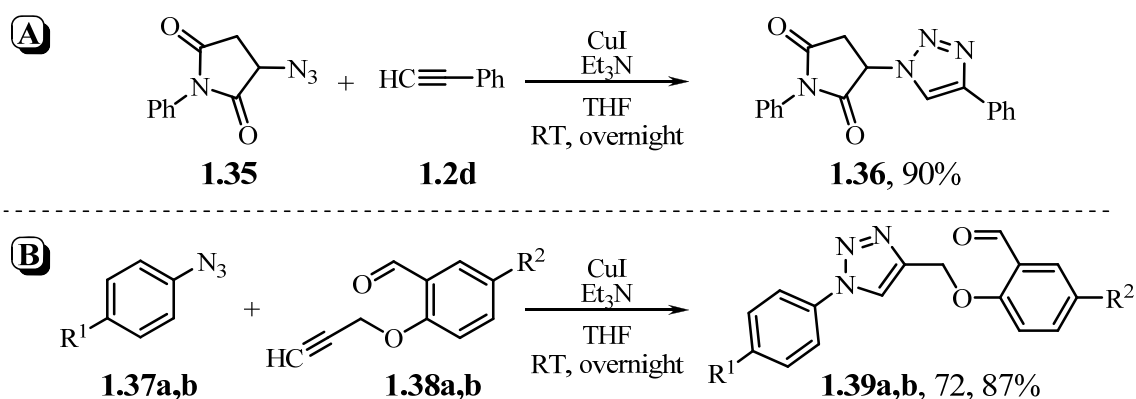


Схема 1.15

Для порівняння, у тих же умовах, у системі CuI/Et<sub>3</sub>N була досліджена реакція 3-азидо-1-фенілпіролідин-2,5-діону **1.35**, одержаного з *N*-фенілмалеїміду, із фенілацетиленом **2d** (схема 1.16, А) та з арилазидами **1.37** із пропаргілсаліциловими альдегідами **1.38a,b** (схема 1.16, В). Такі циклоприєднання відбувалися з утворенням триазолів **1.36**, **1.39a,b** з високими виходами.



**1.37:** R<sup>1</sup> = H (a), NO<sub>2</sub> (b); **1.38:** R<sup>2</sup> = H (a), Br (b); **1.39:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H (a), R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Br (b).

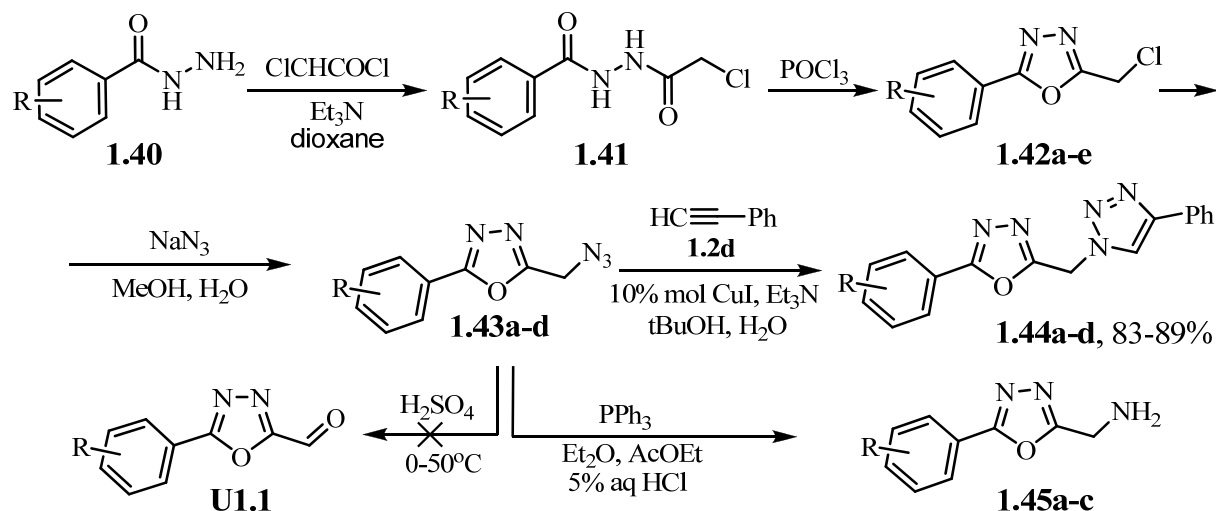
Схема 1.16

Іншими субстратами, що привертають увагу, є багаті азотом гетероциклічні системи імідазолового, оксадіазолових, триазолових рядів, відомі своєю здатністю до комплексування йонів купруму.

З цією метою було синтезовано низку 1,3,4-оксадіазолів та 1,2,4-оксадіазолів. Слід зазначити, що оксадіазольні будівельні блоки використовують при розробці нових сполук із протисудомною, протизапальною, протиалергійною,

антипсихотичною, протимікробною, протипухлинною та протитуберкульозною дією, а також антидепресантів і анальгетиків [87]. Раніше показано, що хлорметильні похідні 1,3,4-оксадіазолу були перетворені в азиди і введені в реакцію 1,3-диполярного циклоприєднання для синтезу 1,2,3-триазолів [88]. Каркас, що містить гемінально розташовані азидогрупу і гетероциклічний фрагмент, передбачає можливість ефективного комплексування купруму і був обраний для досліджень. Синтез азидометиленових-1,3,4-оксадіазолів, здійснений способом, що включає реакцію гідразидів кислот (або гідразину) з хлорангідрідами або карбоновими кислотами та безпосередню циклізацію діацилгідразинів з використанням різних дегідратуєчих агентів, таких як оксихлорид фосфору [89, 90], тіонілхлорид [91], пентаоксид фосфору [92], поліфосфорна кислота [93] або більш м'який трифторметансульфоновий ангідрид [94, 95], реактив Берджесса (метил-N-(триетиламонійсульфоніл)карбамат) [96]. Для одержання 1,2,4-оксадіазолів найзручнішим підходом залишається реакція карбонових кислот та їхніх активованих похідних (естерів, хлорангідрідів) з ариламідоксимами [97]. Використовуючи як вихідні реагенти гідразиди кислот **1.40**, з яких легко одержували хлорацетил бензогідразиди **1.41**. Останні за допомогою дегідратації були циклізовані оксихлоридом фосфору в оксадіазоли **1.41a-d**, та дією азиду натрію перетворені в азиди **1.43a-d** для вивчення їх реакційної здатності (схема 1.17). Поведінку азидів **1.43** вивчено у купрокаталітичній реакції циклоприєднання з фенілацетиленом **1.2d**. Встановлено, що оптимальними умовами реакції таких азидів при кімнатній температурі є каталітична система CuI/Et<sub>3</sub>N у водному *трет*-бутанолі (*t*-BuOH/H<sub>2</sub>O – 1:1 або 2:1). За таких умов 1,2,3-триазоли **1.44a-d** були виділені з високими виходами через 7 годин після початку реакції. Однак відчутного прискорення реакції не спостерігалось. Крім того, відсутність триетиламіну негативно впливала на час реакції та виходи кінцевих сполук, що свідчить про те, що ефективного комплексування купруму не відбувалося. Паралельно показана можливість відновлення азидів **1.43** до амінів **1.45** у реакції Штаудінгера, які могли би бути використані як співкаталізатори. Як альтернативне застосування 2-азидометил-5-арил-1,3,4-оксадіазолів **1.43** було

запропоновано перетворити їх у відповідні 5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-карбальдегіди **U1.1** розкладанням під дією сильних кислот. Перетворення азидометильного фрагмента в альдегідну групу успішно реалізовано раніше в декількох рядах гетероциклів, зокрема фуранів [98], 1,2,3-тризолів [99], тіадіазолів [100, 101]. Проте, отримати відповідні альдегіди з 2-азидометил-5-арил-1,3,4-оксадіазолу **1.43** нам не вдалося, незважаючи на використання різноманітних реагентів та умов реакції.



**1.42:** R = H (a), 4-Cl (b), 2-Br (c), 4-Br (d), 3-Me (e);

**1.43, 1.44:** R = H (a), 4-Cl (b), 2-Br (c), 4-Br (d) **1.45:** R = H (a), 2-Br (b), 4-Br (c)

Схема 1.17

На відміну від 1,3,4-оксадіазолів, азиди 1,2,4-оксадіазольного ряду практично не вивчені в синтезі 1,2,3-триазолів, хоча останнім часом отримані нові сполуки з високою антимікробною активністю, які містять 5-(1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-1,2,4-оксадіазольний фрагмент [102]. Цільові 2-(азидометил)-4-арил-1,2,4-оксадіазоли **1.48a,b** були одержані, виходячи з легкодоступних амідоксимів **1.46a-c**, реакцією з хлорацетилхлоридом та подальшим заміщенням хлору на азид в 3-арил-5-хлорметил-1,2,4-оксадіазолах **1.47a-c** (схема 1.16). Аналогічно до 1,3,4-оксадіазолів, вони легко реагували з фенілацетиленом **1.2d** за наявності  $\text{CuI}/\text{Et}_3\text{N}$ . Щобільше, вони проявляли значно вищу активність і, на відміну від 1,3,4-оксадіазолових аналогів, були здатні ефективно вступати у реакцію циклоприєднання і без використання триетиламіну як співкаталізатора. Реакція

відбувалася за мінімальної кількості CuI та дозволяла одержувати цільові триазоли **1.27** з виходами 84–93% (схема 1.18) [103].

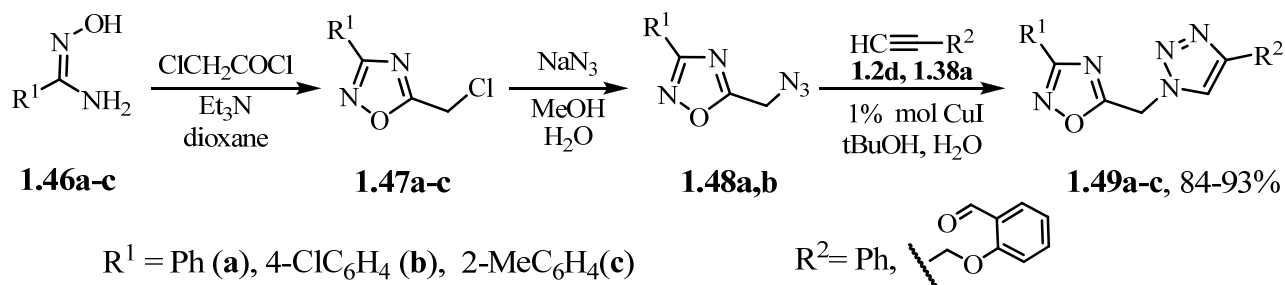


Схема 1.18

Подібний характер Cu(I)-каталітичного циклоприєднання спостерігався і у випадку азиду, що містив бензотриазольний фрагмент. Одержання каркасу з гемінальним розташуванням азиду і триазолу є утрудненим, тому було реалізовано схему синтезу азиду з віцинальним положенням. Крім того, для кращого комплексоутворення в ядро триазолу було введено донорні метильні замісники (схема 1.19). Виходячи з 4,5-диметил-2-нітроаніліну, низкою перетворень одержано азид **1.55**, який для ідентифікації був введений в реакцію з діетилоацетилендикарбоксилатом **1.56** і, як наслідок, одержано триазол **1.57** з виходом, близьким до кількісного.

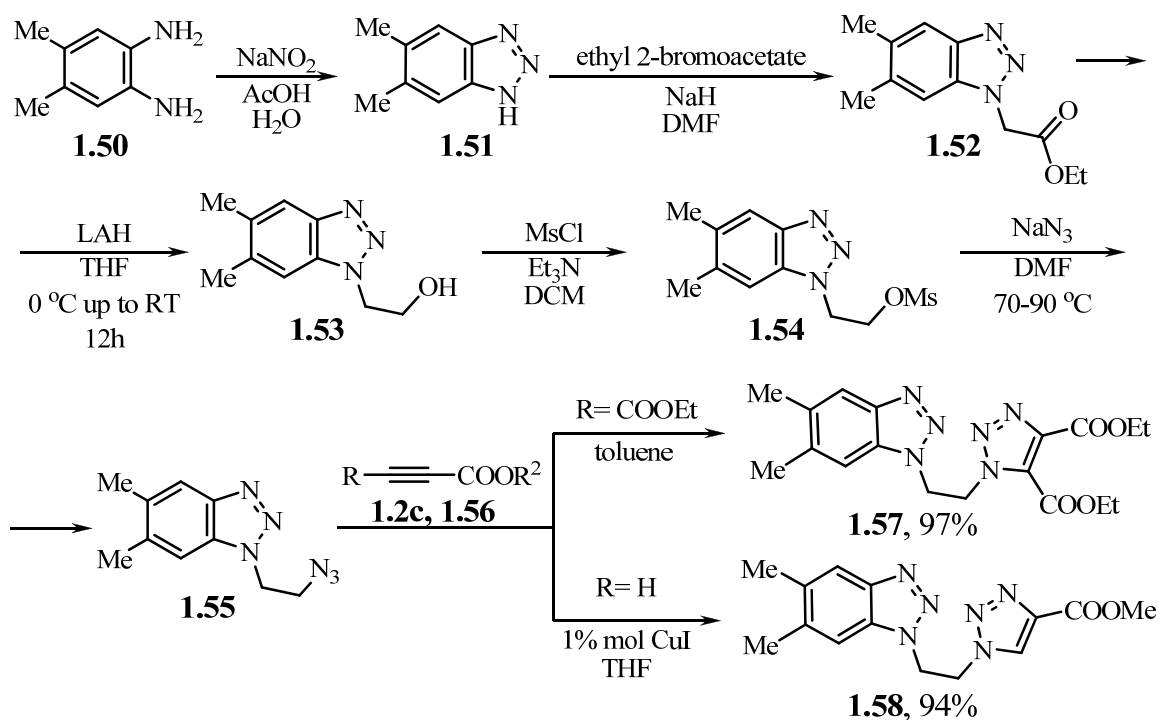


Схема 1.19

Як і у випадку 2-азидометил-1,2,4-оксадіазолів, реакція азиду **1.55** з естером ацетиленкарбонової кислоти **1.2c** відбувалася за наявності мінімальної кількості CuI без використання основи і незалежно від розчинника (*t*-BuOH чи THF). Цільовий триазол **1.58** був виділений з високим виходом (94%), що свідчить про позитивний вплив бензотриазольного фрагменту на концентрацію каталітичних форм купруму.

Враховуючи структури деяких відомих триазольних співкаталізаторів [34], можна припустити, що значною каталітичною активністю повинен володіти 4-(азидометил)-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол **1.63**, який одержано низкою перетворень, виходячи з фенілазиду **1.37a**. Проміжний (1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанол **1.59** ми використали також для синтезу (1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)акрилової кислоти **1.61**, яка розглядалася як потенційний співкаталізатор. Азид **1.63** виявився найактивніший в ряді досліджуваних сполук у реакції з фенілацетиленом **1.2d** за наявності CuI (схема 1.20). Реакція відбувалася за мінімальної кількості каталізатора з утворенням цільового триазолу **1.64** з високим виходом. Це доводить, що триазольне кільце є одним із найкращих лігандів для вирішення проблеми стабілізації активних форм купруму в каталізі ААС.

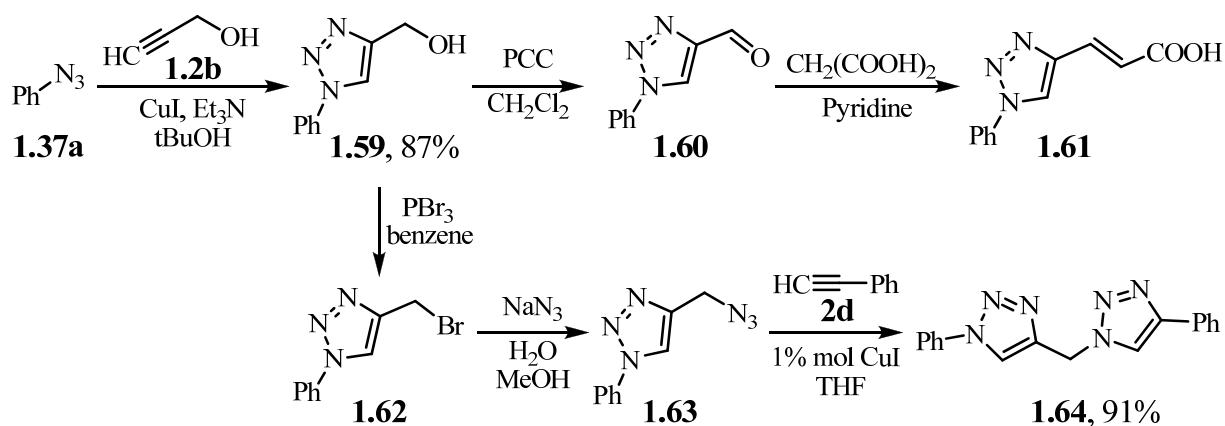


Схема 1.20

Важливо, що у переході від азиду з триазольним фрагментом до азиду з імідазо[1,2-*a*]піридиновим фрагментом реакційна здатність відчутно знижувалася. Азид **1.70**, синтезований з амінопіридину низкою перетворень, повільно взаємодіяв навіть із таким сильним диполярфілом, як метиловий естер ацетиленкарбонової кислоти **1.2c** в *трет*-бутанолі і потребував введення

основного співкаталізатора. В оптимальних умовах вихід цільового триазолу **1.71** склав лише 74% (схема 1.21). Це добре корелювало з отриманими іншими авторами результатами, де в системі CuI/PEG-400/H<sub>2</sub>O в реакції ізоструктурних азидів **1.70** виходи цільових триазолів у середньому склали 50% [104].

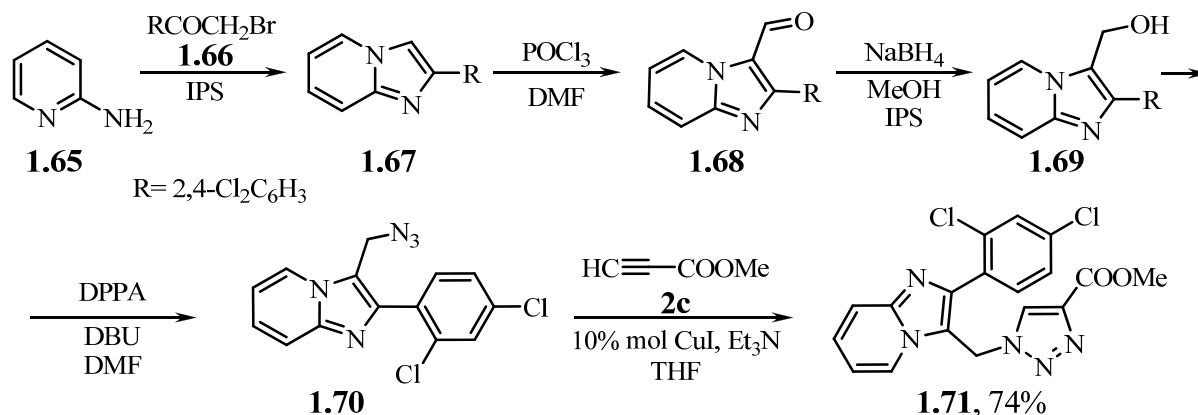


Схема 1.21

Окрім нітрогену, атом купруму проявляє значну афінність до атому фосфору. Це, зокрема, виражено у використанні триетилфосфіту та трифенілфосфіну для стабілізації каталізатора: (EtO)<sub>3</sub>P·CuI [35], [Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]Br [36]. З іншого боку, сполуки фосфору є хорошими відновниками для азидогрупи через проміжні фосфазини за типом реакції Штаудінгера [106, 107]. На жаль, прикладів таких реакцій обмаль. Зокрема, представлено модифікацію фторалкіл пропаргілметилфосфонатів з різними азидопептидами та досліджено інгібіторну активність одержаних триазолів відносно ацетилхолінестерази, бутирилхолінестерази та карбоксиестерази [108]. Крім того, досліджено одержання кількох нуклеозидних фосфонатів циклоприєднанням азидоалкілфосфонатів до пропаргілованих нуклеотидів та вивчено їх антивірусні властивості [109]. Зважаючи на недостатність таких досліджень, ми синтезували етилпроп-2-інілметилфосфонат **1.71** і дослідили його взаємодію із низкою азидів. Слід наголосити, що реакція циклоприєднання у системі CuI/Et<sub>3</sub>N з арилазидами **1.37** відбувалася класично з утворенням триазолів **1.74a-d**. Але при використанні (гет)ароматичних азидів **1.72**, **1.73**, що містили естерну групу, неочікувано утворювались амід аcriлової кислоти **1.75**, **1.76** (схема 1.22). Механізм такого перетворення не є очевидним і потребує детального дослідження.

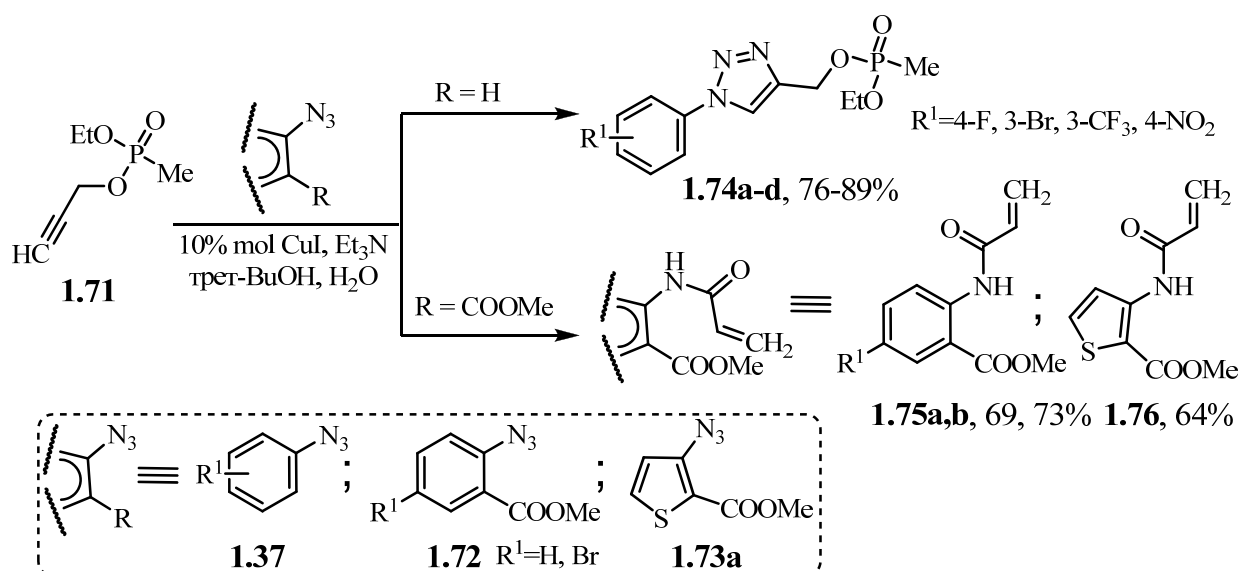


Схема 1.22

Таким чином, на основі проведених досліджень можна зробити висновок, що наявність фрагментів, які комплексують купрум, у структурі реакційних партнерів має визначальний вплив на перебіг реакції і може як активувати, так і інгібувати циклоприєднання в залежності від характеру комплексу. Просторово зближені з проміжним комплексом електронозбагачені гетероцикли, здатні надавати одну орбіталь гетероатома для додаткової координації, зв'язуючи лише одну координаційну одиницю купруму, значно пришвидшують реакцію. Натомість витіснення гетероциклом ацетиленового фрагменту з координаційної сфери унеможливорює утворення цільового триазолу. У більшості випадків довжина нежорсткого каркасу не має суттєвого впливу на реакційну здатність азидів, а загальна тенденція вказує на те, що триазольне кільце є одним із найефективніших співкаталізаторів для Cu (I) -каталітичного циклоприєднання.

### 1.3 Вплив об'ємних замісників на перебіг CuAAC-реакцій

Іншим проблемним питанням є вибір каталізатора для реакцій стерично утруднених азидів. Азиди ведуть себе досить пасивно навіть з високореакційноздатними алкінами, такими як метиловий естер ацетиленкарбонової кислоти **1.2c**. Хімічна поведінка азидів з об'ємними замісниками у «click»-реакціях маловивчена, оскільки в літературі описано лише



декілька прикладів таких азидів [21]. У зв'язку з цим ми дослідили реакцію азиду **1.78** з метиловим естером ацетиленкарбонової кислоти **1.2c** (схема 1.23). Азид одержували з *para*-толуїдину, який реакцією алкілювання дифенілметанолом утворював амін **1.77**. Останній діазотували *tert*-бутилнітриком і перетворювали в азид дією TMSA. Азид **1.78** є стабільним у твердому стані і в розчині та був ідентифікований ІЧ спектроскопією за характерною смугою азидогрупи  $\nu_{\text{as}}\text{N}_3 = 2126 \text{ cm}^{-1}$ .

Вибір саме естеру ацетиленкарбонової кислоти **1.2c** як диполярофілу обумовлений тим, що ацетиленовий фрагмент у ньому активований електроноакцепторною естерною групою, що повинно сприяти приєднанню до екранованої азидогрупи в сполучі **1.78**. У результаті, використовуючи як каталізатор CuI і оптимізувавши умови реакції (замінивши основу Et<sub>3</sub>N на N,N-диізопропілетиламін (DIPEA) та застосувавши ДМСО як розчинник), вдалось отримати естер із високим виходом, який для спрощення виділення відразу було перетворено у відповідну кислоту **1.79**.

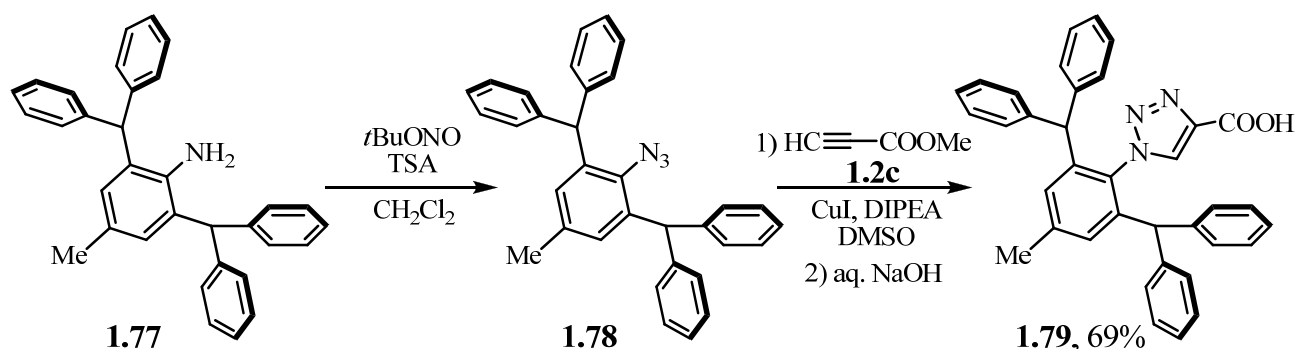


Схема 1.23

В спектрі ЯМР <sup>1</sup>H одержаної сполуки **1.79** сигнал протона 1,2,3-триазольного циклу зсунутий в напрямку сильного поля  $\delta = 6.52$  м.ч. (для порівняння, в 1-феніл-1,2,3-триазол-4-карбоновій кислоті  $\delta = 9.38$  м.ч.), що є наслідком анізотропного магнітного ефекту сусідніх арильних груп. В ІЧ спектрі сполуки **1.79** є характерна смуга карбонільної групи ( $\nu = 1711 \text{ cm}^{-1}$ ) та інтенсивні сигнали валентних C=C і деформаційних C-H коливань ароматичних кілець ( $\nu = 1688$  і  $697 \text{ cm}^{-1}$  відповідно).

Для азидів із менш об'ємними замісниками досліджено іншу часто використовувану систему, в якій Cu(I) генерується *in situ* реакцією CuSO<sub>4</sub> з натрій аскорбатом. Вибір такої системи зумовлено тим, що у випадку з CuI повільна швидкість комплексування азидом купруму у проміжному комплексі може призвести до проходження побічних процесів, зокрема окисного сполучення ацетилену. Щоб уникнути таких процесів, реакцію потрібно проводити в інертному середовищі і дегазованих розчинниках. Це ускладнює прикладне використання таких реакцій. Натомість у системі CuSO<sub>4</sub>/натрій аскорбат активні форми купруму утворюються повільно і можуть бути регенеровані взаємодією з аскорбатом, що забезпечує більший час для формування азид-алкін купратного комплексу. У результаті, циклоприєднання азидів **1.81a,b** до фенілацетилену **1.2d** за наявності мідного купоросу і натрій аскорбату відбувається доволі легко і призводить до утворення триазолів **1.82a,b** з хорошими виходами (схема 1.24), співмірними з виходами триазолу **1.83** у контрольній реакції нафтилметилазиду **1.1n** з фенілацетиленом **1.2d**. Нафтилметилазид часто застосовують при вивченні нових каталітичних систем, зокрема для досліджень популярних в останні роки систем на основі міді, іммобілізованої на магнітних наночастинках з полімерним покриттям [110-114].

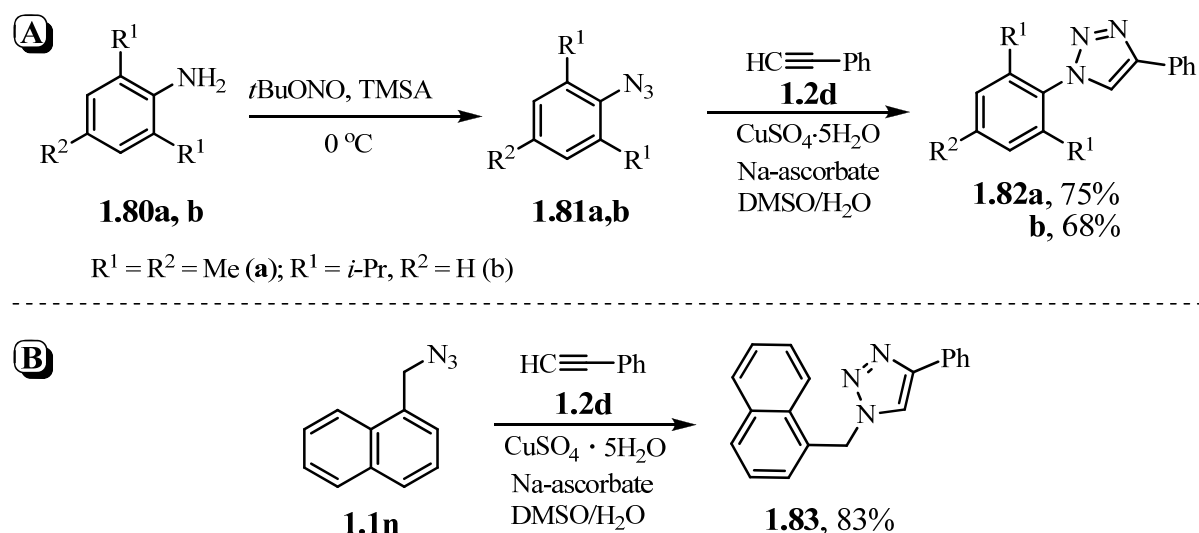


Схема 1.24

Система мідний купорос/натрій аскорбат виявилася доволі ефективною і для *альфа*-бромзаміщеного бензилазиду. Взаємодією азиду **1.10** з фенілацетиленом **1.2d** отримано триазол **1.84** з виходом 78%. Одержаний триазол розглядався як перспективний попередник у синтезі нових імідазолієвих солей, які б містили 1,2,3-триазольний цикл і могли би бути використані для одержання комплексів купруму. Однак, збільшена кислотність протона в бензильному положенні сполуки **1.84** призводить до того, що її реакція з метилімідазолом відбувається з елімінуванням HBr і утворенням стерилтриазолу **1.85** (схема 1.25) [115], а очікуваний продукт нуклеофільного заміщення 3-метил-1-(2-феніл-2-(4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл) етил)-1*H*-імідазол-3-ій бромід **U1.2** не був виділений.

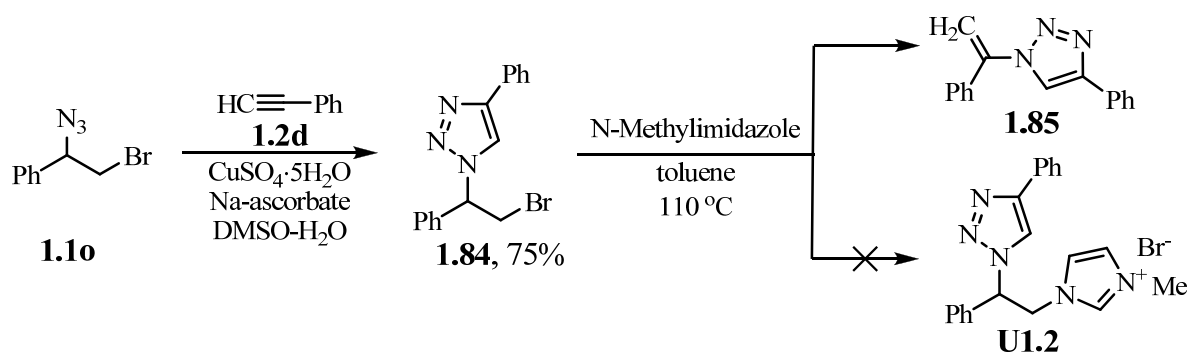


Схема 1.25

Система CuSO<sub>4</sub>/натрій аскорбат досліджена в реакції діазиду **1.24c**. З'ясовано, що при надлишку фенілацетилену **1.2d** утворюється *біс*-триазол **1.86** (схема 1.26). Реакція відбувалася відносно швидко з помітним екзотермічним ефектом. Можливо, тут спостерігався такий же ефект пришвидшення реакції, що і в згаданому раніше випадку з діазидопропаном, внаслідок специфічного лігандування купруму триазольним кільцем.

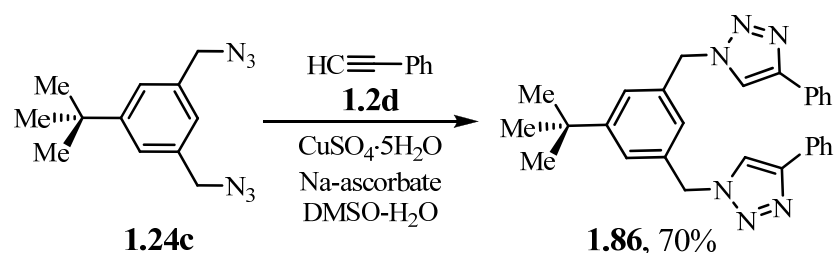


Схема 1.26

Ця система виявилася ефективною для застосування як стерично утруднених азидів, так і ацетиленів. Для прикладу, 1,1-дифенілпроп-2-ін-1-ол **1.2f** доволі легко реагував з азидом **1.81a**, утворюючи сполуку **1.87** (схема 1.27).

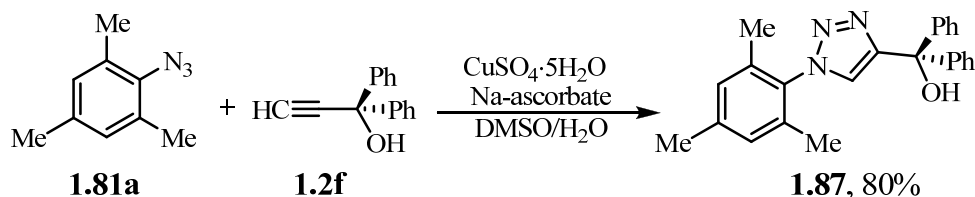


Схема 1.27

Іншим прикладом застосування системи  $\text{CuSO}_4$ /натрій аскорбат була реакція, у якій використали алкін, що містить у своїй структурі залишок норборнену. Вихідну сполуку одержали з комерційно доступного ангідриду *ендо-ендо-5-норборнен-2,3-дикарбонової* кислоти **1.88**, який реакцією з пропаргіламіном був перетворений у пропаргіламід **1.89**. Аміди 5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти є привабливими структурними блоками для синтезу полімерів через «click»-реакції. Циклоприєднання пропаргіламиду **1.2i** до бензилазиду **1.1m** і мезитилазиду **1.81b** (схема 1.28) за наявності каталітичної системи  $\text{CuSO}_4$ /натрій аскорбат відбувається з утворенням цільових триазолів **1.90a,b**.

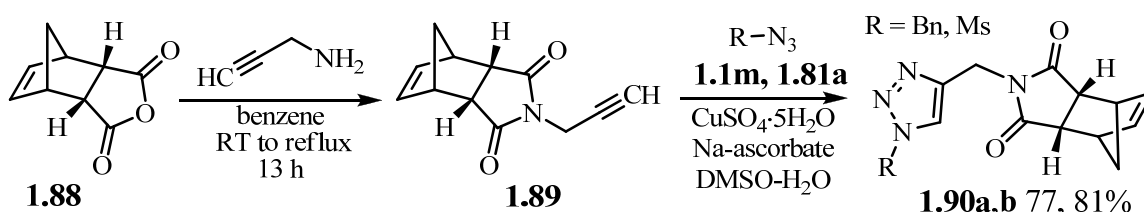


Схема 1.28

На основі дослідження каталітичної системи з використанням солей  $\text{Cu(II)}$  і аскорбату натрію, можна зробити висновок, що така система є найдоступнішою і відносно ефективною для використання із стерично утрудненими реакційними партнерами. Однак катализ реакцій азидів з термінальними алкінами не завжди є ефективним через високу чутливість  $\text{Cu(I)}$  до кисню повітря, велику кількість каталізатора (10–20 мол. %), а також необхідність використовувати надлишок аскорбінової кислоти, продукти розкладу якої можуть брати участь у побічних реакціях [116].

## 1.4 Нові каталітичні системи на основі Cu(I) у реакціях ААС

Недоліки класичних каталітичних систем, зокрема для вищезгаданих прикладів, сприяли дизайну нових каталізаторів, які не потребують використання відновників чи амінів як співкаталізаторів для стабілізації Cu(I) і значно зменшили кількість каталізатора, необхідну для проходження реакції. Серед нових типів каталізаторів, які були запропоновані для задоволення зазначених вимог, є комплекси *N*-гетероциклічних карбенів з Cu(I) (NHC-Cu(I)) (приклади таких структур представлені на рис. 1.2). *N*-Гетероциклічні карбени (NHC) є привабливими лігандами у металокомплексному каталізі, оскільки є сильними  $\sigma$ -донорами і слабкими  $\pi$ -акцепторами. Щобільше, об'ємні ліганди екранують каталітично активний центр, запобігаючи окисненню Cu(I) і забезпечуючи його стабільність. Зважаючи на це, NHC-Cu(I) комплексам передбачають високу каталітичну активність. Знайдено приклади, коли 0,5% мол. комплексу NHC-Cu(I) ефективно каталізують реакцію ААС [117]. Для порівняння, при використанні класичних систем на основі галогенідів купрум чи мідний купорос/натрій аскорбат, зазвичай, необхідно 1–10 мол. % каталізатора. Хоча слід зауважити, що прикладів застосування таких каталізаторів є небагато, а також існує низка суперечливих даних щодо їхньої активності на більш складних об'єктах. Дискусійною є також доцільність їх використання, зважаючи на важкодоступність і трудомісткість одержання.

Одні з перших таких NHC-Cu(I) комплексів – 1,3-біс-арил-1*H*-імідазол-2-іл купрати були дослідженні в реакції Хьюсена на прикладі реакції бензилазиду з фенілацетиленом (табл. 1.2) [118].

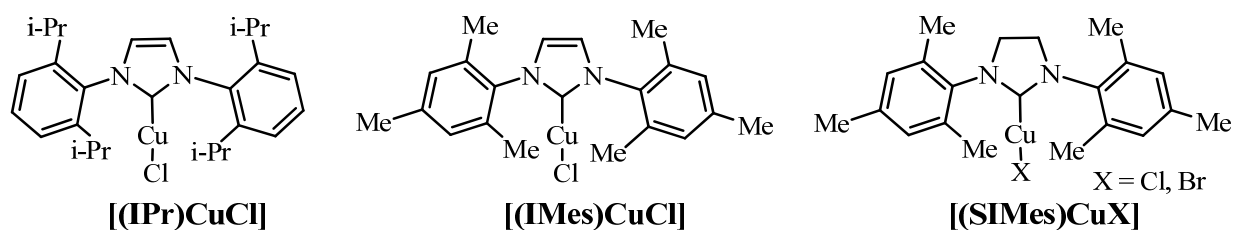
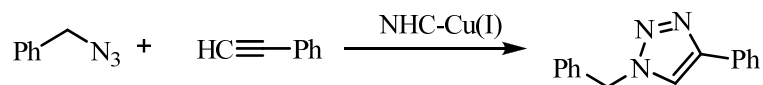


Рис 1.2. Приклади комплексів *N*-гетероциклічних карбенів з Cu(I)

## Каталітична активність NHC-комплексів



[(NHC)CuX] (мол. %)	Розчинник	Час (год.)	Вихід (%)
[(SImes)CuBr] (0.8)	–	0,3	98
[(SImes)CuBr] (5)	вода/ <i>t</i> -BuOH	9	95
[(SImes)CuCl] (5)	вода/ <i>t</i> -BuOH	18	93
[(IMes)CuCl] (5)	вода/ <i>t</i> -BuOH	18	65
[(IPr)CuCl] (5)	вода/ <i>t</i> -BuOH	18	18

Проте, як видно з таблиці 1.2, високою каталітичною активністю характеризувалися лише окремі представники цього класу сполук. Зазвичай, зі зростанням стабільності самого комплексу його каталітична активність мала тенденцію до зменшення. Недоліком таких каталізаторів були об'ємні замісники, які не дозволяли ефективно координувати купрум як азидом, так і алкіном. Більше того, такі каталізатори були здебільшого досліджені на бензильних та арильних замісниках, що не дозволяє оцінити межі та особливості їх застосування чи передбачити їх ефективність для більш складних об'єктів.

В NHC-Cu(I) комплексах атом купруму може бути додатково координований бідентантним лігандом на основі 1,10-фенантроліну [119]. Було встановлено, що від природи розчинника значною мірою залежить активність таких комплексів. Зазначено помірну активність таких каталізаторів в апротонних біполярних розчинниках, і більш ніж удвічі вища у протонних полярних розчинниках та метиленхлориді. Сполуки з сольовими фрагментами, тобто залишками четвертинних амонієвих солей, використовували у «click»-реакції (*S*)-2-азидо-3-феніл/4-гідроксифенілпропанових кислот з функціоналізованими пептидами [120]. Крім того, відомий приклад, в якому комплекс Cu(I) виступає одночасно в ролі субстрату і каталізатора [121]. Такі комплекси використовують у однореакторному синтезі 1,2,3-триазолів [122]. В рамках концепції «зеленої» хімії, як каталізатори багаторазового використання одержували NHC-Cu(I) комплекси, іммобілізовані на поверхні силікагелю [123].

Розвитком досліджень NHC-Cu(I) стали дикарбенові комплекси  $[(\text{NHC})_2\text{Cu}]\text{X}$ . Дизаміщені комплекси виявились ефективними каталізаторами для реакцій ААС без розчинника та і у водному середовищі [124]. Резюмуючи, зазначимо, що загалом 2 мол.% каталізатора є достатнім для проходження циклоприєднання.

Загалом, такі комплекси мають низку недоліків, пов'язаних з їхнім громіздким синтезом і вартістю реагентів, а даний напрямок «click»-хімії потребує дизайну ефективніших каталізаторів. У зв'язку з цим нашу увагу привернув інший клас комплексів Cu(I) – так званих  $\pi$ -комплексів, які у цих реакціях не досліджувалися [125, 126].

Як модельні реакції для досліджень було використано тієнілазиди **1.73a**, **1.93a**, які розглядалися як перспективні реагенти для побудови анельованих систем, що містять триазольний цикл. Однак циклоприєднання азиду **1.37a** з утворенням триазолів проходило з середніми виходами, а здійснити її модифікований варіант [127-131], в якому паралельно відбувається галогенування п'ятого положення, нам не вдалося. Варто відмітити, що некаталітична взаємодія азиду **1.73a** з пропаргіловим спиртом **1.2b** відбувалася лише при нагріванні і призводить до утворення суміші регіоізомерів **1.91a** та **1.92** у співвідношенні 3:1 відповідно (схема 1.29).

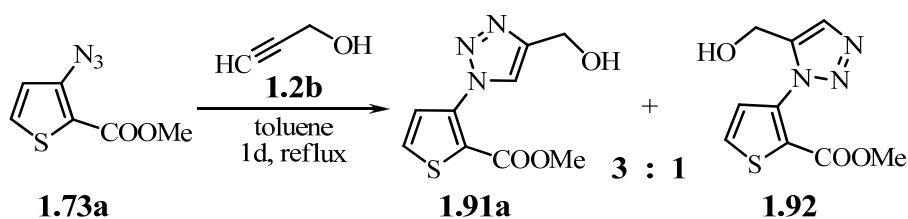


Схема 1.29

Менша реакційна здатність азидної групи та нестабільність проміжного купратного комплексу триазолу, що зумовлено наявністю в  $\alpha$ -положенні карбонксо-групи, утруднило введення нуклеофіла (галогену) у положення 5 триазольного кільця і на даний момент дослідження в цій області тривають. Тієнілазиди **1.73a**, **1.93** були досліджені в класичній каталітичній системі CuI/Et<sub>3</sub>N, і одержано триазоли **1.91** та **1.94** з хорошим виходом (схема 1.30).

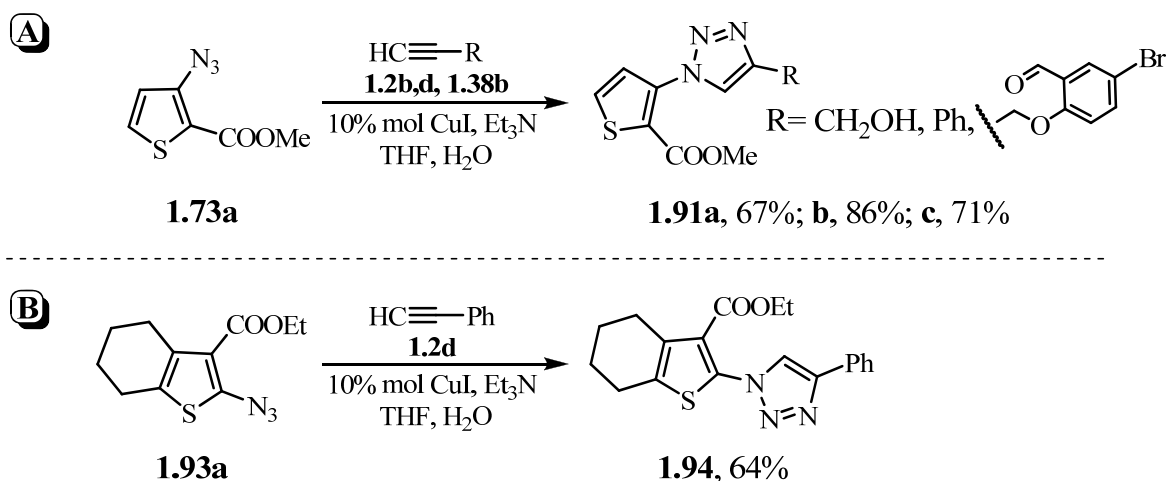


Схема 1.30

З метою вирішення вищезгаданих проблем, підвищення конверсії вихідних реагентів та зменшення часу таких реакцій вперше було досліджено каталітичну активність різноманітних  $\pi$ -комплексів та систем на основі Cu(I) ( $\pi$ -CCu) (табл. 1.3). Зауважимо, що  $\pi$ -орбіталь ( $-\text{C}=\text{C}-$ ) зв'язку є більш м'яким лігандом ніж аміногрупа чи карбен, за характером донорно-акцепторного зв'язку, але у той же час добре стабілізує його в стані окиснення (I). М'який характер комплексування може сприяти ефективному обмінові ліганду в каталітичному циклі.

Таблиця 1.3

Будова досліджених  $\pi$ -комплексів купрум ( $\pi$ -CCu)

№	Формула $\pi$ -CCu	Органічний ліганд
1)	CuCl·PA	 PA
2)	NH <sub>4</sub> [CuCl <sub>2</sub> (PA)]	
3)	Rb[CuCl <sub>2</sub> (PA)]	
4)	CuCl·BD	 BD
5)	NH <sub>4</sub> [CuCl <sub>2</sub> (PAC)]	 PAC
6)	Rb[CuCl <sub>2</sub> (PAC)]	
7)	[Cu(AAPN)H <sup>+</sup> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub> ]	 AAPN
8)	[(DAP)(2H <sup>+</sup> )Cu <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ]	 DAP
9)	[Cu <sub>2</sub> (ATDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)SO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O]	 ATDA



Як модельну реакцію було використано взаємодію 3-азидотіофену **1.73a** з пропаргіловим спиртом **2b** та фенілацетиленом **2d** (схема 1.31). Результати досліджень цих каталізаторів наведені у табл. 1.4.

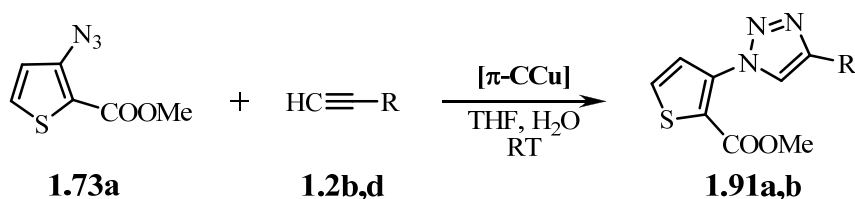


Схема 1.31

Таблиця 1.4

Результати використання нових  $\pi$ -комплексів купрум в реакції 3-азидо-2-карбметокситіофену **1.37a** з пропаргіловим спиртом **1.2b** та фенілацетиленом **1.2d**

№	$[\pi\text{-CCu}]$	Алкін	t, °C	Співвідношення триазол/азид	Вихід <sup>[a]</sup> триазолу, %
1	CuI, Et <sub>3</sub> N (еталон)	<b>1.2b</b>	19	3:2	67
2	CuCl PA	<b>1.2b</b>	19–42	–	92 <sup>[b]</sup>
3	NH <sub>4</sub> [CuCl <sub>2</sub> (PA)]	<b>1.2b</b>	19–30	5:4	33
4	NH <sub>4</sub> [CuCl <sub>2</sub> (PA)]	<b>1.2b</b>	50	–	–
5	Rb[CuCl <sub>2</sub> (PA)]	<b>1.2b</b>	20	–	–
6	[Cu(AAPN)H <sup>+</sup> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	<b>1.2b</b>	20	–	–
7	[(DAP)(2H <sup>+</sup> )Cu <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub>	<b>1.2b</b>	20	–	–
8	[Cu <sub>2</sub> (ATDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)SO <sub>4</sub> ]·H <sub>2</sub> O	<b>1.2b</b>	20	4:1	70
9	CuI, Et <sub>3</sub> N (еталон)	<b>1.2c</b>	20	1:0	86
10	CuCl PA	<b>1.2c</b>	20	1:4	<20
11	CuCl·BD	<b>1.2c</b>	20	–	–
12	NH <sub>4</sub> [CuCl <sub>2</sub> (PAC)]	<b>1.2c</b>	20	–	19
13	Rb[CuCl <sub>2</sub> (PAC)]	<b>1.2c</b>	20	4:1	64

<sup>[a]</sup>В розрахунку на вихідний азид.

<sup>[b]</sup>Після 9 хв вихід триазолу становив 70%.

У випадку взаємодії азиду **1.73a** з пропаргіловим спиртом **1.2b**, найефективнішим серед досліджуваних каталізаторів виявився достатньо стабільний  $\pi$ -комплекс CuCl·PA, при застосуванні якого реакція відбувалась миттєво та з кількісним виходом 1,2,3-триазолу **1.91a**. На противагу, класичний

варіант каталізу за допомогою CuI/Et<sub>3</sub>N потребував більшої тривалості процесу та не дозволяв досягнути 100% конверсії реагентів. Будова π-комплексу CuCl з пропаргіловим спиртом підтверджена рентгеноструктурним аналізом [132]. Однак використання π-комплексів купруму, як каталізаторів взаємодії тієнілазиду **1.37a** з більшим за розміром алкіном – фенілацетиленом **1.2d**, виявилось неефективним. Лише у випадку каталізу за допомогою Rb[CuCl<sub>2</sub>(PAC)] комплексу вдалось отримати цільовий триазол **1.91b** з посереднім виходом. Натомість використання класичної еталонної системи CuI/Et<sub>3</sub>N у цій реакції продемонструвало найкращий результат з утворенням триазолу з хорошим виходом.

Варто відмітити, що синтезовані і випробувані нові каталізатори дозволили лише пришвидшити «click»-реакцію та одержати в окремих випадках сполуки з вищими виходами, проте стабілізації купратного комплексу не вдалось досягнути.

Отож, проведені дослідження показали, що π-комплекси можуть слугувати каталізаторами для 1,3-диполярного циклоприєднання азидів та алкінів. Крім того, за такими характеристиками, як стабільність та доступність, переважають комплекси *N*-гетероциклічних карбенів з Cu(I). Загалом, для спрямованого покращення каталітичних властивостей таких класів сполук необхідний пошук нових лігандів меншого об'єму, які не мали б відчутного впливу на взаємодію азиду та алкіну, проте здатних підтримувати високу концентрацію активних форм купруму.

Підсумовуючи результати досліджень реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання азидів та алкінів зазначимо, що в даний момент не має універсальної каталітичної системи яка б однаково добре каталізувала взаємодію азидів з термінальними ацетиленами різноманітної природи. В той же час, високу толерантність до широкого спектру функціональних груп як термінального алкіна, так і азиду проявляє CuI. Перевагою використання CuI є і те, що йон Cu(I) добре комплексується як жорсткими, так і м'якими лігандами. Крім того, очевидним є те, рівновага між формами Cu(I) в каталітичному циклі залежать як від вибраних умов реакції, так і будови азиду і алкіну.

## РОЗДІЛ 2

### АЗИДИ В РЕАКЦІЯХ З МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ СПОЛУКАМИ

Після відкриття Cu(I)-каталізованих реакцій циклоприєднання азидів до термінальних алкінів реакції азидів із метиленактивними сполуками не отримували достатньої уваги. Успіх CuAAC в концепції «click»-хімії вважався беззаперечним, оскільки для проходження більшості інших реакцій азидів необхідно було долати значно вищі енергетичні бар'єри. Крім того, існувала низка обмежень, які стосувалися хемоселективності реакцій азидів із метиленактивними сполуками, можливості проходження конкурентних процесів (зокрема відновлення азиду до аміну) та інших, які знижували інтерес до таких перетворень. Попри це, зазначені реакції давали змогу одержувати повністю заміщені триазоли і не потребували використання токсичних металів. Необхідність використання сполук Cu(I) вважалась основним недоліком реакцій циклоприєднання азидів до термінальних алкінів для синтезу сполук біологічного призначення, оскільки, внаслідок здатності триазольного кільця комплексувати купрум, завжди існував ризик контамінації цільової сполуки.

Останнім часом препаративна значущість реакцій азидів із метиленактивними сполуками була переоцінена завдяки удосконаленню синтетичних протоколів, використання органічних основ та оптимізації умов реакцій, що дозволяє проводити їх селективно при кімнатній температурі [133-141] та з використанням однореакторних підходів (див. підрозділ 3.1) [142, 143]. Зокрема, в рамках концепції «click»-хімії виник цілий напрямок орґано-«click»-реакцій без використання металу [4], в якому реакції азидів займають провідні позиції. Про це свідчать останні огляди [144-146]. Важливим є те, що показана можливість проводити вищезгадані реакції у біологічних системах без порушення природних процесів [146].

Загалом, такий підхід є потужним інструментом для синтезу різноманітних повністю заміщених функціональних 1,2,3-триазолів, що у більшості випадків містять активний карбонільний центр у положенні 4 триазольного кільця.

## 2.1 Взаємодія азидів з 1,3-дикарбонільними сполуками

Взаємодія азидів із метиленкетонами, активованими карбонільною групою, є зручним підходом до синтезу триазолів. Реакція була відкрита більш ніж 100 років тому Отто Дімотом на прикладі взаємодії фенілазиду з ацетооцтовим естером за наявності основи [147]. Метод виявився ефективним і практичним способом для одержання похідних 1*H*-1,2,3-триазолу у регіоселективній манері [148-150]. Основним обмеженням цього підходу вважалася можлива реакція діазотрансферу (Regitz diazotransfer), що призводила до утворення діазосполуки та відновлення азиду до аміну.

Незважаючи на те, що реакція Дімота була відкрита давно, немає однозначної думки щодо її механізму (схема 2.1) [148]. У даний час існує низка альтернативних уявлень, які ґрунтуються на хімічному різноманітті азидогрупи, її полярних мезомерних форм [151]. Відповідно до одного з вірогідних механізмів, першою стадією реакції є атака нуклеофільного атома нітрогену азиду на карбонільну групу (**I<sup>A</sup>2.1**), а подальша циклізація з елімінуванням води призводить до утворення триазолу (схема 2.1, Механізм **A**). [152]. Більш імовірним шляхом перебігу реакції є механізм 1,3-диполярного циклоприєднання, згідно з яким азид взаємодіє з енольною формою кетона або його енаміном як диполярофілом [153]. Перехідний стан реакції 1,3-диполярного циклоприєднання (**I<sup>B</sup>2.1** та **I<sup>B</sup>2.1<sup>U</sup>**) контролюється граничними молекулярними орбіталями субстратів, тому утворюється лише один із двох можливих регіоізомерів **2.2** (схема 2.1, механізм **B**) [154]. Однак, більшість дослідників пропонує механізм, в якому карбаніон реагує з термінальним атомом нітрогену азидогрупи та утворює аніон триазину (**I<sup>C</sup>2.1**), який може бути захоплений внутрішнім електрофілом (CO, CN) з утворенням триазольного циклу (схема 2.1, механізм **C**) [155-159]. Деякі аспекти запропонованих механізмів є недослідженими, а присвоєння тій чи іншій реакції одного із запропонованих механізмів в окремих випадках залишається неочевидним.

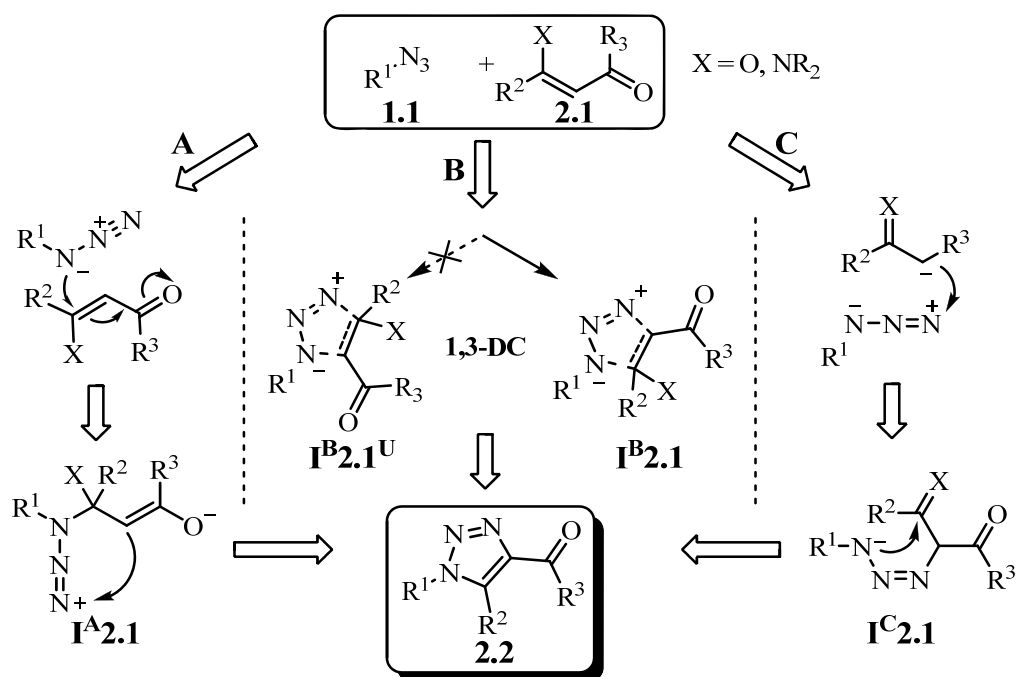
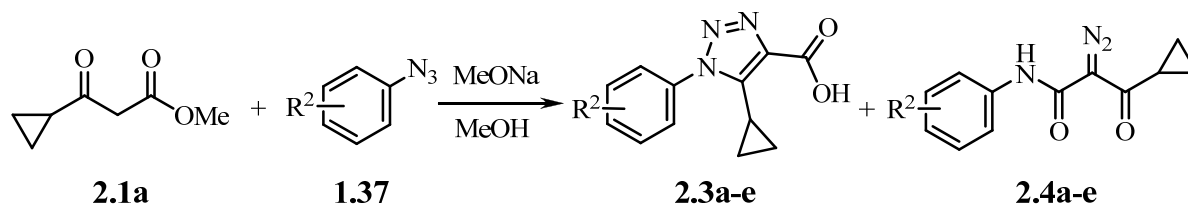


Схема 2.1. Ключові стадії альтернативних механізмів реакції Дімрота

Враховуючи те, що реакція є зручною і найбільш корисною для одержання ароматичних та аліфатичних триазолів, великий інтерес представляє вивчення нових реагентів та аспектів механізму реакції Дімрота, покращення його застосування в синтетичних, особливо в комбінаторних схемах та реакціях в біологічних об'єктах.

### 2.1.1 Хемоселективність реакцій азидів з $\beta$ -кетоестерами

До останнього часу вважалося, що естерна група не конкурує з кетогрупою під час взаємодії з азидом. Проте нещодавно знайдено, що в умовах стандартного протоколу реакції (NaOMe/MeOH), окрім цільових 1,5-дизаміщених 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот **2.3**, утворюються 3-алкіл-2-діазо-3-оксопропанаміди **2.4** [160]. Утворення стабільних продуктів **2.4**, які не відокремлювалися від 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот кислотно-основною екстракцією, вперше спостерігали у реакціях конденсації метил 3-циклопропіл-3-оксопропаноату **2.1a** з арилазидами **1.37** (схема 2.2, табл. 2.1, позиції 1-5).



**2.3, 2.4:** R<sup>2</sup> = H, 4-Me, 4-Br, 3-MeO, 4-MeO.

Схема 2.2

Структура сполук **2.3** і **2.4** була однозначно підтверджена рентгеноструктурним аналізом. Кристалічні структури обох сполук (**2.3d** і **2.4d**) були встановлені прямими методами, а позиції атомів гідрогену розраховувались та уточнювались за допомогою програми SHELXL [161]. Результиуюча структура кристалу показана на рис. 2.1.

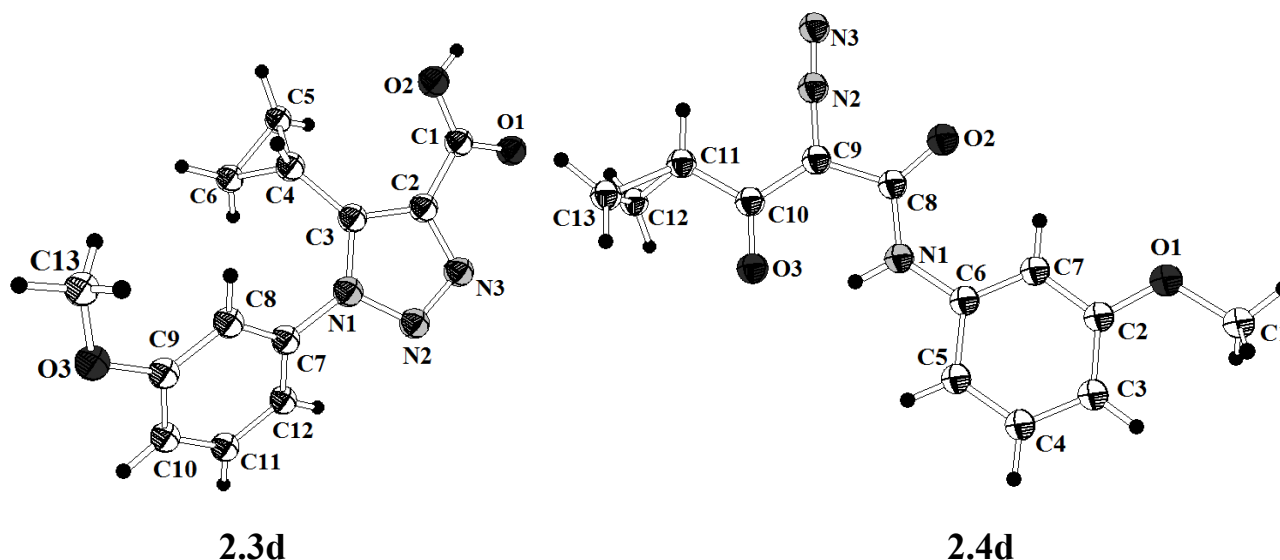


Рис. 2.1. Структура сполук **2.3d** і **2.4d** за даними PCA з атомною нумерацією, що використовується в кристалографічному аналізі

Зважаючи на те, що 1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти та їх похідні є об'єктами докінг-досліджень, ми провели порівняльний аналіз даних, отриманих на основі рентгеноструктурного аналізу і квантово-хімічних обчислень, використовуючи програму Gaussian 03. Результати досліджень показали, що напівемпіричні методи квантово-хімічних обчислень, а також метод *ab initio* (базис 3-21G), можна використовувати для надійної оцінки довжин зв'язків і валентних кутів похідних 1,2,3-триазолу [162].

Важливо, що кореляції між температурою реакції (−20, 0, 20 та 40°C) та співвідношенням продуктів у реакції метил 3-циклопропіл-3-оксопропаноату **2.1a**

з фенілазидом **1.37a** не спостерігали. Реакція при низьких температурах проходила повільніше, а загальний вихід продуктів був нижчим. При цьому співвідношення продуктів змінювалось несуттєво.

Дослідженням  $\beta$ -кетоестерів різної природи **2.1** (табл. 2.1) встановлено, що утворення діазопродуктів типу **2.4** відбувалося переважно у випадку циклопропіл-, ізопропіл-, 3- (4,4-діетоксиметил)-3-оксопропаноатів **2.1a,b,c**. Щобільше, при реакції етил 4,4-діетокси-3-оксобутаноату **2.1c** з 1-азидо-4-нітробензолом **1.37b** селективно утворювався лише 2-діазо-4,4-діетокси-*N*-(4-нітрофеніл)-3-оксобутанамід **2.4f** (схема 2.3, табл. 2.1, рядок 12). Структура **2.4f** була підтверджена спектром НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . В інших випадках триазоли **2.3** були основними продуктами у сумішах (табл. 2.1, рядки 1-5, 8, 9). Співвідношення продуктів сильно корелювало з характером замісника в арильному ядрі.

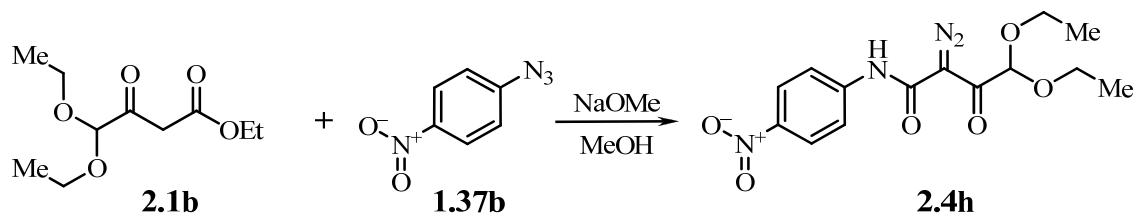


Схема 2.3

Важливо зазначити, що реакції  $\beta$ -кетоестерів із нерозгалуженими аліфатичними замісниками **2.1d,e** та етил 3-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-іл)пропанатом **2.1f**, а також ароматичними замісниками **2.1g-j** (табл. 2.1, рядки 13-28) проходили з утворенням лише триазолів **2.6-2.13** з хорошими виходами (схема 2.4). Низький вихід триазолу спостерігався у випадку метил півалілацетату **2.1k** (табл. 2.1, рядок 29). Крім того, варто зазначити, що етил 4,4,4-трифторацетоацетат **2.1l** взагалі не реагував, незважаючи на те, що його аніон існує, в основному, в енольній формі у розчині MeONa/MeOH.

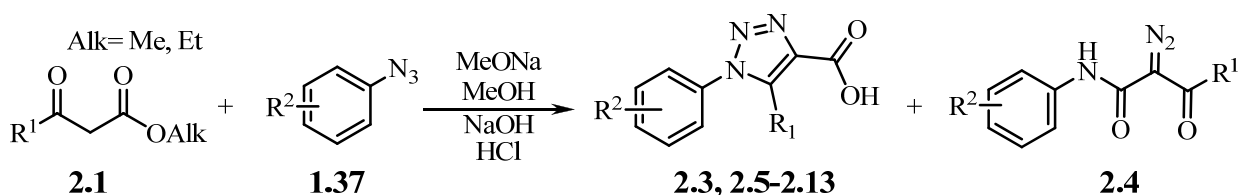


Схема 2.4

Таблиця 2.1

Реакція  $\beta$ -кетоестера **2.1** з азидами **1.37** у системі MeONa / MeOH

№	$\beta$ -Кетоестери R <sup>1</sup>	Арилазида R <sup>2</sup>	Продукти, (Вихід % <sup>[b]</sup> )	Співвідношення <sup>[a]</sup> 3:4 (%)
1	<i>c</i> -Pr	H	<b>2.3a</b> + <b>2.4a</b> (67)	73:27
2	<i>c</i> -Pr	4-Me	<b>2.3b</b> + <b>2.4b</b> (78)	82:18
3	<i>c</i> -Pr	4-Br	<b>2.3c</b> + <b>2.4c</b> (77)	72:28
4	<i>c</i> -Pr	3-MeO	<b>2.3d</b> + <b>2.4d</b> (71)	56:44
5	<i>c</i> -Pr	4-MeO	<b>2.3e</b> + <b>2.4e</b> (74)	63:37
6	<i>i</i> -Pr	H	<b>2.5a</b> (87)	-
7	<i>i</i> -Pr	4-Me	<b>2.5b</b> (87)	-
8	<i>i</i> -Pr	2-F	<b>2.5c</b> + <b>2.4f</b> (87)	80:20
9	<i>i</i> -Pr	4-F	<b>2.5d</b> + <b>2.4g</b> (88)	87:13
10	<i>i</i> -Pr	4-Cl	<b>2.5e</b> (85)	-
11	<i>i</i> -Pr	4-NO <sub>2</sub>	<b>2.5f</b> (54)	-
12	(EtO) <sub>2</sub> CH	4-NO <sub>2</sub>	<b>2.4h</b> (75)	-
13	Et	H	<b>2.6a</b> (83)	-
14	Et	4-MeO	<b>2.6e</b> (88)	-
15	Et	4-NO <sub>2</sub>	<b>2.6i</b> (85)	-
16	Pr	4-Me	<b>2.7a</b> (84)	-
17	Pr	4-NO <sub>2</sub>	<b>2.7b</b> (83)	-
18	2-Тетрагідрофурил	4-Me	<b>2.8a</b> (76)	-
19	2-Тетрагідрофурил	4-Br	<b>2.8b</b> (81)	-
20	2-Фурил	H	<b>2.9a</b> (74)	-
21	2-Фурил	4-Cl	<b>2.9b</b> (78)	-
22	2-Тієніл	H	<b>2.10a</b> (71)	-
23	2-Тієніл	4-Cl	<b>2.10b</b> (73)	-
24	Ph	H	<b>2.11a</b> (83)	-
25	Ph	4-Me	<b>2.11b</b> (88)	-
26	4-Пу	H	<b>2.12a</b> (79)	-
27	4-Пу	3-CF <sub>3</sub>	<b>2.12b</b> (87)	-
28	4-Пу	2-F	<b>2.12c</b> (75)	-
29	<i>t</i> -Bu	H	<b>2.13a</b> (17)	-
30	CF <sub>3</sub>	H	реакція не відбувалась	

<sup>[a]</sup>Співвідношення продуктів, визначене інтегруванням <sup>1</sup>H ЯМР сигналів сирого продукту та за даними мас-спектрометрії LCMS/APCI.

<sup>[b]</sup>Наведено загальний вихід.



Зазначимо, що 3-алкіл-2-діазо-3-оксо-*N*-(арил)пропанаміди **2.4** не можуть бути відокремлені від 1*H*-1,2,3-триазольних кислот **2.3** кислотно-основною екстракцією через діазо-триазольну рівновагу (схема 2.5). Сполуки **2.4**, залежні від агрегатного стану та полярності розчинника, можуть існувати як у діазо, так і в триазольній формі або в стані діазо-триазольної рівноваги. У нашому випадку рівновага була повністю зміщена до діазопродукту і в спектрах ЯМР не спостерігали слідів таутомера **2.4'**. Проте, в основних водних розчинах (наприклад, 5% NaHCO<sub>3</sub>) переважає форма **2.4'**.

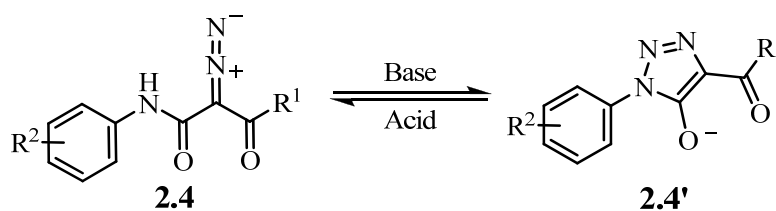


Схема 2.5

Оптимізуючи умови реакції, ми обрали нову систему основа-розчинник K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМСО та виявили, що реакція арилазидів **1.37** з циклопропіл-, ізопропіл-, 3-(4,4-діетоксиметил)-3-оксопропаноатами **2.1a,b,c** у системі K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/ДМСО (табл. 2.2), на відміну від MeONa/MeOH, потребує більше часу, проте відбувається селективно (схема 2.6). У всіх випадках, в яких у системі MeONa/MeOH утворювалася суміш продуктів (табл. 2.1, рядки 1-5,8,9), у K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/ДМСО виділяли лише триазоли **2.3** з високими виходами (табл. 2.2, рядки 1-5,11,12). Щобільше, 4,4,4-трифторацетоацетат легко реагував з азидами **1.37**, утворюючи триазоли **2.14** (табл. 2.2, рядки 21-27). На даний час існує незначна кількість методів синтезу 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилатів з фторованим замісником у положенні 5. Зокрема, їх одержували реакціями трифторацетоацетату в системі DBU/діоксан [163] та взаємодією енамінів, таких як 3-трифторметил-3-пірролідинакрилати, синтезованих завчасно [164, 165] або генерованих *in situ* [139]. Альтернативним регіоселективним синтетичним шляхом отримання 5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилатів є реакції діазотрансферу енамінів (отримані конденсаціями первинних амінів з 4,4,4-трифторацетоацетатом) з мезилазидом при -20 °С, каталізовані DBU [166].

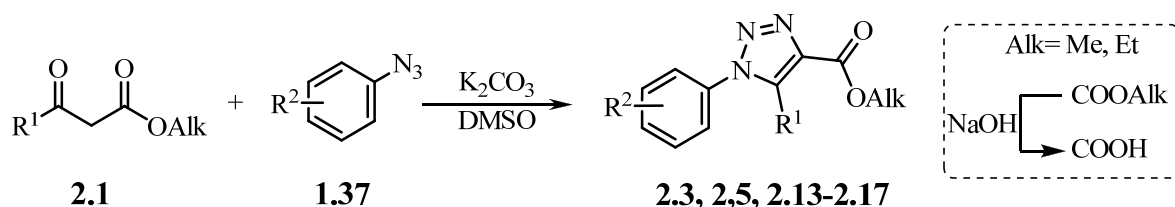


Схема 2.6

Таблиця 2.2

Реакція арилазидів **1.37** з  $\beta$ -кетоестерами **2.1** у системі  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{ДМСО}$

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вихід % (триазол)	№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вихід % (триазол)
1.	<i>c</i> -Pr	H	84 ( <b>2.3a</b> )	21.	CF <sub>3</sub>	H	79 ( <b>2.14a</b> )
2.	<i>c</i> -Pr	4-Me	87 ( <b>2.3b</b> )	22.	CF <sub>3</sub>	3-Br	83 ( <b>2.14b</b> )
3.	<i>c</i> -Pr	4-Br	89 ( <b>2.3c</b> )	23.	CF <sub>3</sub>	4-Br	87 ( <b>2.14c</b> )
4.	<i>c</i> -Pr	3-MeO	79 ( <b>2.3d</b> )	24.	CF <sub>3</sub>	4-Cl	85 ( <b>2.14d</b> )
5.	<i>c</i> -Pr	4-MeO	88 ( <b>2.3e</b> )	25.	CF <sub>3</sub>	2-F	72 ( <b>2.14e</b> )
6.	<i>c</i> -Pr	4-F	88 ( <b>2.3f</b> )	26.	CF <sub>3</sub>	3-F	85 ( <b>2.14f</b> )
7.	<i>c</i> -Pr	4-Cl	87 ( <b>2.3g</b> )	27.	CF <sub>3</sub>	4-F	84 ( <b>2.14g</b> )
8.	<i>c</i> -Pr	3-CF <sub>3</sub>	91 ( <b>2.3h</b> )	28.	(EtO) <sub>2</sub> CH	H	78 ( <b>2.17a</b> )
9.	<i>c</i> -Pr	3-F	84 ( <b>2.3i</b> )	29.	(EtO) <sub>2</sub> CH	3-Me	79 ( <b>2.17b</b> )
10.	<i>c</i> -Pr	2,3-Me	83 ( <b>2.3g</b> )	30.	(EtO) <sub>2</sub> CH	4-Et	85 ( <b>2.17c</b> )
11.	<i>i</i> -Pr	2-F	83 ( <b>2.5c</b> )	31.	(EtO) <sub>2</sub> CH	4-F	83 ( <b>2.17d</b> )
12.	<i>i</i> -Pr	4-F	87 ( <b>2.5d</b> )	32.	(EtO) <sub>2</sub> CH	3-Cl	87 ( <b>2.17e</b> )
13.	<i>t</i> -Bu	H	81 ( <b>2.13a</b> )	33.	(EtO) <sub>2</sub> CH	4-Cl	89 ( <b>2.17f</b> )
14.	<i>t</i> -Bu	4-F	85 ( <b>2.13b</b> )	34.	(EtO) <sub>2</sub> CH	4-MeO	81 ( <b>2.17g</b> )
15.	<i>t</i> -Bu	4-Et	85 ( <b>2.13c</b> )	35.	(EtO) <sub>2</sub> CH	2-NO <sub>2</sub>	4 ( <b>2.17h</b> )
16.	2-Py	H	73 ( <b>2.15a</b> )	36.	(EtO) <sub>2</sub> CH	4-NO <sub>2</sub>	81 ( <b>2.17i</b> )
17.	2-Py	4-F	78 ( <b>2.15b</b> )	37.	(EtO) <sub>2</sub> CH	2,5-Cl <sub>2</sub>	74 ( <b>2.17j</b> )
18.	3-Py	H	89 ( <b>2.16a</b> )				
19.	3-Py	4-F	89 ( <b>2.16b</b> )				
20.	3-Py	4-Et	88 ( <b>2.16c</b> )				

Слідові кількості діазосполуки **2.4** знайдено лише у випадку реакції *орто*-нітрофенілазиду **1.37r**. Внаслідок стеричних перешкод і електроноакцепторної

природи нітрогрупи азиду **1.37r** вихід циклічних продуктів різко знижувався, а основним продуктом був *орто*-нітроанілін. Суміш етил-5-(діетоксиметил)-1-(2-нітрофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилату **2.17h** та 2-діазо-4,4-діетокси-*N*-(2-нітрофеніл)-3-оксобутанаміду **2.4i** виділена з 15%-м виходом у перерахунку на вихідний азид у співвідношенні **2.17h** до **2.4i** приблизно 1:3 (схема 2.7).

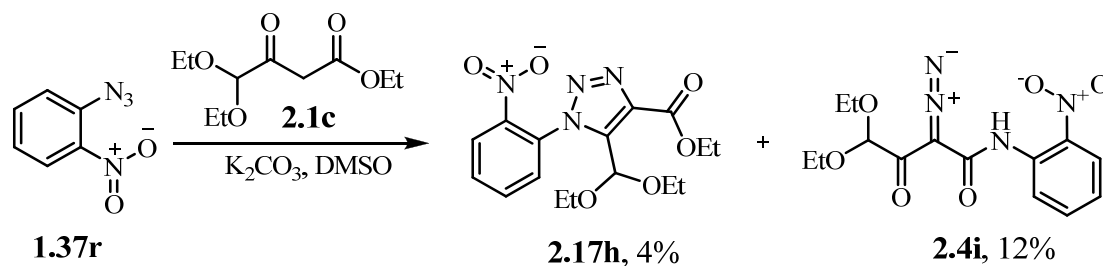


Схема 2.7

З літературних джерел відомі реакції, в яких азидогрупа атакує естерну [167-173], зокрема у реакціях похідних діалкілмалонату [167, 171], алкіл2-(алкоксифосфорил)ацетатів, [172], етил2-фенілацетату [170] та етил2-(бензо[*d*]оксазол-2-іл)ацетату [169]. Однак приклади азидної атаки на естерну групу, що конкурує з атакою на кетогрупу в одному реагенті, такому як  $\beta$ -кетоестер, були невідомі. Щобільше, синхронна реакція не могла бути однозначно пояснена механізмом Хьюсена (1,3-диполярним циклоприєднанням), що пропонується багатьма авторами для аналогічних реакцій [146].

Таким чином, згідно з отриманими результатами та аналізованими літературними даними, причина утворення діазосполук **2.4** не є очевидною. Найімовірніше, в протонних розчинниках (MeONa / MeOH) переважає механізм С (схема 2.1) для реакції Дімрота. Реакція починається з нуклеофільного приєднання карбаніона до азиду, а утворення триазинового аніону  $\Gamma^{\text{C}}\mathbf{2.1}$  є лімітуючою стадією. Це добре підтверджується тим, що при низькій температурі реакція проходила повільно, але на співвідношення продуктів **2.3** та **2.4** це суттєво не впливало. Крім того, електроноакцепторні арилазиди реагують швидше, що призводить до кінетичного контролю реакції. Теоретично, триазолієвий аніон  $\Gamma^{\text{C}}\mathbf{2.1}$  (схема 2.8) може атакувати внутрішні електрофіли СО кетогрупи (шлях **A**) або карбоксильної групи (шлях **B**) і циклізуватися відповідно до триазолів **2.3** та

**2.4'**. Продукт **2.4** утворюється після протонування **2.4'**, яке супроводжується розкриттям триазольного кільця та перерозподілом електронної густини [174]. Такі перетворення відомі у класі 5-аміно-1,2,3-триазолів (перегрупування Дімрота [174, 175]) та 5-гідрокси-1,2,3-триазолів [176-180] і стимулюються електроноакцепторним характером зовнішніх гетероатомів (N або O), що забезпечує електронну стабілізацію заряду азоту. З іншого боку, утворення діазосполук **2.4** важко пояснити лише стеричним ефектом замісника у положенні 3 в  $\beta$ -кетоестерах **2.1**, однак у процесі реакції  $\beta$ -кетоестерів з ароматичними замісниками в системі NaOMe/MeOH продуктів **2.4** не виявлено.

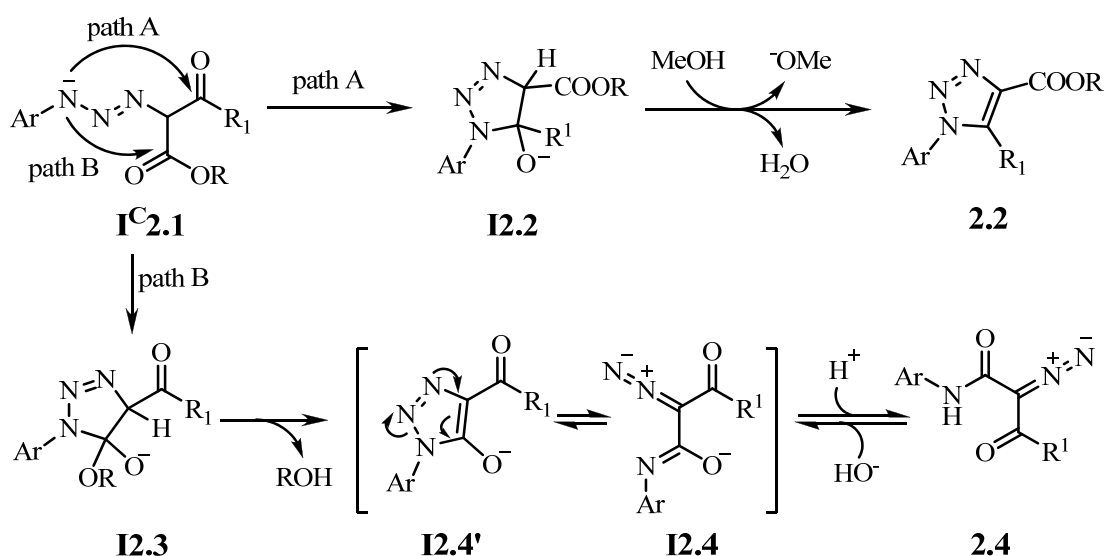
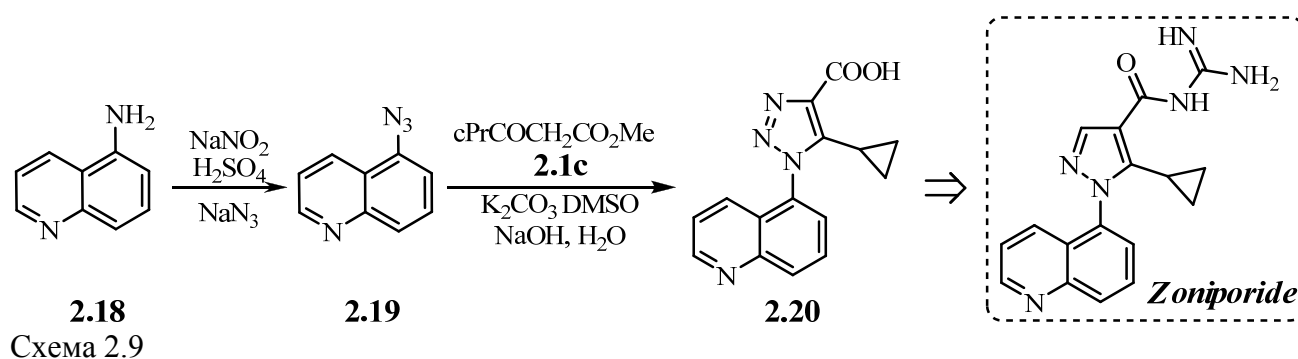


Схема 2.8

Очевидно, що баланс електронних та стеричних ефектів може впливати на хемоселективність, однак не є визначальним. Більш достовірно, що реакція відбувається за різними механізмами залежно від умов і будови реагентів. Найімовірніше у сильноосновних середовищах реалізується механізм **C**, відповідно до якого 3-(4,4-діетоксиметил)-, ізопропіл-, циклопропільні замісники у 3-оксопропаноатах позитивно впливають на утворення діазосполук **2.4** шляхом збільшення тривалості життя проміжного триазинового аніона та/або створення перешкоди для нуклеофільної атаки на кетогрупу. У випадку більш слабких основ, зокрема K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в апротонних розчинниках реалізується механізм **B** 1,3-диполярного цикприєднання Хьюсгена і забезпечується селективне утворення триазолів **2.3**. У випадку *орто*-нітрофенілазиду, сформувати циклічний

перехідний стан за механізмом 1,3-диполярного циклоприєднання не вдалося у зв'язку зі стеричним ефектом нітрогрупи, і як наслідок, взаємодія відбувається за несинхронним механізмом С з утворенням триазинового аніону I<sup>C</sup>2.1. Очевидно, що оскільки нуклеофільна атака залишається утрудненою, відбувається протонування аніона і розклад триазиону до *орто*-нітроаніліну.

Реакції азидів з  $\beta$ -кетоестерами мають значний потенціал для синтезу молекулярного різноманіття 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот та їх похідних, враховуючи доступність (гет)ароматичних амінів і можливість їх перетворення в азиди через діазосолі. Такий підхід був продемонстрований на амінокумарині [181], амінофталіді [182] та (1*H*-тетразол-1-іл)анілінах [183]. Для прикладу, виходячи з 5-амінохоліну **2.18**, перетворенням його в азид **2.19** з подальшою циклоконденсацією з метил 3-циклопропіл-3-оксопропаноатом **2.1a** з виходом 74%, одержано 5-циклопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонову кислоту **2.20** (схема 2.9) [184], яка є біоізостером 5-циклопропіл-1-(5-хінолініл)-1*H*-піразол-4-карбонових кислот, ключового прекурсору фармацевтичного препарату *Zoniporide* [185, 186].



Привабливими для конструювання анельованих гетероциклів є згадані вище 5-(диетоксиметил)-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилати **2.17**, що містять у сусідньому положенні карбоксильну групу та ацетальний фрагмент (зручний попередник альдегідної групи). Наявність сусідніх карбонільних груп широко використовують в органічному синтезі для одержання низки гетероциклічних сполук [182, 187-190]. Відомо, що 5-форміл-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилати отримували неселективним 1,3-диполярним циклоприєднанням азидів до метил-4-гідрокси-2-бутиноату з наступним окисненням діоксидом

марганцю при низькому загальному виході [99, 191, 192]. Отримані 5-(диетоксиметил)-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазоли **2.17** були перетворені у відповідні альдегіди **2.21** з виходами вище 90%. Слід зазначити, що альдегіди **2.21** можуть перебувати у вигляді гідрату **2.21'** або суміші альдегіду та гідрату (схема 2.10). Гідратні форми легко ідентифіковані в спектрах ЯМР шляхом зменшення сигналу протона альдегіду і появи характерного піку вуглецю фрагмента дигідроксиметилу ( $\delta = 77,7\sim 90,4$  м.ч.) в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ . У мас-спектрах спостерігали лише піки альдегіду, що пояснюється дегідратацією під дією високої температури під час аналізу. Це сильно зсуває рівновагу у напрямку альдегідної форми. Спостережувані стабільні гідрати є наслідком утворення енергетично сприятливих циклічних, внутрішньомолекулярних водневих зв'язків. Незважаючи на стабільні гідратні форми альдегідів **2.21**, вони виявилися досить активними в реакціях конденсації. Зокрема, альдегід **2.21d** добре реагував з гідрохлоридом фенілгідразину в оцтовій кислоті, роданіном за наявності  $\text{Et}_3\text{N}$ , утворюючи відповідно гідразон **2.22** і сполуку **2.23** з високими виходами (схема 2.10). У реакції з гідрaziном альдегіди **2.21** були перетворені в 1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-они **2.24**, які є привабливим класом гетероциклічних сполук як аденозинові аналоги [192, 193], проте через обмежену кількість синтетичних підходів до їх синтезу вони залишалися маловивченими [194-198].

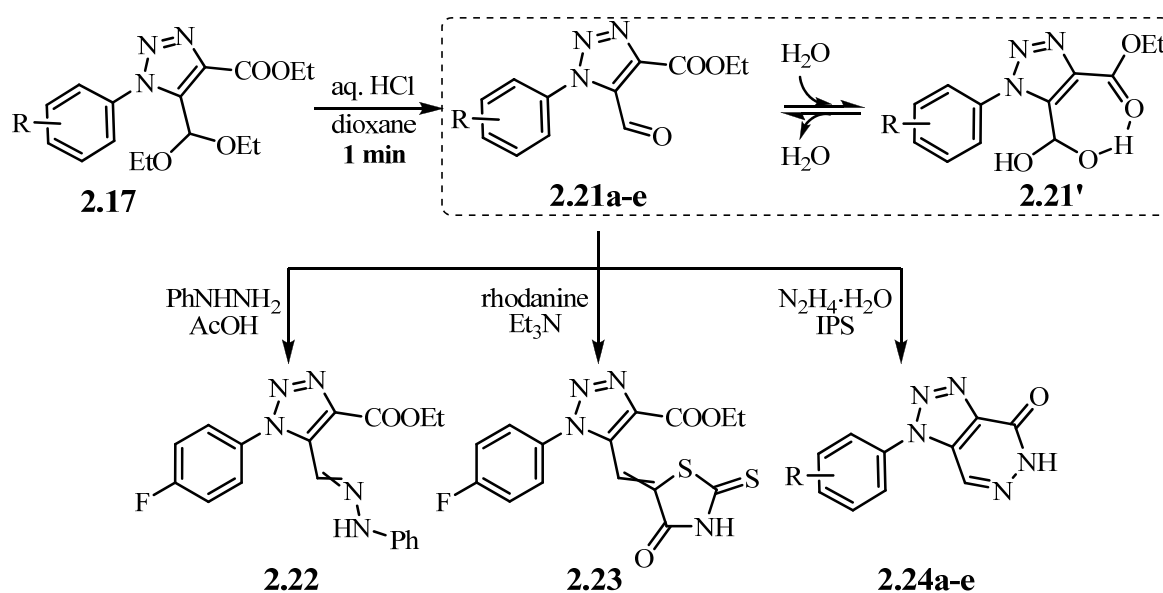


Схема 2.10

5-Форміл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилати **2.21** та 1-арил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-они **2.24**

№	R	Вихід <sup>[a]</sup> , % ( <b>2.21</b> )	Вихід, % ( <b>2.24</b> )
1	H	96 ( <b>a</b> ) <sup>[b]</sup>	
2	3-Me	93 ( <b>b</b> ) <sup>[c]</sup>	91 ( <b>a</b> )
3	4-Et	94 ( <b>c</b> ) <sup>[c]</sup>	92 ( <b>b</b> )
4	4-F	95 ( <b>d</b> ) <sup>[d]</sup>	97 ( <b>c</b> )
5	3-Cl	93 ( <b>e</b> )	
6	4-Cl	97 ( <b>f</b> )	95 ( <b>d</b> )
7	4-MeO	95 ( <b>g</b> )	93 ( <b>e</b> )
8	4-NO <sub>2</sub>	96 ( <b>h</b> )	
9	2,5-Cl <sub>2</sub>	90 ( <b>4i</b> ) <sup>[d]</sup>	

<sup>[a]</sup>Вихід розрахований в розрахунок на альдегідну форму **2.21**

<sup>[b]</sup>Суміш альдегідної **2.21** та гідратної форми **2.21**'

<sup>[c]</sup>Виділені в гідратній формі **2.21**'

Нами показано використання реакції азидів з  $\beta$ -кетоестерами для синтезу 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот із гідропіридиновим фрагментом. Зазначимо, що 1,2,3-триазоліл-1,2,3,6-тетрагідропіридини вивчалися як аналоги ареколіну і є цікавими як потенційні ліки для хвороби Альцгеймера [199-200]. Їх близькі аналоги етил 5-(тетрагідропіридин-3/4-іл)-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилати **2.27** ми одержали відновленням борогідридом натрію піридинієвої солі, 1,2,3-триазолілпіридинієвих солей, одержаних кватернізацією піридинового фрагменту в етил-1-феніл-5-(піридин-3/4-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилатах **2.16**, **2.25** метилйодидом в ацетоні (схема 2.11).

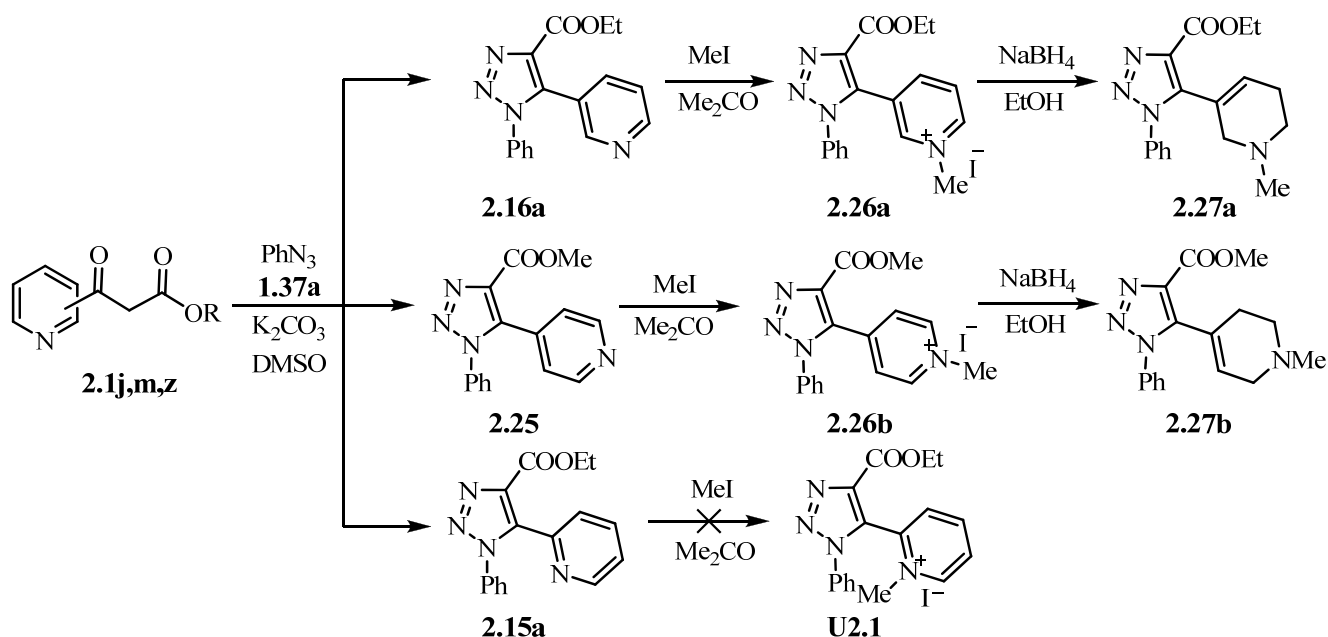


Схема 2.11

Обмеженням методу є конкурентні реакції кватернізації тразолового кільця, замість піридинового і утворенням 1*H*-1,2,3-триазол-3-ієвих солей [201] (схема 2.12). Властивості 1*H*-1,2,3-триазол-3-ієвих солей представлені у підрозділі 4.1.1.

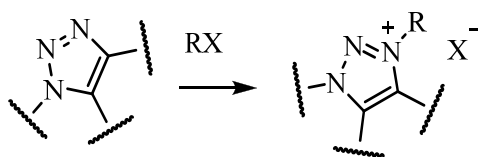


Схема 2.12

Введення тетрагідропіридинового замісника у перше положення 1,2,3-триазолу здійснено за допомогою реакції 3-азидопіридину **2.28**, синтезованого з відповідного амінопіридину реакцією діазотування з подальшою взаємодією з азидом натрію [202] та циклоконденсацією з ацетоцтовим естером **2.1n** у м'яких умовах. Низкою вищезгаданих перетворень синтезовано цільовий (1-метил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол **2.31** (схема 2.13).

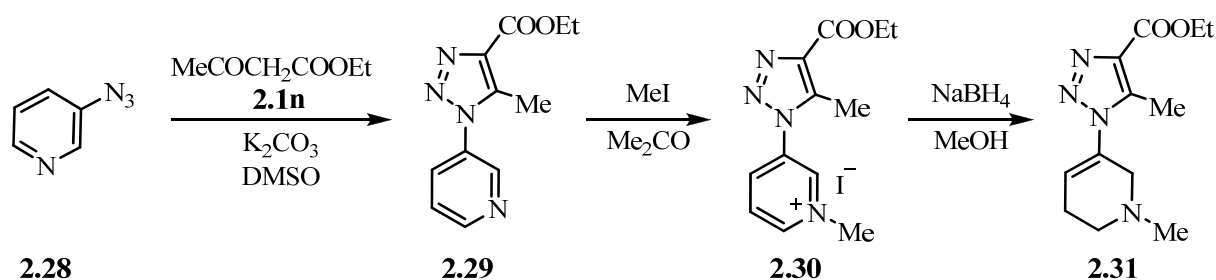


Схема 2.13

Реакції ароматичних азидів, що містять карбонільний центр у сусідньому положенні до азидогрупи, з метиленактивними сполуками та подальша внутрішньомолекулярна взаємодія є зручним підходом до синтезу поліциклічних систем з триазольним фрагментом [203, 204]. Із цією метою було вивчено конденсацію заміщених естерів 2-азидобензойної кислоти **1.72** з етил4-(етилтіо) -3-оксобутаноатом **2.1o**. Реакцію проводили у безводному середовищі карбонату калію в диметилсульфоксиді для уникнення омилення естерної групи в 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилаті **2.32**, що часто виникає, якщо реакцію проводити у метанолі із використанням натрій метилату як основи. Крім того, відзначимо, що взаємодія азидів **1** з етил4- (етилсульфаніл)-3-оксобутаноатом **2.1o** за наявності



NaOMe/MeOH проходить із низьким виходом та утворенням значної кількості побічних речовин. Проте і в системі  $K_2CO_3$ /ДМСО необхідний строгий температурний контроль, оскільки при кімнатній температурі реакція проходить дуже швидко із значним виділенням тепла та утворенням побічних продуктів відновлення азиду. Наступним окисненням сульфиду дією перекису водню в оцтовій кислоті при  $50^\circ C$  отримано сульфон **2.33**, який циклізували до [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіноліну **2.34** дією гідриду натрію в тетрагідрофурані (схема 2.14).

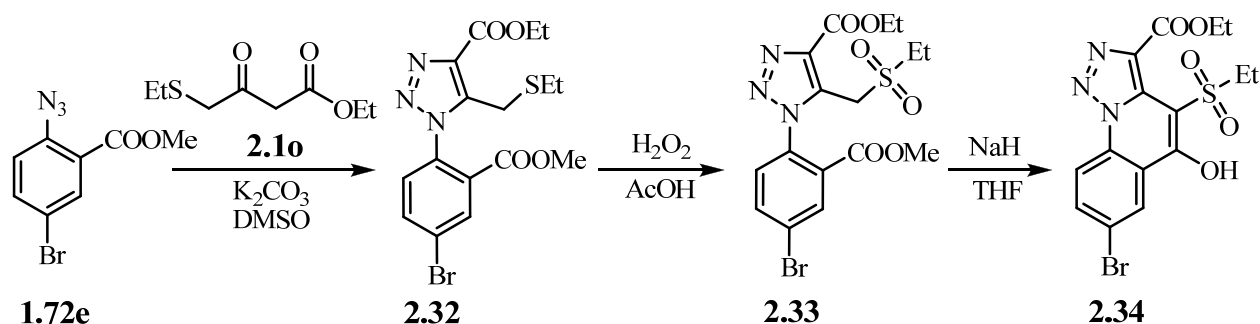


Схема 2.14

Ще одним запропонованим способом модифікації 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот у випадку нітроарильного замісника у першому положенні є аелювання оксазольного циклу реакцією з арилацетонітрилами в умовах реакції Дейвіса [205]. Механізмом реакції є нуклеофільне заміщення в ароматичному ядрі ( $S_N^{Ar}$ ), а перетворення  $\sigma^H$ -аддуктів у продукти нуклеофільного заміщення водню відбувається, коли реагуючі нуклеофіли містять відхідну групу *X* в нуклеофільному центрі, або ж відбувається окислення  $\sigma^H$ -аддукту зовнішнім або внутрішнім окисником [206]. Реакція нітроаренів з арилацетонітрилами відбувається з відщепленням води від  $\sigma^H$ -аддуктів з одержанням нітрозосполук і наступною циклізацією з виділенням ціаніду водню та утворенням 2,1-бензізоксазолів (схема 2.15). У випадку 1-(4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот **2.5f**, **2.6i**, **2.7b**, **2.36a**, **2.37**, **2.38a** реакція з арилацетонітрилами **2.39a-d** в етанолі за наявності надлишку гідроксиду натрію призводила до утворення 2,1-бензізоксазолів **2.40a-i** з хорошими виходами (схема 2.15, табл. 2.4) [207].

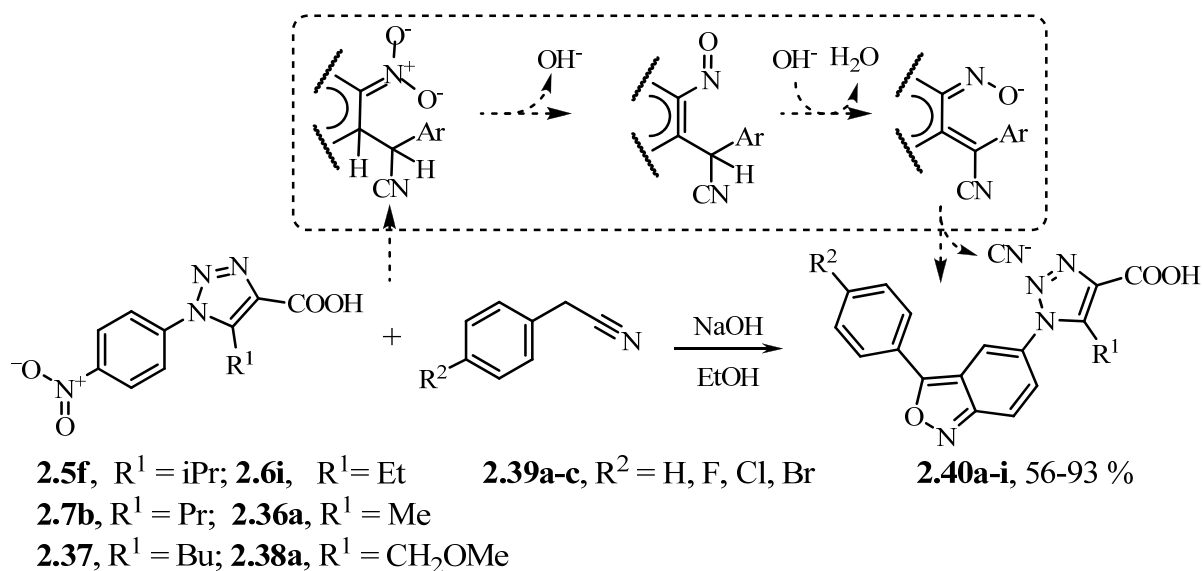


Схема 2.15

Таблиця 2.4

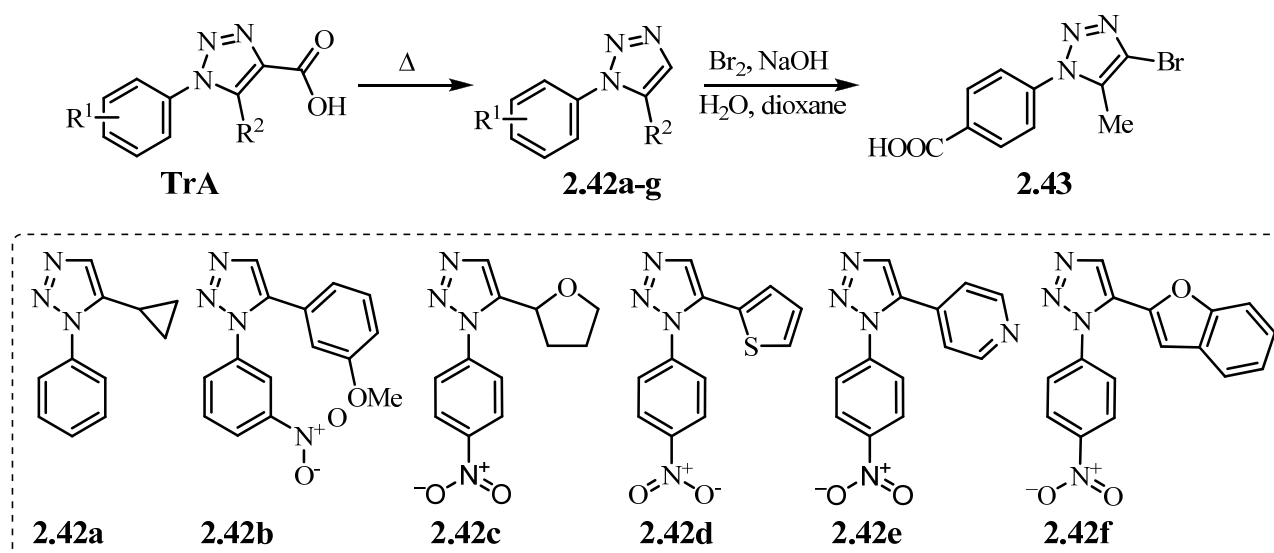
1-(3-Арил-бензо[с]ізоксазол-5-іл)-5-алкіл-1H-1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти **2.40**

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вихід, %	№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вихід, %
<b>2.40a</b>	Me	H	91	<b>2.40e</b>	Et	H	88
<b>2.40b</b>	Me	F	84	<b>2.40f</b>	Pr	H	73
<b>2.40c</b>	Me	Cl	93	<b>2.40g</b>	<i>i</i> Pr	H	70
<b>2.40d</b>	Me	Br	90	<b>2.40h</b>	Bu	H	69
				<b>2.40i</b>	CH <sub>2</sub> OMe	H	56

Такі реакції чутливі до електронних ефектів замісника в ароматичному кільці. Приєднання нуклеофільних агентів до ароматичного кільця відбувається більш ефективно у випадку електронодефіцитного ядра [206], характер триазольного циклу сприяє проходженню таких реакцій.

Важливо зауважити, що 1H-1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти легко піддаються декарбоксілюванню, що робить їх зручними попередниками у синтезі важкодоступних 1,5-дизаміщених триазолів (детально про методи синтезу 1,5-дизаміщених триазолів див. підрозділ 2.4). Для вивчення реакції декарбоксілювання було вибрано сполуки із замісниками у п'ятому положенні триазолу, що схильні до термічної деструкції, такі як циклопропіл, тетрагідрофурил, тіоніл та бензофурил. Знайдено, що, при нагріванні до 200°C з 1H-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот, у всіх випадках було кількісно виділено цільові 1,5-дизаміщені триазоли **2.42** без утворення побічних продуктів чи продуктів розкладу. В умовах галоформного розщеплення ацетофенону **2.42g**,

синтезованого нами раніше [208], відбувається бромовання у положення 4 триазольного кільця з утворенням **2.43** за механізмом окисного нуклеофільного заміщення в ароматичному ядрі. Зауважимо, що прикладів таких перетворень є мало. Зокрема, варто відмітити синтез 1-феніл- та бензил-4-бром-5-метилтриазолів бромованням відповідних лужних розчинів калієвих солей 1,2,3-триазол-4-карбонових кислот за допомогою броду [209], бромовання у лужному середовищі триазольного кільця в 1*H*-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*d*]піримідині [210] та бромовання 1,5-дизаміщених триазолів бромом у розчині карбонату натрію [211]. В нашому випадку реакція відбувається і при кімнатній температурі з відчутним екзотермічним ефектом та призводить до утворення цільової 4-(4-бromo-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)бензойної кислоти **2.43** з високим виходом (схема 2.16).



**TrA** = **2.3a**,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = c\text{Pr}$ ; **2.8c**,  $R^1 = 4\text{-NO}_2$ ,  $R^2 = 2\text{-Тетрагідрофурил}$ ; **2.10c**,  $R^1 = 4\text{-NO}_2$ ,  $R^2 = 2\text{-тієніл}$ ; **2.12d**,  $R^1 = 4\text{-NO}_2$ ,  $R^2 = 4\text{-Py}$ ; **2.41a**,  $R^1 = 3\text{-NO}_2$ ,  $R^2 = 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ; **2.41b**,  $R^1 = 4\text{-NO}_2$ ,  $R^2 = 2\text{-бензофурил}$ ; **2.42g**,  $R^1 = 4\text{-Ac}$ ,  $R^2 = \text{Me}$

Схема 2.16

Основний синтетичний потенціал реакції азидів з  $\beta$ -кетоестерами полягає в можливості одержувати різноманітні 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти і на їх основі конструювати нові похідні триазолу. Зокрема, було досліджено реакції хлорангідридів 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот з 3-аміно-5-метилізоксазолом та KSCN з метою здійснення перегрупування Болтона-Катріцького у різноманітних системах основа/розчинник: (Et<sub>3</sub>N/ацетонітрил,

Et<sub>3</sub>N/діоксан, *t*-BuOK/ДМСО, КОН/EtОН, піридин) для синтезу 1,2,4-тіадіазолів **2.47** [212]. Показано використання 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот у реакції Бішлера-Напіральського для синтезу (1,2,3-триазол-4-іл)-4,9-дигідро-3*H*- $\beta$ -карболінів **2.47** та розглянута можливість перетворення синтезованих дигідро- $\beta$ -карболінів у  $\beta$ -карболін **2.51** і тетрагідро- $\beta$ -карболін **2.50** [213]. Одержано сполуки, що містять триазольний та флавоновий фрагменти тристадійним синтезом через ацилювання 1-(2-гідрокси-5-метилфеніл)етанону **2.52** з наступним перегрупуванням Бейкера-Ванкатарамана і утворенням похідних 4-хромену **2.54a-c** [214] (схема 2.17, табл. 2.5).

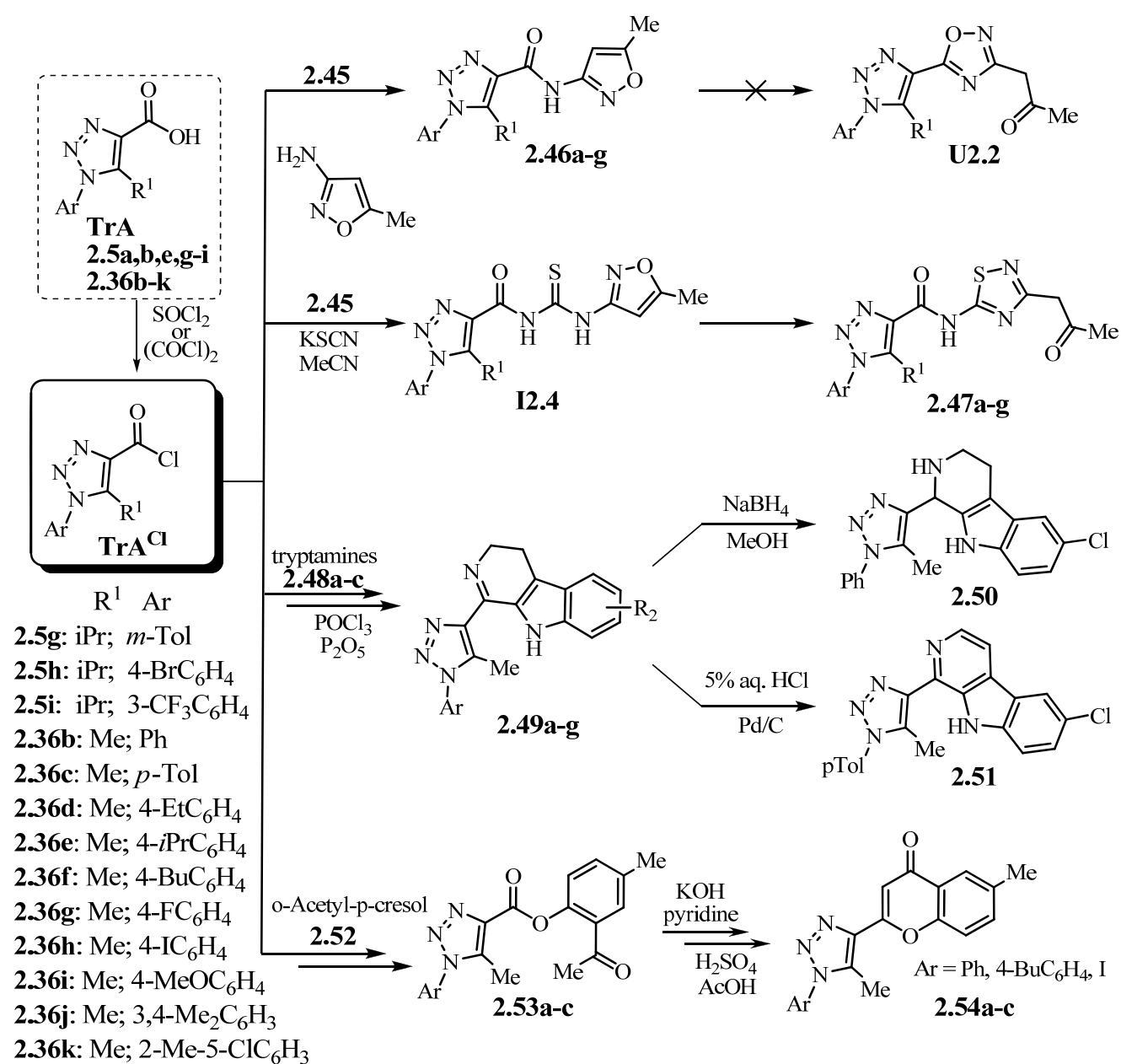
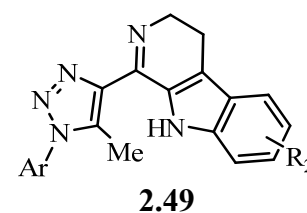
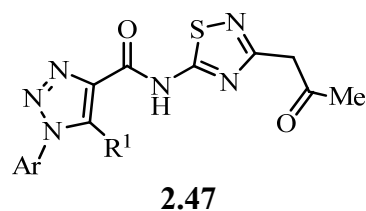
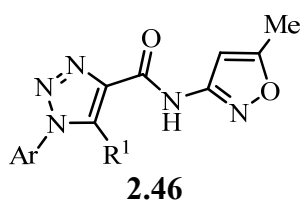


Схема 2.17

Синтез похідних 1*H*-1,2,3-триазолу **2.46**, **2.47** та **2.49**

<b>R<sup>1</sup></b>	<b>Ar</b>	<b>Вихід, %</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>Ar</b>	<b>Вихід, %</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Ar</b>	<b>Вихід, %</b>
Me	4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93 ( <b>2.46a</b> )	<i>i</i> -Pr	Ph	88 ( <b>2.47a</b> )	7-MeO	Ph	81 ( <b>2.49a</b> )
Me	4- <i>i</i> PrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95 ( <b>2.46b</b> )	<i>i</i> -Pr	<i>m</i> -Tol	76 ( <b>2.47b</b> )	7-MeO	4-F	68 ( <b>2.49b</b> )
Me	4-BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79 ( <b>2.46c</b> )	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -Tol	94 ( <b>2.47c</b> )	6-F	Ph	74 ( <b>2.49c</b> )
Me	3,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	97 ( <b>2.46d</b> )	<i>i</i> -Pr	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	97 ( <b>2.47d</b> )	6-F	4-MeO	75 ( <b>2.49d</b> )
Me	2-Me-5-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	80 ( <b>2.46e</b> )	<i>i</i> -Pr	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84 ( <b>2.47e</b> )	6-Cl	Ph	89( <b>2.49e</b> )
			<i>i</i> -Pr	3-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88 ( <b>2.47f</b> )	6-Cl	<i>p</i> -Tol	81( <b>2.49f</b> )

Ми показали можливість перетворення 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот у інші функційні групи, що представляють інтерес з позиції комбінаторної хімії (схема 2.18). Зокрема, досліджено можливість синтезу (1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)оцтових кислот як методом Арндта-Ейстера (схема 2.18, сполуки **2.57**, **2.58**, **2.59**), так і через відповідні спирти **2.61**, одержані з естерів **2.60** дією алюмогідридом літію. Один із спиртів був перетворений у бромід **2.62** і реакцією з надлишком ціаніду калію та гідролізу утворював цільову кислоту **2.59**. Спирти були одержані і прямим відновленням триазолкарбонових кислот бораном, згенерованим дією йоду на натрій борогідрид, проте виходи спиртів **2.56** реакції були низькими. Здійснено перетворення спиртів **2.61** у відповідні азиди **2.63** з подальшим відновленням їх в аміни **2.66** (табл. 2.6). Амінолізом хлорангідридів одержано амід **2.64** (табл. 2.7), **2.68**, (табл. 2.8), які були відновлені до амінів **2.66** алюмогідридом літію, а також дегідратовані дією ангідриду трифтороцтової кислоти до відповідних нітрилів **2.65** (табл. 2.7). Одержані амід **2.64** були, зокрема, досліджені на протиракову та протимікробну активність (див. підрозділ 4.2).



Синтез похідних 1*H*-1,2,3-триазолу **2.68**

№	Ar	R <sup>1</sup>	Вихідна кислота	R <sup>2</sup>	Амід
1.	Ph	Me	<b>2.36b</b>	4-NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2.68a</b>
2.	<i>p</i> -Tol	Me	<b>2.36c</b>	4-NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2.68b</b>
3.	<i>m</i> -Tol	Me	<b>2.36n</b>	4-NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2.68c</b>
4.	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>2.36l</b>	4-NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2.68d</b>
5.	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>2.36o</b>	4-NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2.68e</b>
6.	4- <i>i</i> PrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>2.36e</b>	2,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>2.68f</b>
7.	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>2.36p</b>	тіазол-2-іл	<b>2.68g</b>
8.	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>2.36q</b>	5-бензилтіазол-2-іл	<b>2.68h</b>
9.	Ph	Me	<b>2.36b</b>	5-(3-метилбензил)тіазол-2-іл	<b>2.68i</b>
10.	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> Pr	<b>2.3b</b>	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<b>2.68j</b>
11.	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> Pr	<b>2.3e</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2.68k</b>
12.	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	<b>2.5e</b>	тіазол-2-іл	<b>2.68l</b>
13.	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	<b>2.5b</b>	<i>i</i> Pr	<b>2.68m</b>
14.	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>i</i> Pr	<b>2.5e</b>	Pr	<b>2.68n</b>
15.	Ph	Pr	<b>2.7c</b>	Pr	<b>2.68o</b>
16.	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Pr	<b>2.7d</b>	Pr	<b>2.68p</b>
17.	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Pr	<b>2.7a</b>	Bu	<b>2.68q</b>

<sup>[a]</sup>Виходи амідів >90%

Зважаючи на дослідження біологічної активності амідів 1*H*-1,2,3-триазол карбонових кислот (див. підрозділ 4.2.1) як потенційних протиракових агентів, необхідно володіти достовірними даними про структуру одержаних сполук, зокрема для вибору методу їх оптимізації при проведенні докінгових досліджень. З цією метою було проведено рентгеноструктурний аналіз сполуки **2.67j**. Дієдральний кут між площинами триазольного та циклопропанового кілець дорівнює 55,56°. Площина арильного фрагмента повернена відносно площини триазолу на 32,69°. Значення двограних кутів між площинами циклічних фрагментів близькі до відповідних значень у представленій вище 5-циклопропіл-1-(3-метоксифеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновій кислоті (див. рис. 2.1). Молекули були упаковані в кристалічну структуру, утворюючи внутрішньомолекулярний водневий зв'язок між атомом N3 триазольного кільця та воднем H2D амідної групи, та міжмолекулярний водневий зв'язок між киснем O1 амідної групи та воднем H2A гідроксигрупи з відстанями 2,37 Å і 1,92 Å, відповідно (рис. 2.2).

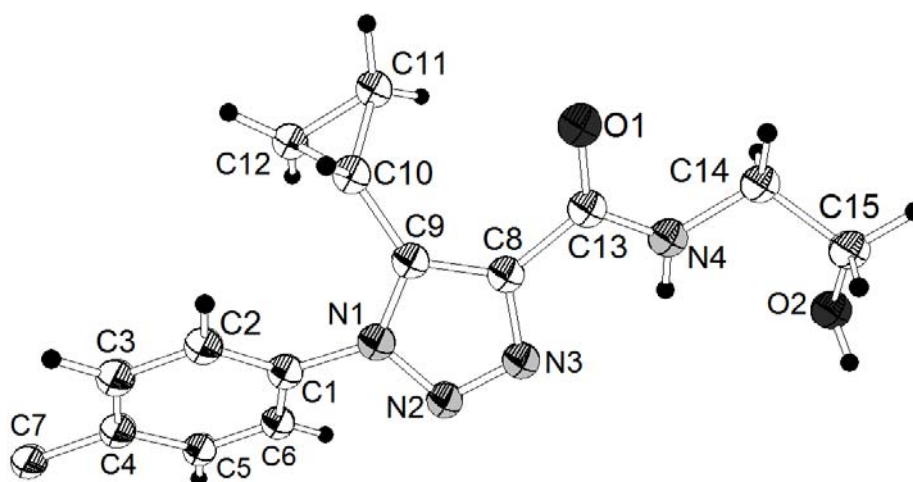


Рис. 2.2. Структура сполуки **2.67j** за даними РСА

Таким чином, за результатами досліджень можна зробити наступні висновки:

- будова азиду і кетоестеру, а також основа, що виступає каталізатором, мають вплив на механізм реакції і можуть забезпечувати перебіг реакції за несинхронним аніонним механізмом через утворення триазинового аніону або через механізм 1,3-диполярного циклоприєднання за Хьюсеном;

- у сильноосновних середовищах реакція відбувається за аніонним механізмом, а утворений триазиновий аніон володіє високою нуклеофільністю та основністю, і здатний атакувати неселективно внутрішні електрофіли;

- поєднання сильних основ з апротонними розчинниками зменшує ймовірність протонування проміжного триазинового аніону і проходження конкурентного процесу відновлення азиду до аміну;

- при каталізі м'якими основами і у випадку, якщо кетони стабілізовані у їх енольних формах (наприклад, через утворення енамінів), реакція з азидами відбувається за механізмом 1,3-диполярного циклоприєднання;

- наявність об'ємних замісників у сусідньому положенні до азидогрупи або кетону унеможлиблює утворення циклічного перехідного стану, і реакція відбувається за аніонним механізмом;

- за відсутності можливості атаки внутрішнього електрофілу відбувається діазотрансфер і утворення аміну.



### 2.1.2 1,3-Дикетони у реакціях з азидами

Реакції  $\beta$ -дикетонів з азидами є зручним методом одержання триазолілкетонів, проте, як і у випадку  $\beta$ -кетоестеру, мають низку обмежень. Фундаментальними з них є конкурентні реакції діазотранферу, а також те, що несиметричні 1,3-дикетони, за винятком декількох прикладів, утворюють два ізомерні продукти (схема 2.19) [148]. Наприклад, у реакції бензилазидів із бензоїлацетоном [170] та азидопіримідину з бензоїлацетоном [156] одержано суміш двох регіоізомерів. Такий результат можна пояснити як одночасною атакою азидогрупи на один із двох можливих карбонільних центрів, так і 1,3-дипольним циклоприєднанням до суміші енольних форм 1,3-дикетонів. Різний характер замісників у бензоїлацетоні (Me та Ph) не забезпечує бажаної регіоселективності, незалежно від умов реакції. На жаль, немає робіт де вивчали б умови, за яких може бути досягнута регіоселективність. Лише у випадку симетричних кетонів можливий один продукт [139, 215, 216]. Крім того, варто зауважити, що альтернативних методів синтезу (1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанонів запропоновано небагато, зокрема, відоме окисне [3+2]циклоприєднання фенілазиду до халкону у водному середовищі за наявності 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксиду (TEMPO) [217].

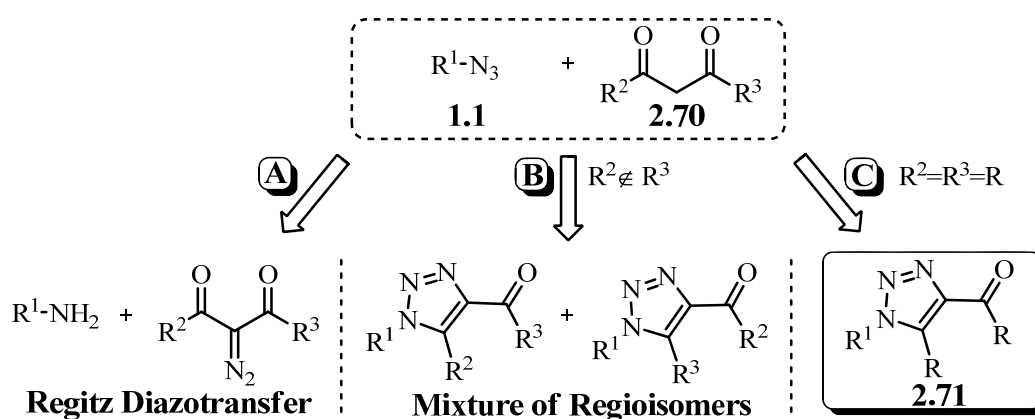


Схема 2.19

Важливо зазначити, що єдиними прикладами регіоселективного контролю в реакціях азидів з несиметричними 1,3-дикетонами є випадок, коли один із

замісників дикетону є трифторметильним (схема 2.20). Фторований замісник строго контролює регіоселективність таких реакцій, оскільки фрагмент  $\text{CF}_3\text{CO}$  є найбільш електрофільним у порівнянні з іншими кетонними фрагментами, що однаково корелює зі всіма запропонованими механізмами реакції азидів з метиленкетонами. Як наслідок, основним продуктом реакції є 5-трифторметил-1,2,3-триазиоли [138].

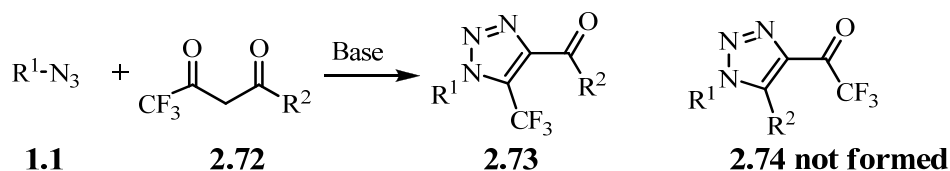


Схема 2.20

У випадку симетричних дикетонів основною конкурентною реакцією залишається реакція діазотранферу, на перебіг якої значний вплив має вибір основного каталізатора. Як попередньо зазначалось, для реакцій азидів з  $\beta$ -кетоестерами система основа–розчинник може визначати механізм взаємодії. Для підтвердження цього було досліджено взаємодію арилазидів **1.37** різної природи з ацетилацетоном **2.70a**, дипівалоїлметаном **2.70b**, дибензоїлметаном **2.70c** та димедоном **2.70d** із різноманітними основами:  $\text{MeONa}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , триетиламін, діетиламін, DBU та інші (схема 2.21). У табл. 2.9 представлено основні напрямки перебігу реакції та вплив системи основа–розчинник на виходи цільових триазолів.

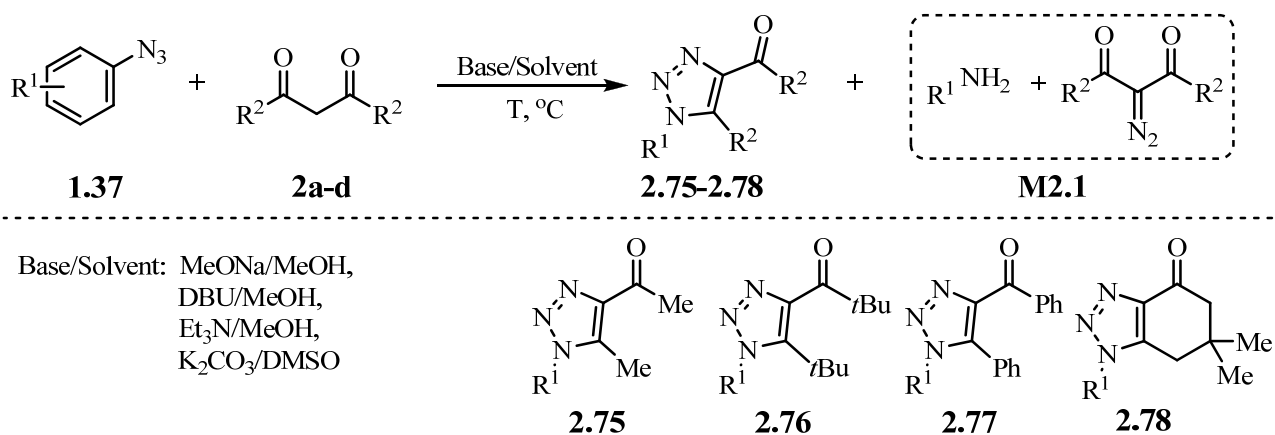
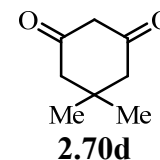
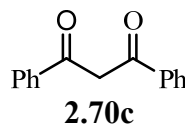
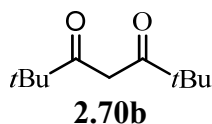
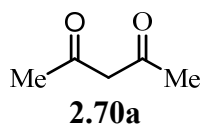


Схема 2.21

Таблиця 2.9



№	Азид	$\beta$ -дикетон	Вихід триазолу, %			Вихід в інших умовах, (Утворення продуктів діазотрансферу)		
			Вихід, %	Основа	Час, год T, °C	Вихід, %	Основа	Час, год T, °C
1.	H	асас <b>2.70a</b>	83, <b>2.75a</b>	Et <sub>3</sub> N	48 год, 60 °C	36, <b>2.75a</b>	MeONa	1 год, 65 °C
2.	H	dbm <sup>[a]</sup> <b>2.70c</b>	92, <b>2.76a</b>	MeONa	1 год, 65 °C	-	Et <sub>3</sub> N	48 год, 60 °C
3.	4-Me	асас <b>2.70a</b>	78, <b>2.75b</b>	Et <sub>3</sub> N	48 год, 60 °C	72, <b>2.75b</b>	MeONa	168 год, 20 °C
4.	4-Me	dbm <b>2.70b</b>	95, <b>2.76b</b>	MeONa	1 год, 65 °C	-	MeONa	168 год, 20 °C
5.	2-F	асас <b>2.70a</b>	83, <b>2.75c</b>	Et <sub>3</sub> N	48 год, 60 °C	-	MeONa	1 год, 65 °C
6.	4-F	асас <b>2.70a</b>	92, <b>2.75d</b>	Et <sub>3</sub> N	48 год, 60 °C	61, <b>2.75d</b>	MeONa	1 год, 65 °C
7.	3-CF <sub>3</sub>	асас <b>2.70a</b>	89, <b>2.75e</b>	Et <sub>3</sub> N	48 год, 60 °C	34, <b>2.75e</b>	MeONa	1 год, 65 °C
8.	4-NO <sub>2</sub>	асас <b>2.70a</b>	89, <b>2.75f</b>	Et <sub>3</sub> N	24 год, 20 °C	61, <b>2.75f</b>	MeONa	24 год, 20 °C
9.	4-Me	dpm <sup>[b]</sup> <b>2.70b</b>	88, <b>2.77a</b>	MeONa	1 год, 65 °C	-	Et <sub>3</sub> N	24 год, 20 °C
10.	4-NO <sub>2</sub>	dpm <b>2.70b</b>	94, <b>2.77b</b>	MeONa	1 год, 65 °C	-	Et <sub>3</sub> N	24 год, 20 °C
11.	H	димедон <b>2.70d</b>	72, <b>2.78a</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	24 год, 20 °C	-	MeONa	24 год, 20 °C
12.	4-NO <sub>2</sub>	димедон <b>2.70d</b>	88, <b>2.78b</b>	DBU	0,5 год, 65 °C	- (93, <b>M2.1</b> ) <sup>[c]</sup>	MeONa	0,5 год, 20 °C

<sup>[a]</sup>dbm – дибензоїлметан, <sup>[b]</sup>dpm – дипівалоїлметан

<sup>[c]</sup>в реакції виділяли *n*-нітроанілін та 2-діазо-5,5-диметилциклогексан-1,3-діон

Встановлено, що найвищі виходи цільових триазолів **2.75** у випадку ацетилацетону **2.70a** в реакції арилазидів **1.37** з електронодонорними замісниками спостерігалися при проведенні реакції за кімнатної температури і застосуванні натрій метилату як основного каталізатора. Натомість, у випадку азидів з електроноакцепторними замісниками використовували слабшу основу – триетиламін. Це призводило до зростання часу реакції, проте утворення побічних продуктів та осмолення реакційної суміші не спостерігали. У випадку дипівалоїлметану **2.70b** та дибензоїлметану **2.70c** реакція при кімнатній

температурі відбувалася повільно. Найвищі виходи сполук **2.76**, **2.77** були при нагріванні реагентів в метанолі за наявності NaOMe. У випадку циклічних кетонів, таких як димедон та циклогександіон, у сильних основах переважно проходила реакція діазотранферу. Проте нещодавно було знайдено, що 1-арил-6,7-дигідро-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-4(5*H*)-они **2.78** можуть бути одержані з високими виходами циклоприєднанням арилазидів до заміщених циклогексан-1,3-діонів в PEG-400 при 80° C, використовуючи DBU як каталізатор [218]. Також встановлено, що у системі K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМСО при кімнатній температурі з хорошим виходом утворюється триазол **2.78**, а побічних продуктів реакції не спостерігається. Зазначимо, що раніше такі сполуки одержували реакцією діазотранферу (дією тозилазиду на 1-аніліно-5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-ен) [219]. Зауважимо, що лише один із трьох можливих механізмів циклізації азидів із метиленкетонами пояснює швидке утворення продуктів діазотранферу (схема 2.1, механізм C), оскільки перша стадія, утворення триазину I<sup>C</sup>2.1 аналогічна механізму діазотранферу (схема 2.22, C).

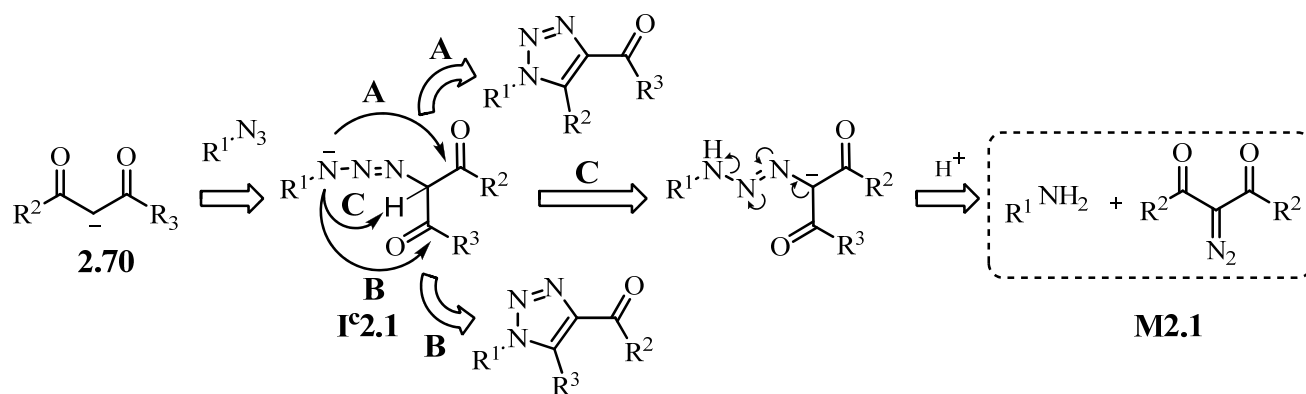


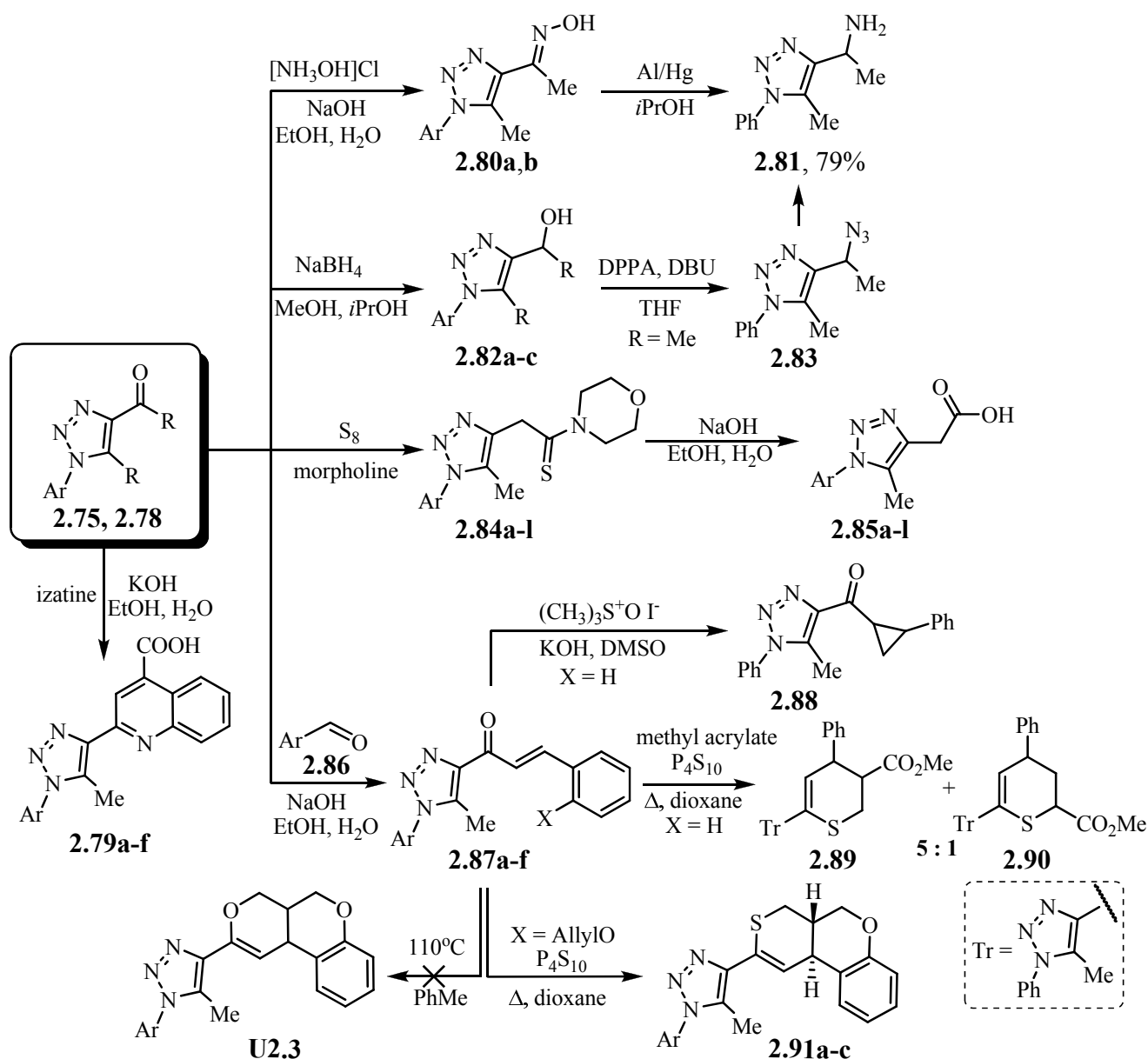
Схема 2.22

Оптимізовані методики дозволили одержати заміщені триазоли **2.75-2.78** з високим виходом для подальшого використання їх як реагентів (схема 2.23). Кетони **2.75** з високим виходом були перетворені в оксими **2.80** при кип'ятінні їх з гідросиламін гідрохлоридом за наявності еквівалентної кількості луку впродовж 1 години. На прикладі оксиму **2.80a** показана можливість відновлення його амальгамою алюмінію до аміну **2.81**. Крім цього, кетони **2.75**, **2.78** легко відновлюються натрійборогідридом до спиртів **2.82a-c**. Спирти також можуть

бути перетворені у аміни через азид із відновленням останнього в умовах реакції Штаудінгера, що дало змогу зустрічним синтезом одержати амін **2.81**. Відомо небагато прикладів відновлення кетогрупи триазолу до метиленової. Так, зокрема, відновленням 4-бензоіл-1*H*-1,2,3-триазолу за Кіжнером-Вольфом одержано бензилтриазоли [220]. Ми з'ясували, що 1-[1-арил-5-метил-1,2,3-триазол-4-іл]етанони легко реагують із сіркою і морфоліном в умовах реакції Вільгеродта-Кіндлера, перетворюючись у тіоморфоліди триазоліоцтових кислот **2.84a-1** з високими виходами (78-86%). Гідролізом останніх були отримані (5-метил-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)оцтові кислоти **2.85a-1** [208]. Знайдено, що незалежно від замісника в арильному фрагменті тіоморфоліди утворювалися з високим виходом. Проте гідроліз тіоморфолідів **2.84** відбувався важко і у випадку низки замісників вимагав тривалішого нагрівання. Слід зазначити, що такий підхід залишається одним із небагатьох для синтезу (1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)оцтових кислот. Для прикладу, 1-заміщені (1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)оцтові кислоти можуть бути одержані реакцією етил-4,4-дихлор-3-{{(4-метилфеніл)сульфоніл}гідразоно}бутаноату з амінами за наявності *N*-етил-*N,N*-дізопропіламіну як основи [221] чи Cu(I) каталітичною реакцією азидів з 3-бутиноювою кислотою [222]. Азиди для такої реакції можуть бути приготовлені з бензилбромідів однореакторно [223]. Крім того, розроблена регіоселективна внутрішньомолекулярна реакція диполярного циклоприєднання азидів та несиметричних алкінів, що містять фрагмент оцтової кислоти [224]. Ацетилтриазоли **2.75** були використані в синтезі похідних хіноліну реакцією Пфітцінгера з ізатином у сильно оснóвному середовищі. Вихід заміщених 4-хінолінкарбонових кислот **2.79a-f** складав 78–90%, а реакція проходила швидко внаслідок значного електронноакцепторного характеру триазольного кільця, що активує ацетильний фрагмент [208]. Значна C-N активність 4-ацетилтриазолів дозволяє їм легко вступати в реакції альдольної конденсації для синтезу халконів, що містять триазоловий фрагмент [225]. Синтез халконів **2.87** відбувається при дії на відповідний кетон **2.75** альдегідом за наявності 10% розчину гідроксиду натрію. Такі халкони були використані для синтезу (1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)

піридинів тандемною циклізацією Міхаеля [226], 1,2,3-триазол-4-ілпіразолів [227-230]. Нещодавно такі халкони були використані в  $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ -каталізованому тандемному нуклеофільному приєднанні ціанід-йону, генерованого з активованих ацетонітрилів, що дало змогу синтезувати серію 2-арил-4-(триазол-4-іл)бутиронітрилів [231]. Нами показано, що при взаємодії халкону **2.87a** з триметилсульфоксоній йодидом (реакція Корі), селективно відбувається циклопропануванням з утворенням сполуки **2.88**, утворення конкурентного епоксидного кільця при цьому не спостерігалось. Крім того, такі халкони були нами вперше використані в доміно-реакціях тіонування-гетеро-Дільса-Альдера. У результаті реакції халконів **2.87** з  $\text{P}_2\text{S}_5$  утворюються 3,4-дигідро-2*H*-тіопірани **2.89**, **2.90** і тіопірано[3,4-*c*]хроменони **2.91** [232, 233]. Встановлено, що гетеродієнова система  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$  малоактивна, і циклоприєднання з акрилатами не відбувається. Проте за наявності сульфиду фосфору реалізувався міжмолекулярний варіант доміно-реакції тіонування-гетеро-Дільса-Альдера на прикладі взаємодії кетона **2.87a** з метилакрилатом. У результаті реакції утворилася суміш регіоізомерів **2.89** і **2.90**. Застосування халконів **2.87**, що містять в одній молекулі і дієновий, і дієнофільний фрагменти, дозволяє жорсткістю каркасу контролювати селективність. Оскільки, внутрішньомолекулярне циклоприєднання при нагріванні в толуолі сполук **2.87c-e** не відбувається і сполуки **U2.3** не були отримані, ми застосовували тіонування кетогрупи з метою отримання дієнової системи  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{S}$ . Результатом заміни атома кисню атомом сірки є зростання енергії ВЗМО і зменшення енергії НВМО молекули дієна, що веде до зниження енергетичного бар'єру між граничними орбіталями і підвищення реакційної здатності гетеродієнового фрагмента. Знайдено, що при нагріванні кетонів **2.87c-e** з фосфор(V) сульфідом у діоксані відбувається і тіонування, і реакція гетеро-Дільса-Альдера, в результаті чого отримано сполуки **2.91a-c**, що містять маловивчену гетероциклічну систему 4*H*,5*H*-тіопірано[3,4-*c*]хромену. Доміно-реакція такого типу реалізована вперше. Розроблена методика дозволяє отримувати хроматографічно чисті продукти. Слід зазначити, що сполуки **2.87f**, що містить пропаргільний фрагмент замість алільного ( $\text{R}^2$ ), в таких умовах у

реакцію не вступають, відбувається осмолення реакційної суміші (схема 2.23).



**2.79:**  $\text{R} = \text{Me}$ ;  $\text{Ar} = \text{Ph}$  (a), *o*-Tol (b), *m*-Tol (c), *p*-Tol (d), 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (e), 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$  (f). **2.80:** Ph (a), *p*-Tol (b); **2.82:**  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$  (a), 3- $\text{Cl}$ -4- $\text{MeOC}_6\text{H}_3$  (b);  $\text{R} + \text{R} = \text{CH}_2\text{CMe}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$  (c). **2.84, 2.85:**  $\text{Ar} = \text{Ph}$  (a), *p*-Tol (b), 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (c), *m*-Tol (d), 2- $\text{FC}_6\text{H}_4$  (e), 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$  (f), 2- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (g), 3- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (h), 3- $\text{BrC}_6\text{H}_4$  (i), 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$  (j), 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (k), 2,5- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$  (l); **2.87:**  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  $\text{X} = \text{H}$  (a),  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  $\text{X} = \text{OH}$  (b),  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  $\text{X} = \text{AllylO}$  (c),  $\text{Ar} = p\text{-Tol}$ ,  $\text{X} = \text{AllylO}$  (d),  $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{X} = \text{AllylO}$  (e),  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  $\text{X} = \text{PropargylO}$  (f). **2.91:**  $\text{Ar} = \text{Ph}$  (a), 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$  (b), 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (c).

Схема 2.23

У мас-спектрі електронного удару (70 eV) сполуки **2.91a** спостерігали пік молекулярного йону ( $m/z = 361$ ) з низькою інтенсивністю та високоінтенсивний сигнал йону  $[\text{M}-\text{N}_2]^+$  ( $m/z = 333$ ), а також характерні піки  $m/z = 318, 174, 131$ , які утворилися в результаті фрагментації дочірнього йону  $[\text{M}-\text{N}_2]^+$  (рис. 2.4).

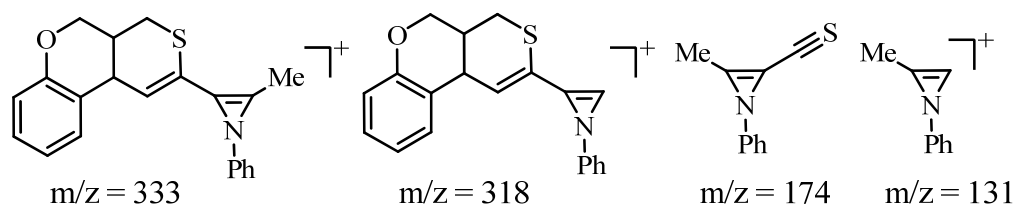


Рис. 2.4. Основні піки сполуки **2.91a** у мас-спектрі електронного удару

Відзначимо, що [2+4]-циклоприєднання проходило стереоселективно з транс-конфігурацією циклів (рис. 2.5, **A**), про що свідчить значення константи спин-спінової взаємодії протонів у вузлах циклів ( $^3J = 11\text{Гц}$ ). Такий стереохімічний результат можна пояснити, розглянувши геометрію перехідних станів **A** і **B**, які ведуть до утворення транс- або цис-продуктів (рис. 2.5, структура **A**).

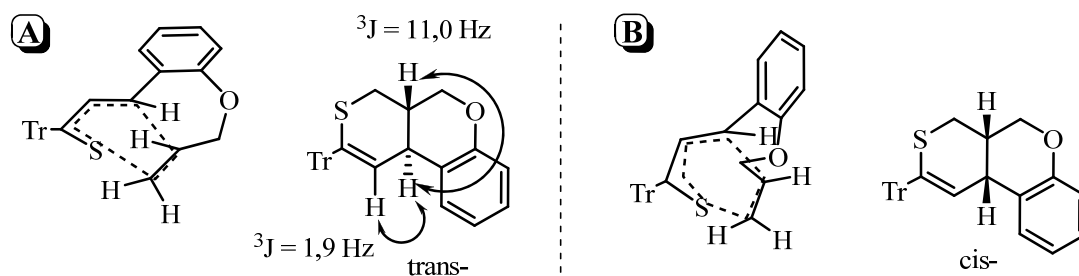


Рис. 2.5. Можливі перехідні стани

Отже, з проведених досліджень можна зробити такі висновки:

- механізм реакції  $\beta$ -дикетонами з азидами, аналогічно як і  $\beta$ -кетоестерів, залежить як від будови дикетону, так і від системи основа/розчинник та контролюється тими ж вимогами;

- реакції азидів з  $\beta$ -дикетонів, внаслідок їх вищої кислотності і наявності двох високореакційноздатних електрофілів, відбуваються значно швидше, ніж у випадку  $\beta$ -кетоестерів;

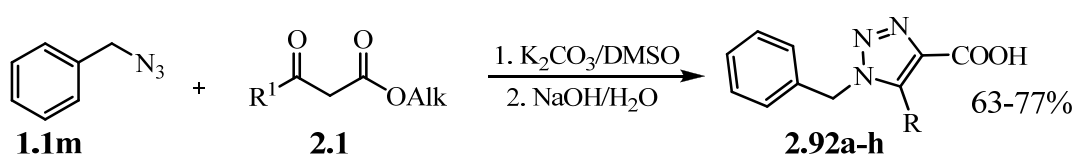
- у випадку циклічних  $\beta$ -дикетонів із високою СН-кислотністю, атака триазинового аніону на кетогрупи є утруднена внаслідок жорсткості каркасу і загальмованих конфірмаційних переходів. Це сприяє збільшенню часу життя триазину і можливості його протонування, що призводить до його розщеплення з утворенням аміну і діазодикетону.



### 2.1.3 Алкілазиди в реакціях з метиленактивними кетонами

На відміну від ароматичних азидів, алкілазиди менш реакційноздатні і набагато менше вивчені у циклоконденсаціях. Зокрема, як реакційні партнери у цих перетвореннях найбільше вивчалися бензилазиди [170] та ацетооцтовий естер [234, 235]. Можливість формування конкурентних продуктів та вплив основного каталізатора на перебіг реакції обговорено недостатньо.

Досліджуючи взаємодію бензилазиду **1.1m** з низкою  $\beta$ -кетоестерів різного типу з алкільними, арильними та гетарильними замісниками, ми виявили, що реакція проходить лише у м'яких умовах, а найбільш універсальною системою основа–розчинник є  $K_2CO_3$ /ДМСО. З'ясовано, що у цій системі реакції бензилазиду з 3-алкіл-3-оксипропаноатами **2.1a,b,d,n,o**, 3-оксо-3-фенілпропаноатом **2.1h** та 3-(фуран-2-іл)-3-оксипропаноатом **2.1g** відбувалися з хорошими виходами без утворення побічних продуктів, що дало можливість отримати нові 1-бензил-5- $R^2$ -1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти **2.92a-h** (схема 2.24). В інших системах (DBU/MeOH) виходи продуктів були нижчими, а реакції проходили з утворенням продуктів відновлення або взагалі не відбувалися (NaOMe/MeOH).



R = Me (a), Et (b), Pr (c), i-Pr (d), c-Pr (e), EtSCH<sub>2</sub> (f), Ph (g), фуран-2-іл (h).

Схема 2.24

Система  $K_2CO_3$ /ДМСО виявилась ефективною і у випадку норборнілазиду **1.15**, і з ацетооцтовим естером **2.1n**, що призводить до утворення кислоти **2.93** (схема 2.25) [70].

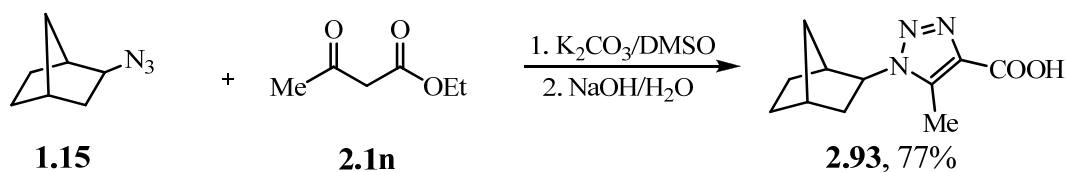


Схема 2.25

У такій системі синтезовано 4-піперидинілтриазол реакцією захищеного азидопіперидину **2.97**, одержаного низкою перетворень з 4-гідроксипіперидину **2.94**. Встановлено, що азид **2.97** добре реагує з ацетооцтовим естером **2.1n**, утворюючи цільовий 1-(піперидин-4-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат **2.98** з хорошим виходом (схема 2.26). Раніше такий азид був досліджений у реакції CuAAC з етиловим естером ацетиленкарбонової кислоти [236].

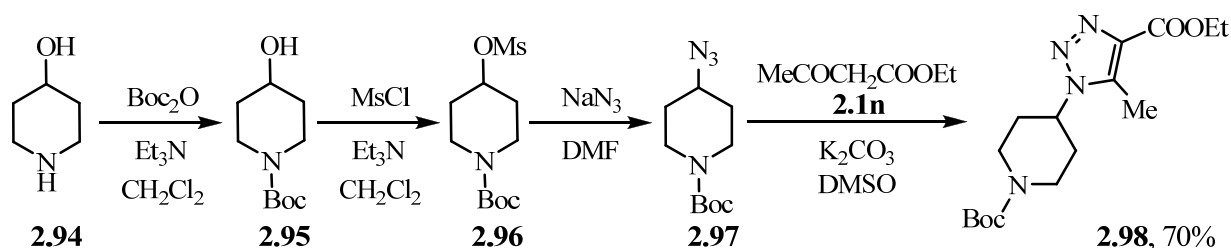


Схема 2.26

Досліджувана системи основа–розчинник успішно використана для конденсації алкілазидів **1.1k,l** з  $\beta$ -кетоестером **2.1t**, що містить ароматичний замісник (схема 2.27). Знайдено, що в даних умовах вони утворюють триазоли **2.99a,b** з дещо нижчим виходом (51 та 55%), ніж вищезгадані азиди. Крім того, показано можливі шляхи перетворень їх функційних фрагментів. Так, зокрема, естер **2.99b** дією літію алюмогідриду був перетворений у відповідний спирт **2.100**. На прикладі триазолу **2.99a** розглянуто зручний шлях синтезу 1,5-дизаміщених триазолів. Гідролізом **2.99a** з подальшим декарбоксилюванням кислоти **2.101** отримано триазол **2.102**, в якому амідний фрагмент був відновлений до аміна **2.103**.

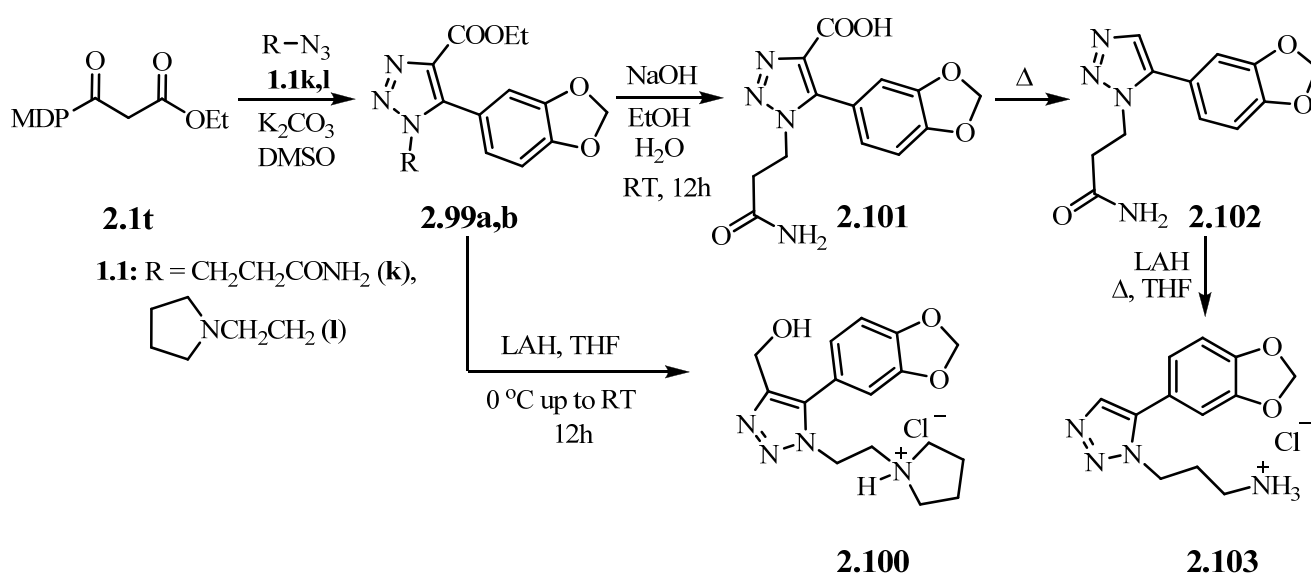


Схема 2.27

Використовуючи систему  $K_2CO_3$ /ДМСО для реакції 1,2-біс(азидометил)бензолу **1.24n** з ацетооцтовим естером синтезували біс-триазол **2.104** із виходом 87%. Цей естер використано для одержання кислоти **2.105** та біс-аліламіду **2.106** на його основі (схема 2.28). Останній є перспективним мостиковим лігандом для синтезу  $\pi$ -комплексів перехідних металів (див. підрозділ 4.1.2).

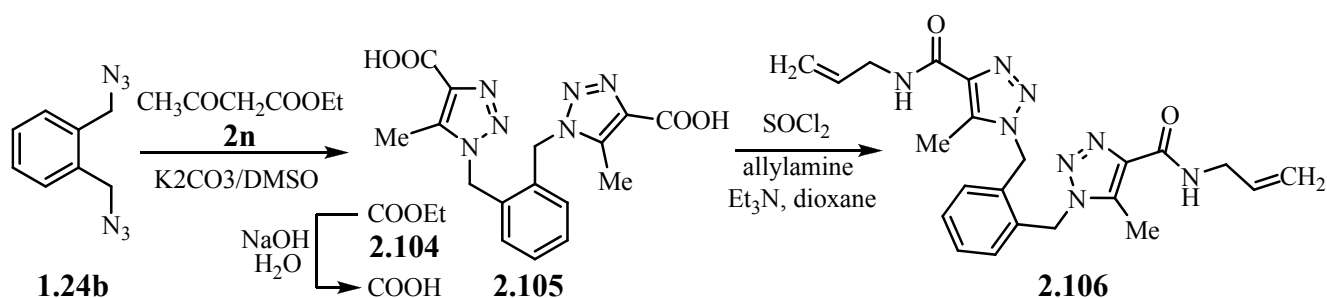


Схема 2.28

Активними в реакції виявилися похідні азидооцтової кислоти. Очевидно, що від'ємний індуктивний ефект, котрий створює карбоксильна група, збільшує електронну густину на атомі азоту. Для прикладу, у реакції азиду **2.5b** з ацетооцтовим естером у системі  $K_2CO_3$ /ДМСО триазол **2.6** був виділений з виходом 68%, що співмірно з виходами триазолів у реакції з бензилазидами [77] (схема 2.29).

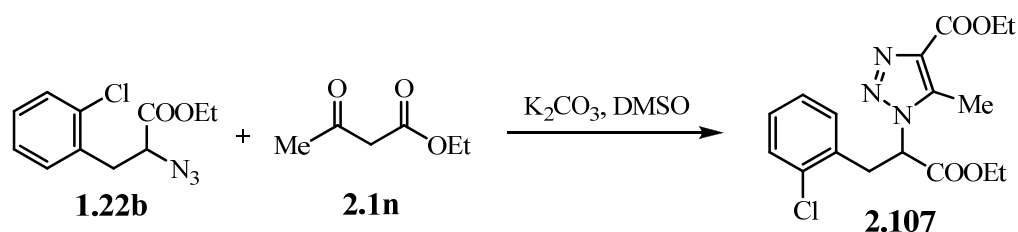
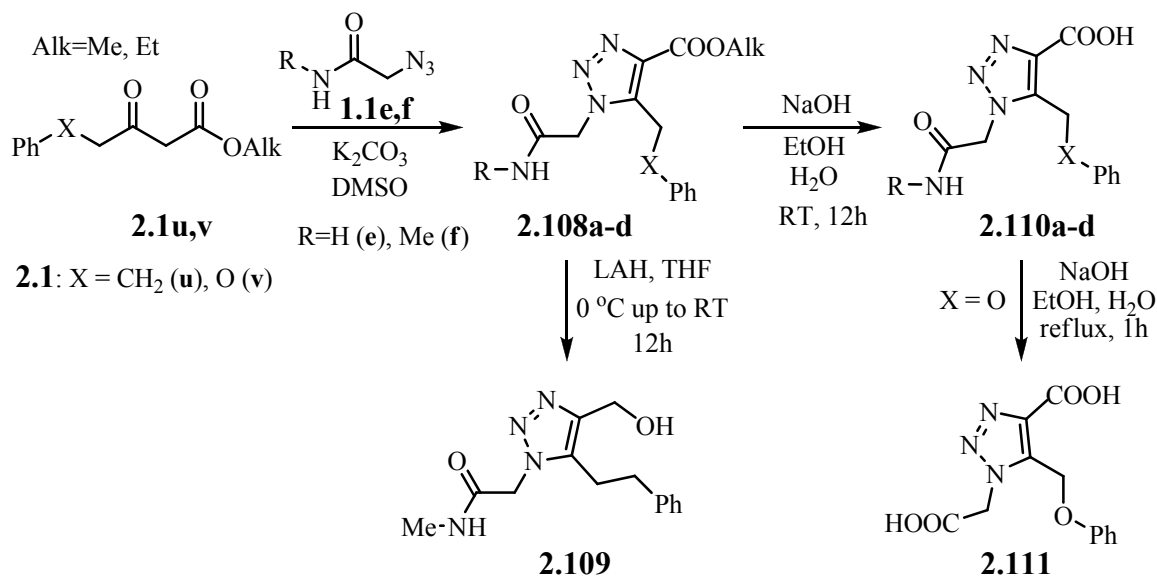


Схема 2.29

Вищі виходи в реакції були у випадку використання 2-азидоацетамідів **2.3a,b**. Для прикладу, досліджено реакцію 2-азидоацетамідів **1.1e,f** з 4-бензил- і 4-фенокси-ацетооцтовими естерами **2.1u,v** (сполуки **2.1u,v** отриманими з відповідних хлорангідридів ацилюванням кислоти Мельдрума). Встановлено, що їх взаємодія відбувається у м'яких умовах і призводить до утворення триазолів **2.108a-d** з хорошими виходами (схема 2.30). Як вже зазначалося (підрозділ 2.1.1), електронна природа триазольного ядра сприяє збільшенню реакційної здатності

карбонільної групи, і це дозволяє проводити селективні перетворення естерної групи. На прикладі сполуки **2.108b** продемонстровано селективне відновлення естерної групи, що дозволило отримати спирт **2.109**. Крім цього, було проведено гідроліз сполук **2.108a-d** в м'яких умовах і кількісно отримано кислоти **2.110a-d**. Повним гідролізом **2.108b** одержано дикислоту **2.111**. Слід також зазначити, що (1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)оцтові кислоти є цінними скефолдами для біомедичних досліджень.



**2.108, 2.110:** R = H, X = CH<sub>2</sub> (**a**), R = Me, X = CH<sub>2</sub> (**b**), R = H, X = O (**c**), R = Me, X = O (**d**).

Схема 2.30

З метою введення замісника з аміногрупою в триазол, у реакції з азидоацетамідом **1.1e** було досліджено  $\beta$ -кетоестер **2.1w**, що містить фталімідний фрагмент. Встановлено, що в умовах реакції поряд із формуванням триазольного кільця відбувається розкриття фталімідного фрагмента з утворенням сполуки **2.112** (схема 2.31). Остання була перетворена в цільовий триазол **2.113** кип'ятінням в толуолі з використанням каталітичної кількості толуолсульфокислоти.

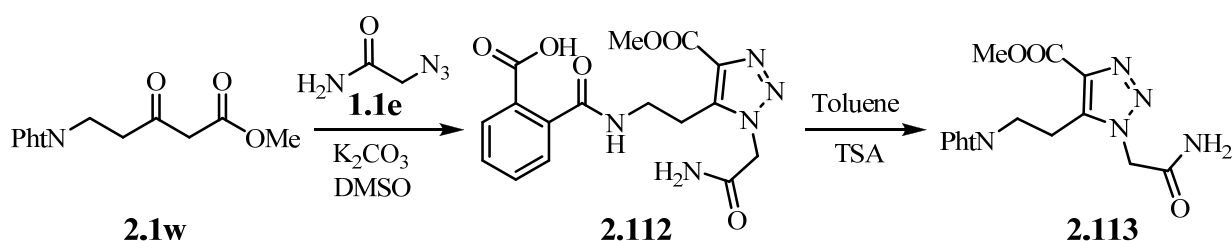
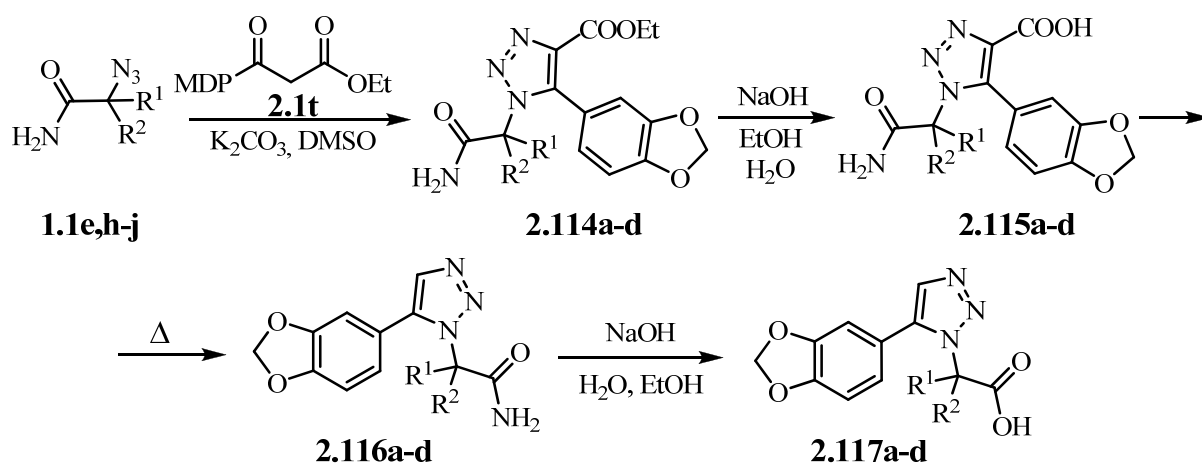


Схема 2.31

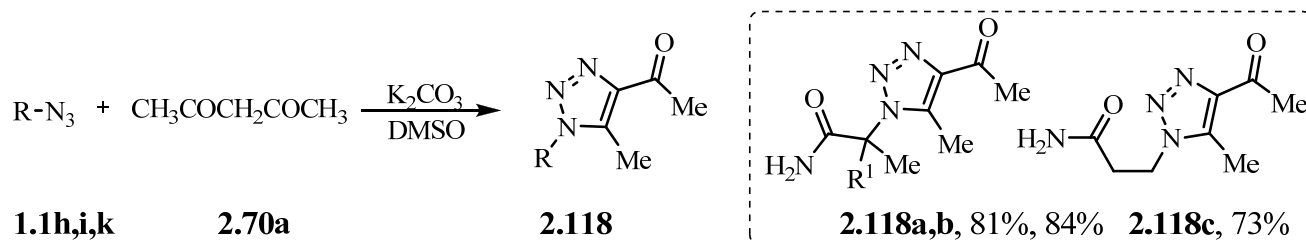
Здійснюючи пошук структур на основі (1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)оцтових кислот, які були б привабливими для пошуку протиракових агентів, ми звернули увагу на роботу, в якій було використано (5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-тетразол-1-іл)оцтову кислоту для синтезу низки тетразологідразонів, які піддавали скринінгу на лініях клітин (рецептор естроген) ER- позитивного і негативного раку молочної залози. Було знайдено, що такі сполуки уповільнюють ріст клітин на лініях MCF-7, MDA-MB-231 і ZR-75 [237]. 1,5-Дизаміщені 1,2,3-триазолу і тетразолу мають схожі біофізичні властивості, оскільки вони є найближчими біоізостерами цис-пептидного зв'язку [238, 239]. Розроблено зручний шлях синтезу 2-(5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)оцтових кислот **2.117**, виходячи з легкодоступного етил 3-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-3-оксoproпаноату **2.1t**. Реакцією азидоацетамідів **1.1e,h-j** з цим реагентом отримано (бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилати **2.114a-d**, які м'яким гідролізом перетворили у відповідні кислоти **2.115a-d**. При нагрівання кислот **2.115** до температури плавлення відбувалося їх декарбоксілювання з утворенням 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів **2.116a-d**. Гідролізом останніх отримали цільові (1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)оцтові кислоти **2.117a-d** із загальним виходом понад 70% в розрахунку на вихідний  $\beta$ -кетоестер **2.1t**. Це робить такий підхід конкурентним реакції RuAAC (каталіз комплексами рутенію), враховуючи вартість каталізатора і важкодоступність термінальних ацетиленів (схема 2.32).



**2.114-2.117:**  $R^1 = H, R^2 = H$  (**a**);  $R^1 = H, R^2 = Me$  (**b**);  $R^1 = Me, R^2 = Me$  (**c**);  $R^1 = H, R^2 = Et$  (**d**).

Схема 2.32

Як у реакції 2-азидоацетамідів **1.1h,i**, так і 3-азидопропанаміду **1.1k** з ацетилацетоном **2.70a**, виділяли 4-ацетилтриазоли **2.118** з високими виходами. Натомість при використанні у реакції 3-азидопропанаміду **1.1k** вихід сполуки **2.118c** був нижчим (схема 2.33):



**1.1:** R = CHMeCONH<sub>2</sub> (**h**), CMe<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> (**i**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> (**k**) **2.11:** R<sup>1</sup> = H, (**a**); R<sup>1</sup> = Me (**b**).

Схема 2.33

Слід зазначити, що у всіх наведених у підрозділі 2.1.3 прикладах при заміні системи з K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMCO на MeONa/MeOH виділити цільові триазоли не вдавалося. Це свідчить про те, що аніонний механізм циклоприєднання не працює для алкілазидів, оскільки у проміжному триазині аніоні неможливе спряження з ароматичною системою, як у випадку арилазидів. Внаслідок цього зростає його основність і жорсткість як нуклеофіла, що збільшує імовірність протонування замість атаки по кетогрупі. Використання сильних основ, таких як *t*-BuOK для реакцій алкіл азидів, можливе лише у випадку апротонних розчинників.

#### **2.1.4 Реакції метиленкетонів із гетероароматичними азидами, в яких можлива азидо-тетразольна таутомерія**

Реакції метиленкетонів із гетероароматичними азидами **2.119**, в яких є азидо-тетразольна таутомерія, залишаються маловивченими і представлені лише окремими прикладами [152, 240]. Окрім наведених вище особливостей реакцій циклоконденсації, для азидів важливим фактором у виборі умов реакції є врахування рівноваги між азидною і тетразольною формами. Така рівновага добре відома в азотистих гетероциклах, які містять азидогрупу в α-положенні до азоту у циклі [241]. Залежно від агрегатного стану та полярності розчинника, такі

сполуки можуть існувати як у формі азиду, так і тетразолу, або ж в стані азидо-тетразольної рівноваги [152, 242, 243], яку досліджують за допомогою квантово-хімічних методів (рис. 2.6) [244, 245].

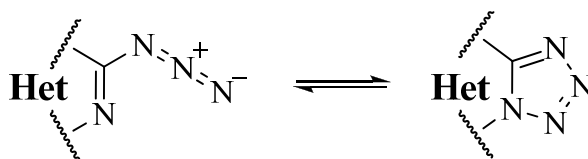


Рис. 2.6. Азидо-тетразольна таутомерія

На рівновагу впливають природа гетероциклу, до якого анельоване тетразолне ядро, природа замісників у кільці, полярність розчинника і температура. Рівновага може бути досліджена за допомогою ІЧ-спектроскопії, оцінюючи інтенсивні смуги азидогрупи при  $2120\text{-}2280\text{ см}^{-1}$  та  $1260\text{-}1270\text{ см}^{-1}$ .

Застосування азидів **2.119** для синтезу триазолів у реакціях циклоконденсації з  $\beta$ -кетоестерами обмежене через відсутність зручних методів їх синтезу. На даний час запропоновано різні підходи до одержання деяких класів азидів, проте їх застосування недостатньо вивчене [1]. Це стосується, насамперед, азидів електронодефіцитних гетероциклів. Серед методів їх синтезу можна виділити реакції нуклеофільного ароматичного заміщення за допомогою азиду натрію і, у деяких випадках, реакції гетариллітієвих солей з тозилазидом [246, 247]. У той же час, одним із найбільш зручних підходів до синтезу ароматичних азидів є реакція азиду натрію з солями діазонію, отриманими з відповідних ароматичних амінів. Однак для багатьох амінопохідних п'ятичленних гетероциклів такий метод маловивчений внаслідок нестабільності їх діазонієвих солей і ускладнень у ході реакції діазотування [1]. Однією з основних проблем реактивності аміногрупи в  $\alpha$ -положенні гетероциклу є таутомерна рівновага (рис. 2.7). Як і у випадку азидо-тетразольної таутомерії, рівноваги між аміно-іміно форми залежить від агрегату стану, а в розчинах – від природи розчинника [248].

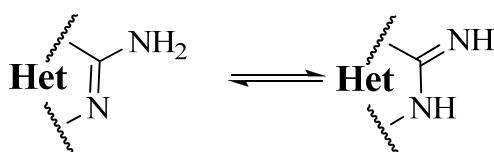


Рис. 2.7. Аміно-іміно рівновага

Як об'єкт досліджень було обрано 2-аміно-1,3-тіазоли, які одержували циклізацією Ганча [249], з комерційно доступних метиленкетонів сполуки та 3-арил-2-хлорпропаналів. Останні одержані реакцією хлоридів аренадіазонію з акролеїном в умовах реакції Меєрвейна [250]. Синтезовані 2-амінотіазоли **2.44a-j**, які були досліджені в реакціях діазотування (схема 2.34, табл. 2.10). Для діазотування амінотіазолів **2.44** використовували три типи діазотуючих реагентів: нітрозилхлорид ( $\text{NaNO}_2$  у розчині  $\text{HCl}$ ), нітрозилсульфову кислоту ( $\text{NaNO}_2$  у  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 40% або 70% розчини) та нітрозилтитратну кислоту ( $\text{NaNO}_2$  у суміші  $\text{HNO}_3$ - $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) [249, 251], залежно від природи замісника у тіазольному циклі. Оптимізовані умови синтезу 2-азидо-1,3-тіазолів **2.120a-j** представлені в табл. 2.8.

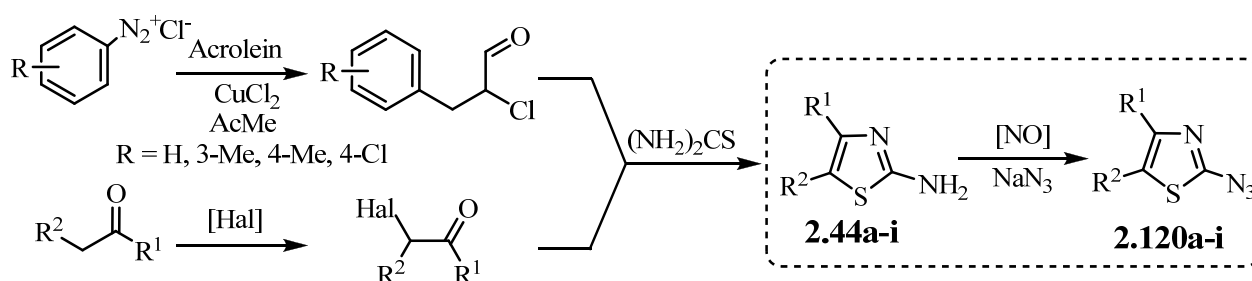


Схема 2.34

Таблиця 2.10

Синтез азидів **2.120a-j**

Азид	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Вихід <sup>[a]</sup> азидів <b>2.120</b> , % Умови діазотування <b>2.44</b>				$\text{IR}^{[b]}$ $\nu(\text{N}_3)$ $\text{cm}^{-1}$
			$\text{HCl}$ конц.	$\text{H}_2\text{SO}_4$ (~40%)	$\text{H}_2\text{SO}_4$ (~70%)	$\text{H}_3\text{PO}_4 +$ $\text{HNO}_3^{[c]}$	
<b>2.120a</b>	H	H	36	—	—	20	2135
<b>2.120b</b>	Me	H	49	—	—	—	2137
<b>2.120c</b>		$-(\text{CH}_2)_4-$	— <sup>b</sup>	41	68	—	2138
<b>2.120d</b>	Me	COOEt	—	—	71	—	2162
<b>2.120e</b>	Ph	H	—	—	—	23	2137
<b>2.120f</b>	4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$	H	—	—	—	29	2140
<b>2.120g</b>	H	$\text{PhCH}_2$	—	21	52	—	2144
<b>2.120h</b>	H	3- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	—	—	41	—	2145
<b>2.120i</b>	H	4- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	—	—	56	—	2140
<b>2.120j</b>	H	4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	—	14	43	—	2144

<sup>[a]</sup>Вихід не є оптимізованим.

<sup>[b]</sup>Реакція не відбувалася.

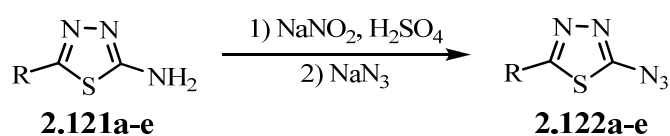
<sup>[c]</sup>Суміш  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (80%) та конц.  $\text{HNO}_3$  (2,2:1 за об'ємом)



Діазотуванням 2-амінотіазолу та 4-метил-2-амінотіазолу у концентрованій HCl одержано азиди **2.120a,b** з виходами 36% та 49% [242]. У випадку інших 2-амінотіазолів ефективне діазотування відбувалося при використанні нітрозилсульфокислоти, отриманої з NaNO<sub>2</sub> та концентрованої H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. 1,3-Тіазол-2-амін **2.120c,d** та **2g-j** взаємодіють з нітрозонієм у сірчаній кислоті. Проте діазотування у нітрозилсульфатній кислоті відбувалася дуже повільно, оскільки концентрація вільного аміну була надзвичайно низькою. Встановлено, що 4-арил-1,3-тіазол-2-амін **2.44e,f** утворює сіль діазонію тільки у суміші фосфорної і нітратної кислот. Азиди **2.44e,f** одержували дією азиду натрію на розчин солі діазонію.

Синтез 2-азидо-1,3,4-тіадіазолів згадується лише у декількох роботах. Наприклад, 2-азидо-5-феніл-1,3,4-тіадіазол отримували нуклеофільним заміщенням хлору в 2-хлор-1,3,4-тіадіазолі [252] або з відповідної діазосоли – 5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-діазонію [253]. Солі діазонію були також одержані з 5-алкіл-2-аміно-1,3,4-тіадіазолів і використані для синтезу відповідних азидів [240, 254]. Альтернативою діазотування може бути реакція діазопереносу, як показано на прикладі 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів з арильним, фурильним і піридиновим фрагментами [240, 255]. У більшості згаданих робіт азиди отримували для дослідження азидо-тетразольної рівноваги [256].

Ми з'ясували, що у випадку 2-аміно-1,3,4-тіадіазолу солі діазонію є стабільними лише у розчинах сірчаної кислоти. У розчині соляної кислоти відбувалася спонтанна реакція Зандмейера з утворенням 2-хлоротіадіазолів. Концентрація сірчаної кислоти впливає на виходи азидів **2.122a-e**, які синтезували додаванням азиду натрію до розчину отриманої солі діазонію. Зокрема, в 40%-ній сірчаній кислоті азиди синтезували з виходами 30-46%, а в 70%-ній сірчаній кислоті виходи збільшувалися до 54-66% (схема 2.35, табл. 2.11).



**2.121, 2.122:** R = Me (a), Pr (b), EtS (c), PrS (d), BuS (e).  
Схема 2.35

Вплив умов діазотування на виходи азидів **2.122**

Сполука	R	Вихід азидів <b>2.122</b> , %	
		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 40%	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 70%
<b>2.122a</b>	Me	44	66
<b>2.122b</b>	Pr	38	64
<b>2.122c</b>	EtS	42	60
<b>2.122d</b>	PrS	46	63
<b>2.122e</b>	BuS	30	54

В ІЧ-спектрах тiazолілазидів **2.120a-j** в CCl<sub>4</sub> знайдено інтенсивні смуги азидної групи в ділянці 2130-2265 см<sup>-1</sup> (νN<sub>3</sub>). Ці смуги є найбільш інтенсивними, що свідчить про переважання азидоформи у цих сполуках.

Встановлено, що реакції тiazолілазидів **2.120** з ацетооцтовим естером **2.1n** та бензоїлацетатом **2.1h** відбуваються як у сильноосновному середовищі (MeONa/MeOH), так і у системі (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMCO) при кімнатній температурі (схема 2.36). Триазоли **2.123** одержали з хорошими виходами. Контроль завершення реакції здійснювався за зникненням смуги поглинання азидо-фрагменту в ІЧ-спектрі реакційної суміші при одержанні **2.120**.

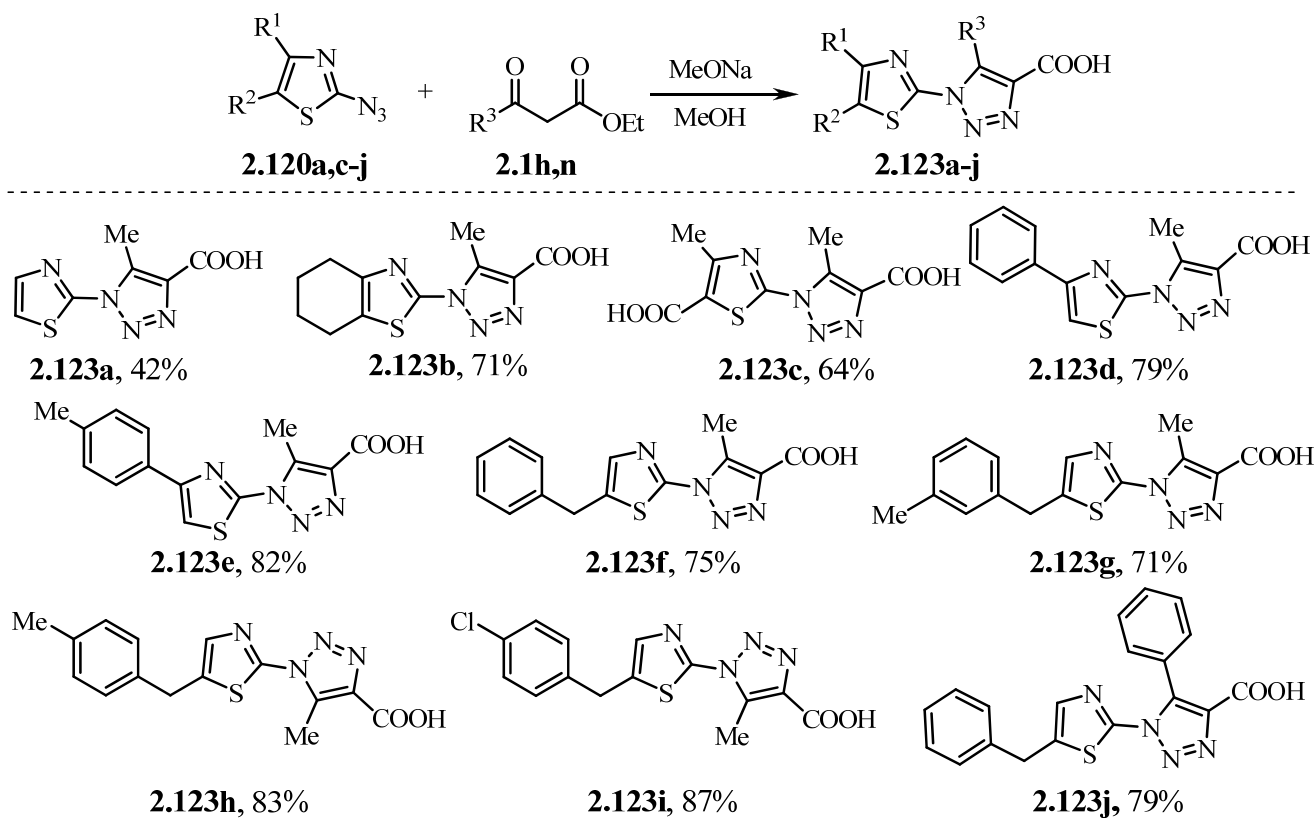


Схема 2.36

Як і азидотіазоли **2.120a-j**, азидотіадіазоли **2.122a-e** виявили високу активність у реакції з ацетооцтовим естером **2.1n** у системі MeONa/MeOH, утворюючи триазолкарбонові кислоти **2.124a-d** з тіадіазольним замісником у положенні 1 з хорошим виходом (схема 2.37).

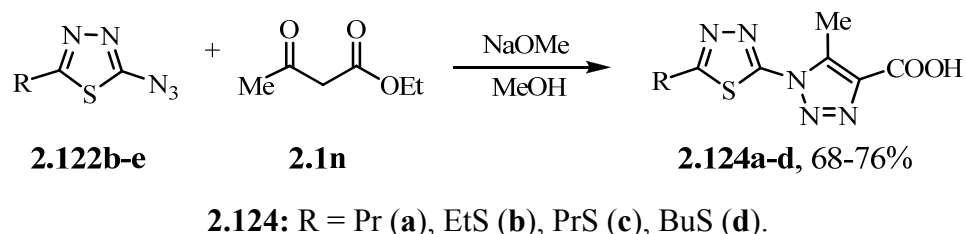


Схема 2.37

Проте у випадку реакцій з  $\beta$ -кетоестерами, що містили арильний замісник, відбувалися конкурентні реакції діазотранферу з утворенням 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів. Як приклад розглянемо реакції азидотіазолу **2.120a** і азидотіадіазолу **2.122a** з етил 3-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-3-оксопропаноатом **2.1t**. У випадку азидотіазолу **2.120a**, реакція селективно відбувалася в системі MeONa/MeOH з утворенням триазолу **2.123k**. Натомість 2-азидо-5-метил-1,3,4-тіадіазол **2.122a** в цих умовах не реагував з кетоестером **2.1t** з утворенням триазольного циклу, проте у системі K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/ДМСО з хорошим виходом отримано естер триазолкарбонової кислоти із бензо[*d*][1,3]діоксоліловим фрагментом **2.125a** (схема 2.38).

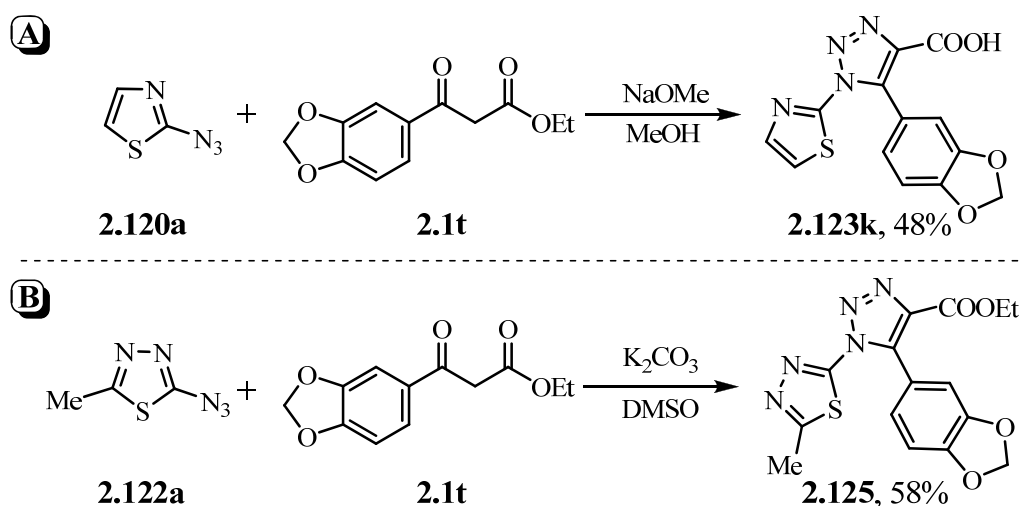


Схема 2.38

У системі K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/ДМСО 2-азидотіазоли **2.120a,b** реагували з етил 3-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-3-оксопропаноатом **2.1t**, формуючи естери триазолкарбонових кислот **2.126a,b**, на яких були досліджені перетворення

карбоксыльного фрагменту. Естери **2.126a,b** легко відновлюються алюмогідридом літію, в результаті чого без додаткового очищення було отримано спирти **2.127a,b**. Слід зауважити, що відновити етил 1,3,4-тіадіазол-1,2,3-триазол-4-карбоксилат **2.125a** алюмогідридом літію нам не вдалося, оскільки навіть при низьких температурах ( $-30^{\circ}\text{C}$ ) під дією відновника сполука розкладалася. Амінолізом естерної групи сполуки **2.126b** в автоклаві при  $140^{\circ}\text{C}$  одержано амід **2.128**. 1,3,4-Тіадіазол-1,2,3-триазол-4-карбоксилат **2.125** в таких умовах розкладався з утворенням суміші смолистих речовин. Дегідратацією ж амідів **2.128** за допомогою ангідриду трифтороцтової кислоти з хорошим виходом отримали нітрил **2.129** (схема 2.39).

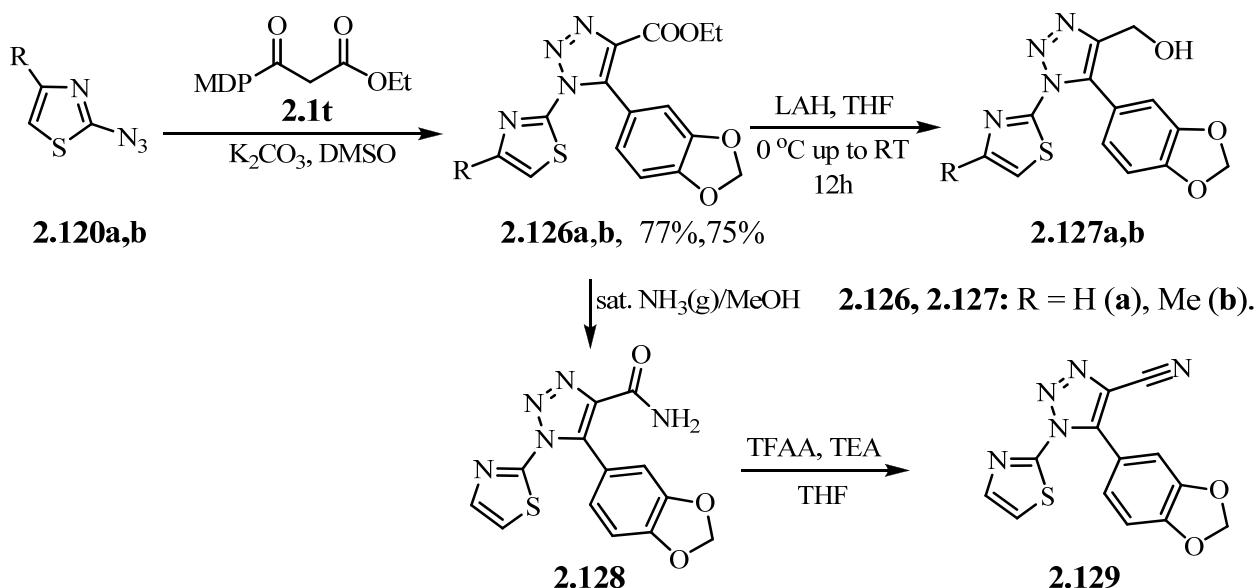
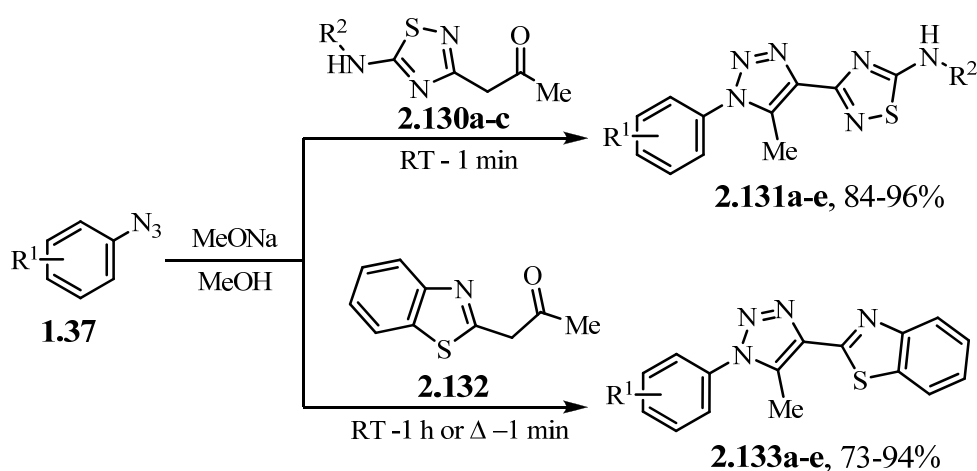


Схема 2.39

За результатами досліджень на прикладі 2-азидотіазолів і 2-азидотіадіазолів показано, що електронодефіцитні гетероциклічні азиди є високореакційноздатними і вступають у реакції циклоконденсації як в жорстких, так і у м'яких умовах. Електроноакцепторний вплив гетероциклічного ядра пришвидшував взаємодію цих азидів з метиленкетонами, і їх реакційну здатність можна порівняти до 4-нітрофенілазиду. Основним конкурентним напрямком є реакції діазотрансферу. Азидо-тетразольна таутомерія, у таких сполуках не мала відчутного впливу. Це вказує на те, що, імовірно, в основних розчинах рівновага зсунута в бік азидоформи, а взаємодія з метиленкетонами відбувається швидко.

## 2.2 Метиленкетони, активовані ароматичним циклом

Для реакції з азидом метиленова група кетону може бути активована електронодефіцитним ароматичним циклом. Відзначимо що прикладів таких реакцій мало, і дослідженими на даний момент є лише декілька ароматичних циклів [148]. Ми у таких реакціях дослідили 1,2,4-тіадіазол-3-ілацетони **2.130a-c** [257]. Їх одержували реакціями феніл/ацил ізотіоціанатів з 3-аміноізоксазолом нагріванням в ацетонітрилі з виходами близьким до кількісних. Реакція включає перегрупування Болтона-Катріцького [258]. Беручи до уваги факт доступності і різноманіття ізотіоціанатів та 5-заміщених 3-аміноізоксазолів, реакції таких метиленкетонів є дуже привабливими для синтезу комбінаторних бібліотек. Знайдено, що метиленкетони, активовані 1,2,4-тіадіазоловим ядром, є високореакційноздатними і у реакціях з арилазидами в системі MeONa/MeOH. Відповідні 1,2,3-триазоли **2.131a-e** утворюються і осаджуються з реакційного середовища з високими виходами відразу після змішування реагентів при кімнатній температурі (схема 2.40). Загалом, 1,2,3-триазоли **2.131** виділялися з виходами 84-96%. Зауважимо, що у досліджуваній нами раніше реакції арилазидів **1.37** з 2-бензотіазолілацетоном **2.132**, для швидкого перебігу реакції необхідно нагрівати реакційну суміш протягом кількох хвилин. При кімнатній температурі реакція завершувалася протягом 1 години [259].



**2.130:** R<sup>2</sup> = Ph (**a**), EtOCO (**b**), Bz (**c**).

**2.131:** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H (**a**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = EtOCO (**b**); R<sup>2</sup> = Bz: R<sup>1</sup> = H (**c**), 4-Me (**d**), 4-Cl (**e**).

**2.133:** R<sup>1</sup> = H (**a**), 2-Me (**b**), 4-Me (**c**), 4-NO<sub>2</sub> (**d**), 4-COOH (**e**).

Схема 2.40

Ідентифікацію 1,2,4-тіадіазольного циклу здійснювали за характерними слабопольними сигналами його вуглецевих атомів при  $\delta$  165 і 190 м.ч. у спектрі  $^{13}\text{C}$  ЯМР. Крім того, у спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР протони аміногруп та амідних груп, зв'язаних з кільцем 1,2,4-тіадіазолу, спостерігали у вигляді широких синглетів при  $\delta$  11 і 13 м.ч. або були повністю обмінними, що пояснюється таутомерною рівновагою (рис. 2.8).

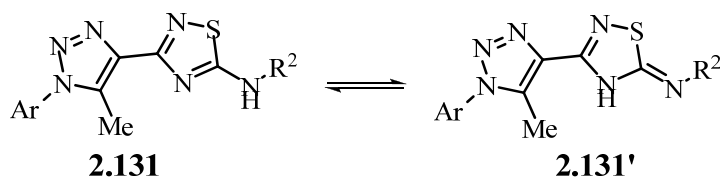


Рис. 2.8. Таутомерна рівновага сполук **2.131**

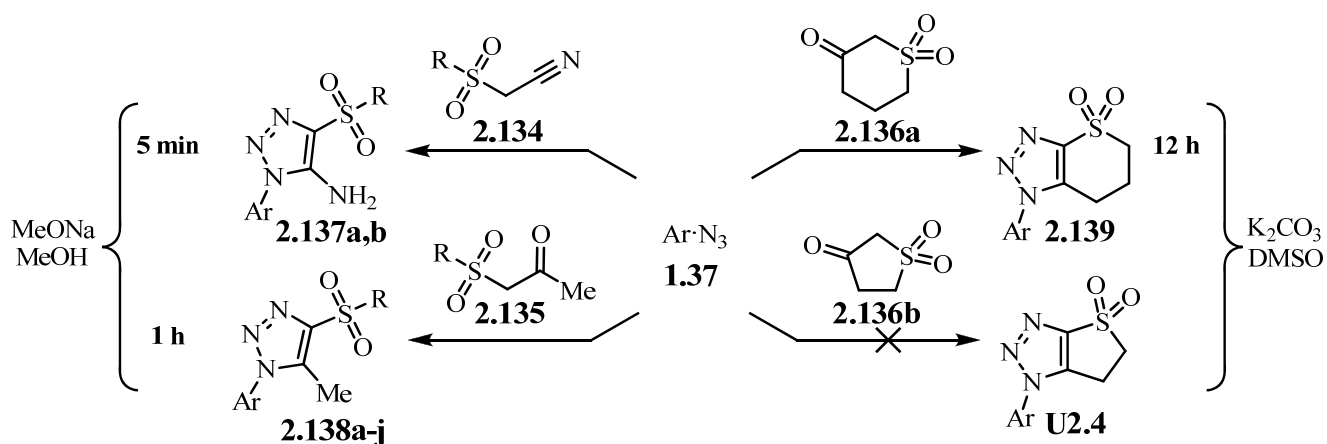
Таким чином, показано, що метиленкетони, активовані електронодефіцитним ароматичним ядром, є зручними реагентами для синтезу похідних 1*H*-1,2,3-триазолу. Реакційна здатність таких кетонів залежить від характеру ароматичного ядра і зростає, якщо гетероциклічне ядро збільшує СН-кислотність метиленової групи.

### 2.3 Метиленкетони, активовані сульфогрупою

Активувати метиленовий фрагмент у молекулі можна не лише карбонільними та фосфорвмісними групами. Чимало з них виявляють високу СН-кислотність, але в реакціях з азидами вони досліджені епізодично. Використання метиленактивних сильфонів у циклізаціях з азидами дозволить вводити у триазольне кільце сульфонової фрагмент.

Ми дослідили реакції низки сульфонів різної будови (арилсульфоацетонів, арилсульфоацетонітрилів, діоксотіопіранону та діоксогідротіофенону) в реакціях з азидами [260]. Встановлено, що циклізація азидів **1.37** з сульфоацетонітрилами **2.134** та арилсульфоацетонами **2.135** в системі MeONa/MeOH відбувається швидко з хорошим виходом при кімнатній температурі або після короткого нагрівання без утворення побічних продуктів. Зокрема, у випадку

сульфоацетонітрилу **2.134** реакція відбувається в момент змішування реагентів. Натомість арилсульфоацетони **2.135** при кімнатній температурі реагують повільніше. Як і у згаданій вище реакції арилазидів з 2-бензотіазолілацетоном **2.132**, конверсія азиду в триазол закінчувалася протягом декількох хвилин при нагріванні або за 1 годину при кімнатній температурі – в залежності від замісника в арилазиді. Цільові 1,2,3-триазоли **2.137**, **2.138** одержані з хорошими та високими виходами. Проте з циклічними  $\beta$ -сульфокетонами, **2.136** реакція у системі MeONa/MeOH не призводила до утворення цільових 1,2,3-триазолів. Натомість у системі K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМСО реакція дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-он 1,1-діоксиду **2.136a** відбувається з утворенням триазолу **2.139** з високим виходом. Варто відзначити, що такий характер взаємодії є аналогічним, як у вищезгаданій реакції арилазидів з димедоном. Це ще раз підтверджує те, що в сильних основах реакція азидів відбувається за несинхронним аніонним механізмом. З іншого боку, циклічний п'ятичленний кетон, 1,1-діоксотіофенон **2.136b**, в реакцію з азидом не вступав. Очевидно, в реакції, що проходить за механізмом 1,3-диполярного циклоприсоединення, що реалізується в м'яких умовах, лімітуючою стадією є утворення циклічного перехідного стану, який у випадку напружених конформацій стає енергетично не вигідним (схема 2.41, табл. 2.11).



**2.134** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **2.135** R = Ph (a), *m*-Tol (b), *p*-Tol (c), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d); **2.139** Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Схема 2.41

Таблиця 2.11

4-(Арилсульфоніл)-1*H*-1,2,3-триазоли **2.137**, **2.138**

Триазол	Ar	R	Вихід, %	Триазол	Ar	R	Вихід, %
<b>2.137a</b>	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	54	<b>2.138e</b>	H	<i>p</i> -Tol	67
<b>2.137b</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71	<b>2.138f</b>	<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -Tol	86
<b>2.138a</b>	Ph	Ph	70	<b>2.138g</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>p</i> -Tol	91
<b>2.138b</b>	<i>p</i> -Tol	Ph	63	<b>2.138h</b>	COOH	<i>p</i> -Tol	74
<b>2.138c</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	75	<b>2.138i</b>	Ph	<i>m</i> -Tol	61
<b>2.138d</b>	4-CO <sub>2</sub> HC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	81	<b>2.138j</b>	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83

Таким чином, показано, що  $\beta$ -кетосульфони або сульфоацетонітрили є перспективними будівельними блоками для синтезу гетероциклічних продуктів. Крім того, важливо зауважити, що ароматизація проміжного триазоліну можлива лише шляхом елімінування молекули води, а відщеплення сульфїнової кислоти у випадку кетонів не відбувається.

#### 2.4 Метиленкетони, активовані фосфоровмісним замісником (синтез 1,5-дизаміщених триазолів)

Інтерес до метиленкетонів, активованих фосфоровмісними замісниками, в першу чергу зумовлений тим, що їх розглядають як один із небагатьох доступних реагентів для синтезу 1,5-дизаміщених триазолів. На відміну від 1,4-дизаміщених 1,2,3-триазолів, загальні синтетичні підходи до ізомерних 1,5-дизаміщених триазолів залишаються маловивченими та обмеженими щодо використання для низки замісників [261]. У цілому, методи синтезу 1,5-дизаміщених триазолів можна розділити на дві групи: 1) реакції циклоутворення (схема 2.42); 2) модифікація триазольного кільця (схема 2.44). Вагому частину реакцій циклоутворення займають каталітичні реакції термінальних ацетиленів з азидами, що відбуваються за механізмом 1,3-диполярного циклоприєднання за Хьюсеном. Одним із способів забезпечення регіоселективності в таких реакціях є генерування негативного заряду на термінальному атомі карбону. Для ацетиленів



з високою СН-кислотністю аніон може бути утворений дією основи, як було показано на прикладі реакцій арил ацетиленів, за наявності каталітичної кількості тетраметиламоній гідроксиду [262]. У більшості випадків для цього використовують ацетиленіди металів, таких як магній [263], цинк [264, 265] або лантанодів (самарію чи лантану) [266], які утворюються *in situ*. Крім того, 1-триметилсилілацетилені можуть бути застосовані як реакційні партнери азидів [267], а триметилсилільний фрагмент у продукті циклоприєднання може бути з легкістю елімінований дією фтороводневої чи трифтороцтової кислоти. Основну підгрупу методів, що ґрунтуються на взаємодії ацетиленів з азидами, становлять реакції, каталізовані солями рутенію RuAAC [268-273]. Хоча такий підхід є варіабельним і зручним для синтезу 1,5-дизаміщених регіоізомерів, він, однак, вимагає використання високовартісних рутенієвих комплексів, що значно обмежує його доступність для широкого застосування. Розвитком цього підходу можна вважати нещодавно досліджену каталітичну систему на основі комплексу нікелю ( $\text{Cp}_2\text{Ni}/\text{Xantphos}$ ), під дією якого реакція циклоприєднання проходить регіоселективно, як у воді, так і в органічних розчинниках за кімнатної температури [274]. Одним із нових методів є регіоселективний синтез 1-арил-5-метил-1,2,3-триазолів через N/C-гетероциклізацію алленілідій броміду з арилазидами [275], однак цей метод дає змогу одержувати лише 5-метилзаміщені триазоли. Слід зазначити, що синтетичні підходи із застосуванням металів, зазвичай, забезпечуються складними методиками, що включають використання ацетиленів у газовій фазі, інертне середовище, або ж вимагають використання великого надлишку сильних основ. Це обмежує типи замісників в азидах, які можуть бути застосовані для реакції. Крім того, недоліком металовмісних каталізаторів є можливість контамінації цільового триазолу залишковою кількістю токсичного металу, що може спотворювати результати досліджень їх біологічної активності. Альтернативними підходами є реакції [3+2]циклоприєднання органічних азидів до нітроолефінів за наявності каталізатора – солі рідкісноземельного металу (наприклад,  $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ ) з наступним елімінуванням нітрогрупи, що призводить до ароматизації та утворення 1,5-

дизаміщених 1,2,3-триазолів [276]. Окрім нітрогрупи, олефіни можуть бути активовані і сульфогрупою [277-279]. Такі вінілсульфони досліджено в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання з чотирма різними азидофуранозидами, і показано, що їх нагрівання у водному середовищі без будь-якого металевого каталізатора призводить до утворення 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів [277-279]. Варто також згадати синтез 1,5-дизаміщених триазолів за допомогою трикомпонентної реакції аліфатичних амінів, ацетиленкетонів і  $TsN_3$ , що відбувається за каскадним механізмом, включаючи послідовні стадії приєднання за Міхаелем, деацилювання, діазотрансфер та циклізацію [280].

Високореакційноздатними реагентами для синтезу 1,5-дизаміщених триазолів є фосфорні іліди, які містять в  $\alpha$ -положенні кетогрупу. Вони поведуть себе як електронозбагачені ацетилени і в реакціях з арилазидами утворюють відповідні триазоли з високими виходами, залишаючись одним із найбільш доступних підходів до синтезу 1,5-дизаміщених триазолів. Як наслідок значної полярності зв'язку  $C=P$  в таких ілідах, негативний заряд локалізується на атомі кисню, що сприяє 1,3-диполярному циклоприєднанню азиду до його енольної форми [281]. Слід зауважити, що несинхронний аніонний механізм, який передбачає приєднання на першій стадії термінального атома азоту азидогрупи до карбаніона і подальшу атаку по карбонільній групі, призводить до аналогічного результату. Відзначимо також, що в реакції можливе утворення фосфазину і діазосполуки, що є наслідком 1,3-диполярного приєднання азиду не по  $C=C$  зв'язку, а по сильно поляризованому  $C=P$  зв'язку [281]. З препаративної точки зору такий підхід вимагає скорочення часу реакції та простішої процедури очищення для усунення забруднення фосфорними сполуками ( $Ph_3PO$ ). Нещодавно для вирішення цих проблем запропоновано використовувати іліди, що містять гідрофільний фрагмент, як для прикладу дифенілпіридиніл  $R$ -кетофосфорида, які можна легко відокремлювати промиванням органічної фази розчином кислот [282], або використовувати твердофазний синтез, виходячи з фосфораніліденів, іммобілізованих на твердій матриці [283-285]. Щобільше, як альтернативу фосфорним ілідам нещодавно запропоновано використовувати  $\beta$ -кетофосфонати

[286]. Однак, метод виявився малоефективним для використання в ньому диметил-2-оксипропілфосфонату, оскільки за такого підходу є можливість утворення побічних продуктів, що вимагає детальнішого вивчення.

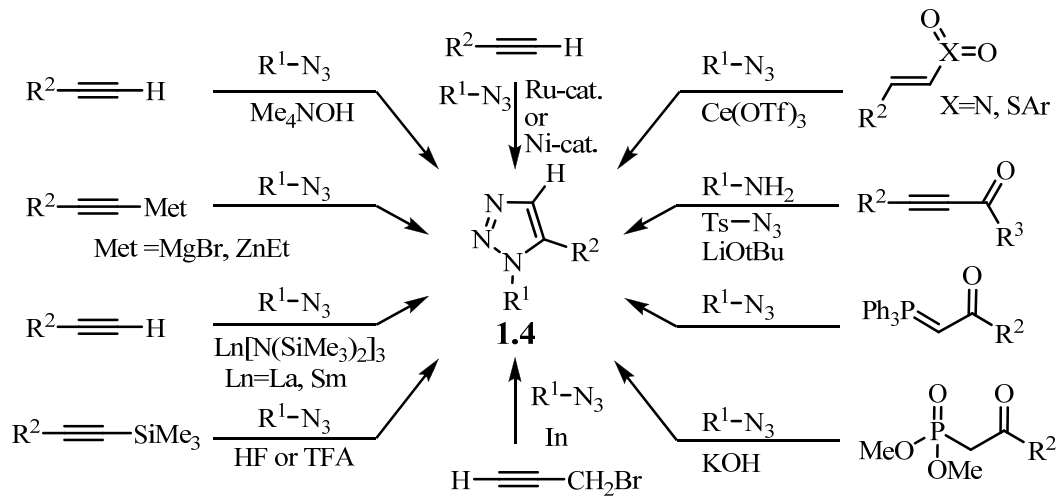


Схема 2.42. Загальні підходи до 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів, виходячи з азидів

Ключовими стадіями механізмів реакції утворення 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів є: 1) атака термінального атома ацетилену (координованого рутенієм, або сильно поляризованого такими групами, як  $\text{SiMe}_3$ ,  $\text{MgBr}$ ,  $\text{ZnEt}$ ) або його аніона (у випадку ацетиленідів лужних металів) на термінальний атом нітрогену азидогрупи; 2) регіоселективне 1,3-диполярне циклопрієднання до алкенів чи єнолів з наступним елімінуванням замісника у проміжному триазині (схема 2.43).

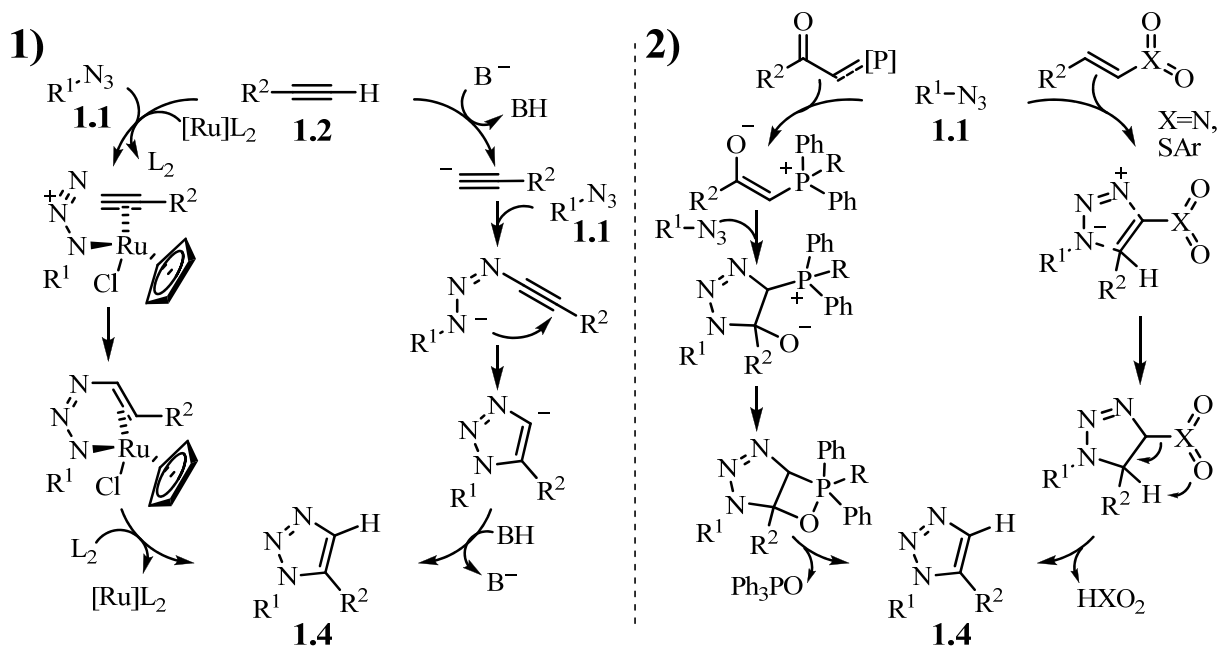


Схема 2.43. Ключові стадії механізмів утворення 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів

Крім реакцій азидів, 1,5-дизаміщені триазоли можуть бути одержані перетворенням моно- та тризаміщених триазолів, проте прикладів таких перетворень відомо мало. Зокрема, вивчено Pd-каталізовану реакцію арилювання арил бромідами 1-бензилтриазолу у положення 5, і показано, що вона відбувається селективно з утворенням 1,5-дизаміщених триазолів [287]. Відомо декілька перетворень тризаміщених похідних 1,2,3-триазолу. Так, зняття 3,4-диметоксибензильного захисту окисненням 1*H*-1,2,3-триазол-3-ієвих солей, одержаних однореакторною Cu-каталітичною реакцією 3,4-диметоксибензил хлориду (DMPM-Cl) з азидом натрію та ацетиленами з подальшою кватернізацією триазолу алкілгалогенідами, дало змогу з високими виходами отримати низку 1,5-дизаміщених триазолів [288]. Другий підхід передбачає елімінування замісника в положенні 4 триазольного кільця, наприклад, декарбоксилювання 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот [289], або відновлення нікелем Ренея 4-тіо-1*H*-1,2,3-триазолів [290]. Повністю заміщені триазоли для таких реакцій були попередньо утворені в каталізованих основами циклоконденсаціях метиленактивних кетонів з азидами (схема 2.44).

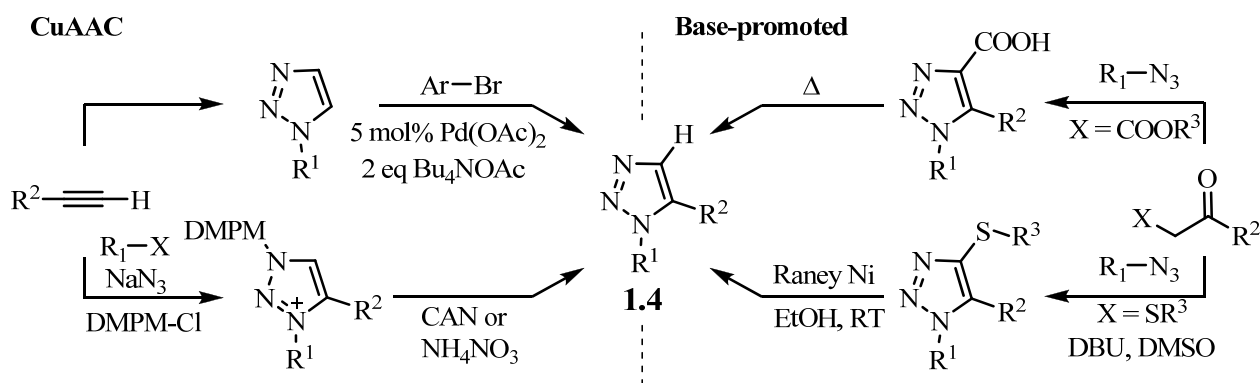
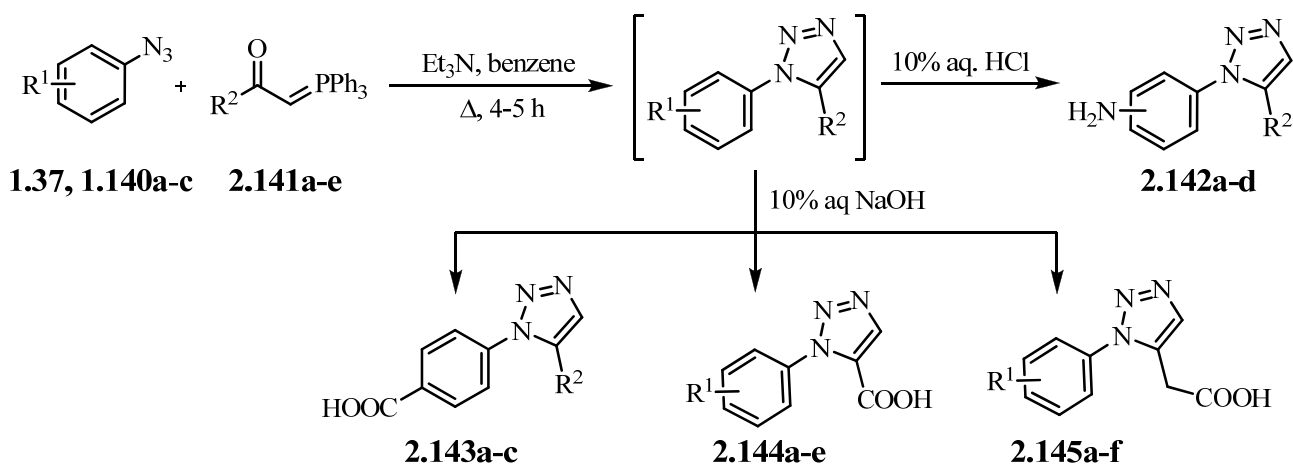


Схема 2.44. Підходи до 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів модифікацією триазольного кільця

Зважаючи на вищенаведені факти, стає очевидним, що метиленкетони активовані фосфорним замісником є одними з найдоступніших для синтезу 1,5-дизаміщених триазолів.

Ми дослідили можливість застосування фосфорних ілідів для синтезу 1,2,3-триазолових похідних, що містять карбоксильну чи аміногрупи. У випадку

фосфорних реагентів наявність гідрофільних груп дає змогу відділити цільові продукти з реакційної суміші через розчинні у воді солі, і тим самим легко очищати їх від трифенілфосфіноксиду. Фосфорні іліди **2.141** синтезували у класичних умовах з відповідних  $\alpha$ -бромокарбонільних сполук взаємодією з трифенілфосфіном з утворенням фосфонієвих солей які дією основи перетворювали у відповідні фосфорні іліди. Показано, що арилазиди **2.140a,b**, що містять захищену ацетиллом аміногрупу в *мета*- та *пара*- положеннях, можуть бути перетворені у відповідні триазоли **2.142a-d** і після зняття захисту виділені без трифенілфосфіноксидного залишку екстракцією в солянокисле середовище. Цільові триазоли **2.142a-d** були одержані з високими виходами без додаткового очищення. Важливо зазначити, що швидкість реакції та вихід продуктів зросли при використанні триетиламіну в цій реакції. Альтернативний спосіб синтезу таких сполук передбачає відновлення відповідних нітротриазолів, одержаних декарбоксилюванням *1H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот [291]. При використанні *пара*-азидобензойної кислоти **1.140c** в реакції з 1-(трифенілфосфаніліден)кетони **2.141** було одержано цільові 4-(*1H*-1,2,3-триазол-1-іл)бензойні кислоти **2.143a-c** [97]. Зауважимо, що арильний замісник у фосфаніліденетанолах не знизив їх реакційної здатності, а виходи триазолів **2.143a-c** були близькими до тих, що спостерігалися у випадку використання алкільних фосфаніліденів **2.141a,b**. Для введення замісника, що містить карбоксильну групу в положенні 5 триазольного циклу, було використано фосфорний ілід, одержаний з бромпірувату. Було досліджено його реакцію із низкою арилазидів **1.37** та встановлено, що реакція відбувається повільніше, ніж у випадку 1-арил-2-(трифенілфосфаніліден)етанону, а 1-арил-*1H*-1,2,3-триазол-5-карбонові кислоти **2.144a-e** виділяли з помірним виходом. Натомість в реакціях етил 3-оксо-4-(трифенілфосфораніліден)бутаноату з арилазидами основним продуктом реакції були етил(1-арил-*1H*-1,2,3-триазол-5-іл)ацетати, які гідролізом були перетворені у триазол-5-ілоцтові кислоти **2.145a-f** без утворення побічних продуктів [292] (схема 2.45).



**1.140:** R<sup>1</sup> = 3-AcNH (**a**), 4-AcNH (**b**), 4-COOH (**c**);

**2.141:** R<sup>2</sup> = *i*-Pr (**a**), Me (**b**), Ph (**c**), *p*-Tol (**d**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**), COOEt (**d**), CH<sub>2</sub>COOEt (**e**);

**2.142:** 3-NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = *i*-Pr (**a**), 4-NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Me (**b**), 4-NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Ph (**c**); 3-NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**);

**2.143:** R<sup>2</sup> = Ph (**a**), *p*-Tol (**b**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**);

**2.144:** R<sup>1</sup> = H (**a**), 3-MeO (**b**), 4-MeO (**c**), 2-Cl (**d**), 4-Cl (**e**);

**2.145:** R<sup>1</sup> = H (**a**), 4-Me (**b**), 4-Cl (**c**), 4-NO<sub>2</sub> (**d**), 2-F (**e**), 4-F (**f**), 2-Cl (**g**), 3-CF<sub>3</sub> (**h**), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**i**), 2,5-Cl<sub>2</sub> (**j**).

Схема 2.45

Варто відмітити, що реакції етил 3-оксо-4-(трифенілфосфораніліден)бутаноату **2.141e** з азидами є першим прикладом хемоселективності, де конкурентами виступали метиленові групи в положеннях 2 та 4 3-оксобутаноату [292]. Цікаво, що депротонований 3-оксо-4-(трифенілфосфораніліден)бутаноат **2.141e** можна відобразити резонансними структурами, що вказують на можливість електрофільної атаки за обома реакційними центрами (положення 2 і 4) [293] та утворення суміші триазолів **2.9** та **U2.4** (схема 2.46).

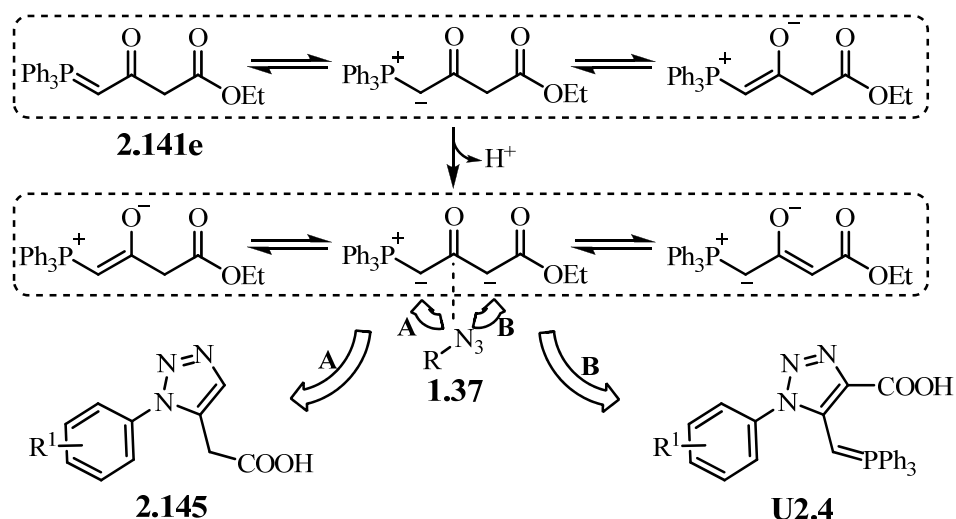


Схема 2.46

Далі досліджено взаємодію азидів **1.37** з 3-оксо-4-(трифенілфосфораніліден)бутаноатом **2.141e** в різних системах основа/розчинник: бензол, Et<sub>3</sub>N/бензол, NaN/бензол, MeONa/ MeOH, KOH/ДМСО та встановлено, що реакція відбувається в основному у напрямку утворення триазол-5-ілоцтових кислот **2.145a-e**. Однак, при використанні NaN виходи сполук **2.145** дещо зменшуються, а при використанні триетиламіну, навпаки, швидкість реакції і виходи збільшуються (табл. 2.12). Реакції у всіх випадках проходять при кімнатній температурі з відчутним екзотермічним ефектом. Зменшення виходу триазолу у випадку *para*-нітрофенілазиду **1.37b** є наслідком конкурентної реакції його відновлення до нітроаніліну [294]. Спроби змінити напрямок реакції і отримати сполуки **U2.4** не мали успіху. Із зростанням основності середовища вплив конкурентних реакцій був більш відчутним. При використанні сильно оснóвних середовищ (NaOMe в метанолі, KOH в ДМСО) реакційна суміш осмолювалася. Тільки в одному випадку при використанні 4-хлорфенілазиду **1.37i** і проведенні реакції в метанолі за наявності MeONa з невисоким виходом отримано **U2.4**, ідентифікований за 1-(4-хлорфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоною кислотою (продуктом гідролізу естерної та Ph<sub>3</sub>P=CH груп). Як побічні продукти у слідових кількостях утворювались аніліни.

Таблиця 2.12

Вихід триазолів **2.145** в різних системах основа/розчинник<sup>a</sup>

R <sup>1</sup>	Вихід, %				
	бензол	Et <sub>3</sub> N/бензол	NaN/бензол	MeONa/MeOH	KOH/ДМСО
H ( <b>a</b> )	56	74	49	7 <sup>[a]</sup>	—
Me ( <b>b</b> )	57	77	54	8 <sup>[a]</sup>	—
Cl ( <b>c</b> )	64	80	58	13 <sup>[b]</sup>	—
NO <sub>2</sub> ( <b>d</b> )	71	65	36	—	—

<sup>[a]</sup>Продукти гідролізу **U2.4** виявляли в слідових кількостях

<sup>[b]</sup>Виявлено 6% продукту гідролізу **U2.4**

Як альтернативу фосфорним ілідам у 2016 році Д. Гонсалес-Кальдероном і групою співавторів запропоновано застосування β-кетифосфонатів. Показано, що 1,5-дизаміщені 1,2,3-триазоли можуть бути одержані реакцією 1,3-диполярного циклоприєднання алкіл/арилазидів до β-кетифосфонатів у розчині KOH в ацетонітрилі або тетрагідрофурані (схема 2.47) [286]. Крім того, було обговорено

вплив каталізатора та розчинника на вихід названих сполук, а також можливий механізм реакції. Застосування такого протоколу було продемонстровано на шести  $\beta$ -кетифосфонатах та одержано 17 нових 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів. Проте, варто зауважити, що обмеженням запропонованого протоколу був диметил-2-оксопропілфосфонат  $[\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2]$  **2.146**. Останній реагував неохоче, а цільові 1-R-5-метил-1,2,3-триазоли були одержані з низькими виходами (26 і 35%) [286]. Як можливе пояснення такого результату зазначено конкурентне депротонування  $\alpha$ -вуглецевого атома 2-оксофосфонату, але докази цього не наводились.

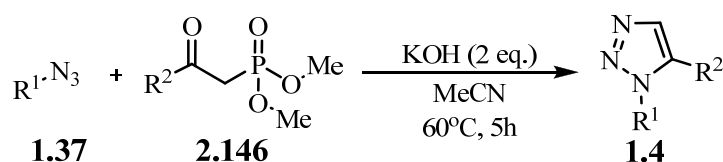


Схема 2.47

Ми детальніше дослідили реакцію арилазидів **1.37** з диметил-2-оксопропілфосфонатом **2.146** у п'яти основних системах розчинника (табл. 2.13), які не були вивчені у попередніх роботах. Для цих тестів був обраний 4-фторфенілазид **1.37c**, оскільки він показав хорошу реакційну здатність та відтворюваність у реакціях циклоконденсації азидів.

З'ясовано, що вибір системи основа–розчинник може докорінно змінити напрям реакції. У випадку третинних амінів як основ, таких як DBU та dabco, а також системи MeONa/DMCO, спостерігали низький вихід 1,2,3-триазолів (табл. 2.13, рядки 2, 3 і 4). Примітно, що коли DBU додавали до суміші 4-фторфенілазидів **1.37c** з диметил-2-оксопропілфосфонатом **2.146** при кімнатній температурі відстежувався значний екзотермічний ефект, що супроводжувалось розкладом та утворенням смолистих продуктів. Водночас у тій же системі основа–розчинник, при  $-20^\circ\text{C}$ , виділяли незначні кількості триазолів **2.147c** та **2.148** з деяким надлишком триазолілфосфонату **2.147** (табл. 2.13, рядок 1). Проте, в системі  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMCO}$  одержано суміш триазолів **2.147** та **2.148** з високим загальним виходом, яка було розділена колонковою хроматографією (схема 2.48).



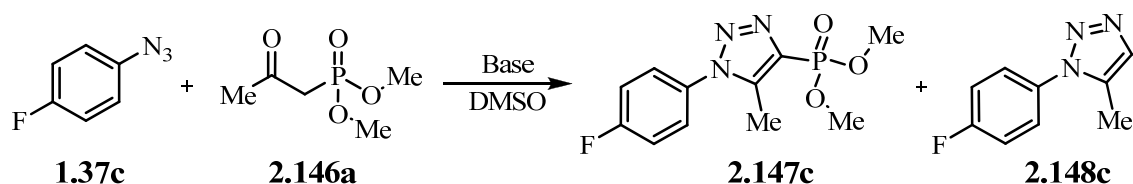


Схема 2.48

Таблиця 2.13

Вплив системи основа/розчинник на реакції 4-фторфенілазиду **1.37c** з диметил-2-оксопропілфосфонат **2.146a**

№	Основа	Температура, °C	Вихід, %	Співвідношення 2.3:2.4
1	DBU	-20	22%	4,6:1
2	DBU	30	розклад азиду	–
3	Dabco	45	реакція не відбувалася	–
4	NaOMe	45	17	0,3:1
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	45	87	1:1

У системі K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/ДМСО було досліджено низку арилазидів із різноманітними замісниками (схема 2.49, табл. 2.14) і знайдено, що в більшості випадків утворюється суміш триазолів **2.147** та **2.148** з високим виходом.

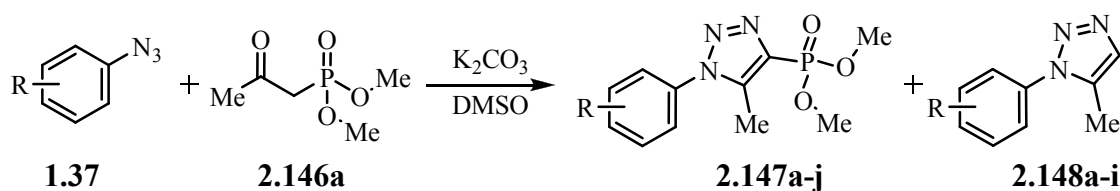


Схема 2.49

Таблиця 2.14

Продукти реакції арилазидів з диметил-2-оксопропілфосфонатом в системі K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/ДМСО

№	R	Продукти, (Вихід <sup>[a]</sup> , %)	Співвідношення <sup>[b]</sup> 2.147 : 2.148
1	4-Et ( <b>a</b> )	<b>2.147a+2.148a</b> (78)	0,85:1
2	4-EtO ( <b>b</b> )	<b>2.147b+2.148b</b> (74)	0,5:1
3	4-F ( <b>c</b> )	<b>2.147c+2.148c</b> (83)	1:1
4	3-Cl ( <b>d</b> )	<b>2.147d+2.148d</b> (84)	1,2:1
5	4-Cl ( <b>e</b> )	<b>2.147e+2.148e</b> (80)	1:1
6	3-Br ( <b>f</b> )	<b>2.147f+2.148f</b> (86)	1,6:1
7	4-Br ( <b>g</b> )	<b>2.147g+2.148g</b> (87)	1:1
8	3-CF <sub>3</sub> ( <b>h</b> )	<b>2.147h+2.148h</b> (90)	2,4:1
9	3-NO <sub>2</sub> ( <b>i</b> )	<b>2.147i+2.148i</b> (85)	2,7:1
10	4-NO <sub>2</sub> ( <b>j</b> )	<b>2.147j</b> (87)	–

<sup>[a]</sup> Ізольований вихід, без розділення та очищення сполук.

<sup>[b]</sup> Співвідношення продуктів визначено інтегруванням <sup>1</sup>H ЯМР-сигналів суміші продуктів та LCMS/APCI.

З таблиці 2.14 можна зробити висновки про кореляцію між електронними ефектами замісника в азиді та співвідношенням триазолів **2.147** і **2.148**. У випадку арилазидів з електронодонорними замісниками 1-арил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазоли **2.148** були основними продуктами. На відміну від цього, електроноакцепторні замісники в арилазидах збільшували вихід 1,2,3-триазол-4-ілфосфонатів **2.147**. Щобільше, у випадку *мета*-галогенозаміщених азидів надлишок фосфонату **2.147** був вищим, а у випадку 4-нітрофенілазиду утворювався лише фосфонат **2.147**. Проведений рентгеноструктурний аналіз сполуки **2.147j** підтвердив запропоновану структуру (рис. 2.13).

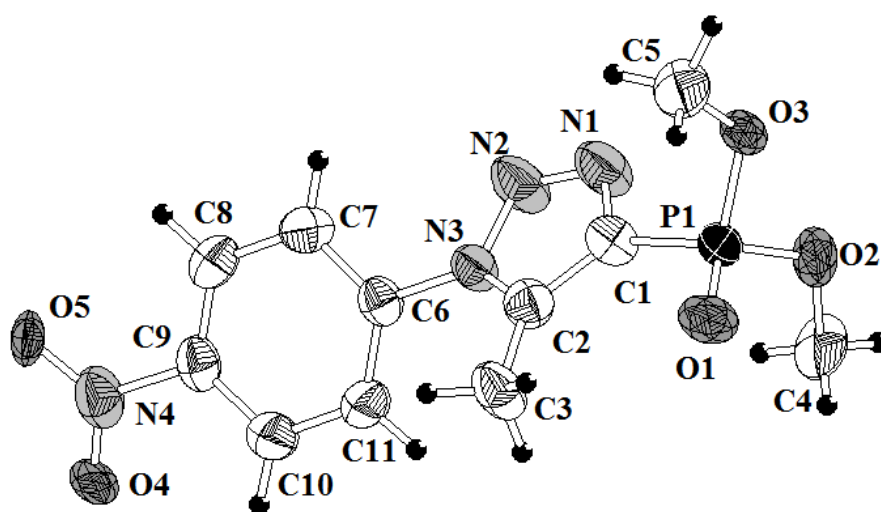


Рис. 2.13. Структура молекули **2.147j** за даними РСА

Зі співвідношення між виходом та природою замісника можна зробити висновок, що визначальною для вибору напрямку ароматизації, яка може відбуватися з відщепленням залишку фосфонату (схема 2.50, шлях **В**) або води (схема 2.50, шлях **А**), є геометрія проміжного триазоліну **I2.7**, яка визначається механізмом його утворення. Нагадаємо, що першою стадією реакції може бути 1,3-диполярне циклоприєднання (**I2.5**) або нуклеофільне приєднання через триазиновий аніон (**I2.6**). Як вже було зазначено азиди з електроноакцепторним замісником є більш схильні реагувати за несинхронним аніонним механізмом, оскільки локалізують на термінальному атомі нітрогену значний позитивний заряд, який швидко реагує з карбоаніоном. При реалізації аніонного механізму у проміжному триазині **I2.6** зручнішим напрямком нуклеофільної атаки нітрогену

по карбонільному атому карбону є атака зі сторони, протилежної до фосфонату (відносно площини карбонілу). Це призведе до транс-розміщення гідрокси-аніона йону та фосфорного замісника в утвореному триазоліні **12.7**. У випадку електронодонорних замісників реакція, більш правдоподібно, проходить за механізмом 1,3-дипольного циклоприєднання. Перехідний стан у такому випадку є вигіднішим, ніж такий, що призведе до *цис*-розміщення гідрокси-аніона та фосфорного замісника в триазоліні **12.5'**. Таке розміщення сприяє внутрішньомолекулярній атаці фосфору на атом кисню і призводить до перерозподілу електронної густини та ароматизації кільця з елімінуванням фосфатного залишку й утворенням 1,5-дизаміщених триазолів **2.148**. З іншого боку, ароматизація проміжного триазоліну **12.7** з елімінуванням води відбувається через протонування гідрокси-аніона з подальшим відщепленням протона в положенні 4 триазоліну та елімінуванням гідроксид-іона. Зазначимо також, що у випадку електроноакцепторних замісників основність атома кисню інтермедіату **12.5** вища, швидкість елімінування води збільшується, що призводить до утворення сполук **2.147** (схема 2.50, шлях **B**). Крім того, варто зауважити, що оскільки відщеплення молекули води, на відміну від елімінування фосфонату, не залежить від геометрії триазоліну, то це вказує на те, що визначальним є якраз стадія формування триазоліну.

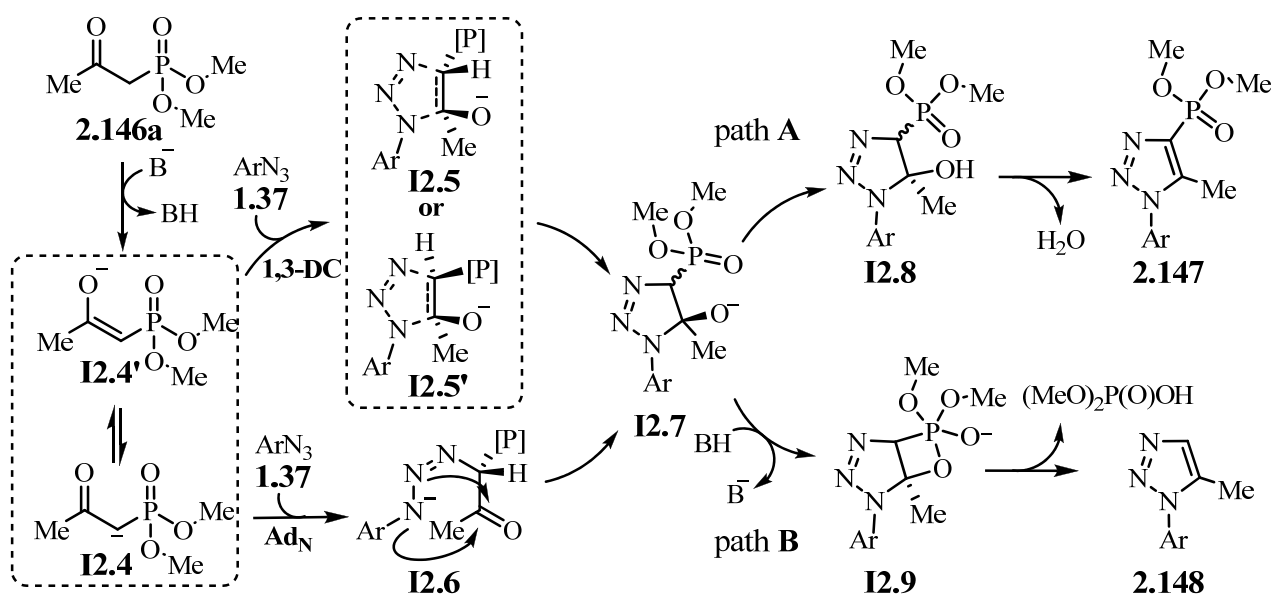


Схема 2.50. Імовірний механізм утворення сполук **2.147** та **2.148**

Описані реакції можуть бути корисними для одержання 1,2,3-триазол-4-ілфосфонатів, оскільки такі похідні недостатньо вивчені. Наприклад, тільки один представник 5-алкіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонатів, діетил 5-метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонат, був одержаний в 70-х роках минулого століття реакцією фенілазиду з диметилпроп-1-інілфосфонатом [295] або діетилленілфосфонатом (діетилпропа-1,2-диенілфосфонатом) [296]. Окрім цього, 5-аміно- та 5-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонати (3 сполуки) отримували реакцією метиленактивних фосфонатів з арилазидами при каталізі основами [297]. В останні роки інтерес до 1,2,3-триазол-4-ілфосфонатів відновився, зокрема знайдено спосіб їхнього синтезу трикомпонентною доміно-реакцією між альдегідами, амінами та реагентом Бестмана-Охіри [298]. Крім того, ациклічні нуклеозидні фосфонати, що містять (1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)фосфонатну групу, були одержані для оцінки їх біологічної активності як інгібіторів синтезу гіпоксантин-гуанін фосфорибозилтрансфераз (HGPRТ) людини, здатних виступати потенційними протималарійними агентами [299].

Нашими дослідженнями показано, що реакції арилазидів із трифенілфосфаніліденетаномами є зручними для синтезу 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів у випадку, якщо цільова сполука містить гідрофільну групу і може бути виділена за допомогою кислотної чи лужної екстракції. Крім того, з'ясовано вплив системи основа/розчинник та замісника в арилазиді на результат взаємодії з  $\beta$ -кетифосфонатами і обговорено механізм реакції. Знайдені основні фактори, які впливають на направленість реакції, і можуть бути враховані при плануванні синтезу як 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів, так і 1,2,3-триазол-4-ілфосфонатів селективно.

## 2.5 Активовані ацетонітрили у реакціях з азидами

Окрім метиленкетонів, у формуванні триазольного циклу може брати участь фрагмент ацетонітрилу. Відомо, що ціаноцтову кислоту та її похідні застосовують як будівельні блоки у реакціях синтезу 1,2,3-триазолів [148]. Проте заміна карбоксильної чи амідної групи на карбонільну створює проблему селективності, оскільки азидогрупа може атакувати як нітрильну, так і карбонільну групу, утворюючи 5-аміно-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілкетон **2.150** чи 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонітрил **2.151** або їх суміш. Очевидно, що природа замісника R<sup>2</sup> буде мати визначальний вплив на напрямок циклізації. Однак такі взаємодії вивчені недостатньо і представлені лише поодинокими прикладами, зокрема, для реакцій 3-оксо-3-фенілпропіонітрилу [148] (схема 2.51).

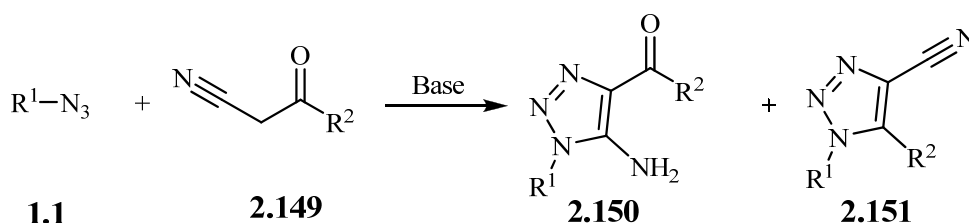


Схема. 2.51. Можливі напрямки реакції циклізації кетоацетонітрилів

Ми з'ясували, що реакції азидів з 3-(1-*R*-1*H*-пірол-2-іл)-3-оксопропіонітрилами **2.149** відбуваються в системі MeONa/MeOH при кімнатній температурі з утворенням 5-амінотриазолів **2.150** (схема 2.52, **A**, табл. 2.15) [300, 301]. Реакція повністю завершується за 1 год, і може бути прискорена нагріванням реакційної суміші протягом 5 хв, що в свою чергу не впливає на регіонаправленість циклізації. Утворені амінотриазоли **2.150** кристалізувалися з метанолу після додавання декількох крапель води. Зазначимо, що раніше в такій реакції було досліджено 3-(1*H*-індол-3-іл)-3-оксопропіонітрил **2.152** (схема 2.46, **B**, табл. 2.15) і встановлено, що реакція відбувалася аналогічним чином, а похідні 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонітрилу **2.151** не утворювалися.

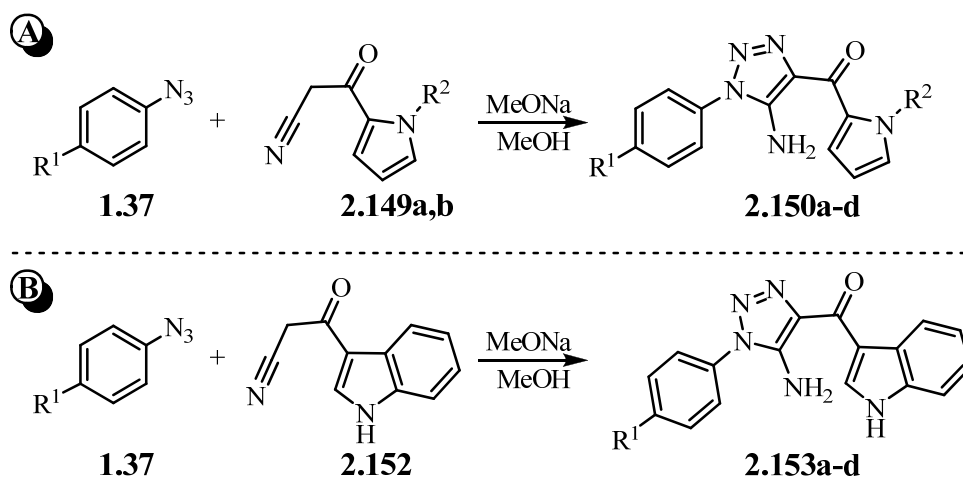


Схема 2.52

Таблиця 2.15

## Виходи 5-амінотриазолів 2.3а-н

№	Продукт		Вихід, %	№	Продукт		Вихід, %
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>			R <sup>1</sup>		
2.151a	H	H	70	2.153a	H	72	
2.151b	Me	H	74	2.153b	Me	79	
2.151c	Cl	H	81	2.153c	Cl	85	
2.151d	H	Me	77	2.153d	NO <sub>2</sub>	86	

Іншим перспективним напрямом використання заміщених ацетонітрилів у реакціях з азидами є введення у такі реакції ацетонітрилів, які активовані (гет)арильними замісниками. Такі реакції дають змогу конструювати триазоли з гетероциклічним фрагментом у положенні 4, і є дуже перспективними в рамках концепції «click»-хімії, оскільки часто, як показали досліди, відбуваються в момент змішування реагентів при кімнатній температурі, а цільовий триазол утворюється з виходом близьким до кількісного. З таких реагентів ми дослідили похідні 1,2,4/1,3,4-оксадіазолів, тіазолу, бензотіазолу, бензімідазолу та хіназоліну з ацетонітрильним фрагментом (схема 2.53, табл. 2.15) [259, 302]. Знайдено, що взаємодія аридазидів із похідними оксадіазолів, тіазолу та бензотіазолу в системі MeONa/MeOH відбувається при кімнатній температурі, та практично з кількісним

виходом утворюються 5-аміотриазоли **2.161-2.164**. Продуктів перегрупування Діброта [148] та відновлення азидогрупи в реакційній суміші не знайдено. У випадку бензотіазол-2-ілацетонітрилу **2.157**, реакція завершується через декілька хвилин після змішування реагентів. Винятком є 2-нітрофенілазид **1.37r**, який при кімнатній температурі реагував з утворенням побічних продуктів. Для синтезу цільового триазолу реакцію необхідно проводити при низькій температурі, повільно піднімаючи її до кімнатної. Без помітних ускладнень з арилазидами реагують також (4- $R^2$ -1,3-тіазол-2-іл)ацетонітрили **2.156a-e**, однак тривалість реакції збільшувалася, а виходи продуктів циклізації **2.163** були нижчими, ніж 5-аміотриазолів з оксадіазольними **2.161**, **2.162** та бензотіазольним **2.164** замісниками. Натомість реакція 1*H*-бензімідазол-2-ілацетонітрилу **2.158** з арилазидами **1.37b,e** тривала довше і потребувала додаткового еквівалента основи. Виходи сполук **2.165a,b** були нижчими (52 і 68%), що є наслідком стабілізації карбаніонів за рахунок можливої делокалізації заряду за участю атома азоту в 1*H*-бензімідазольному кільці. Малоактивними в реакції були заміщені хіназолін-2-ілацетонітрили **2.159** та 3,4-диметоксифенілацетонітрил **2.160**. Такі ацетонітрили не реагують з арилазидами при кімнатній температурі. Проте при нагріванні реакція проходила швидко з утворенням цільових 5-аміотриазолів **2.166** та **2.167** з високими виходами [511].

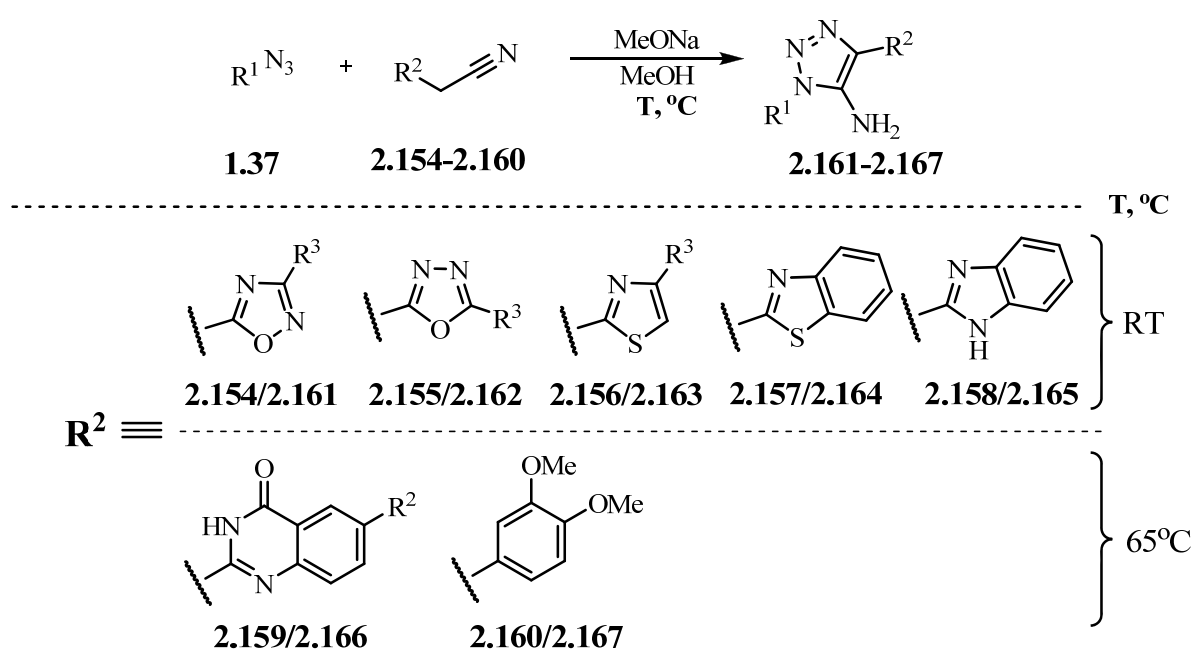
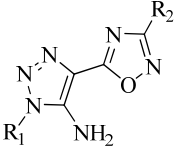
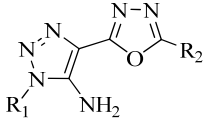
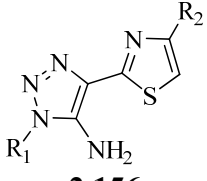
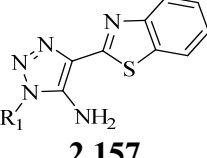
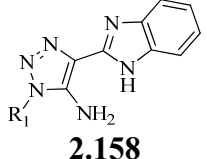
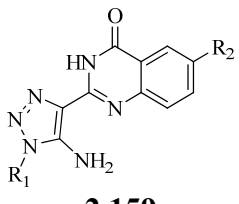
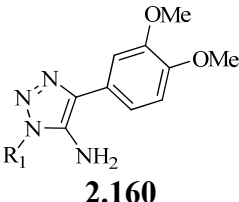


Схема 2.53

## 5-Амінотриазоли 2.161-2.167

№	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Вихід, % (сполука)	T, °C	
 <b>2.154</b>	1.	Ph	Ph	90 ( <b>2.161a</b> )	20
	2.	Ph	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87 ( <b>2.161b</b> )	20
	3.	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83 ( <b>2.161c</b> )	20
	4.	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91 ( <b>2.161d</b> )	20
	5.	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79 ( <b>2.161e</b> )	20
	6.	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	77 ( <b>2.161f</b> )	20
	7.	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-Py	91 ( <b>2.161g</b> )	20
 <b>2.155</b>	8.	Ph	Ph	93 ( <b>2.162</b> )	20
 <b>2.156</b>	9.	Ph	Me	90 ( <b>1.163a</b> )	20
	10.	Ph	Ph	65 ( <b>1.163b</b> )	20
	11.	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80 ( <b>1.163c</b> )	20
	12.	Ph	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71 ( <b>1.163d</b> )	20
	13.	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82 ( <b>1.163e</b> )	20
	14.	Ph	2-нафтил	76 ( <b>1.163f</b> )	20
	15.	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	66 ( <b>2.163g</b> )	20
	16.	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	87 ( <b>2.163h</b> )	20
	17.	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	73 ( <b>2.163i</b> )	20
	 <b>2.157</b>	18.	Ph	-	82 ( <b>2.164a</b> )
19.		3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	77 ( <b>2.164b</b> )	20
20.		4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	85 ( <b>2.164c</b> )	20
21.		4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	93 ( <b>2.164d</b> )	20
22.		2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	61 ( <b>2.164e</b> )	-30
 <b>2.158</b>		23.	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	52 ( <b>2.165a</b> )
	24.	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	68 ( <b>2.165b</b> )	20
 <b>2.159</b>	25.	Ph	H	87 ( <b>2.166a</b> )	65
	26.	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	91 ( <b>2.166b</b> )	65
	27.	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	79 ( <b>2.166c</b> )	65
	28.	Ph	Br	77 ( <b>2.166d</b> )	65
 <b>2.160</b>	29.	Ph	-	74 ( <b>1.167a</b> )	65
	30.	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	71 ( <b>1.167b</b> )	65



Важливим є те, що у всіх випадках цільові 5-аміотриазоли осаджуються з реакційного середовища чистими і можуть бути використані для наступних реакцій без подальшого очищення. Вони, зокрема, можуть застосовуватись для оцінки їх біологічної активності, враховуючи те, що нещодавно проведено фенотипічний скринінг 5-аміно-1,2,3-триазолів і знайдено перспективні сполуки, які продемонстрували значне пригнічення внутрішньоклітинного паразита на мишачій моделі хвороби Шагаса [303].

Окрім скринінгу на біологічну активність, 5-аміотриазоли мають значний синтетичний потенціал для анелювання до триазольного кільця нових циклів. Такий синтетичний шлях є найбільш вивченим для одержання [1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримидинів **2.168** і може бути реалізованим реакцією 5-аміотриазолу **S2.1**, що містить електрофільний центр у заміснику в положенні 4, з реагентом, що містить біелектрофільний центр **S2.2** (схема 2.54). Слід зазначити, що триазолопіримідини (азапурини) є важливим класом сполук, привабливим для біологічних досліджень, оскільки є близькими біоізостерами пуринових основ [304-311].

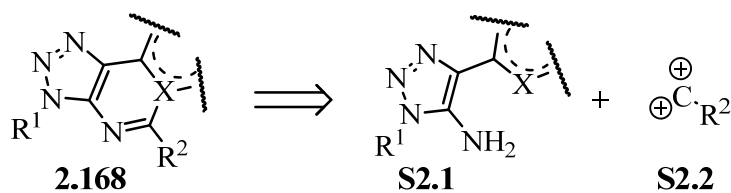
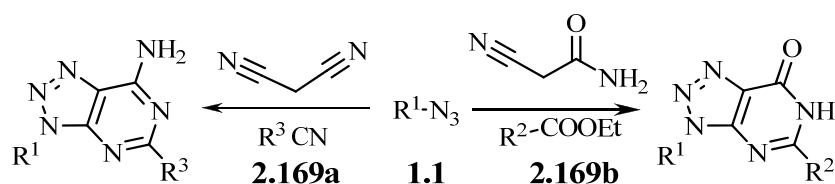


Схема 2.54. Ретросинтетичний аналіз конструювання [1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримидинів **2.168**

Серед розроблених методик синтезу [1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримидинів є варіант багатокomпонентного протоколу, що включає однореакторне формування 5-аміотриазолу реакцією азидів із малонітрилом чи похідними ціаноцтової кислоти і наступне анелювання піримідинового кільця дією аліфатичного чи ароматичного нітрилу **2.169a** або естеру **2.169b** (схема 2.48) [312-319]:



$R^1, R^2, R^3 =$  алкіл, арил.

Схема 2.48

Більш того, розроблена доміно-реакція синтезу триазолопіримидинів **2.171** реакцією з 2-азидо-1,3,4-тіадіазолу **2.170** та етилціаноацетатом за наявності етилату натрію як каталізатора (схема 2.55). Реакція включає утворення триазолу, перегрупування Дімрота та ацилювання тіадіазолу карбоксильною групою [255]:

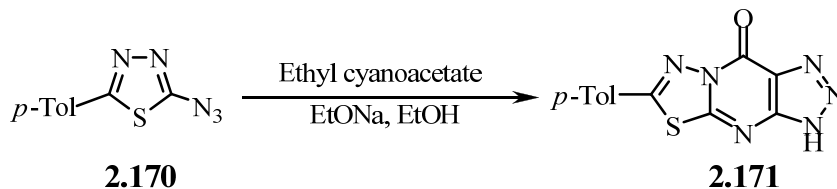


Схема 2.55

Для синтезу триазоло[4,5-*d*]піримидинів, що містять замісник, який можна використати для швидкої модифікації і створення молекулярного різноманіття в реакції з арилазидами **1.37**, ми дослідили 2-ціаноетантіоамід [320]. Знайдено, що арилазиди легко реагують з 2-ціаноетантіоамідом у системі MeONa/MeOH при кімнатній температурі, утворюючи 5-аміно-1*H*-1,2,3-триазол-4-карботіоаміди **2.172a-c** з виходами 74-87%. Зазначимо, що 1,2,3-триазол-4-карботіоамід **2.172a** був одержаний двостадійним синтезом, що включав тіонування амідного фрагмента в 1,2,3-триазол-4-карбоксамідів [321]. Нагріванням 5-аміно-1*H*-1,2,3-триазол-4-карботіоамідів **2.172a-c** з триетилортоформіатом одержано 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідини **2.173a-c** з меркаптогрупою, зручною для створення бібліотек речовин (схема 2.56).

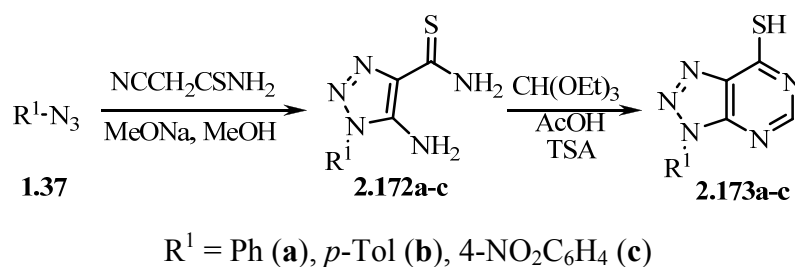


Схема 2.56

Іншим прикладом одержання похідних триазоло[4,5-*d*]піримідину є реакція 5-амінотриазолу, що містить бензімідазоловий фрагмент у положенні **2.158** і утворює необхідний для циклоутворення каркас із двох нуклеофільних центрів (NH<sub>2</sub> і NH). Встановлено, що при взаємодії амінотриазолу **2.158a,b** з

ортоетилформіатом утворюється нова поліциклічна гетеросистема [1,2,3]триазоло[4',5':4,5]піримідо[1,6-*a*]бензімідазолу **2.158a,b** (схема 2.51) [322].

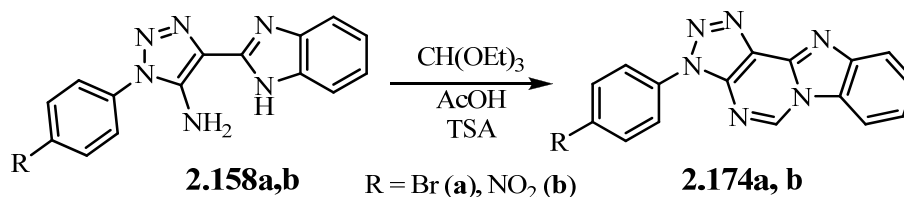


Схема 2.51

Піримідини **2.174a,b** отримані з непоганими виходами, незважаючи на невисоку реакційну здатність аміногрупи, дезактивованої електроноакцепторним впливом триазольного кільця. Так, згадані вище 4-(тіазоліл/бензтіазоліл)-5-аміно-1*H*-1,2,3-триазоли не реагують з ортоетилформіатом. Ймовірно, у цьому випадку реакція починається з атаки ортоетилформіату на атом азоту в бензімідазольному фрагменті, а рушійною силою взаємодії утвореного адукту з аміногрупою в триазолі є утворення ароматичної системи. Це підтверджує той факт, що спроби сформувати нове кільце у сполуках **2.166**, **2.167** в реакції з етил ортоформіатом у різних умовах не були успішними [511]. Аміногрупа в сполуках **2.166**, **2.167** інертна і з жорсткішими електрофілами. Лише у випадку сполуки **2.167b** вдалося продіазотувати аміногрупу і, як наслідок внутрішньомолекулярного азосполучення, одержати 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]цінолін **2.175** з низьким виходом (35%) (схема 2.52) [511].

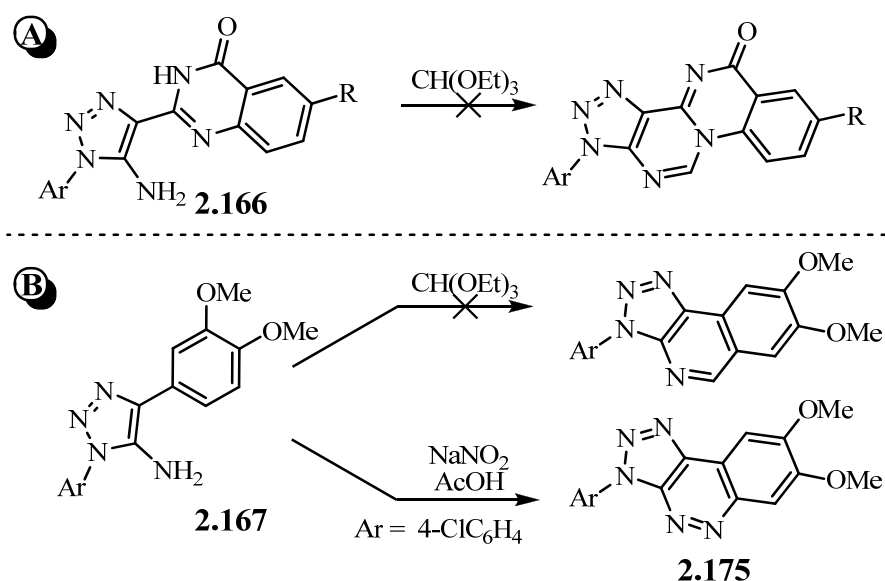


Схема 2.52

На основі проведених досліджень можна зробити такі висновки:

- характер замісника в кетоацетонітрилі може забезпечувати селективність утворення триазолів у реакціях з азидами. Електронодонорні замісники збільшують ймовірність атаки азидогрупи на нітрильну групу та утворення 5-аміно-1*H*-1,2,3-триазолу. У протилежному випадку електроноакцепторні замісники сприяють атаці на кетогрупу і утворенню 4-ціано-1*H*-1,2,3-триазолу;

- збільшення СН-кислотності метиленової групи внаслідок введення гетероароматичного замісника прискорює реакції з азидами.

- 5-аміно-1*H*-1,2,3-триазоли є зручними прекурсорами для синтезу 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідину у випадку, якщо замісник у положенні 4 містить високореакційний нуклеофільний центр.

## РОЗДІЛ 3

### ОДНОРЕАКТОРНІ, МУЛЬТИКОМПОНЕНТНІ ТА ДОМІНО-РЕАКЦІЇ НА ОСНОВІ ОРГАНІЧНИХ АЗИДІВ

Однореакторні, мультикомпонентні та доміно-реакції набувають все більшого значення в органічній та медичній хімії. Вони є дуже потужними синтетичними інструментами, оскільки дозволяють одержати як складні сполуки (скефолди), так і швидко урізноманітнювати в них замісники за одну просту експериментальну стадію з високою ефективністю та економією матеріалів, розчинників, часу, праці й енергоресурсів. Такі реакції мають значні переваги над звичайними синтезами лінійного типу, які, зокрема, продемонстровано у синтезі природних речовин та дослідженнях з медичної хімії і детально обговорено в низці оглядів і статей [323-329, 332]. Крім того, вищезгадані реакції часто відповідають вимогам концепції «зеленої хімії» [330-331].

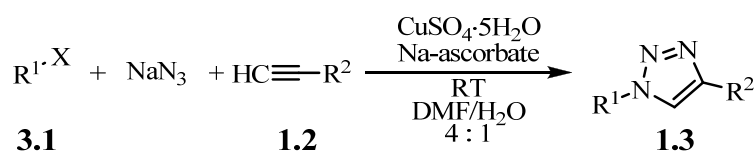
Зважаючи на те, що синтез, виділення та очищення органічних азидів є небезпечними і трудомісткими процедурами, більш вигідними є методики, в яких органічні азиди утворюються *in situ*, мінімізуючи час життя небезпечного азиду. Пошук та виявлення нових реакцій таких типів на основі органічних азидів, враховуючи їх надзвичайну реакційну здатність, мають сьогодні значний інтерес і широко досліджуються багатьма науковими групами [332-333].

#### 3.1 Однореакторне одержання азиду та його циклізація

Одна із стратегій конструювання мультикомпонентних реакцій передбачає генерування *in situ* реакційних партнерів з їх більш зручних та доступніших прекурсорів. У реакції CuAAC реагентами є монозаміщений ацетилен та азид. І хоча такий підхід використовують для генерування термінальних алкінів, зокрема реакціями гомологізації Сейферта-Гілберта з використанням реагенту Бестманна-Охіра (диметил-1-діазо-2-оксопропілфосфонат) [334-337] чи використанням алкілсиліцієвих TIPS/TMS-ацетиленів [338, 339], саме генерування вибухонебезпечних азидів *in situ*, які далі реагують з алкіном чи метиленкетонем,

що знаходиться в реакторі, утворюючи 1,2,3-триазоли, є більш доцільним [38, 340-343].

Одна з перших реакцій з генерування азидів *in situ* була проведена Фокінім та ін. [344]. За допомогою зручної однореакторної процедури 1,4-дизаміщені 1,2,3-триазоли **1.3** одержували з високими виходами з легкодоступних ароматичних і аліфатичних галогенідів **3.1** без виділення потенційно нестабільних органічних азидів як проміжних сполук. Аліфатичні азиди легко утворюються з відповідних галогенідів за допомогою нуклеофільного заміщення або, у випадку арил- та вінілазидів, – Cu(I)-каталізованою реакцією з азидом натрію. Цей спосіб став особливо зручним при використанні активованих галогенідів, таких як алільні, пропаргільні та бензильні похідні (схема 3.1). Щобільше, час реакції може бути зменшений дією мікрохвильового опромінення [345].



$\text{R}^1 = \text{алкіл}, \text{R}^2 = \text{алкіл, арил}, \text{X} = \text{Cl, Br, I}.$

Схема 3.1

Такий безпечний та ефективний спосіб синтезу 1,4-дизаміщених 1,2,3-триазолів став досить популярним і широко використовуваним [38, 340-342, 346-349]. Реакція була досліджена в різних умовах, при використанні широкого кола каталізаторів [343, 350]. Наприклад, реакцію проводили у воді при кімнатній температурі, використовуючи ультразвук та CuI як каталізатор [351]. Лімітуючою стадією такого підходу є швидкість нуклеофільного заміщення, тому низка субстратів у таких реакціях є малоактивними.

Шукаючи нові каталізатори, в реакції вивчили легкодоступні комплекси купруму:  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$  [352] та  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$  [353], які були активними при кімнатній температурі, при вмісті каталізатора 0,5 мол.%. Крім того, показано [354], що ізонітрільний комплекс Cu(I) ( $\text{ArNCCuCl}$ ) (рис. 3.1) був ефективним гетерогенним каталізатором, який можна легко відновлювати шляхом осадження і фільтрування, а також повторно використовувати щонайменше в п'яти циклах без

значної втрати активності [354]. Продемонстровано нову групу комплексів імінофосфорану з  $\text{CuI}$  (**IMPCuI**) (рис. 3.1), що виявляли універсальну та ефективну каталітичну дію у водному середовищі в м'яких умовах [355]. Досліджено також трис(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанол (**TBTM**) як новий ліганд (рис. 3.1), який утворює стабільний комплекс з  $\text{CuCl}$  [356].

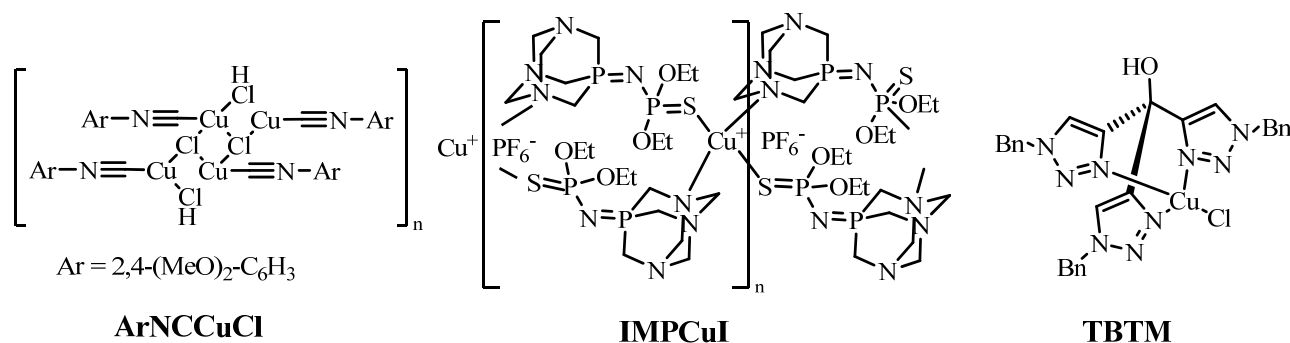


Рис. 3.1. Структура деяких каталізаторів для багатокомпонентного  $\text{CuAAC}$

Більш того, в реакції були застосовані іонні рідини для активування  $\text{Cu(I)}$  каталізатора, зокрема такі як  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  [357], та встановлено, що іонна рідина/ $\text{H}_2\text{O}$  є зручним реакційним середовищем, яке дозволяє використовувати галогеніди як при  $sp^3$ -, так і  $sp^2$ -гібридизованих атомах вуглецю [357]. Іншим прикладом є амінокислотні йонні рідини (AAIL), каталізатори на яких продовжували бути активними до шести послідовних циклів без значної втрати активності [358].

Комплекси  $\text{Cu(I)}$  з гетероциклічними карбенами  $\text{NHC-Cu(I)}$ , обговорені у підрозділі 1.4, також застосовували у  $\text{CuAAC}$ , в яких азид генерували *in situ* [118, 359]. Крім того, для проведення реакції у водному середовищі комплекси  $\text{NHC-Cu(I)}$  модифіковано введенням гідрофільних амонієвих груп (**SIPr**) (рис. 3.2) [122]. Іншим підходом передбачено іммобілізацію  $\text{NHC-Cu(I)}$  на твердій фазі, такій як смоли Мерріфілда (**Cu-PSIL**) чи кремнеземи ( $[\text{Cu}]\text{SiO}_2$ ), і встановлено, що іммобілізовані мідні каталізатори демонструють відмінну каталітичну активність [360, 361]. Виявлено макроциклічний чотириядерний комплекс  $[\text{Cu}_4(\text{im})_4](\text{PF}_6)_4$  (**PICu**) (рис. 3.2) з фенатроліном, який виявив високу каталітичну активність у реакції  $\text{CuAAC}$  на повітрі при кімнатній температурі в суміші  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  [362].

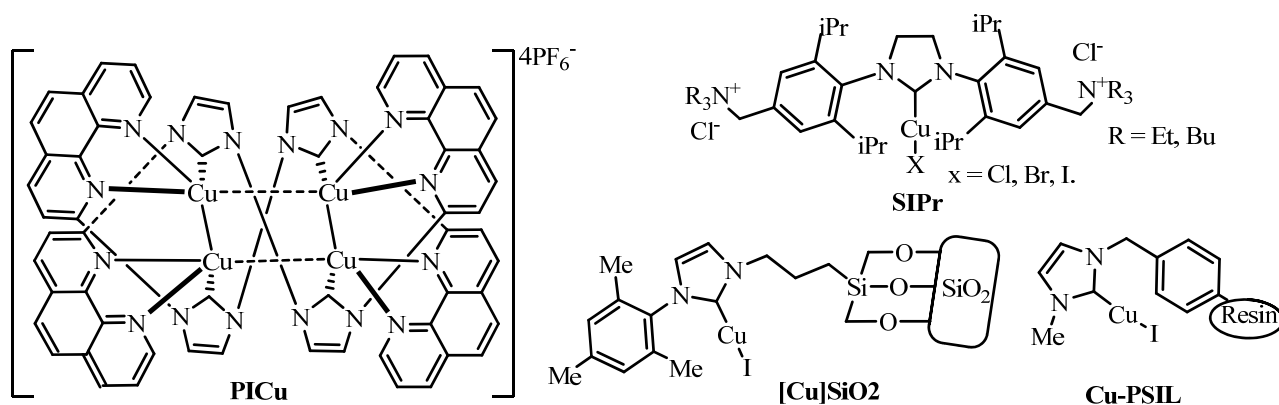
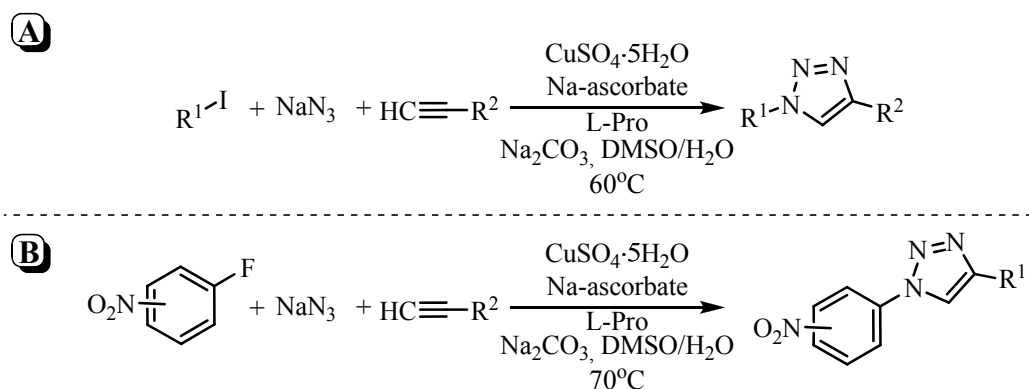


Рис. 3.2. NHC-Cu(I) каталізатори в однореакторній CuAAC

Одержано низку іммобілізованих на твердій фазі звичайних сполук купруму, що також проявляли значний каталітичний ефект [223, 363-377]. Крім того, виявили, що наночастинки міді на активованому вугіллі у водному середовищі ефективно каталізують багатокомпонентний синтез 1,2,3-триазолів із різних азидних попередників, таких як галогеніди органічних речовин, діазонієві солі, аніліни та епоксиди [378]. Активність різних каталізаторів була протестована в циклоприєднаннях бензилброміду та фенілацетилену. Виявлено, що найкращі результати отримані з  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , магнетитом, графітом, багат шаровою вуглецевою нанотрубкою та активованим вугіллем. Серед них активоване вугілля виявляло найвищу активність (> 99% виходу, 3 години), утворюючи триазол із кількісним виходом і після повторного використання в другому циклі [379].

Арилазиди генерували *in situ*, використовуючи модифіковані реакції Ульмана (схема 3.2, **A**) [380, 381] та реакції нуклеофільного заміщення в ароматичному ядрі ( $\text{S}_\text{N}^{\text{Ar}}$ ) (схема 3.2, **B**) [382]. Перевага використання реакції Ульмана полягає у тому, що і вона, і AAC каталізуються за допомогою Cu(I) (схема 3.2) [344, 380, 381]. Реакції типу Ульмана знайшли широке застосування у трикомпонентних синтезах. Так, варіант тандемного каталізу був виявлений на прикладі взаємодії арилацетиленкарбонової кислоти з арилідідами, в якій Cu(I) каталізував одразу три реакції: заміщення, декарбоксілювання та AAC [383]. Цей тип реакцій був розширений за допомогою використання трифторборних реагентів для синтезу 1,2,3-триазолотрифтороборатів, які досліджували в реакціях крос-сполучення Судзукі-Міяури [384, 385].





$R^1$  = вініл, арил  $R^2$  = алкіл, арил.

Схема 3.2

Запропонована стратегія  $S_N^{Ar}$ -AAC підходить для конструювання системи анельованих ароматичних кілець. Наприклад, вона була використана для одержання 1,2,3-триазолопіразинопіридазиндіонів **3.3** з 4,5-дихлорпіридазинонів **3.2**, азиду натрію, діетилацетилендикарбоксилату **1.56** та аміну [386] (схема 3.3).

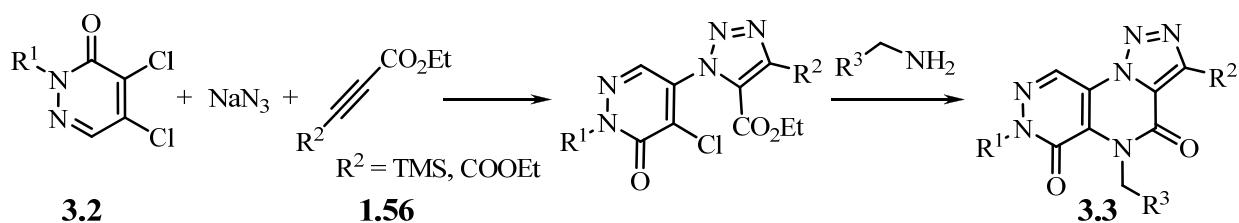


Схема 3.3

Представлено тандемну CuAAC, що включає реакцію типу Ульмана та безпосереднє внутрішньомолекулярне арилювання з утворенням нової конденсованої азаетероциклічної структури з імідазо[1,2-*a*]піридиновим фрагментом **3.4** (схема 3.4) [387].

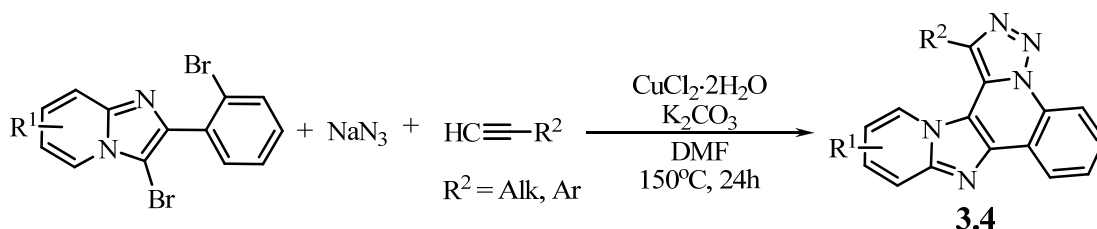


Схема 3.4

Заміщені 1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хіноліни **3.6** одержані тандемною циклізацією (*E*)-3-(2-бромарил)-1-арилпроп-2-ен-1-онів **3.5** з азидом натрію та CuO як каталізатором (схема 3.5) [388].

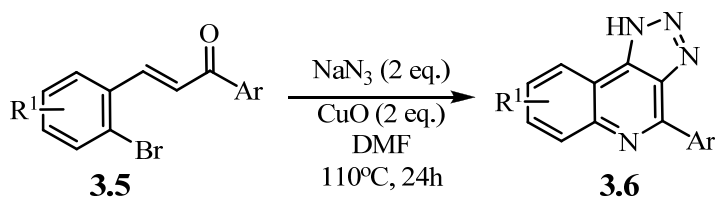
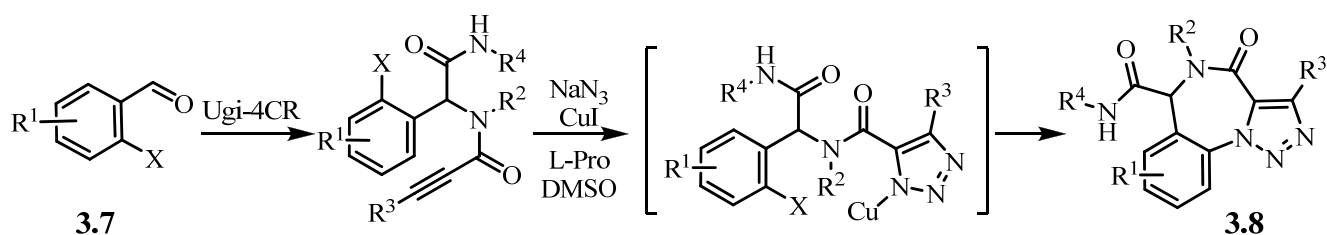


Схема 3.5

Поєднання C-N сполучення за Ульманом з CuAAC та чотирикомпонентною реакцією Угі дозволяє одержувати триазоло[1,5-*a*][1,4]бензодіазепінони **3.8**, виходячи з 2-галуарилкарбальдегідів **3.7** (схема 3.6) [389].



$R^1 = \text{H, MeO, F, Cl}$ .  $R^2 = \text{Алкіл, Вп}$ .  $R^3 = \text{H, Me, Арил}$ ,  $R^4 = \text{Алкіл}$ .

Схема 3.6

Цікавий приклад генерування галогенпохідного запропоновано у синтезі триазолотриазепініндазолонів **3.11**, який одержано одnoreакторно з оксазоліно-2*H*-індазолів **3.9**. Перетворення включає три послідовні перетворення: 1) розкриття оксазолінового циклу дією пропаргілбромідів **3.10** на оксазоліно-2*H*-індазоли **3.9** з одержанням *N*<sup>1</sup>-(пропаргіл)-*N*<sup>2</sup>-(2-брометил)-заміщеного індазолону **I3.1**; 2) заміщення бромів азидогрупою **I3.2**; 3) некаталізоване внутрішньомолекулярне 1,3-диполярне циклоприєднання, котре утворює цільову гетероциклічну систему **3.11** (схема 3.7) [390].

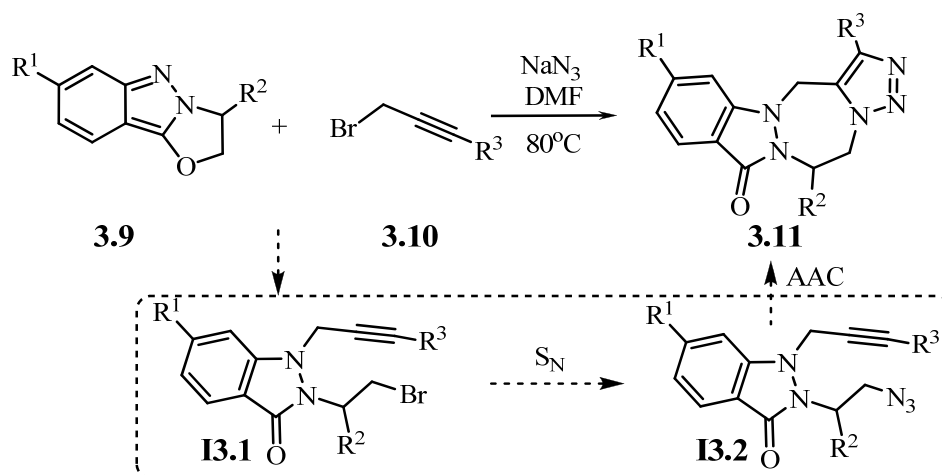
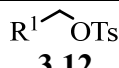
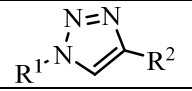
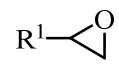
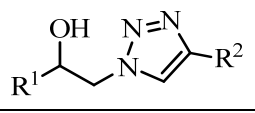
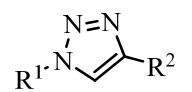
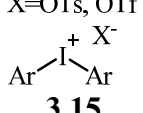
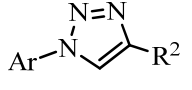
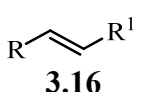
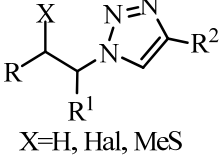


Схема 3.7

Окрім галогенідів можна використати інші функціональні групи, здатні до нуклеофільного заміщення: наприклад, мезитильні або тозильні похідні **3.12** (табл. 3.1, рядок 1) [64, 391, 292], (тозилювання може бути здійснене *in situ* за допомогою таких реагентів, як *N*-(*p*-толуолсульфоніл)імідазол (Tsim) [393]), епоксиди **3.13** (табл. 3.1, рядок 2) [394-397], борні кислоти **3.14** (табл. 3.1, рядок 3) (борні кислоти як попередника азиду використовували в реакціях циклоконденсації з  $\beta$ -кетоестерами [142, 398-400], солі діарилйодонію **3.15** (табл. 3.1, рядок 4) [401] та алкени **3.16** (табл. 3.1, рядок 5) [115, 402].

Таблиця 3.1

Попередники азидів, яких використовують в одnoreакторній CuAAC

№	Реагент	Каталітична система/умови	Продукт	Джерело
1.	 <b>3.12</b>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O -Na-аскорбат / ДМСО 60°C		[64, 391, 292]
2.	 <b>3.13</b>	1) 5 моль % CuI/PEG-400; 2) 0.5 моль % CuNPs/C; 3) Cu(I)-цеоліти		[394-397]
3.	$R^1-B(OH)_2$ <b>3.14</b>	1) Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuSO <sub>4</sub> , CuI, CuCl 2) CuI/PEG-400 3) CuONPs/KSF-глина 3) CuFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>		[142, 398-400]
4.	$X=OTs, OTf$  <b>3.15</b>	CuI/PEG-400		[401]
5.	 <b>3.16</b>	0.5 моль % CuNPs/C; ([Me <sub>2</sub> S <sup>+</sup> SMes]BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> )	 X=H, Hal, MeS	[115, 402]

Іншим зручним класом прекурсорів органічних азидів є аміни, які можуть бути перетворені в азиди через діазосполуки (схема 3.8, шлях **A**) або реакціями діазотрансферу (схема 3.8, шлях **B**). Як приклад, генерування азидогрупи маршрутом **A** може бути здійснено з використанням третбутилнітриту (tBuONO) та триметилсаліційазиду (TMSA). Така методика дозволяє використовувати як аліфатичні низькомолекулярні, так і ароматичні аміни (схема 3.8) [403]. Крім того, було повідомлено про модифікацію цієї методології, яка використовує мікрохвильове випромінювання для значного підвищення швидкості утворення

1,4-дизаміщених триазолів [404, 405]. У такому однореакторному підході були застосовані комерційно доступні діазонієві солі (Fast Red RC, Fast Blue B, Fast Corinth V і Variamine Blue B) як ефективні ароматичні попередники азиду в класичних умовах CuAAC ( $\text{CuSO}_4/\text{Na}$ -аскорбат,  $t$ -BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1)[406]. З іншого боку (схема 3.8, шлях **B**), для одержання азидів через реакцію діазопереходу використовують трифлілазид ( $\text{TfN}_3$ ) [42]. Він є високоефективним агентом для діазотранферу, однак практичне застосування обмежує його вибухонебезпечність. Як альтернативу запропоновано використання стабільніших реагентів, таких як імідазол-1-ілсульфонілазид гідрохлорид [407] та нонафторбутансульфонілазид ( $\text{NfN}_3$ ) [408].

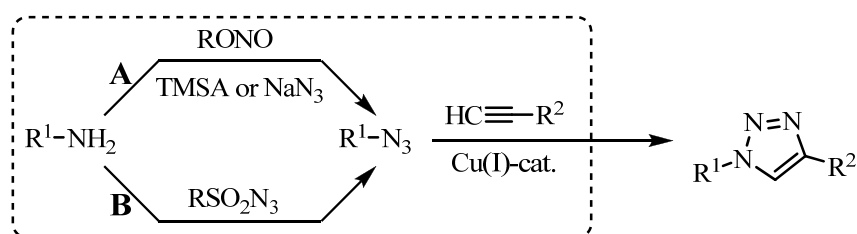


Схема 3.8

Ацетильовані адукти реакції Бейліс-Гілмана **3.17** використані в однореакторних  $\text{S}_\text{N}$ -AAC реакціях [52, 409] для синтезу трициклічних [1,2,3]триазоло[1,4]бензоксанонінових похідних **3.18** дією азиду натрію та нагріванням проміжного азидоалкіну **13.3** протягом 2 годин при  $110^\circ\text{C}$  у тому ж розчиннику, щоб забезпечити проходження внутрішньомолекулярної AAC (схема 3.9) [410].

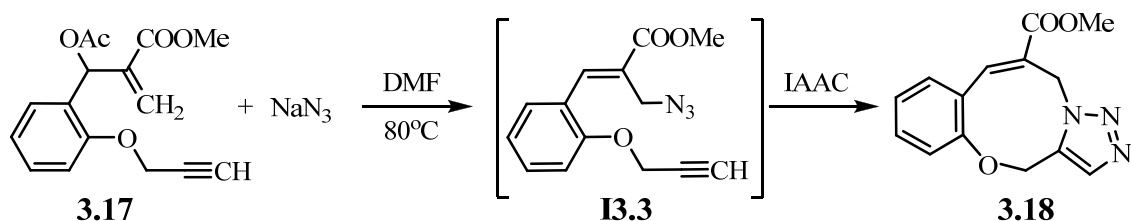


Схема 3.9

Реакція Манніха також може бути поєднана з CuAAC в однореакторному синтезі N-функціоналізованих 1,2,3-триазолів **3.20**. Це продемонстровано на прикладі взаємодії 3,4-дигідропіримідинонів **3.19a** або амідів **3.19b** з параформальдегідом, азидом натрію та алкінами (схема 3.10) [411].

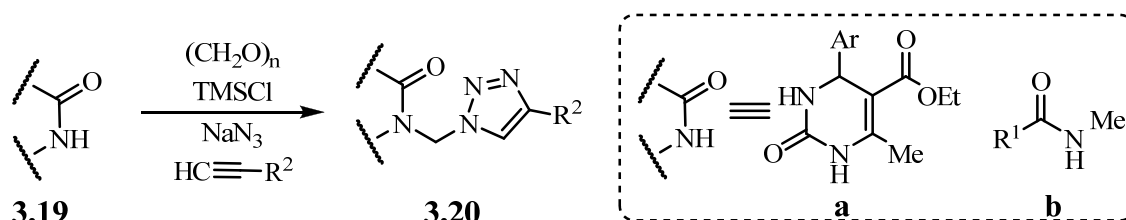


Схема 3.10

Відомий приклад одnoreакторного окисного азидування з наступною реакцією CuAAC. Спосіб включає взаємодію вторинних спиртів **3.21** з гідрокси(тозилокси)йодбензолом (реагент Козера) та азидом натрію і наступне циклоприєднання з фенілацетиленом в CuI з утворенням  $\beta$ -кето-1,2,3-триазолів **3.22** (схема 3.11) [412].

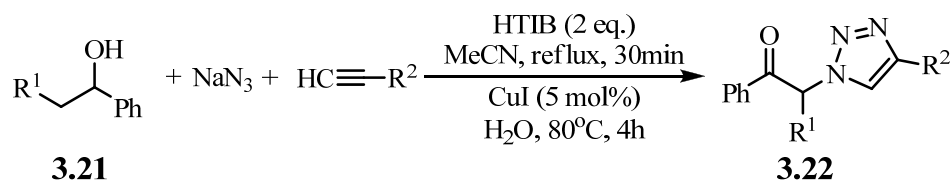


Схема 3.11

Для вивчення каталітичних ефектів субстратів в одnoreакторних реакціях CuAAC ми дослідили низку нових сполук. За еталонний каталізатор було обрано CuI, ефективність якого обговорено в розділі 1. Досліджено реакцію алілгалогенідів **3.23a,b** з азидом натрію та фенілацетиленом **1.2d** для синтезу 1-аліл-1*H*-1,2,3-триазолу **3.24a,d** (схема 3.12). Зазначимо, що такі алілтриазоли представляють інтерес як ліганди для комплексоутворення зі сполуками міді. Система CuI/Et<sub>3</sub>N виявилась високоефективною для використання у ній алілброміду, який за короткий час був перетворений в алілтриазол **3.24a** з високим виходом. З літературних джерел відомо, що алілтриазол **3.24a** можна одержати трикомпонентною реакцією між алілбромідом, TMSA та фенілацетиленом за наявності каталітичної системи Pd(II)–Cu(I) [413], однак у CuI/Et<sub>3</sub>N його вихід був вищим, і реакція не потребувала використання вартісного паладію. Більш того, менш реакційноздатний 3,3-диметилалілхлорид також легко вступав в S<sub>N</sub>-CuAAC реакцію, утворюючи триазол **3.26b** з хорошим виходом.

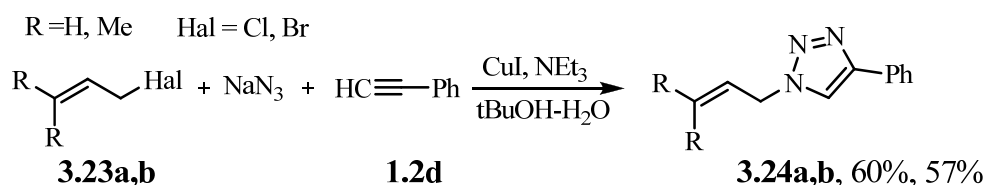


Схема 3.12

Біядерний триазол **3.26** було отримано з реакції між 1,4-дихлоробутином-2, натрій азидом і фенілацетиленом за наявності Cu(I) йодиду як ефективного каталізатора [344] (схема 3.13).

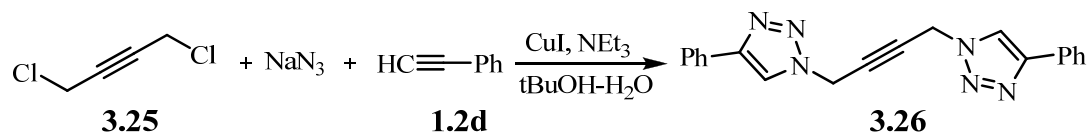


Схема 3.13

Як представників  $\alpha$ -галогенкетонів у реакції, каталізованій системою CuI/Et<sub>3</sub>N, ми дослідили хлорацетон **3.27a** та 4-хлорацетооцтовий естер **3.27b** (схема 3.14). При виборі об'єкту дослідження було враховано, що раніше в однореакторному синтезі для реакції хлорацетону використовували складні каталітичні системи, як, для прикладу, йонні рідини, що містять йон Cu(I) [414] чи наночастинки йодиду купрум на полі(4-вінілпіридині) [373]. Взаємодія хлорацетону **3.27a** та 4-хлорацетооцтового естеру **3.27b** з NaN<sub>3</sub> та фенілацетиленами відбувалася швидко з явним екзотермічним ефектом. Це свідчить про високу реакційну здатність таких  $\alpha$ -карбонільних азидів, що спостерігалось і в реакціях конденсації. У результаті одержано триазолілметилкетони **3.28** з високим виходом.

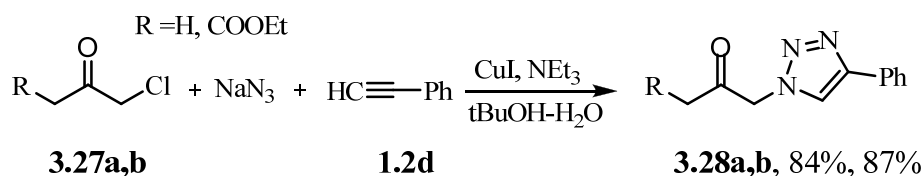
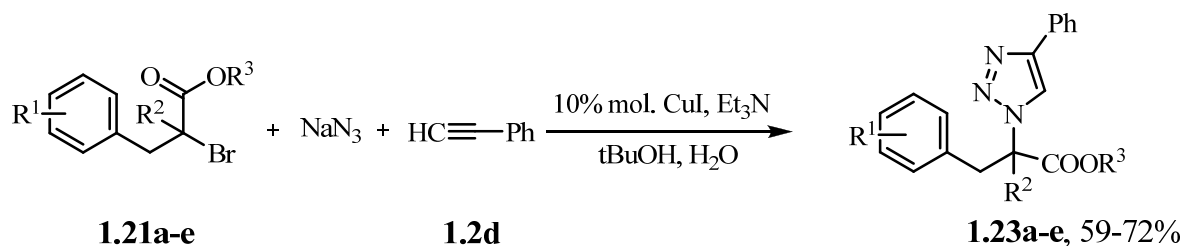


Схема 3.14

Враховуючи, що 2-азидо-3-арилпропаноати продемонстрували високу реакційну здатність у реакціях CuAAC (підрозділ 1.1), їх попередники алкіл 2-бром-3-арилпропіонати були досліджені у мультикомпонентному варіанті. Встановлено, що проведення реакцій алкіл 2-бром-3-арилпропіонатів **1.21** з азидом

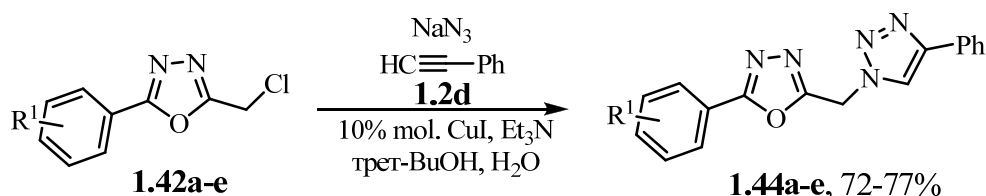
натрію та фенілацетиленом **1.2d** при кімнатній температурі протягом 12 годин за наявності CuI та триетиламіну в середовищі *t*-BuOH-H<sub>2</sub>O (2:1) призводить до утворення триазолів **1.23a-e** з виходами 59-72% (схема 3.15) [77].



**1.23:** R<sup>1</sup> = 3-Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Et (**a**); R<sup>1</sup> = 2-Cl, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Et (**b**); R<sup>1</sup> = 4-Br, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Et (**c**); R<sup>1</sup> = 3,4-Cl<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me (**d**); R<sup>1</sup> = 3-CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Me (**e**).

Схема 3.15

Близьким за реакційною здатністю до 2-бром-3-арилпропіонатів **1.21** були хлорметил-1,3,4-оксадіазоли **1.42**, які у середовищі *t*-BuOH-H<sub>2</sub>O (2:1) при кімнатній температурі реагували з азидом натрію та фенілацетиленом **1.2d** за наявності CuI та триетиламіну, формуючи 1,2,3-триазольний цикл (**1.44a-e**) з виходами близько 70% (схема 3.16). Зазначимо, що вихід триазолів був дещо нижчим, ніж при використанні азидів, одержаних заздалегідь.



R<sup>1</sup> = H (**a**), 4-Cl (**b**), 2-Br (**c**), 4-Br (**d**), 3-Me (**e**).

Схема 3.16

У одnoreакторному варіанті взаємодії 1,2,4-оксадіазолів **1.47** з фенілацетиленом **1.2d** і NaN<sub>3</sub> 1,2,3-триазоли **1.49a,b,d** одержували зі співмірними виходами (схема 3.17).

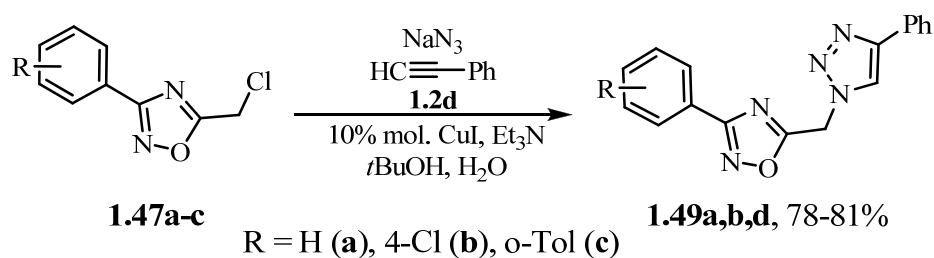


Схема 3.17

Якщо розглядати інший варіант однореакторних реакцій, в яких згенерований *in situ* азид вступає у реакцію циклоконденсації з метиленактивними сполуками, то таких прикладів, на відміну від CuAAC, є небагато. Зокрема, показано застосування борних кислот як азидного попередника, які досліджено в реакціях циклоконденсації з  $\beta$ -кетоестерами (етил-4,4-дифторацетоацетат або етил-4,4,4-трифторацетоацетат) за наявності  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  та піперидину. В результаті одержано 1-арил-5-трифторметил (або дифторметил) 1,4,5-тризаміщені 1,2,3-триаколи з високим виходом (схема 3.18) [142].

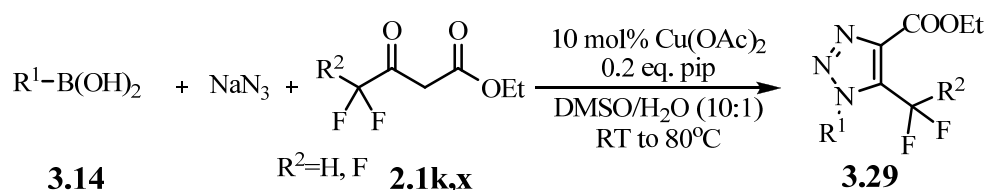


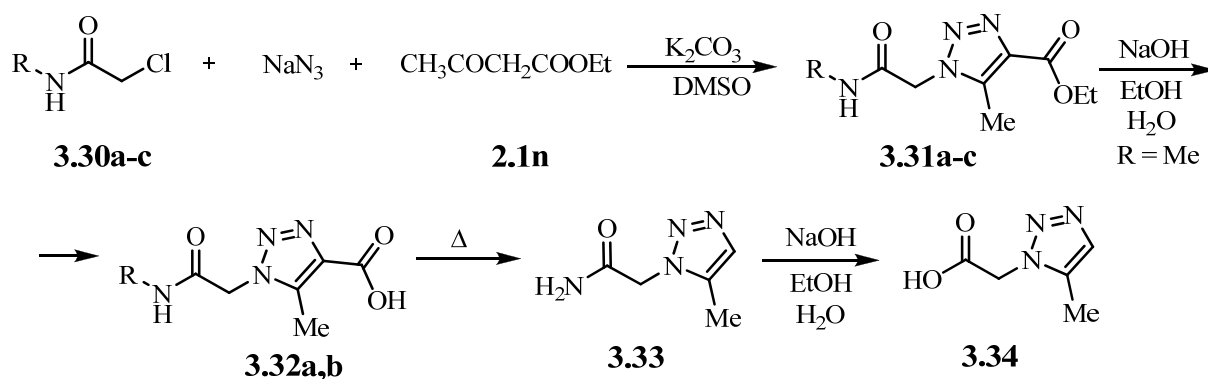
Схема 3.18

Обмежене використання однореакторних реакцій генерування азидів нуклеофільним заміщенням із подальшою конденсацією зумовлено тим, що умови реакції передбачають використання основних середовищ, в яких конкурентно до азид-йону сильним нуклеофілом є і карбаніон, утворений з метиленової компоненти. Очевидно, що для реалізації такого підходу реакцію потрібно проводити в м'яких умовах без використання жорстких основ.

Як було показано вище,  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$  є м'якою основою для проведення реакцій азидів із метиленкетонами. Крім того, ДМСО є одним із найкращих розчинників у реакції азиду натрію зі сполуками з активними галогенами. Саме тому такі реакційні умови ми використали в однореакторному синтезі. Так, взаємодією хлорацетамідів **3.30a-c** з натрій азидом і ацетооцтовим естером **2.1n** отримано нові триаколи **3.31a-c** з високими виходами. Одержані сполуки **3.31a,b** за наявності невеликого надлишку луку піддавалися селективному гідролізу естерної групи з утворенням 1,2,3-триазол-4-карбонових кислот **3.32a,b**. Декарбоксілюванням сполуки **3.32a** з подальшим гідролізом амідного фрагмента синтезовано важкодоступну 2-(5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)оцтову кислоту **3.34**. Остання є зручним низькомолекулярним структурним блоком для побудови



бібліотек похідних 2-(5 метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Моніторинг гідролізу естерної групи сполуки **3.31c** проводили за допомогою ІЧ-спектроскопії, спостерігаючи зміну частот інтенсивних характерних смуги коливань карбонільних груп з  $\nu$  (COOEt) = 1706  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu$  (NHCO) = 1655  $\text{cm}^{-1}$  для естеру **3.31** до  $\nu$  (COOH) = 1685  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu$  (NHCO) = 1669  $\text{cm}^{-1}$  для кислоти **3.32b**. Крім цього, у спектрах сполук **3.31c** і **3.32b** спостерігали смуги середньої інтенсивності, які відповідають валентним коливанням N-H зв'язку ( $\nu$  = 3270  $\text{cm}^{-1}$  для **3.31** та  $\nu$  = 3262  $\text{cm}^{-1}$  для **3.32b** відповідно) (схема 3.19).



**3.30, 3.31:** R = H (a), Ph (b), Mes (c). **3.32:** R = H (a), Mes (b).

Схема 3.19

Цей підхід був реалізований і для метил 5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилату **3.35**, який взаємодією з азидом натрію та ацетооцтовим естером **2.1n** був перетворений в етил 1-((5-(метоксикарбоніл)фуран-2-іл)метил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат **3.36** з виходом 57% (схема 3.20).

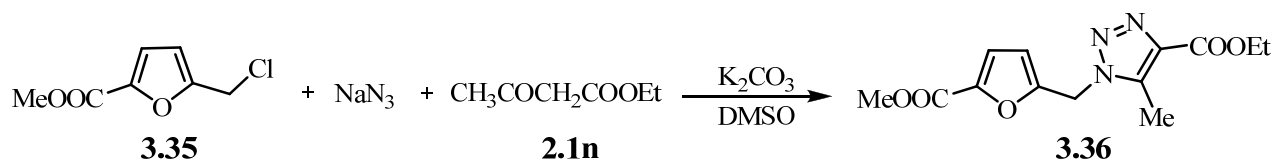


Схема 3.20

Використовуючи як вихідну сполуку 4,4'-біс(бромометил)-1,1-біфеніл **3.37**, синтезовано естер 1,2,3-триазолкарбонової кислоти **3.38**, який легко піддається гідролізу в лужних умовах з утворенням відповідної кислоти **3.39**. В ІЧ-спектрах спостерігали зміни в інтенсивності характерних смуг карбонільних груп сполук **3.38** і **3.39** при  $\nu$  = 1708  $\text{cm}^{-1}$ , які відповідають (CO) естеру **3.38** і  $\nu$  = 1682  $\text{cm}^{-1}$  –

v (CO) кислоти **3.39** (схема 3.21).

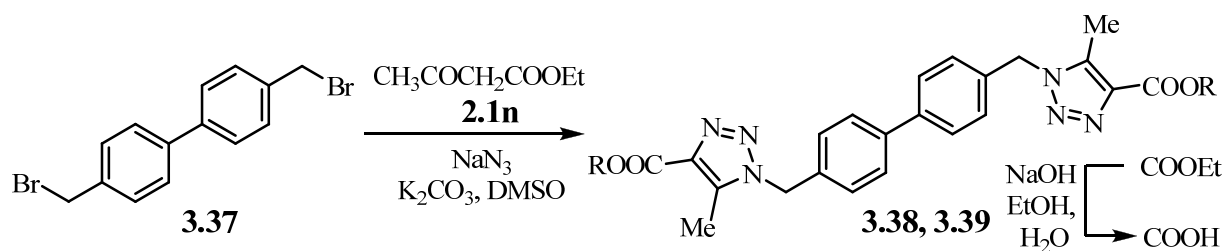


Схема 3.21

З проведених досліджень, є очевидним що висока нуклеофільністю азид-йону, дозволяє конструювати найрізноманітніші варіанти однореакторних реакцій, генеруючи органічний азид *in situ* реакціями нуклеофільного заміщення, навіть за наявності карбаніонів. Це дозволяє здійснювати однореакторно не лише реакції ААС, а й циклоконденсації новоутворених азидів із метиленактивними сполуками.

### 3.2 Однореакторне циклоприєднання та введення замісників у новоутворений 1,2,3-триазольний цикл (літературна довідка)

Класичним прикладом однореакторної стратегії використання азидів є введення замісника у положення 5 триазолу в умовах реакції ААС. Такі перетворення можливі завдяки тому, що проміжні інтермедіати циклоприєднання, для прикладу, купрати 1,2,3-триазолу, можуть бути захоплені електрофілом. Одним із перших прикладів такої реакції є регіоспецифічний синтез 5-йод-1,4-дизаміщеного-1,2,3-триазолу **3.40** (схема 3.22). Ця тактика згодом була випробувана на великій кількості прикладів різних заміщених азидів, агентів для введення йоду, каталізаторів та умов реакцій [127, 128, 131, 415-420]. Досліджували різноманітні її аспекти, зокрема, вплив концентрація алкіну [129] та роль трийодид-йону у процесі утворення 5-йод-1,2,3-триазолу [130]. Більш того, показано що заміщення йоду на фтор забезпечує шлях до 5-фтортриазолів, які можуть реагувати з різними нуклеофілами для отримання повністю заміщених 1,2,3-триазолів [421]. Стратегія була корисна для створення складних

біокомпонентів, зокрема, у пептидному твердофазному синтезі [422] одержанням  $^{125}\text{I}$ -мічених триазолів як маркерів для біомедичних досліджень [423] та інгібіторів простагландинЕсинтази (mPGES-1) [424]. Розвитком даної стратегії стало використання інших галогенуючих електрофільних агентів, таких як CuBr-NCS, для ефективного одержання 5-бром-1,4-дизаміщених-1,2,3-триазолів [425, 426].

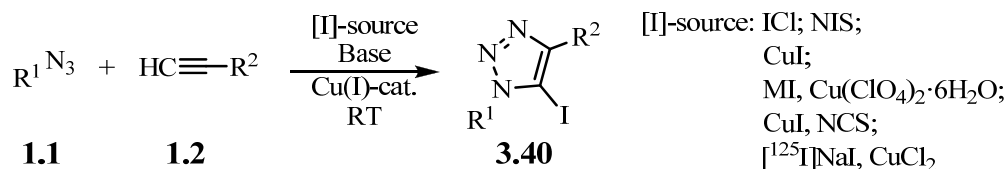


Схема 3.22

Серед запропонованих механізмів два вважаються найбільш імовірними (схема 3.23). Один із можливих шляхів (схема 3.23, шлях **A**) схожий на той, що запропонований для CuAAC [427-429] і включає утворення  $\sigma$ -ацетилового комплексу як першого ключового інтермедіату. Координація азиду через проксимальний атом азоту та наступна циклізація з утворенням триазолілкупрату **I3.5**. Обмін купруму на йод (йодуючого агента йодалкіну) завершує цикл, тим самим вивільняючи йодтриазол **3.40**. Як альтернатива (рис. 3.4, шлях **B**) [419] передбачається утворення  $\pi$ -комплексного інтермедіату купруму з йодалкіном **I3.4** із наступним зв'язуванням азиду. Циклізація через вініліденоподібний перехідний стан **I3.5** веде до йодтриазолу **3.40**. Відмінною рисою цього шляху є те, що зв'язок C-I ніколи не розривається під час каталізу.

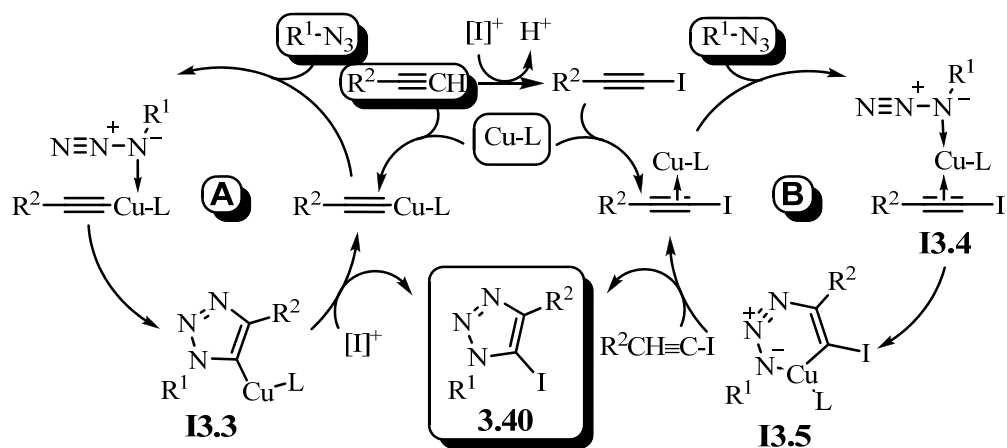


Схема 3.23. Найімовірніші механізми для CuAAC з йодуванням

Важливо те, що в процесі реакцій CuAAC можуть бути також утворені C–C зв'язки (схема 3.24, табл. 3.2).

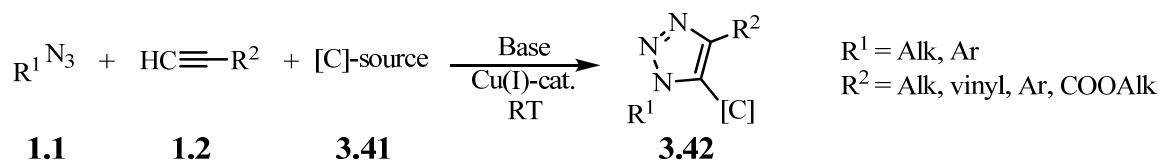


Схема 3.24

Таблиця 3.2

Однореакторні CuAAC з введенням карбонового замісника в положення 5 триазолу

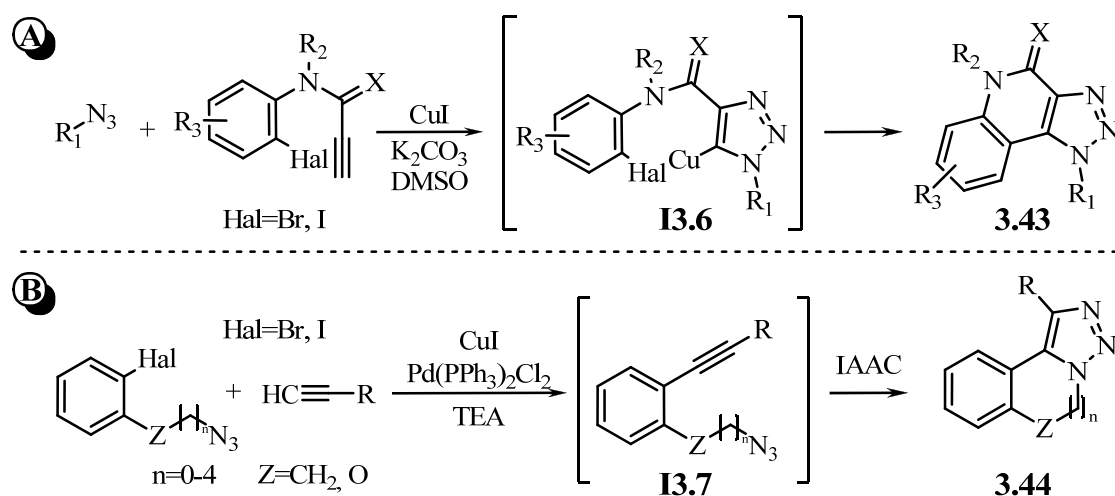
№	Реагент ([C]-source)	Cu(I)-каталізатор	Основа	Продукт	Джерело
1		CuBr (1.0 екв.)	2,6-лутидин (2.0 екв.)		[59]
2	ArI	CuI (0.1 екв.)	tBuOLi (2.0 екв.)		[430]
3	R <sup>2</sup> -C≡CH	Cu <sub>2</sub> O (1.0 екв.)	–		[431]
4		R <sup>2</sup> -C≡C-Cu <sup>[a]</sup>	–		[432]
5		CuI (2.0 екв.)	DIPEA (5.0 екв.)		[433]

<sup>[a]</sup> використовували завчасно приготовані ацетиленіди.

Як показано в табл. 3.2, проміжні купрати 1,2,3-триазолу можуть бути перехоплені карбокатионом чи радикалом. Одним із перших таких прикладів є синтез 5-аліл/пропаргілтриазолів **3.42a** (табл. 3.2, рядок 1) [59]. Здійснено *in situ* арилювання купрату триазолу йодаренами з утворенням 5-арилтриазолів **3.42b** (табл. 3.2, рядок 2) [430]. Крім того, встановлено, що оксид Cu<sub>2</sub>O ефективно

каталізує утворення 5-алкініл-1,2,3-триазолів **3.42с**, в якому молекула вихідного ацетилену бере участь у формуванні С–С зв'язку, а окисником виступає кисень повітря (табл. 3.2, рядок 3) [431]. Нещодавно показано, що ацильний карбокатион також може бути застосований у цьому типі реакцій, що успішно продемонстровано при синтезі 5-(2-алкокси-1,2-діоксоетил)-1,2,3-триазолів **3.42d** (табл. 3.2, рядок 4) [432]. Зазначений підхід використано для синтезу 4,5-функціоналізованих триазоліл-нуклеозидів **3.42e** (табл. 3.2, рядок 5), а як електрофіли, крім ацильного катіона, застосовували  $\text{PhSe}^+$  [433].

Розроблено внутрішньомолекулярний варіант описаної стратегії, ключовою стадією (**I3.6**) якого є побудова С–С зв'язку реакцією за типом Ульмана (схема 3.23, приклад **A**). Як результат одержано нові системи 1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хінолін-4(5*H*)-онів **3.43** [434]. З іншого боку, додавання у такий варіант реакції додатково до Cu(I)-каталізатора паладієвих каталізаторів також дозволяє одержувати поліциклічні похідні триазолу подібного типу **3.44** [435] (схема 3.25, приклад **B**), проте сам механізм і послідовність стадій змінюються. Більшість авторів схиляється до думки, що в такому випадку першою стадією реакції є не формування триазольного кільця, а реакція Соногашира, крос-сполучення арилгалогеніду з ацетиленом (**I3.7**), а вже наступною стадією – некаталітична внутрішньомолекулярна реакція ААС [436-438]. Регіоселективність контролюється не Cu(I)-каталізатором, а жорсткістю молекулярного каркасу.



$\text{R}^1 = \text{алкіл}, \text{арил} \quad \text{R}^2 = \text{H}, \text{алкіл}, \text{MeO}, \text{Hal}, \text{NO}_2, \text{COOEt}, \text{CN}, \text{X} = \text{O}, \text{H}_2.$

Схема 3.25

Крім того, використовуючи стратегію аеробного окисного сполучення, Cu(I)-триазольний комплекс був успішно захоплений фосфонатом **3.45**, утворюючи різноманітні 1,2,3-триазоліл-5-фосфонати **3.46** (схема 3.26). Це перший приклад безпосередньої побудови C<sup>sp2</sup>-P зв'язку при кімнатній температурі за допомогою аеробних реакцій окисного сполучення [439].

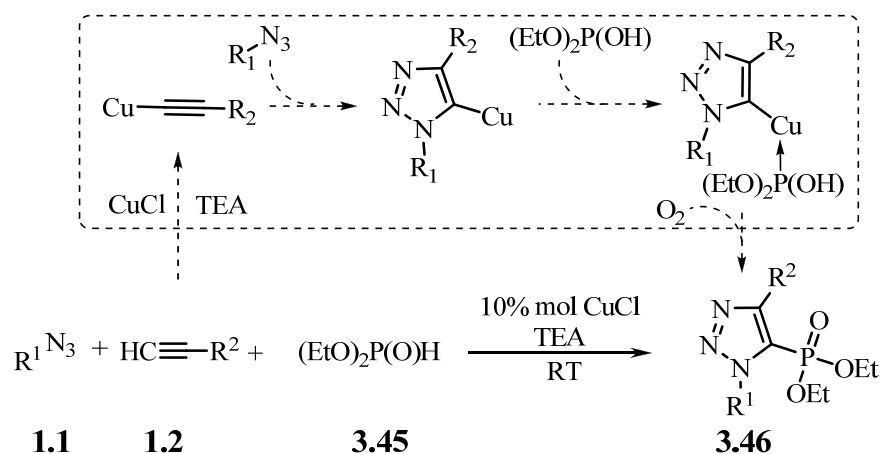
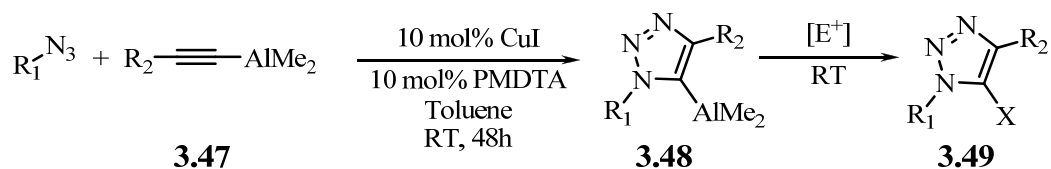


Схема 3.26

Зрештою, щоб зробити дану стратегію зручнішою для більшого кола електрофілів, було знайдено спосіб «стабілізації» Cu-триазольного інтермедиату заміною його на алюотриазольний **3.48**, який регіоселективно одержували Cu(I)-каталітичним циклоприєднанням азидів до ацетилідів алюмінію **3.47** (схема 3.27). Такі триазоліалюмінати **3.48** є стабільнішими, але залишаються високореакційними у реакціях із різними електрофілами [E<sup>+</sup>] для синтезу 1,4,5-тризаміщених триазолів **3.49** [440].



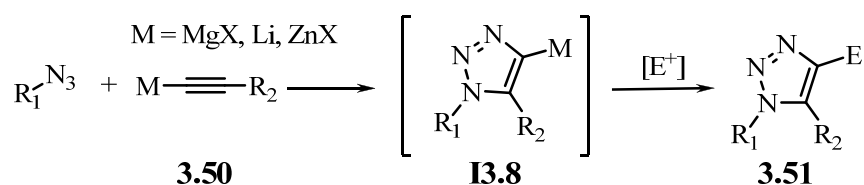
R<sup>1</sup> = алкіл, арил R<sup>2</sup> = алкіл, арил;

[E<sup>+</sup>] = DCl, D<sub>2</sub>O; NCS, NBS, NIS, ClCO<sub>2</sub>Alk;

X = D, Cl, Br, I, CO<sub>2</sub>Alk.

Схема 3.27

З іншого боку, інтермедіати **I3.8** реакції металацетиленідів **3.46** у синтезі 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів можуть бути захоплені різними електрофілами. Найзручнішими для таких цілей є адукти Гриньяра – 1,5-дизаміщені-1,2,3-триазолілмагнійгалогеніди **I3.8**, хоча використовують і сполуки літію та цинку (схема 3.28). Реакція ефективна з більшістю електрофілів для одержання сполук **3.51**, однак у низці випадків відбувається утворення побічних продуктів. Найчастіше це 1,5-дизаміщені-1,2,3-триазоли, що є продуктами протонування інтермедіату. Крім того, у випадку сульфоаміол- та сульфонілхлоридів відбувалося хлорування триазольного кільця. У реакціях йодування з I<sub>2</sub> виявлено утворення значних кількостей продуктів окисного сполучення 4,4'-бістриазолів [263, 441]. Використовуючи цинкорганічні алкіни одержують проміжні цинктриазоли, які можуть бути використані в реакції крос-сполучення Негіші [442]. Використання у такій реакції діарилхлорофосфонатів дозволяє синтезувати низку нових моно(триазоліл)фосфінових лігандів [443], які вивчалися як ліганди в комплексах паладію, з метою використання їх як каталізаторів у реакціях крос-сполучення Судзукі-Міяура [444, 445].



R<sup>1</sup> = алкіл, арил, RSO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = алкіл, арил, [E<sup>+</sup>] = DCl, D<sub>2</sub>O; I<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, ClCO<sub>2</sub>Me, PhCOH, PhNCO; E = D; I, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me, PhCHOH, PhNHCO, PPh, PC<sub>6</sub>F<sub>5</sub>.

Схема 3.28

Підсумовуючи, варто акцентувати на тому, що інтермедіати реакції ААС (металіди-тетразоли) були перехоплені практично всіма типами електрофільних реагентів, що вказує на те, що надлишок електронної густини триазольного кільця сприяє утворення сильних σ-зв'язків триазол-метал як в положенні 4 так і 5, відчутно збільшуючи час життя таких інтермедіатів. Це дозволяє одержувати як 1,4,5-тризаміщені триазоли, а також зв'язувати триазол в п'яти-, шести- та семичленних циклічних структурах.

### 3.3 Однореакторні паралельні реакції на основі азидів

Раніше зазначалося, що реакції азидів з ацетиленами є біортогональними. Ця їхня властивість відкриває можливості використання їх в органічному синтезі для однореакторного конструювання молекул реакціями, що відбуваються паралельно і незалежно один від одного, утворюючи одну складну молекулу. У цьому підрозділі розглянуто приклади таких реакцій, а також основні тактичні рішення, які застосовують при їх дизайні.

Більшість типів реакцій, зокрема алкілювання, ацилювання і конденсація, що каталізуються основами, добре підходять для таких цілей [446-448]. Першою групою зазначених реакцій є синтез складних молекул, що включає паралельні конденсації альдегідів, класичні реакції циклізації та CuAAC. Для прикладу, розроблено низку однореакторних реакцій, які поєднують конденсації альдегідної групи, включаючи ті, що завершуються циклізацією (схема 3.29, **A**) та CuAAC (схема 3.29, **B**) [449-451].

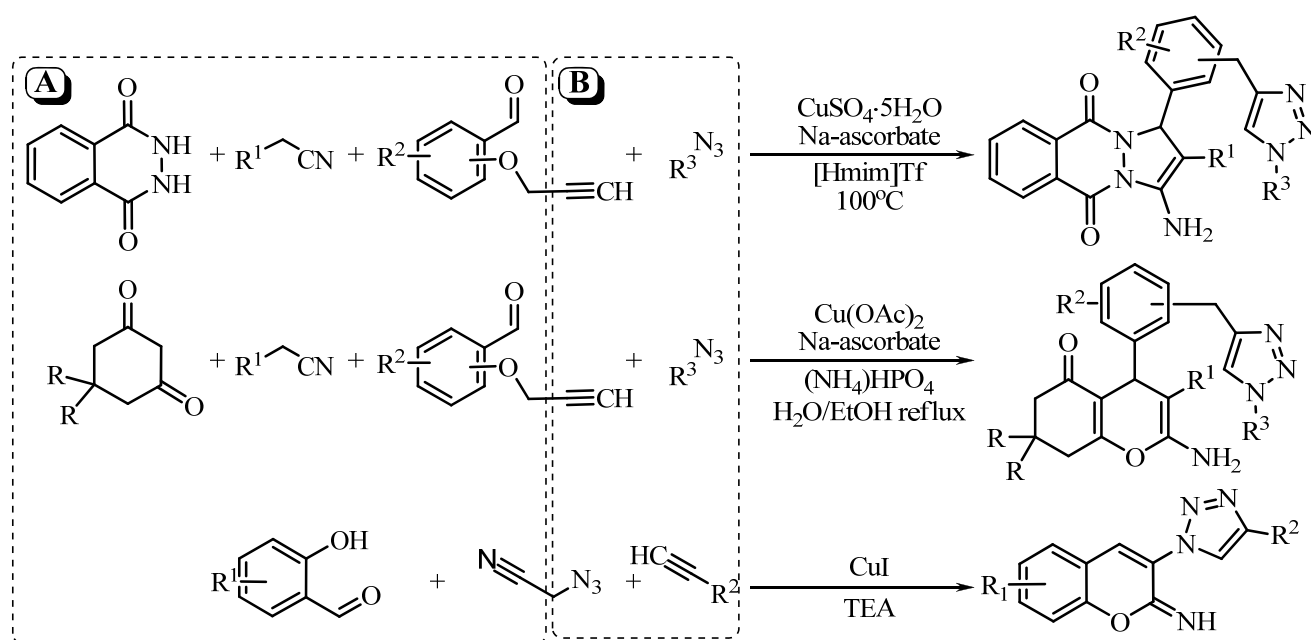
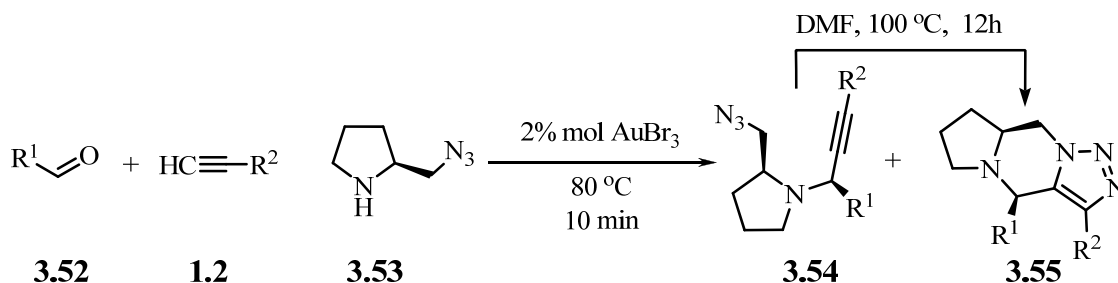


Схема 3.29

Складніший варіант таких перетворень передбачає утворення анельованих циклічних систем, в яких формується два або більше циклів, включаючи утворення триазолу. Прикладом є синтез 4,6,7,8,8a,9-гексагідропіроло[1,2-*a*][1,2,3]триазоло[1,5-*d*]піразинів **3.55** (схема 3.30), що включає каталітичну ( $AuBr_3$ )



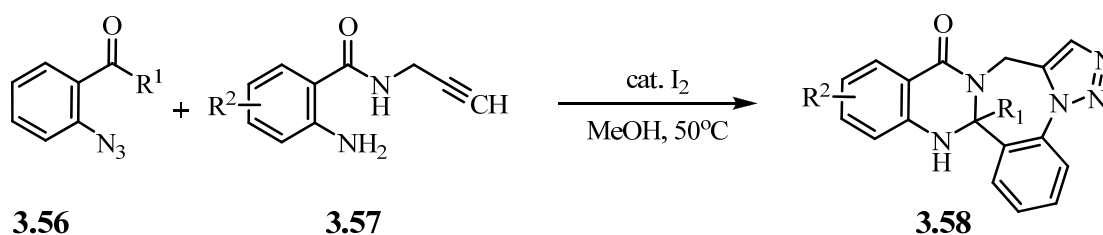
взаємодію термінальних алкінів **1.2**, альдегідів **3.52** та амінів **3.53** без розчинника з наступним некаталітичним внутрішньомолекулярним циклоприєднанням сполуки **3.54** [452]. Оскільки некаталітичні ААС відбувалися повільно, для завершення перетворення в реакцію додавали розчинник і підвищували температуру.



$\text{R}^1 =$  алкіл, арил;  $\text{R}^2 =$  алкіл, арил.

Схема 3.30

Іншим прикладом є каскадний метод одержання хіназоліно[1,2,3]триазоло[1,4]бензодіазепінів **3.58** конденсацією *орто*-кето/альдегідоарилазиду **3.56** з аніліном **3.57**, що містить пропаргіловий фрагмент із наступним внутрішньомолекулярним 1,3-диполярним циклоприєднанням (схема 3.31) [453].



$\text{R}^1 =$  H, Me, Ph;  $\text{R}^2 =$  H, Hal, Me, MeO.

Схема 3.31

Заміщений 2-азидобензальдегід **3.56** у поєднанні з похідними пропаргіламіну **3.59** були використані для конструювання каскадними реакціями гетероциклічних каркасів, що містять фрагмент 1,4-бензодіазепіну (схема 3.32) [454, 455]. Для прикладу, реакцією відновлення-амінування синтезовано сполуки **3.60** [456], трикомпонентною реакцією Угі-Смайлеса діазепіновий амід **3.61** [457], реакцією ванЛьюзена одержано конденсований імідазол **3.62** [458], а взаємодією з

$\alpha$ -дикетонами, каталізовану  $\text{InCl}_3$  – ізомерний імідазотриазолобензодіазепін **3.63** [459].

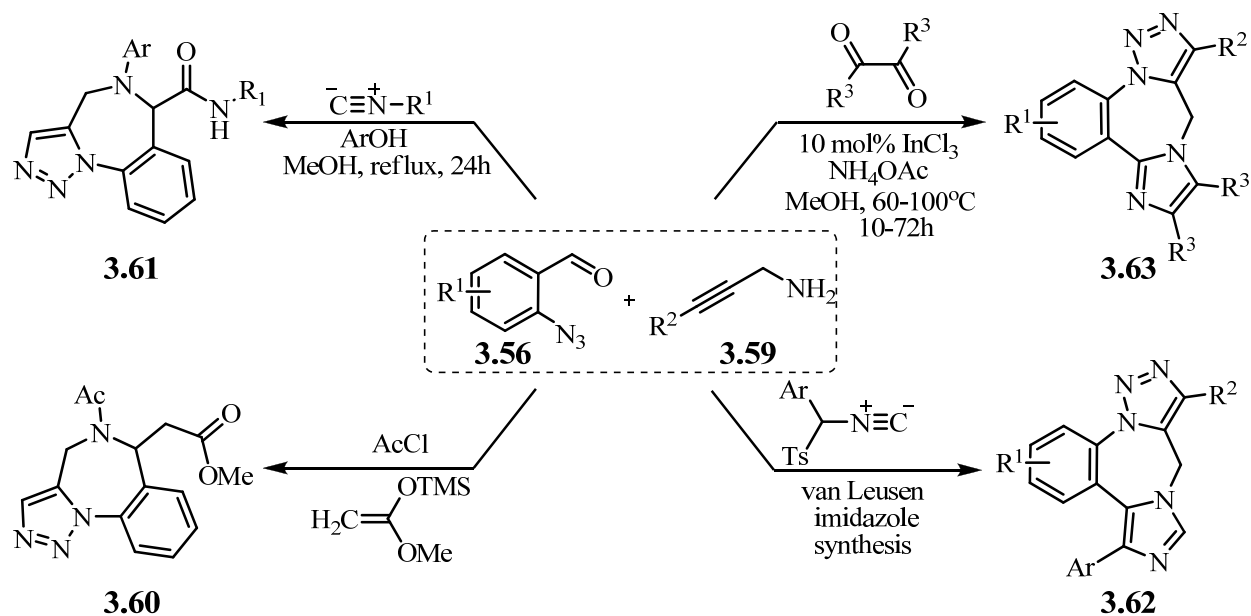


Схема 3.32

Як синтетичний еквівалент альдегідної групи використовували і 2-нітровінільний фрагмент (сполука **3.64**), який шляхом послідовного приєднання за Міхаелем та внутрішньомолекулярної реакції ААС з 2-етиніл-1*H*-індолом **3.65** утворював тетрациклічну систему індоло[2,3-*c*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1]бензазепіну **3.66** (схема 3.33) [460].

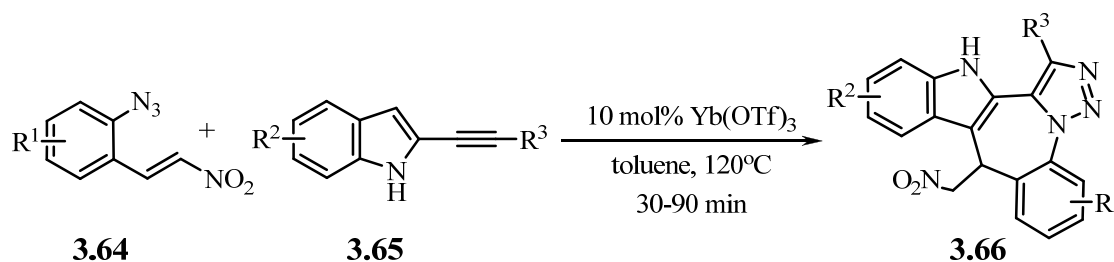


Схема 3.33

Ортогональні властивості реакцій ААС продемонстровані і на прикладі їх поєднання з чотирикомпонентною реакцією типу Угі, що дало змогу синтезувати молекулярне різноманіття шести- та семичленних циклічних систем, анельованих до триазолів **3.67**, варіюючи реакційні партнери, що містять азидну, карбоксильну, альдегідну, ацетиленову, аміно- та ізоціанатну групи (схема 3.34) [461, 462].

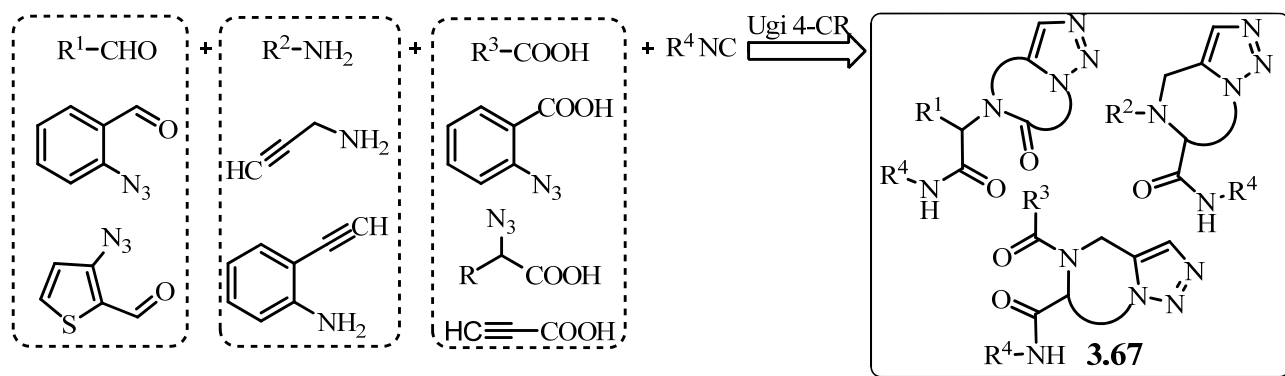
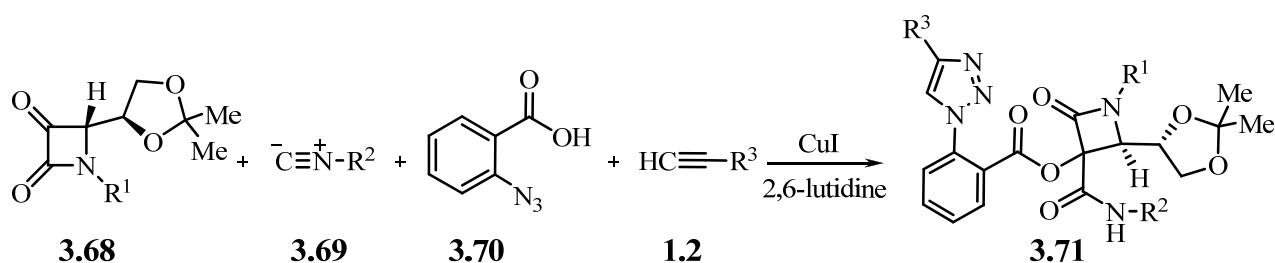


Схема 3.34

Каскадні реакції карбоксильної групи та ААС – інший зручний підхід до однореакторного конструювання молекул. Найбільшого застосування в такому підході знайшла 2-азидобензойна кислота. Класичним прикладом є поєднання реакцій Пассеріні та Пассеріні-Смайлеса з CuAAC, що є перспективним підходом до створення комбінаторних бібліотек для пошуку ліків. Так, однореакторною реакцією 2-азидобензойної кислоти **3.68**, азетидин-2,3-діоном **3.68**, ізоціанатом **3.69** та монозаміщеним ацетиленом **1.2**, каталізованою CuI та 2,6-лутидином як основою за кімнатної температури одержано відповідні триазоли **3.71**, що містять  $\beta$ -лактамні фрагменти (схема 3.35) [463].



$R^1$  = алкіл, арил;  $R^2$  = алкіл, арил, Ts;  $R^3$  = алкіл, арил.

Схема 3.35

Як і у випадку 2-азидобензальдегіду **3.56**, такий підхід може бути використаний для формування поліциклічних триазолів, що було продемонстровано на багатостадійному синтезі триазолів **3.72** та **3.73** (схема 3.36) [464, 465]. Більш того, утворення пептидних зв'язків із наступним 1,3-диполярним циклоприєднанням може відбуватися однореакторно, як продемонстровано на прикладі синтезу триазолів **3.74** [466] та **3.75** [467] (схема 3.34). Триазоли **3.74** були оцінені як інгібітори ферментативних протеаз, таких як цистеїнова протеаза та аспартаза [466].

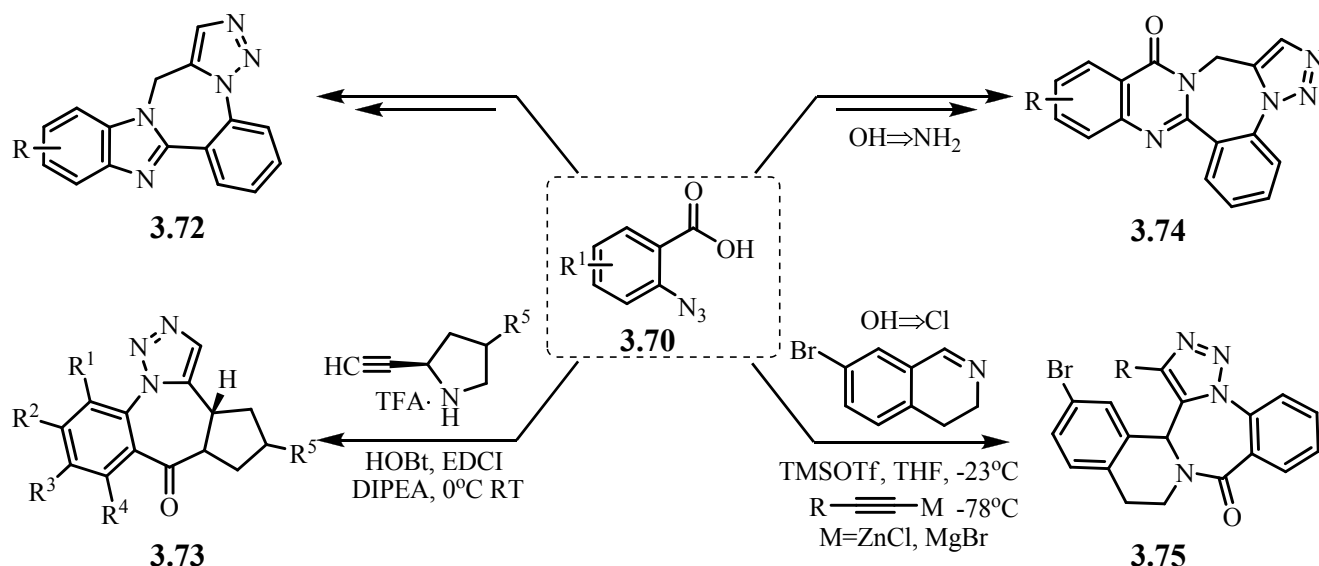


Схема 3.36

Реакції алкілювання, ацилюванням та конденсації використано для синтезу 1,4-бензодіазепінонових похідних з 1,2,3-триазольним фрагментом **3.78**, зокрема з таких реагентів, як *N*-заміщені 2-азидобензаміди **3.80** (схема 3.35, шлях **B**) та 2-азидобензилброміди **3.77** (схема 3.35, шлях **A**) [467, 468]. Прикладом реакцій арилювання є синтез хінолонів за Гольдбергом та паралельна CuAAC, в якій як амідний фрагмент використано 2-азидоацетамід [469, 470].

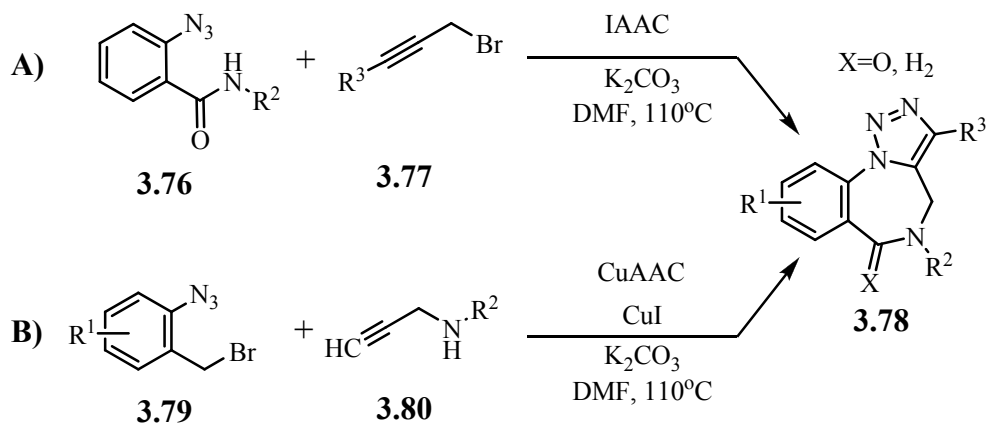


Схема 3.35

Реакції азидів з активними метиленовими реагентами менш вивчені, ніж AAC, але їх також використовують у багатокомпонентних стратегіях. Основна проблема таких реакцій полягає у слабкій хемоселективності йонних процесів та складних експериментальних умовах. Одним із небагатьох прикладів є паралельне алкілювання *N*-нуклеофіла – відповідного аліфатичного аміну **3.83** (піперидину, діетиламіну, пірролідину), який був у надлишку і виконував роль каталізатора, та

циклоконденсація 3-азидо-2-аміно-фуразану **3.81** з естером 4-хлорацетооцевою кислотою **3.82**, що дозволили одержати 1-(фуразан-3-іл)-5-діалкіламінометил-1*H*-[1,2,3]триазолі **3.84** (схема 3.36), які тестували на інгібування кінази GSK-3 [471].

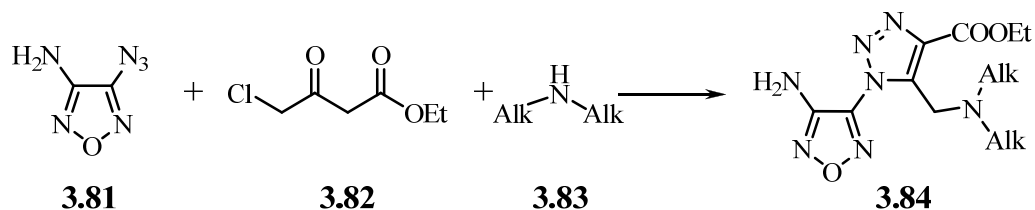
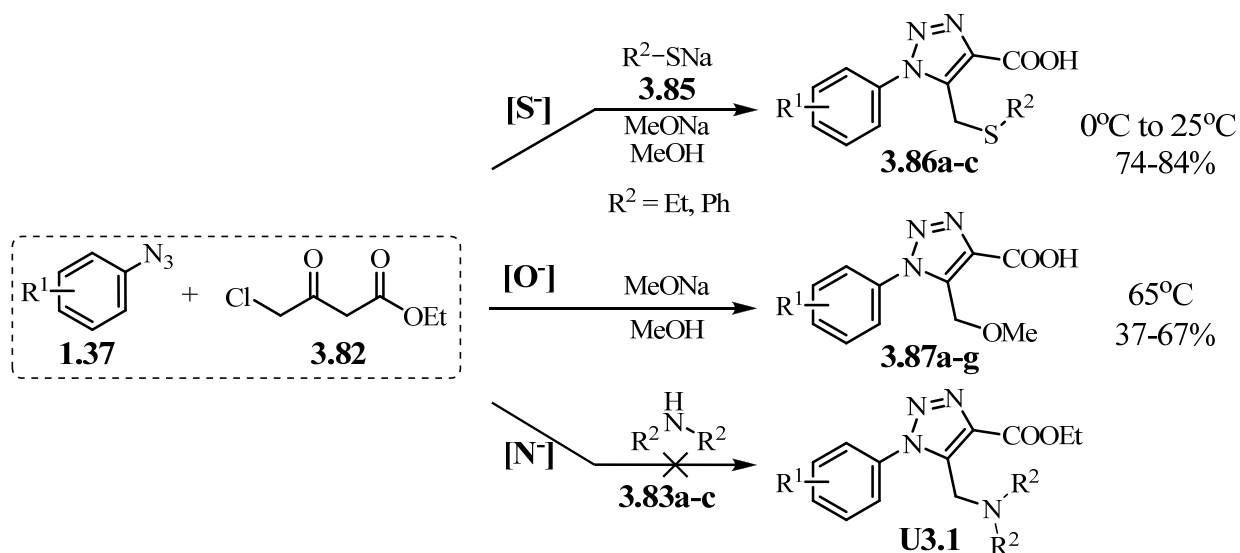


Схема 3.36

Така стратегія є привабливою для створення комбінаторних бібліотек і була нами досліджена в реакціях азидів, використовуючи O-, N- та S-нуклеофіли (схема 3.37) [472]. Слід зазначити, що якщо азид повільно реагує з 4-хлорацетоатом, то останній алкілює іншу молекулу з утворенням побічних продуктів. Крім того, карбаніон у положенні 4 4-хлор-3-оксобутаноату теоретично може взаємодіяти з азидами, формуючи (4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)ацетат. Встановлено, що при проведенні однореакторної реакції при 0°C у системі MeONa/MeOH сильні нуклеофіли – меркаптани **3.85** швидко реагують із хлорметильною групою, а азид **1.37** взаємодіє зі сформованим 4-сульфаніл-3-оксобутаноатом з утворенням 5-(R-сульфаніл)метил-1*H*-1,2,3-триазолів **3.86a-c** з високим виходом (74-84%). Такий характер взаємодії спостерігався при проведенні реакції з S-нуклеофілами за різних температур і з використанням різних основ. Сульфідна група триазолів **3.86** була перетворена в сульфонову окисненням 35%-ним пероксидом водню в оцтовій кислоті. Натомість, при використанні O-нуклеофілу (метилат-аніон) при кімнатній температурі виходи цільових триазолів були низькими. З метою оптимізації виходів реакція досліджена за різних температур (табл. 3.3). Реакція азидів **1.37** з етил 4-хлор-3-оксобутаноатом при -10°C відбувалася повільно, виходи триазолів **3.87a-g** становили менше 5%. При 5°C та інтенсивному перемішуванні виходи триазолу збільшилися, проте залишалися низькими (<10%). Найвищі виходи триазолів **3.87a-g** були при інтенсивному перемішуванні реагентів при температурі кипіння метанолу (65 °C) і становили 37-67% (табл. 3.3). Слід зазначити, що у випадку

арилазидів з електроноакцепторними групами, виходи триазолів були вищими у всіх температурних режимах. Реакції проходили з відчутним екзотермічним ефектом. З іншого боку, при використанні амінів як N-нуклеofilів при зазначених у табл. 3.3 температурах одержати цільові триазоли не вдалося, реакційна суміш осмолювалася.



**3.86:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Et (**a**); *p*-Tol, R<sup>2</sup> = Et (**b**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph (**a**);

**3.87:** R<sup>1</sup> = H (**a**), 4-Me (**b**), 4-F (**c**), 4-Br (**d**), 4-MeO (**e**), 3-CF<sub>3</sub> (**f**), 4-NO<sub>2</sub> (**g**).

Схема 3.37

Таблиця 3.3

Оптимізація реакції азидів з 4-хлор-3-оксобутаноатом у системі MeONa/MeOH

№	R	Вихід триазолу <b>3.87</b> , %, Умови реакції: температура реакції (°C), час реакції			
		-10°C, 14 днів	+5°C, 7 днів	25°C, 1 день	67°C, 1 год
1	H	–	5	19	43
2	Me	–	6	18	37
3	Br	4	9	30	55

Слід зазначити, що реакція аридазидів з 4-хлор-3-оксобутаноатом в ацетоні з використанням карбонату калію як основи веде до утворення діетил 2,5-дигідрокситетрафталату **3.88** (схема 3.38). Крім того, не було виявлено жодних похідних триазолу, коли реакцію проводили в розчині морфоліну або піридину при 100°C.

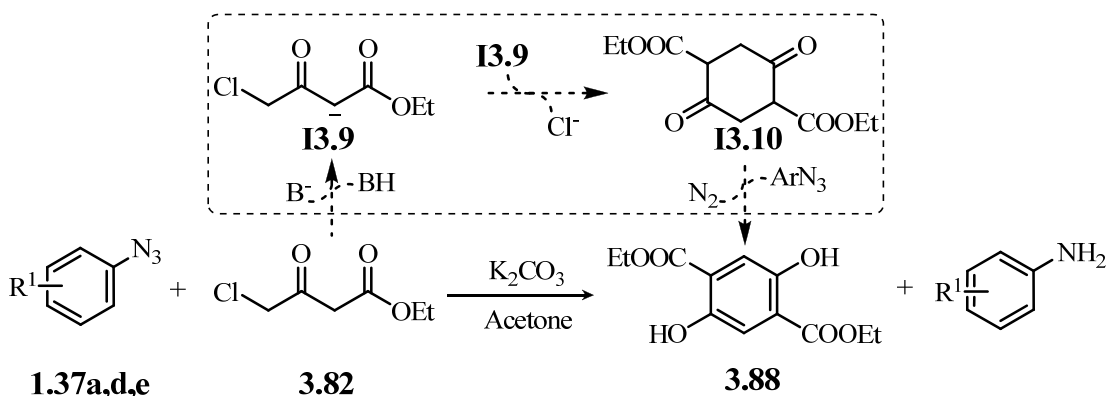


Схема 3.38

Прикладам однореакторного синтезу, в якому поєднуються реакції азидів з метиленкетеном та конденсація карбонільних груп, є синтез 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]хінолінів-4,5-дикарбоксилатів та 1,2,3-триазоло[1,5-*a*][1,7]нафтиридинів **3.91**. Реакцією діетил1,3-ацетондикарбоксилату **3.90** з *орто*-ціано-, кето- або карбокси-(гет)арилазидів **3.89** з використанням EtONa у відповідному спирті або йонообмінної смоли [Amberlite IRA-400 (OH)], як основного каталізатора, одержували сполуки **3.91** (схема 3.39) [203]. Згодом такі реакції застосовували для синтезу 4*H*-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]бензодіазепін-5(6*H*)-ону.

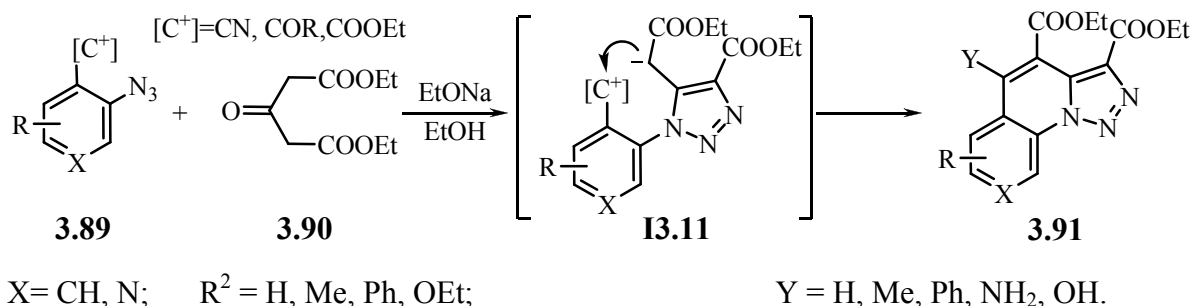


Схема 3.39

Користуючись стратегією каскадних реакцій циклоконденсації азидів та ацилювання, ми розробили зручний синтетичний підхід до створення комбінаторних бібліотек 1-арил-5-метил-*N*- $R^2$ -1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів **3.93**, **3.94** з органічних азидів **1.37**, амінів **2.67** та дикетену **3.92** (схема 3.40) [473-475]. У результаті дослідження умов реакції (систем основа/розчинники: Et<sub>3</sub>N/ацетонітрил, Et<sub>3</sub>N/діоксан, *t*BuOK/ДМСО, Et<sub>3</sub>N/бензен, піридин), встановлено, що в системі Et<sub>3</sub>N/ацетонітрил виходи триазолів були найвищими. Слід зазначити, що реакція дикетену **3.92** з сильно нуклеофільними амінами та

високореакційноздатними азидами проходила при кімнатній температурі, а вихід реакції збільшувався з підвищенням оснóвності аміну. Час реакції корелює з реакційною здатністю азидів і в середньому триває приблизно 30 хв. Крім того, реакція дикетену з високонуклеофільними амінами та азидами при кімнатній температурі тривала довше, ніж при нагріванні. Це вказує на те, що лімітуючою стадією реакції є розкриття кетенового кільця аміном під дією оснóвних каталізаторів з утворення карбаніона ацетооцтового аміду у положенні 2 (схема 3.40, **I3.12**). Наступне циклоприєднання з елімінуванням води формує триазольний цикл (сполуки **3.93**, **3.94**, табл. 3.5). Реакцію контролювали за допомогою ТШХ та за зникненням характерної смуги поглинання азиду в ІЧ-спектрі. Перевагою такої методики є те, що в деяких випадках продукти осаджуються з реакційного середовища після охолодження його до кімнатної температури. Аміди утворюються з високою чистотою, і побічних продуктів не спостерігали.

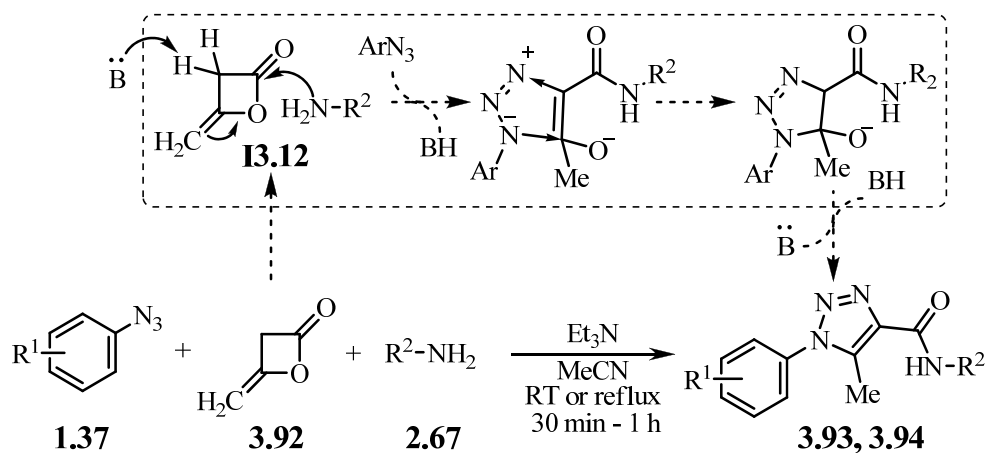
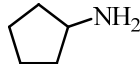
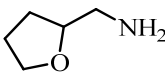
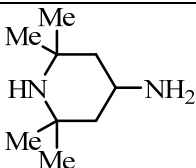
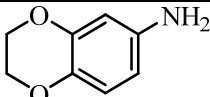
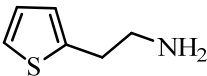
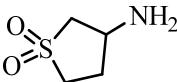
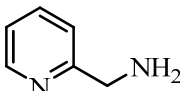
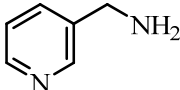
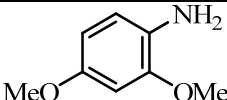


Схема 3.40

Розроблена трикомпонентна реакція дозволяє створювати великі бібліотеки похідних триазолу з комерційно доступних реагентів. Це дало можливість синтезувати сполуки з широким спектром замісників для скринінгу на біологічну активність та виявлення нових сполук-лідерів (див. підрозділ 4.2.1).



## Трикомпонентний синтез триазолів 3.93, 3.94

№	Амін	Азид, R <sup>1</sup>	Триазол	Вихід (%)
1.		H	<b>3.93a</b>	85
2.		4-Bu	<b>3.93b</b>	71
3.		3-Cl	<b>3.93c</b>	75
4.		H	<b>3.93d</b>	69
5.		2-Cl	<b>3.93e</b>	86
6.		4-I	<b>3.93f</b>	94
7.		4-PrO	<b>3.93g</b>	80
8.		H	<b>3.93h</b>	84
9.		2-MeO	<b>3.93i</b>	58
10.		3-MeO	<b>3.93j</b>	74
11.		H	<b>3.93k</b>	89
12.		H	<b>3.93l</b>	91
13.		4-Me	<b>3.93m</b>	91
14.		3-MeO	<b>3.93n</b>	74
15.		4-MeO	<b>3.93o</b>	85
16.		H	<b>3.93p</b>	72
17.		4-Me	<b>3.93q</b>	60
18.		2-F	<b>3.93r</b>	53
19.		4-F	<b>3.93s</b>	69
20.		H	<b>3.93t</b>	77
21.		2-Me	<b>3.93u</b>	56
22.		3-Me	<b>3.93v</b>	69
23.		4-iPr	<b>3.93w</b>	74
24.		2-MeO	<b>3.93x</b>	68
25.		H	<b>3.94a</b>	88
26.		2-Me	<b>3.94b</b>	65
27.		4-F	<b>3.94c</b>	79
28.		3-Cl	<b>3.94d</b>	91
29.		3,4-Me <sub>2</sub>	<b>3.94e</b>	95
30.	PhNH <sub>2</sub>	2-F	<b>3.94f</b>	94
31.		4-EtO	<b>3.94g</b>	92
32.		3-Cl-4-Me	<b>3.94h</b>	91
33.	PrNH <sub>2</sub>	4-Et	<b>3.94i</b>	95
34.		4-Br	<b>3.94j</b>	96
35.	BuNH <sub>2</sub>	4-Br	<b>3.94k</b>	97

Іншим варіантом такої стратегії може бути використання ацилюючого агента 1-ціаноацетил-3,5-диметилпіразолу, який містить фрагмент активованої ціанометиленової групи, необхідної для реакції з азидом. Високопродуктивним каталізатором у такій реакції виявився DBU, який забезпечував перебіг реакції при кімнатній температурі і використанні слабоосновних ароматичних амінів (схема 3.41, А, табл. 3.6). Зазначимо, що обмеженням такого методу є слабоосновні аніліни (для прикладу, сполука **3.96**). У такому випадку 5-амінотриазоли одержували класичним методом (схема 3.41, В).

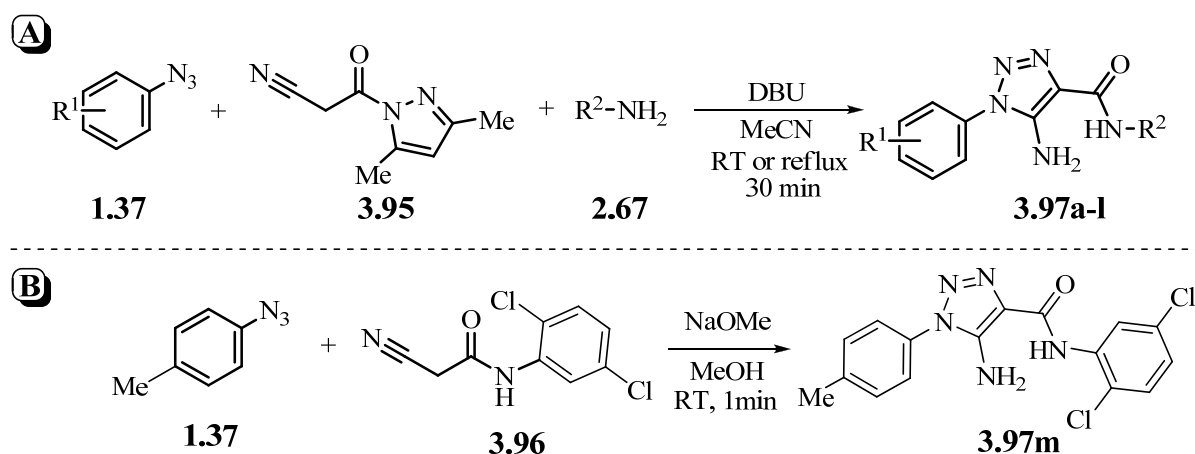


Схема 3.41

Таблиця 3.6

Синтез триазолів **3.97a-l**

№	Амін	Азид, R <sup>1</sup>	Триазол	Вихід (%)
1.		3-CF <sub>3</sub>	<b>3.97a</b>	93
2.	<i>i</i> PrNH <sub>2</sub>	3,4-Me <sub>2</sub>	<b>3.97b</b>	85
3.	BnNH <sub>2</sub>	4-Me	<b>3.97c</b>	97
4.	4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	4-MeO	<b>3.97d</b>	92
5.	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	<b>3.97e</b>	95
6.		4-Me	<b>3.97f</b>	74
7.		3,5-Me <sub>2</sub>	<b>3.97g</b>	96
8.		3-CF <sub>3</sub>	<b>3.97h</b>	86
9.		4-F	<b>3.97i</b>	86
10.		3-Me	<b>3.97j</b>	96
11.		4-F	<b>3.97k</b>	97
12.		3-Br	<b>3.97l</b>	98

Стратегія використання мультикомпонентної реакції азидів з дикетеном та амінами була підхоплена і розвинута іншими дослідницькими групами. Зокрема, її вдалося поєднати з реакціями 1,3-диполярного циклоприєднання ацетиленів. Завдяки цьому розроблено хемоселективну методику синтезу несиметричних біс(1,2,3-триазолів) **3.98** [476] та 1,2,3-триазолів, зв'язаних з ізоксазолами **3.99** [477] (схема 3.42). У методі використано заміщені аміноацетилену як біфункціональні лінкери, і він підходить для синтезу несиметричних бісфункціонально модифікованих пептидоміметиків.

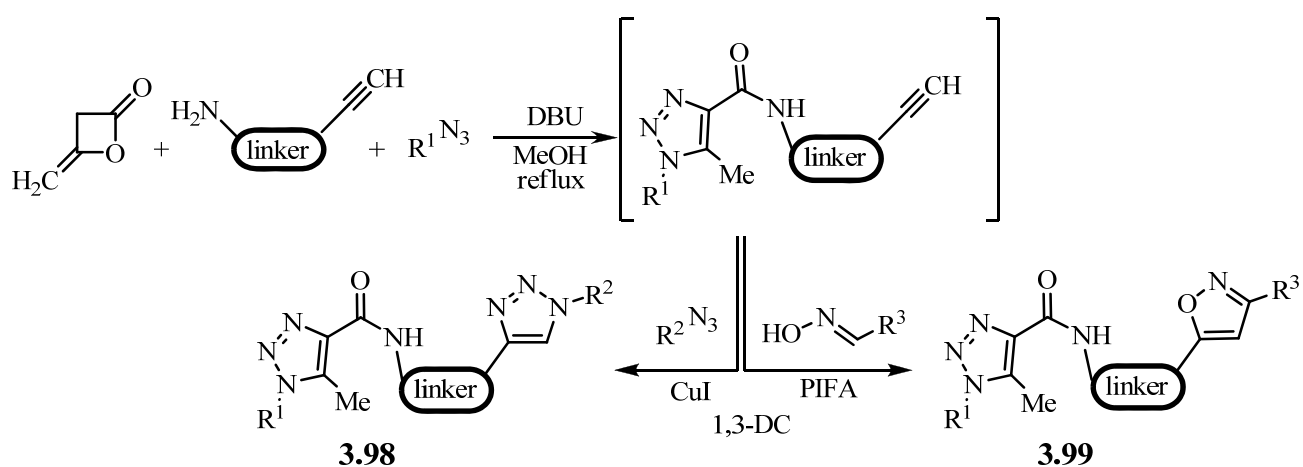


Схема 3.42

Крім того, розроблений нами метод трикомпонентного синтезу 5-метил-1*H*-1,2,3-триазолів сумістили із чотирикомпонентною реакцією Угі, що дозволило побудувати різноманітні 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-модифіковані пептидоміметики **3.100a,b** (схема 3.43) [478].

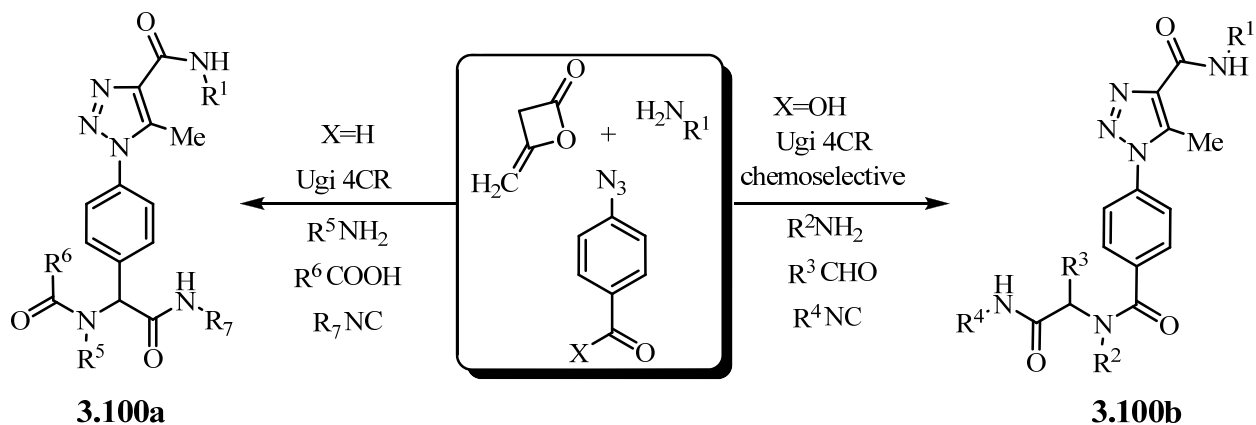


Схема 3.43

### 3.5 Доміно-реакції азидів з метиленактивними сполуками

Окрім застосування ортозаміщених ароматичних азидів для планування паралельних одnoreакторних реакцій, такі азиди є зручними у розробці доміно-реакцій, коли відбувається послідовна взаємодія реакційних центрів, які формуються в процесі первинних реакцій. Одним із перших прикладів стратегії доміно-реакцій є перетворення *o*-азидобензойної кислоти з фенілацетонітрилом в системі MeONa/MeOH з утворенням 4,5-дигідро-5-оксо-3-феніл-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]хіназоліну **3.102** (схема 3.44) [479]. Ця робота надихнула синтетиків на серію аналогічних досліджень, оскільки такий підхід дозволяє отримати нові складні анельовані гетероциклічні системи, які важко синтезувати іншими методами, з різними замісниками для вивчення їх властивостей. Наприклад, дослідили взаємодію заміщеного *o*-азидобензонітрилу **2.13b** з активованими ацетонітрилами, таким як арилацетонітрили, арилсульфонілацетонітрили та похідні ціанооцтової кислоти, в результаті чого одержали похідні триазоло[1,5-*a*]хіназоліну **3.102** (схема 3.44) [480, 332] (схема 3.43). Варто зауважити, що реакція може здійснюватися у потоковому реакторі ReactIR 45m у повністю автоматизованому режимі, включаючи синтез та очищення азидів, використовуючи як вихідні реагенти аніліни [481]. Використовуючи доміно-реакцію як ключову стадію, синтезовано 3-етоксикарбоніл- або 3-фенілзаміщені 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]хіназоліни, які виявились інгібіторами рецепторів A1 і A2A аденозину [482] та ГАМК [483]. Крім того, була створена комбінаторна бібліотека 3-арилсульфоніл-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназолів, що вивчалися як аналоги темоциліну[484] та антагоністи 5-НТ6 рецепторів [485].

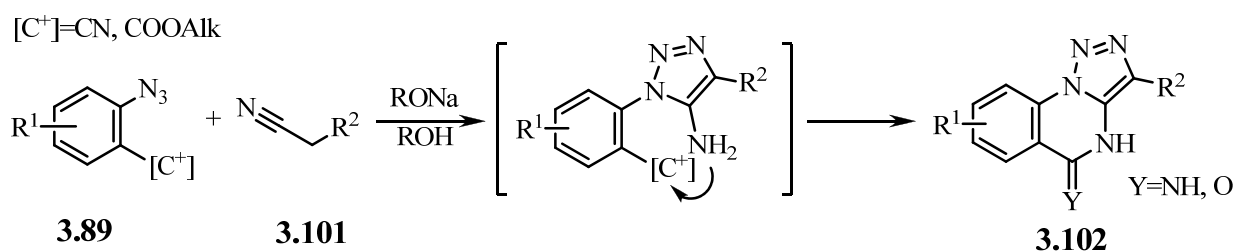


Схема 3.44

Розвитком зазначеного підходу є використання ацетонітрилів, активованих гетероциклічним ядром, що дозволяє конструювати нові 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]хіназолінони **3.103** з гетероциклічним замісником [483]. Однак, описано лише декілька прикладів таких реакцій, зокрема, коли активований ацетонітрил був використаний у реакції з (5-метилізоксазол-3-іл)ацетонітрилом [291]. Наші дослідження показали, що ацетонітрили з тіазольним та ізомерними оксадіазольними замісниками є ефективними реагентами у циклізаціях з азидами (див. підрозділ 2.5). Зважаючи на це, вони були досліджені у реакціях з *o*-азидобензоатами та їх похідними. Слід зазначити, що існує велика кількість методів для швидкого варіювання замісників у *o*-азидобензоатах **1.72** (схема 3.45), зокрема з доступних ізатинів, одержаних з анілінів методом Зандмейера, що важливо для медичної хімії. Синтезовані заміщені *o*-азидобензоати **1.72** були досліджені в реакції з низкою ацетонітрилів **2.154-2.157** [302, 486,487], та з'ясовано, що при використанні 1 екв. MeONa при кімнатній температурі реакція відбувається з помітним екзотермічним ефектом і завершується протягом 1-2 хв. Продукт реакції утворюється відразу після змішування реагентів і осаджується з реакційного середовища. Електронний характер замісника у вихідному азиді не впливав на перебіг реакції, а триазоло[1,5-*a*]хіназолінони **3.103a-p** виділяли з виходами, близькими до кількісних (84-98%) (схема 3.44, табл. 3.7).

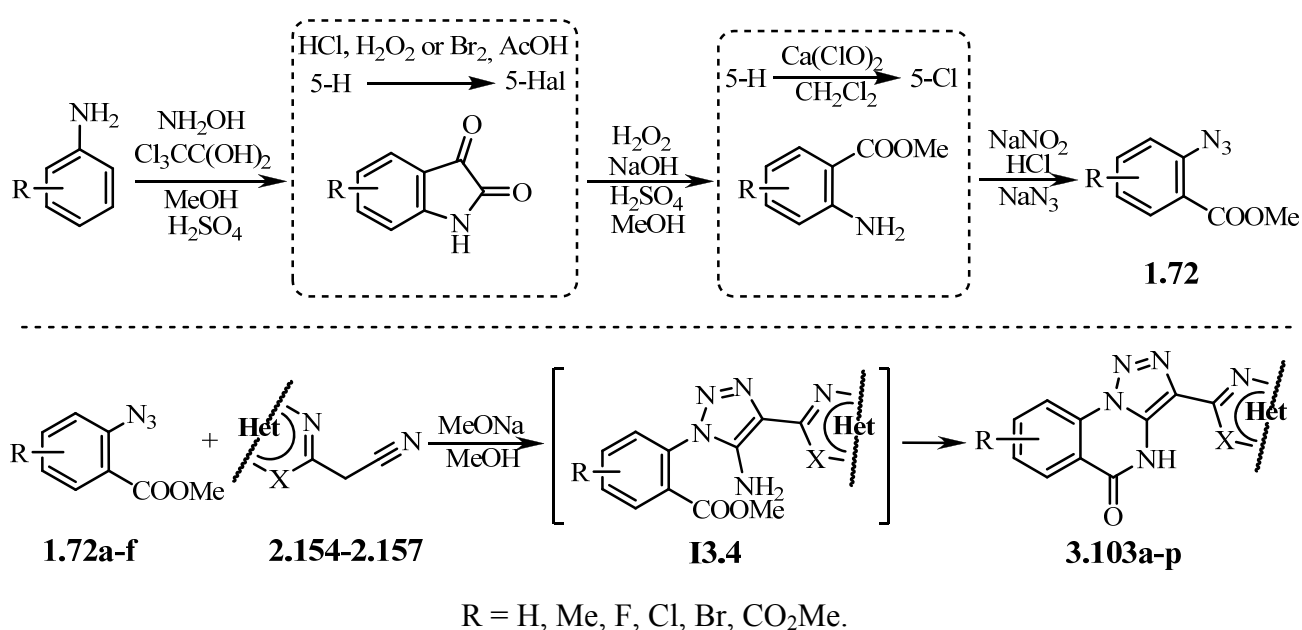


Схема 3.45

## Трикомпонентний синтез триазолів 3.40

№	Het	R <sup>2</sup>	R	Сполуки	Вихід, %
1		Ph	H	<b>3.103a</b>	90
2		Ph	7-Cl	<b>3.103b</b>	97
3		Ph	H	<b>3.103c</b>	87
4		4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>3.103d</b>	84
5		4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>3.103e</b>	93
6		4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>3.103f</b>	93
7		Me	H	<b>3.103g</b>	90
8		Me	7-Br	<b>3.103h</b>	92
9		Ph	H	<b>3.103i</b>	96
10		4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>3.103j</b>	95
11		4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>3.103k</b>	98
12				H	<b>3.103l</b>
13		–	7-Me	<b>3.103m</b>	98
14		–	7-F	<b>3.103n</b>	94
15		–	7-Cl	<b>3.103o</b>	97
16		–	8-CO <sub>2</sub> Me	<b>3.103p</b>	94

При заміщенні карбоксильної групи на альдегідну у вихідному азиді виникає можливість альтернативної конденсації Кневенагагеля замість формування 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]хіназоліну [204]. Зокрема, показано, що в реакції 2-азидобензальдегіду **3.56** з малонітрилом утворювався 3-ціано-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]хіназолін **3.105** або тетразоло[1,5-*a*]хінолін **3.104** в залежності від умов реакції. У протонних розчинниках відбувалася конденсація альдегіду з малонітрилом з утворенням відповідного інтермедіату **11.13**, який реакцією диполярного циклоприєднання азиду до нітрильної групи утворював тетразоло[1,5-*a*]хіноліни **3.104**. В апротонному середовищі утворюється інтермедіат **13.14**, який перетворюється в 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]хіназолін **3.105** (схема 3.46) [204]. Останні були досліджені як агоністи G-білокспряжених

рецепторів [488]. Використання *o*-кетоарилазидів у доміно-реакціях призводить до утворення 5-метилтриазоло[1,5-*a*]хіназолінів [204].

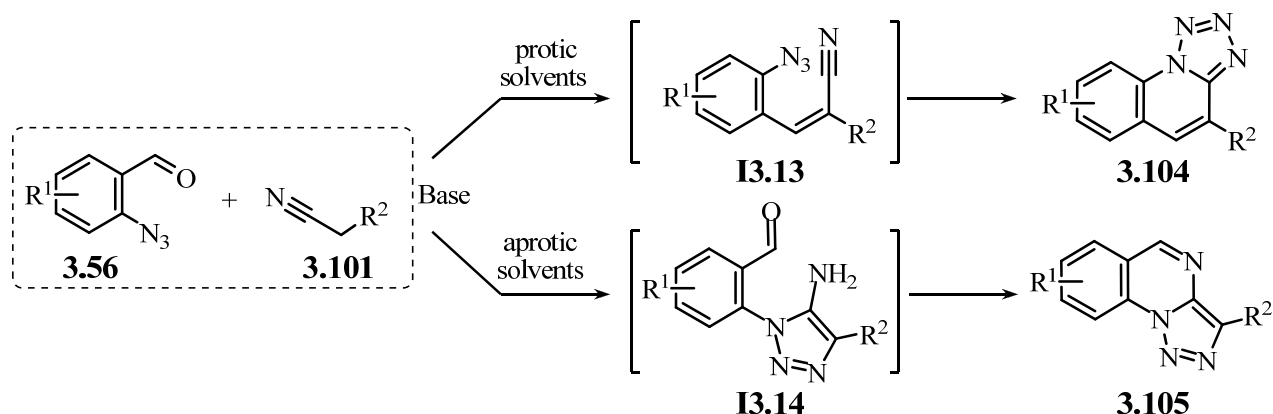


Схема 3.46

Використання у доміно-реакціях гетероциклічних азидів дозволило одержати нові конденсовані системи 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідину, такі як 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*d*]піримідини **3.106** [489], похідні яких піддавалися скринінгу на: протипухлинну активність [490], здатність інгібувати функціональні клітинні реакції серотонінових 5-НТ6 рецепторів [491], селективно та оборотно інгібувати транспорт сечовини [492]. Іншими новими поліциклічними системами, одержаними цим методом були піроло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини **3.107**, **3.108**, **3.109** [493, 494], індоло[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин **3.110** [495] та індоло[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин **3.111** [496, 497], піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин **3.112** [498, 499], 8*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*]пурин **3.113** [500] та триазоло[4,3-*e*]триазоло[1,5-*a*]піримідин **3.114** [501-503] (рис. 3.5).

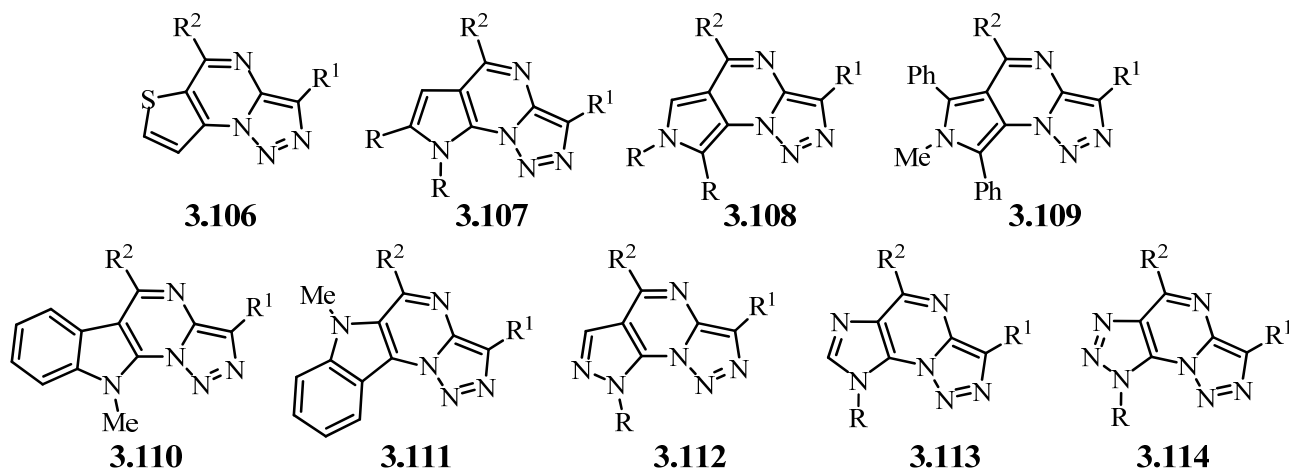
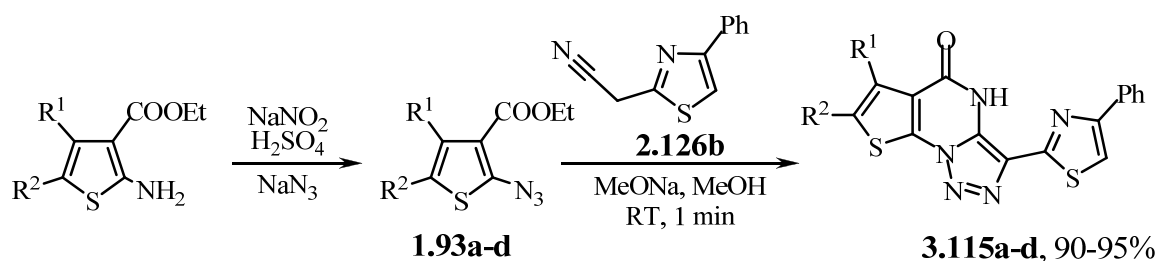


Рис. 3.5. Приклади систем [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідину

Враховуючи згадані практичні аспекти та результати досліджень похідних тієно[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідину, ми вивчили 2-азидотієфени у подібних синтетичних схемах. Було встановлено, що, незважаючи на лабільність таких азидів, вони є високореакційноздатними і в реакціях з ацетонітрилами в системі MeONa/MeOH з помітним екзотермічним ефектом протягом 1-2 хв утворювали тієно[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини **3.115** з виходами вище 90%. У більшості випадків продукт реакції утворюється одразу після змішування реагентів, а найвищі виходи знайдені в реакції з 2-(4-фенілтіазол-2-іл)ацетонітрилом **2.126b** (схема 3.47) [504].



**1.193, 3.115:** R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- (**a**), R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me (**b**), Ac (**c**), COOEt (**d**).

Схема 3.47

Примітно, що у випадку реакції азиду **1.93a** з малонітрилом, сильний електроноакцепторний вплив утвореного триазольного кільця забезпечує приєднання метоксид аніону, що використовувався у каталізі до нітрильної групи в положення 3 тієно[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідину **3.116** (схема 3.48).

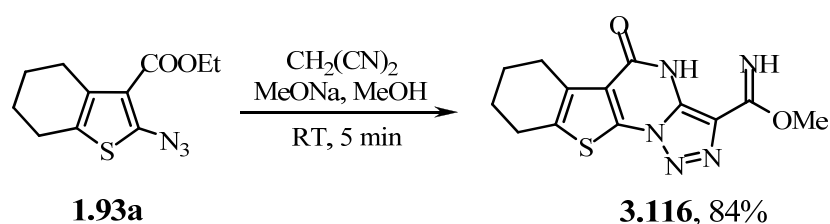


Схема 3.48

Якщо електрофільний центр в *орто*-положенні азиду є екранованим, малореакційноздатним, або ж проміжний 5-аміотриазол є важкорозчинним і осаджується з реакційного середовища, то реакція може перериватися на утворенні проміжного аміотриазолу замість очікуваного тієно[3,2-*e*] [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідину [505]. Для прикладу, в реакції *o*-ціаноазиду **1.93e**



з малононітрином утворюється конденсована система **3.117a**. Однак, з 1,3-бензотіазол-2-іацетонітрилом **2.157** основним продуктом був 5-аміотриазол **3.118**, а тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин **3.117b** утворився лише з 18%-м виходом. У випадку азиду з бензоїльним замісником реакція повністю переривалася на стадії формування 5-аміотриазолу **3.119**. Утворити циклічний продукт дією дегідратууючих агентів не вдалося (схема 3.49).

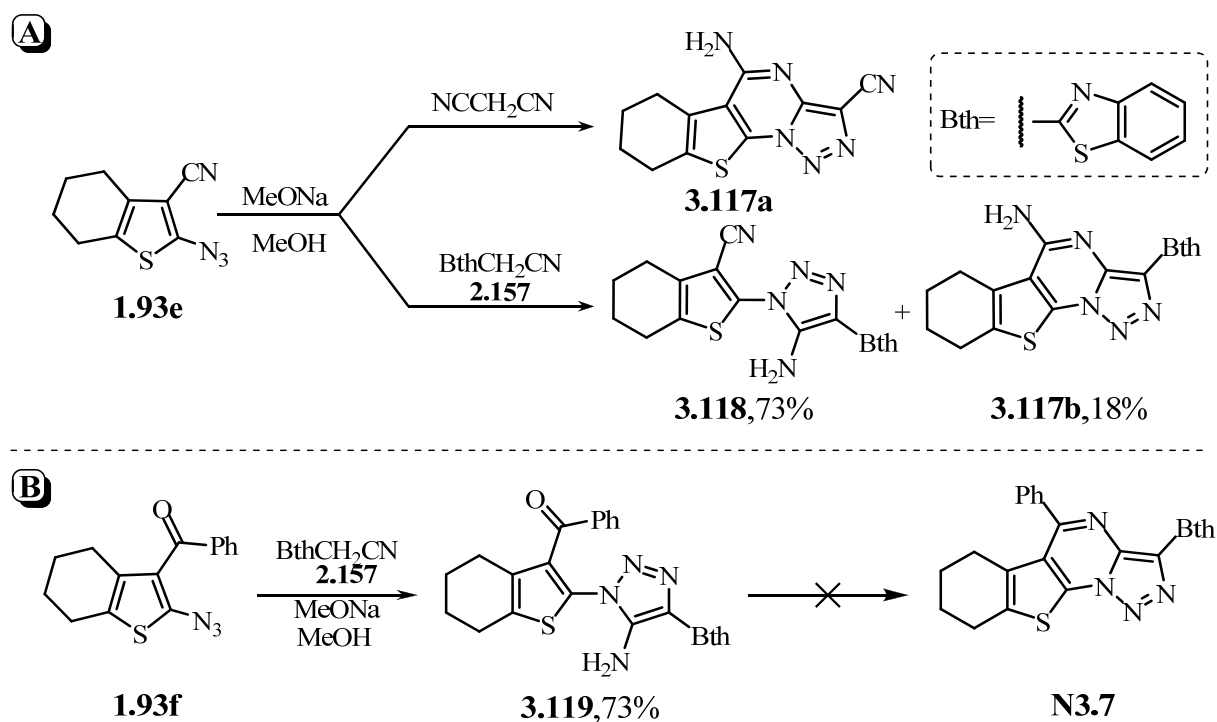


Схема 3.49

Для варіювання замісників у тіофеновому ядрі було використано зручний синтетичний шлях синтезу 3-аміотіофенів через  $\beta$ -хлорацетонітрили, які одержували з комерційно доступних карбонільних сполук [506, 507]. На відміну від 2-аміотіофенів [504] Гевальда, 3-аміотіофени перетворювалися на відповідні азиди без будь-яких складних процедур [508]. Діазотування цих амінів здійснювали у концентрованій соляній кислоті, а дією на отримані солі діазонію азиду натрію одержували вихідні азиди **1.73**. Аніонна доміно-реакція заміщених 3-азидотіофенів із нітрилами відбувалася за наявності метилату натрію в метанолі при кімнатній температурі. Утворювались тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини **3.120a-h** із високим виходом та високою чистотою (схема 3.50, табл. 3.9) [509].

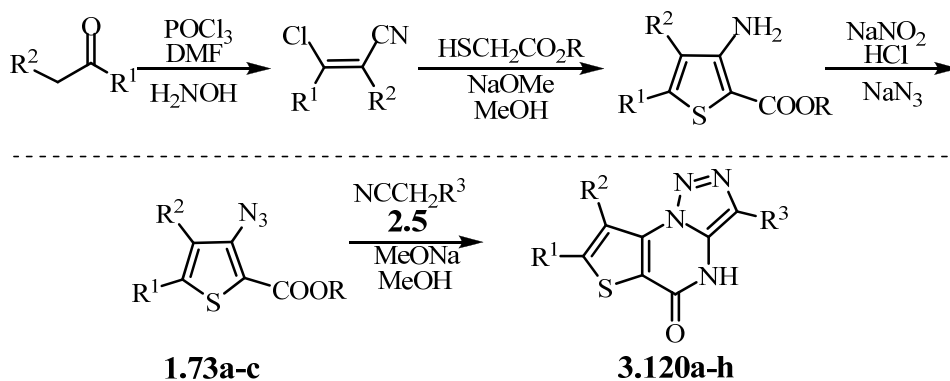


Схема 3.50

Таблиця 3.9

Тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини **3.120a-h**

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Триазол	Вихід, %
1.	H	H	CN	<b>3.120a</b>	83
2.	H	H	CONH <sub>2</sub>	<b>3.120b</b>	87
3.	H	H	Bth	<b>3.120c</b>	89
4.	H	H	<i>N</i> -метилпірол-2-ілкарбоніл	<b>3.120d</b>	77
5.	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		CN	<b>3.120e</b>	80
6.	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		CONH <sub>2</sub>	<b>3.120f</b>	88
7.	Ph	H	C(=NH)OMe	<b>3.120g</b>	81
8.	Ph	H	CONH <sub>2</sub>	<b>3.120h</b>	79

Інший зручний шлях модифікації тіофенового ядра – анелювання гетероциклічного фрагменту. Як приклад, було використано азид **3.121**, який легко вступає в аніонну доміно-реакцію з активованими ацетонітрилами з утворенням нової поліциклічної системи піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідину **3.122a-c** [510] (схема 3.51).

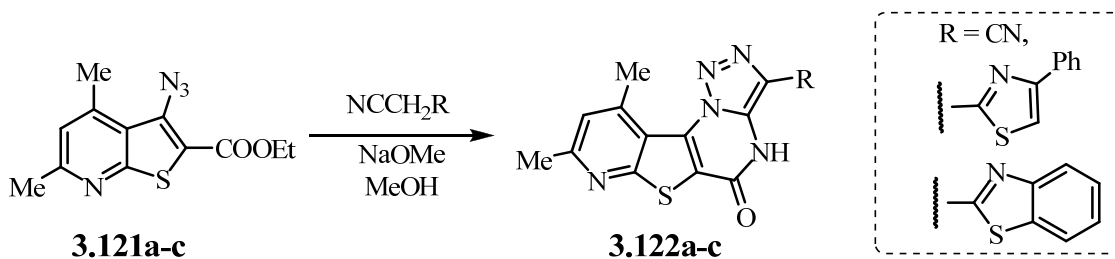
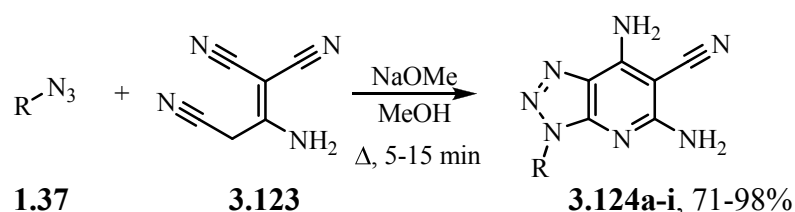


Схема 3.51

У вищенаведених прикладах електрофільний центр для атаки по новоствореній аміногрупі у положенні 5 сформованого триазольного кільця

знаходився у фрагменті вихідного азиду. З іншого боку, прикладів де такий карбонільний центр був введений з активованим ацетонітрилом до недавнього часу не було знайдено. Для реалізації такого варіанту доміно-реакції ми розглянули низку метиленових компонентів як можливих партнерів для реакцій з ариламидами, і вибрали димер малонітрилу, який раніше не вивчався у таких реакціях. Крім того, поліфункціональний фрагмент у положенні 4 триазольного кільця підходив для подальших реакцій нуклеофільного приєднання. Встановлено, що при кімнатній температурі димер малонітрилу **3.132** не реагував з ариламидами **1.37** в системі MeONa/MeOH, на відміну від малонітрилу. Однак при нагріванні проходила нова доміно-реакція з утворенням 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридину **3.124a-i** (схема 3.52) [511]. Слід зазначити, що така система є маловивченою, і знайдено лише три публікації, в яких згадується її синтез альтернативними багатостадійними шляхами [512-516]. Вивчення біологічної активності цього класу сполук проводилося для пошуку засобів боротьби з гепатитом С [512, 514].



**3.124:** R = Ph (**a**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**), 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**), 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**h**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**i**).

Схема 3.52

Враховуючи те, що 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридини **3.124a-i** виділяли з високими виходами, можна зробити висновок, що друга стадія відбувалася швидко після утворення проміжного 5-амінотриазолу **I3.19**. Згідно з імовірним механізмом реакції (схема 3.53). Реакція розпочинається з електрофільної атаки термінального атома нітрогену в азидогрупі на ціанометиленовий аніон сполуки **3.2**, що веде до утворення інтермедіату триазину **I3.15** з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією. Теоретично можливі два напрямки аніонної атаки (**A** або **B**), але слідів сполук, які можуть бути утворені з інтермедіату **I3.16**, не виявили. Отже, проміжний **I3.17**, отриманий після

циклізації проміжної сполуки **13.15** за допомогою ціаногрупи (**A**), може бути легко протонований в середовищі метанолу з утворенням у стабільній формі **13.18** через значно нижчу кислотність проміжного продукту **13.17** порівняно з метанолом. Під дією основи ( $\text{MeO}^-$ ) відбувається прототропне зміщення, що призводить до утворення ароматичного, енергетично більш вигідного 5-аміно-1,2,3-триазолу **13.19**. Швидка внутрішньомолекулярна взаємодія аміногрупи з вітрильною веде до отримання 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридину **3.124**.

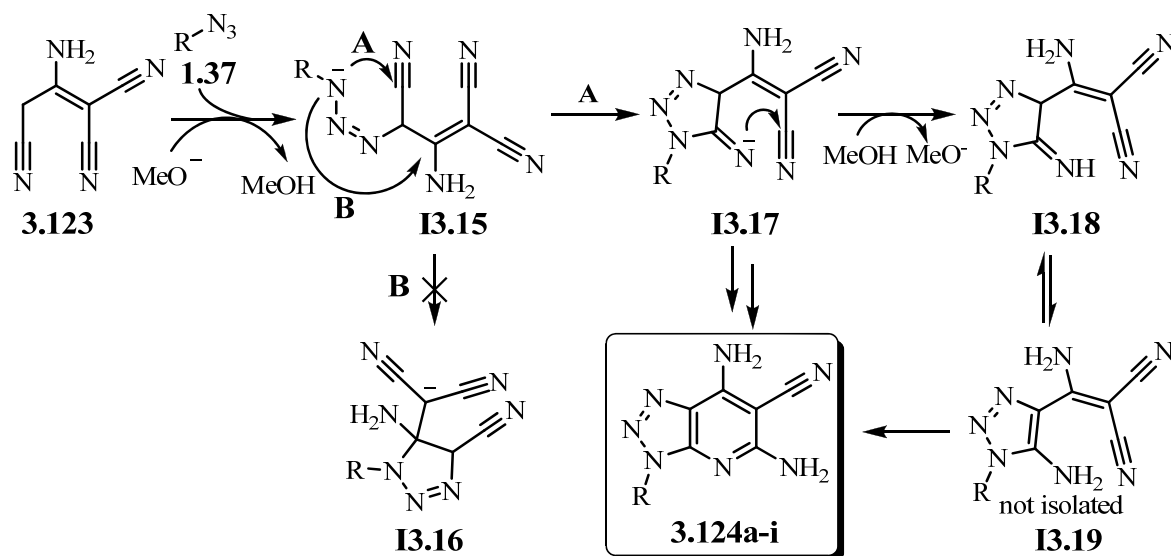


Схема 3.53. Механізм утворення [1,2,3] триазоло [4,5-*b*]піридинів **3.124**

З іншого боку, враховуючи високу реакційну здатність (гет)арилазидів, що мають карбонільний центр у *орто*-положенні до азидогрупи, ми дослідили їх в реакції з димером малонітрилу для з'ясування напрямку циклоутворення (**13.20**), формування одної з двох можливих систем [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідину **3.124** чи [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридину **3.125** (схема 3.54).

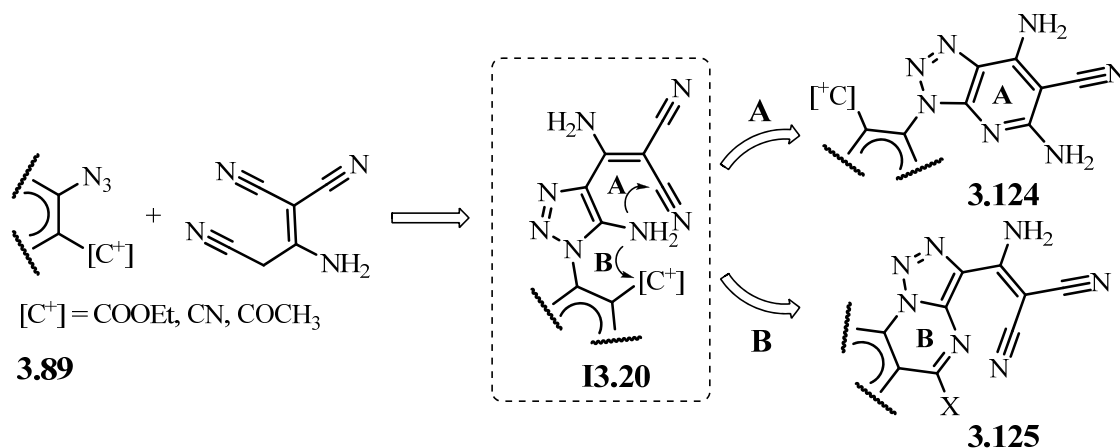


Схема 3.54. Напрямки циклізації димеру малонітрилу з азидами

Вивчаючи реакцію *орто*-алкоксикарбонілазидів із димером малонітрилу в алогічних умовах, з'ясували, що вона відбувається хемоселективно з утворенням лише однієї з двох можливих конденсованих гетероциклічних систем – [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназолінів **3.125a-c** (схема 3.54) з високими виходами після нетривалого (1 хв) кип'ятіння в метанолі [517]:

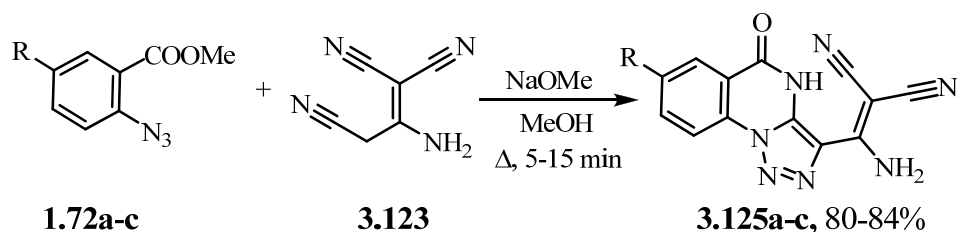


Схема 3.54

Реакція відбувалася аналогічно й у випадку азидотіофенів **1.73**, **1.193** з естерними групами у сусідніх положеннях, що дало змогу одержувати ізомерні тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримидини **3.125d** та тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримидини **3.1e,f** з високими виходами (схема 3.55).

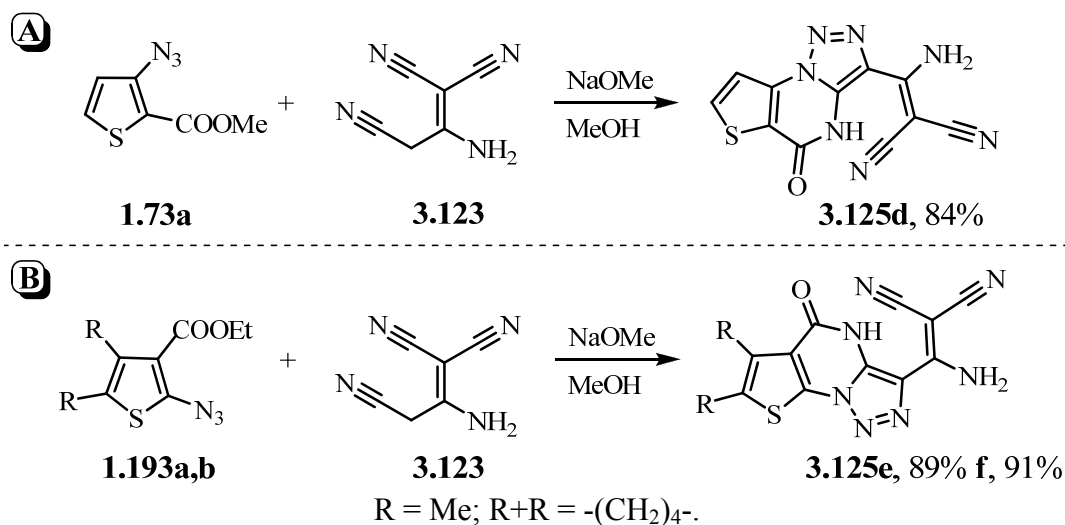


Схема 3.55

Структура використаних сполук (*орто*-алкоксикарбонілазидів) мала лише незначний вплив на вихід реакції. Заміна карбонільної групи на нітрильну не змінила напрямку циклоутворення. 2-Азидобензонітрил **3.126**, як ми з'ясували, реагує з димером малонітрилу селективно з утворенням 5-аміно-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназоліну **3.125g** з високим виходом (схема 3.56). У випадку *орто*-нітро- та ацетилазидів, реакції закінчувались утворенням суміші смолистих речовин.

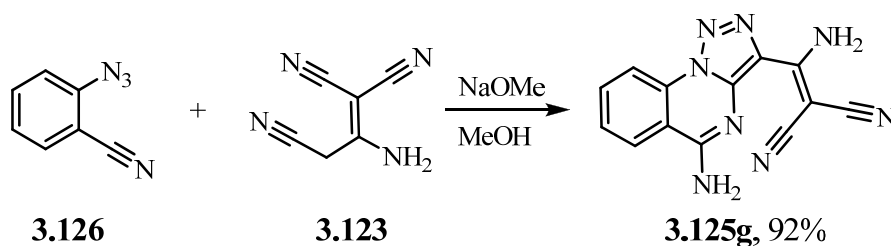
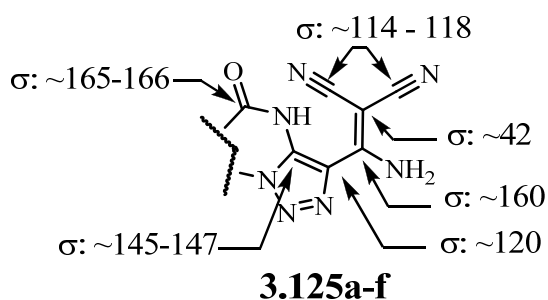


Схема 3.56

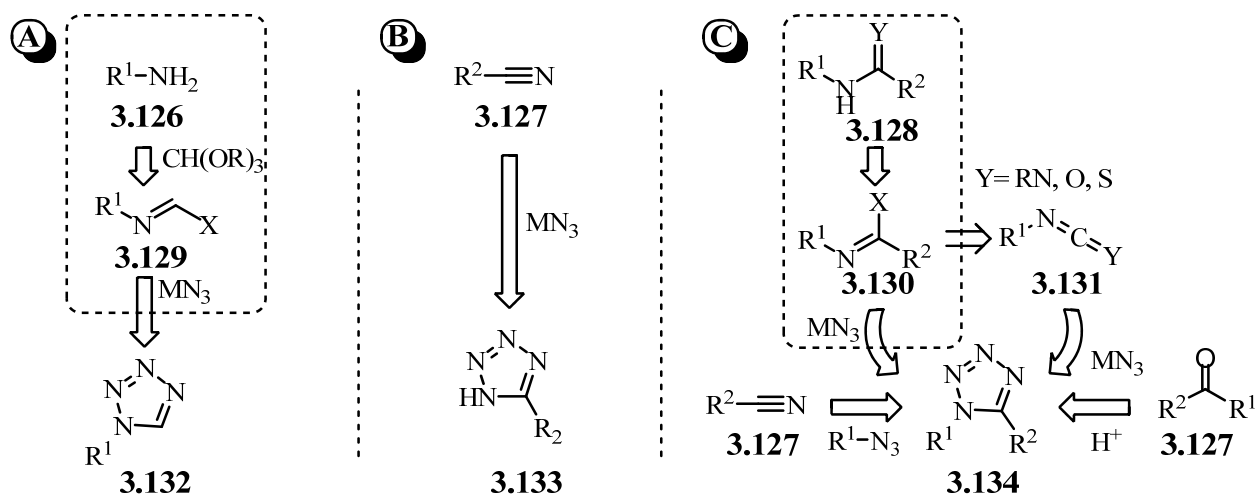
Дані мас-спектрометрії (HPLC-MS) підтвердили, що [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини **3.125** є єдиними продуктами реакції, будову яких підтверджено аналізом спектрів ЯМР  $^{13}\text{C}$  за характерними значеннями хімічних зсувів атомів карбону в диціанометиленовому фрагменті ( $=\text{C}(\text{CN})_2$ ) у діапазоні 42,2–42,6 м.ч. Значення хімічних зсувів вуглецевих каркасів [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідину корелюють з одержаними раніше похідними цих систем (рис. 3.2). Цікаво, що у спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполук **3.125d-f** спостерігати нееквівалентність нітрильних груп, які містять тіофенове кільце. Імовірно, електронозбагачене тіофенове кільце збільшує електронну густину на атомі азоту піримідинового кільця, що призводить до утворення стабільних водневих зв'язків з атомом водню аміногрупи ( $=\text{C}-\text{NH}_2$ ). У результаті, таутомерні переходи та перетворення конформації (обертання фрагмента малонітрилу) сповільнюються, утворюючи стабільну конфігурацію нееквівалентних CN-груп. У всіх сполуках фіксували вуглецеві сигнали ( $=\text{C}-\text{NH}_2$ ) у слабому полі при  $\sim 159$  м.ч.

Рис. 3.2. Характерні хімічні зсуви у спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідинів **3.125**

Отже, у результаті досліджень встановлено, що доміно-реакції ароматичних азидів, які містять у сусідньому положенні ароматичного циклу карбонільний центр, з активованими ацетонітрилами є одними з найефективніших в ряду реакцій, в яких формується триазольний цикл. Вони відбуваються за несинхронним аніонним механізмом, і лімітуючою стадією є формування піримідинового кільця.

### 3.6 Однореакторні синтези тетразолів та їх каскадні перетворення

На відміну від вищезгаданих стратегій однореакторних синтезів похідних 1,2,3-триазолу на основі реакцій азидів, підходи до одержання тетразолів залишаються маловивченими і представлені лише поодинокими прикладами. Це зв'язано з тим, що реакції азидів із реагентами, які забезпечують формування тетразольного кільця, такими як нітрили, азометини, гетерокумулени, відбуваються з подоланням набагато вищих енергетичних бар'єрів, ніж у реакціях з ацетиленами, метиленкетонами чи ацетонітрилами у синтезі триазолів. Практично нітрильна група є найдоступнішою для формування тетразолу, однак [2+3] циклоприєднання до азиду відбуваються легко лише коли азидогрупа сильнополяризована, як у випадку азид-йону або TMSA (схема 3.57, В). Слід зазначити, що такі реакції здебільшого відбуваються при нагріванні і використанні кислот Льюїса як каталізаторів [518-520]. Як наслідок, 5-заміщені тетразоли є найбільш вивчені, а 1-заміщені та дизаміщені тетразоли здебільшого одержують складними багатостадійними методами [521, 522]. Унікальним однореакторним способом для синтезу 1-заміщених тетразолів стала трикомпонентна реакція амінів, етилортоформиату та азиду натрію (схема 3.57, А) [523, 524]. Таким підходом із високими виходами синтезовані тетразоли, які містять різні замісники у положенні 1, що детально висвітлено в одному з останніх оглядів [525]. На даний момент відомо кілька основних шляхів синтезу 1,5-дизаміщених тетразолів (схема 3.57, С), а саме: реакції 1,3-диполярного циклоприєднання між нітрилами і азидами та через імідоїлазиди. Останні формуються, перетворенням амідного або тіоамідного зв'язку в проміжні імідоїлхлориди із наступною взаємодією з азид-йоном. Крім того, для формування тетразолу зручними є реакції азидів з гетерокумуленами, такими як ізоціанати, ізотіоціанати, карбодіміди та реакції кетонів з азидом натрію чи TMSA за наявності кислоти Льюїса, що відбуваються через перегрупування Шмідта. Ці підходи досить докладно представлені в нещодавньому огляді [526]. Альтернативним методом синтезу 1,5-дизаміщеного тетразолу є алкілювання 5-заміщеного тетразолу, проте воно відбувається неселективно з утворенням 1,5- та 2,5-дизаміщених ізомерів [527].



X=Oalk, OTs, OMs, OTf; Y=O, S, NR.

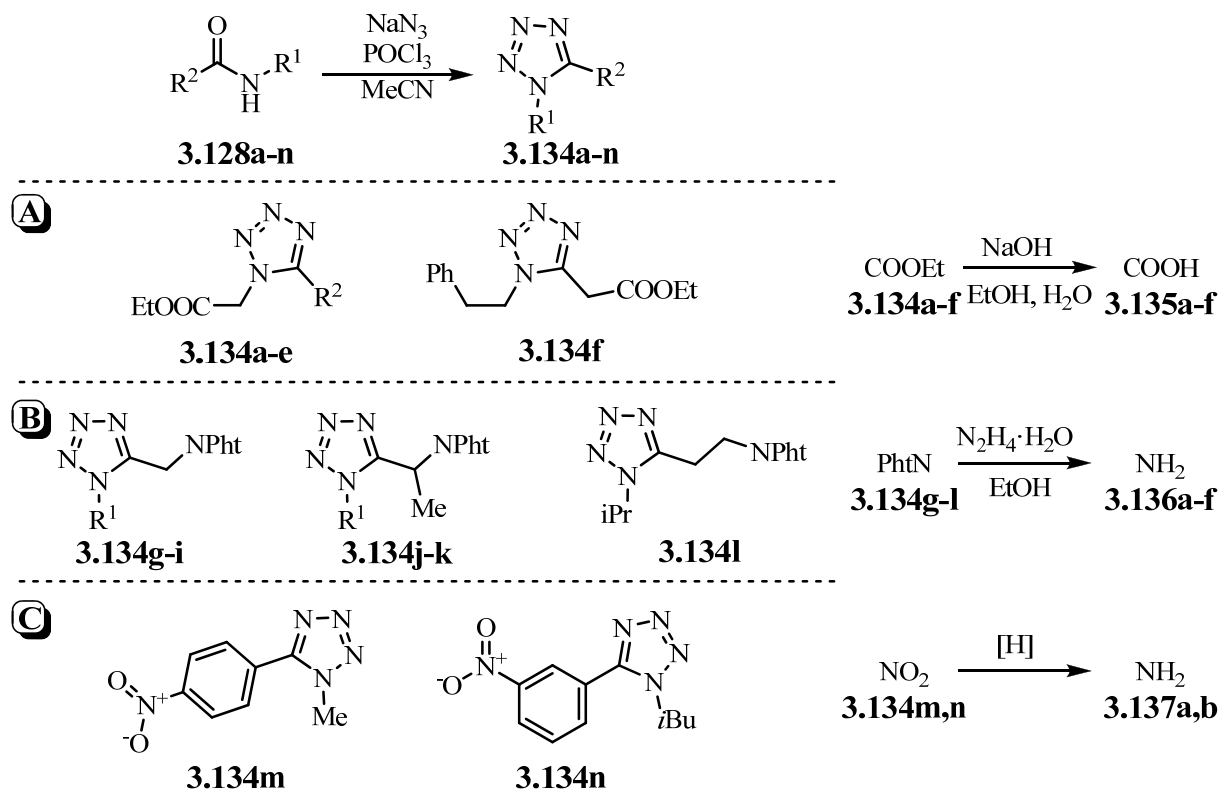
Схема 3.57. Основні шляхи синтезу тетразолів

Слід зазначити, що перетворення легкодоступних амідів у відповідні імідоїлхлориди з подальшою реакцією з азидом натрію залишається одним із найбільш зручних підходів, що виключає можливість утворення побічних продуктів. Розроблено методики з використання таких дегідратуючих агентів, як  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$  та оксалілхлориду. Крім того, знайдено низку нових систем – CAN, фосген/тетраметилгуанідиній азид, TMSA / $\text{Ph}_3\text{P}$ /DEAD [526]. Для тіоамідного зв'язку використовують також модифіковані умови реакції Міцунобу (TMSA, диізопропілазодикарбоксилат (DIAD),  $\text{Ph}_3\text{P}$ ) [528].

Ми застосували простий та зручний одnoreакторний спосіб синтезу 1,5-дизаміщених тетразолів, оснований на перетворенні амідного зв'язку за допомогою  $\text{POCl}_3$  і безпосередній реакції з азидом натрію. Методику було відпрацьовано на низці легкодоступних амідів **3.128** із замісниками різної природи. Встановлено, що в таких умовах аміди перетворюються в тетразоли **3.134** з виходами, близькими до кількісних. Підхід дозволяє використовувати аміди як з алкільними, так і арильними замісниками, і є зручним для ведення замісників що містять карбоксильну чи аміногрупу. Для прикладу, синтезовано сполуки **3.134a-f**, що містять естерну групу. Гідролізом естерів **3.134** отримано тетразолілоцтові кислоти **3.135** (схема 3.58, А). Зауважимо, що альтернативою такої схеми синтезу 1*H*-тетразол-5-ілоцтових кислот є карбоксилування  $\text{CO}_2$  літєвих солей 5-метилтетразолу [529]. Важливо, що фталімідний захист інертний



до дії  $\text{POCl}_3/\text{NaN}_3$ , що дозволяє використовувати його для введення в тетразол замісника, що містить аміногрупу (сполуки **3.136**, схема 3.58, **B**). Інший спосіб введення аміногрупи – використання амідів нітробензойних кислот і відновлення нітрогрупи в утвореному тетразолі **3.134m,n** (сполуки **3.137**, схема 3.58, **C**).



**3.134:**  $\text{R}^2 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2$  (**a**), *trans*- $\text{PhCH}=\text{CH}$  (**b**),  $\text{PhOCH}_2$  (**c**),  $2\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$  (**d**),  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$  (**e**),  $\text{R}^1 = \text{Me}$  (**g**),  $3\text{-BrC}_6\text{H}_4$  (**h**),  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$  (**i**),  $3\text{-BrC}_6\text{H}_4$  (**j**),  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$  (**k**).

$[\text{H}] = \text{SnCl}_2, \text{HCl}$  або  $\text{H}_2$  на  $\text{Pd/C}$  5%.

Схема 3.58

Обмеженням запропонованої методики може бути використання амідів, що містять активний галоген, який може вступати в реакції з азид-йоном, складаючи конкуренцію амідольному фрагменту. Так, для прикладу, аміди **3.30** були перетворені у відповідні тетразоли з низькими виходами. В той же час амід **3.128** взагалі утворював в реакції суміш похідних тетразолів, що складалася з брометил-**3.134q**, хлоретил-**3.134r** і вінілтетразолу **3.134s** (схема 3.59).

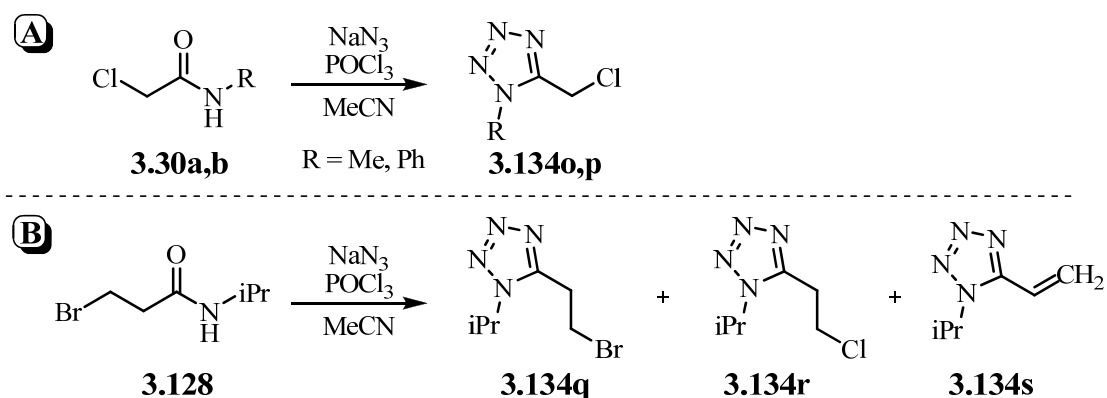


Схема 3.59

Таким чином, ми показали, що перетворення амідного зв'язку є одним із найбільш зручних синтетичних підходів до синтезу 1,5-дизаміщених тетразолів і дозволяє отримувати низку нових структурних блоків. Слід зазначити, що 1,5-дизаміщені тетразоли є привабливими для використання в медичній хімії як біоізостери *цис*-амідного зв'язку [530].

Крім широкого застосування тетразолів у медичних дослідженнях, вони, як і триазоли, мають значний синтетичний потенціал, оскільки містять високоенергетичний фрагмент (N-N=N). Відомо, що азиди є одним із найдоступніших джерел нітренив, а реакції Курціуса та Шмідта знаходять все нові приклади застосування у синтезі важкодоступних гетероциклічних систем [531]. З іншого боку, як вже зазначалося (див. підрозділ 2.1.4), тетразоли можуть перебувати в азидо-тетразольній таутомерії, а триазольне кільце здатне до розкриття з утворенням діазосполук (див. підрозділ 2.1.1). Ці властивості роблять їх універсальними синтетичними будівельними блоками, що мають -N=N-подвійні зв'язки зі здатністю до елімінування азоту внаслідок депротування положення 5 в циклах або шляхом термічної чи фотохімічної деструкції і утворення бірадикальних фрагментів, нітренив [532-535] чи карбенів [536]. Такі інтермедіати здатні до внутрішньомолекулярного перерозподілу електронної густини чи перегрупувань (сполука **3.139**) і стабілізації через протонування з утворенням стабільних ціанамінів **3.138** та алкінамінів **3.140** [537] або можуть бути стабілізовані зв'язуванням із перехідними металами (**3.141**) (схема 3.60). Більш того, такі інтермедіати є бівалентні і реагують як з електрофільними, так і нуклеофільними реагентами.

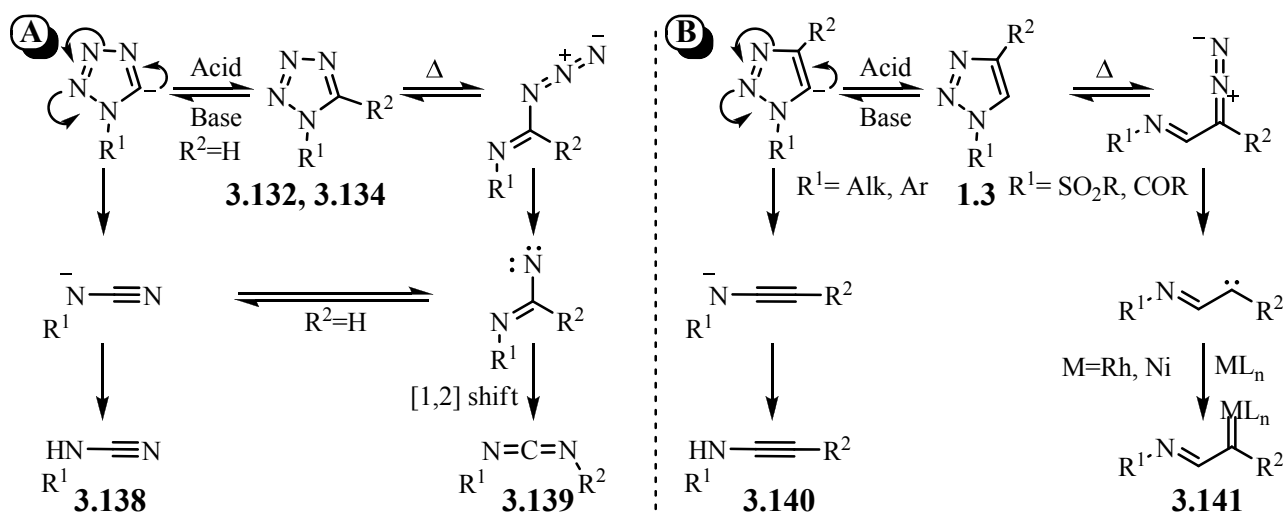
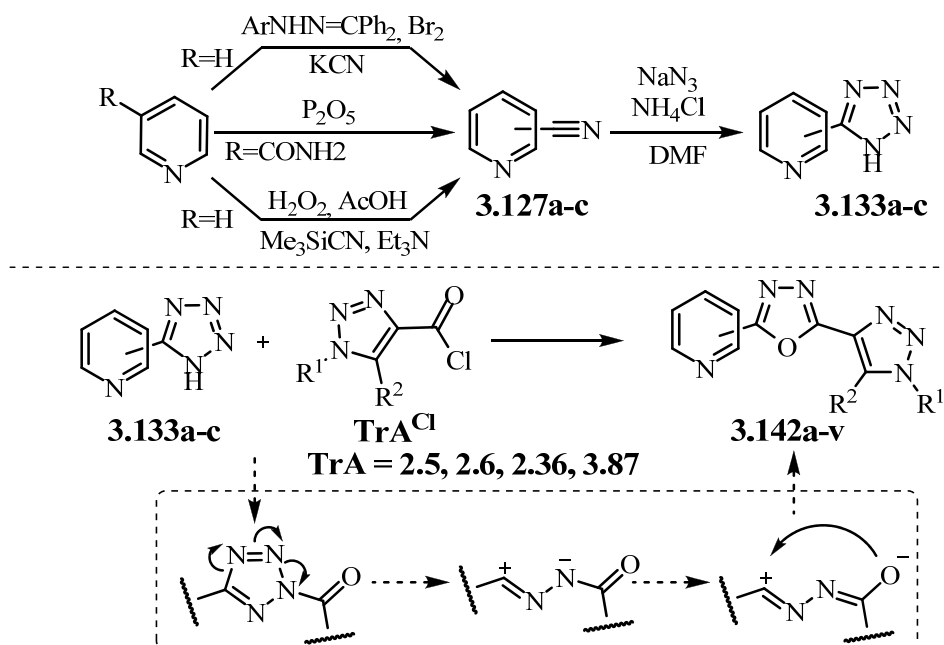


Схема 3.60

Найбільш вивченими в таких перетвореннях є 1-сульфоніл-1,2,3-триазоли, які знайшли застосування в реакціях трансанелювання у синтезі похідних піролу, індолу, оксазолу, тіазолу, імідазолу, піразину та інших [536, 538-550]. Похідні тетразолу в таких реакціях досліджені менше, за винятком 5-заміщених тетразолів, які застосовують у синтезі 1,3,4-оксадіазолів. Зазначені реакції вивчалися нами для тетразоліпіридинів **3.133** в реакціях із хлорангідрідами триазолкарбонових кислот **TrA<sup>Cl</sup>** (див. підрозділ 2.1.1) для синтезу [5-(1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)1,3,4-оксадіазол-2-іл]піридинів **3.142a-v** [551] (схема 3.61).



**3.142:** 2-піридил,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$  (**a**), 4-F (**b**), 2-Cl (**c**), 3-Cl (**d**), 4-*i*Pr (**e**), 2-MeO (**f**); 3-піридил:  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$  (**g**), 4-F (**h**), 2-MeO (**i**), 3-MeO (**j**);  $\text{R}^2 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$  (**k**);  $\text{R}^2 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$  (**l**);  $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$  (**m**), 4-Br (**n**), 3-CF<sub>3</sub> (**o**); 4-піридил,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$  (**p**), 2-Cl (**q**), 2-MeO (**r**), 3-MeO (**s**);  $\text{R}^2 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$  (**t**), 4-MeO (**u**);  $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$  (**v**).

Схема 3.61

Зазначимо, що раніше використовуючи 5-арилтетразоли в реакціях з хлорангідрідами триазолкарбонових кислот, було одержано арилтриазоліл-1,3,4-оксадіазоли [97] для скринінгу на протиракову активність (див. підрозділ 4.2.1).

Натомість 1-заміщені тетразоли практично не вивчали в реакціях із розкладом тетразольного кільця, за винятком декількох робіт [535]. Досліджуючи властивості 1-гетарилзаміщених тетразолів, ми виявили здатність до розкриття тетразольного циклу з виділенням азоту при дії нуклеофілів з достатньо високою основністю. За наявності у сусідньому положенні гетарильного ядра естерної групи реакція завершувалась формуванням піримідинового циклу. Таким чином було знайдено нову реакцію у хімії тетразолів та розроблено ефективний однореакторний спосіб анелювання піримідинового кільця (сполука **3.143**) на основі реакцій розкладу 1-заміщених тетразолів **3.132**, що містять карбонільний центр в *орто*-положенні до тетразолу з різними нуклеофільними реагентами [Nuc] [552-555]. Перетворення складається із трьох основних етапів: 1) розклад тетразолу; 2) нуклеофільне приєднання до утвореного інтермедіату; 3) внутрішньомолекулярна атака по електрофільному центрі, що призводить до утворення нового циклу (схема 3.62).

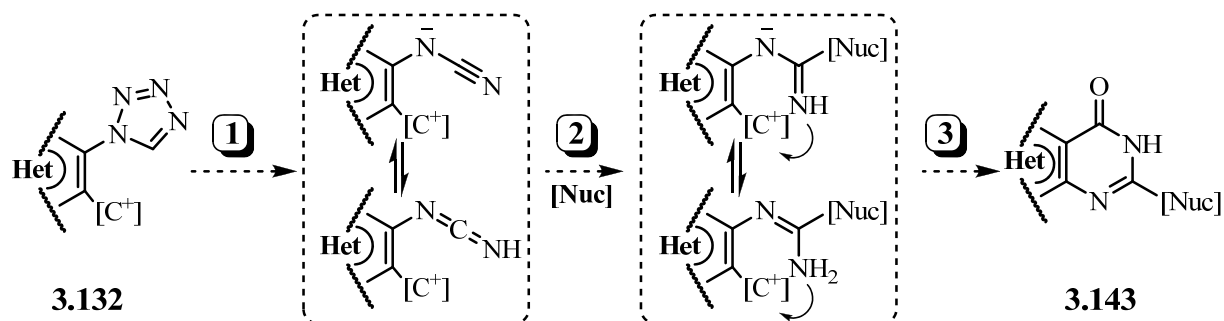


Схема 3.62

Вихідні тетразоли були одержані, використовуючи однореакторний спосіб синтезу тетразолів з амінів **3.126**, етилортоформіату та NaN<sub>3</sub>. Таким чином, синтезовано різноманіття тетразолів **3.132** із сусідніми в *орто*-положенні замісника естерної та нітрильної групи (схема 3.63, А). До цього зазначимо, що ми виявили обмеження у використанні методу одержання 1-тетразолів у випадку низькоосновних гетариламінів **U3.1** з електроноакцепторним характером ядра. Щобільше, такий характер ядра впливав і на реакційну здатність етоксиметиленамінових похідних **U3.2**, які не вступали у реакцію закриття тетразольного кільця при дії азиду натрію (схема 3.63, В).

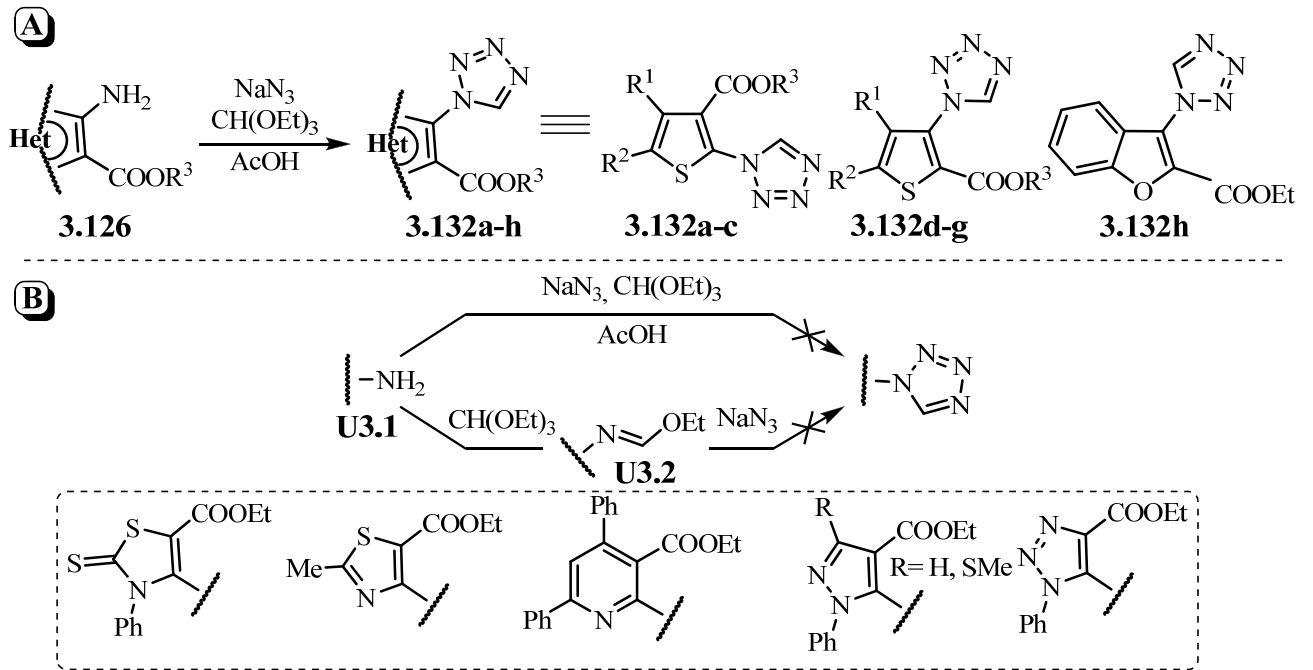
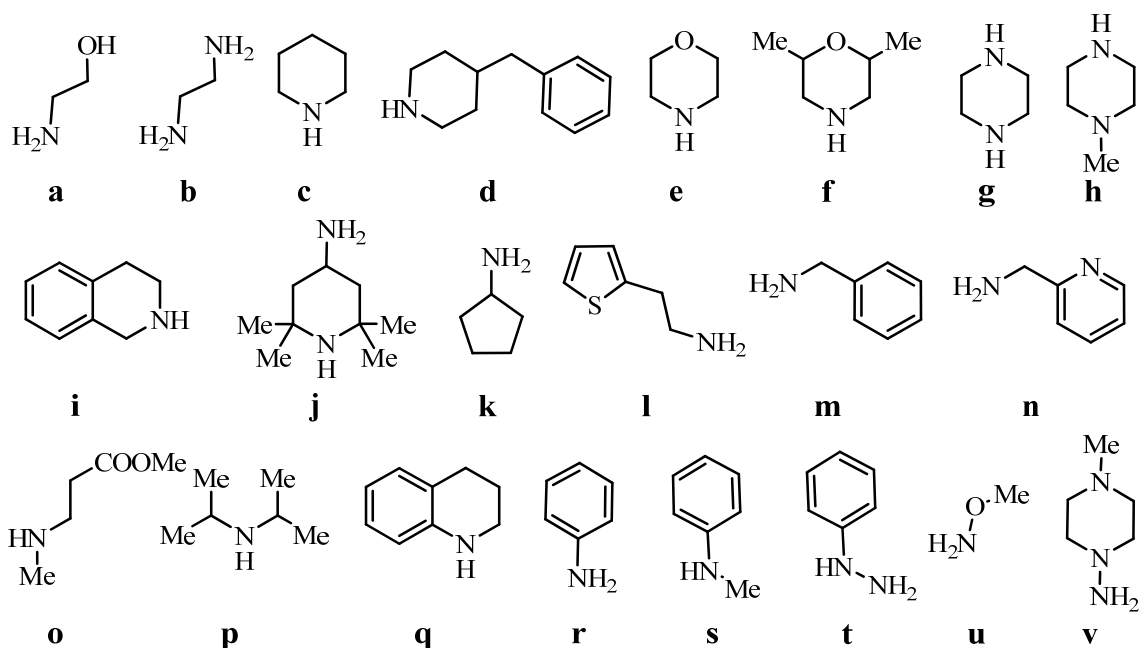


Схема 3.63

Розклад тетразолів дослідили дією різних амінів (схема 3.64, табл. 3.8) без розчинника шляхом простого нагрівання до 80-90°C при невеликому надлишку аміну (рис. 3.10). З'ясували, що час реакції залежав від основності та нуклеофільності аміну. Моніторинг перебігу реакції проводили за допомогою ТШХ на пластинах Сілуфол (Silufol) та ІЧ-спектроскопії за зсувом характерної смуги поглинання карбонілу з 1710-1725  $\text{cm}^{-1}$  у вихідних тетразолах до 1660-1680  $\text{cm}^{-1}$  у тієнопіримідинах.

Рис. 3.10. Аміни **3.144**, протестовані в реакції з тетразолами **3.132**

Структури одержаних сполук **3.145** і **3.146** наведено на схемі 3.64.

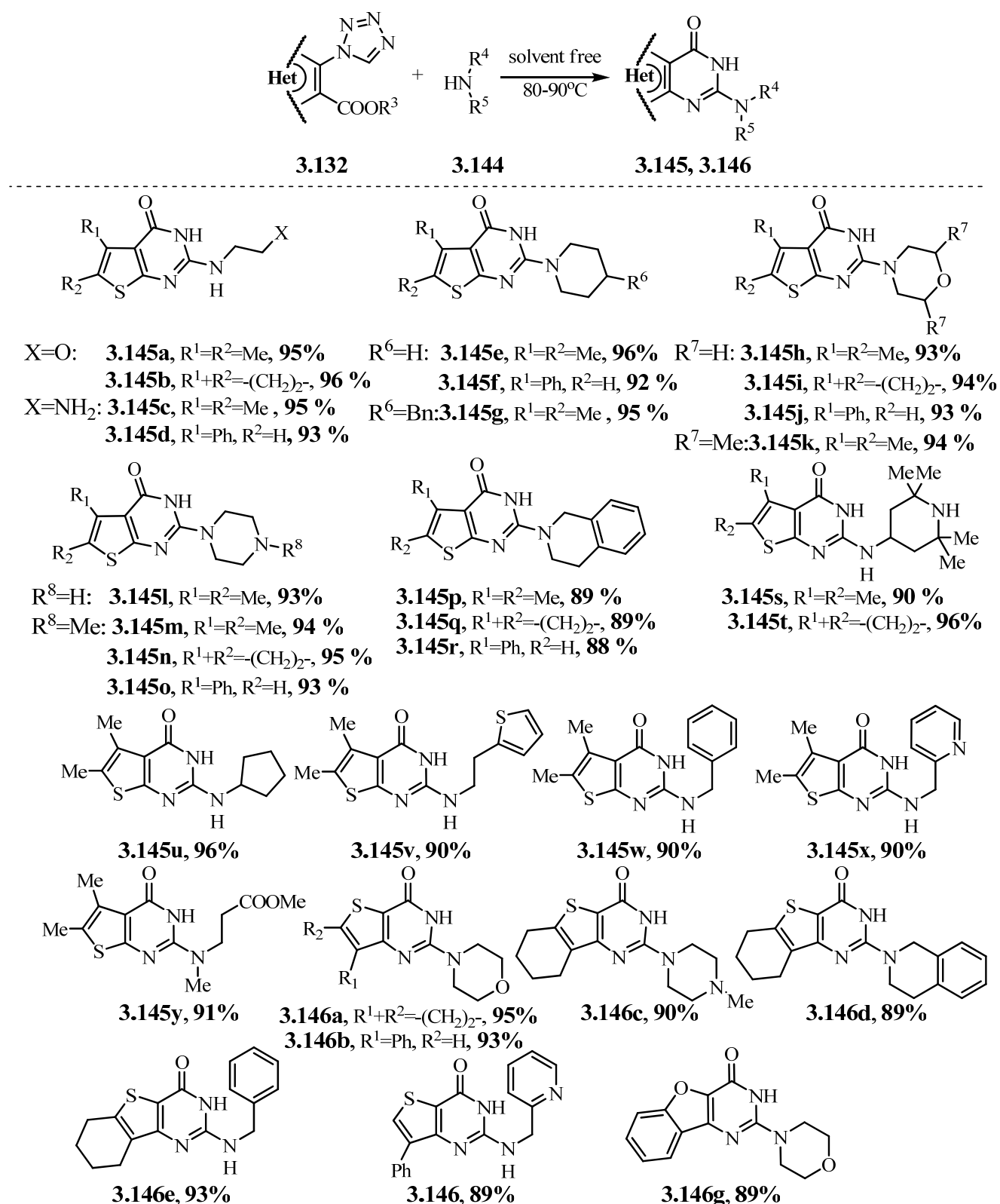


Схема 3.64

Варто зазначити, що 1,5-дизаміщені тетразолу в умовах реакції не зазнають перетворень. Це встановлено на прикладі взаємодії (1-арил-1*H*-тетразол-5-іл)метанамінів з етил2-(1*H*-тетразол-1-іл)-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-

карбоксилатом, що відбувалася з високим виходом без утворення побічних сполук з формуванням тієнопіримідину (схема 3.65).

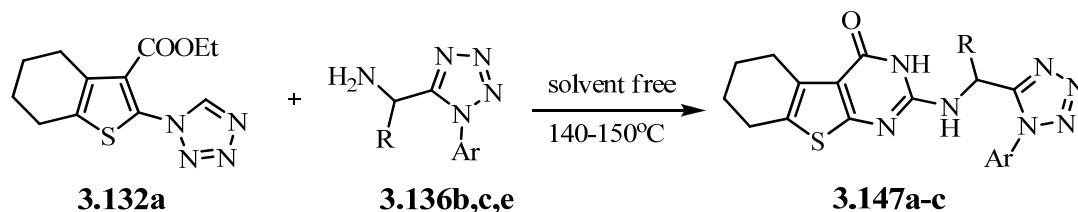


Схема 3.65

На основі проведених досліджень встановлено, що утворення цільових конденсованих піримідинів залежало від основності та нуклеофільності аміну (табл. 3.8). Водний аміак виявився неактивним, можливо, через значне зменшення розчинності  $\text{NH}_3$  (11.1 г на 100 г води) при температурі реакції ( $70^\circ\text{C}$ ). У випадку інших реагентів виявлено хорошу кореляцію між основністю амінів та здатністю аелювати піримідиновий фрагмент. Цільові конденсовані піримідини **3.145**, **3.146** легко утворювалися в реакції з оснóвними та високонуклеофільними амінами з виходами, близькими до кількісних. На відміну від цього, слабкооснóвні аміни **3.144q-v** ( $\text{pK}_a < 6$ ) були неактивні в такій реакції. Сильнооснóвні, але слабонуклеофільні реагенти, такі як діізопропіламін **3.144p**, виявилися достатньо оснóвними для ініціювання розкладу тетразолу з утворенням ціанамідів **3.138**, але в реакцію приєднання не вступали. Проміжні ціанаміни **3.138** також були легко отримані з кількісними виходами додаванням тетразолу **3.132** до метоксиду натрію в метанолі за кімнатної температури.

Таблиця 3.8

Вплив основності та нуклеофільності аміну на результат реакції

Тип амінів <b>3.144</b>	Результат	
1) сильна основа, сильний нуклеофіл <b>3.144a-o</b>	Утворення конденсованих піримідинів; виходи > 88%	
2) сильна основа, слабкий нуклеофіл <b>3.144p</b>	Виділення проміжного ціанаміду з виходом > 98%	
3) слабка основа <b>3.144q-v</b>	Реакції не відбувалася. Вихідні реагенти були виділені у випадку аніліну після 20 годин при $160^\circ\text{C}$	

Важливо те, що реакція відбувається селективно, адже утворений проміжний гуанідиновий інтермедіат, внаслідок приєднання амінів до одержаного ціанамідного фрагменту, містить два конкуруючих атоми нітрогену, які одночасно можуть брати участь у формуванні піримідинового циклу утворюючи два конкурентних продукти **3.143** та **U3.143**. (схема 3.66). У всіх випадках використання амінів **3.144a,b,k-n**, утворювався лише один ізомер.

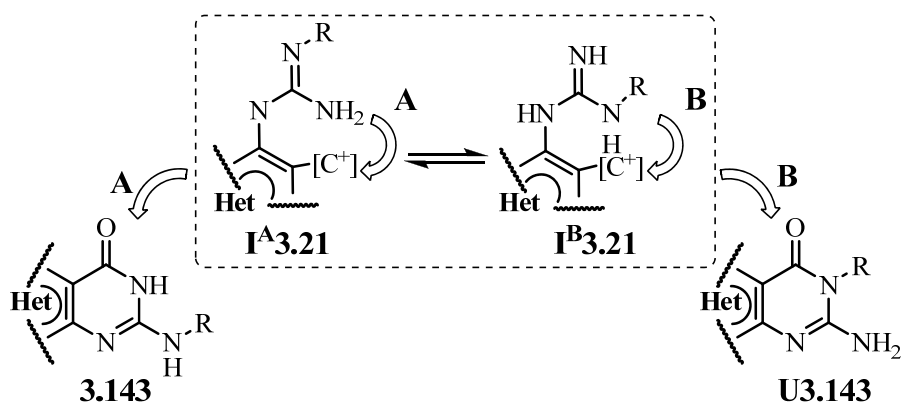


Схема 3.66

Враховуючи те, що похідні тієнопіримідину є привабливими каркасами для створення на їх основі бібліотек сполук для скринінгу на біологічну активність, що підтверджує низка досліджень, серед яких значну частину займає пошук протиракових та антивірусних агентів [556], розроблений нами метод має великий потенціал, оскільки надає можливість широкого варіювання замісників. Крім того, ми оптимізували умови і показали, що у цій реакції можуть бути використані і тверді аміни з нижчою основністю природного походження, зокрема алкалоїд цитизин **3.149** та похідні триптамінів **2.48** (схема 3.67).

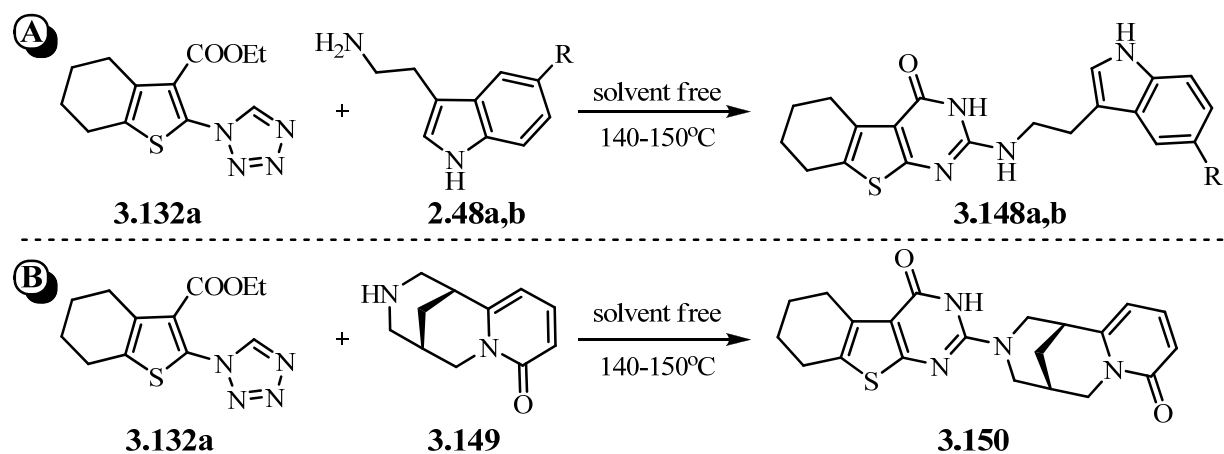


Схема 3.67



Так, одержані гетероциклічні сполуки, що одночасно містять тієнопіримідиновий каркас та фрагмент природного алкалоїду, є перспективними для досліджень на біологічну активність та пройшли відбір для подальших доклінічних досліджень їхньої протиракової активності у Національному інституті раку (США) (див. підрозділ 4.2).

Досліджено природу та селективність формування піримідинового циклу на прикладі заміщених гідразинів [557], зважаючи на різну нуклеофільність нітрогену в їх монозаміщених похідних. Встановлено, що гідразин та метилгідразин легко реагують з тетразолами **3.132**, утворюючи конденсовані піримидин-4(3*H*)-они **3.152a-h** в обидвох випадках селективно, проте з відмінним розташування замісників (схема 3.68). З іншого боку, при дії на тетразол фенілгідразину утворення тієнопіримідину не спостерігали. Збільшення тривалості реакції та підвищення температури призводили до осмолення реакційних сумішей. Такий результат корелює з отриманими даними для амінів, оскільки гідразин та метилгідразин є сильними основами і хорошими нуклеофілами (відповідно рKa 8.07 та 7.87), а фенілгідразин з рKa 5.21 є слабкою основою та слабким нуклеофілом [558]. Узагальнені результати реакції тетразолів із гідразинами наведені в табл. 3.9.

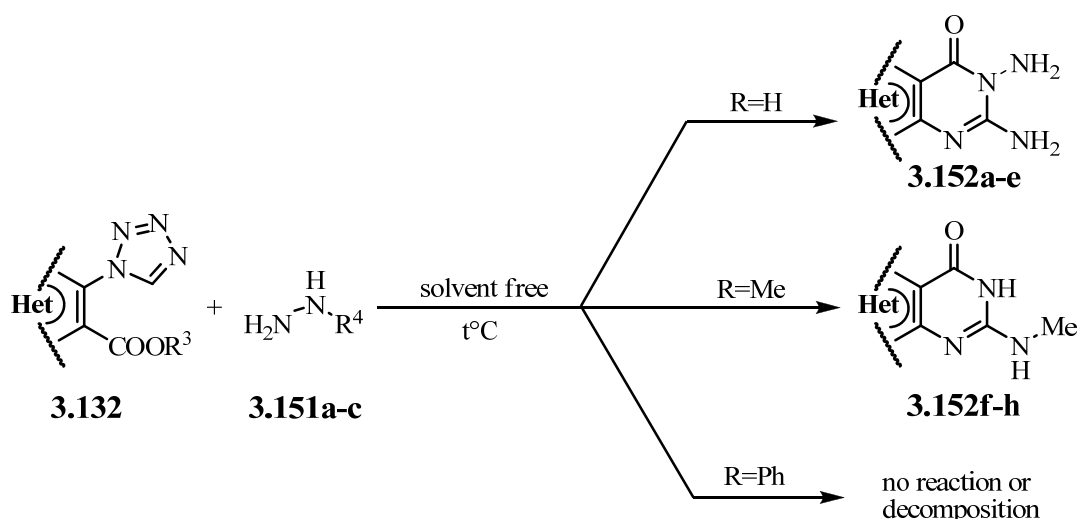


Схема 3.68

Продукти реакції 1*H*-тетразолів 3.132 з гідразинами

№	Тетразол, 3.132	Гідразин, 3.151	Час	Продукт, 3.152	Ттопл., °С	Вихід, %
1		$\text{H}_2\text{NNH}_2$	15 хв		>300	99
2		$\text{H}_2\text{NNH}_2$	5 хв		>300	98
3		$\text{H}_2\text{NNH}_2$	7 хв		>300	95
4		$\text{H}_2\text{NNH}_2$	5 хв		287(dec.)	98
5		$\text{H}_2\text{NNH}_2$	7 хв		285-286	97
6		$\text{MeNHNH}_2$	7 хв		238-239	98
7		$\text{MeNHNH}_2$	5 хв		282-283	97
8		$\text{MeNHNH}_2$	7 хв		267-268	95
9		$\text{PhNHNH}_2$	5 хв-6 год	Реакція не відбувалася/розклад		

Для беззаперечного встановлення структури одержаних сполук, було одержано кристали сполук і проведено рентгеноструктурне дослідження, яке підтвердило встановлені методами ЯМР структури конденсованих піримідин-4(3*H*)-онів, а саме утворення 2,3-діаміно- чи 2-(1-метилгідразіно)-піримідинів залежно від вихідного гідразину (рис. 3.11).

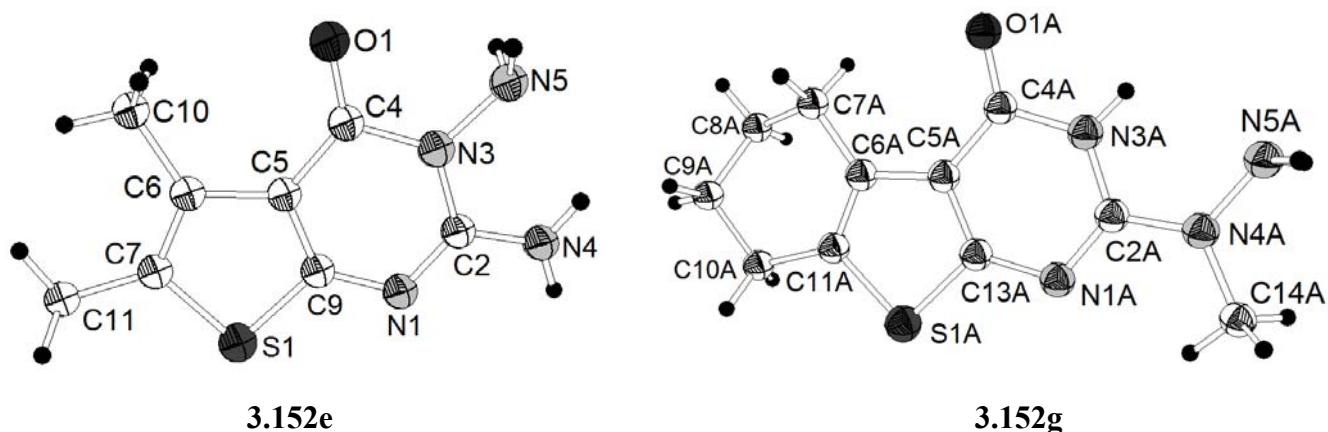


Рис 3.11. Будова 2,3-діаміно-5,6-диметилтієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону **3.152e** та 2-(1-метилгідразино)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону **3.152g** за даними рентгеноструктурного аналізу

Зважаючи на результат взаємодії тетразолів із гідразинами та амінами, запропоновано імовірний механізм перетворень і пояснено селективність циклізацій. Для наочності механізм анелювання піримідину представлено на прикладі реакції гідразинів. Основною відмінністю механізму реакцій амінів від гідразинів є те, що першою стадією, крім розкладу тетразолу (рис. 3.12, шлях **1**), може бути гідразіноліз естерної групи (рис 3.12, шлях **2**). Відомо, що вторинний атом нітрогену в метилгідразині більш нуклеофільний, ніж первинний [559], тому приклади нуклеофільного приєднання або заміщення за участю первинної аміногрупи не відбуваються і не розглянуті в представленому механізмі. Зважаючи на те, що реакція відбувається швидко і з кількісними виходами лише одного шестичленного продукту тієнопіримідину **3.152f-h**, ми виключаємо можливість гідразінолізу (шлях **2**) як першу стадію реакції. Це спостереження вказує на те, що першою стадією реакції є розщеплення тетразолу (**I3.22**, шлях **1**), а другою – нуклеофільне приєднання гідразину до утвореного ціаноамідного фрагмента (**I3.23**). Очевидно, що саме остання стадія, внутрішньомолекулярна циклізація (**I3.23** → **3.152f-h**) є лімітуючою і визначає швидкість реакції та можливий напрямок циклізації. Відмітимо, що жодних слідів семичленних неароматичних [1,2,4]триазепінонів **U3.3**, **U3.5**, продуктів атаки більш нуклеофільної первинної аміногрупи на естерну групу в інтермедіаті **I3.23**, не спостерігали. Це можна пояснити термодинамічним контролем останньої стадії,

що веде до утворення стійкого ароматичного шестичленного піримідинону **3.152**. Переважна атака вторинного атома азоту (C) у інтермедіаті **I3.24a** обумовлена вищою нуклеофільністю гідразину, ніж амідного атома азоту [559]. Більш того, додатковий аргумент на користь проходження реакції через першу стадію розщеплення тетразолу (шлях 1) є стеричний ефект, екранування естеру сусіднім тетразольним кільцем, що ускладнює її атаку.

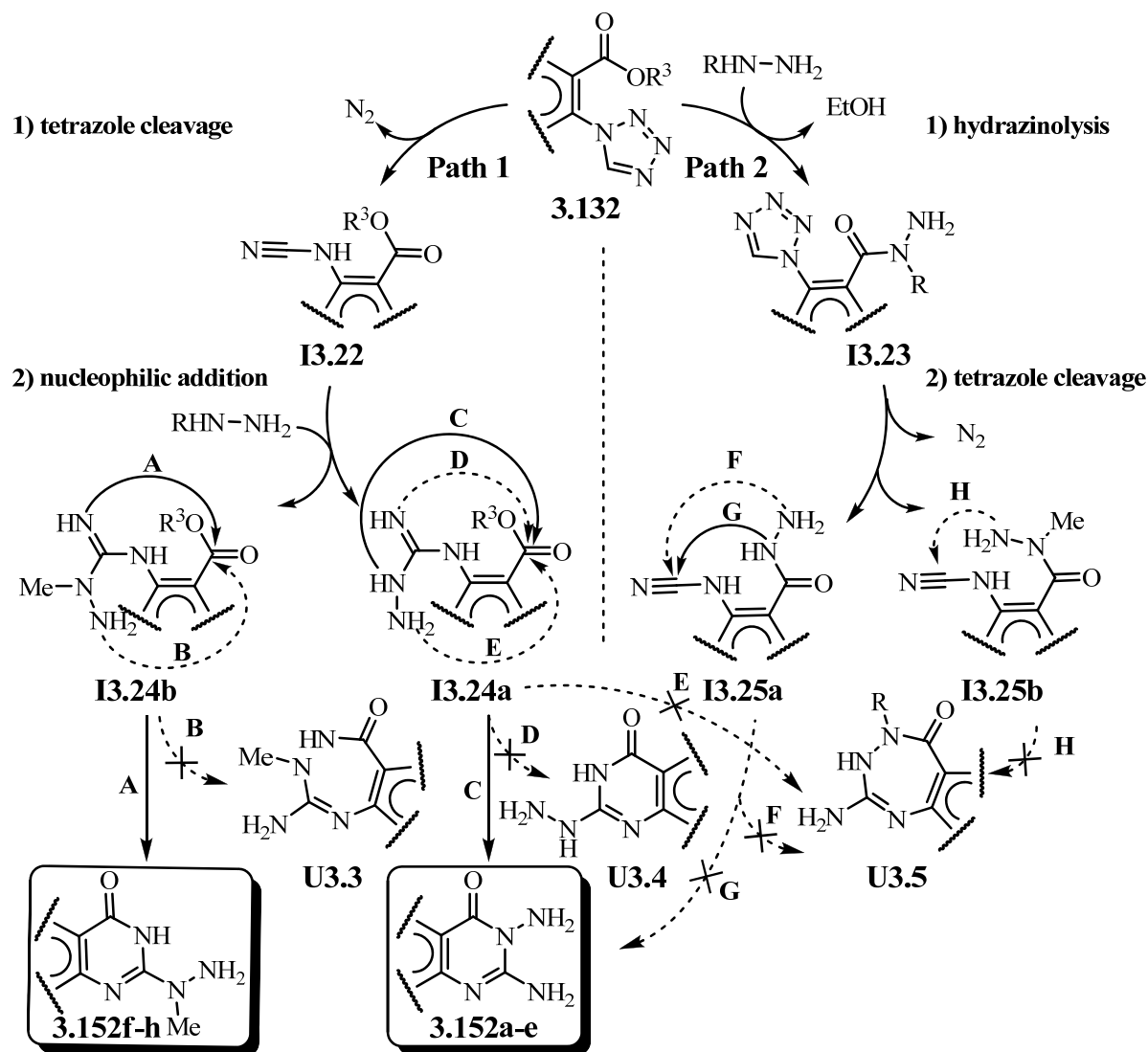


Схема 3.69. Імовірний механізм розкладу 1*H*-тетразолів **3.132** та циклізації при дії гідразинів

Отже, ми розробили універсальний перспективний одnoreакторний спосіб анелювання піримідинового фрагменту за допомогою реакції розщеплення 1*H*-тетразольного кільця. Запропонована стратегія може бути використана для конструювання нових типів реакцій трансанелювання.

## РОЗДІЛ 4

### ПРАКТИЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

У цьому розділі зібрані основні напрямки практичного використання продуктів реакцій азидів, які ми досліджували, зокрема, синтез лігандів для перехідних металів (застосування у каталізі і аналітичне визначення цих металів) та дизайн сполук із біологічною активністю.

#### 4.1 Комплекси триазолів з металами

Багатий електронною густною фрагмент  $N_3$  ( $N-N=N$ ), що міститься в 1,2,3-триазольному і тетразольному циклах, є привабливим для координування йонів металів з утворенням міцних донорно-акцепторних комплексів, в яких йон металу координований одним або двома атомами нітрогену циклу. На даний час такі комплекси широко застосовують у каталізі різноманітних реакцій [560–572], зокрема, як зазначалося раніше в каталізі CuAAC реакцій, які розглянуті в розділі 1 [573]. Більш того, електронна структура 1,2,3-триазолу дозволяє розглядати їх як потенційні ННС-ліганди для перехідних металів, а, як відомо, такі комплекси виявляють вищу каталітичну активність і стабільність порівняно з аналогами, які містять, наприклад, фосфінові ліганди [574, 575]. Зважаючи на це, дизайн таких сполук є актуальним завданням.

##### *4.1.1 Синтез триазолієвих солей і комплексів триазолів із перехідними металами*

Як показано в розділі 1, реакції AAC дають змогу одержувати широкий спектр 1,2,3-триазолів різноманітної будови та їх солей, які можуть бути перетворені в 1,2,3-триазоліл-5-ілідени. Такі дослідження активно проводять в останні роки, і на низці замісників вдалося одержати стабільні 1,2,3-триазоліл-5-ілідени **4.1** у вільному стані (схема 4.1) [576]. 1,2,3-Триазоліл-5-ілідени є цвіттер-

йонними карбенами, оскільки їх резонансні форми, містять одночасно позитивні і негативні заряди (схема 4.1). Кватернізацією триазолу **1.3** сильними алкілюючими реагентами (метил- та ізопропілтрифлатом) синтезували 1,2,3-триазолієві солі **4.1** які депротонуються сильними основами, утворюючи 1,2,3-триазоліл-5-ілідени **4.2** (схема 4.1). Об'ємні ізопропільні замісники запобігають димеризації карбену.

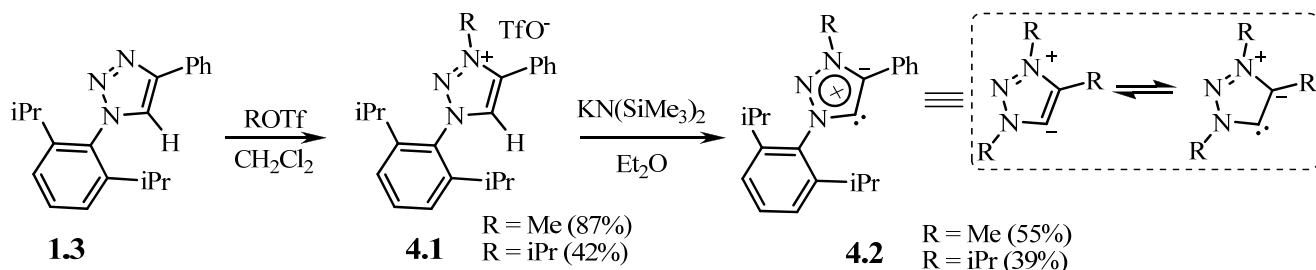


Схема 4.1

У твердому стані карбен **4.2** залишається стабільним протягом декількох днів за відсутності кисню і вологи. Нагрівання сполук **4.2** у сухому дегазованому бензені веде до перегрупування з утворенням триазолу **4.3**, за бімолекулярним механізмом (схема 4.2).

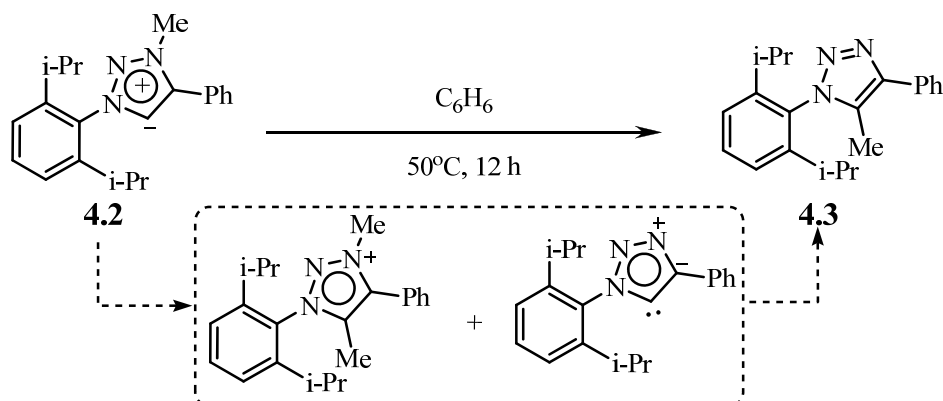


Схема 4.2

Низку триазолів, синтез яких наведено у розділі 1, ми використали для одержання триазолієвих солей як вихідних сполук у синтезі комплексів 1,2,3-триазоліл-5-іліденів із перехідними металами [577]. Для кватернізації 1,2,3-триазолів був використаний доступний метил йодид, який брали у надлишку, що дало змогу виділити солі **4.1a-i** з хорошими виходами (схема 4.3).

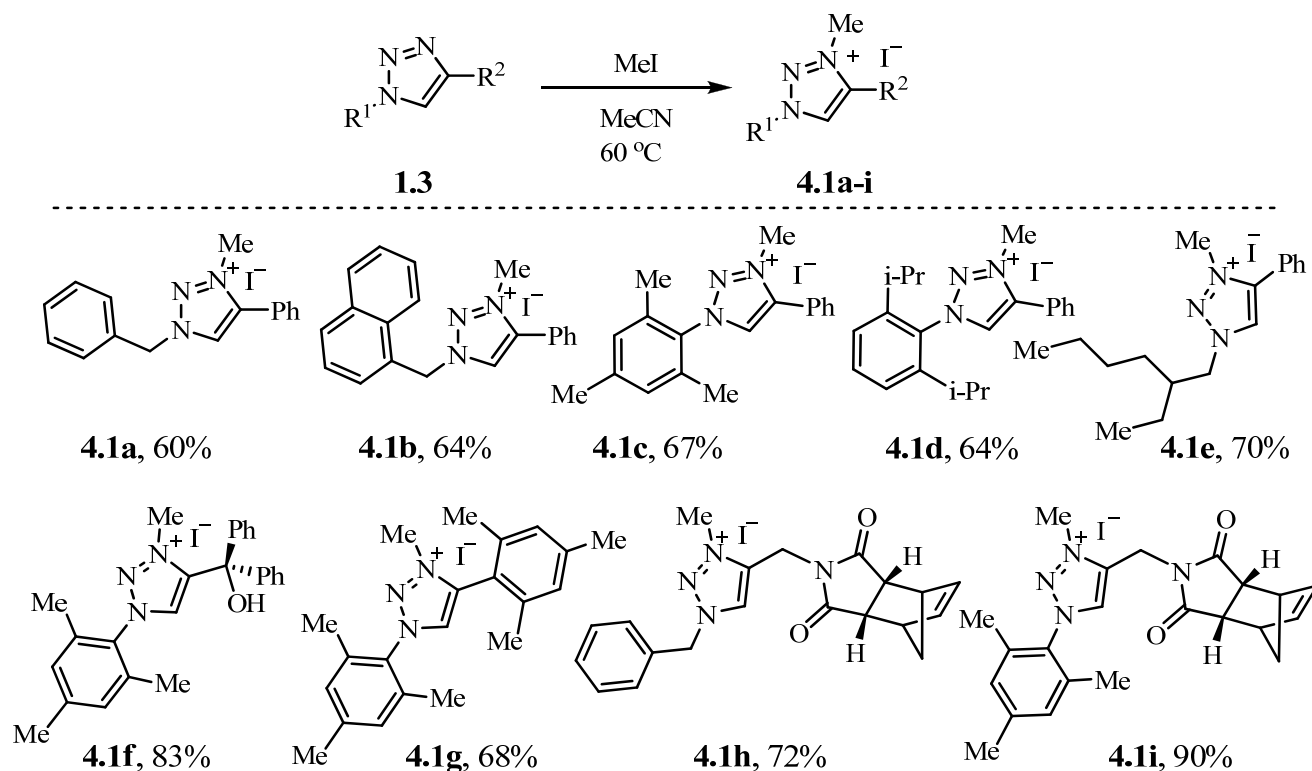


Схема 4.3

На прикладі сполуки **1.90a** показана можливість одержання 3-етил-1*H*-1,2,3-триазол-3-ієвих солей. Для синтезу солі **4.1j** використовували етилтрифлат, оскільки етильодид у цій реакції виявився малоактивний (схема 4.4).

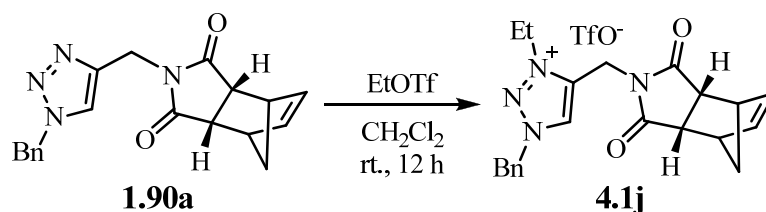


Схема 4.4

Використовуючи *біс*-триазол **1.86**, ми здійснили спробу синтезу діалкілюваних триазолієвих солей **4.1k**. Проте алкілювання навіть великим надлишком метил йодиду веде до утворення суміші солей у співвідношенні 2.15:1 (схема 4.5).

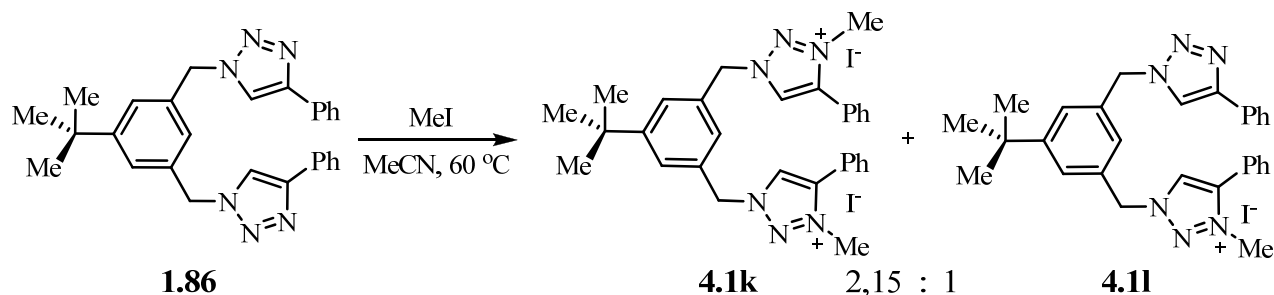


Схема 4.5

На даний момент розроблено декілька підходів до синтезу комплексів 1,2,3-триазоліл-5-іліденів із перехідними металами (схема 4.6) [578]. Основним методом синтезу є взаємодія карбенів із металоорганічними попередників шляхом нуклеофільного заміщення одного з лігандів або нуклеофільного приєднання (схема 4.6, **A**). Недоліком такого шляху є помірна стабільність 1,2,3-триазоліл-5-іліденів і трудомісткість процедури підготовки сильних основ, чутливих до слідів води. Для комплексів паладію можливий прямий метод синтезу триазолієвих солей шляхом окисного приєднання (схема 4.6, **B**), але він не є універсальним. Найбільш зручним і доступним методом є використання комплексів аргентуму з 1,2,3-триазоліл-5-іліденами (схема 4.6, **C**), які є відносно стабільними, проте містять активний зв'язок Ag–C, що використовується для ефективного переносу ННС ліганда на атоми інших металів [579].

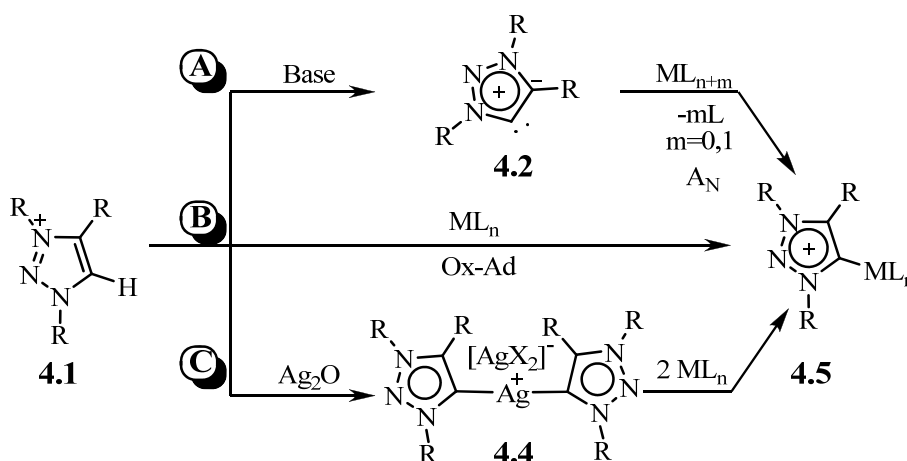


Схема 4.6

Комплекси аргентуму з 1,2,3-триазоліл-5-іліденами **4.4** виявилися ефективними для заміни на низку перехідних металів (схема 4.7) [578]. Зокрема, для синтезу купрум(I)-1,2,3-триазоліл-5-іліденів **4.5**, які були отримані реакцією *in situ* генерованими срібними солями і купрум(I) хлоридом (схема 4.7, табл. 4.1, рядок 1) [580]. Комплекси купрум(I)-1,2,3-триазоліл-5-іліденів **4.5** досліджені в реакціях карбоксилювання гетероциклів  $CO_2$  [581]. Аналогічно реакцією трансметалювання були одержані комплекси аурум(I)-1,2,3-триазоліл-5-іліденів **4.5** (табл. 4.1, рядок 2) [582], які досліджували як каталізатори в реакціях циклоізомеризації [583]. Нещодавно показана можливість одержання паладієвих



комплексів 1,2,3-триазоліл-5-іліденів **4.6** (табл. 4.1, рядок 3) [584]. Враховуючи придатність ННС комплексів паладію, в реакціях крос-сполучення [585-587] 1,2,3-триазоліл-5-іліденові **4.7А** комплекси були дослідженні як каталізатори в реакції Гека між арил бромідами і *трет*-бутил акрилатом [588]. Реакція алільних комплексів паладію з аргентум 1,2,3-триазоліл-5-іліденами відбувається за кімнатної температури з утворенням сполук **4.7В**, які стабільні на повітрі. Їхня структура встановлена спектральними методами та рентгеноструктурним аналізом [589]. Кілька років тому опубліковано статтю, де описані реакції аргентум 1,2,3-триазоліл-5-іліденів із біс(ацетонітрил) дихлоропаладієм(II) з утворенням комплексів **4.7С**, що містять місткові димерні катіони  $[\text{Pd}_2\text{Cl}_2]^{2+}$  [590]. Одержані комплекси паладію виявилися ефективними каталізаторами реакції Судзукі між арилборними кислотами і низькорекційноздатними арилхлоридами при кімнатній температурі. У спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигнал атома карбону, сполученого з атомом паладію, спостерігають в області  $\delta = 166\text{--}172$  м.ч. Групою Граббса синтезовано перші представники рутенієвих комплексів, які містять 1,2,3-триазоліл-5-іліденові ліганди взаємодією вільних 1,2,3-триазоліл-5-іліденів з комерційно доступним комплексом Граббса-Ховейди першого покоління, для каталізу реакцій метатезису [591, 592]. Згодом триазолвмісні комплекси рутенію були одержані трансметалюванням з аргентум(I) 1,2,3-триазол-5-іліденів реакцією з димером дихлоро(*пара*-цимен)рутенію(II) [593]. Відмітимо, що карбенові комплекси рутенію є відомими каталізаторами реакції метатезису олефінів [594-597]. Синтезовані комплекси дослідженно у різних типах метатезису олефінів та показало, що комплекси **4.8** малоактивні в RCM (*Ring-closing metathesis*), але доволі активні в ROMP (*Ring-opening metathesis polymerization*) реакціях. Відомі комплекси 1,2,3-триазоліл-5-іліденів з іншими перехідними металами [578], зокрема, на основі 1,2,3-триазолів одержано перші комплекси карбен-боран [598].

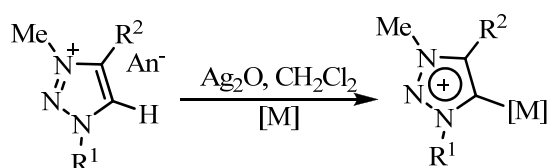
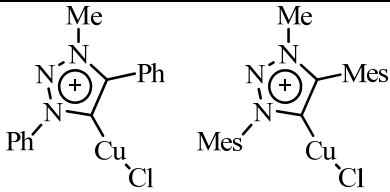
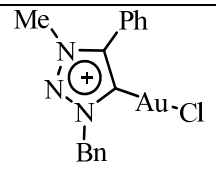
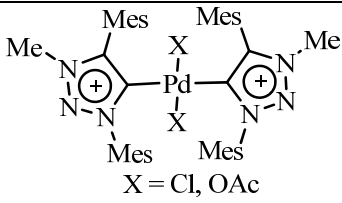
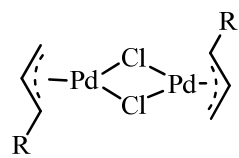
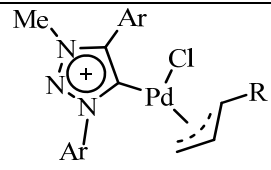
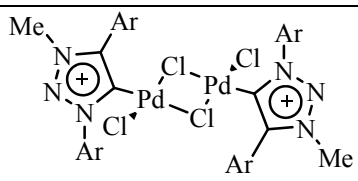
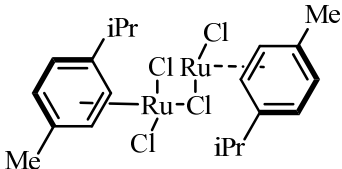
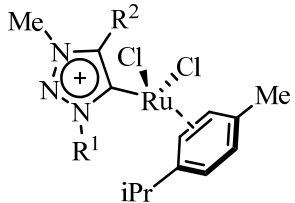


Схема 4.7

## Комплекси перехідних металів з 1,2,3-триазоліл-5-іліденами

№	Аніон (An <sup>-</sup> )	[M]	Продукт	Джерело
1	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	CuCl	 <p style="text-align: center;"><b>4.5</b></p>	[580, 581]
2	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Au(SMe <sub>2</sub> )Cl	 <p style="text-align: center;"><b>4.6</b></p>	[582, 583]
3	I <sup>-</sup>	PdCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub> або Pd(OAc) <sub>2</sub>	 <p style="text-align: center;"><b>4.7A</b> X = Cl, OAc</p>	[584]
4	[AgCl <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>		 <p style="text-align: center;"><b>4.7B</b> Ar = 2,6-iPr<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R = Me Ar = 2,6-iPr<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R = Ph</p>	[589]
5	I <sup>-</sup>	PdCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub>	 <p style="text-align: center;"><b>4.7C</b> Ar = 2,6-iPr<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub></p>	[590]
6	I <sup>-</sup>		 <p style="text-align: center;"><b>4.8</b></p>	[593]

Реакцією між триазолієвими солями **4.1a-i** і аргентум(I) оксидом, в сухому дегазованому дихлорметані, було синтезовано комплекси **4.4a-g** (схема 4.8) [577], які досліджували як реагенти ННС-переносу в синтезі комплексів інших перехідних металів (табл. 4.2).

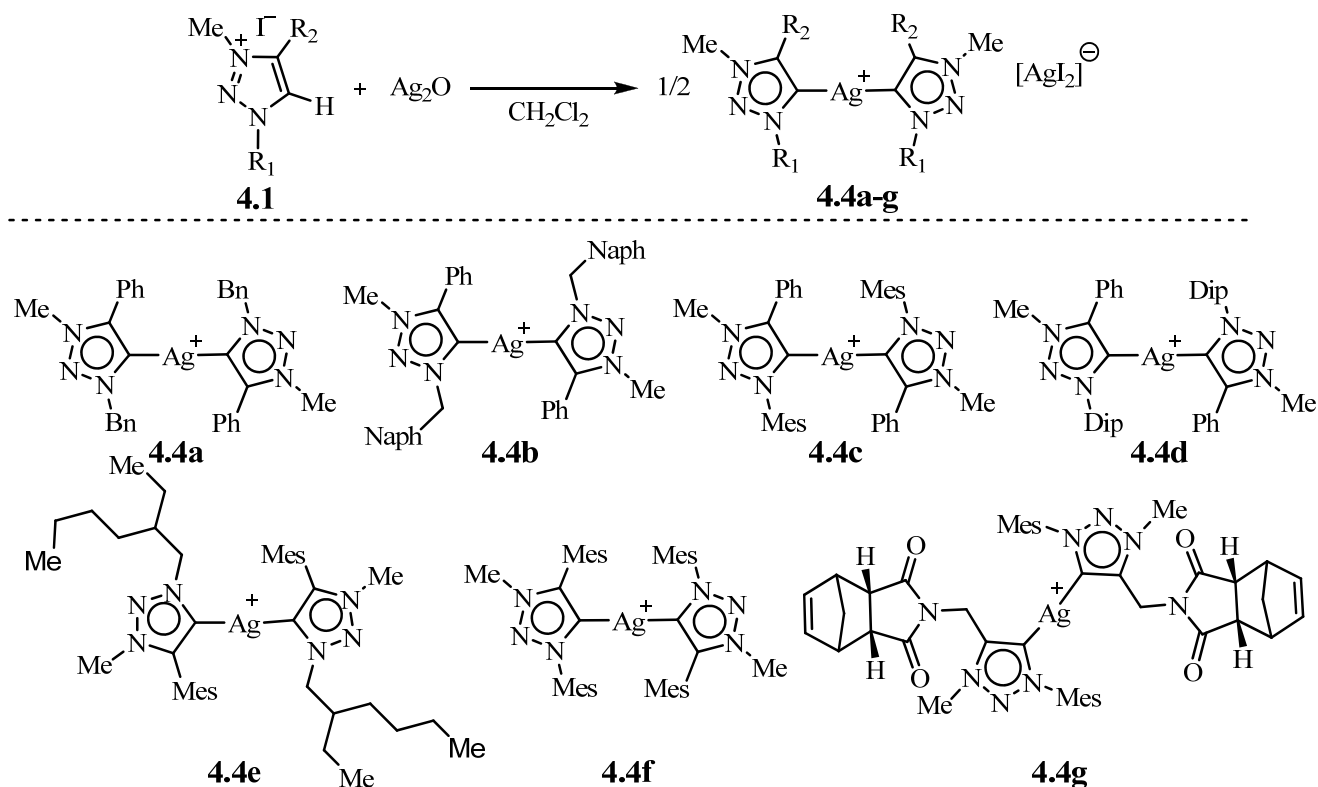
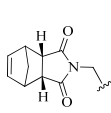


Схема 4.8

Таблиця 4.2

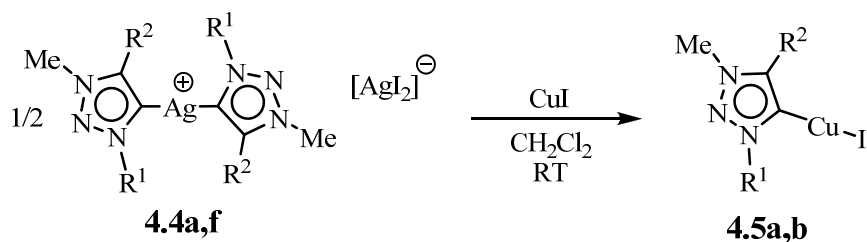
## Виходи і характеристики комплексів 4.4

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вихід, %	Хімічні зміщення, δ, м.ч.
1.	Bn	Ph	79 ( <b>4.4a</b> )	4.05 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 5.67 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.30–7.21 (м, 3H), 7.44–7.31 (м, 5H, Ph), 7.58 (д.д, 2H, J = 7.6, 1.7 Гц); 167.4 (C-Ag), 149.0, 134.7, 130.0, 129.8, 129.1, 129.0, 128.8, 127.6, 59.9, 37.6.
2.	NaphCH <sub>2</sub>	Ph	85 ( <b>4.4b</b> )	4.03 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 6.11 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.38–7.30 (м, 5H), 7.55–7.41 (м, 3H), 7.82 (д, 1H, J = 8.1 Гц), 7.84 (д, 1H, J = 8.3 Гц), 8.01 (д.д, 1H, J = 7.1, 1.3 Гц), 8,15 (д.кв, 1H, J = 8.7, 0.9 Гц).
3.	Dip	Ph	83 ( <b>4.4d</b> )	0.87 (ш.с, 6H, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.07 (д, 6H, J = 6.8 Гц, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.10 (с, 2H, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4.23 (с, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 7.18 (д, 2H, J = 7.8 Гц, H <sub>Ar</sub> ), 7.63–7.31 (м, 6H, H <sub>Ar</sub> ).
4.	Mes	Mes	80 ( <b>4.4f</b> ) <sup>[a]</sup>	2.04 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.07 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.31 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ), 3.83 (с, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 6.95 (с, 4H, H <sub>Ar</sub> )
5.	Mes		70 ( <b>4.4g</b> )	1.53 (д, 1H, J = 9.5, H <sup>містковий</sup> ), 1.62 (д, 1H, J = 8.9, H <sup>містковий</sup> ), 1.74 (с, 6H, o-CH <sub>3</sub> ), 2.30 (с, 3H, p-CH <sub>3</sub> ), 3.28 (с, 2H, CH-CH=), 3.39 (с, 2H, CHCON), 4.33 (с, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 4.73 (с, 2H, CH <sub>2</sub> N), 5.87 (ш.с, 2H, CH=CH), 6.85 (с, 2H, H <sub>Ar</sub> ).

<sup>[a]</sup> Характеристики сполуки **4.4c** та **4.4f** відповідають літературним даним [593].

Раніше мідні комплекси **4.5a,b** з триазолієвих солей були одержані генеруванням 1,2,3-триазоліл-5-іліденів *in situ* за першим маршрутом (схема 4.6, А), через реакцію депротонування солі за наявності *t*BuOK з подальшою

взаємодією з Cu(I) йодидом [599, 600]. Ми показали, що в реакції комплексів аргентуму **4.4a,f** з Cu(I) йодидом виходи сполуки **4.5a,b** вищі (схема 4.9).



**4.5:** R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = Ph (**a**); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Mes (**b**).

Схема 4.9

Використання комплексу диметилсульфіду з Cu(I) бромідом, замість Cu(I) броміду, який легко окиснюється киснем повітря, забезпечило утворення Cu(I) 1,2,3-триазоліл-5-ілідену **4.5c** (схема 4.10).

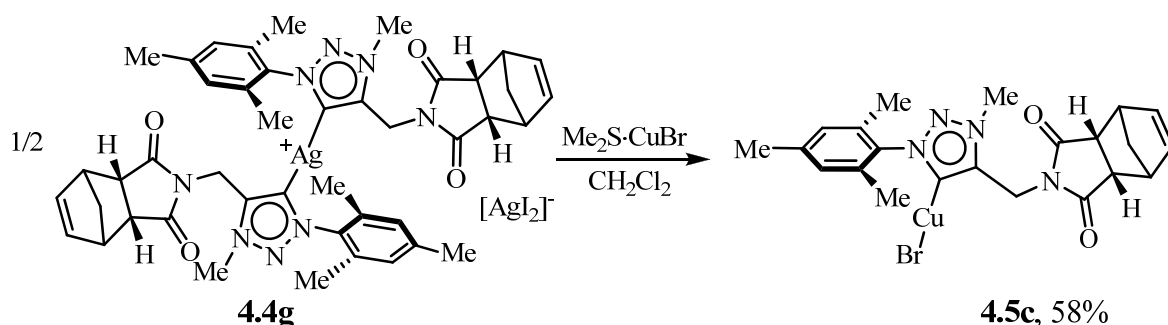
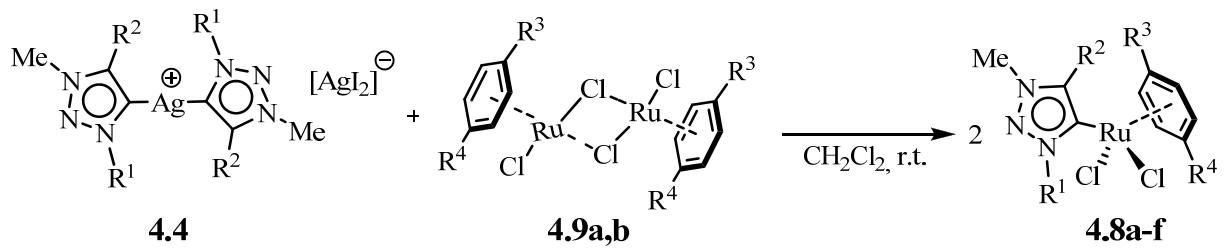


Схема 4.10

Встановлено, що комплекси аргентуму **4.4** та рутенію **4.9a,b** швидко взаємодіють при кімнатній температурі з утворенням сполуки **4.8**, виділяти з високими виходами без очищення хроматографією (схема 4.11, табл. 4.3). Характерною особливістю спектрів ЯМР <sup>1</sup>H синтезованих комплексів є сильнопольний зсув бензольних протонів, які координовані до атома рутенію. Зазначимо, що сіль аргентуму **4.4e**, яка містить 2-етилгексановий фрагмент, утворювалась у вигляді в'язкого масла і у вільному стані була нестабільна. Для спрощення препаративної процедури, комплекс **4.8e** синтезували безпосередньо з триазолієвої солі, готуючи комплекс аргентуму *in situ*.



$R_3 = R_4 = H$ ;  $R_3 = Me$ ,  $R_4 = iPr$ .

Схема 4.11

Таблиця 4.3

Виходи і дані спектрів ЯМР  $^1H$  комплексів **4.8b-g**

№	Комплекс	Вихід, %	Хімічні зміщення, $\delta$ , м.ч.
1.	 <b>4.8a</b>	76	0.88 (д, 6H, $J = 7.0$ Гц, $CH(CH_3)_2$ ), 1.48 (с, 3H, $CH_3$ ), 2.11 (гептет, 1H, $J = 6.6$ Гц, $CH$ ), 3.72 (с, 3H, $NCH_3$ ), 4.81 д (2H, $J = 5.9$ Гц, $H_{цимен}$ ), 5.09 д (2H, $J = 5.9$ Гц, $H_{цимен}$ ), 6.80 с (2H, $NCH_2$ ), 6.90 д (1H, $J = 7.1$ Гц, $H_{Ar}$ ), 7.53–7.46 м (4H, $H_{Ar}$ ), 7.65–7.53 м (2H, $H_{Ar}$ ), 7.72–7.67 м (2H, $H_{Ar}$ ), 7.94–7.84 м (2H, $H_{Ar}$ ), 8.16 д (1H, $J = 8.1$ Гц, $H_{Ar}$ ).
2.	 <b>4.8b</b>	70	3.84 (с, 3H, $NCH_3$ ), 4.97 (с, 6H, $C_6H_6$ ), 6.84 (с, 2H, $NCH_2$ ), 7.02 (д-д, 1H, $J = 7.2$ , 1.2 Гц, $H_{Ar}$ ), 7.55–7.43 (м, 7H, $H_{Ar}$ ), 7.71–7.55 (м, 3H, $H_{Ar}$ ), 7.97–7.87 (м, 2H, $H_{Ar}$ ), 8.26 (д, 1H, $J = 8.4$ , $H_{Ar}$ ).
3.	 <b>4.8c</b>	80	1.01 (д, 6H, $J = 6.9$ , $CH(CH_3)_2$ ), 1.19 (д, 6H, $J = 6.9$ Гц, $CH(CH_3)_2$ ), 1.32 (д, 6H, $J = 6.7$ Гц, $CH(CH_3)_2$ ), 1.87 (с, 3H, $CH_3$ ), 2.54 (гептет, 2H, $J = 6.8$ Гц, $CH(CH_3)_2$ ), 3.98 с (3H, $NCH_3$ ), 4.11 д (2H, $J = 5.7$ Гц, $H_{цимен}$ ), 5.11 (д, 2H, $J = 5.8$ $H_{цимен}$ ), 7.15 д (2H, $J = 7.8$ Гц, $H_{Ar}$ ), 7.39 т (1H, $J = 7.8$ Гц, $H_{Ar}$ ), 7.61 д-д (3H, $J = 5.1$ , 1.9 Гц, $H_{Ar}$ ), 8.10–8.07 м (2H, $H_{Ar}$ ).
4.	 <b>4.8d</b>	72	0.97 (д, 6H, $J = 6.9$ Гц, $CH(CH_3)_2$ ), 1.58 (д, 1H, $J = 8.8$ Гц, $H_{містковий}$ ), 1.78 (д, 1H, $J = 8.9$ Гц, $H_{містковий}$ ), 1.82 (с, 3H, $CH_3$ ), 2.13 (с, 3H, $o-CH_3$ ), 2.33 (с, 3H, $n-CH_3$ ), 2.42 (септет, 1H, $J = 7.4$ Гц, $CH(CH_3)_2$ ), 3.38–3.32 (м, 2H), 3.46–3.40 (м, 2H), 3.83 (с, 3H, $NCH_3$ ), 5.08 (с, 2H, $CH_2N$ ), 5.26 (д, 2H, $J = 6.0$ Гц, $H_{цимен}$ ), 5.40 (д, 2H, $J = 6.0$ Гц, $H_{цимен}$ ), 6.15–6.11 (м, 2H, $CH=CH$ ), 6.98 (с, 2H, $H_{Ar}$ ).
5.	 <b>4.8e</b>	77	0.93–0.79 (м, 6H, $CH_3$ ), 1.07 (д, 6H, $J = 6.9$ Гц, $CH(CH_3)_2$ ), 1.57–1.15 (м, 10H, Alk), 1.75 (с, 3H, $CH_3$ ), 2.30–2.13 (м, 1H, $CH$ , Alk), 2.57–2.41 (гептет, 1H, $J = 7.1$ Гц, $CH(CH_3)_2$ ), 3.66 (с, 3H, $NCH_3$ ), 4.64 (д-д, 2H, $J = 7.4$ , 2.3 Гц, $CH_2N$ ), 4.77–4.69 (м, 2H, $H_{цимен}$ ), 5.08 (д-д, 2H, $J = 4.9$ , 3.3, 1.8 Гц, $H_{цимен}$ ), 7.47–7.35 (м, 3H, Ph), 7.56–7.48 (м, 2H, Ph).

Аналогічно через комплекс аргентуму **4.4e**, одержаний *in situ*, ми отримали нового представника цього класу комплексів родію **4.9a**, який містить ліпофільний фрагмент і добре розчиняється у неполярних органічних розчинниках. 1,5-Циклооктадієн у комплексі **4.9a** був заміщений карбон(II) оксидом [601], і як результат ми одержали сполуку **4.9b** (схема 4.12).

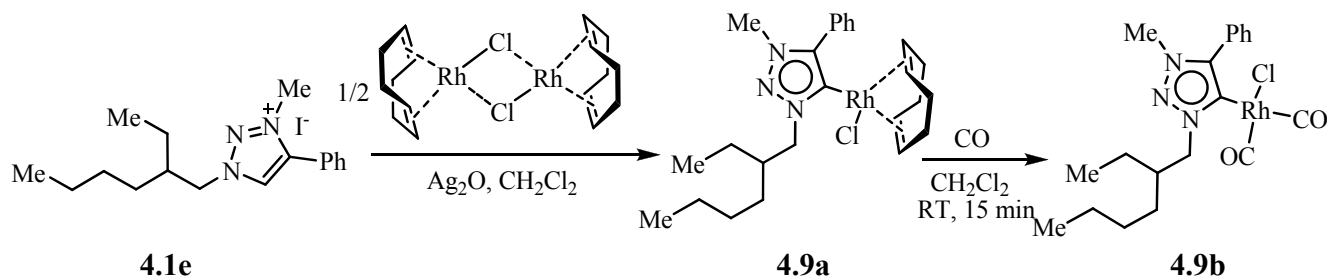


Схема 4.12

Структуру комплексу родію(II) **4.9b** встановлювали на підставі спектру COSY (рис. 4.1).

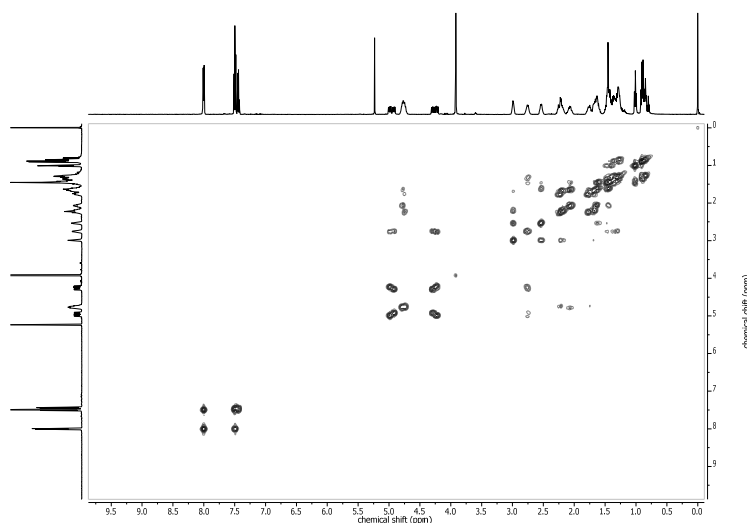


Рис. 4.1. COSY спектр комплексу **4.9b**

Із проведених досліджень можна зробити висновок, що аргентум(I) 1,2,3-триазоліл-5-ілідени є зручними прекурсорами для синтезу комплексів триазолів із перехідними металами, які є перспективними каталізаторами карбенового типу. Однак, використання такого підходу має обмеження у випадку діалкільних замісників у вихідному триазолі, оскільки кислотність протону в п'ятому положенні 1,2,3-триазольного циклу є нижчою, і, як наслідок, утворення аргентум(I) 1,2,3-триазоліл-5-ілідену ускладнюється.

### 4.1.2 Синтез $\pi$ -комплексів купрум(I) із триазольними та тетразольними лігандами

У підрозділі 1.4 згадується новий тип каталізаторів на основі комплексів Cu(I), в яких він координований ненасиченими  $-C=C-$  зв'язком. Комплекси купруму мають значний потенціал і представляють інтерес не тільки як каталізатори, а й для створення матеріалів, що володіють цінними оптичними властивостями [602, 603], а також застосовують для біомедичних цілей [604].

Стабілізація  $\pi$ -координаційних взаємодій з Cu(I) у таких комплексах обумовлена додатковою донорно-акцепторною взаємодією з електронозбагаченим гетероатомом ароматичної системи, що забезпечує міцне хелатування купруму. Ми здійснили дизайн лігандів  $\pi$ -типу на основі триазолів і тетразолів, що містять алкенільні та алкінільні фрагменти, враховуючи те, що в триазолі найбільш схильним до координування є атом нітрогену в третьому положенні кільця N3, а в тетразолі – два сусідні атоми N3 та N4. Зважаючи на це, у різні положення було введено низку замісників, що містять  $\pi$ -зв'язки, віддалені від гетероциклу на 1–3 атоми, для можливого ефективного хелатування. Основні підходи до синтезу лігандів зображені на схемі 4.13.

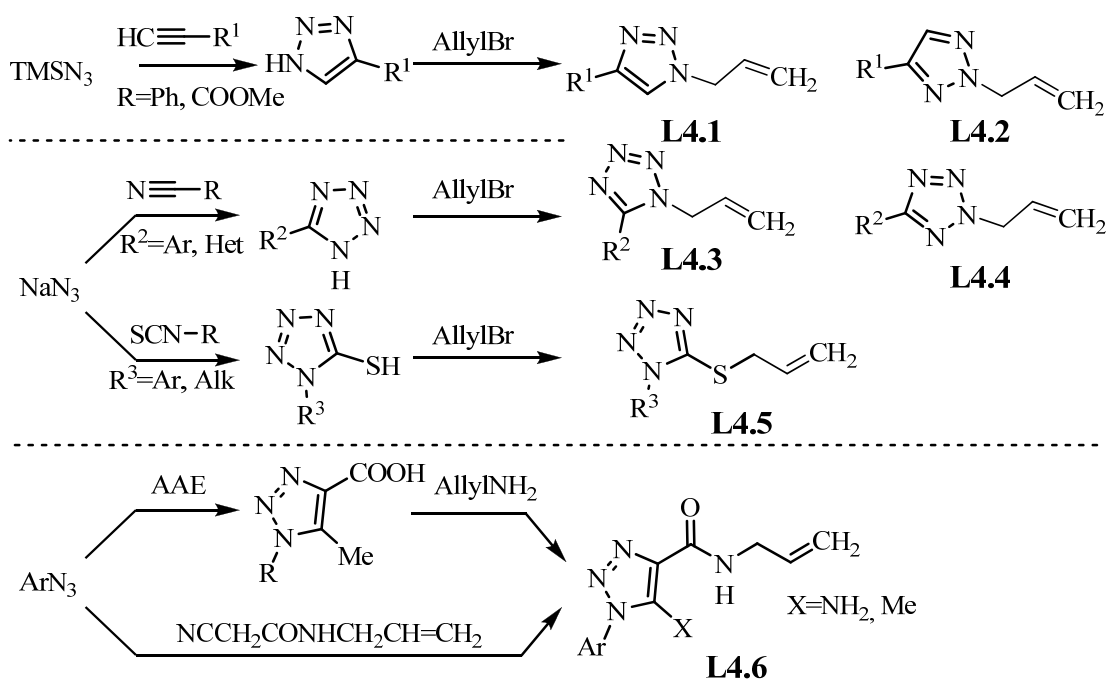


Схема 4.13

Електрохімічним синтезом було одержано низку  $\pi$ -комплексів Cu(I) з тетразольними і триазольними лігандами [605-619]. Серед триазольних лігандів ефективними до хелатування купруму виявлялись *N*-аліламиди 1,2,3-триазол-4-карбонових кислот, які виступають як (C=C), N, O-тридентатний хелатно-містковий ліганд, утворюючи  $\pi$ -комплекси купруму, в яких координаційна сфера атома Cu(I) складається з подвійного зв'язку алільного фрагменту, атома кисню карбонільної групи та атома азоту триазольного ядра [607]. Слід відзначити, що два триазольні атоми N2 та N3 можуть брати участь у координації в залежності від аніона солі купруму. Для алілазольних комплексів **L4.1-L4.4** характерними є утворення структур димерного типу. Крім того, при введенні в ліганд фрагменту з більш нуклеофільним атомом азоту зокрема піридинового, відбувається часткове витіснення тетразольного кільця з координаційної сфери купруму і заміщення його на піридин. Для прикладу, у 2-аліл-5-(2-піридил)-2*H*-тетразолі йон купруму(I) координується зв'язком C=C алільного замісника, атомом нітрогену піридину та атомом N4 тетразолу. В усіх структурах Cu<sup>+</sup> має спотворене тетраедричне оточення, яке, зазвичай, включає кисень молекули води чи аніона з вихідної солі купруму. Також характерним є утворення димерних фрагментів (рис. 4.1, **B**).

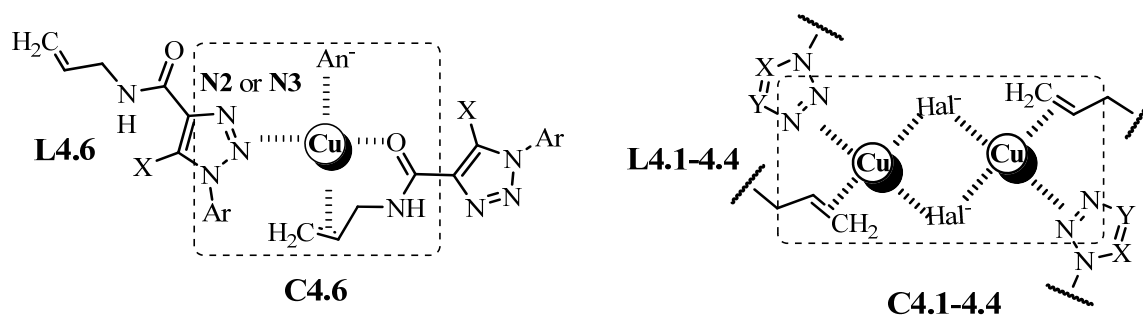


Рис. 4.1

Найбільш ефективними для хелатування йонів Cu(I) були знайдені алілтетразольні **L4.5** похідні, які одержували 1,3-диполярним циклоприєднанням азидів до ізоціанатів, з подальшим введенням алільного замісника алкілюванням меркаптогрупи. Простий метод їх синтезу дозволив одержати низку таких лігандів і комплексів на їх основі. Ці комплекси досліджено рентгеноструктурним аналізом, що виявив деякі особливості хелатування в залежності від розміщення



алільного фрагмента у циклі. Знайдено, що 5-(алілтїо)-1-арил-1*H*-тетразоли діють як  $\pi,\sigma$ -ліганди, утворюючи хелати (CuL), приєднуючись до Cu(I) за допомогою алільного C=C зв'язку та атома N4 тетразолу. Причому у випадку аніонів, таких як  $\text{BF}_4^-$ , у координації можуть брати участь дві молекули ліганду, які координуються через атом N3 тетразолу. Молекули ліганду (L) виступають як тридентатний N,N,(C=C)-містковий ліганд, що з'єднує два атоми металу в центросиметричному димерному катіоні  $[\text{M}_2(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  з одним шестичленним  $\{\text{M}_2\text{N}_4\}$  циклом і двома семичленними  $\{\text{M}_2\text{NC}_4\text{S}\}$  циклами (рис. 4.2) [609]. Аналогічний характер координування лігандами **L4.5** зберігається і для йонів аргентуму [605].

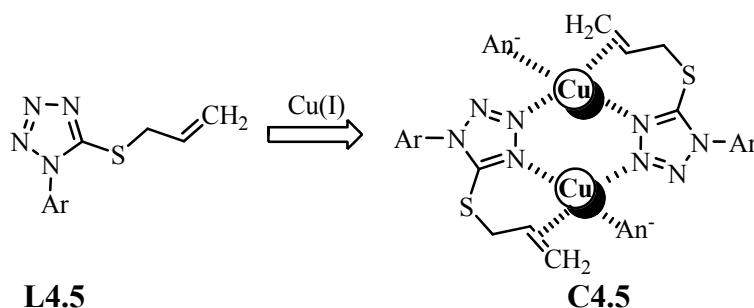


Рис. 4.2. Тип хелатування Cu(I) 5-(алілтїо)-1-арил-1*H*-тетразолами

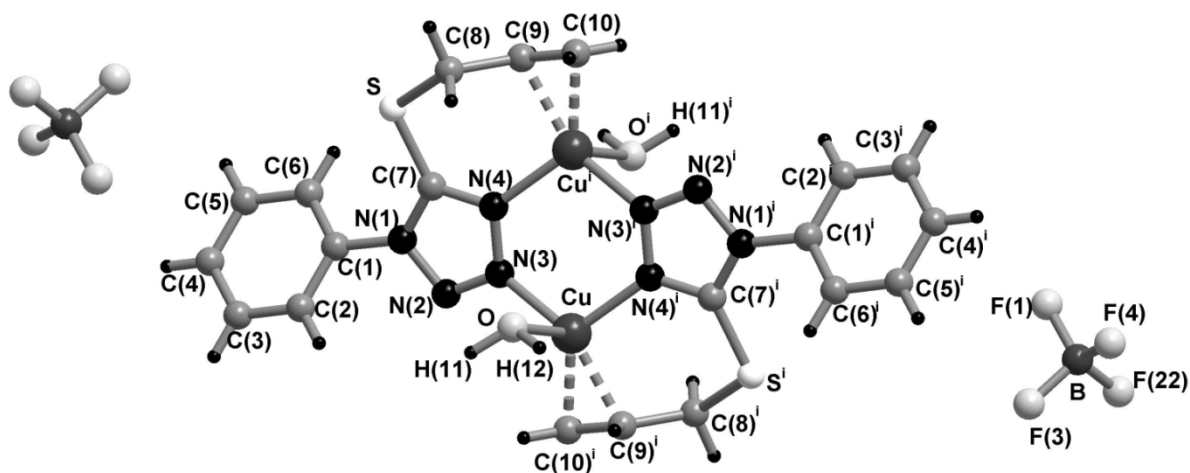


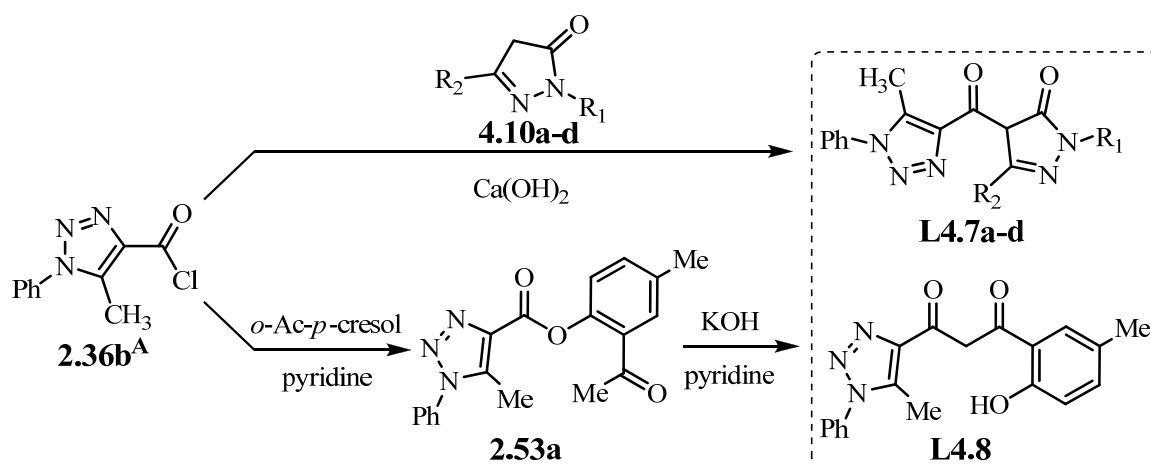
Рис. 4.3. Структура комплексу 5-(алілтїо)-1-феніл-1*H*-тетразолу ( $[\text{Cu}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2$ )

Проведені дослідження показали, що найефективніше хелатування купруму відбувається у випадку 1,5-тетразолів, в яких алкенільний замісник з'єднаний з ядром двоатомним містком. Такого типу комплекси Cu(I) з тетразолами були відібрані для дослідження їх оптичних властивостей.

### 4.1.3 Комплекси для визначення лантанодів та основи похідних 1,2,3-триазолу

Комплексні сполуки лантанодів (Ln) – перспективний клас нових матеріалів, які характеризуються низькосмуговою люмінесценцією, що забезпечує «чистоту» кольору, яка визначається характером Ln і будовою ліганда. Ефективним класом комплексоутворювачів для йонів  $\text{Ln}^{3+}$  є  $\beta$ -дикарбонільні сполуки, які використовують в ЯМР-спектроскопії, оптичних матеріалах, в реакціях імунофлюоресценції, для високочутливого люмінесцентного визначення  $\text{Ln}^{3+}$  [621-623]. В останнє десятиліття інтенсивно розвивається дослідження властивостей комплексів  $\text{Ln}^{3+}$  з гетероциклічними аналогами  $\beta$ -дикетонів у зв'язку з можливим використанням їх як органічних світлоемісійних шарів в електролюмінесцентних пристроях.

Ми запропонували два підходи до синтезу нових лігандів на основі похідних 1,2,3-триазолкарбоневих кислот для дизайну  $\beta$ -дикарбонільних похідних лігандів. Перший включав ацилювання хлорангідридом 5-метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти похідних піразолін-5-ону **4.10a-d** за наявності гідроксиду кальцію з утворенням 4-(1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл)-1*H*-піразол-5(4*H*)-онів **L4.7a-d** [624, 625]. Другий – реакцію з 1-(2-гідрокси-5-метилфеніл)етаноном з наступним перегрупуванням Бейкера-Венкатарамана, що приводить до утворення 1-(2-гідрокси-4-метилфеніл)-3-(5-метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-1,3-діону **L4.8** [626] (схема 4.14).



**4.10, L4.7:**  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$  (a);  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CF}_3$  (b);  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$  (c);  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CF}_3$  (d).

Схема 4.14

Одержані ліганди добре комплексували йони  $\text{Ln}^{3+}$ , що дозволило одержати низку комплексів і дослідити їх оптичні властивості як в твердому стані, так і в розчині, вивчити їхню фотостійкість, вплив розчинників на люмінесценцію та допоміжних лігандів, таких як фенатролін, триоктилфосфіноксид та трифенілфосфіноксид, на інтенсивності люмінесценції. Проведене дослідження комплексоутворення йонів  $\text{Eu}^{3+}$  і  $\text{Tb}^{3+}$  з похідними піразолін-5-ону **L4.7** показало можливість спостереження інтенсивної люмінесценції утворених комплексів за наявності невеликого енергетичного діапазону між енергією триплетних рівнів і енергією випромінюючого рівня йону  $\text{Ln}^{3+}$ . Також встановлено, що йони  $\text{Pr}^{3+}$ ,  $\text{Sm}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Nd}^{3+}$  і  $\text{Yb}^{3+}$  в оптимальних умовах (pH 5-8) утворюють з 1-(2-гідрокси-4-метилфеніл)-3-(5-метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-1,3-діоном **L4.8** комплекси у співвідношенні  $\text{Ln}:\text{L} = 2:3$ , що підтверджено методами люмінесценції, мас-спектрометрії та елементного аналізу. Згідно з даними ІЧ-спектрів йони  $\text{Ln}^{3+}$  координуються трьома атомами кисню: двома карбонільної і одним гідроксильної групи. Інтенсивність люмінесценції комплексів у видимій області спектра змінюється в ряду  $\text{Eu}^{3+} > \text{Sm}^{3+} > \text{Pr}^{3+}$ , а в ІЧ-області –  $\text{Yb}^{3+} > \text{Nd}^{3+}$ . У всіх випадках люмінесценція твердих комплексів значно інтенсивніша, ніж їх розчинів [626].

На підставі властивостей досліджуваних лігандів можна зробити висновок, що наявність триазольного замісника забезпечує як міцне хелатування лантаноїду, так і інтенсивне поглинання збуджуючого випромінювання.

## 4.2 Синтез біологічно активних сполук

Серед продуктів реакцій азидів найширше застосування є пошуку ліків знайшли похідні 1,2,3-триазолу, хоча триазольне кільце не зустрічається в природних сполуках. Одним із чинників успіху триазолів є те, що вони є найближчими біоізостерами амідного зв'язку, стабільними до метаболічної деградації і здатними утворювати водневі зв'язки, що може бути сприятливим при зв'язуванні з біомолекулярними мішенями. На даний момент азиди і 1,2,3-триазоли знайшли застосування практично у всіх напрямках біомедичних досліджень, а серед похідних 1,2,3-триазолів знайдено сполуки з найрізноманітнішою біологічною активністю, що відображено в низці нещодавніх оглядів [12-14].

Ми проводили дослідження протипухлинної та протимікробної активності похідних триазолу, що включало два етапи. Для попереднього дослідження можливої біологічної активності та пошуку лікоподібних молекул проводився відбір кандидатів на основі емпіричного правила Ліпінського та комп'ютерне моделювання сполук даного класу. З використанням *in silico* методу молекулярного докінгу здійснювали пошук лікоподібних молекул – низькомолекулярних лігандів для дослідження афінитету до відомих біологічних мішеней. Докінг-дослідження проводилися із застосуванням наукового програмного забезпечення OpenEyeScientificSoftware, що містить пакет програм, які включають FRED, Vida, Flipper, Babel3, Omega2 і Fred2. Методика проведення молекулярного докінгу передбачає наступні операції: вибір біомішені; пошук відомих інгібіторів біомішені; підготовка біомішені (здійснювали за допомогою програми FredReceptor); створення бібліотеки сполук, що будуть досліджуватись у молекулярному докінгу; генерування можливих просторових та оптичних ізомерів сполук (здійснювали за допомогою Flipper); 3D-оптимізація будови молекул (здійснювали напівемпіричним методом PM3 за допомогою програмних пакетів HyperChem, Морас, ChemBio3D Ultra із вмонтованими інтерфейсами GAMESS, Gaussian, Морас); генерування конформерів сполук (здійснювали за допомогою Omega2); власне молекулярний докінг (здійснювали за допомогою

Fred); візуалізація та аналіз отриманих даних [627]. За одержаними результатами відбирали сполуки для подальших досліджень протиракової активності у рамках співпраці з Національним інститутом раку (США), а антимікробної активності – зі Спільнотою з відкриття протимікробних препаратів (CO-ADD), заснованої Wellcome Trust (Велика Британія) та Університетом Квінсленда (Австралія).

#### ***4.2.1 Протипухлинна активність***

Зважаючи на величезну кількість ракових захворювань з фатальними наслідками, виникає потреба у створенні нових ефективних протиракових засобів із спрямованим впливом на специфічні мішені.

Мішенню для докінгових досліджень кандидатів у протиракові агенти було обрано рецептор епідермального фактора росту (EGFR). EGFR – перший рецептор фактора росту, який запропоновано як мішень для лікування раку [628]. Розвиток специфічних антагоністів, орієнтованих на EGFR, виявився перспективною терапевтичною концепцією. Хоча EGFR відіграє кілька ролей у людському організмі, його надвисока експресія або перенасиченість приводять до низки ракових захворювань. Більшість людських епітеліальних ракових захворювань, включаючи рак легенів, рак грудей та рак яєчників, відзначаються функціональною активацією факторів росту та рецепторів родини EGFR. Таким чином, селективна блокада EGFR була ефективним терапевтичним підходом проти декількох епітеліальних ракових захворювань. Ми здійснили молекулярний докінг низки 1,2,3-триазолів у активний сайт EGFR-тирозинкінази для цілеспрямованого вивчення інгібіторів тирозинкінази EGFR як потенційних протиракових засобів. Це дозволило нам вибрати сполуки, які потенційно можуть бути селективними інгібіторами тирозинкінази EGFR на рівні ерлотиніба для майбутніх фармакологічних досліджень, а також можуть бути використані як молекулярні каркаси для синтезу різних їх аналогів.

За результатами попереднього відбору, 270 похідних 1*H*-1,2,3-триазолу були синтезовані і досліджені на протиракову активність у Національному

Інституті Раку США, серед яких відібрано 5 «сполук-лідерів», що володіють високим рівнем протипухлинної активності [629-631].

Протипухлинну активність вивчено *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС) при дії речовини в концентрації  $10^{-5}$  моль/л, в результаті чого визначено відсоток росту клітин ліній раку у порівнянні з контролем [632]. Процедура визначення протипухлинної активності, що описана в [633], здійснювалась у відповідності з протоколом NCI. У табл. 4.4 наведено результати найактивніших сполук із різних класів похідних триазолу, які були досліджені, та лінії раку, які були чутливі до них. Серед даних скафолдів на даний момент високоактивних сполук не знайдено, проте спостерігали селективний вплив окремих сполук на певні лінії клітин (рис. 4.4).

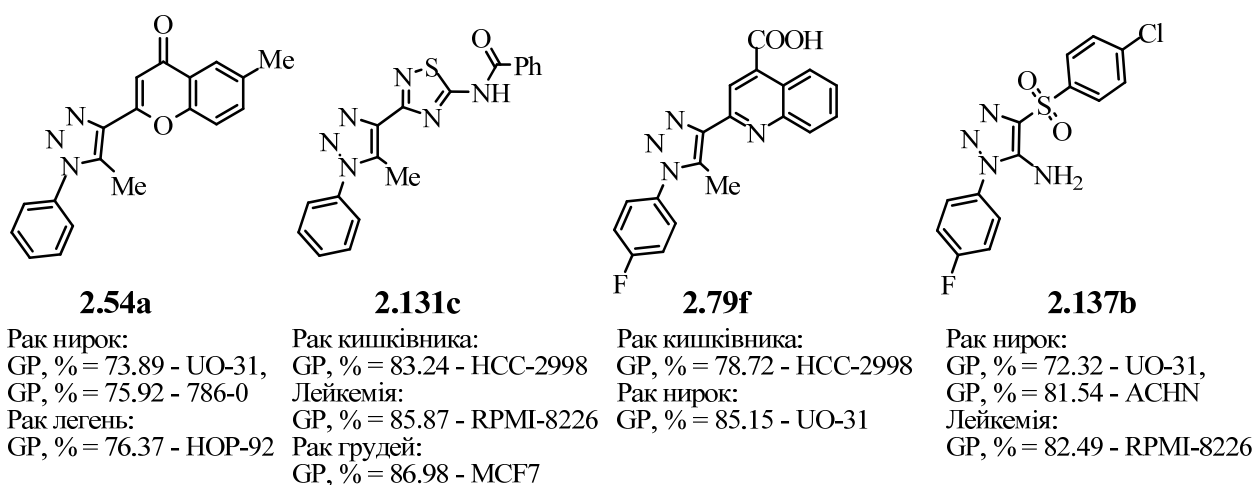
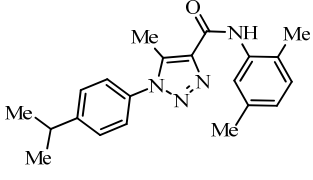
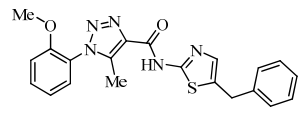
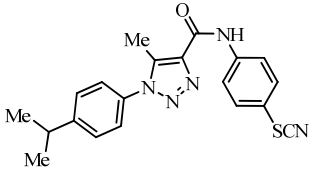
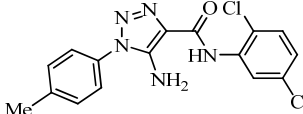
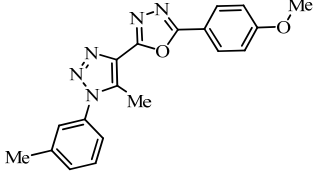
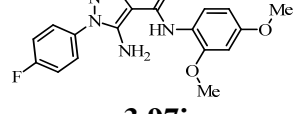
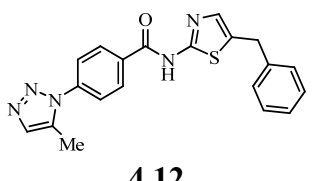
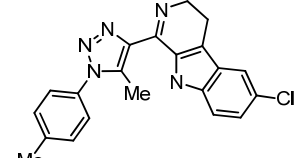
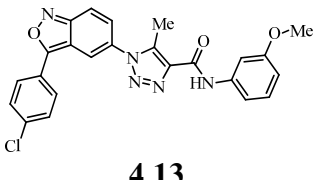
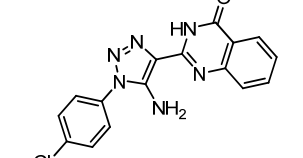
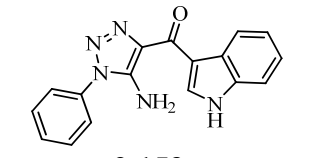
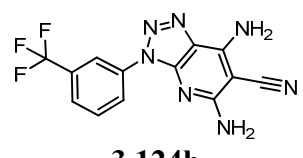


Рис. 4.4

Найактивнішими серед тестованих сполук виявилися похідні 1-арил-5-метил/аміно-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів, які проявили середню активність з більшістю замісників. Левова частка сполук із цим скафолдом продемонстрували інгібування росту ракових клітин лейкемії (SR, HL-60(TB)) та різних ліній клітин меланоми і раку нирок. Для прикладу, амід **2.68h** був досить активним на клітинній лінії раку ЦНС SNB-75 (GP = 53.93%).

Таблиця 4.4

Результати скринінгу сполук на протипухлинну активність у концентрації  $10^{-5}$  М

Сполука	Мітотична активність (GP), % - лінії клітин	Сполука	Мітотична активність (GP), % - лінії клітин
	Лейкемія: 35.01 - SR 40.80 - HL-60(TB) 48.68 - K-562 54.37- CCRF-CEM		Рак ЦНС: 53.93 - SNB-75 Рак легень: 54.81 - HOP-62 Рак яєчників: 68.04 - OVCAR-8
	Рак нирок: -53.18 - CAKI-1 -17.10 UO-31 Меланома: -53.09 - LOX IMVI Лейкемія: -19.89 - SR -17.55 - MOLT-4		Рак нирок: -13.42 - RXF 393 -7.62 - UO-31 1.32 - 786-0 Рак легень: -3.42 HOP-9 Рак ЦНС: 2.96 - SNB-75
	Лейкемія: 65.29 - SR, 69.42 - RPMI-8226 Рак легень: 72.57- HOP-92, 78.53 - NCI-H522 Рак нирок: 75.93 - A498		Рак ЦНС: -27.30 - SNB-75 -9.89 - U251 -4.64 - SF-539 Рак грудей: -2.61 - T-47D Рак нирок: -1.64 - 786-0
	Лейкемія: 21.47 - K-562, 22.54 - SR, 33.38 - MOLT-4 Меланома: 23.91 - SK-MEL-5 Рак грудей: 28.28 - MDA-MB-468		Лейкемія: 27.77 - CCRF-CEM 39.44 - HL-60(TB) Рак легень: 30.90 - NCI-H522 Меланома: 30.52 - UACC-62 Рак грудей: 35.67 - T-47D
	Рак ЦНС: 46.61 - SNB-75 54.10 - SF-539 Рак яєчників: 49.91 - IGROV1		Рак яєчників: - 4.08 - OVCAR-4 Рак ЦНС: 24.75 - SNB-75 Рак грудей: 27.21 - T-47D
	Рак грудей: 73.67 - MCF7 78.51 -MDA-MB-468		Рак легень: 29.14 - EKVX Рак грудей: 46.17- HS 578T, 48.07- T-47D

Найактивніша серед них була сполука **2.68r**, яка продемонструвала високу активність щодо лінії клітин CAKI-1 (рак нирок) GP = -53.18%, LOX IMVI меланома (GP = -53.09%), SR лейкемія (GP = -19.89%). Введення в каркас 1-арил-5-метил/аміно-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів арилізоксазольного фрагменту знижувало активність таких скафолдів. Найактивнішою була сполука **4.13** на клітинній лінії рак ЦНС SNB-75 та SF-539 (GP = 46.61 та 54.10% відповідно). Заміна амідного зв'язку на оксадіазольний цикл, що є його біоізостером, також знижувала активність, і найактивніша сполука **4.11** помірно інгібувала ріст лише на клітинній лінії лейкемії SR (GP = 65.29%). Серед структурно близьких аналогів 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів високоактивними виявилися окремі 5-аміно-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксаміди. Зокрема, сполука **3.97m** була високоактивною на клітинній лінії RXF 393 (GP = -13,42%), сполука **3.97i** – на ЦНС SNB-75 (GP = -27,30%). Серед інших триазольних скафолдів перспективними є 1-(5-метил-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-4,9-дигідро-3*H*-піридо[3,4-*b*]індоли, серед яких сполука **2.49f** була високоактивною на клітинній лінії лейкемії CCRF-CEM (GP = 27.77%); 2-(5-аміно-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)хіназолін-4(3*H*)-они, сполука **2.166c** була високоактивною на клітинній лінії раку яєчників OVCAR-4 (GP = -4.08%); серед 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридинів сполука **3.124h** була високоактивною на клітинній лінії раку легень EKVX27.77 (GP = 29.14%). Серед 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів найактивнішою була сполука **4.12**, що демонструвала інгібуючий ефект на клітинній лінії лейкемії K-562 (GP = 21.47%) та меланоми SK-MEL-5 (GP = 23,91%).

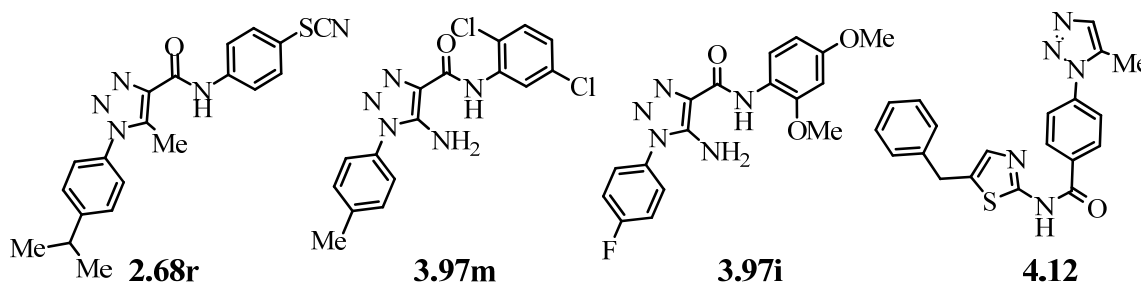
За результатами прескринінгу сполуки **2.68r**, **3.97m**, **3.97i**, **4.12** обрано для ґрунтового *in vitro* скринінгу, що полягав у вивченні активності речовини у мінімум 5 концентраціях при 10-кратному розведенні (100μM-0,01μM). У результаті експерименту розраховано три дозозалежні параметри: 1) GI<sub>50</sub> - концентрація сполук, яка викликає пригнічення росту 50% клітин лінії (ефективне інгібування росту); 2) TGI - концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин (цитостатичний ефект); 3) LC<sub>50</sub> - концентрація, яка викликає загибель 50% пухлинних клітин (цитотоксична дія). Якщо логарифмічні



значення досліджуваних параметрів ( $\lg GI_{50}$ ,  $\lg TGI$  та  $\lg LC_{50}$ ) є меншими, ніж -4,00, сполуки вважають активними. Для кожного з параметрів розраховано середні значення експерименту (mean graph midpoints, MG\_MID) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

## Сумарні результати скринінгу на протипухлинну активність



Сполука	N	Log GI <sub>50</sub>			Log TGI		
		N <sub>1</sub>	Діапазон	MG_MID	N <sub>2</sub>	Діапазон	MG_MID
<b>2.68r</b>	59	58	-6.82 до -4.18	-5.21	19	-5.95 до -4.10	-4.23
<b>3.97m</b>	59	20	-6.23 to -4.05	-4.52	4	-5.22 to -4.22	-4.05
<b>3.97i</b>	59	8	-5.41 to -4.01	-4.12	0	-	-4.00
<b>4.12</b>	56	28	-5.70 to -4.29	-4.63	1	-4.13 to -4.00	-4.00

N – кількість ліній раку людини, що досліджувались на другій стадії досліджень.

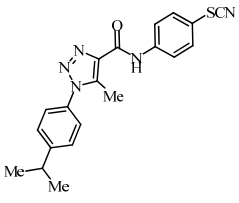
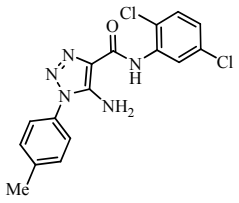
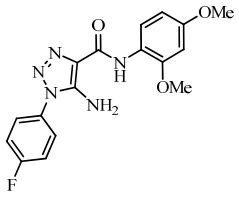
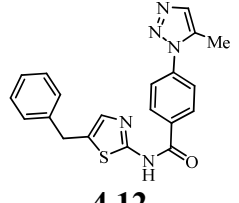
N<sub>i</sub> – кількість ліній клітин, чутливих до цієї речовини (параметри Log GI<sub>50</sub>, Log TGI та Log LC<sub>50</sub> < -4.00).

Сполука 1-(4-ізопропілфеніл)-5-метил-*N*-(4-тіоціанафеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід **2.68r** продемонструвала широкий спектр інгібуючої активності щодо ракових клітин, проте до певних ліній ракових клітин інгібуюча активність була селективною (MG\_MID GI<sub>50</sub> -5.21). Триазол **2.68r** селективно інгібуює ріст ракових клітин меланоми LOX IMVI (LogGI<sub>50</sub> = -6.82), проявляє значну активність по відношенню до ракових клітин лейкемії: CCRF-CEM (Log GI<sub>50</sub> = -5.81), SR (Log GI<sub>50</sub> = -5.75), раку легень NCI-H522 (LogGI<sub>50</sub> = -5.70). Сполуки **3.97m** та **3.97i** (MG\_MID GI<sub>50</sub> -4,52 та -4,12 відповідно) показали широкий спектр активності інгібуючого росту протипухлинних клітин людини, а також деякі відмінні моделі селективності. Загалом, сполуки **3.97m**, **3.97i** селективно інгібують ріст клітинних ліній ЦНС. Сполуки **3.97m** володіють значною активністю на клітинній лінії недрібноклітинного раку легенів HOP-92 (Log GI<sub>50</sub> = -6.23), клітин раку яєчників OVCAR-4 та SK-OV-3 (Log GI<sub>50</sub> = -5.79, Log GI<sub>50</sub> = -5.55 ) і меланоми MALME-3 M (Log GI<sub>50</sub> = -5,61). Сполука **3.97i** продемонструвала високе інгібуння росту на

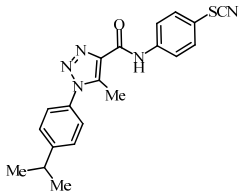
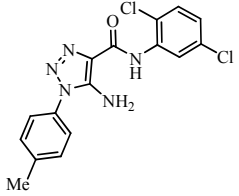
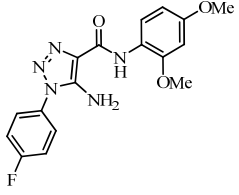
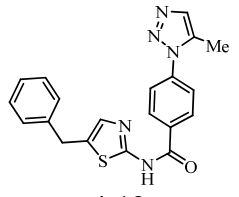
клітинній лінії раку грудей MDA-MB-231 / ATCC ( $\text{Log GI}_{50} = -5.19$ ) і на лінії раку яєчників SK-OV-3 ( $\text{Log GI}_{50} = -4.86$ ). Більше того, сполуки **3.97m** і **3.97i** виявилися найактивнішими проти клітинних ліній раку ЦНС SNB-75 ( $\text{Log GI}_{50} = -5.86$  та  $\text{Log GI}_{50} = -5.41$  відповідно), і сполука **3.97m** мала високу активність на клітинних лініях SF-539 та U4.121 (рак ЦНС) ( $\text{Log GI}_{50} = -4.75$  і  $\text{Log GI}_{50} = -4.93$ ). Перевірена сполука показала широкий спектр активності інгібуючого росту протипухлинних клітин людини, а також деякі відмінні моделі селективності. Сполука **4.12** вибірково пригнічує зростання клітинних ліній раку кишечника і проявляє помірну активність на клітинній лінії раку грудей MDA-MB-468 та BT-549 ( $\text{Log GI}_{50} = -5.70$ ,  $\text{Log GI}_{50} = -5.40$ ), раку яєчників OVCAR-4 ( $\text{Log GI}_{50} = -5.52$ ) та меланоми SK-MEL-5 ( $\text{Log GI}_{50} = -5.55$ ). Найбільш сильна та селективна цитотоксична активність проти окремих клітин лінії пухлин показана в табл. 4.6.

Для найактивніших сполук проведено COMPARE-аналіз із метою дослідження вибіркової протипухлинної цитотоксичності (cytotoxicity pattern-mean graph fingerprints) та її подібності до відомих протиракових засобів, активних синтетичних сполук та природних екстрактів, які досліджувались у NCI і наявні у доступних базах даних. Такий аналіз ґрунтується на порівнянні зразків диференційного інгібування росту культивованих клітинних ліній і може опосередковано скерувати на можливий механізм цитотоксичної дії. При достатній кореляції з даними бази стандартних засобів (коефіцієнт кореляції Пірсона (PCC)  $> 0.6$ ) досліджувана сполука може мати такий же механізм дії як стандартний засіб. При відсутності кореляції сполука може мати новий механізм дії. Таким чином, відсутність високих значень кореляції досліджуваної сполуки (табл. 4.7) з відомими протипухлинними агентами на рівні  $\text{GI}_{50}$  та TGI може бути одним із аргументів на користь унікального механізму дії сполук, що є відмінним від традиційного способу впливу на онкогенез відомих протипухлинних агентів.

Вплив відібраних сполук **2.68r**, **3.97m**, **3.97i**, **4.12** на ріст певних ракових ліній клітин

Сполука	Хвороба	Лінія клітин	Log GI <sub>50</sub>	Log TGI
 <p><b>2.68r</b></p>	Меланома	LOX IMVI	-6.82	-5.95
	Лейкемія	CCRF-CEM	-5.81	-4.00
	Лейкемія	SR	-5.75	-5.26
	Рак легень	NCI-H522	-5.70	-5.24
	Рак легень	A549/ATCC	-5.65	-4.00
	Лейкемія	MOLT-4	-5.65	-4.00
	Лейкемія	HL-60(TB)	-5.55	-4.94
	Рак нирок	UO-31	-5.54	-4.81
	Рак нирок	TK-10	-5.49	-5.00
	Рак ЦНС	SF-295	-5.57	-5.01
 <p><b>3.97m</b></p>	Лейкемія	K-562	-5.11	-4.00
	Лейкемія	SR	-5.60	-4.22
	Рак легень	HOP-92	-6.23	-5.23
	Рак ЦНС	SF-268	-5.26	-4.00
	Рак ЦНС	SF-295	-5.30	-4.00
	Рак ЦНС	SF-539	-5.37	-4.00
	Рак ЦНС	SNB-75	-5.86	-5.22
	Рак ЦНС	U4.12	-5.22	-4.00
	Меланома	MALME-3M	-5.61	-4.00
	Рак яєчників	OVCAR-4	-5.79	-4.00
	Рак яєчників	SK-OV-3	-5.55	-4.00
	Рак нирок	RXF 393	-5.46	-4.30
	Рак нирок	TK-10	-5.23	-4.00
	Рак грудей	HS 578T	-5.35	-4.00
Рак грудей	MDA-MB-231/ATCC	-5.21	-4.00	
 <p><b>3.97i</b></p>	Рак ЦНС	SF-539	-4.75	-4.00
	Рак ЦНС	SNB-75	-5.41	-4.00
	Рак ЦНС	U4.12	-4.93	-4.00
	Меланома	MALME-3M	-4.89	-4.00
	Рак яєчників	SK-OV-3	-4.86	-4.00
	Рак нирок	RXF 393	-4.43	-4.00
	Рак нирок	TK-10	-4.52	-4.00
Рак грудей	MDA-MB-231/ATCC	-5.19	-4.00	
 <p><b>4.12</b></p>	Рак кишківника	KM12	-5.43	-
	Меланома	SK-MEL-5	-5.55	
	Меланома	UACC-62	-5.48	
	Рак яєчників	OVCAR-4	-5.52	
	Рак нирок	CAKI-1	-5.33	
	Рак простати	PC-3	-5.37	
	Рак грудей	BT-549	-5.40	
Рак грудей	MDA-MB-468	-5.70		

Результати COMPARE-аналізу сполук **2.68r**, **3.97m**, **3.97i** та **4.12**

Сполука	PCC	Релевантний ліганд	Вектор мішені NSC	N <sup>[a]</sup> ліній раку	Механізм дії
 <b>2.68r</b>	0.548	maytansine	S153858	41	Зв'язується з тубуліном через ризоксиновий (rhizoxin) сайт
	0.519	8Cl-сус-AMP	S284751	57	Специфічний інгібітор I сАМР-залежних протеїн кіназ (PKA)
	0.487	L-buthionine sulfoximine	S326231	56	Специфічний інгібітор $\gamma$ -глутамілцистеїн синтетази, що блокує лімітуючу стадію біосинтезу глутатіоніну (glutathionine) (GSH)
 <b>3.97m</b>	0.832	nitroestrone	S321803	55	Інгібує естроген сульфотрансферазу (EST), фермент секреторного ендометрію, викликаний прогестероном, який впливає на рівні естрогенних рецепторів
	0.685	flavoneacetic acid	S347512	56	Демонструє антипроліферативний вплив на ендотеліальні клітини в результаті супероксидзалежного механізму, який викликає зміни проникності судинної системи пухлини
	0.663	piperazine alkylator	S344007	56	Алкілюючий агент, що алкілює ДНК у положенні N7 гуаніну
 <b>3.97i</b>	0.336	nitroestrone	S321803	54	Інгібує естроген сульфотрансферазу (EST), фермент секреторного ендометрію, викликаний прогестероном, який впливає на рівні естрогенних рецепторів
 <b>4.12</b>	0.424	4-ipomeanol	S349438	43	Ipomeanol активується змішаною функціональною оксидазою <i>in vivo</i> до його епоксидної форми, алкілюючого агента, який ковалентно зв'язує клітини макромолекули. Цей агент викликає загибель клітин за допомогою p53-незалежного механізму

<sup>[a]</sup> Кількість тестованих ліній раку.

Сполука **3.97m** показала значну кореляцію з нітроестроном та деякими алкілюючими агентами. Цю молекулярну ціль слід розглядати як перший пріоритет і досліджувати її для «hit-to-lead» оптимізації. Сполуки **3.97i** та **4.12** не мали значної кореляції активності з будь-якими стандартними агентами. Це може свідчити про те, що вони мають особливий механізм протипухлинної дії. Найближчими до *N*-(5-бензилтіазол-2-іл)-4-(5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)бензаміду **4.12** за механізмом дії можна вважати Iromeanol (NSC: S349438).

На протиракову активність дослідили також конденсовані похідні триазолу, такі як ізомерні тієно[2,3- та 3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-они (синтез сполук представлено в підрозділі 3.5), проте такі сполуки виявилися малоактивними. Лише одна з них (**4.14**) продемонструвала селективну інгібуючу дію на клітинній лінії меланоми (GP = -31,50%), ще дві – **3.120c** та **3.120h** були помірно активними (рис 4.5).

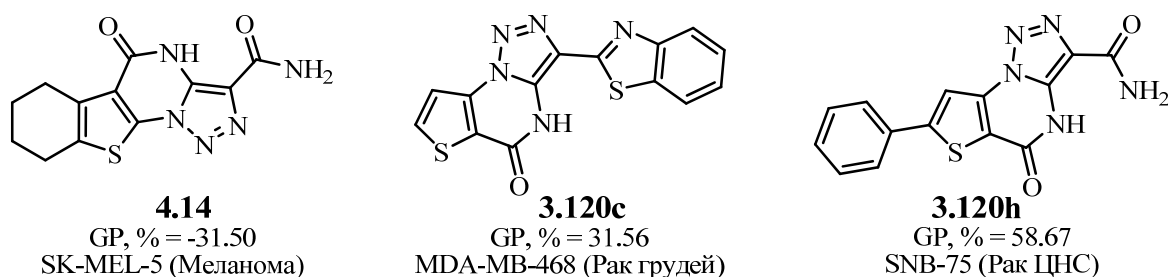


Рис. 4.5. Найактивніші представники тієно[2,3- та 3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів

Більш перспективними за результатами попередніх досліджень є тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-они, які одержували розробленим нами новим зручним способом – анелюванням піримідинового кільця розкладом тетразолу без використання розчинників [634-636]. Проведено попередній порівняльний аналіз «будова-активність» за результатами *in vitro* тестів на 60 лініях ракових клітин, і виявлено перспективні фрагменти, введення яких у каркас, збільшує біоактивність. На рис. 4.6 показано основні напрямки зміни структури, що призводять до росту активності. Так, зокрема, характерним є збільшення активності при переході фенільного замісника до анелюваного циклогексильного

та введення арилетиламінного замісника у положення 2 піримідинового циклу. Це реалізовано на прикладі сполук **3.148**.

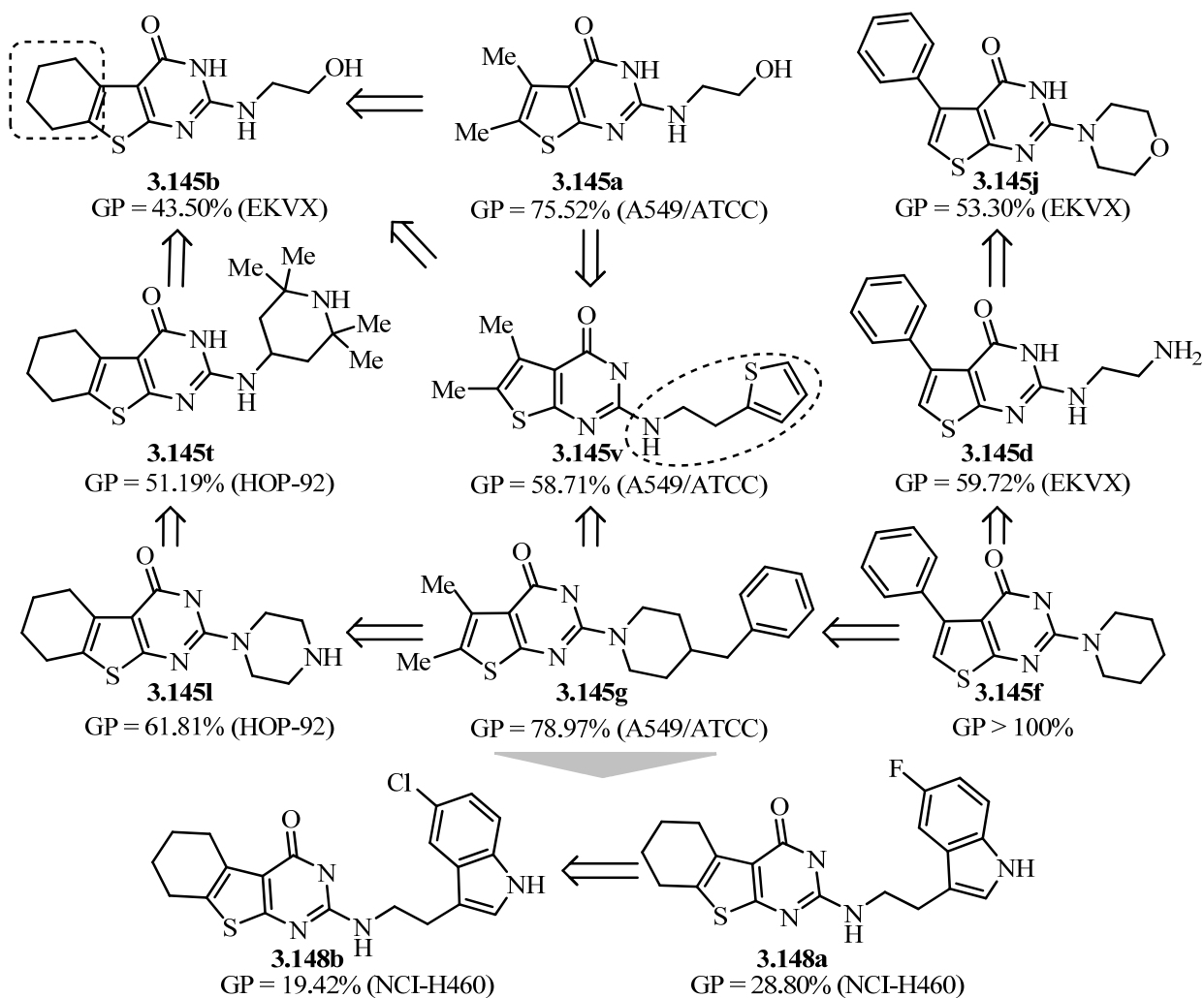


Рис. 4.6 Порівняльний аналіз «будова-активність» за результатами *in vitro* тестів

Знайдено, що найактивнішою сполукою з тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-оновим каркасом є 2-(бензиламіно)-5,6-диметилтієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-он **3.145w**, який проявив цитостатичну активність на клітинній лінії меланому MDA-MB-435 (GP = -31,02%). Крім того, зауважимо, що будь-які гальмування вільного обертання бензильного фрагменту за рахунок водневих зв'язків (рис. 4.7, **A**) чи скріплення додатковим етиленовим (рис. 4.7, **B**) містком призводять до втрати активності.

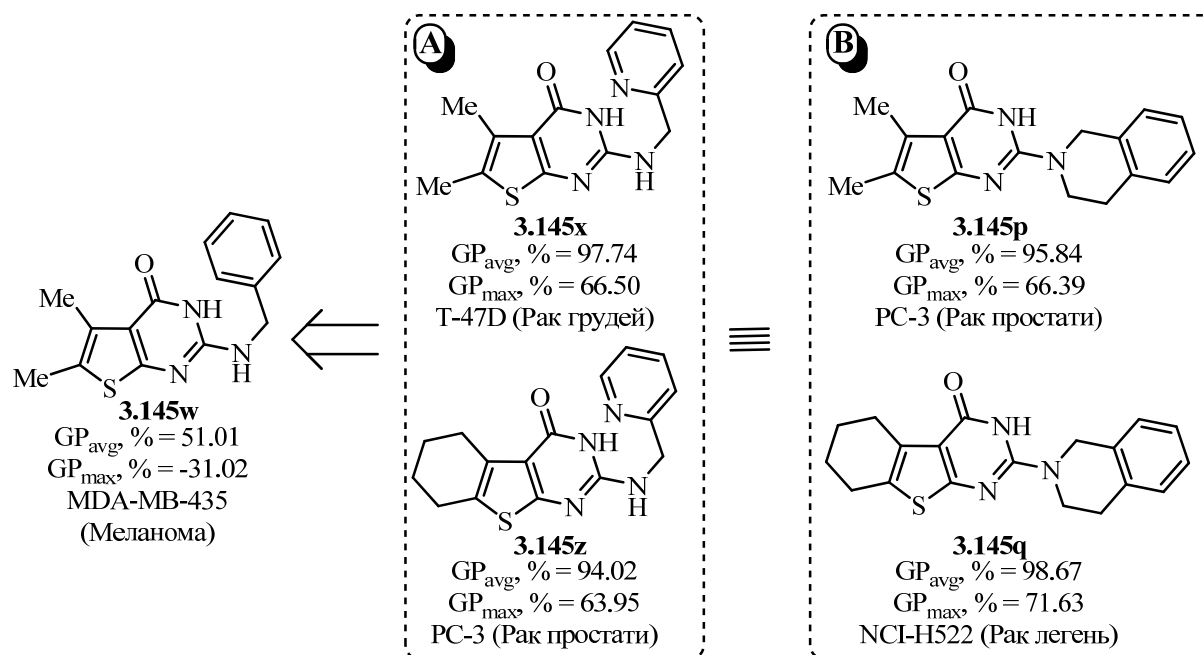


Рис 4.7. Найактивніша сполука з тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-оновим каркасом (**3.145w**).

Отже, в результаті досліджень знайдено низку сполук, що виявили високу протипухлинну активність та з'ясовано залежності будова–активність, які є важливими для подальшої оптимізації структури і створення більш селективних та активних протиракових агентів.

#### 4.2.2 Протимікробна активність

За допомогою розроблених комбінаторних методів синтезу триазолів було одержано бібліотеку з 360 сполук, які на первинному скринінгу перевірено на активність проти ключових патогенів: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumonia* (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), а також грибків *Cryptococcus neoformans var. grubii* (*C. neoformans*) і *Candida albicans* (*C. albicans*) [637]. За результатами скринінгу було відібрано найактивніші сполуки для створення залежності «структура–активність» і подальших модифікацій триазольних каркасів.

Інгібування росту бактерій визначали вимірюванням поглинання при 600 нм (OD600), використовуючи автоматизований монохроматор/спектрограф Tecan M1000 Pro для зчитування планшетів. Інгібування росту *C. albicans* визначали

вимірюванням поглинання при 530 нм (OD530), тоді як інгібування росту *C. neoformans* визначали, вимірюючи різницю поглинання між 600 і 570 нм (OD600-570) після додавання резазурину (0,001% кінцевої концентрації) та інкубації при 35 °C протягом 2 год. Поглинання вимірювали за допомогою спектрофотометра для зчитування планшетів Biotek Synergy HTX. Відсоток інгібування росту розраховували для кожної комірки мікротитраційного планшету, використовуючи негативний контроль (тільки середовище) та позитивний контроль (бактерії без інгібіторів) на тій же пластині, що й зразок для оцінки.

Відсоток інгібування росту (GI, %) індивідуального зразка розраховується на основі негативного (лише середовищ) та позитивного (бактеріальних/грибкових середовищ без інгібіторів) контролів. Зауважимо, що значення негативного інгібування вказують на те, що швидкість росту (або OD600) є вищою порівняно з негативним контролем (тільки бактерії/грибки, встановлено на 0% гальмування). Темпи росту для всіх бактерій та грибків мають різницю  $\pm 10\%$ , що є в межах зареєстрованого нормального розподілу росту бактерій/грибків. Надійність отриманих значень оцінювалася за допомогою Z-оцінки (це міра відносного розкиду спостережуваного або виміряного значення, яка показує скільки стандартних відхилень складає його розкид відносно середнього значення). Активні сполуки відбиралися на основі значення інгібування та Z-оцінки. Z-оцінка розраховується на основі вибірки значень за допомогою модифікованого методу Z-оцінки, в якому використовується медіанне значення та медіанне абсолютне відхилення (MAD) замість середнього та стандартного відхилення, а також коефіцієнт масштабування [638]:  $M_i = 0,6745(x_i - \text{медіана}(x))/\text{MAD}$ . Для  $|M_i| > 2,5$  значення вважається надійним.

Скринінг виконується у вигляді двох паралельних спроб, причому обидві на різних планшетах, але з одного розведення, і виконуються в одному експерименті (мікробна інкубація).

Активними вважають зразки з величинами інгібування, рівними або вищими  $GI = 80\%$ , і абсолютним значенням Z-оцінки вище 2,5 для двох спроб на різних пластинах, сполуки зі значеннями GI від 50 до 80% прийнято вважати



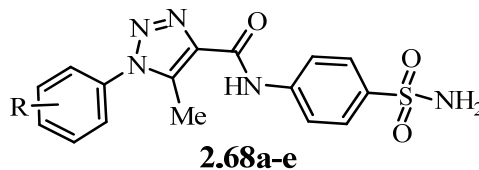
частково активними.

За результатами попереднього скринінгу 360 сполук знайдено три частково активні сполуки, каркаси яких було оцінено за принципом структура-активність.

Слід зазначити, що сполуки, які містили фрагменти відомих антимікробних агентів виявилися неактивними. У серії похідних стрептоциду, одержаних ацилюванням стрептоциду хлорангідрідами триазолкарбонових кислот **2.36**, лише 1-(2-фторфеніл)-5-метил-*N*-(4-сульфамойлфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід **2.68e** виявився близьким до частково активних сполук проти штаму диплоїдного грибка *Candida albicans*. Причому спостерігався ріст активності від фенільного до 2-фторфенільного замісника у першому положенні триазольного кільця (табл. 4.8). Проте відносно штаму *Cryptococcus neoformans var. grubii* вони залишалися малоактивними.

Таблиця 4.8

Противіробкова активність (GI, %) 1-арил-5-метил-*N*-(4-сульфамойлфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів **2.68e**



	R	H	4-Me	3-Me	3-MeO	2-F
GI, %	<i>C. albicans</i>	1.1; 5.0	2.1; 4.2	11.8; 8.8	21.8; 8.1	40.4; 41.8
	<i>C. neoformans</i>	-4.4; 3.6	1.7; 5.6	24.5; 25.0	20.9; 8.7	15.1; 17.2

Малоактивними були похідні аміотіазолу – *N*-(тіазол-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксаміди, найвищі значення активності яких були знайдені для золотистого стафілококу *S. aureus* та ацинетобактерії *A. baumannii* (рис. 4.8).

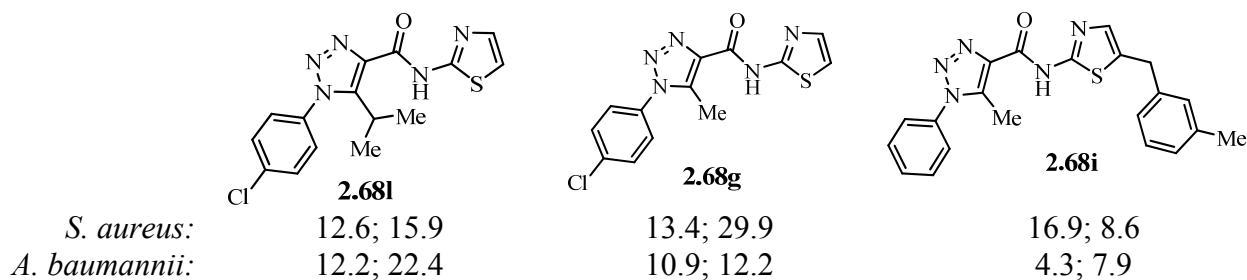


Рис. 4.8. Противіробна активність (GI, %) сполук **2.68**

Загалом, 1-арил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксаміди з ароматичними замісниками в амідному фрагменті не проявляли високої протимікробної активності, найвищою активністю володіли сполуки **3.94h** з 2,4-диметоксифенільним замісником на штамі *Candida albicans*. Однак паралельні проби сполуки **3.94h** погано корелювали (рис. 4.9).

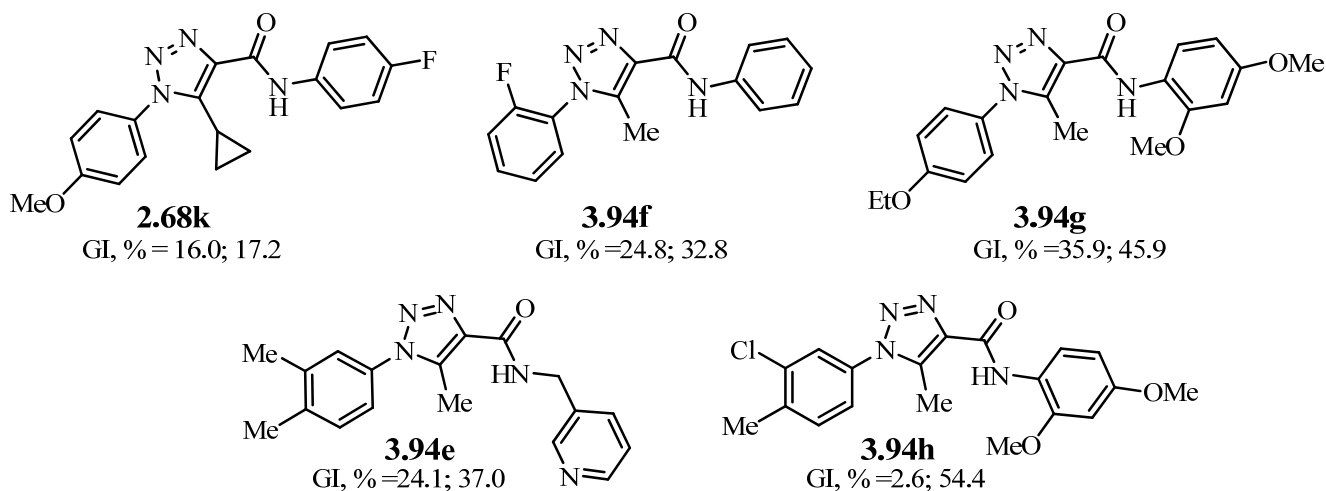


Рис. 4.9

Заміна алкільного фрагменту на аміногрупу не покращила активність, залишаючи значення протигрибкової активності відносно штаму *Candida albicans* на тому ж рівні (сполуки **3.97**, рис 4.10). Зі спостережень можна було зробити висновок, що введення електроакцепторного замісника в ароматичне ядро в першому положенні призводить до зростання активності.

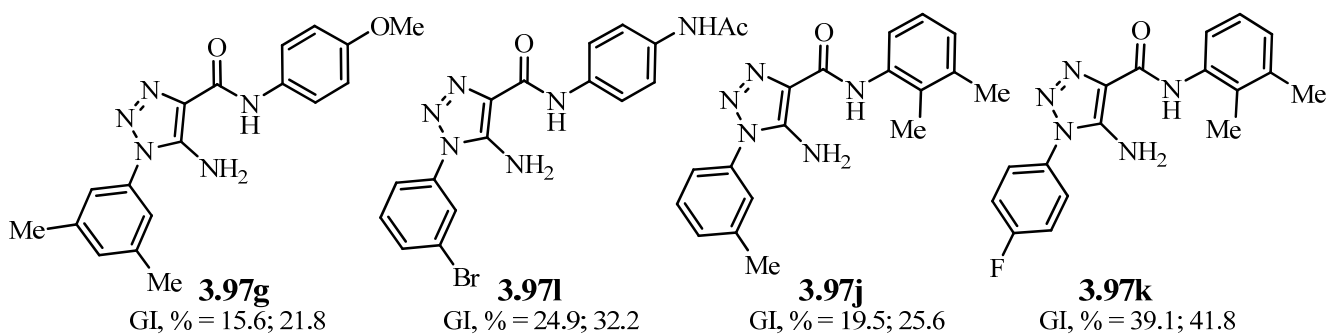


Рис. 4.10

Найвищі значення протигрибкової активності відносно штаму *Candida albicans* було знайдено у випадку алкіламідів. Заміна арильного замісника на алкільний в амідній частині і введення електроакцепторного замісника призвело до зростання активності. Знайдено сполуку, що інгібувала 65% росту

штаму. Варто зауважити, що зростання довжини карбонового ланцюга амідного фрагменту збільшувало активність, що свідчить про можливий ліпофільний характер активного сайту біомішені. Ще одним важливим фактором було зростання активності при зменшенні замісника в положенні 5 триазольного кільця. Це може бути пояснено тим, що у такому випадку фрагмент триазолу стає більш подібним на амідний зв'язок і краще координується в активному сайті, тому перспективним є синтез 5-незаміщеного 1-(4-бромфеніл)-*N*-бутил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (рис 4.11).

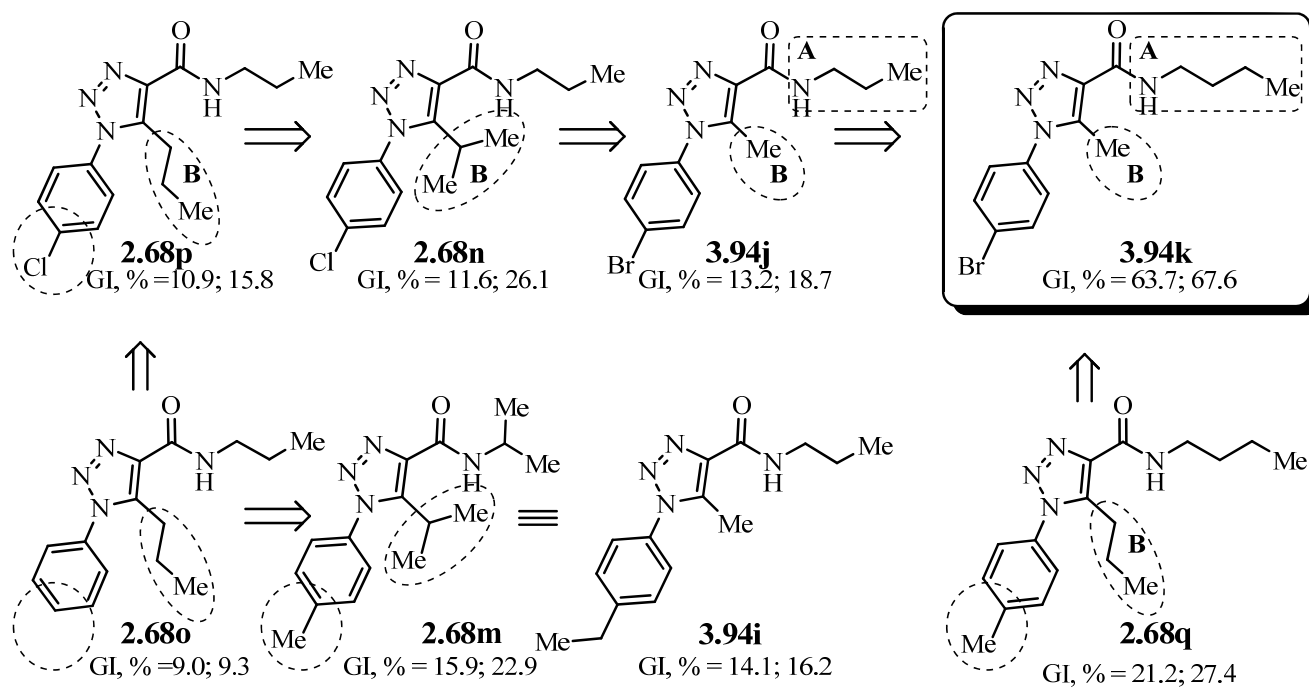


Рис. 4.11

Як потенційний скафолд для пошуку антибактеріальної активності було знайдено [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназолін-3-карбоксамід **4.15**. Варіювання замісників в триазоло[1,5-*a*]хіназоліні здійснювали доміно-реакцією заміщених *орто*-азидобензоатів **1.72** з різноманітними ціанацетамидами **3.96** у системі MeONa/MeOH, яка проходила при кімнатній температурі і завершувалася за декілька хвилин після змішування реагентів (схема 4.15). Більшість тестованих сполук цього класу демонстрували помірну активність, проте було знайдено що 5-оксо-*N*-феніл-4,5-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназолін-3-карбоксамід **4.15** інгібував більше 50% росту *Staphylococcus aureus*. Стійкої кореляції «структура-активність» знайдено не було, а як вектором майбутньої оптимізації, обрано,

введення ліпідного фрагменту в третє положення [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназоліні.

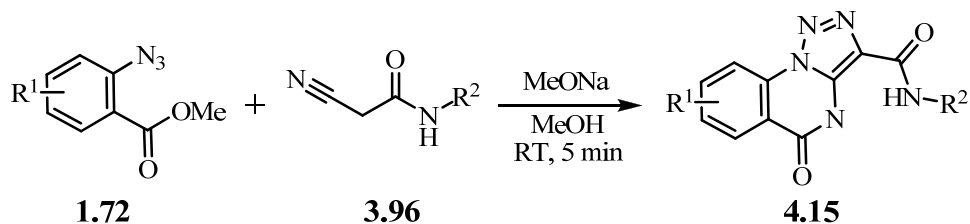


Схема 4.15

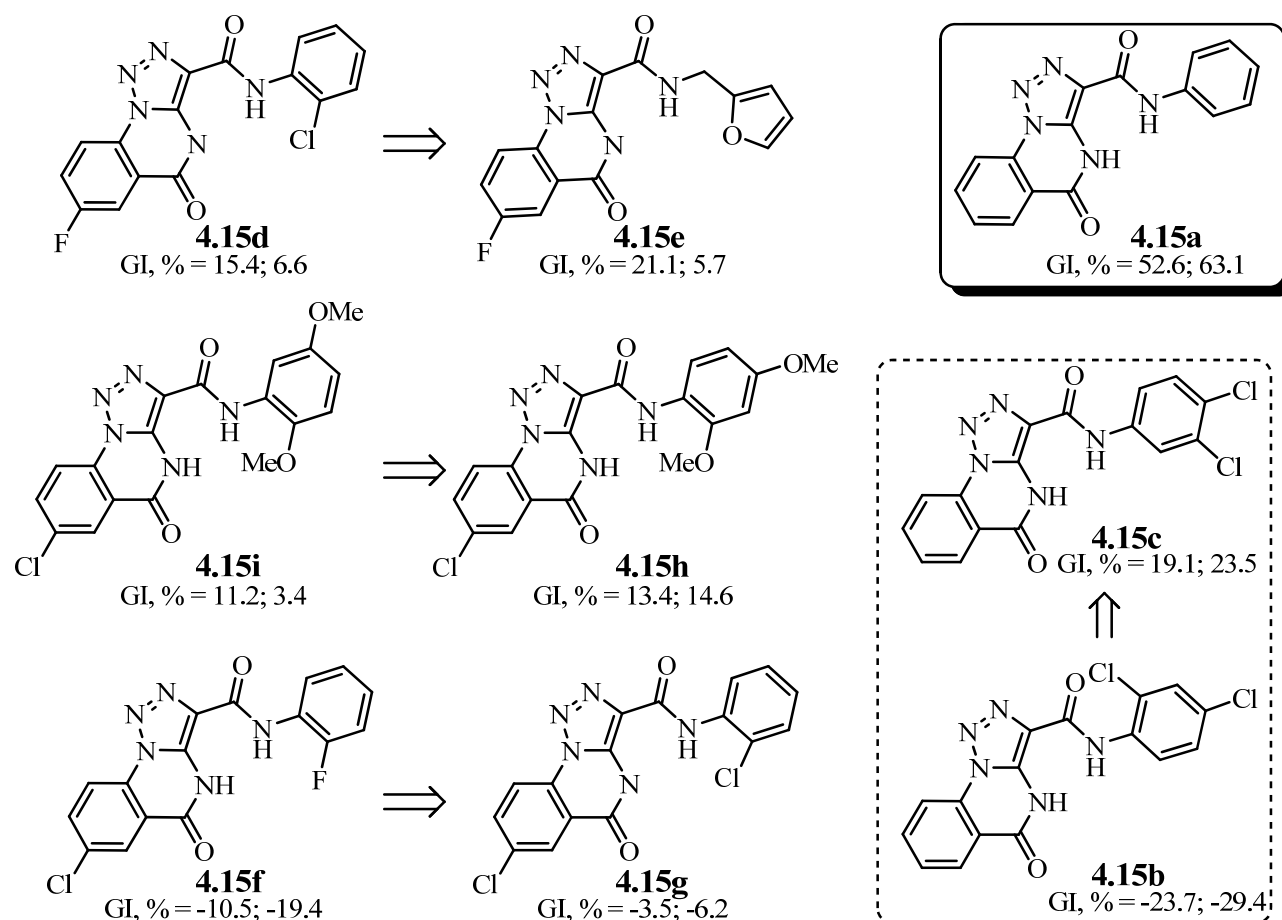


Рис. 4.12

Таким чином, на основі проведених досліджень антимікробної активності знайдено перспективні скафолди і напрямки їх оптимізації для пошуку нових молекул із кращими показниками активності.

## РОЗДІЛ 5

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектральні дані ЯМР, наведені у роботі, одержані на приладах Varian Gemini 200 Dual, Bruker AC300, Varian Mercury 400 та Bruker DRX500 (робочі частоти для спектрів  $^1\text{H}$  ЯМР – 200, 300, 400 та 500 МГц, для спектрів  $^{13}\text{C}$  ЯМР – 50, 100 та 126 МГц відповідно) у розчинних  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , Acetone- $d_6$ , або ДМСО- $d_6$ . Внутрішній стандарт – ТМС, або ж хімізміщення наводили відносно сигналу розчинника (ДМСО – 2.50 та 39.50 м.ч.;  $\text{CDCl}_3$  – 7.27 та 77.00 м.ч.;  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  – 5.32 та 53.84 м.ч.;  $\text{C}_6\text{D}_6$  – 7.16 та 128.06 м.ч. для спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  та ЯМР  $^{13}\text{C}$  відповідно). Константи спінової взаємодії ( $J$ ) наведені в Гц. Спектри ІЧ записані на приладах Specord 80, FTIR 2000 Perkin Elmer, Thermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR Spectrometer у таблетках KBr та у розчині  $\text{CCl}_4$ . Хромато-мас-спектри записані з використанням рідинної хроматомас-спектрометричної системи на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаного діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL; метод йонізації – хімічна йонізація при атмосферному тиску (APCI); діапазон сканування –  $m/z$  80-1000. Мас-спектри отримано за допомогою спектрометрів 4000 Q-TRAP і Bruker Esquire-LC, використовуючи методи електроспрею (йонізація електророзпиленням, ESI), електронного удару (EY) або хімічної йонізації при атмосферному тиску (APCI). HRMS-спектри були записані на системі HPLC, сполученої з LTQ Orbitrap, оснащеної джерелом йонів ESI. УФ спектри записані на приладі Analytik Jena SPECORD S 600 UV/Vis спектрофотометрі. Елементний аналіз (C, H, N) виконано на приладі Perkin-Elmer 240. Моніторинг перебігу реакції здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, UV-254. Індивідуальність речовин контролювали методом ТШХ за допомогою алюмінієвих пластинок, покритих силікагелем 60 F<sub>254</sub>; товщина шару – 0.2 мм. Для колонкової хроматографії використовували силікагель 60 (розмір гранул 40–63  $\mu\text{m}$ ) (Merck). Сухі розчинники зберігали в колбах Шленка над молекулярними ситами (4 Å) в атмосфері азоту. За необхідності розчинники дегазовували, використовуючи

“freeze-pump-thaw” метод. Синтез металоорганічних комплексів проводили в сухих дегазованих розчинниках в атмосфері азоту. Спектри збудження люмінесценції і фотолюмінесценції реагентів і комплексів з ними реєстрували за допомогою спектрофлуориметра Fluorolog FL3-22 «Horiba Jobin Yvon» (Франція) з ксеноновою лампою 450 W, а також спектрометра СДЛ-1 (ЛОМО, Росія) із ртутно-кварцевою лампою ДРШ-250. Рентгеноструктурний аналіз здійснено на монокристальному дифрактометрі New Gemini, Dual (графітовий монохроматор, CuK $\alpha$ -випромінювання, детектор Mercury CCD) та Oxford Diffraction Xcalibur (графітовий монохроматор, MoK $\alpha$ -випромінювання) використовуючи  $\omega$  режим сканування ( $2 < \theta < 30^\circ$ ). В роботі використано комерційно доступні похідні ацетилену **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2f**, **1.56**. Нижче наведено опис методик синтезів та характеристики деяких сполук, отриманих за кожною з них. Для багатьох типів синтезованих сполук у дисертації охарактеризовано обмежене їх число, а решта описані в опублікованих статтях.

### Метил азид (1.1a) [639]

До розчину 2.5 г (0.0625 моль) NaOH та 8.2 г (0.126 моль) NaN<sub>3</sub> в 70мл води, нагрітого до 70°C при інтенсивному перемішуванні додають 11.8 мл (0.125 моль) диметилсульфату і відганяють азеотропну суміш води і метил азиду (т.кип. 26°C), збираючи її в колбі, охолодженій рідким азотом (*Обережно! Метил азид є високотоксичним і вибухонебезпечним*). Одержують приблизно 0.1 моль метилазиду, який використовують у подальших перетвореннях без додаткової очистки.

### Загальна методика циклоприєднання метил азиду 1.1a до алкінів 1.2a-c

До розчину охолодженого до -20°C метил азиду (~50 ммоль) **1.1a** в тетрагідрофурані (25 мл) дуже швидко додають відповідний ацетилен **1.2** (25 ммоль), 0.05 г CuI та 2.1 мл триетиламіну. Реактор герметично закривають і залишають при інтенсивному перемішуванні на 12 год. Упарюють тетрагідрофуран, триетиламін та залишки метил азиду. Залишок розчиняють у

дихлорметані і фільтрують від неорганічних речовин. Упарюють дихлорметан, одержують триазол **1.3а-с**. У випадку алкіну **1.2а** одержують суміш **1.3а** з домішкою бістриазолу **1.5** у молярному співвідношенні 2,4 : 1. Сполуки **1.3а** та **1.5** розділяють колонковою хроматографією. Вихід триазолів **1.3а-с** розраховано в перерахунку на вихідний алкін **1.2**.

**трет-Бутил (1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метилкарбамат (1.3а)** [641]. Вихід 74%. Ттопл. 104-105°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 7.72 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>), 7.00 (т, *J* = 5.8 Гц, 1H, NH), 4.16 (д, *J* = 5.8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.03 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (с, 9H, tBu). Мас-спектр (CI), *m/z*: 213 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 50.98; H 7.71; N 26.34. C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 50.93; H 7.60; N 26.40.

**(1-Метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанол (1.3б)** [62]. Вихід 94%. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 7.79 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>), 4.97 (с, 1H, OH), 4.50 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.03 (с, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Метил-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (1.3с)** [62]. Вихід 97%. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 8.60 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>), 4.12 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.85 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O).

**трет-Бутил (3,3'-диметил-3*H*,3'*H*-4,4'-бі(1,2,3-триазол)-5,5'-диіл)біс(метилен)дикарбамат (1.5)**. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 6.93 (т, *J* = 5.8 Гц, 1H, NH), 4.16 (д, *J* = 5.8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (с, 9H, tBu). Мас-спектр (CI): *m/z* (%) = 423 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 51.11; H 7.21; N 26.55. C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. Обчислено, %: C 51.17; H 7.16; N 26.52.

### Циклоприєднання метил азиду **1.1а** до метил пропілату **1.2с**

До 0.2 моль азиду **1.1а**, охолодженого до -20°C, дуже швидко додають 8.2 мл (0.1 моль) метил пропілату **2с** в 80 мл бензолу. Реактор герметично закривають і залишають при інтенсивному перемішуванні на 2 дні. Упарюють бензол, одержують суміш триазолів **1.3с** та **1.4а** у співвідношенні 9:1. Ізомерні сполуки **1.3с** та **1.4а** розділяють колонковою хроматографією.

**Метил-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (1.4а)** [642]. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 8.10 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>), 4.27 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.90 (с, 1H, CH<sub>3</sub>O).

## Загальна методика одержання алкіл азидів 1.1b-о, 1.22, 1.24, 1.35, 1.43, 1.46, 1.63

До розчину 0.1 моль відповідного галогенопохідного (0.05 моль дигалогенопохідного) в 120 мл метанолу додавали 20 мл води і 7.8 г (0.12 моль) азиду натрію. Суміш перемішували 2 год при 50-60°C. Метанол відганяли у вакуумі, до залишку додавали 30 мл води. Азид екстрагували хлористим метиленом (2x15 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник відганяли у вакуумі і отримували азид, який використовували без додаткового очищення: **2-Азидоетанол (1.1b)** [643]. Вихід 73%. **2-Азидоацетонітрил (1.1c)** [644]. Вихід 83%. **Етил 2-азидоацетат (1.1d)** [645]. Вихід 94%. **2-Азидоацетамід (1.1e)** [640]. Вихід 95%. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 3.69 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.13 с (1H, NH), 7.39 с (1H, NH). **2-Азидо-N-метилацетамід (1.1f)**. Вихід 93%. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.91 (с, 1H, NH), 3.70 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.66 (д, *J* = 4.6 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). **2-Азидо-N,N-дітилацетамід (1.1g)** [646]. Вихід 91%. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 3.96 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.32 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.23 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.15 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Знайдено, %: С 46.17; Н 7.81; N 35.93. С<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Обчислено, %: С 46.14; Н 7.74; N 35.87. **2-Азидопропанамід (1.1h)**. Вихід 83%. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.36 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 6.8 Гц), 3.73 кв (1H, CH, *J* = 6.8 Гц), 7.13 с (1H, NH), 7.41 с (1H, NH). **2-Азидо-2-метилпропанамід (1.1i)**. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.40 с (6H, CH<sub>3</sub>), 7.14 с (1H, NH), 7.20 с (1H, NH). **2-Азидобутанамід (1.1j)**. Вихід 89%. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 0.95 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Гц), 1.61–1.85 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.56 т (1H, CH, *J* = 6.8 Гц), 7.12 с (1H, NH), 7.42 с (1H, NH). **3-Азидопропанамід (1.1k)**. Вихід 93%. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.34 т (2H, *J* = 6.5 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.46 т (2H, *J* = 6.5 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.85 с (1H, NH), 7.36 с (1H, NH). **1-(2-Азидоетил)піролідин (1.1l)**. Вихід 95%. Безбарвна рідина. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.72–1.85 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.54–2.62 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.70 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 6.1 Гц), 3.35 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 6.1 Гц). **Бензилазид (1.1m)** [647]. Вихід 95%. Безбарвна рідина. **1-(Азидометил)нафталін (1.1n)** [647]. Вихід 69%. **(1-Азидо-2-брометил)бензолу (1.1o)** [648]. Вихід 71%.



**Етил 2-азидо-3-(3-метилфеніл)пропаноат (1.22a).** Вихід 95%. В'язка рідина. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.30 (т, 3Н,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Гц), 2.37 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 3.00 (д.д, 1Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 8.8, 13.8$  Гц), 3.17 (д.д, 1Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 5.3, 13.8$  Гц), 4.06 (д.д, 1Н, СН,  $J = 5.3, 8.8$  Гц), 4.26 (к, 2Н,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 7.0$  Гц), 7.04–7.17 (м, 3Н<sub>аром.</sub>), 7.24 (т, 1Н, Н<sup>5</sup><sub>аром.</sub>,  $J = 7.3$  Гц). Знайдено, %: С 61.64, Н 6.34, N 18.17.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 61.79, Н 6.48, N 18.01.

**Етил 2-азидо-3-(2-хлорфеніл)пропаноат (1.22b).** Вихід 97%. В'язка рідина. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.29 (т, 3Н,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Гц), 3.11 (д.д, 1Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J 9.0, 13.6$  Гц), 3.38 (д.д, 1Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 5.5, 13.7$  Гц), 4.18–4.30 (м, 3Н, СН +  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.23–7.33 (м, 3Н<sub>аром.</sub>), 7.37–7.42 (м, 1Н<sub>аром.</sub>). Знайдено, %: С 52.14, Н 4.91, N 16.45.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 52.08, Н 4.77, N 16.56.

**3-Азидо-1-фенілпіролідин-2,5-діон (1.35).** Вихід 89%. Ттопл. 106–107°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 7.55 – 7.40 (м, 3Н, Н<sup>3,4,5</sup><sub>Ph</sub>), 7.31 (д,  $J = 7.3$  Гц, 2Н, Н<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>), 5.03 (д.д,  $J = 8.1, 5.2$  Гц, 1Н, СН), 3.15 (д.д,  $J = 17.6, 8.9$  Гц, 1Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.71 (д.д,  $J = 17.7, 4.6$  Гц, 1Н,  $\text{CH}_2$ ). Знайдено, %: С 55.55; Н 3.73; N 25.91  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ . Обчислено, %: С 55.55; Н 3.73; N 25.91.

**2-(Азидометил)-5-феніл-1,3,4-оксадіазол (1.43a)** [88]. Вихід 80%. Ттопл. 72–73°C (розкл.). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 4.93 (с, 2Н,  $\text{CH}_2$ ), 7.59–7.70 (м, 3Н, Н<sup>3,4,5</sup><sub>Ph</sub>), 8.02 (д, 2Н, Н<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>,  $J = 8.2$  Гц).

**2-(Азидометил)-5-(4-хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол (1.43b)** Вихід 83%. Ттопл. 78–79°C (розкл.). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 4.93 (с, 2Н,  $\text{CH}_2$ ), 7.72 (д, 2Н, Н<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 7.6$  Гц), 8.04 (д, 2Н, Н<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 7.6$  Гц). Знайдено, %: С 45.97; Н 2.51; N 29.65.  $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClN}_5\text{O}$ . Обчислено, %: С 45.88; Н 2.57; N 29.72.

**2-(Азидометил)-5-(2-бромфеніл)-1,3,4-оксадіазол (1.43c)** Вихід 76%. Ттопл. 103–104°C (розкл.). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 4.92 (с, 4Н,  $\text{CH}_2$ ), 7.60 (т, 1Н, Н<sup>5</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.0$  Гц), 7.65 (т, 1Н, Н<sup>4</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 7.3$  Гц), 7.92 (д, 1Н, Н<sup>6</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.0$  Гц), 7.96 (д, 1Н, Н<sup>3</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 7.3$  Гц). Знайдено, %: С 38.43; Н, 2.02; N 25.09.  $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrN}_5\text{O}$ . Обчислено, %: С 38.59; Н, 2.16; N 25.00.

**2-(Азидометил)-5-(4-бромфеніл)-1,3,4-оксадіазол (1.43d)** Вихід 78%. Ттопл. 84–85°C (розкл.). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 4.92 с (2Н,  $\text{CH}_2$ ),

7.85 д (2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ,  $J = 8.5$  Гц), 7.95 д (2H,  $H^{3,5}_{Ar}$ ,  $J = 8.5$  Гц). Знайдено, %: С 38.71; Н, 2.11; N 25.14.  $C_9H_6BrN_5O$ . Обчислено, %: С 38.59; Н, 2.16; N 25.00.

**5-(Азидометил)-3-феніл-1,2,4-оксадіазол (1.46 а)** [649]. Вихід 80%.

**5-(Азидометил)-3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол (1.46 б)** [649]. Вихід 77%.

**4-(Азидометил)-1-феніл-1H-1,2,3-триазол (1.63)**. Вихід 97%. Ттопл. 55-56°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , 8.90 (с, 1H,  $H_{Триазол}$ ), 7.91 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H,  $H^{2,6}_{Ph}$ ), 7.72 – 7.36 (м, 3H,  $H_{Ph}$ ), 4.62 (с, 2H,  $CH_2$ ). Знайдено, %: С, 53.89; Н, 4.17; N, 41.83.  $C_9H_8N_6$ . Обчислено, %: С, 53.99; Н, 4.03; N, 41.98.

**1,3-Діазидопропан (1.24а)** [650]. Вихід 88%.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 3.40 (т,  $J = 6.5$  Гц, 4H), 1.85 – 1.70 (м, 2H).

**1,2-Біс(азидометил)бензен (1.24б)** [651]. Вихід 96%.

**1,3-Біс(азидометил)-5-трет-бутилбензол (1.24с)**. Вихід 90%. Спектр  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. ч.: 1.31 (с, 9H,  $tBu$ ), 4.31 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.07–7.05 (м, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.27 (д, 2H,  $J = 1.5$  Гц,  $H_{Ar}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. ч.: 31.3, 54.9, 125.0, 125.1, 135.8, 152.7. Знайдено, %: С 59.31; Н 6.42; N 34.62.  $C_{12}H_{16}N_6$ . Обчислено, %: С 59.00; Н 6.60; N 34.40.

### Загальна методика некаталітичного ААС

Розчин 2.5 ммоль азиду та 2.5 ммоль алкіну нагрівають в толуолі протягом 2-8 год (контролюючи наявність вихідного азиду методом ТШХ). Видаляють розчинник у вакуумі. У випадку суміші ізомерних триазолів їх очищають хроматографічно.

**трет-Бутил (1-(2-гідроксиетил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метилкарбамат (1.3d)**. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 7.75 (с, 1H,  $H_{Триазол}$ ), 6.99 (д,  $J = 4.9$  Гц, 1H,  $NH$ ), 4.93 (с, 1H,  $OH$ ), 4.46 – 4.33 (м, 2H,  $CH_2O$ ), 4.19 (д,  $J = 5.6$  Гц, 2H,  $CH_2NH$ ), 3.78 (т,  $J = 5.0$  Гц, 2H,  $CH_2$ ), 1.41 (с, 9H,  $tBu$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 243 (100%) [ $M+H^+$ ]. Знайдено, %: С 49.51; Н 7.44; N 23.19.  $C_{10}H_{18}N_4O_3$ . Обчислено, %: С 49.58; Н 7.49; N 23.13.

**трет-Бутил (1-(2-гідроксиетил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метилкарбамат (1.4b)**. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 7.42 (с, 1H,  $H_{Триазол}$ ), 7.17 (д,  $J$

= 4.9 Гц, 1H, NH), 4.93 (с, 1H, OH), 4.46 – 4.33 (м, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.28 (д,  $J = 5.6$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.78 (т,  $J = 5.0$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.41 (с, 9H, tBu). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 243 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 49.60; Н 7.54; N 23.17. C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 49.58; Н 7.49; N 23.13.

**трет-Бутил(1-(ціанометил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метилкарбамат (1.3e).**

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. ч.: 7.97 (с, 1H, Н<sub>триазол</sub>), 7.11 (с,  $J = 5.6$  Гц, 1H, NH), 5.68 (с, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.20 (д,  $J = 5.6$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>NH), 1.41 (с, 9H, tBu). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 238 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 50.71; Н 6.31; N 29.54. C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 50.62; Н 6.37; N 29.52.

**трет-Бутил(1-(ціанометил)-1H-1,2,3-триазол-5-іл)метилкарбамат (1.4c).**

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. ч.: 7.54 (с, 1H, Н<sub>триазол</sub>), 7.28 (д,  $J = 5.6$  Гц, 1H, NH), 5.56 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.30 (д,  $J = 5.8$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 1.41 (с, 9H, tBu). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 238 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 50.73; Н 6.39; N 29.58. C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 50.62; Н 6.37; N 29.52.

**Етил 2-(4-(гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)ацетат (1.3f) [452].**

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. ч.: 7.86 (с, 1H, Н<sub>триазол</sub>), 5.36 (с, 1H, OH), 5.25 (с, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.55 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.20 (кв,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 1.27 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 186 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 45.47; Н 5.91; N 22.79. C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 45.40; Н 5.99; N 22.69.

**Етил 2-(5-(гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)ацетат (1.4d) [278].**

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. ч.: 7.51 (с, 1H, Н<sub>триазол</sub>), 5.27 (с, 2H, CH<sub>2</sub>O), 5.06 (с, 1H, OH), 4.55 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.20 (кв,  $J = 7.0$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.28 (т,  $J = 7.1$ , 3H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 186 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 45.45; Н 5.95; N 22.64. C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 45.40; Н 5.99; N 22.69.

**трет-Бутил (1-(2-аміно-2-оксоетил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метилкарбамат (1.3g).** Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. ч.: 7.74 (с, 1H, Н<sub>триазол</sub>), 7.52 (с, 1H, CONH), 7.22 (с, 1H, CONH), 7.01 (т,  $J = 5.4$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>NH), 4.96 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.19 (д,  $J = 5.4$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 1.40 (с, 9H, tBu). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 256 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 47.14; Н 6.70; N 27.49. C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 47.05; Н 6.71; N 27.43.

**трет-Бутил (1-(2-аміно-2-оксоетил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)метил карбамат (1.4e).** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 7.64 (с, 1H, CONH), 7.43 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{триазол}}$ ), 7.27 (с, 1H, CONH), 7.13 (т,  $J = 5.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 5.05 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.19 (д,  $J = 5.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.40 (с, 9H, *t*Bu). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 256 (100%) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: С 47.00; Н 6.79; N 27.46.  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ . Обчислено, %: С 47.05; Н 6.71; N 27.43.

**Діетил 1-(2-(5,6-диметил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-іл)етил)-1*H*-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилат (1.57).** Вихід 97%.  $T_{\text{топл}}$  223-224 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1670 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.74 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.37 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.18 (т,  $J = 5.5$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.13 (т,  $J = 5.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.29 (кв,  $J = 7.0$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.13 (кв,  $J = 7.0$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.35 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.26 (т,  $J = 7.0$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.19 (т,  $J = 7.0$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 387 (100%) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: С, 55.87; Н, 5.79; N, 21.81.  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4$ . Обчислено, %: С, 55.95; Н, 5.74; N, 21.75.

**Метил 3-(4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)тіофен-2-карбоксилат (1.91a)** [465]. Вихід 63%. Світло-бежеві кристали.  $T_{\text{топл}}$  124-125 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 8.36 (с, 1H  $\text{H}_{\text{триазол}}$ ), 7.76 (д,  $J = 5.1$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Th-5}}$ ), 6.97 (д,  $J = 5.1$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Th-4}}$ ), 5.07 (ш.с, 1H, OH), 4.65 (ш.с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.82 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 240 (100%) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: С 45.13; Н 3.77; N 17.51.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: С 45.18; Н 3.79; N 17.56.

**Метил 3-(5-(гідроксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)тіофен-2-карбоксилат (1.92)** [465]. Вихід 21%. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 8.41 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{триазол}}$ ), 7.88 (д,  $J = 5.1$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Th-5}}$ ), 7.49 (д,  $J = 5.1$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Th-4}}$ ), 5.33 (с, 1H, OH), 4.64 (д,  $J = 0.8$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.60 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 240 (100%) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: С 45.21; Н 3.83; N 17.59.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: С 45.18; Н 3.79; N 17.56.

### 2-Азидобіцикло[2.2.1]гептан 1.15

До розчину 4.7 г (0.05 ммоль) норборнену в 30 мл бензолу додавали при перемішуванні розчин 3.4 г (0.05 ммоль) азиду натрію в 2 мл води, охолоджували

до 0 °С і додавали 5 мл сірчаної кислоти. Перемішували 0.5 год при кімнатній температурі і нагрівали 15 хв при 30-40°С. Охолоджували до кімнатної температури. Органічну фазу відокремлювали і після випарювання бензолу отримували азид **1.15** у вигляді безбарвної рідини. Вихід 5.5 г (82%). Спектральні характеристики азиду **1.15** узгоджуються з літературними даними [72].

### Загальна методика синтезу арилазидів **1.37, 1.72, 1.73, 1.140**

Розчиняють 15 г (0,1 моль) ароматичного аміну в надлишку соляної кислоти (40 мл). Охолоджують до 0°С і при перемішуванні додають краплями охолоджений розчин 7.5 г натрію нітриту в мінімальній кількості води. Температурний інтервал реакції діазотування становить 0-5°С. Отриманий розчин хлориду арендіазонію за необхідності фільтрують і охолоджують до -5°С. До охолодженого розчину повільно при інтенсивному перемішуванні додають краплями розчин 6.5 г натрій азиду в 50 мл води. Температуру підтримують нижче 7°С. Після додавання натрій азиду суміш витримують 2 год при кімнатній температурі. Осад азиду відфільтровують і висушують у вакуумі. Рідкі азиди екстрагували ТВМЕ, видаляли розчинник у вакуумі без нагрівання.

**Метил 3-азидотіофен-2-карбоксилат (1.73a).** Вихід 81 %.  $T_{\text{топл.}}$  72°С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.34 (д,  $J = 4.9$  Гц, 1H,  $\text{Th}_{\text{H-5}}$ ), 6.71 (д,  $J = 5.0$  Гц, 1H,  $\text{Th}_{\text{H-4}}$ ), 3,21 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 164.34 (CO), 134.10 (C-3), 132.99 (C-2), 126.16 (C-5), 123.55 (C-4). MS (m/z): 170 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : C 35.50, H 1.79, N 24.84; Знайдено, %: C 35.67, H 1.91, N 24.73.

**N-(3-Азидофеніл)ацетамід (1.140a).** Вихід 14.7 г (84%). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.04 с (3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 6.67 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.7$  Гц), 7.23 т (1H,  $\text{H}^5_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 7.28 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.2$  Гц), 7.48 с (1H,  $\text{H}^2_{\text{Ar}}$ ), 9.91 с (1H, NH).

### Загальна методика ААС за наявності CuI

Розчиняють 1 ммоль відповідного азиду, 1 ммоль термінального алкіну (у випадку діазидів використовували 2 ммоль алкіну) в 5 мл тетрагідрофурану (або *трет*-бутанолу). До розчину додають воду до початку утворення емульсії та

каталітичну кількість CuI (1-10% моль в залежності від активності азиду). Як співкаталізатор у випадку малоактивних азидів додають 0.4 мл (2.8 ммоль) триетиламіну. Суміш перемішують при кімнатній температурі контролюючи перебіг реакції методом ТШХ чи ІЧ-спектроскопії, за зникненням вихідного азиду. Розводять 15 мл води і 15 мл концентрованого розчину аміаку. Продукт екстрагують дихлорометаном (3×10 мл). Екстракт сушать Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, розчинник упарюють під зниженим тиском, і одержують триазоли, які в разі потреби очищували кристалізацією чи колонковою хроматографією.

За даною методикою сполуки **1.3d-g** були одержані без утворення побічних речовин. **1.3d**, Вихід 95%. **1.3e**, Вихід 89%. **1.3f**, Вихід 91%. **1.3g**, Вихід 67%. **1.91a**, Вихід 94%.

**Метил 1-(2-(діетиламіно)-2-оксоетил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (1.7)**. Вихід 91%. T<sub>топл.</sub> 117-118°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 8.52 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>), 5.43 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.88 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.43 (кв, *J* = 6.8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.35 (кв, *J* = 6.8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1.27 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.11 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): *m/z* (%) = 241 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 49.83; Н 6.87; N 23.41. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 49.91; Н 6.77; N 23.35.

**1-(Біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-феніл-1H-1,2,3-триазол 1.16**. Вихід 0.22 г (93%). T<sub>топл.</sub> >300°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.28 д (2H<sub>норборніл</sub>, *J* = 8.8 Гц), 1.41 т (1H<sub>норборніл</sub>, *J* = 11.3 Гц), 1.56 т (1H<sub>норборніл</sub>, *J* = 12.1 Гц), 1.62 д (1H, *J* = 11.7 Гц, H<sub>норборніл</sub>), 1.73 д (1H, *J* = 9.3 Гц, H<sub>норборніл</sub>), 1.99 д.д (1H, *J* = 12.0, 9.9 Гц, H<sub>норборніл</sub>), 2.17 д (1H<sub>норборніл</sub>, *J* = 12.7 Гц), 2.45 ш.с (2H<sub>норборніл</sub>), 4.60 д.д (1H<sub>норборніл</sub>, *J* = 6.8 и 3.4 Гц), 7.34 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.6 Гц), 7.46 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.6 Гц), 7.88 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.6 Гц), 8.66 с (1H<sub>триазол</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 240 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 75.37; Н 7.14; N 17.34. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 75.28; Н 7.16; N 17.56.

**Етил 3-(3-метилфеніл)-2-(4-феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропаноат (1.23a)**. Вихід 74%. T<sub>топл.</sub> 96–97°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>+CCl<sub>4</sub>), δ, м.ч.: 1.17 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1 Гц), 2.21 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.47 д.д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* = 6.0, 14.3 Гц), 3.59 д.д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* = 5.7, 14.2 Гц), 4.19 к (2H, CH<sub>2</sub>O, *J* = 7.0 Гц), 5.83 д.д (1H, CH, *J* = 5.8, 6.0 Гц), 6.99–7.10 м (4H<sub>аром.</sub>), 7.34 т (1H<sub>аром.</sub>, *J* = 7.3 Гц), 7.45 т (2H<sub>аром.</sub>,

$J = 7.5$  Гц), 7.82 д (2H,  $H^{2,6}_{Ph}$ ,  $J = 7.4$  Гц), 8,69 с (1H<sub>триазол</sub>). Знайдено, %: С 71.85, Н 6.09, N 12.44.  $C_{20}H_{21}N_3O_2$ . Обчислено, %: С 71.62, Н 6.31, N 12.53.

**Етил 3-(2-хлорфеніл)-2-(4-феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропаноат (1.23b)**. Вихід 79%. Ттопл. 99–100°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.18 т (3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.1$  Гц), 3.62 д.д (1H,  $CH_2$ ,  $J = 5.9, 14.1$  Гц), 3.80 д.д (1H,  $CH_2$ ,  $J = 6.0, 14.0$  Гц), 4.21 к (2H,  $CH_2O$ ,  $J = 7.0$  Гц), 5.88 д.д (1H,  $CH$ ,  $J = 5.9, 6.0$  Гц), 7.19–7.46 м (7H<sub>аром.</sub>), 7.84 д (2H,  $H^{2,6}_{Ph}$ ,  $J = 7.4$  Гц), 8.81 с (1H<sub>триазол</sub>). Знайдено, %: С 63.93, Н 4.95, N 11.93.  $C_{19}H_{18}ClN_3O_2$ . Обчислено, %: С 64.13, Н 5.10, N 11.81.

**Диметил 1,1'-(пропан-1,3-диіл)біс(1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат) (1.25)**. Вихід 74%. Ттопл. 196-197°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.71 (с, 2H,  $H_{триазол}$ ), 3.86 (с, 6H,  $OCH_3$ ), 3.80–3.73 (м, 4H,  $CH_2$ ), 1.75 – 1.63 (м, 2H,  $CH_2$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 295 (100%) [ $M+H^+$ ]. Знайдено, %: С 44.99; Н 4.73; N 28.51.  $C_{11}H_{14}N_6O_4$ . Обчислено, %: С 44.90; Н 4.80; N 28.56.

**1-Феніл-3-(4-феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2,5-діон (1.36)**. Вихід 90%. Ттопл. 189-190°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.95 (с, 1H,  $H_{триазол}$ ), 7.86 (д,  $J = 7.1$  Гц, 2H,  $H_{Ph-2,6}$ ), 7.55 (т,  $J = 7.3$  Гц, 2H,  $H_{Ph-3,5}$ ), 7.51 – 7.44 (м, 3H,  $H_{Ph}$ ), 7.41 – 7.30 (м, 3H,  $H_{Ph}$ ), 6.15 (д.д,  $J = 9.2, 5.7$  Гц, 1H,  $CH$ ), 3.60 (д.д,  $J = 17.8, 9.2$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 3.45 (д.д,  $J = 17.8, 5.7$  Гц, 1H,  $CH_2$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 319 (100%) [ $M+H^+$ ]. Знайдено, %: С 67.95; Н 4.49; N 17.71.  $C_{18}H_{14}N_4O_2$ . Обчислено, %: С 67.92; Н 4.43; N 17.60.

**2-((1-Феніл-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)бензальдегід (1.39a)**. Вихід 72%. Ттопл. 155-156°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ + $CCl_4$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.44 (с, 1H,  $CHO$ ), 8.96 (с, 1H,  $H_{триазол}$ ), 7.84 (д, 2H,  $J = 7.4, H^{2,6}_{Ph}$ ), 7.71 (д.д, 2H,  $J = 7.8, 14.9, H^{4,5}_{Ar}$ ), 7.62 (т, 2H,  $J = 7.4, H^{3,5}_{Ph}$ ), 7.51 (д.д, 2H,  $J = 7.8, 14.8, H^{4,5}_{Ar}$ ), 7.14 (т, 1H,  $J = 7.1, H^4_{Ph}$ ), 5.47 (с, 2H,  $CH_2$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 280 [ $M+H^+$ ]. Знайдено, %: С 68.60; Н 4.85; N 15.29.  $C_{16}H_{13}N_3O_2$ . Обчислено, %: С 68.81; Н 4.69; N 15.05.

**5-Бром-2-((1-(4-нітрофеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)бензальдегід (1.39b)**. Вихід 87%. Ттопл. 235-236°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.40 (с, 1H,  $CHO$ ), 9.19 (с, 1H,  $H_{триазол}$ ), 8.44 (д,  $J = 9.1$  Гц, 1H,  $H^6_{Ar}$ ), 8.28 (д,  $J = 9.1$  Гц, 1H,  $H^5_{Ar}$ ), 8.24 (д,  $J = 9.0$  Гц, 2H,  $H^{3,5}_{Ar}$ ), 7.77 (с, 1H,  $H^3_{Ar}$ ), 7.31 (д,  $J = 9.0$  Гц,

2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>), 5.46 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI): m/z (%) = 403, 405 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 47.74; H 2.81; Br 19.79; N 13.97. C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Обчислено, %: C 47.66; H 2.75; Br 19.82; N 13.90.

**2-Феніл-5-((4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол (1.45a).**

Вихід 87%. T<sub>топл.</sub> 117–118°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 6.17 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.35 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.2 Гц), 7.45 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.2 Гц), 7.54–7.71 м (3H, H<sub>Ph</sub>), 7.88 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.2 Гц), 7.99 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.2 Гц), 8.79 с (1H, H<sub>триазол</sub>). Знайдено, %: C 67,07; H 4,15; N 23,26. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O. Обчислено, %: C 67,32; H 4,32; N 23,09.

**2-(4-Хлорфеніл)-5-((4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол (1.45b).**

Вихід 89%. T<sub>топл.</sub> 100–101°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 6.17 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.35 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.1 Гц), 7.46 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.4 Гц), 7.68 д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.3 Гц), 7.87 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.3 Гц), 8.00 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.3 Гц), 8.78 с (1H, H<sub>триазол</sub>). Знайдено, %: C 60,67; H 3,44; N 20,57. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub>O. Обчислено, %: C 60,45; H 3,58; N 20,73.

**2-(2-Бромфеніл)-5-((4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол (1.45c).**

Вихід 83%. T<sub>топл.</sub> 135–136°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 6.20 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.35 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.4 Гц), 7.46 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.4 Гц), 7.52–7.66 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.81–7.95 м (4H, H<sub>Ar</sub>+H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>), 8.78 с (1H, H<sub>триазол</sub>). Знайдено, %: C 53,63; H 3,28; N 18,46. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>5</sub>O. Обчислено, %: C 53,42; H 3,16; N 18,32.

**2-(4-Бромфеніл)-5-((4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол (1.45d).**

Вихід 88%. T<sub>топл.</sub> 169–170°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 6.17 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.35 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.1 Гц), 7.45 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.1 Гц), 7.76–8.00 м (6H, H<sub>Ar</sub>), 8.78 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>). Знайдено, %: C 53,21; H 3,04; N 18,50. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>5</sub>O. Обчислено, %: C 53,42; H 3,16; N 18,32.

**3-Феніл-5-[(4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-1,2,4-оксадіазол (1.49a).**

Вихід 0.25 г (84%). T<sub>топл.</sub> 135–136°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 6.30 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 2.0 Гц). 7.34–7.40 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 7.45–7.52 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.54–7.63 (м, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.88–7.93 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.97–8.03 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 8.82 д (1H, H<sub>триазол</sub>, *J* 2.0 Гц). Знайдено, %: C 67.53; H 4.16; N 23.27. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O. Обчислено, %: C 67.32; H 4.32; N 23.09.



**3-(4-Хлорфеніл)-5-((4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол (1.49b).** Вихід 0.29 г (93%. Ттопл. 135–136°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 8.79 с (1H, Н<sub>Триазол</sub>), 7.99 д (2H, Н<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.8 Гц), 7.89 д (2H, Н<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 6.9 Гц), 7.63 д (2H, Н<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.8 Гц), 7.46 т (2H, Н<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 6.9 Гц), 7.35 т (1H, Н<sup>4</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 6.9 Гц), 6.28 с (2H, СН<sub>2</sub>). Знайдено, %: С 60.30; Н 3.46; N 20.58. С<sub>17</sub>Н<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub>O. Обчислено, %: С 60.45; Н 3.58; N 20.73.

**2-({1-[(3-Феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл}метокси)бензальдегід (1.49c).** Вихід 0.31 г (87%. Ттопл. 158–159°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 5.45 с (2H, СН<sub>2</sub>), 6.27 с (2H, СН<sub>2</sub>), 7.14 т (1H, Н<sub>Ar</sub>, *J* = 7.43 Гц), 7.49 д (1H, Н<sub>Ar</sub>, *J* = 8.43 Гц), 7.59 т (2H, Н<sub>Ar</sub>, *J* = 7.29 Гц), 7.62 д (1H, Н<sub>Ar</sub>, *J* = 7.09 Гц), 7.69-7.75 м (2H, Н<sub>Ar</sub>), 7.98 д (2H, Н<sub>Ar</sub>, *J* = 7.04 Гц), 8.58 с (1H, Н<sub>Триазол</sub>), 10.39 с (1H, СНО). Знайдено, %: С 63.36; Н 4.04; N 19.55. С<sub>19</sub>Н<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 63.15; Н 4.18; N 19.38.

**Метил 1-(2-(5,6-диметил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-іл)етил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (1.58).** Вихід 94%. Ттопл. 129-130°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 8.70 (с, 1H, Н<sub>Триазол</sub>), 7.77 (с, 1H, Н<sub>Ar</sub>), 7.37 (с, 1H, Н<sub>Ar</sub>), 5.04 (кв, *J* = 5.5 Гц, 2H, СН<sub>2</sub>), 5.13 (кв, *J* = 5.7 Гц, 2H, СН<sub>2</sub>), 3.83 (с, 6H, ОСН<sub>3</sub>), 2.42 (с, 3H, СН<sub>3</sub>), 2.39 (с, 3H, СН<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 301 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С, 55.93; Н, 5.79; N, 27.90. С<sub>14</sub>Н<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: С, 55.99; Н, 5.37; N, 27.98.

**(1-Феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанол (1.59) [653].** Вихід 87%.

**1-Феніл-4-((4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-1*H*-1,2,3-триазол (1.64).** Вихід 91%. Ттопл. 189-190°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 8.95 (с, 1H, Н<sub>Триазол</sub>), 8.66 (с, 1H, Н<sub>Триазол</sub>), 7.91 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H, Н<sub>Ph-2,6</sub>), 7.86 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, Н<sub>Ph-2,6</sub>), 7.60 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H, Н<sub>Ph-3,5</sub>), 7.50 (т, *J* = 7.1 Гц, 1H, Н<sub>Ph-4</sub>), 7.44 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H, Н<sub>Ph-3,5</sub>), 7.33 (т, *J* = 6.9 Гц, 1H, Н<sub>Ph-4</sub>), 5.85 (с, 2H, СН<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 303 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С, 67.51; Н, 4.77; N, 27.95. С<sub>17</sub>Н<sub>14</sub>N<sub>6</sub>. Обчислено, %: С, 67.54; Н, 4.67; N, 27.80.

**Метил 1-((2-(2,4-дихлорфеніл)імідазо[1,2-*a*]піридин-3-іл)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (1.71).** Вихід 74%. Ттопл. 129-130°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 8.70 (с, 1H, Н<sub>Триазол</sub>), 8.47 (д, *J* = 6.8 Гц, 1H, Н<sup>5</sup><sub>Impru</sub>), 7.64 – 7.56 (м, 2H, Н<sub>Аром.</sub>), 7.52 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, Н<sup>6</sup><sub>Ar</sub>), 7.47 (д,д, *J* = 8.3, 1.7 Гц, 1H,

$H^5_{Ar}$ ), 7.41 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H,  $H^7_{Impr}$ ), 7.02 (т,  $J = 6.6$  Гц, 1H,  $H^6_{Impr}$ ), 5.19 (с, 2H,  $CH_2$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 402  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C, 53.70; H, 3.32; N, 17.53.  $C_{18}H_{13}Cl_2N_5O_2$ . Обчислено, %: C, 53.75; H, 3.26; N, 17.41.

**Етил (1-(4-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил метилфосфонат (1.74a).** Вихід 85%. Ттопл. 89-90°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 8.89 (с, 1H,  $H_{Триазол}$ ), 7.95 (д.д,  $J = 8.6$ , 4,4 Гц, 2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ), 7.47 (т,  $J = 8.6$  Гц, 2H,  $H^{3,5}_{Ar}$ ), 5.12 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H,  $CH_2$ ), 4.00 (кв,  $J = 6.8$  Гц, 2H,  $CH_2O$ ), 1.50 (д,  $J_{P-H} = 17.3$  Гц, 3H,  $CH_3P$ ), 1.23 (т,  $J = 6.8$  Гц, 3H,  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 162.21 (д,  $^1J_{C-F} = 245.7$  Гц,  $C_{Ar-4}$ ), 144.40 (д,  $^3J_{C-P} = 7.0$  Гц,  $C_{Триазол-4}$ ), 133.56 (д,  $^4J_{C-F} = 2.6$  Гц,  $C_{Ar-1}$ ), 123.56 ( $CH_{Триазол-5}$ ), 123.06 (д,  $^3J_{C-F} = 8.9$  Гц,  $2xCH_{Ar-2,6}$ ), 117.26 (д,  $^2J_{C-F} = 23.3$  Гц,  $2xCH_{Ar-3,5}$ ), 61.52 (д,  $^2J_{C-P} = 6.0$  Гц,  $CH_2O$ ), 58.14 (д,  $^2J_{C-P} = 5.3$  Гц,  $CH_2O$ ), 16.63 (д,  $^3J_{C-P} = 6.2$  Гц,  $CH_3$ ), 11.15 (д,  $^1J_{C-P} = 140.0$  Гц,  $CH_3P$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 300  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C, 48.05; H, 5.11; N, 14.23.  $C_{12}H_{15}FN_3O_3P$ . Обчислено, %: C, 48.17; H, 5.05; N, 14.04.

**Етил (1-(3-бромфеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил метилфосфонат (1.74b).** Вихід 79%. Ттопл. 81-82°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 8.98 (с, 1H,  $H_{Триазол}$ ), 8.18 (с, 1H,  $H^2_{Ar}$ ), 7.97 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H,  $H^6_{Ar}$ ), 7.71 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H,  $H^4_{Ar}$ ), 7.56 (т,  $J = 8.1$  Гц, 1H,  $H^5_{Ar}$ ), 5.21–5.05 (м, 2H,  $CH_2$ ), 4.00 (д.кв,  $J = 15.0$ , 7.4 Гц, 2H,  $CH_2$ ), 1.50 (д,  $J_{P-H} = 17.4$  Гц, 3H,  $CH_3P$ ), 1.22 (т,  $J = 7.0$  Гц, 3H,  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 144.51 (д,  $^3J_{C-P} = 7.1$  Гц,  $C_{Триазол-4}$ ), 138.07 ( $C_{Ar-1}$ ), 132.33 ( $CH_{Ar-5}$ ), 132.01 ( $CH_{Ar-4}$ ), 123.45 ( $CH_{Ar-6}$ ), 123.17 ( $CH_{Ar-2}$ ), 122.91 ( $C_{Ar-3}$ ), 119.61 ( $CH_{Триазол-5}$ ), 61.50 (д,  $^2J_{C-P} = 6.1$  Гц,  $CH_2O$ ), 58.10 (д,  $^2J_{C-P} = 5.0$  Гц,  $CH_2O$ ), 16.61 (д,  $^3J_{C-P} = 5.9$  Гц,  $CH_3$ ), 11.13 (д,  $^1J_{C-P} = 139.9$  Гц,  $CH_3P$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 360  $[M(^{79}Br)+H]^+$  (100), 362  $[M(^{81}Br)+H]^+$  (97). Знайдено, %: C, 40.11; H, 4.34; N, 11.73.  $C_{12}H_{15}BrN_3O_3P$ . Обчислено, %: C, 40.02; H, 4.20; N, 11.67.

**Етил (1-(3-(трифлуорометил)феніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил метилфосфонат (1.74c).** Вихід 87%. В'язка рідина. Спектр  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 9.09 (с, 1H,  $H_{Триазол}$ ), 8.30 (с, 1H,  $H^3_{Ar}$ ), 8.27 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H,  $H^6_{Ar}$ ), 7.90 – 7.83 (м, 2H,  $H^{4,5}_{Ar}$ ), 5.19–5.09 (м, 2H,  $CH_2O$ ), 4.07–3.94 (м, 2H,  $CH_2O$ ), 1.50 (д,  $J = 17.4$  Гц, 3H,  $CH_3P$ ), 1.22 (т,  $J = 7.0$  Гц, 3H,  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (126

МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 144.65 (д,  $^3J_{C-P} = 7.2$  Гц,  $C_{\text{Триазол-4}}$ ), 137.43 ( $C_{\text{Ar-1}}$ ), 131.82 ( $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$ ), 131.02 (кв,  $^2J_{C-F} = 32.6$  Гц,  $C_{\text{Ar-3}}$ ), 125.80 (кв,  $^3J_{C-F} = 3.7$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ar-2}}$ ), 124.55 ( $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$ ), 124.01 (кв,  $^1J_{C-F} = 272.2$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 123.64 ( $\text{CH}_{\text{Триазол-5}}$ ), 117.30 (кв,  $^3J_{C-F} = 3.9$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$ ), 61.51 (д,  $^2J_{C-P} = 6.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 58.10 (д,  $^2J_{C-P} = 5.2$  Гц,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 16.61 (д,  $^3J_{C-P} = 6.2$  Гц,  $\text{CH}_3$ ), 11.13 (д,  $^1J_{C-P} = 140.0$  Гц,  $\text{CH}_3\text{P}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 350 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: С, 44.77; Н, 4.30; N, 11.92.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$ . Обчислено, %: С, 44.71; Н, 4.33; N, 12.03.

**Етил (1-(4-нітрофеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил метилфосфонат (1.74d).** Вихід 88%. Тлопл. 129-130°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 9.13 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Триазол}}$ ), 8.46 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$ ), 8.24 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$ ), 5.27–5.03 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.09–3.90 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.51 (д,  $J = 17.3$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3\text{P}$ ), 1.23 (т,  $J = 6.8$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 146.81 ( $C_{\text{Ar-4}}$ ), 144.54 (д,  $^3J_{C-P} = 7.0$  Гц,  $C_{\text{Триазол-4}}$ ), 140.71 ( $C_{\text{Ar-1}}$ ), 125.57 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 123.25 ( $\text{CH}_{\text{Триазол-5}}$ ), 120.72 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 61.06 (д,  $^2J_{C-P} = 6.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 57.54 (д,  $^2J_{C-P} = 5.2$  Гц,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 16.13 (д,  $^3J_{C-P} = 6.7$  Гц,  $\text{CH}_3$ ), 10.64 (д,  $^1J_{C-P} = 139.8$  Гц,  $\text{CH}_3\text{P}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 327 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: С, 44.05; Н, 4.70; N, 17.21.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$ . Обчислено, %: С, 44.18; Н, 4.63; N, 17.17.

**Метил 2-акриламідобензоат (1.75a).** Вихід 69 %. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 10.80 (с, 1H, NH), 8.32 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-6}}$ ), 7.92 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-3}}$ ), 7.61 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-4}}$ ), 7.20 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-5}}$ ), 6.43 (д.д,  $J = 17.0, 10.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 6.28 (д,  $J = 17.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ), 5.83 (д,  $J = 10.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ), 3.85 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 167.52 (CONH), 163.32 (O-C=O), 139.35 ( $C_{\text{Ar-2}}$ ), 133.85 ( $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$ ), 132.18 (=CH), 130.50 ( $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$ ), 127.46 ( $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$ ), 123.47 (=CH<sub>2</sub>), 121.32 ( $\text{CH}_{\text{Ar-3}}$ ), 118.05 ( $C_{\text{Ar-1}}$ ), 52.38 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 206 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: С, 64.48; Н, 5.37; N, 6.94.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ . Обчислено, %: С, 64.38; Н, 5.40; N, 6.83.

**Метил 2-акриламідо-5-бромбензоат (1.75b).** Вихід 73 %. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 10.71 (с, 1H, NH), 8.20 (д,  $J = 8.9$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-3}}$ ), 7.99 (д,  $J = 2.1$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-6}}$ ), 7.80 (д.д,  $J = 8.9, 2.0$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-4}}$ ), 6.43 (д.д,  $J = 16.8, 10.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 6.28 (д,  $J = 16.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ), 5.85 (д,  $J = 10.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ),

3.85 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O). Мас-спектр (CI), m/z: 284, 286 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C, 46.55; H, 3.49; N, 4.98. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>3</sub>. Обчислено, %: C, 46.50; H, 3.55; N, 4.93.

**Метил 3-акриламідотіофен-2-карбоксилат (1.76).** Вихід 66 %. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 10.21 (с, 1H, NH), 8.00 (д, *J* = 5.4 Гц, 1H, H<sub>Th-5</sub>), 7.93 (д, *J* = 5.4 Гц, 1H, H<sub>Th-4</sub>), 6.60 (д.д, *J* = 16.9, 10.3 Гц, 1H, CH=), 6.32 (д, *J* = 17.0 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>=), 5.88 (д, *J* = 10.3 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>=), 3.86 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 163.81 (CONH), 162.86 (O-C=O), 143.89 (C<sub>Th-3</sub>), 133.44 (CH<sub>Th-4</sub>), 131.88 (=CH), 128.96 (CH<sub>Th-5</sub>), 123.01 (=CH<sub>2</sub>), 111.72 (C<sub>Th-2</sub>), 52.63 (CH<sub>3</sub>O). Мас-спектр (CI), m/z: 212 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C, 51.11; H, 4.38; N, 6.71. C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S. Обчислено, %: C, 51.17; H, 4.29; N, 6.63.

**Метил 3-(4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)тіофен-2-карбоксилат (1.91b).** Вихід 86%. T<sub>топл</sub> 138-139°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>+CCl<sub>4</sub>), δ, м. ч.: 9.08 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>), 8.16 (д, 1H, *J* = 5.0 Гц, H<sup>5</sup><sub>тіофен</sub>), 7.90 (д, 2H, *J* = 7.5 Гц, H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>), 7.41–7.53 (м, 4H, H<sup>4</sup><sub>тіофен</sub>+ H<sup>3,4,5</sup><sub>Ph</sub>), 3.78 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Знайдено, %: C 58.70; H 4.05; N 14.99. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: C 58.94; H 3.89; N 14.73.

**Метил 3-(4-((4-бром-2-формілфенокси)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)тіофен-2-карбоксилат (1.91c).** Вихід 71%. T<sub>топл</sub> 145-146°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 10.28 (с, 1H, СОН), 8.82 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>), 8.12 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H, H<sub>тіофен-5</sub>), 7.86 (д.д, *J* = 9.0, 1.2 Гц, 1H, H<sub>Ar-5</sub>), 7.76 (д, *J* = 1.2 Гц, 1H, H<sub>Ar-3</sub>), 7.52 (д, *J* = 5.4 Гц, 1H, H<sub>тіофен-4</sub>), 7.50 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H, H<sub>Ar-6</sub>), 5.48 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI), m/z: 422, 424 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 45.57; H 2.93; Br 18.99; N 9.91. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Обчислено, %: C 45.51; H 2.86; Br 18.92; N 9.95.

**Етил 2-(4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-карбоксилат (1.94).** Вихід 64%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>+CCl<sub>4</sub>), δ, м. ч.: 8.97 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>), 7.92 (д, 2H, *J* = 7.8 Гц, H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>), 7.49 (д, 2H, *J* = 7.8 Гц, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>), 7.39 (т, 1H, *J* = 7.8 Гц, H<sup>4</sup><sub>Ph</sub>), 4.10 (к, 2H, *J* = 7.3 Гц, CH<sub>2</sub>O), 2.79 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.82 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 0.99 (т, 3H, *J* = 7.3 Гц, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI), m/z: 354 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 64.39; H 5.20; N 11.68. C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: C 64.57; H 5.42; N 11.89.

## Загальна методика гідроліз естерів 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот

Розчиняють 10 ммоль відповідного естеру в 50 мл етанолу і додають розчин 0.4 г (10 ммоль) NaOH в 10 мл води. Залишають при кімнатній температурі на 7 год. Упарюють етанол, залишок розчиняють у воді, екстрагують дихлорметаном. Водну фракцію підкислюють конц. HCl до кислої реакції. Осад відфільтровують і одержують цільову кислоту.

**1-(2-(Діетиламіно)-2-оксоетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (1.8).** Вихід 92%. Ттопл. 209-210°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.84 (ш.с, 1H, COOH), 8.43 (с, 1H, Н<sub>триазол</sub>), 5.42 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.43 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.35 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1.27 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH<sub>3</sub>), 1.11 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): *m/z* (%) = 227 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 47.77; H 6.27; N 24.72. C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: C 47.78; H 6.24; N 24.77.

**1-(3-Аміно-3-оксопропіл)-5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.101).** Вихід 92%. Ттопл. 156-157°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 2.73 т (2H, *J* = 7.1 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.33 т (2H, *J* = 6.8 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.11 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.75 с (1H, NH), 6.93–7.00 м (2H, H<sup>6,7</sup><sub>Ar</sub>), 7.02 с (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>), 7.35 с (1H, NH), 12.56 ш.с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 305 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 51.45; H 3.92; N 18.37. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Обчислено, %: C 51.32; H 3.98; N 18.41.

**1-(2-Аміно-2-оксоетил)-5-фенетил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.110а).** Вихід 96%. Ттопл. 192–193°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.89 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 8.4 Гц), 3.13 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 8.4 Гц), 4.88 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.17–7.23 м (3H, Н<sub>Ph</sub>), 7.27 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.3 Гц), 7.36 с (1H, CONH), 7.72 с (1H, CONH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 275 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 56.88; H 5.24; N 20.46. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: C 56.93; H 5.14; N 20.43.

**1-(2-(Метиламіно)-2-оксоетил)-5-фенетил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.110b).** Вихід 95%. Ттопл. 199–200°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.69 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 4.5 Гц), 2.85 д.д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 9.2, 6.8 Гц), 3.13 д.д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 9.2, 6.8 Гц), 4.84 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.14–7.22 м (3H, Н<sub>Ph</sub>), 7.25 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.3 Гц), 8.20 с (1H, NH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 289 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 58.37; H 5.52; N 19.48. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: C 58.32; H 5.59; N 19.43.

**1-(2-Аміно-2-оксоетил)-5-(феноксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.110с).** Вихід 95%. Ттопл. 196–197°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 5.17 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.49 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.96 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.4 Гц), 7.01 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 8.0 Гц), 7.28 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.9 Гц), 7.32 с (1H, CONH), 7.68 с (1H, CONH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 277 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 52.11; Н 4.45; N 20.22. С<sub>12</sub>Н<sub>12</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>4</sub>. Обчислено, %: С 52.17; Н 4.38; N 20.28.

**1-(2-(Метиламіно)-2-оксоетил)-5-(феноксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.110d).** Вихід 93%. Ттопл. 195–196°C (розл.). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 5.15 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.48 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.63 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 4.3 Гц), 6.90–7.09 м (3H, H<sub>Ph</sub>), 7.26 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.7 Гц), 8.16 с (1H, NH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 291 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 53.81; Н 4.94; N 19.23. С<sub>13</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>4</sub>. Обчислено, %: С 53.79; Н 4.86; N 19.30.

**1-(2-Аміно-2-оксоетил)-5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.115a).** Вихід 97%. Ттопл. 215–217°C (розл.). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 4.82 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.08 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.89–7.00 м (3H, H<sub>Ar</sub>), 7.28 с (1H, NH), 7.60 с (1H, NH), 12.59 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 291 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 49.73; Н 3.53; N 19.33. С<sub>12</sub>Н<sub>10</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>5</sub>. Обчислено, %: С 49.66; Н 3.47; N 19.30.

**1-(1-Аміно-1-оксопропан-2-іл)-5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.115b).** Вихід 96%. Ттопл. 214–215°C (розл.). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.76 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1 Гц), 4.82 кв (1H, CH, *J* = 7.3 Гц), 6.10 д (2H, OCH<sub>2</sub>O, *J* = 3.8 Гц), 6.84 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.0 Гц), 6.89 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>), 6.95 д (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.9 Гц), 7.23 с (1H, NH), 7.31 с (1H, NH), 12.65 ш.с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 305 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 51.42; Н 3.91; N 18.44. С<sub>13</sub>Н<sub>12</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>5</sub>. Обчислено, %: С 51.32; Н 3.98; N 18.41.

**1-(1-Аміно-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.115с).** Вихід 95%. Ттопл. 203–204°C (розл.). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.66 с (6H, CH<sub>3</sub>), 6.08 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.78 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.0 Гц), 6.80 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>), 6.87 д (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.9 Гц), 7.18 с (1H, NH), 7.24 с (1H, NH), 12.45 ш.с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 319

$[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 52.81; Н 4.49; N 17.71.  $C_{14}H_{14}N_4O_5$ . Обчислено, %: С 52.83; Н 4.43; N 17.60.

**1-(1-Аміно-1-оксобутан-2-іл)-5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.115d)**. Вихід 96%. Ттопл. 131–132°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 0.76 д (3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 8.0$  Гц), 2.17–2.35 м (1H, CH<sub>2</sub>), 4.52–4.63 м (1H, CH), 6.11 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.80 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 7.2$  Гц), 6.85 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>), 6.96 д (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 7.8$  Гц), 7.29 с (2H, NH<sub>2</sub>), 12.68 ш.с (1H, COOH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 319  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 52.76; Н 4.35; N 17.55.  $C_{14}H_{14}N_4O_5$ . Обчислено, %: С 52.83; Н 4.43; N 17.60.

**1-(2-Аміно-2-оксоетил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (3.32a)**. Вихід 91%. Ттопл. 210°C (розл.). Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 2.43 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.99 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.30 с (1H, NH), 7.68 с (1H, NH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 185  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 39.21; Н 4.33; N 30.51.  $C_6H_8N_4O_3$ . Обчислено, %: С 39.13; Н 4.38; N 30.42.

**1-(2-(Мезитиламіно)-2-оксоетил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (3.32b)**. Вихід 97%. Ттопл. 236–237°C. Спектр ІЧ (порошок),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3262 (NH), 2919, 2676, 2593, 1685 (COOH), 1669 (NHCO), 1580, 1537, 1485, 1455, 1307, 1265, 1243, 1207, 1105, 968, 939, 846, 789, 779, 709. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 2.12 с (6H, *o*-Me), 2.22 с (3H, *n*-Me), 2.67 с (3H, Me), 5.38 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.89 с (2H, H<sub>Ar</sub>), 9.74 с (1H, NH). Мас-спектр (CI):  $m/z$  303  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 59.43; Н 5.89; N 18.62.  $C_{15}H_{18}N_4O_3$ . Обчислено, %: С 59.59; Н 6.00; N 18.53.

### **1-(2-(Діетиламіно)-2-оксоетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонілхлорид 1.9**

До розчину 1.6 г (0.01 моль) кислоти **1.8** в 50 мл дихлорметану, охолодженого до 0 °С додають краплями 1.7 мл оксалілхлориду та 2-3 краплі DMF та залишають при кімнатній температурі на ніч. Упарюють у вакуумі дихлорметан, одержують хлорангідрид кислоти кількісно. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. ч.: 8.50 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>), 5.30 (д,  $J = 2.3$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.54 – 3.26 (м, 4H, CH<sub>2</sub>N), 1.33 (д,  $J = 6.4$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.15 (т,  $J = 6.1$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>).

## Загальна методика амінолізу хлорангідридів 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот

При інтенсивному перемішуванні додають 50 моль відповідного хлорангідриду до суміші 50 мл 25%-ного розчину аміаку та 150 мл діоксану, охолодженої до 0°C та залишають при кімнатній температурі на 30 хв. Розводять водою і амід, що випадає в осад, відфільтровують і кристалізують за необхідності з етанолу.

### 1-(2-(Діетиламіно)-2-оксоетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (1.10).

Вихід 90%. Ттопл. 246–247°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 8.32 (с, 1H, Н<sub>Триазол</sub>), 7.50 (с, 1H, NH), 7.27 (с, 1H, NH), 5.40 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.43 (кв, *J* = 6.8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.35 (кв, *J* = 6.8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1.27 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.11 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): *m/z* (%) = 226 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 47.91; H 6.75; N 31.11. C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 47.99; H 6.71; N 31.09.

**5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(3-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.64a).** Вихід 93%. Ттопл. 196–197°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.39 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.04 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.69 д.д (1H, Н<sup>6</sup><sub>аром.</sub>, *J* = 8.1, 1.2 Гц), 6.77 д (1H, Н<sup>5</sup><sub>аром.</sub>, *J* = 8.1 Гц), 6.89 д (1H, Н<sup>2</sup><sub>аром.</sub>, *J* = 1.2 Гц), 7.01 д (1H<sub>Толіл</sub>, *J* = 7.5 Гц), 7.22 с (1H, Н<sup>2</sup><sub>Толіл</sub>), 7.26–7.34 м (2H<sub>Толіл</sub>), 7.37 с (1H, CONH<sub>2</sub>), 7.64 с (1H, CONH<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 323 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 63.43; H 4.26; N 17.31. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: C 63.35; H 4.38; N 17.38.

**5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(4-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.64b).** Вихід 95%. Ттопл. 227–228°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.04 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.68 д (1H, Н<sup>6</sup><sub>аром.</sub>, *J* = 7.6 Гц), 6.76 д (1H, Н<sup>5</sup><sub>аром.</sub>, *J* = 7.6 Гц), 6.87 с (1H, Н<sup>2</sup><sub>аром.</sub>), 7.18 д (1H, Н<sub>Толіл</sub>, *J* = 7.5 Гц), 7.25 д (2H<sub>Толіл</sub>, *J* = 7.5 Гц), 7.36 с (1H, CONH<sub>2</sub>), 7.62 с (1H, CONH<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 323 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 63.19; H 4.45; N 17.42. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: C 63.35; H 4.38; N 17.38.

**5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(3-фторфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.64c).** Вихід 92%. Ттопл. 194–195°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 6.05 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.71 д.д (1H, Н<sup>6</sup><sub>аром.</sub>, *J* = 8.2, 1.4 Гц), 6.79 д (1H, Н<sup>5</sup><sub>аром.</sub>, *J* = 8.2 Гц), 6.92 д (1H, Н<sup>2</sup><sub>аром.</sub>, *J* = 1.4 Гц), 7.12 д (1H, Н<sup>2</sup><sub>АтF</sub>, *J* = 8.5 Гц),



7.20–7.29 м (2H<sub>ArF</sub>), 7.40 с (1H, CONH<sub>2</sub>), 7.42–7.52 м (1H<sub>ArF</sub>), 7.66 с (1H, CONH<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 327 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 58.75; Н 3.25; N 17.01. C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 58.90; Н 3.40; N 17.17.

**5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(4-фторфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.64d).** Вихід 95%. Ттопл. 222–223°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 6.04 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.69 д.д (1H, H<sup>6</sup><sub>аром.</sub>, *J* = 8.0, 1.4 Гц), 6.77 д (1H, H<sup>5</sup><sub>аром.</sub>, *J* = 8.0 Гц), 6.90 д (1H, H<sup>2</sup><sub>аром.</sub>, *J* 1.4 Гц), 7.23 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>ArF</sub>, *J* = 8.6 Гц), 7.35–7.41 м (3H, H<sup>2,6</sup><sub>ArF</sub> + CONH<sub>2</sub>), 7.64 с (1H, CONH<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 327 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 58.98; Н 3.27; N 17.25. C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 58.90; Н 3.40; N 17.17.

**1-(4-Ізопропілфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.64e).** Вихід 91%. Ттопл. 175–176°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 1.30 д (6H, CH<sub>3</sub>, *J* = 6.9 Гц), 2.54 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.97–3.05 м (1H, CH), 7.42–7.47 м (5H, H<sub>Ar</sub>), 7.70 с (1H, CONH<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 245 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 63.95; Н 6.72; N 22.99. C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O. Вичислено, %: С 63.91; Н 6.60; N 22.93.

**1-(3-Метоксифеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.64f).** Вихід 78%. Ттопл. 180–181°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 2.62 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.87 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 7.10–7.17 м (3H, H<sub>Ar</sub>), 7.52 т (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.7 Гц), 7.43 с (1H, CONH<sub>2</sub>), 7.68 с (1H, CONH<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 233 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 56.81; Н 5.12; N 24.21. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вичислено, %: С 56.89; Н 5.21; N 24.12.

### 1-(2-(Діетиламіно)-2-оксоетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонілазид 1.11

До розчину азиду натрію 6.5 г (0.1 моль) у суміші 13 мл води та 30 мл діоксану при 0°C докрапують розчин 9.2 г (0.05 моль) хлорангідриду **10** в 40 мл діоксану та залишають при кімнатній температурі на 1 год. Розводять водою (70 мл) і екстрагують толуеном (70 мл). Екстракт промивають двічі водою (30 мл) та осушують над CaCl<sub>2</sub>. Вихід 100%. Ттопл. 144°C (розклад). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 8.66 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>), 5.46 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.42 (д, *J* = 6.8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.34 (кв, *J* = 6.8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1.26 (т, *J* = 6.6 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10 (т, *J* = 6.6 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>).

***трет*-Бутил 1-(2-(діетиламіно)-2-оксоетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілкарбамат 1.12**

До 10 мл сухого толуену та 10 мл сухого *трет*-бутанолу, нагрітого до 100°C, обережно докрапують розчин азиду **1.11** 2.6 (10 ммоль) в 25 мл толуену. Нагрівають до припинення виділення азоту та ще 3 год. Охолоджують до 40°C і прикрапують піролідин і 1.1 г ди-*трет*-бутилдикарбонату. Витримують 1 год при 50°C, упарюють у вакуумі толуен і не прореагований *трет*-бутанол та одержують карбамід **1.12**. Вихід 90%. Ттопл. 164-166°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 9.78 (с, 1H, NH), 7.78 (с, 1H, H<sub>Триазол</sub>), 5.25 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.41 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.33 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1.49 (с, 9H, tBu), 1.25 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): *m/z* (%) = 298 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 52.55; Н 7.88; N 23.52. С<sub>13</sub>Н<sub>23</sub>Н<sub>5</sub>О<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 52.51; Н 7.80; N 23.55.

**1-(Біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота 1.18**

Суміш 1.37 г (0.01 моль) 2-азидобіцикло[2.2.1]гептану **1.15** і 1.79 г (0.01 моль) етилового естеру 2-бромакрилової кислоти **1.17** в 15 мл води кип'ятили при інтенсивному перемішуванні протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали краплями 8 мл 10% розчину NaOH і кип'ятили ще 30 хв. Охолоджували до кімнатної температури, промивали толуеном і ТВМЕ, підкислювали HCl до кислої реакції, екстрагували метиленом хлористим (3x10 мл). Сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, розчинник випаровували у вакуумі і отримували кислоту **1.18**. Вихід 1.47 г (71%). Ттопл. >300°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.17–1.27 м (2H<sub>норборніл</sub>), 1.34 т (1H<sub>норборніл</sub>, *J* = 8.9 Гц), 1.49–1.66 м (2H<sub>норборніл</sub>), 1.87–1.96 м (2H<sub>норборніл</sub>), 2.07–2.15 м (1H<sub>норборніл</sub>), 2.37–2.43 м (2H<sub>норборніл</sub>), 4.58 д.д (1H<sub>норборніл</sub>, *J* = 8.8 и 3.8 Гц), 8.68 с (1H<sub>триазол</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 208 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 57.90, Н 6.42, N 20.15. С<sub>10</sub>Н<sub>13</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 57.96, Н 6.32, N 20.28.

### Загальна методика відновлення азидів до амінів реакцією Штаудінгера

До розчину азиду (0.04 моль) в Et<sub>2</sub>O (25 мл) та EtOAc (25 мл) і 40 мл 5% HCl (з 5.5 мл конц. HCl і води) додають трифенілфосфін 10 г (0.39 моль) малими порціями протягом 1 год при 0°C, а потім суміш перемішують 24 год при кімнатній температурі. Органічний шар відділяють, а водний промивають двічі метиленом хлористим (15 мл). До водної фази додають NaOH до лужної реакції, а потім екстрагують дихлорметаном (3 x 20 мл). Комбіновані витяжки дихлорметану сушать над натрій сульфатом, упарюють і одержують цільовий амін. У випадку сполук **1.45** їх переводили в гідрохлорид розчиненням в ефірі і осадженням додаванням діоксану насиченого HCl.

**3-Азидопропан-1-амін (1.27)** [650]. Вихід 79%. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 3.40 (т, *J* = 6.7 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.92 (с, 3H, NH<sub>2</sub>), 2.70 (т, *J* = 6.6 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.75–1.63 (м, 2H, CH<sub>2</sub>).

**(5-Феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метиламін гідрохлорид (1.45a)**. Вихід 73%. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 4.49 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.60–7.72 м (3H, H<sup>3,4,5</sup><sub>Ph</sub>), 8.04 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 6.7 Гц), 8.84 ш.с (3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>). Знайдено, %: С 51.12; Н 4.79; N 19.81. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O. Обчислено, %: С 51.07; Н 4.76; N 19.85.

**(5-(2-Бромфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метиламін гідрохлорид (1.45b)**. Вихід 78%. T<sub>топл.</sub> 182–184°C (розл.). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 4.50 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.60 т (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.0 Гц), 7.65 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.3 Гц), 7.92 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.0 Гц), 7.96 д (1H, H<sup>3</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.3 Гц), 9.15 ш.с (3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>). Знайдено, %: С 37.29; Н 3.22; N 14.37. C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrClN<sub>3</sub>O. Обчислено, %: С 37.20; Н 3.12; N 14.46.

**(5-(2-Бромфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метиламін гідрохлорид (1.45c)**. Вихід 81%. T<sub>топл.</sub> 180–181°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 4.47 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.85 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.9 Гц), 7.97 д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.9 Гц), 9.19 ш.с (3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) (Вільна форма аміну T<sub>топл.</sub> 120–121°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.13 ш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 3.96 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.80 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.4 Гц), 7.92 д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.4 Гц). Знайдено, %: С 37.34; Н 3.04; N 14.41. C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrClN<sub>3</sub>O. Обчислено, %: С 37.20; Н 3.12; N 14.46.

**(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(3-фторфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)**

**метиламін (2.66с).** Вихід 73%. Ттопл. 86–87°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.67 ш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 3.75 с (2H, CH<sub>2</sub>N), 6.05 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.76 д (1H<sub>аром.</sub>, *J* = 8.6 Гц), 6.81–6.91 м (2H<sub>аром.</sub>), 7.12 д (1H, H<sup>2</sup><sub>ArF</sub>, *J* = 7.7 Гц), 7.15–7.28 м (2H<sub>ArF</sub>), 7.44–7.54 м (1H<sub>ArF</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 313 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 61.59; Н 4.29; N 17.73; C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 61.53; Н 4.20; N 17.94.

**(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(4-фторфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)**

**метиламін (2.66д).** Вихід 77%. Ттопл. 124–125°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.66 с (2H, NH<sub>2</sub>), 3.76 с (2H, CH<sub>2</sub>N), 6.04 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.74 д (1H, H<sup>2</sup><sub>аром.</sub>, *J* = 8.0 Гц), 6.81–6.89 м (2H<sub>аром.</sub>), 7.23 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>ArF</sub>, *J* = 8.4 Гц), 7.37 д.д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>ArF</sub>, *J* = 8.4, 4.6 Гц). Мас-спектр (CI), *m/z*: 313 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 61.35; Н 4.14; N 17.99. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 61.53; Н 4.20; N 17.94.

**Синтез 2-етилгексилазид 1.28**

До розчину 3-(бромометил)гептану 3 г (19.3 ммоль) в ДМСО (15 мл) додають NaN<sub>3</sub> 1.51 г (23.2 ммоль), воду (2 мл) та каталітичну кількість KI. Суміш перемішують при 70°C протягом 24 год. Охолоджують до кімнатної температури, розводять водою (200 мл) і продукт екстрагують дихлорметаном. Екстракт промивають нас. водним розчином NaCl і сушать над MgSO<sub>4</sub>. Упарюють розчинник під зниженим тиском і одержують азид у вигляді блідо-жовтої рідини. Вихід 90%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. ч.: 4.40 (д, *J* = 6.7 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 2.04 (д.т, *J* = 12.1, 5.4 Гц, 1H, CH), 1.50–1.23 (м, 8H), 0.98 (т, *J* = 7.4 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.97–0.89 (м, 3H, CH<sub>3</sub>). Знайдено, %: С 61.50; Н 11.12; N 27.19. C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 61.89; Н 11.04; N 27.07.

**Синтез 1-(2-етилгексил)-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазолу 1.29**

До суміші пропанол-вода (5 мл, 1:2 об. о.) додають 2-етилгексилазид **1.28** 400 мг (2.57 ммоль), фенілацетилен 0.283 мл (2.82 ммоль), мідний купорос (64.5 мг, 0.257 ммоль), натрій аскорбат (101.8 мг, 0.514 ммоль) і бензойну кислоту (35.4 мг, 0.257 ммоль). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 24 год. Додають 100 мл води і продукт екстрагують ефіром (2×50 мл). Екстракт

промивають нас. водним розчином NaCl і сушать над MgSO<sub>4</sub>. Розчинник упарюють під зниженим тиском. Упарюють розчинник під зниженим тиском цільовий триазол у вигляді в'язкої рідини без додаткової очистки. Вихід 90%, жовта в'язка рідина. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 7.99–7.76 (м, 3H, H<sub>Ar</sub>+H<sub>триазол</sub>), 7.43 (т, 2H, J = 6.4 Гц, H<sub>Ar</sub>), 4.32 (д, 2H, J = 6.7 Гц, NCH<sub>2</sub>), 7.34 (т, 1H, J = 7.2 Гц, H<sub>Ar</sub>), 1.94 (гептет, 1H, J = 5.8 Гц, NCH<sub>2</sub>CH), 1.44–1.18 (м, 8H, Alk), 1.00–0.80 (м, 8H, Alk). Мас-спектр (CI), m/z: 258 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 74.54; H 9.12; N 16.45. C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>. Обчислено, %: C 74.67; H 9.01; N 16.33.

### **3,3-Диметил-1-(проп-2-ініл)-3,4-дигідрокхіноксалін-2(1H)-он 1.34**

До суміші 10.8 г (0.1 моль) фенілендіаміну **1.32**, 16.2 мл хлороформу, 18.4 мл ацетону та 1.14 г триетилбензиламін гідрохлориду в 50 мл дихлорметану при охолодженні та інтенсивному перемішуванні додають 40 г 50%-ного NaOH, так щоб температура не перевищувала 10 °С. Витримують при 10 °С 5-7 год. Розводять водою і фільтрують утворений осад 3,3-диметил-3,4-дигідроквіноксалін-2(1H)-он **1.31**. Промивають водою і сумішшю дихлорметан/гексан 1:3. У разі потреби осад кристалізують з суміші дихлорметан/гексан 1:3. Вихід 13.4 г. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 9.99 (с, 1H, CONH), 6.77–6.64 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.62 (д, J = 7.5 Гц, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.54 (т, J = 7.0 Гц, 1H), 5.67 (с, 1H, NH), 1.24 (с, 6H, CH<sub>3</sub>). До розчину 1.76 г (0.01 моль) хіноксалінону **1.33** в 5 мл диметилформаміду при перемішуванні додають 0.4 г (0.01 моль) гідриду натрію та слідом 0.9 мл (0.01 моль) пропаргілброміду і залишають на ніч. Розводять водою, осад фільтрують, промивають водою, дихлорметаном та гексаном і одержують цільовий 3,3-диметил-1-(проп-2-ініл)-3,4-дигідрокхіноксалін-2(1H)-он **1.34** з виходом 1.3 г. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 7.01 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 6.84 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 6.77 – 6.61 (м, 2H), 5.90 (с, 1H), 4.63 (с, 2H), 2.84 (с, 1H), 1.26 (с, 6H). Мас-спектр (CI), m/z: 215 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 72.93; H 6.55; N 13.01. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O. Обчислено, %: C 72.87; H 6.59; N 13.07.

### 1-Феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбальдегід **1.60** [653]

До суспензії свіжоприготовленого 16.15 г (0.075 моль) РСС в 200 мл безводного дихлорметану при ретельному перемішуванні в один прийом додають 8.75 г (0.05 моль) (1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанолу **1.59**, розчиненого в 100 мл дихлорметану. Суміш перемішують при кімнатній температурі 90 хв. Потім до суміші додають 200 мл безводного етеру, декантують чорний осад і промивають етером (2 x 50 мл). Об'єднані ефірні фази фільтрують через 20 г силікагелю. Розчинник відгоняють при зниженому тиску, а залишок кристалізують з CCl<sub>4</sub>. Вихід 78%. T<sub>топл.</sub> 96-97°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 10.24 (с, 1H, COH), 9.59 (с, 1H, H<sub>ТГ</sub>-5), 8.03 (д, *J* = 7.2 Гц, 2H, H<sub>Ph</sub>-2,6), 7.65 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H, H<sub>Ph</sub>-3,5), 7.57 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H, H<sub>Ph</sub>-4). Мас-спектр (CI), *m/z*: 174 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C, 62.45; H, 4.14; N, 24.21. C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O. Обчислено, %: C, 62.42; H, 4.07; N, 24.27.

### ((*E*)-3-(1-Феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)акрилова кислота **1.61**

Суміш 15.9 г альдегіду **1.60** та 12.4 г маленової кислоти в 50 мл піридину нагрівають 3 год при кипінні. Відганяють в вакуумі надлишок піридину, додають 100 мл води і підкисляють конц. HCl. Фільтрують акрилову кислоту **1.61**. Вихід 87%. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 9.23 (с, 1H, H<sub>ТГ</sub>-5), 7.91 (д, *J* = 6.8 Гц, 2H, H<sub>Ph</sub>-2,6), 7.65 (т, *J* = 6.8 Гц, 2H, H<sub>Ph</sub>-3,5), 7.60 (д, *J* = 15.7 Гц, 1H, CH=), 7.55 (д, *J* = 6.7 Гц, 1H, H<sub>Ph</sub>-4), 6.64 (д, *J* = 15.7 Гц, 1H, CH=). Мас-спектр (CI), *m/z*: 216 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C, 61.44; H, 4.28; N, 19.51; C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вчислено, %: C, 61.39; H, 4.22; N, 19.53

### 4-(Бромметил)-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол **1.62**

До розчину 8.75 г (0.05 моль) (1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанолу **1.59** в 200 мл безводного бензолу при інтенсивному перемішуванні додають PBr<sub>3</sub> 9.70 мл (0.05 моль). Нагрівають 2 години, охолоджують і додають 50 г подрібненого льоду і насичений розчин соди до нейтральної реакції. Відділяють бензольний шар, промивають нас. розчином соди, і упарюють розчинник у вакуумі. Вихід 84%. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 8.92 (с, 1H, , H<sub>ТГ</sub>-5), 7.91 (д,

$J = 7.2$  Гц, 2H,  $H^{2,6}_{Ph}$ ), 7.62 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H,  $H^{3,5}_{Ph}$ ), 7.52 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H,  $H^4_{Ph}$ ), 4.84 (с, 2H,  $CH_2$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 238 (100%), 240 (97%),  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C, 45.40; H, 3.39; Br, 33.56; N, 17.65.  $C_9H_8BrN_3$ . Вчислено, %: C, 45.40; H, 3.39; Br, 33.56; N, 17.65.

### Синтез 1-(2-азидоетил)-5,6-диметил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазолу **1.55**

Розчиняють 5 г 4,5-диметил-2-нітроанілін в 150 мл метанолу, додають 5 г нікелю Ренея і перемішують в атмосфері водню протягом ночі. Фільтрують через силікагель, упарюють метанол і одержують кількісно 4,5-диметилбензил-1,2-діамін **1.50**, що використовують в наступній стадії без очистки. (Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 6.30 (с, 2H,  $H_{Ar}$ ), 3.89 (с, 4H,  $NH_2$ ), 2.50 (с, 6H,  $CH_3$ )). Фенілендіамін 3.5 г. з розчиняють в суміші 3 мл оцтової кислоти і 7.5 мл. води. Охолоджують до 4 °С та додають розчин 1.9 г (0.027 моль) нітриту натрію в 3 мл води. Нагрівають до 70 °С і витримують при кімнатній температурі протягом 12 год. Суміш охолоджують до 0 °С протягом 1 години і фільтрують. Осад на фільтрі промивають 12 мл води і розведеним спиртом. Висушують і одержують 3 г 5,6-диметил-1*H*-бензотриазол **1.51** (Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.ч.: 15.16 (с, 1H, NH), 7.69 (с, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.44 (с, 1H,  $H_{Ar}$ ), 2.39 (с, 6H,  $CH_3$ )). До розчину 2.7 г (0.0175 моль) бензотриазолу **1.51** в 7 мл DMF при перемішуванні додають 0.77 г (0.02 моль) NaN, охолоджують до -5 °С та по краплі додають 2.1 мл (0.02 моль) етил бромацетату і залишають на 7 год. Розводять водою, осад фільтрують промивають водою, дихлорметаном з гексаном (1:5) і одержують цільовий етил 2-(5,6-диметил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-іл)ацетат **1.52** з виходом 2.45 г. (Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.72 (с, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.47 (с, 1H,  $H_{Ar}$ ), 5.53 (с, 2H,  $CH_2$ ), 4.22 (кв,  $J = 7.0$  Гц, 2H,  $CH_2O$ ), 2.42 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.41 (с, 3H,  $CH_3$ ), 1.29 (т,  $J = 6.9$  Гц, 3H,  $CH_3$ )). До розчину **1.52** 2.32 г (10 ммоль) в 40 мл THF при 0 °С та перемішуванні додають порціями 0.4 г ЛАН (10.4 ммоль) і залишають на 7 год. Охолоджують і додають краплями 0.4 мл води, 0.8 мл 10%-ного розчину NaOH і знову 0.8 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі 15 хв., фільтрували через силікагель і упарюють у вакуумі THF. Отримують чистий 2-

(5,6-диметил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-іл)етанолу **1.53**. Вихід 1.88 г. (Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.68 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.53 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.89 (т,  $J = 4.6$  Гц, 1H, OH), 4.64 (т,  $J = 5.2$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.89 (кв,  $J = 5.0$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.41 (с, 2H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ )). До розчину триазолілетанолу **1.53** 1.6 г (8.2 ммоль) та 1.67 мл (11.9 ммоль) триетиламіну в 20 мл дихлорметану охолодженому до  $0^\circ\text{C}$  додають при інтенсивному перемішуванні мезил хлорид 0.77 мл (9.93 ммоль) та залишають при перемішуванні на 3 год при кімнатній температурі. Промивають водою та насиченим розчином соди, дихлорметан упарюють та одержують 2-(5,6-диметил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-іл)етилметансульфонат **1.54** кількісно. (Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.69 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.56 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.95 (т,  $J = 5.0$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.66 (т,  $J = 5.0$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.92 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.42 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ )). До розчину 2 г (7.5 ммоль) **1.54** в 25 мл ДМФ при перемішуванні додають 1 г (15 ммоль)  $\text{NaN}_3$ , та нагрівають при  $70\text{--}90^\circ\text{C}$ . Охолоджують, розводять водою, осад фільтрують промивають водою, гексаном і одержують азид **1.55**. Вихід 1.1 г. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.69 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.53 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.78 (т,  $J = 5.3$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.87 (т,  $J = 5.2$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.42 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Знайдено, %: C, 55.43; H, 5.54; N, 38.98.  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6$ . Обчислено, %: C, 55.54; H, 5.59; N, 38.86.

### Синтез *трет*-бутил 4-азидопіперидин-1-карбоксилату **2.97**

Розчин 4 г (39.4 ммоль) 4-гідроксіпіперидину **2.94** та 10 мл (71.4 ммоль) триетиламіну в 20 мл дихлорметану охолоджують до  $0^\circ\text{C}$  та додають при інтенсивному перемішуванні розчин ди-*трет*-бутилдикарбоната 10.4 г (47.4 ммоль) в мінімальній кількості дихлорметану. Перемішують при кімнатній температурі 12 год., промивають водою, дихлорметан упарюють та одержують кількісно 1-*N*-*трет*-бутоксикарбоніл-4-гідрокси-піперидину **2.95**. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 4.48 (д,  $J = 3.1$  Гц, 1H, OH), 3.75–3.57 (м, 3H,  $\text{CH} + \text{CH}_2$ ), 3.04–2.90 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.62–2.43 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.75–1.61 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.40 (с, 9H, tBu). До розчину 2 г (20 ммоль) *N*-Вос-4-гідроксіпіперидину **2.95** та 4 мл (28.7 ммоль) триетиламіну в 25 мл дихлорметану охолодженого до  $0^\circ\text{C}$  додають



при інтенсивному перемішуванні мезил хлориду 2.1 мл (28 ммоль) та залишають при кімнатній температурі і перемішуванні на ніч. Промивають водою та насиченим розчином соди, дихлорметан упарюють та одержують кількісно *трет*-бутил 4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилат **2.96**. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м.ч.: 4.89–4.78 (м, 1H, CH), 3.70–3.58 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.21 (т,  $J = 9.7$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.11 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00–1.88 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.76–1.63 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.42 (с, 9H, *t*Bu). До розчину мезилоксіпіперидину **2.96** 4.7 г (17 ммоль) в 25 мл метанолу додають та розчин азиду натрію 2.21 г (64 ммоль) в мінімальній кількості води та залишають перемішуватися при кімнатній температурі на ніч, а потім нагрівають протягом дня при 50°C. Упарюють метанол, додають 30 мл води і екстрагують азид **2.97** дихлорметаном. Промивають насиченим розчином соди (20 мл), обережно упарюють при пониженому тиску дихлорметан та одержують азид з 93% виходом. Азид використовують для подальших перетворень без додаткової очистки.

### Синтез 3-(азидометил)-2-(2,4-дихлорфеніл)імідазо[1,2-*a*]піридину **1.70**

До розчину 9.4 г (0.1 моль) 2-амінопіридину **1.65** в 50 мл етанолу додають 27 г (0.01 моль) 2-бром-1-(2,4-дихлорфеніл)етанону **1.66** та залишають на ніч і потім кип'ятять 7 год. додають 0.1 мл конц. HCl і кип'ятять ще 2 год. Охолоджують, гідробромід фільтрують, і суспензують у воді та нейтралізують розчином соди. Осад що утворився відфільтровують 2-(2,4-дихлорфеніл)імідазо[1,2-*a*]піридин **1.67**. Вихід 88%. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. ч.: 8.60 – 8.52 (м, 2H, H<sub>аром.</sub>), 8.33 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>), 7.58 – 7.51 (м, 2H, H<sub>аром.</sub>), 7.45 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>), 7.27 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H, H<sup>7</sup><sub>Impry</sub>), 6.88 (т,  $J = 6.7$  Гц, 1H, H<sup>6</sup><sub>Impry</sub>). До охолодженого до 0 °C ДМФА (100 мл) додають POCl<sub>3</sub> 10 мл (16 г, д 1.6, 0.1 моль) і слідом 12 г (0.046 моль) імідазопіридина **1.67**, витримують 1 год в льоді і повільно протягом 3 год піднімають температуру до 75 °C. Продовжують нагрівати при цій температурі протягом 7 год. Охолоджують, виливають у воду та нейтралізують розчином NaOH. Осад, що утворився відфільтровують та одержують 2-(2,4-дихлорфеніл)імідазо[1,2-*a*]піридин-3-карбальдегід **1.68**.

Вихід 86%. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 9.71 (с, 1Н, СОН), 9.52 (д,  $J = 6.7$  Гц, 1Н,  $\text{H}^5_{\text{Impry}}$ ), 7.94 (д,  $J = 8.9$  Гц, 1Н,  $\text{H}^6_{\text{Ar}}$ ), 7.85 (с, 1Н,  $\text{H}^3_{\text{Ar}}$ ), 7.78 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1Н,  $\text{H}^7_{\text{Impry}}$ ), 7.73 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1Н,  $\text{H}^8_{\text{Impry}}$ ), 7.62 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1Н,  $\text{H}^5_{\text{Ar}}$ ), 7.40 (т,  $J = 6.8$  Гц, 1Н,  $\text{H}^6_{\text{Impry}}$ ). До розчину альдегіду **1.68** (1.94 г, 6.7 ммоль) в метанолі (20 мл) додали натрій борогідрид (0.5 г, 13.5 ммоль) і нагрівали при кипінні протягом 1.5 год., потім додали ізопропанол (20 мл) і нагрівали ще 1.5 год. Суміш охолодили і сконцентрували у вакуумі. Залишок розвели водою (10 мл) і екстрагували дихлорметаном (30 мл). Видаляють дихлорметан у вакуумі одержують чистий (2-(2,4-дихлорфеніл)імідазо[1,2-*a*]піридин-3-іл)метанол **1.69** з виходом 95%. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 8.46 (д,  $J = 6.8$  Гц, 1Н,  $\text{H}^5_{\text{Impry}}$ ), 7.63 – 7.53 (м, 3Н,  $\text{H}_{\text{Aром.}}$ ), 7.44 (д.д,  $J = 8.2, 1.3$  Гц, 1Н,  $\text{H}^5_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1Н,  $\text{H}^7_{\text{Impry}}$ ), 6.96 (т,  $J = 6.8$  Гц, 1Н,  $\text{H}^6_{\text{Impry}}$ ), 5.12 (т,  $J = 5.1$  Гц, 1Н, ОН), 4.71 (д,  $J = 5.2$  Гц, 2Н,  $\text{CH}_2$ ). Спирт **1.69** 0.31 г (1.1 ммоль) розчиняємо в DMF (2 мл) і додаємо дифенілфосфорил азиду (DPPA) 0.5 мл (1.1 ммоль) та 1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU) 0.4 мл. Перемішують протягом 7 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводять водою 5 мл і відфільтровують цільовий азид **1.70**, що випав в осад. Вихід 0.27 г. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 8.48 (д,  $J = 6.8$  Гц, 1Н,  $\text{H}^5_{\text{Impry}}$ ), 7.66 – 7.58 (м, 2Н,  $\text{H}_{\text{Aром.}}$ ), 7.50 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1Н,  $\text{H}^6_{\text{Ar}}$ ), 7.47 (д.д,  $J = 8.3, 1.7$  Гц, 1Н,  $\text{H}^5_{\text{Ar}}$ ), 7.39 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1Н,  $\text{H}^7_{\text{Impry}}$ ), 7.03 (т,  $J = 6.6$  Гц, 1Н,  $\text{H}^6_{\text{Impry}}$ ), 4.82 (с, 2Н,  $\text{CH}_2$ ). Знайдено, %: С, 52.94; Н, 2.71; N, 22.14.  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_5$ . Обчислено, %: С, 52.85; Н, 2.85; N, 22.01.

### Синтез 2,6-ди(дифенілметил)-4-метилфенілазид **1.77**

Суміш *n*-толуїдину 4.36 г (40.7 ммоль) і дифенілметанолу 15 г (81.4 ммоль) в атмосфері азоту нагрівують до 160°C. До утвореного розплаву додають краплями при перемішуванні розчин  $\text{ZnCl}_2$  в  $\text{HCl}$  (одержаний з конц.  $\text{HCl}$  3.4 мл, (40.7 ммоль) та  $\text{ZnCl}_2$  2.71 г (20.4 ммоль)). Одержану суміш перемішують при 160°C протягом 2 год в атмосфері азоту, охолоджують до кімнатної температури і залишок розчиняють в дихлорметані. Екстракт промивають нас. водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та  $\text{NaCl}$ . Розчин сушать над безводним  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , додають силікагель 10 г і

фільтрують. Розчинник упарюють у вакуумі, утворений залишок промивають невеликою кількістю етилацетату і сушать у вакуумі 2,6-ди(дифенілметил)-4-метиланілін [654]. Вихід 70%. Ттопл. 183-184°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.31–7.17 (м, 12H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.13–7.06 (м, 8H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.38 (с, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.46 (с, 2H,  $\text{CHPh}_2$ ), 3.05 (ш.с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.02 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Розчиняють 2,6-ди(дифенілметил)-4-метиланілін 500 мг (1.13 ммоль) в 10 мл дихлорметані. Розчин охолоджують до 0°C і додають невеликими порціями *трет*-бутил нітрит 172 мг (1.66 ммоль) і після цього – TMSA 155 мг (1.34 ммоль). Після інтенсивного виділення газу (1–2 хв) утворений жовтий розчин перемішують при 0°C 30 хв і при кімнатній температурі 90 хв. Упарюють розчинник у вакуумі, до залишку додають гексан (10 мл) і охолоджують до –30°C. Утворений осад відфільтровують і промивають невеликою кількістю гексану. Вихід 89%. Спектр ІЧ (порошок),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3061, 3026, 2126 ( $\text{N}_3$ ), 1494, 1445, 1306, 1280, 1078, 1031, 766, 747, 698, 606. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.34–7.17 (м, 12H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.11–7.05 (м, 8H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.59 (с, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.85 (с, 2H, CH), 2.11 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Знайдено, %: С 85.42; Н 5.91; N 9.12.  $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_3$ . Обчислено, %: С 85.13; Н 5.85; N 9.03.

#### **Синтез метил 1-(2,6-ди(дифенілметил)-4-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилату 1.78.**

Розчиняють 2,6-ди(дифенілметил)-4-метилфенілазид **1.77** 500 мг (1.07 ммоль) і метиловий естер ацетиленкарбонової кислоти 108.4 мг (1.29 ммоль) в ДМСО (20 мл). До утвореного розчину додають CuI 102 мг (0.54 ммоль) і DIPEA 0.186 мл (1.07 ммоль). Суміш інтенсивно перемішують при кімнатній температурі протягом 24 год. Розводять водою (100 мл) і екстрагують дихлорметаном (3×40 мл). Екстракт промивають нас. водним розчином NaCl і сушать над  $\text{MgSO}_4$ . Розчинник упарюють у вакуумі. Триазол очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент етилацетат/циклогексан 1:4). Вихід 69%. Ттопл. 134–135°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.30–7.15 (м, 12H), 7.03–6.95 (м, 4H), 6.84–6.77 (м, 6H), 6.52 (с, 1H, CH), 5.01 (с, 2H, CH), 2.25 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр

(CI),  $m/z$ : 550  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 80.61; Н 5.81; N 7.87.  $C_{37}H_{31}N_3O_2$ . Обчислено, %: С 80.85; Н 5.68; N 7.64.

### Синтез арилазидів 1.81

До розчину відповідного анілін (16 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) при 0°C додають малими порціями *трет*-бутил нітрит 2.42 г (47 ммоль) і слідом TMSA 2.17 г (18 ммоль). Повільно нагрівають до кімнатної температури і перемішують 1 год. Розчинник упарюють у вакуумі і залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; гексан).

**2-Азидо-1,3,5-триметилбензен (1.81a)** [576]. Вихід 70%,  $n_D^{26} = 1.5408$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 6.88–6.86 м (2H,  $H_{Ar}$ ), 2.37 с (6H, *o*- $CH_3$ ), 2.29 с (3H, *n*- $CH_3$ ).

**2-Азидо-1,3-диізопропілбензен (1.81b)** [655]. Вихід 60%.

### Синтез *N*-пропагіламіду *ендо*-5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти 1.89

До розчину ангідриду *ендо*-5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти **1.88** 2 г (12.2 ммоль) в бензені (100 мл) додають пропаргіламін 0.78 мл (12.2 ммоль) і утворену суспензію перемішують 30 хв за кімнатної температури і кип'ятять протягом 12 годин. Охолоджують до кімнатної температури і розчинник упарюють у вакуумі. Вихід 92%. Спектр  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. ч.: 6.13–6.05 (м, 2H,  $CH=CH$ ), 4.06 (д, 2H,  $J = 2.5$  Гц,  $NCH_2$ ), 3.44–3.36 (м, 2H), 3.31–3.25 (м, 2H), 2.12 (т, 1H,  $J = 2.5$  Гц,  $CCH$ ), 1.71 (д.т, 1H,  $J = 8.8, 1.6$  Гц,  $H^{містковий}$ ), 1.56–1.49 (м, 1H,  $H^{містковий}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. ч.: 176.4 (CO), 134.5, 76.9, 71.1, 52.2, 46.0, 45.3, 27.3. Знайдено, %: С 71.70; Н 5.19; N 6.90.  $C_{12}H_{11}NO_2$ . Обчислено, %: С 71.63; Н 5.51; N 6.96

### Загальна методика ААС за наявності $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ /натрій аскорбат

До розчину відповідного азиду 1 ммоль (0.5 ммоль у випадку діазиду **1.24**) та термінального алкіну 1.1 ммоль в ДМСО 5 мл додають води (1 мл). До розчину (емульсії) додають натрій аскорбат 0.2 ммоль і мідний купорос 0.1 ммоль. Залишають при інтенсивному перемішуванні і кімнатній температурі на 12 год і

розводять 30 мл води. Екстрагують дихлорметаном (3×10 мл), сушать екстракт MgSO<sub>4</sub>, розчинник упарюють у вакуумі. Тверді продукти промивають пентаном і сушать у вакуумі.

**1-Мезитил-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол (1.82a)** [656]. Вихід 75%. Ттопл. 173–174 °С (розкл.). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. ч.: 7.96–7.90 (м, 2H, H<sub>Аром.</sub>), 7.83 (с, 1H, H<sub>Аром.</sub>), 7.46 (т, 2H, *J* = 7.4 Гц, H<sub>Аром.</sub>), 7.37 (д.д.д, 1H, *J* = 7.4, 3.7, 1.2 Гц, H<sub>Аром.</sub>), 7.01 (с, 2H, H<sub>Аром.</sub>), 2.37 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.02 (с, 6H, CH<sub>3</sub>).

**1-(2,6-Диізопропілфеніл)-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол (1.82b)** [576]. Вихід 68%. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 8.96 (с, 1H, H<sub>Аром.</sub>), 7.96 (д, 2H, *J* = 7.2 Гц, H<sub>Аром.</sub>), 7.64–7.55 (м, 1H, H<sub>Аром.</sub>), 7.49 (т, 2H, *J* = 7.5 Гц, H<sub>Аром.</sub>), 7.46–7.33 (м, 3H, H<sub>Аром.</sub>), 2.18 (гептет, 2H, *J* = 6.8 Гц, CH), 1.12 (д, 6H, *J* = 7.2 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.10 (д, 6H, *J* = 7.1 Гц, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 146.4, 145.4, 133.0, 131.0, 130.4, 129.0, 128.2, 125.3, 124.5, 123.9, 28.0, 23.8, 23.7.

**1-(Нафталін-1-ілметил)-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол (1.83)** [114]. Вихід 83%. Ттопл. 139°С (розкл.). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. ч.: 7.85 (д, 2H, *J* = 7.3, H<sub>Ar</sub>), 7.67 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>), 7.34–7.53 (м, 8H, H<sub>Ar</sub>), 5.84 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI): *m/z* (%) = 286 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 79.77; Н 5.18; N 14.60. С<sub>19</sub>Н<sub>15</sub>Н<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 79.98; Н 5.30; N 14.73.

**1-(2-Бром-1-фенілетил)-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол (1.84)**. Вихід 75%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. ч.: 7.87–7.76 (м, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.48–7.36 (м, 7H, H<sub>Ar</sub>), 7.36–7.29 (м, 1H, H<sub>Ar</sub>), 5.84 (д.д, 1H, *J* = 9.0, 5.7 Гц, CH), 4.44 (д.д, 1H, *J* = 10.9, 9.0 Гц, CH<sub>2</sub>Br), 4.03 (д.д, 1H, *J* = 11.0, 5.7 Гц, CH<sub>2</sub>Br). Знайдено, %: С 58.31; Н 4.62; N 12.61. С<sub>16</sub>Н<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 58.55; Н 4.30; N 12.80.

**1,1'-(5-трет-Бутил-1,3-фенілен)біс(метилен)біс(4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол) (1.86)**. Вихід 70%. Ттопл. 109 °С (розкл.). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. ч.: 7.89–7.71 (м, 5H, H<sub>Ar</sub>+H<sub>триазол</sub>), 7.39 (т, 5H, *J* = 6.9 Гц, H<sub>Ar</sub>), 7.35–7.28 (м, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.04 (с, 1H, H<sub>Ar</sub>), 5.54 (с, 4H, NCH<sub>2</sub>), 1.27 (с, 9H, *t*Bu). Мас-спектр (CI): *m/z* (%) = 449 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 75.19; Н 6.41; N 18.59. С<sub>28</sub>Н<sub>28</sub>Н<sub>6</sub>. Обчислено, %: С 74.97; Н 6.29; N 18.74.

**(1-Мезитил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)дифенілметанол (1.87)**. Вихід 80%. Ттопл. 165 °С (розкл.). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. ч.: 7.42–7.29 (м, 10Н, Ph), 6.98 (с, 2Н, H<sub>Mes</sub>), 3.95 (ш.с, 1Н, ОН), 2.35 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 1.99 (с, 6Н, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI), m/z: 370 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 78.17; Н 6.35; N 11.51. C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>. Обчислено, %: С 78.02; Н 6.27; N 11.37.

**(2R, 6S)-4-[(1-Бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил]-4-азатрицикло [5.2.1.0<sup>2,6</sup>]деку-8-ен-3,5-діон (1.90а)**. Вихід 77%. Ттопл. 166 °С (розкл.). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. ч.: 7.35 (д.кв, 4Н, J = 4.9, 2.4 Гц), 7.25–7.20 (м, 2Н), 5.80 (т, 2Н, J = 1.9 Гц), 5.47 (с, 2Н), 4.60 (с, 2Н), 3.36–3.31 (м, 2Н), 3.24 (д.д, 2Н, J = 3.0, 1.6 Гц), 1.67 (д.т, 1Н, J = 8.9, 1.7 Гц), 1.49 (д.т, 1Н, J = 8.9, 1.5 Гц). Мас-спектр (CI), m/z: 335 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 68.10; Н 5.57; N 16.92. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 68.25; Н 5.43; N 16.76.

**(2R, 6S)-4-{[1-(2,4,6-Триметилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл]метил}-4-азатрицикло [5.2.1.0<sup>2,6</sup>]деци-8-ен-3,5-діон (1.90б)**. Вихід 81%. Ттопл. 165 °С (розкл.). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. ч.: 7.54 (ш.с, 1Н, H<sub>триазол</sub>), 6.97 (с, 2Н, H<sub>Ar</sub>), 5.96 (с, 2Н, CH=CH), 4.74 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>N), 3.42–3.36 (м, 2Н, CHCON), 3.33–3.28 (м, 2Н, CH-CH=), 2.34 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 1.92 (с, 6Н, CH<sub>3</sub>), 1.71 (д.т, 1Н, J = 8.8, 1.5 Гц, H<sup>містковий</sup>), 1.53 (д.т, 1Н, J = 8.9, 1.4 Гц, H<sup>містковий</sup>). Мас-спектр (CI), m/z: 363 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 69.73; Н 5.97; N 15.60. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 69.59; Н 6.12; N 15.46.

#### **4-Феніл-1-(1-фенілвініл)-1*H*-1,2,3-триазол 1.85 [115]**

Еквімолярну суміш 1-(2-бром-1-фенілетил)-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазолу **1.84** з метилімідазолом нагрівали в толуені до початку утворення осаду і ще 1 год. Охолоджували, фільтрували сіль і промивали водою, 5%-ного розчину HCl та насиченим розчином соди. Упарювали толуен при пониженому тиску, одержували триазол **1.85**.

## Загальна методика синтезу 1,2,3-триазол-4-карбонових кислот в системі MeONa/MeOH

До метанольного розчину натрій метилату, отриманого розчиненням натрію 0.3 г (0.013 моль) в метанолі (15 мл), додають відповідного  $\beta$ -кетоестер 0.01 моль і азид 0.01 моль. Суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 30 хв. Потім додавали 25 мл води, і суміш продовжували кип'ятити зі зворотним холодильником протягом додаткових 30 хв. Розчин промивають ТВМЕ, виливають у 15 мл конц. HCl і залишають до утворення осаду. Фільтрували і аналізували утворений осад.

Характеристики сполук **2.1-2.13** згаданих в табл. 2.1 наведені в роботі [160], сполук **2.123а-ж** в роботі [249]. За цією методикою раніше одержано згадані в роботі 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти **2.36** [97].

**5-Циклопропіл-1-(3-метоксифеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.3d).** Виділяють в суміші з **2.4d**.  $T_{\text{топл.}}$  181-182 °C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1715 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ; Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 12.77 (ш.с, 1H, COOH), 7.49 (т,  $J = 7.8$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-5}}$ ), 7.11–7.18 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.86 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.12 – 2.01 (м, 1H, CH), 0.97 – 0.88 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.82–0.74 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 162.7 (O=C-O), 159.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 144.2 ( $\text{C}_{\text{T-5}}$ ), 137.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.4 ( $\text{C}_{\text{T-4}}$ ), 131.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 118.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 116.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 112.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 56.3 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 8.2 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 5.5 (CH); MS ( $m/z$ ): 260 ( $[\text{M}+1]^+$ , 64), 157 ( $[\text{M}-\text{N}_2-\text{CO}_2-\text{MeO}]^+$ , 100). Обчислено, %:  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ : C 60.22; H 5.05; N 16.21; Знайдено, %: C 60.34; H 5.15; N 16.23. HRMS (ESI-Orbitrap)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Обчислено:  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$  282,0849; Знайдено, % 282,0853. Кристалографічні дані CCDC-736126: триклінні кристали просторової групи  $P-1$ ,  $Z = 2$ , розмір одиничної комірки:  $a = 7.3570(4)$ ,  $b = 8.9409(5)$ ,  $c = 9.5749(4)$  Å,  $\alpha = 92.104(4)$ ,  $\beta = 93.053(4)$ ,  $\gamma = 98.666(4)^\circ$ ,  $V = 621.11(5)$  Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{calcd}} = 1.386$  g/cm<sup>3</sup>.

**3-Циклопропіл-2-діазо-3-оксо-*N*-(3-метоксифеніл)пропанамід (2.4d).** Виділяють в суміші з **2.3d**. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3420 (NH розширений), 2128 ( $\text{CN}_2$ ), 1680 (CONH), 1592 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ ; Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.34 (с, 1H, NH), 7.25 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-2}}$ ), 7.11 (т,  $J = 7.8$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-5}}$ ), 6.98 (д,  $J = 8.8$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-4}}$ ), 6.60 (д,  $J = 8.8$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-6}}$ ), 3.74 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.36 – 2.25 (м, 1H, CH), 1.14 – 1.07 (м,

2H,  $CH_2$ ), 1.07 – 1.00 (м, 2H,  $CH_2$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 192.8 (CO), 158.1 (CONH), 158.0 ( $C_{Ar}$ ), 139.7 ( $C_{Ar}$ ), 130.4 ( $CH_{Ar}$ ), 112.1 ( $CH_{Ar}$ ), 110.1 ( $CH_{Ar}$ ), 105.7 ( $CH_{Ar}$ ), 78.6 ( $CN_2$ ), 56.2 ( $CH_3O$ ), 18.3 (CH), 10.9 (2 x  $CH_2$ ); MS (m/z): 260 (M+1)<sup>+</sup>. Кристаллографічні дані CCDC-736127, моноклінні кристали просторової групи  $P2_1/c$ ,  $Z = 4$ , розмір одиничної комірки:  $a = 7.8278(2)$ ,  $b = 9.6398(3)$ ,  $c = 16.6245(4)$  Å,  $\beta = 91.357(3)^\circ$ ,  $V = 1254.11(6)$  Å<sup>3</sup>,  $\rho_{calcd} = 1.373$  g/cm<sup>3</sup>.

**5-Ізопропіл-1-(2-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.5c).** Виділяють в суміші з **2.4f**. Ттопл. 123-124 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{max}$  1713 (с, C=O) cm<sup>-1</sup>; Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 13.12 (ш.с, 1H, COOH), 7.79 – 7.67 (м,  $J = 7.8$  Гц, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.60 (т,  $J = 8.9$  Гц, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.49 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H,  $H_{Ar}$ ), 3.21 (септет,  $J = 6.9$  Гц, 1H, CH), 1.20 (д,  $J = 6.9$  Гц, 6H,  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 162.9 (O=C-O), 156.9 (д,  $J^1_{C-F} = 251.1$  Гц), 148.8 ( $C_{Tr-5}$ ), 135.9 ( $C_{Tr-4}$ ), 134.0 (д,  $J^3_{C-F} = 8.1$  Гц,  $C_{Ar-4}$ ), 130.3 ( $C_{Ar-5}$ ), 126.1 (д,  $J^3_{C-F} = 3.5$  Гц,  $C_{Ar-6}$ ), 123.9 (д,  $J^2_{C-F} = 12.6$  Гц,  $C_{Ar-1}$ ), 117.4 (д,  $J^2_{C-F} = 19.1$  Гц,  $C_{Ar-3}$ ), 24.8 (CH), 19.9 ( $CH_3$ ). MS (m/z): 250 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 57.83; H 4.85; N 16.86; Знайдено, %: C 57.77; H 4.90; N 16.81. HRMS (ESI-Orbitrap) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Обчислено: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na 272,0806; Знайдено, % 272,0809.

**2-Діазо-N-(2-фторфеніл)-4-метил-3-оксопентанамід (2.4f).** Виділяють в суміші з **2.5c**. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{max}$  2124 ( $CN_2$ ), 1691 (CONH), 1592 (CO) cm<sup>-1</sup>; Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 10.62 (с, 1H, NH), 8.26 – 8.18 (м, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.34 – 7.25 (м, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.21 – 7.09 (м, 2H,  $H_{Ar}$ ), 3.08 (септет,  $J = 6.7$  Гц, 1H, CH), 1.11 (д,  $J = 6.7$  Гц, 6H,  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 198.2 (CO), 159.5 (CONH), 158.1 (д,  $J^1_{C-F} = 287.8$  Гц,  $C_{Ar-2}$ ), 126.6 (д,  $J^2_{C-F} = 10.4$  Гц,  $C_{Ar-1}$ ), 125.3 (д,  $J^3_{C-F} = 3.1$  Гц,  $C_{Ar-6}$ ), 125.1 (д,  $J^3_{C-F} = 8.0$  Гц,  $C_{Ar-4}$ ), 121.8 ( $C_{Ar-5}$ ), 115.7 (д,  $J^2_{C-F} = 18.4$  Гц,  $C_{Ar-3}$ ), 77.4 ( $CN_2$ ), 36.9 (CH), 18.8 ( $CH_3$ ). MS (m/z): 250 (M<sup>+</sup>+1).

**5-Ізопропіл-1-(4-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.5d).** Виділяють в суміші з **2.4g**. Ттопл. 139-140°С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{max}$  1653 (с, C=O) cm<sup>-1</sup>; Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 13.10 (ш.с, 1H, COOH), 7.64 (д,д,  $J = 8.8, 4.8$  Гц, 2H,  $H_{Ar-2,6}$ ), 7.48 (т,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $H_{Ar-3,5}$ ), 3.21 (септет,  $J = 6.7$  Гц, 1H, CH), 1.23 (д,  $J = 6.7$  Гц, 6H,  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ ,



м.ч.: 163.3 (д,  $J^1_{C-F} = 248.4$  Гц,  $C_{Ar-4}$ ), 163.1 (O=C-O), 148.0 ( $C_{Tr-5}$ ), 136.0 ( $C_{Tr-4}$ ), 132.6 (д,  $J^4_{C-F} = 3.0$  Гц,  $C_{Ar-6}$ ), 129.8 (д,  $J^3_{C-F} = 9.3$  Гц, 2 x  $C_{Ar-2,6}$ ), 117.1 (д,  $J^2_{C-F} = 23.2$  Гц, 2 x  $C_{Ar-3,5}$ ), 24.8 (CH), 20.2 ( $CH_3$ ); MS (m/z): 250 ( $M^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $C_{12}H_{12}FN_3O_2$ : C 57.83; H 4.85; N 16.86; Знайдено, %: C 57.94; H 4.97; N 16.87. HRMS (ESI-Orbitrap) m/z:  $[M+Na]^+$  Обчислено:  $C_{12}H_{12}FN_3O_2Na$  272,0806; Знайдено, % 272,0814.

**2-Діазо-*N*-(4-фторфеніл)-4-метил-3-оксопентанамід (2.4g).** Виділяють в суміші з **2.5d**. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{max}$  2120 ( $CN_2$ ), 1665 (CONH), 1570 (CO)  $cm^{-1}$ ; Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.30 (с, 1H, NH), 7.64 (д.д,  $J = 7.8$ , 4.7 Гц, 2H,  $H_{Ar-2,6}$ ), 7.16 (т,  $J = 7.8$  Гц, 2H,  $H_{Ar-3,5}$ ), 3.07 (септет,  $J = 6.7$  Гц, 1H, CH), 1.10 (д,  $J = 6.7$  Гц, 6H,  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 197.9 (CO), 159.3 (CONH), 158.9 (д,  $J^1_{C-F} = 240.5$  Гц), 134.7 (д,  $J^4_{C-F} = 2.2$  Гц,  $C_{Ar-6}$ ), 122.1 (д,  $J^3_{C-F} = 7.9$  Гц, 2 x  $C_{Ar-2,6}$ ), 116.0 (д,  $J^2_{C-F} = 22.4$  Гц, 2 x  $C_{Ar-3,5}$ ), 76.8 ( $CN_2$ ), 36.8 (CH), 18.8 ( $CH_3$ ). MS (m/z): 250 ( $M^+ + 1$ ).

**3-Діетокси-2-діазо-3-оксо-*N*-(4-бромфеніл)пропанамід (2.4h).** Світло-жовті кристали.  $T_{топл.}$  120–121 °C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{max}$  3425 (NH розширений), 2120 ( $CN_2$ ), 1688 (CONH), 1592 (CO)  $cm^{-1}$ ; Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.43 (с, 1H, NH), 8.20 (д,  $J = 9.1$  Гц, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.85 (д,  $J = 9.2$  Гц, 2H,  $H_{Ar}$ ), 5.03 (с, 1H, CH), 3.77 (д.кв,  $J = 9.5$ , 7.1 Гц, 2H,  $CH_2$ ), 3.65 (д.кв,  $J = 9.5$ , 7.0 Гц, 2H,  $CH_2$ ), 1.24 (т,  $J = 7.0$  Гц, 6H, 2 x  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (125 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 188.9 (CO), 159.8 (CONH), 144.2 ( $C_{Ar-1}$ ), 143.4 ( $C_{Ar-4}$ ), 125.4 (2 x  $CH_{Ar-3,5}$ ), 120.2 (2 x  $CH_{Ar-2,6}$ ), 102.0 (CH), 76.0 ( $CN_2$ ), 63.8 (CH), 15.5 (2 x  $CH_2$ ), 15.5 (2 x  $CH_3$ ); MS (m/z): 309 ( $[M-N_2]^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $C_{14}H_{16}N_4O_6$ : C 50.00; H 4.80; N 16.66; Знайдено, %: C 50.40; H 4.83; N 16.72. HRMS (ESI-Orbitrap) m/z:  $[M+H]^+$  Обчислено:  $C_{14}H_{17}N_4O_6$  337,1143; Знайдено, % 337,1147.

**1-(4-Нітрофеніл)-5-(тетрагідрофуран-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.8с).** Вихід 79%.  $T_{топл.}$  162–163°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.59–1.75 м (1H,  $H_{Фуран}$ ), 1.75–1.93 м (2H,  $H_{Фуран}$ ), 2.18–2.30 м (1H,  $H_{Фуран}$ ), 3.29 кв (1H,  $H_{Фуран}$   $J = 7.0$  Гц), 3.59 д.д (1H,  $H_{Фуран}$ ,  $J = 12.9$ , 7.2 Гц), 5.47 т (1H,  $H_{Фуран}$ ,  $J = 7.7$  Гц), 7.90 д (2H,  $H^{3,5}_{Ar}$ ,  $J = 8.6$  Гц), 8.49 д (2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ,  $J = 8.5$  Гц). Мас-спектр (CI), m/z: 305  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C 51.07; H 4.05; N 18.37.  $C_{13}H_{12}N_4O_5$ .

Обчислено, %: С 51.32; Н 3.98; N 18.41.

**1-(4-Нітрофеніл)-5-(тіофен-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.10с).** Вихід 69%. Ттопл. 157–158°C. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.10 т (1Н, Н<sup>4</sup>Th, *J* = 4.6 Гц), 7.33 д (1Н, Н<sup>3</sup>Th, *J* 3.5 Гц), 7.77 д (1Н, Н<sup>5</sup>Th, *J* = 4.6 Гц), 7.91 д (2Н, Н<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.5 Гц), 8.48 (2Н, Н<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.5 Гц). Мас-спектр (CI), *m/z*: 317 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 49.43; Н 2.72; N 17.79. C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Обчислено, %: С 49.37; Н 2.55; N 17.71.

**1-(4-Нітрофеніл)-5-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.12d).** Вихід 62%. Ттопл. 195–196°C. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.54 д (2Н, Н<sup>3,5</sup><sub>Py</sub>, *J* = 4.1 Гц), 7.91 д (2Н, Н<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.6 Гц), 8.48 (2Н, Н<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.5 Гц), 8.61 д (2Н, Н<sup>2,6</sup><sub>Py</sub>, *J* = 4.2 Гц), 13.20 ш.с (1Н, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 312 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 53.90; Н 2.98; N 22.49. C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Обчислено, %: С 54.02; Н 2.91; N 22.50.

**5-(3-Метоксифеніл)-1-(3-нітрофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.41a).** Вихід 89%. Ттопл. 185–186°C. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 3.67 с (3Н, CH<sub>3</sub>O), 6.93 д (1Н, H<sub>Ar</sub>, *J* = 7.5 Гц), 6.99 д (1Н, H<sub>Ar</sub>, *J* = 8.2 Гц), 7.06 с (1Н, H<sub>Ar</sub>), 7.29 т (1Н, H<sub>Ar</sub>, *J* = 7.8 Гц), 7.81 д (1Н, H<sub>Ar</sub>, *J* = 7.1 Гц), 7.75 т (1Н, H<sub>Ar</sub>, *J* = 7.8 Гц), 8.27–8.36 м (2Н, H<sub>Ar</sub>), 13.14 ш.с (1Н, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 341 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 56.41; Н 3.59; N 16.44. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Обчислено, %: С 56.47; Н 3.55; N 16.46.

**5-(Бензофуран-2-іл)-1-(4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.41b).** Вихід 78%. Ттопл. 172–173°C. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.26–7.36 м (3Н, Н<sup>4,5,6</sup><sub>Бензофуран</sub>), 7.71 с (1Н, Н<sup>3</sup><sub>Бензофуран</sub>), 7.74 д (1Н, Н<sup>7</sup><sub>Бензофуран</sub>, *J* = 7.8 Гц), 7.81 д (2Н, Н<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.8 Гц), 8.40 д (2Н, Н<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.8 Гц). Мас-спектр (CI), *m/z*: 351 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 58.11; Н 2.73; N 15.93. C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Обчислено, %: С 58.29; Н 2.88; N 15.99.

**5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(3-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.55a).** Вихід 79%. Ттопл. 188–189°C. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.38 с (3Н, CH<sub>3</sub>), 6.05 с (2Н, CH<sub>2</sub>), 6.70 д.д (1Н, Н<sup>5</sup><sub>аром.</sub>, *J* = 8.0, 1.5 Гц), 6.79 д (1Н, Н<sup>6</sup><sub>аром.</sub>, *J* = 8.0 Гц), 6.86 д (1Н, Н<sup>2</sup><sub>аром.</sub>, *J* 1.4 Гц), 7.01 д

( $1H_{\text{аром.}}$ ,  $J = 7.5$  Гц), 7.20–7.34 м ( $3H_{\text{аром.}}$ ), 12.78 ш.с ( $1H$ , COOH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 324  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 63.09; Н 4.07; N 13.11.  $C_{17}H_{13}N_3O_4$ . Обчислено, %: С 63.16; Н 4.05; N 13.00.

**5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(4-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.55b).** Вихід 85%. Ттопл. 189–190°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.39 с ( $3H$ ,  $CH_3$ ), 6.05 с ( $2H$ ,  $CH_2$ ), 6.86 с ( $1H$ ,  $H^2_{\text{аром.}}$ ), 6.69 д ( $1H$ ,  $H^6_{\text{аром.}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 6.79 д ( $1H$ ,  $H^5_{\text{аром.}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 7.19 д ( $2H$ ,  $H^{3,5}_{\text{Толіл}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 7.25 д ( $2H$ ,  $H^{2,6}_{\text{Толіл}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 12.72 ш.с ( $1H$ , COOH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 324  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 63.21, Н 4.14, N 13.09.  $C_{17}H_{13}N_3O_4$ . Обчислено, %: С 63.16, Н 4.05, N 13.00.

**5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(3-фторфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.55с).** Вихід 83%. Ттопл. 196–197°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 6.06 с ( $2H$ ,  $CH_2$ ), 6.74 д ( $1H_{\text{аром.}}$ ,  $J = 8.2$  Гц), 6.81 д ( $1H_{\text{аром.}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 6.90 с ( $1H$ ,  $H^2_{\text{аром.}}$ ), 7.14 д ( $1H_{\text{ArF}}$ ,  $J = 7.7$  Гц), 7.31–7.19 м ( $2H_{\text{ArF}}$ ), 7.43–7.54 м ( $1H_{\text{ArF}}$ ), 12.85 ш.с ( $1H$ , COOH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 328  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 58.74; Н 3.22; N 12.73.  $C_{16}H_{10}FN_3O_4$ . Обчислено, %: С 58.72; Н 3.08; N 12.84.

**5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(4-фторфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.55d).** Вихід 87%. Ттопл. 184–185°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 6.05 с ( $2H$ ,  $CH_2$ ), 6.71 д ( $1H_{\text{аром.}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 6.79 д ( $1H_{\text{аром.}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 6.88 с ( $1H$ ,  $H^2_{\text{аром.}}$ ), 7.22 т ( $2H$ ,  $H^{3,5}_{\text{ArF}}$ ,  $J = 8.4$  Гц), 7.39 д.д ( $2H$ ,  $H^{2,6}_{\text{ArF}}$ ,  $J = 8.4$ , 4.4 Гц), 12.83 ш.с ( $1H$ , COOH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 328  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 58.79; Н 3.21; N 12.93.  $C_{16}H_{10}FN_3O_4$ . Обчислено, %: С 58.72; Н 3.08; N 12.84

**1-(4-Ізопропілфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.36e).** Вихід 78%. Ттопл. 175–176°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.31 д ( $6H$ ,  $CH_3$ ,  $J = 6.9$  Гц), 2.54 с ( $3H$ ,  $CH_3$ ), 2.99–3.08 м ( $1H$ ,  $CH$ ), 7.42–7.47 м ( $4H$ ,  $H_{\text{Ar}}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 246  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 63.78; Н 6.00; N 17.05.  $C_{13}H_{15}N_3O_2$ . Вичислено, %: С 63.66; Н 6.16; N 17.13.

**1-(4-Бромфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.36m).** Вихід 78%. Ттопл. 216–217°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.55 с ( $3H$ ,  $CH_3$ ), 7.55 д ( $2H$ ,  $H^{3,5}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.8$  Гц), 7.80 д ( $2H$ ,  $H^{2,6}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.4$  Гц). Мас-спектр

(CI),  $m/z$ : 282, 284  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 63.78; Н 6.00; N 17.05.  $C_{10}H_8BrN_3O_2$ . Вчислено, %: С 42.58; Н 2.86; N 14.90.

**5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(тіазол-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.123k).** Вихід 48%. Ттопл. 147°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 6.07 с (2H,  $CH_2$ ), 6.83–6.90 м (2H<sub>аром.</sub>), 6.94 с (1H<sub>аром.</sub>), 7.69 д (1H<sub>тіазол</sub>,  $J$  3.4 Гц), 7.78 д (1H<sub>тіазол</sub>,  $J$  3.4 Гц), 12.93 ш.с (1H, COOH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 317  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 49.31; Н 2.64; N, 17.81.  $C_{13}H_8N_4O_4S$ . Обчислено, %: С, 49.37; Н, 2.55; N, 17.71.

**5-Метил-1-(5-пропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.124a).** Вихід 70%. Ттопл. 112–113°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.05 т (3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.78–1.92 м (2H,  $CH_2$ ), 2.94 с (3H,  $CH_3$ ), 3.13 т (2H,  $CH_2$ ,  $J = 7.4$  Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  254  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 42.85; Н 4.11; N 27.59.  $C_9H_{11}N_5O_2S$ . Обчислено, %: С 42.68; Н 4.38; N 27.65.

**1-[5-(Етилсульфаніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.124b).** Вихід 76%. Ттопл. 148–149°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.48 т (3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.11$  Гц), 2.92 с (3H,  $CH_3$ ), 3.38 к (2H,  $CH_2$ ,  $J = 7.10$  Гц), 13.02 ш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.95 ( $CH_3$ ), 14.77 ( $CH_3$ ), 28.47 ( $CH_2$ ), 138.33 ( $C^4$ <sub>триазол</sub>), 139.90 ( $C^5$ <sub>триазол</sub>), 158.50 ( $C^2$ <sub>тіадіазол</sub>), 162.03 ( $C^5$ <sub>тіадіазол</sub>), 166.09 (CO); Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 272  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 35.30; Н 3.24; N 25.59.  $C_8H_9N_5O_2S_2$ . Обчислено, %: С 35.41; Н 3.34; N 25.81.

**1-[5-(Пропілсульфаніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.124c).** Вихід 72%. Ттопл. 128–129°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.03 т (3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.3$  Гц), 1.73–1.87 м (2H,  $CH_2$ ), 2.65 с (3H,  $CH_3$ ), 3.37 т (2H,  $CH_2$ ,  $J = 7.3$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 286  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 37.75; Н 4.01; N 24.75.  $C_9H_{11}N_5O_2S_2$ . Обчислено, %: С 37.88; Н 3.89; N 24.54.

**1-[5-(Бутилсульфаніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.124d).** Вихід 68%. Ттопл. 105–106°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 0.98 т (3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.3$  Гц), 1.41–1.56 м (2H,  $CH_2$ ), 1.71–1.90 м (2H,  $CH_2$ ), 2.94 с (3H,  $CH_3$ ), 3.38 т (2H,  $CH_2$ ,  $J = 7.3$  Гц). Мас-спектр (CI),

$m/z$ : 300  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 39.95; Н 4.24; N 23.21.  $C_{10}H_{13}N_5O_2S_2$ . Обчислено, %: С 40.12; Н 4.38; N 23.39.

### Загальна методика реакцій циклоконденсації азидів з метиленактивними сполуками в системі $K_2CO_3/DMCO$

До розчину 0,01 моль відповідного азиду в 4 мл диметилсульфоксиду додавали 0,01 моль  $\beta$ -кетоестеру **2.1** та сухий карбонат калію (5,5 г, 0,04 моль). Суспензію перемішували при 40-50 °С доки моніторинг за допомогою ТШХ показав, що весь вихідний азид прореагував (7-12 год). Потім охолоджують до 5°С і розбавляють водою (15 мл). Осад відфільтровують відповідний естер триазолової кислоти. У випадку рідких естерів їх екстрагували дихлорметаном і концентрували у вакуумі.

У багатьох випадках під час реакції відбувається частковий гідроліз естерної групи, тому підкисленням фільтрату до рН~3 може бути виділена деяка кількість відповідної триазол-4-карбонової кислоти.

Для перетворення естеру у кислоту їх розчиняють у 10 мл спирту. До одержаного розчину естеру додають 4 мл 30%-ного водного розчину гідроксиду натрію. Суміш кип'ятять під зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджують до кімнатної температури, промивають ТВМЕ і підкислюють соляною кислотою до рН~1. Утворений осад чистої 1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти фільтрують.

Спектральні характеристики сполук **2.3**, **2.5**, **2.13-2.16** та **2.17a,d,g,i** згаданих в табл. 2.2 наведені в роботі [160].

**1-(2-Фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.14e)**.  $T_{\text{топл}}$ . 139-140 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1710 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.88 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.77 (д,д,  $J = 7.4, 5.5$  Гц, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.61 (т,  $J = 9.0$  Гц, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.50 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 160.3 (O=C-O), 156.2 (д,  $^1J_{\text{C-F}} = 251.4$  Гц), 140.2 ( $\text{C}_{\text{TГ-4}}$ ), 134.5 (д,  $^3J_{\text{C-F}} = 7.9$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$ ), 130.3 (кв,  $^2J_{\text{C-F}} = 41.5$  Гц,  $\text{C}_{\text{TГ-5}}$ ), 129.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$ ), 126.1 (д,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.6$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$ ), 123.5 (д,  $^2J_{\text{C-F}} = 12.8$  Гц,

CH<sub>Ar</sub>-1), 119.1 (кв,  $^1J_{C-F} = 270.7$  Гц, CF<sub>3</sub>), 117.1 (д,  $^2J_{C-F} = 18.6$  Гц, CH<sub>Ar</sub>-3); MS (m/z): 276 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 43.65; H 1.83; N 15.27; Знайдено, %: C 43.81; H 1.74; N 15.24. HRMS (ESI-Orbitrap) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Обчислено: C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na 298,0210; Знайдено, % 298,0214.

**1-(3-Фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.14f).** Ттопл. 134-135 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1720 (с, C=O) cm<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 7.78 – 7.67 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.62 – 7.52 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 162.1 (д,  $^1J_{C-F} = 246.9$  Гц, C<sub>Ar</sub>-3), 160.7 (O=C-O), 140.3 (C<sub>Tr</sub>-4), 136.9 (д,  $^3J_{C-F} = 10.7$  Гц, CH<sub>Ar</sub>), 131.8 (д,  $^3J_{C-F} = 8.8$  Гц, CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (кв,  $^2J_{C-F} = 41.2$  Гц, C<sub>Tr</sub>-5), 123.4 (д,  $^4J_{C-F} = 2.3$  Гц, C<sub>Ar</sub>-1), 119.2 (кв,  $^1J_{C-F} = 270.3$  Гц, CF<sub>3</sub>), 119.0 (д,  $^2J_{C-F} = 20.7$  Гц, CH<sub>Ar</sub>), 114.8 (д,  $^2J_{C-F} = 25.9$  Гц, CH<sub>Ar</sub>); MS (m/z): 276 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 43.65; H 1.83; N 15.27; Знайдено, %: C 43.73; H 1.88; N 15.22. HRMS (ESI-Orbitrap) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Обчислено: C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na 298,0210; Знайдено, % 298,0221.

**1-(4-Фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.14g).** Ттопл. 148-149 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1725 (с, C=O) cm<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7.96 – 7.68 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>-2,6), 7.49 (т,  $J = 7.6$  Гц, 2H, H<sub>Ar</sub>-3,5). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 163.7 (д,  $^1J_{C-F} = 249.1$  Гц, C<sub>Ar</sub>-4), 160.7 (O=C-O), 140.1 (C<sub>Tr</sub>-4), 132.2 (д,  $^4J_{C-F} = 2.6$  Гц, C<sub>Ar</sub>-1), 129.6 (кв,  $^2J_{C-F} = 41.2$  Гц, C<sub>Tr</sub>-5), 129.5 (д,  $^3J_{C-F} = 9.3$  Гц, CH<sub>Ar</sub>-2,6), 119.3 (кв,  $^1J_{C-F} = 270.6$  Гц, CF<sub>3</sub>), 117.0 (д,  $^2J_{C-F} = 23.5$  Гц, CH<sub>Ar</sub>-3,5); MS (m/z): 276 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 43.65; H 1.83; N 15.27; Знайдено, %: C 43.70; H 1.79; N 15.34. HRMS (ESI-Orbitrap) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Обчислено: C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na 298,0210; Знайдено, % 298,0219.

**Етил 1-феніл-5-(піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.15a).** Ттопл. 122–123°C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1750 (с, C=O) cm<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 8.53 (д,  $J = 2.9$  Гц, 1H, H<sub>Py</sub>-6), 7.91 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H, H<sub>Py</sub>-4), 7.75 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, H<sub>Py</sub>-3), 7.45-7.37 (м, 6H, Ph+ H<sub>Py</sub>-5), 4.20 (кв,  $J = 6.8$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.11 (т,  $J = 6.8$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 160.5 (O=C-O), 149.9 (CH<sub>Py</sub>-6), 146.1 (C<sub>Py</sub>-2), 140.5 (C<sub>Tr</sub>-5), 137.4 (C<sub>Tr</sub>-4), 137.1 (CH<sub>Py</sub>-

4), 136.1 (C<sub>Ph</sub>-1), 130.3 (CH<sub>Ph</sub>), 129.8 (2 x CH<sub>Ph</sub>), 127.4 (CH<sub>Py</sub>-5), 125.7 (2 x CH<sub>Ph</sub>), 125.0 (CH<sub>Py</sub>-2), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>); MS (m/z): 295 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C 65.30; H 4.79; N 19.04; Знайдено, %: C 65.37; H 4.85; N 19.01. HRMS (ESI-Orbitrap) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Обчислено: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Na 317,1009; Знайдено, % 317,1018.

**Етил-1-феніл-5-(піридин-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.16a).**

Вихід 78%. Ттопл. 135–136 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 8.60 (д.д, *J* = 4.7, 1.2 Гц, 1H, H<sub>Py</sub>-6), 8.57 (д, *J* = 1.4 Гц, 1H, H<sub>Py</sub>-3), 7.84 (д.т, *J* = 7.9, 1.4 Гц, 1H, H<sub>Py</sub>-5), 7.52 – 7.47 (м, 3H, H<sub>аром.</sub>), 7.45–7.42 (м, 3H, H<sub>аром.</sub>), 4.23 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.14 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 160.6 (O-C=O), 150.9 (CH<sub>Py</sub>-2), 150.8 (CH<sub>Py</sub>-6), 139.0 (C<sub>Триазол</sub>-5), 138.5 (CH<sub>Py</sub>-4), 137.4 (C<sub>Триазол</sub>-4), 135.6 (C<sub>Ph</sub>-1), 130.6 (CH<sub>Ph</sub>-4), 129.9 (2xCH<sub>Ph</sub>-3,5), 126.6 (2xCH<sub>Ph</sub>-2,6), 123.4 (CH<sub>Py</sub>-5), 122.9 (C<sub>Py</sub>-3), 61.1 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): m/z (%) = 295 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 65.39; H 4.74; N 19.01. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 65.30; H 4.79; N 19.04.

**Етил 5-(діетоксиметил)-1-*m*-толіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.17b).**

Вихід 79%. жовта рідина. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.41–7.32 (м, 4H, H<sub>Ar</sub>), 6.12 (с, 1H, CH), 4.34 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.58–3.52 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.41–3.36 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.34 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.93 (т, *J* = 6.9 Гц, 6H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 160.6 (O=C-O), 138.6 (C<sub>Триазол</sub>-5), 138.2 (C<sub>Ar</sub>-3), 136.7 (C<sub>Ar</sub>-1), 136.5 (C<sub>Триазол</sub>-4), 130.4 (CH<sub>Ar</sub>-5), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>-4), 126.4 (CH<sub>Ar</sub>-2), 123.0 (CH<sub>Ar</sub>-6), 94.3 (CH), 63.4 (2xCH<sub>2</sub>O), 61.1 (CH<sub>2</sub>O), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (2xCH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>). MS (m/z): 334 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (333,1689): C, 61.25; H, 6.95; N, 12.60; Знайдено, %: C, 61.29; H, 6.91; N, 12.72.

**Етил 5-(діетоксиметил)-1-(4-етилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.17c).**

Вихід 85%. Жовта рідина. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.51 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, H<sub>Ar</sub>-2,6), 7.37 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, H<sub>Ar</sub>-3,5), 6.15 (с, 1H, CH), 4.37 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.60 (д.кв, *J* = 9.8, 7.0 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.41 (д.кв, *J* = 9.8, 7.0 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.69 (кв, *J* = 7.5 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.34 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.95 (т, *J* = 7.0 Гц, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 161.1 (O=C-O), 146.2 (C<sub>Ar</sub>-4), 139.1 (C<sub>Триазол</sub>-5), 137.0 (C<sub>Триазол</sub>-4), 135.1

(C<sub>Ar</sub>-1), 128.4 (2xCH<sub>Ar</sub>-3,5), 126.2 (2xCH<sub>Ar</sub>-2,6), 94.9 (CH), 63.9 (2xCH<sub>2</sub>O), 61.5 (CH<sub>2</sub>O), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>), 15.1 (2xCH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>). MS (m/z): 348 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (347,1845): C, 62.23; H, 7.25; N, 12.10; Знайдено, %: C, 62.36; H, 7.18; N, 12.17.

**Етил 1-(3-хлорфеніл)-5-(діетоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.17e).** Вихід 87%. Ттопл. 46-47 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.80 (с, 1H, H<sub>Ar</sub>-2), 7.72–7.57 (м, 3H, H<sub>Ar</sub>), 6.19 (д, *J* = 1.6 Гц, 1H, CH), 4.37 (д.кв, *J* = 6.6, 1.5 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.69–3.54 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.52–3.39 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35 (д.т, *J* = 6.1, 1.6 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.98 (д.т, *J* = 6.8, 1.6 Гц, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 160.9 (O=C-O), 139.4 (C<sub>Триазол</sub>-5), 138.4 (C<sub>Ar</sub>-1), 137.1 (C<sub>Триазол</sub>-4), 133.2 (C<sub>Ar</sub>-3), 130.9 (CH<sub>Ar</sub>-5), 130.4 (CH<sub>Ar</sub>-4), 126.6 (CH<sub>Ar</sub>-2), 125.3 (CH<sub>Ar</sub>-6), 94.7 (CH), 64.0 (2xCH<sub>2</sub>O), 61.7 (CH<sub>2</sub>O), 15.2 (2xCH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>). MS (m/z): 354 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (353,1142): C, 54.32; H, 5.70; N, 11.88; Знайдено, % C, 54.43; H, 5.79; N, 11.81.

**Етил 1-(4-хлорфеніл)-5-(діетоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.17f).** Вихід 89%. Ттопл. 49-50 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.74–7.56 (м, *J* = 8.3 Гц, 4H, H<sub>Ar</sub>), 6.17 (с, 1H, CH), 4.38 (д, *J* = 6.8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.60 (д, *J* = 6.8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.42 (д, *J* = 6.8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.34 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.97 (т, *J* = 6.8 Гц, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 160.9 (O=C-O), 139.3 (C<sub>Триазол</sub>-5), 137.1 (C<sub>Триазол</sub>-4), 136.2 (C<sub>Ar</sub>-1), 135.0 (C<sub>Ar</sub>-4), 129.2 (2xCH<sub>Ar</sub>-3,5), 128.2 (2xCH<sub>Ar</sub>-2,6), 94.8 (CH), 64.1 (2xCH<sub>2</sub>O), 61.6 (CH<sub>2</sub>O), 15.2 (2xCH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>). MS (m/z): 354 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (353,1142): C, 54.32; H, 5.70; N, 11.88; Знайдено, % C, 54.27; H, 5.75; N, 11.79.

**Етил 5-(діетоксиметил)-1-(2-нітрофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.17h).** Вихід 4%. Ттопл. 95-96 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 8.31 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, H-3), 7.98 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H, H-5), 7.92 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, H-4), 7.81 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, H-6), 6.08 (с, 1H, CH), 4.40 (кв, *J* = 6.7 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.62–3.38 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.36 (т, *J* = 6.7 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (т, *J* = 6.6 Гц, 6H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 160.7 (O=C-O), 144.9 (C<sub>Ar</sub>-2), 140.1 (C<sub>Триазол</sub>-5), 135.0 (C<sub>Триазол</sub>-4), 134.9 (CH<sub>Ar</sub>-5), 132.7 (CH<sub>Ar</sub>-6), 131.0



(CH<sub>Ar</sub>-4), 130.0 (C<sub>Ar</sub>-1), 125.9 (CH<sub>Ar</sub>-3), 94.4 (CH), 64.0 (2xCH<sub>2</sub>O), 61.7 (CH<sub>2</sub>O), 15.0 (2xCH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>). MS (m/z): 365 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (364,1383): C, 52.74; H, 5.53; N, 15.38; Знайдено, % C, 52.82; H, 5.45; N, 15.44.

**Етил 1-(2,5-дихлорфеніл)-5-(діетоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.17j).** Вихід 74%. Ттопл. 94-95 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.82 (с, 1H, H<sub>Ar</sub>-6), 7.79–7.73 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>-3,4), 6.10 (д, *J* = 3.0 Гц, 1H, CH), 4.39 (д.кв, *J* = 7.0, 3.9 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.63–3.54 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.52–3.40 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35 (д.т, *J* = 7.0, 3.0 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.98 (т, *J* = 6.9 Гц, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 160.7 (O=C-O), 140.5 (C<sub>Триазол</sub>-5), 136.4 (C<sub>Триазол</sub>-4), 135.7 (C<sub>Ar</sub>-1), 132.5 (CH<sub>Ar</sub>-3), 131.8 (C<sub>Ar</sub>-5), 131.5 (CH<sub>Ar</sub>-4), 130.6 (CH<sub>Ar</sub>-6), 130.5 (C<sub>Ar</sub>-2), 94.7 (CH), 64.0 (2xCH<sub>2</sub>O), 61.7 (CH<sub>2</sub>O), 15.1 (2xCH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>). MS (m/z): 388 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (387,0753): C, 49.50; H, 4.93; N, 10.82; Знайдено, % C, 49.41; H, 4.99; N, 10.86.

**2-Діазо-4,4-діетокси-N-(2-нітрофеніл)-3-оксобутанамід (2.4i).** Вихід 15%. В'язка рідина. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.94 (с, 1H, NH), 8.38 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, H<sub>Ar</sub>-3), 8.16 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, H<sub>Ar</sub>-6), 7.77 (т, *J* = 8.3 Гц, 1H, H<sub>Ar</sub>-5), 7.35 (т, *J* = 8.3 Гц, 1H, H<sub>Ar</sub>-4), 5.01 (с, 1H, CH), 3.79–3.58 (м, 4H, CH<sub>2</sub>O), 1.22 (т, *J* = 7.0 Гц, 6H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 189.9 (CO), 167.1 (CONH), 136.1 (C<sub>Ar</sub>-2), 135.9 (CH<sub>Ar</sub>-5), 132.9 (C<sub>Ar</sub>-1), 126.1 (CH<sub>Ar</sub>-3), 125.0 (CH<sub>Ar</sub>-4), 123.1 (CH<sub>Ar</sub>-6), 98.7 (CH), 74.5 (CN<sub>2</sub>), 62.9 (2xCH<sub>2</sub>O), 15.5 (CH<sub>3</sub>). MS (m/z): 337 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (336,1070): C, 50.00; H, 4.80; N, 16.66; Знайдено, % C, 50.14; H, 4.97; N, 16.79.

**Етил-5-метил-1-(піридин-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.29).** Вихід 75%. Ттопл. 77–79 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 8.81 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H, H<sup>2</sup><sub>Py</sub>), 8.78 (д, *J* = 6.1 Гц, 1H, H<sup>6</sup><sub>Py</sub>), 8.09 (д, *J* = 7.1 Гц, 1H, H<sup>4</sup><sub>Py</sub>), 7.67 (д.д, *J* = 7.9, 6.1 Гц, 1H, H<sup>5</sup><sub>Py</sub>), 4.37 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.58 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): m/z (%) = 233 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 56.81; H 5.27; N 24.19. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 56.89; H 5.21; N 24.12.

**Етил 1-(4-бром-2-(метоксикарбоніл)феніл)-5-(етилтіометил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.32).** Вихід 73%. Ттопл. 64-65 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР

(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.25 (с, 1H), 8.13 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.37 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 4.38 (к,  $J = 6.2$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.03 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.63 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.34 (к,  $J = 6.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 1.35 (т,  $J = 5.7$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.03 (т,  $J = 5.7$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 162.97 (O=C-OMe), 160.82 (O=C-OEt), 141.13 ( $\text{C}^4_{\text{триазол}}$ ), 136.52 ( $\text{C}^5_{\text{триазол}}$ ), 135.66 ( $\text{C}^1_{\text{арил}}$ ), 133.91 ( $\text{CH}^5_{\text{арил}}$ ), 133.05 ( $\text{C}^2_{\text{арил}}$ ), 130.90 ( $\text{CH}^3_{\text{арил}}$ ), 129.57 ( $\text{CH}^6_{\text{арил}}$ ), 124.47 ( $\text{C}^4_{\text{арил}}$ ), 60.94 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 52.89 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 25.09 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 21.71 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 14.19 (2 x C,  $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$  (I%): 428 (93%), 430 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 44.93, Н 4.16, N 9.92.  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}$ . Обчислено, %: С 44.87, Н 4.24, N 9.81.

**1-Бензил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.92a)** [170].

Вихід 73%. Ттопл. 160-161°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2.44 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.59 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.19 (д, 2H,  $J = 7.2$  Гц,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ph}}$ ), 7.25–7.38 (м, 3H,  $\text{H}^{3,4,5}_{\text{Ph}}$ ), 12.75 (ш.с, 1H, COOH). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 218 (100%)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**1-Бензил-5-етил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.92b)**. Вихід

77%. Ттопл. 108-109°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 0.90 (т, 3H,  $J = 7.4$  Гц,  $\text{CH}_3$ ), 2.91 (кв, 2H,  $J = 7.4$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 5.64 (с, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Ph}}$ ), 7.21 (д, 2H,  $J = 7.2$  Гц,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ph}}$ ), 7.27–7.46 (м, 3H,  $\text{H}^{3,4,5}_{\text{Ph}}$ ), 12.92 ш.с (1H, COOH). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 232 (100%)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . Знайдено, %: С 62.43; Н 5.78; N 18.22.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 62.33; Н 5.67; N 18.17.

**1-Бензил-5-пропіл-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.92c)**. Вихід

75%. Ттопл. 72-73°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 0.78 (т, 3H,  $J = 7.2$  Гц,  $\text{CH}_3$ ). 1.23–1.41 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.87 (т, 2H,  $J = 7.6$  Гц,  $\text{CH}_3$ ), 5.64 (с, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Ph}}$ ), 7.21 (д, 2H,  $J = 7.4$  Гц,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ph}}$ ), 7.26–7.47 (м, 3H,  $\text{H}^{3,4,5}_{\text{Ph}}$ ), 12.93 (ш.с, 1H, COOH). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 246 (100%)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . Знайдено, %: С 63.81; Н 6.02; N 17.02.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 63.66; Н 6.16; N 17.13.

**1-Бензил-5-ізопропіл-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.92d)**.

Вихід 71%. Ттопл. 80-81 °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 1.14 (д, 6H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{CH}_3$ ). 3.42 (гептет, 2H,  $J = 6.9$  Гц, CH), 5.71 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.14 (д, 2H,  $J = 7.2$  Гц,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ph}}$ ), 7.24–7.41 (м, 3H,  $\text{H}^{3,4,5}_{\text{Ph}}$ ), 12.95 (ш.с, 1H, COOH). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 245 (100%)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . Знайдено, %: С 63.74; Н 6.11; N 17.07.

$C_{13}H_{13}N_3O_2$ . Обчислено, %: С 63.66; Н 6.16; N 17.13.

**1-Бензил-5-циклопропіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.92e).** Вихід 65%. Ттопл. 64–65°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 0.96 (м, 4Н,  $H_{cPr}$ ), 1.73 (м, 1Н,  $H_{cPr}$ ), 5.65 (с, 2Н,  $CH_2^{Ph}$ ), 7.19 (д, 2Н,  $J = 6.8$  Гц,  $H^{2,6}_{Ph}$ ), 7.28 (т, 1Н,  $J = 6.8$  Гц,  $H^4_{Ph}$ ), 7.33 (д.д, 2Н,  $J = 6.8, 7.8$  Гц,  $H^{3,5}_{Ph}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 244 (100%) [ $M+H^+$ ]. Знайдено, %: С 63.99; Н 5.58; N 17.13.  $C_{13}H_{13}N_3O_2$ . Обчислено, %: С 64.19; Н 5.39; N 17.27.

**1-Бензил-5-(етилтіометил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.92f).** Вихід 64%. Ттопл. 53–54°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 1.11 (т, 3Н,  $J = 7.3$  Гц,  $CH_3$ ), 2.43 (д, 2Н,  $J = 7.3$  Гц,  $CH_2CH_3$ ), 4.15 (с, 2Н,  $CH_2S$ ), 5.67 (с, 2Н,  $CH_2^{Ph}$ ), 7.27 (д, 2Н,  $J = 7.8$  Гц,  $H^{2,6}_{Ph}$ ), 7.36 (м, 3Н,  $H^{3,4,5}_{Ph}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 278 (100%) [ $M+H^+$ ]. Знайдено, %: С 56.50; Н 5.64; N 15.26.  $C_{13}H_{15}N_3O_2S$ . Обчислено, %: С 56.30; Н 5.45; N 15.15.

**1-Бензил-5-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.92g).** Вихід 67%. Ттопл. 188–189°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 5.45 (с, 2Н,  $CH_2^{Ph}$ ), 6.96 (м, 2Н,  $H_{Ph}$ ), 7.25 (м, 3Н,  $H_{Ph}$ ), 7.31 (д, 2Н,  $J = 7.8$  Гц,  $H_{Ph}$ ), 7.46 (м, 3Н,  $H_{Ph}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 280 (100%) [ $M+H^+$ ]. Знайдено, %: С 68.91; Н 4.74; N 15.17.  $C_{16}H_{13}N_3O_2$ . Обчислено, %: С 68.81; Н 4.69; N 15.05.

**1-Бензил-5-(фуран-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.92h).** Вихід 63%. Ттопл. 156–157°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 5.82 (с, 2Н,  $CH_2$ ), 6.62 (д.д, 1Н,  $J = 1.6, 3.2$  Гц,  $H^4_{фуран}$ ), 7.12 (д, 2Н,  $J = 7.6$  Гц,  $H^{2,6}_{Ph}$ ); 7.25–7.28 (м, 4Н,  $H^{3,4,5}_{Ph}+H^3_{фуран}$ ), 7.84 (с, 1Н,  $H^5_{фуран}$ ), 13.00 (ш.с, 1Н, COOH). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 270 (100%) [ $M+H^+$ ]. Знайдено, %: С 62.67; Н 3.96; N 15.73.  $C_{14}H_{11}N_3O_2$ . Обчислено, %: С 62.45; Н 4.12; N 15.61.

**1-(Біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.93).** Вихід 77%. Ттопл. >300°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.23–1.31 м ( $2H_{норборніл}$ ), 1.43 т ( $1H_{норборніл}$ ,  $J = 8.8$  Гц), 1.86–1.94 м ( $2H_{норборніл}$ ), 1.53–1.68 м ( $2H_{норборніл}$ ), 2.26 д ( $1H_{норборніл}$ ,  $J = 12.7$  Гц), 2.49–2.53 м ( $2H_{норборніл}$ ), 2.54 с (3Н,  $CH_3$ ), 4.32 д.д ( $1H_{норборніл}$ ,  $J = 8.4, 4.0$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 222 [ $M+H^+$ ]. Знайдено, %: С 59.79, Н 6.94, N 18.71.  $C_{11}H_{15}N_3O_2$ . Обчислено, %:

C 59.71, H 6.83, N 18.99.

**трет-Бутил 4-(4-(етоксикарбоніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (2.98).** Вихід 70%. Ттопл. 133–134 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 4.60 (т.т, *J* = 3.7, 11.1 Гц, 1H, CH), 4.29 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.06 (д, *J* = 12.7 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.95 (т, *J* = 3.2, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.56 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.99 (д, *J* = 11.6 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.88 (кв.д, *J* = 3.7, 11.8 Гц, 2H), 1.42 (с, 9H, *t*Bu), 1.30 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): *m/z* (%) = 239 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 56.81; H 5.27; N 24.19. C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Обчислено, %: C 56.70; H 7.70; N 16.51.

**Етил 5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(2-(піролідин-1-іл)етил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.99а).** Вихід 71%. Ттопл. 42–43 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 1.24 т (3H, *J* = 7.1 Гц, CH<sub>3</sub>). 1.59–1.71 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.26–2.37 м (4H, CH<sub>2</sub>N), 2.80 т (2H, *J* = 6.0 Гц, CH<sub>2</sub>N), 4.20 кв (2H, *J* = 7.1 Гц, CH<sub>2</sub>O), 4.31 т (2H, *J* = 6.0 Гц, CH<sub>2</sub>N), 6.10 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.91 д (1H, *J* = 8.0 Гц, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>), 6.94–7.03 м (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>). Мас-спектр (CI): *m/z* (%) = 359 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 60.41; H 6.28; N 15.52. C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Обчислено, %: C 60.32; H 6.19; N 15.63.

**Етил 1-(3-аміно-3-оксопропіл)-5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.99b).** Вихід 75%. Ттопл. 58–59 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 1.08 т (3H, *J* = 6.9 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.74 т (2H, *J* = 6.9 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.46 кв (2H, *J* = 6.9 Гц, CH<sub>2</sub>O), 4.34 т (1H, *J* = 6.8 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.10 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.76 с (1H, NH), 6.93–7.01 м (2H, H<sup>6,7</sup><sub>Ar</sub>), 7.03 с (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>), 7.38 с (2H, NH). Мас-спектр (CI): *m/z* (%) = 333 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 54.34; H 4.97; N 16.81. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Обчислено, %: C 54.21; H 4.85; N 16.86.

**Діетил 1,1'-(1,2-феніленбіс(метилен))біс(5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат) (2.104).** Вихід 89%. Ттопл. 98–99 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 1.33 т (6H, *J* = 7.3 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.50 с (6H, CH<sub>3</sub><sup>триазол</sup>), 4.33 к (4H, *J* = 7.3 Гц, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.85 с (4H, CH<sub>2</sub>), 6.76 д.д (2H, *J* = 6.3, 2.9 Гц, H<sub>Ar</sub>), 7.32 д.д (2H, *J* = 6.3, 2.9 Гц, H<sub>Ar</sub>). Мас-спектр (CI): *m/z* (%) = 413 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 58.41; H 5.66; N 20.23. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Обчислено, %: C 58.24; H 5.87; N 20.38.

**1,1'-(1,2-Феніленбіс(метилен))біс(5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова**

**кислота) (2.105).** Вихід 95%. Ттопл. 218–219°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2.49 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 5.84 с (4H,  $\text{CH}_2$ ), 6.77 д.д (2H,  $J = 6.3, 2.9$  Гц,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.33 д.д (2H,  $J = 6.3, 2.9$  Гц,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 357 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: С 53.75; Н 4.67; N 23.40.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4$ . Обчислено, %: С 53.93; Н 4.53; N 23.58.

**Етил 1-(2-(2-хлорфеніл)-1-етоксикарбоніл-етил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.107).** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.23 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Гц), 1.40 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Гц), 2.25 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.69 т (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 11.0$  Гц), 3.97 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 4.5, 14.1$  Гц), 4.25 к (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Гц), 4.39 к (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Гц), 5.36 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J = 4.6, 10.7$  Гц), 6.92 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{аром.}}$ ,  $J = 7.5$  Гц), 7.03 т (1H,  $\text{H}^5_{\text{аром.}}$ ,  $J = 7.5$  Гц), 7.16 т (1H,  $\text{H}^4_{\text{аром.}}$ ,  $J = 7.5$  Гц), 7.34 д (1H,  $\text{H}^3_{\text{аром.}}$ ,  $J = 7.5$  Гц). Знайдено, %: С 55.61, Н 5.34, N 19.59.  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$ . Обчислено, %: С 55.82, Н 5.51, N 11.49.

**Метил 1-(2-аміно-2-оксоетил)-5-фенетил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.108a).** Вихід 78%. Ттопл. 148–149°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.86 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 8.3$  Гц), 3.12 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 8.3$  Гц), 3.88 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.94 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.15–7.33 м (5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.38 с (1H, CONH), 7.77 с (1H, CONH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 289 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: С 58.42; Н 5.51; N 19.37.  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ . Обчислено, %: С 58.32; Н 5.59; N 19.43.

**Метил 1-(2-(метиламіно)-2-оксоетил)-5-фенетил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.108b).** Вихід 74%. Ттопл. 166–167°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.70 д (3H,  $\text{CH}_3\text{NH}$ ,  $J 3.3$  Гц), 2.85 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.3$  Гц), 3.15 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.3$  Гц), 3.86 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.91 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.14–7.32 м (5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 8.24 ш.с (1H, NH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 303 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: С 59.56; Н 5.89; N 18.55.  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ . Обчислено, %: С 59.59; Н 6.00; N 18.53.

**Метил 1-(2-аміно-2-оксоетил)-5-(феноксиметил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.108c).** Вихід 76%. Ттопл. 161–162°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 3.91 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 5.20 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.47 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.95–7.06 м (3H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.29 т (2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ph}}$ ,  $J = 7.8$  Гц), 7.36 с (1H, CONH), 7.73 с (1H, CONH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 291 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: С 53.72; Н 4.93; N 19.37.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ . Обчислено, %: С 53.79; Н 4.86; N 19.30.

**Метил 1-(2-(метиламіно)-2-оксоетил)-5-(феноксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.108d).** Вихід 74%. Ттопл. 139–141°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.64 д (3H, CH<sub>3</sub>NH, *J* 3.3 Гц), 3.90 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 5.18 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.47 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.92–7.02 м (3H, H<sub>Ph</sub>), 7.28 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.7 Гц), 8.18 ш.с (1H, NH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 305 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 55.38; Н 5.37; N 18.44. С<sub>14</sub>Н<sub>16</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>4</sub>. Обчислено, %: С 55.26; Н 5.30; N 18.41.

**2-(2-(1-(2-Аміно-2-оксоетил)-4-(метоксикарбоніл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)етилкарбамоїл)бензойна кислота (2.112).** Вихід 71%. Ттопл. 208–209°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 3.27 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 6.7 Гц), 3.67 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.83–3.95 м (2H, CH<sub>2</sub>N), 5.13 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.37 с (1H, NH), 7.74–7.91 м (6H, H<sub>Ph</sub>+NH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 376 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 51.27; Н 4.55; N 18.72. С<sub>16</sub>Н<sub>17</sub>Н<sub>5</sub>О<sub>6</sub>. Обчислено, %: С 51.20; Н 4.57; N 18.66.

**Етил 1-(2-аміно-2-оксоетил)-5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.114a).** Вихід 81%. Ттопл. 198–199°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.25 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.0 Гц), 4.21 кв (2H, CH<sub>2</sub>O, *J* = 7.0 Гц), 4.85 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.09 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.90–7.01 м (3H, H<sub>Ar</sub>), 7.31 с (1H, NH), 7.64 с (1H, NH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 319 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 52.79; Н 4.41; N 17.71. С<sub>14</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>5</sub>. Обчислено, %: С 52.83; Н 4.43; N 17.60.

**Етил 1-(1-аміно-1-оксопропан-2-іл)-5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.114b).** Вихід 77%. Ттопл. 124–125°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.22 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 6.8 Гц), 1.77 д (2H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.0 Гц), 4.19 кв (2H, CH<sub>2</sub>O, *J* = 6.8 Гц), 4.86 кв (1H, CH, *J* = 7.0 Гц), 6.09 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.84 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.6 Гц), 6.89 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>), 6.95 д (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.6 Гц), 7.24 с (1H, NH), 7.34 с (1H, NH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 333 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 54.25; Н 4.89; N 16.81. С<sub>15</sub>Н<sub>16</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>5</sub>. Обчислено, %: С 54.21; Н 4.85; N 16.86.

**Етил-1-(1-аміно-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.114c).** Вихід 70%. Ттопл. 202–203°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.15 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1 Гц), 1.67 с (6H, CH<sub>3</sub>), 4.12 кв (2H, CH<sub>2</sub>O, *J* = 7.1 Гц), 6.07 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.77 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.0 Гц), 6.80 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>), 6.87 д (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.0 Гц), 7.21 с (1H, NH),

7.26 с (1H, NH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 347  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C 55.41; H 5.26; N 16.15.  $C_{16}H_{18}N_4O_5$ . Обчислено, %: C 55.49; H 5.24; N 16.18.

**Етил 1-(1-аміно-1-оксобутан-2-іл)-5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.114d).** Вихід 75%. Ттопл. 109–111°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 0.78 т (3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.24 т (3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.1$  Гц), 2.17–2.38 м (2H,  $CH_2$ ), 4.20 д (2H,  $CH_2O$ ,  $J = 7.1$  Гц), 4.61 д.д (1H, CH,  $J$  10.3, 4.7 Гц), 6.10 д (2H,  $OCH_2O$ ,  $J$  3.9 Гц), 6.82 д (1H,  $H^6_{Ar}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 6.86 с (1H,  $H^2_{Ar}$ ), 6.97 д (1H,  $H^5_{Ar}$ ,  $J = 7.9$  Гц), 7.30 с (1H, NH), 7.33 с (1H, NH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 347  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C 55.54; H 5.20; N 16.24.  $C_{16}H_{18}N_4O_5$ . Обчислено, %: C 55.49; H 5.24; N 16.18.

**3-(4-Ацетил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)пропанамід (2.118с).** Вихід 73%. Ттопл. 63–64°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2.47 с (3H,  $CH_3$ ), 2.51 с (3H,  $CH_3$ ), 2.68 т (2H,  $J = 5.2$  Гц,  $CH_2$ ), 4.42 т (1H,  $J = 5.2$  Гц,  $CH_2$ ), 6.89 с (1H, NH), 7.40 с (1H, NH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 197  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C 48.90; H 6.27; N 28.52.  $C_8H_{12}N_4O_2$ . Обчислено, %: C 48.97; H 6.16; N 28.56.

**Етил 5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.125).** Вихід 58%. Ттопл. 188–189°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.28 т (3H,  $J = 7.0$  Гц,  $CH_3$ ), 2.79 с (3H,  $CH_3$ ), 4.27 к (2H,  $J = 7.0$  Гц,  $CH_2$ ), 6.09 с (2H,  $CH_2$ ), 6.85–6.94 м (2H<sub>аром.</sub>), 6.99 с (1H,  $H^2_{аром.}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 360  $[M+H]^+$ . Знайдено, %:  $C_{15}H_{13}N_5O_4S$ : C, 50.19; H, 3.71; N, 19.41. Обчислено, %: C, 50.13; H, 3.65; N, 19.49.

**Етил 5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(тіазол-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.126а).** Вихід 77%. Ттопл. 148–149°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.27 т (3H,  $J = 6.8$  Гц,  $CH_3$ ), 4.26 к (2H,  $J = 6.8$  Гц,  $CH_2$ ), 6.06 с (2H,  $CH_2$ ), 6.81–6.91 м (2H<sub>аром.</sub>), 6.93 с (1H,  $H^2_{аром.}$ ), 7.68 д (1H<sub>тіазол</sub>,  $J$  3.4 Гц), 7.78 д (1H,  $H_{тіазол}$ ,  $J$  3.4 Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 344  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C 52.37; H 3.32; N 16.36.  $C_{15}H_{12}N_4O_4S$ . Обчислено, %: C 52.32; H 3.51; N 16.27.

**Етил 5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(4-метилтіазол-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.126b).** Вихід 75%. Ттопл. 139–141°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.28 т (3H,  $J = 7.1$  Гц,  $CH_3$ ), 2.36 с (3H,  $CH_3$ ), 4.27 к

(2H,  $J = 7.1$  Гц, CH<sub>2</sub>), 6.07 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.85 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.0$  Гц), 6.88 д.д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.0$ , 1.5 Гц), 6.95 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 1.5$  Гц), 7.33 с (1H, H<sub>триазол</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 359 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 53.69; Н 3.99; N 15.57. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Обчислено, %: С 53.62; Н 3.94; N 15.63.

**1-(4-Фторфеніл)-1,5,6,7-тетрагідротіопірано[2,3-*d*][1,2,3]триазолу 4,4-діоксид (2.139).** Вихід 87%. Ттопл. 238–239°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. ч.: 2.12–2.27 м (3H, CH<sub>2</sub>), 2.58–2.69 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.93–3.20 м (2H, CH<sub>2</sub>), 6.96 т (2H,  $J = 7.8$  Гц, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>), 7.24 дд (2H  $J = 4.4$ , 7.8 Гц, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 268 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 49.49; Н 3.71; N 15.78. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: С 49.43; Н 3.77; N 15.72.

**Диметил 1-(4-етилфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонат (2.147а).** Отримують в суміші з 2.148а в молярному співвідношенні 0,85:1. Чисті сполуки, виділені за допомогою рідинної хроматографії. Темно-жовте масло. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 7.51 (д.д,  $J = 8.2$ , 2.0 Гц, 2H, H<sub>Ar</sub>-2,6), 7.43 ( $J = 8.3$ , 2.0 Гц, 2H, H<sub>Ar</sub>-3,5), 3.73 (д.д,  $J = 11.3$ , 2.3 Гц, 6H, CH<sub>3</sub>O), 2.68 (кв,  $J = 7.6$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.42 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.19 (т,  $J = 7.6$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 146.45 (C<sub>Ar</sub>-4), 142.01 (д, <sup>2</sup> $J_{C-P} = 34.6$  Гц, C<sub>Триазол</sub>-5), 134.29 (C<sub>Ar</sub>-1), 133.20 (д, <sup>1</sup> $J_{C-P} = 234.6$  Гц, C<sub>Триазол</sub>-4), 129.41 (2хC<sub>Ar</sub>-2,6), 125.76 (2хC<sub>Ar</sub>-3,5), 53.42 (д,  $J_{C-P} = 5.7$  Гц, CH<sub>3</sub>O), 28.27 (CH<sub>2</sub>), 15.76 (CH<sub>3</sub>), 9.58 (CH<sub>3</sub>). MS ( $m/z$ ): 296 (M<sup>+</sup>+1) Обчислено, %: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P (295,1086): С, 52.88; Н, 6.14; N, 14.23; Знайдено, %: С, 52.94; Н, 6.17; N, 14.19.

**1-(4-Етилфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол (2.148а).** Ттопл. 91–92 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 7.63 (с, 1H, H<sub>Триазол</sub>), 7.45 (д.д,  $J = 8.3$ , 2.0 Гц, 2H, H<sub>Ar</sub>-2,6), 7.39 (д.д,  $J = 8.3$ , 2.0 Гц, 2H, H<sub>Ar</sub>-3,5), 2.68 (кв,  $J = 7.6$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.26 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18 (т,  $J = 7.6$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 145.59 (C<sub>Ar</sub>-4), 134.13 (C<sub>Ar</sub>-1), 133.38 (C<sub>Триазол</sub>-5), 133.36 (C<sub>Триазол</sub>-4), 129.28 (2хC<sub>Ar</sub>-2,6), 125.15 (2хC<sub>Ar</sub>-3,5), 28.23 (CH<sub>2</sub>), 15.80 (CH<sub>3</sub>), 9.26 (CH<sub>3</sub>). MS ( $m/z$ ): 188 (M<sup>+</sup>+1) Обчислено, %: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (187,1109): С, 70.56; Н, 7.00; N, 22.44; Знайдено, %: С, 70.43; Н, 7.07; N, 22.51.

**Диметил 1-(4-етоксифеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонат**



**(2.147b)**. Отримують в суміші з **2.148b** в молярному співвідношенні 0,5:1. Чисті сполуки, виділені за допомогою рідинної хроматографії. Темно-жовте масло. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.54 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 7.13 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 4.10 (д,  $J = 6.8$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.76 (д,  $J = 11.4$  Гц, 6H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.43 (с, 2H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (т,  $J = 6.8$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 159.98 ( $\text{C}_{\text{Ar-4}}$ ), 142.14 (д,  $^1J_{\text{C-P}} = 34.6$  Гц,  $\text{C}_{\text{Триазол-5}}$ ), 133.00 (д,  $^1J_{\text{C-P}} = 237.1$  Гц,  $\text{C}_{\text{Триазол-4}}$ ), 128.25 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 127.39 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 115.59 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 64.11 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 53.44 (д,  $J = 5.7$  Гц, 2х $\text{CH}_3\text{O}$ ), 14.99 ( $\text{CH}_3$ ), 9.55 ( $\text{CH}_3$ ). MS (m/z): 312 ( $\text{M}^+ + 1$ ) Обчислено, %:  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}$  (311,1035): C, 50.16; H, 5.83; N, 13.50; Знайдено, %: C, 50.21; H, 5.93; N, 13.59.

**1-(4-Етоксифеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол (2.148b)** [275]. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.65 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Триазол}}$ ), 7.47 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 7.11 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 4.11 (д,  $J = 6.8$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.27 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (т,  $J = 6.8$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 158.99 ( $\text{C}_{\text{Ar-4}}$ ), 133.78 ( $\text{C}_{\text{Триазол-5}}$ ), 132.69 ( $\text{CH}_{\text{Триазол-4}}$ ), 129.25 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 126.34 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 115.04 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 63.55 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 14.55 ( $\text{CH}_2$ ), 8.74 ( $\text{CH}_3$ ).

**Диметил 5-метил-1-(4-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-ілфосфонат (2.147с)**. Отримують в суміші з **2.148с** в молярному співвідношенні 1:1. Чисті сполуки, виділені за допомогою рідинної хроматографії. Темно-жовте масло. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.34 (д.д,  $J = 8.8, 4.4$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 7.15 (т,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 3.79 (д,  $J = 11.4$  Гц, 6H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.43 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 163.03 (д,  $^1J_{\text{C-F}} = 247.7$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ar-4}}$ ), 142.37 (д,  $^2J_{\text{C-P}} = 34.7$  Гц,  $\text{C}_{\text{Триазол-5}}$ ), 133.24 (д,  $^1J_{\text{C-P}} = 237.1$  Гц,  $\text{C}_{\text{Триазол-4}}$ ), 132.01 (д,  $^4J_{\text{C-F}} = 2.9$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ar-4}}$ ), 128.46 (д,  $^3J_{\text{C-F}} = 9.2$  Гц, 2х $\text{C}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 117.15 (д,  $^2J_{\text{C-F}} = 23.2$  Гц, 2х $\text{CH}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 53.48 (д,  $J_{\text{C-P}} = 5.7$  Гц,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 9.53 ( $\text{CH}_3$ ). MS (m/z): 286 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{O}_3\text{P}$ : C, 46.32; H, 4.59; N, 14.73; Знайдено, %: C, 46.32; H, 4.59; N, 14.73.

**1-(4-Фторфеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол (2.148с)**. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.46 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Триазол-4}}$ ), 7.35 (д.д,  $J = 8.8, 4.4$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 7.17 (т,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 2.22 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,

ДМСО- $d_6$ ): 162.60 (д,  $^1J_{C-F} = 246.8$  Гц,  $C_{Ar-4}$ ), 134.51 ( $C_{Триазол-5}$ ), 133.44 ( $CH_{Триазол-4}$ ), 132.91 (д,  $^4J_{C-F} = 2.7$  Гц,  $C_{Ar-4}$ ), 127.70 (д,  $^3J_{C-F} = 9.0$  Гц,  $2xCH_{Ar-2,6}$ ), 116.99 (д,  $^2J_{C-F} = 23.2$  Гц,  $2xCH_{Ar-3,5}$ ), 9.18 ( $CH_3$ ). Характеристики сполуки відповідають літературним даним [275].

**Диметил 1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонат (2.147d)**. Отримують в суміші з **2.148d** в молярному співвідношенні 1,2:1. Чисті сполуки, виділені за допомогою рідинної хроматографії. Темно-жовте масло. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.81 (с, 1H,  $H_{Ar-6}$ ), 7.69 – 7.55 (м, 3H,  $H_{Ar}$ ), 3.73 (д.д,  $J = 11.3, 2.4$  Гц, 6H,  $CH_3O$ ), 2.46 (с, 3H,  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 142.45 (д,  $^2J_{C-P} = 34.6$  Гц,  $C_{Триазол-5}$ ), 136.80 ( $C_{Ar-1}$ ), 134.58 ( $C_{Ar-3}$ ), 133.40 (д,  $^1J_{C-P} = 236.3$  Гц,  $C_{Триазол-4}$ ), 131.72 ( $CH_{Ar-5}$ ), 129.79 ( $CH_{Ar-4}$ ), 125.14 ( $CH_{Ar-2}$ ), 124.01 ( $CH_{Ar-6}$ ), 53.49 (д,  $J = 5.7$  Гц,  $CH_3O$ ), 9.27 ( $CH_3$ ). MS (m/z): 302 ( $M^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $C_{11}H_{13}ClN_3O_3P$  (301,0383): C, 43.80; H, 4.34; N, 13.93; Знайдено, %: C, 43.85; H, 4.38; N, 13.99.

**1-(3-Хлорфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол (2.148d)**. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.72 (с, 1H,  $H_{Ar-6}$ ), 7.69 – 7.55 (м, 4H,  $H_{Ar} + H_{Триазол-4}$ ), 2.31 (д,  $J = 2.1$  Гц, 3H,  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 137.70 ( $C_{Ar-1}$ ), 134.40 ( $C_{Триазол-5}$ ), 134.33 ( $C_{Ar-3}$ ), 133.67 ( $CH_{Триазол-4}$ ), 131.81 ( $CH_{Ar-5}$ ), 130.59 ( $CH_{Ar-4}$ ), 125.96 ( $CH_{Ar-2}$ ), 124.79 ( $CH_{Ar-6}$ ), 9.59 ( $CH_3$ ). Характеристики сполуки відповідають літературним даним [275].

**Диметил 1-(4-хлорфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонат (2.147e)**. Отримують в суміші з **2.148e** в молярному співвідношенні 1:1. Чисті сполуки, виділені за допомогою рідинної хроматографії. Темно-жовте масло. Спектр  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.72 – 7.67 (м, 2H,  $H_{Ar-3,5}$ ), 7.65 – 7.64 (м, 2H,  $H_{Ar-2,6}$ ), 3.73 (д,  $J = 11.3$  Гц, 6H,  $CH_3O$ ), 2.44 (с, 3H). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 142.31 (д,  $^2J_{C-P} = 34.5$  Гц,  $C_{Триазол-5}$ ), 135.22 ( $C_{Ar-1}$ ), 134.47 ( $C_{Ar-4}$ ), 133.43 (д,  $^1J_{C-P} = 238.7$  Гц,  $C_{Триазол-4}$ ), 130.21 ( $2xCH_{Ar-3,5}$ ), 127.71 ( $2xCH_{Ar-2,6}$ ), 53.47 (д,  $J = 5.6$  Гц,  $CH_3O$ ), 9.57 ( $CH_3$ ). MS (m/z): 302 ( $M^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $C_{11}H_{13}ClN_3O_3P$  (301,0383): C, 43.80; H, 4.34; N, 13.93; Знайдено, %: C, 43.92; H, 4.25; N, 13.78.

**1-(4-Хлорфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол (2.148e).** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.70 – 7.65 (м, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 7.66 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Триазол-4}}$ ), 7.64 – 7.62 (м, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 2.30 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 135.34 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 134.45 ( $\text{C}_{\text{Триазол-5}}$ ), 134.38 ( $\text{C}_{\text{Ar-4}}$ ), 133.65 ( $\text{CH}_{\text{Триазол-4}}$ ), 130.09 ( $2\times\text{C}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 126.97 ( $2\times\text{C}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 9.25 ( $\text{CH}_3$ ). Характеристики сполуки відповідають літературним даним [275]

**Диметил 1-(3-бромфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонат (2.147f).** Отримують в суміші з **2.148f** в молярному співвідношенні 1,6:1. Чисті сполуки, виділені за допомогою рідинної хроматографії. Темно-жовте масло. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.98 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-2}}$ ), 7.85 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-4}}$ ), 7.71 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-6}}$ ), 7.62 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-5}}$ ), 3.77 (д,  $J = 11.4$  Гц, 6H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.49 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 142.45 (д,  $^2J_{\text{C-P}} = 34.8$  Гц,  $\text{C}_{\text{Триазол-5}}$ ), 136.87 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 133.50 ( $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$ ), 133.34 (д,  $^1J_{\text{C-P}} = 236.6$  Гц,  $\text{C}_{\text{Триазол-4}}$ ), 132.03 ( $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$ ), 128.73 ( $\text{CH}_{\text{Ar-2}}$ ), 125.17 ( $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$ ), 122.53 ( $\text{C}_{\text{Ar-3}}$ ), 53.49 (д,  $J = 5.7$  Гц,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 9.58 ( $\text{CH}_3$ ). MS (m/z): 346, 348 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{P}$  (344,9878): C, 38.17; H, 3.79; N, 12.14; Знайдено, %: C, 38.23; H, 3.73; N, 12.07.

**1-(3-Бромфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол (2.148f).** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.89 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-2}}$ ), 7.79 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-4}}$ ), 7.71 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Триазол}}$ ), 7.65 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-6}}$ ), 7.58 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-5}}$ ), 2.35 (с, 2H). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 137.77 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 134.58 ( $\text{C}_{\text{Триазол-5}}$ ), 133.64 ( $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$ ), 132.71 ( $\text{CH}_{\text{Триазол-4}}$ ), 131.95 ( $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$ ), 127.92 ( $\text{CH}_{\text{Ar-2}}$ ), 124.40 ( $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$ ), 122.50 ( $\text{C}_{\text{Ar-3}}$ ), 9.26 ( $\text{CH}_3$ ). Характеристики сполуки відповідають літературним даним [275].

**Диметил 1-(4-бромфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонат (2.147g).** Отримують в суміші з **2.148g** в молярному співвідношенні 1:1. Чисті сполуки, виділені за допомогою рідинної хроматографії. Темно-жовте масло. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.71 (ш.с, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.66 (ш.с, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.77 (д,  $J = 8.6$  Гц, 6H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.48 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 142.29 (д,  $^2J_{\text{C-P}} = 33.7$  Гц,  $\text{C}_{\text{Триазол-5}}$ ), 134.89 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 133.44 (д,

$^1J_{C-P} = 235.2$  Гц,  $C_{\text{Триазол-4}}$ , 133.17 (2x $CH_{Ar-3,5}$ ), 127.95 (2x $CH_{Ar-2,6}$ ), 123.78 ( $C_{Ar-4}$ ), 53.49 (д,  $J_{C-P} = 5.6$  Гц,  $CH_3O$ ), 9.59 ( $CH_3$ ). MS (m/z): 346, 348 ( $M^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $C_{11}H_{13}BrN_3O_3P$  (344,9878): C, 38.17; H, 3.79; N, 12.14; Знайдено, %: C, 38.13; H, 3.85; N, 12.22.

**1-(4-Бромфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол (2.147g).** Спектр  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.83 (ш.с, 3H,  $H_{Ar} + H_{\text{Триазол}}$ ), 7.60 (ш.с, 2H,  $H_{Ar}$ ), 2.34 (с, 3H,  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 135.76 ( $C_{\text{Триазол-5}}$ ), 134.44 ( $C_{Ar-1}$ ), 133.69 ( $CH_{\text{Триазол-4}}$ ), 133.06 (2x $CH_{Ar-3,5}$ ), 127.23 (2x $CH_{Ar-2,6}$ ), 122.87 ( $C_{Ar-4}$ ), 9.28 ( $CH_3$ ). Характеристики сполуки відповідають літературним даним [275].

**Диметил 5-метил-1-(3-(трифторметил)феніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонат (2.147h).** Отримують в суміші з **2.148h** в молярному співвідношенні 2,4:1. Чисті сполуки, виділені за допомогою рідинної хроматографії. Темно-жовте масло. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.09 (с, 1H,  $H_{Ar-2}$ ), 8.01–7.95 (м, 2H,  $H_{Ar-4,6}$ ), 7.87 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H,  $H_{Ar-5}$ ), 3.74 (д,  $J = 11.4$  Гц, 6H,  $CH_3O$ ), 2.46 (д,  $J = 0.8$  Гц, 3H,  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 142.68 (д,  $^2J_{C-P} = 34.7$  Гц,  $C_{\text{Триазол-5}}$ ), 136.32 ( $C_{Ar-1}$ ), 133.46 (д,  $^1J_{C-P} = 236.5$  Гц,  $C_{\text{Триазол-4}}$ ), 131.59 ( $CH_{Ar-5}$ ), 130.92 (кв,  $^2J_{C-F} = 32.8$  Гц,  $C_{Ar-3}$ ), 130.15 ( $CH_{Ar-6}$ ), 127.29 (кв,  $^3J_{C-F} = 3.6$  Гц,  $CH_{Ar-2}$ ), 123.93 (кв,  $^1J_{C-F} = 272.6$  Гц,  $CF_3$ ), 123.04 (кв,  $^3J_{C-F} = 3.8$  Гц,  $CH_{Ar-4}$ ), 53.48 (д,  $J = 5.7$  Гц, 2x $CH_3O$ ), 9.54 ( $CH_3$ ). MS (m/z): 336 ( $M^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $C_{12}H_{13}F_3N_3O_3P$  (344,9878): C, 43.00; H, 3.91; N, 12.54; Знайдено, %: C, 43.00; H, 3.91; N, 12.54.

**5-Метил-1-(3-(трифторметил)феніл)-1*H*-1,2,3-триазол (2.148h).** Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.98 (с, 1H,  $H_{Ar-2}$ ), 7.95–7.90 (м, 2H,  $H_{Ar-4,5}$ ), 7.82 (д,  $J = 7.8$  Гц, 4H,  $H_{Ar-6}$ ), 7.69 (с, 1H,  $H_{\text{Триазол}}$ ), 2.33 (с, 3H,  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 137.16 ( $C_{Ar-1}$ ), 134.77 ( $C_{\text{Триазол-5}}$ ), 133.79 ( $CH_{\text{Триазол-4}}$ ), 131.50 ( $CH_{Ar-5}$ ), 130.87 (кв,  $^2J_{C-F} = 32.5$  Гц,  $C_{Ar-3}$ ), 129.29 ( $CH_{Ar-6}$ ), 126.47 (кв,  $^3J_{C-F} = 3.7$  Гц,  $CH_{Ar-2}$ ), 123.99 (кв,  $^1J_{C-F} = 272.8$  Гц,  $CF_3$ ), 122.05 (кв,  $^3J_{C-F} = 3.9$  Гц,  $CH_{Ar-4}$ ), 9.21 ( $CH_3$ ).

**Диметил 5-метил-1-(3-нітрофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонат (2.147i).** Отримують в суміші з **2.148i** в молярному співвідношенні 2,7:1. Чисті

сполуки, виділені за допомогою рідинної хроматографії. Ттопл. 77–78 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.54 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-2}}$ ), 8.45 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-4}}$ ), 8.15 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-6}}$ ), 7.93 (т,  $J = 8.1$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-5}}$ ), 3.75 (д,  $J = 11.4$  Гц, 6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 2.49 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 148.77 ( $\text{C}_{\text{Ar-3}}$ ), 142.91 (д,  $^2J_{\text{C-P}} = 34.5$  Гц,  $\text{C}_{\text{Триазол-4}}$ ), 136.40 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 133.52 (д,  $^1J_{\text{C-P}} = 236.4$  Гц,  $\text{C}_{\text{Триазол-5}}$ ), 132.36 ( $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$ ), 131.77 ( $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$ ), 125.26 ( $\text{CH}_{\text{Ar-2}}$ ), 121.17 ( $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$ ), 53.52 (д,  $J = 5.7$  Гц,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 9.61 ( $\text{CH}_3$ ). MS (m/z): 313 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$  (312,0624): C, 42.32; H, 4.20; N, 17.94; Знайдено, %: C, 42.32; H, 4.20; N, 17.94.

**5-Метил-1-(3-нітрофеніл)-1H-1,2,3-триазол (2.148i).** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.40 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-2}}$ ), 8.37 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-4}}$ ), 8.08 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-6}}$ ), 7.87 (т,  $J = 8.1$  Гц, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar-5}}$ ), 7.71 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Триазол}}$ ), 2.36 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 148.77 ( $\text{C}_{\text{Ar-3}}$ ), 137.26 ( $\text{C}_{\text{Триазол-5}}$ ), 134.98 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 134.68 ( $\text{C}_{\text{Триазол-4}}$ ), 131.74 ( $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$ ), 131.41 ( $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$ ), 124.45 ( $\text{CH}_{\text{Ar-2}}$ ), 120.04 ( $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$ ), 9.31 ( $\text{CH}_3$ ). MS (m/z): 205 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$  (204,0647): C, 52.94; H, 3.95; N, 27.44; Знайдено, %: C, 52.86; H, 3.99; N, 27.41.

**Диметил 5-метил-1-(4-нітрофеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-ілфосфонат (2.147j).** Виділяли без додаткової очистки. Ттопл. 106-107 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.48 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 8.01 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 3.77 (д,  $J = 11.4$  Гц, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.55 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 148.38 ( $\text{C}_{\text{Ar-3}}$ ), 142.68 (д,  $^2J_{\text{C-P}} = 28.1$  Гц,  $\text{C}_{\text{Триазол-5}}$ ), 140.50 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 133.91 (д,  $^1J_{\text{C-P}} = 235.4$  Гц,  $\text{C}_{\text{Триазол-4}}$ ), 127.01 ( $2 \times \text{C}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 125.57 ( $2 \times \text{C}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 53.58 (д,  $J = 5.6$  Гц,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 9.77 ( $\text{CH}_3$ ). MS (m/z): 313 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$ : C, 42.32; H, 4.20; N, 17.94; Знайдено, %: C, 42.32; H, 4.20; N, 17.94. Кристалографічні дані CCDC-1829464: моноклінні кристали просторової групи  $\text{P} 2_1/c$ ,  $Z=4$ , розмір одиничної комірки:  $a = 7.76767(18)$ ,  $b = 20.4582(3)$ ,  $c = 9.43052(19)$  Å,  $\alpha = 90$ ,  $\beta = 113.749(3)$ ,  $\gamma = 90$ ,  $V = 1371.72$  Å<sup>3</sup>,  $1 \text{ calcd} = 1.386$  g/cm<sup>3</sup>.

### Синтез 5-форміл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилатів 2.21.

До розчину сполуки **2.17** (0,02 моль) у 5мл діоксану додавали 0.5мл конц. HCl. Суміш нагрівали під зворотним холодильником протягом 1хв і концентрували у вакуумі. 5-Формілтриазол **2.21** кристалізували з гексану.

#### Етил 5-форміл-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (**2.21a**).

Вихід 96%. T<sub>топл.</sub> 91-92 °C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1670 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 10.32 (с, 1H, CH), 7.57–7.64 (м, 5H, H<sub>Ph</sub>), 4.47 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 14.6 (CH<sub>3</sub>), 62.3 (CH<sub>2</sub>), 126.3 (2 x CH<sub>Ar</sub>), 129.7 (2 x CH<sub>Ar</sub>), 130.9 (CH<sub>Ar</sub>), 135.7 (C<sub>4Tr</sub>), 136.4 (C<sub>Ar</sub>), 141.7 (C<sub>5Tr</sub>), 160.3 (CO), 180.8 (COH); MS (m/z): 246 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C 58.77; H 4.52; N 17.13; Знайдено, %: C 58.64; H 4.60; N 17.02. HRMS (ESI-Orbitrap) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Обчислено: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na 268,0693; Знайдено, % 268,0701.

#### Етил 1-м-толіл-5-форміл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат гідрат (**2.21b**).

Вихід 91%. T<sub>топл.</sub> 83-85 °C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 7.58–7.36 (м, 3H, H<sub>Ar</sub>), 6.98 (с, 1H, H<sub>Ar</sub>-2), 6.51 (ш.с, 1H, O-CH-O), 4.39 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.39 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (ш.с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 161.4 (O=C-O), 143.0 (C<sub>Ar</sub>-3), 138.6 (C<sub>Триазол</sub>-5), 136.7 (C<sub>Триазол</sub>-4), 134.7 (C<sub>Ar</sub>-1), 130.3 (CH<sub>Ar</sub>-5), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>-4), 126.1 (CH<sub>Ar</sub>-2), 122.9 (CH<sub>Ar</sub>-6), 82.3 (O-CH-O, гідратна форма), 61.1 (CH<sub>2</sub>O), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) (m/z) Обчислено, %: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>: 260,1030; Знайдено, %: 260,1037.

Етил 1-(4-етилфеніл)-5-форміл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат гідрат (**2.21c**). Вихід 94%. T<sub>топл.</sub> 134-135 °C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 7.51 (ш.с, 1H, OH), 7.39–7.24 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>-2,6), 7.26 – 7.10 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>-3,5), 6.62 (ш.с, 1H, O-CH-O), 4.52–4.26 (м, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.71–2.53 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.47–1.26 (м, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23–1.03 (м, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 161.3 (O=C-O), 146.0 (C<sub>Ar</sub>-4), 140.4 (C<sub>Триазол</sub>-5), 135.7 (C<sub>Триазол</sub>-4), 134.7 (C<sub>Ar</sub>-1), 128.3 (2xCH<sub>Ar</sub>-3,5), 126.0 (2xCH<sub>Ar</sub>-2,6), 84.3 (O-CH-O, гідратна форма), 61.6 (CH<sub>2</sub>O), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) (m/z) Обчислено, %: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>: 274,1186; Знайдено, %: 274,1198.

**Етил 1-(4-фторфеніл)-5-форміл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (альдегідна + гідратна форма (1: 1)) (2.21d).** Сполука присутня у зразках у вигляді суміші альдегідної та гідратної форми. Вихід 95%. Ттопл. 97-98 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.28 (с, 1H, CH=O), 7.80–7.61 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>-2,6), 7.58–7.36 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>-3,5), 4.51–4.29 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.43–1.26 (м, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 180.7 (CH=O), 163.3 (д, *J* = 247.7 Гц, C<sub>Ar</sub>-4, гідратна форма), 163.1 (д, *J* = 247.6 Гц, C<sub>Ar</sub>-4, альдегідна форма), 161.5 (O=C-O, гідратна форма), 160.3 (O=C-O, альдегідна форма), 141.6 (C<sub>Триазол</sub>-4, гідратна форма), 140.0 (C<sub>Триазол</sub>-4, альдегідна форма), 136.2 (C<sub>Триазол</sub>-5, альдегідна форма), 135.8 (C<sub>Триазол</sub>-5, гідратна форма), 132.8 (д, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.3 Гц, C<sub>Ar</sub>-1, гідратна форма), 132.0 (д, *J* = 2.6 Гц, C<sub>Ar</sub>-1, альдегідна форма), 128.8 (д, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 9.3 Гц, CH<sub>Ar</sub>-2,6, гідратна форма), 128.5 (д, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 9.2 Гц, 2xCH<sub>Ar</sub>-2,6, альдегідна форма), 117.2 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 23.2 Гц, 2xCH<sub>Ar</sub>-3,5, альдегідна форма), 116.6 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 23.5 Гц, гідратна форма), 77,8 (O-CH-O, мало інтенсивний, гідратна форма), 62.3 (CH<sub>2</sub>O, альдегідна форма), 60.9 (CH<sub>2</sub>O, гідратна форма), 14.6 (д, *J* = 14.4 Гц, CH<sub>3</sub>, альдегідна форма), 10.1 (CH<sub>3</sub>, гідратна форма). HRMS (ESI) (*m/z*) Обчислено, %: C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 264,0779; Знайдено, %: 264,0782.

**Етил 1-(3-хлорфеніл)-5-форміл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.21e).** Вихід 93%. Ттопл. 93-94 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.29 (д, *J* = 1.8 Гц, 1H, CH=O), 7.82 (с, 1H, H<sub>Ar</sub>-3), 7.74–7.70 (м, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.66–7.62 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.46 (д.кв, *J* = 7.0, 1.8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.38 (д.т, *J* = 7.0, 1.8 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 180.7 (CH=O), 160.2 (O=C-O), 141.6 (C<sub>Триазол</sub>-4), 137.5 (C<sub>Ar</sub>-1), 135.9 (C<sub>Триазол</sub>-5), 133.7 (C<sub>Ar</sub>-3), 131.4 (CH<sub>Ar</sub>-5), 131.0 (CH<sub>Ar</sub>-4), 126.4 (CH<sub>Ar</sub>-2), 125.2 (CH<sub>Ar</sub>-6), 62.4 (CH<sub>2</sub>O), 14.5 (CH<sub>3</sub>). MS (*m/z*): 280 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (279,0411): C, 51.53; H, 3.60; N, 15.02; Знайдено, % C, 51.42; H, 3.75; N, 15.09.

**Етил 1-(4-хлорфеніл)-5-форміл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.21f).** Вихід 97%. Ттопл. 112-115 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.25 (с, 1H, CH=O), 7.90–7.46 (м, 4H, H<sub>Ar</sub>), 4.59–4.26 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.63–1.18 (м, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 180.7 (CH=O), 160.2 (O=C-O),

141.7 (C<sub>Триазол-4</sub>), 135.8 (C<sub>Триазол-5</sub>), 135.6 (C<sub>Ar-1</sub>), 135.2 (C<sub>Ar-4</sub>), 129.7 (2xCH<sub>Ar-3,5</sub>), 128.2 (2xCH<sub>Ar-2,6</sub>), 62.3 (CH<sub>2</sub>O), 14.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) (m/z) Обчислено, %: C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 280,0483; Знайдено, %: 280,0488.

**Етил 5-форміл-1-(4-метоксифеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.21g).** Вихід 95%. T<sub>топл.</sub> > 98-99 °C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.30 (д, *J* = 1.39 Гц, 1H, CH=O), 7.56 (д, *J* = 7.02 Гц, 2H, H<sub>Ar-2,6</sub>), 7.14 (д, *J* = 7.32 Гц, 2H, H<sub>Ar-3,5</sub>), 4.47 (кв, *J* = 5.8 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.88 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 1.39 (т, *J* = 5.8 Гц, 3H, Me). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 180.8 (CH=O), 161.0 (O=C-O), 160.4 (C<sub>Ar-4</sub>), 141.6 (C<sub>Триазол-4</sub>), 135.6 (C<sub>Триазол-5</sub>), 129.2 (C<sub>Ar-1</sub>), 127.7 (2xCH<sub>Ar-2,6</sub>), 114.7 (2xCH<sub>Ar-3,5</sub>), 62.2 (CH<sub>2</sub>O), 56.1 (CH<sub>3</sub>O), 14.5 (CH<sub>3</sub>). MS (m/z): 276 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (275,0906): C 56.72; H 4.76; N 15.27; Знайдено, %: C 56.64; H 4.83; N 15.15.

**Етил 5-форміл-1-(4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.21h).** Вихід 96%. T<sub>топл.</sub> 130-131 °C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.33 (с, 1H, CH=O); 8.48 (д, *J* = 8.61 Гц, 2H, H<sub>Ar-3,5</sub>), 7.98 (д, *J* = 8.60 Гц, 2H, H<sub>Ar-2,6</sub>), 4.49 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.41 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 180.6 (CH=O), 160.1 (O=C-O), 148.9 (C<sub>Ar-4</sub>), 141.9 (C<sub>Триазол-4</sub>), 141.1 (C<sub>Ar-1</sub>), 136.1 (C<sub>Триазол-5</sub>), 127.8 (2xCH<sub>Ar-2,6</sub>), 125.1 (2xCH<sub>Ar-3,5</sub>), 62.4 (CH<sub>2</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>). MS (m/z): 291 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (290,0651): C 49.66; H 3.47; N 19.30; Знайдено, %: C 49.48; H 3.58; N 19.34.

**Етил 1-(2,5-дихлорфеніл)-5-форміл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (альдегідна+гідратна форма) (2.21i).** Сполука присутня у зразках у вигляді суміші її альдегідної та гідратної форми. Вихід 90%. T<sub>топл.</sub> 77-79 °C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.31 (с, 1H, CH=O), 7.95 (с, 1H, H<sub>Ar-6</sub>), 7.83 (ш.с, 2H, H<sub>Ar-3,4</sub>), 4.46 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.37 (ш.с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 180.7 (CH=O), 159.9 (O=C-O), 141.3 (C<sub>Триазол-4</sub>), 136.2 (C<sub>Триазол-5</sub>, альдегідна форма), 135.4 (C<sub>Триазол</sub>, гідратна форма), 135.1 (C<sub>Ar-1</sub>), 133.1 (CH<sub>Ar-3</sub>), 132.8 (C<sub>Ar-2</sub>), 132.0 (CH<sub>Ar-4</sub>), 131.1 (C<sub>Ar-5</sub>), 129.5 (CH<sub>Ar-6</sub>), 90.4 (O-CH-O, гідратна форма), 62.5 (CH<sub>2</sub>O, альдегідна форма), 61.6 (CH<sub>2</sub>O, гідратна форма), 14.5



(CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) (m/z) Обчислено, %: C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 314,0094; Знайдено, %: 314,0099.

**Етил 1-(4-фторфеніл)-5-((2-фенілгідазино)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.22).** До розчину альдегіду **2.21d** 0,53г (2ммоль) у оцтовій кислоті (10мл) додавали фенілгідазин гідрохлорид 0,29 (2ммоль). Розчин нагрівали протягом 1 години, охолоджували і осад сполуки **2.22** фільтрували. Вихід 83%. жовта кристалічна речовина. Tтопл. 144-145 °C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 11.06 (с, 1H, NH), 8.29 (с, 1H, CH), 7.66 (д.д, *J* = 8.7, 4.9 Гц, 2H, H<sub>Ar-2,6</sub>), 7.48 (т, *J* = 8.7 Гц, 2H, H<sub>Ar-3,5</sub>), 7.06 (т, *J* = 7.8 Гц, 2H, H<sub>Ph</sub>), 6.75 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H, H<sub>Ph</sub>), 6.37 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H, H<sub>Ph</sub>), 4.39 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.36 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 163.1 (д, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 247.2 Гц, C<sub>Ar-4</sub>), 161.3 (O=C-O), 144.1 (C<sub>Ph-1</sub>), 137.6 (C<sub>Триазол-4</sub>), 135.1 (C<sub>Триазол-5</sub>), 134.9 (д, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2.9 Гц, C<sub>Ar-1</sub>), 129.4 (д, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 9.5 Гц, 2xС<sub>Ar-2,6</sub>), 129.4 (2xС<sub>Ph-3,5</sub>), 121.9 (CH), 120.9 (CH<sub>Ar-4</sub>), 116.7 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 23.3 Гц, 2xС<sub>Ar-2,6</sub>), 112.8 (2xС<sub>Ph-3,5</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>O), 14.7 (CH<sub>3</sub>). MS (m/z): 354 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (353,1288): C, 61.18; H, 4.56; N, 19.82; Знайдено, % C, 61.23; H, 4.59; N, 19.74.

**Етил 1-(4-фторфеніл)-5-((4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.23).** До розчину альдегіду **2.21d** 0,53г (2ммоль) у оцтовій кислоті (10мл) додають роданін 0,27г (2ммоль) і триетиламін 0,3мл. Розчин кип'ятили протягом 5 годин, оцтову кислоту упарювали у вакуумі, залишок промивають водою і фільтрують. Сполуку **2.23** кристалізували з ізопропілового спирту. Вихід 71%. жовта кристалічна речовина. Tтопл. 214-215°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 13.94 (с, 1H, NH), 7.80 (д.д, *J* = 8.7, 4.7 Гц, 2H, H<sub>Ar-2,6</sub>), 7.61 (с, 1H, CH), 7.53 (т, *J* = 8.6 Гц, 2H, H<sub>Ar-3,5</sub>), 4.40 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.34 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 193.6 (S=C-S), 168.8 (CONH), 163.4 (д, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 249.7 Гц, C<sub>Ar-4</sub>), 160.4 (O=C-O), 138.2 (C<sub>Триазол-4</sub>), 136.5 (д, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 1.9 Гц, C<sub>Ar-1</sub>), 135.4 (C<sub>Триазол-5</sub>), 128.4 (C<sub>Rhodanine</sub>), 128.4 (д, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 9.4 Гц, 2xС<sub>Ar-2,6</sub>), 117.6 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 23.2 Гц, 2xС<sub>Ar-3,5</sub>), 115.3 (CH), 61.8 (CH<sub>2</sub>O), 14.5 (CH<sub>3</sub>). MS (m/z): 379 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %:

$C_{15}H_{11}FN_4O_3S_2$  (378,0257): C, 47.61; H, 2.93; N, 14.81; Знайдено, % C, 47.74; H, 2.99; N, 14.73.

### Синтез [1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів 2.24

До розчину відповідного альдегіду **2.21** (2ммоль) у ізопропанолі (10мл) додають 0.125мл (2.5ммоль) гідразин гідрату. Нагрівають при кипінні до утворення осаду (приблизно 10-15 хв). Після охолодження чистий піридазин **2.24** фільтрували.

**1-*m*-Толіл-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-он (2.24а).** Вихід 91%.  $T_{\text{топл.}}$  232-233 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 13.20 (с, 1H, NH), 8.69 (с, 1H,  $H_{\text{піридазин}}$ ), 7.92–7.29 (м, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 2.45 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 156.0 (CO), 140.1 ( $C_{\text{Ar-3}}$ ), 139.3 ( $C_{\text{Триазол-4}}$ ), 135.1 ( $C_{\text{Ar-1}}$ ), 132.5 ( $C_{\text{Триазол-5}}$ ), 130.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$ ), 125.9 ( $\text{CH}_{\text{піридазин}}$ ), 123.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar-2}}$ ), 120.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ). MS ( $m/z$ ): 228 ( $M^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $C_{11}H_9N_5O$  (227,0807): C, 58.14; H, 3.99; N, 30.82; Знайдено, % C, 58.21; H, 3.90; N, 30.85.

**1-(4-Етилфеніл)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-он (2.24б).** Вихід 92%.  $T_{\text{топл.}}$  219-221 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 13.14 (с, 1H, NH), 8.64 (с, 1H,  $H_{\text{піридазин}}$ ), 7.76 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H,  $H_{\text{Ar-2,6}}$ ), 7.51 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H,  $H_{\text{Ar-3,5}}$ ), 2.72 (кв,  $J = 7.5$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.23 (т,  $J = 7.5$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 156.6 (CO), 146.6 ( $C_{\text{Ar-4}}$ ), 139.8 ( $C_{\text{Триазол-4}}$ ), 133.5 ( $C_{\text{Триазол-5}}$ ), 133.0 ( $C_{\text{Ar-1}}$ ), 129.9 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 126.3 ( $\text{CH}_{\text{піридазин}}$ ), 123.8 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 15.8 ( $\text{CH}_3$ ). MS ( $m/z$ ): 242 ( $M^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $C_{12}H_{11}N_5O$  (241,0964): C, 59.74; H, 4.60; N, 29.03; Знайдено, % C, 59.71; H, 4.70; N, 29.08.

**1-(4-Фторфеніл)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-он (2.24с).** Вихід 97%.  $T_{\text{топл.}}$  234-235 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 12.95 (с, 1H, NH), 8.64 (с, 1H,  $H_{\text{піридазин}}$ ), 7.94 (ш.с, 2H,  $H_{\text{Ar-2,6}}$ ), 7.55 (ш.с, 2H,  $H_{\text{Ar-3,5}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 163.0 (д,  $J = 247.9$  Гц,  $C_{\text{Ar-4}}$ ), 156.5 (CO), 139.8 ( $C_{\text{Триазол-4}}$ ), 133.4 ( $C_{\text{Триазол-5}}$ ), 132.0 (с,  $J = 2.5$  Гц,  $C_{\text{Ar-1}}$ ), 126.7 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2х $C_{\text{Ar-2,6}}$ ), 126.3 ( $\text{CH}_{\text{піридазин}}$ ), 117.6 (д,  $J = 23.5$  Гц, 2х $C_{\text{Ar-3,5}}$ ). MS ( $m/z$ ): 232

( $M^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $C_{10}H_6FN_5O$  (231,0556): C, 51.95; H, 2.62; N, 30.29; Знайдено, % C, 51.90; H, 2.73; N, 30.37.

**1-(4-Хлорфеніл)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів (2.24d).**

Вихід 95%. Ттопл. 307-309 °C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 13.13 (с, 1H, NH), 8.67 (д,  $J = 4.8$  Гц, 1H,  $H_{\text{піридазин}}$ ), 7.92 (д.д,  $J = 6.8, 5.2$  Гц, 2H,  $H_{Ar-2,6}$ ), 7.77 (д.д,  $J = 6.8, 5.2$  Гц, 2H,  $H_{Ar-3,5}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 156.5 (CO), 139.9 ( $C_{\text{Триазол-4}}$ ), 135.1 ( $C_{Ar-1}$ ), 134.5 ( $C_{Ar-4}$ ), 133.3 ( $C_{\text{Триазол-5}}$ ), 130.6 (2х $CH_{Ar-3,5}$ ), 126.3 ( $CH_{\text{піридазин}}$ ), 125.8 (2х $CH_{Ar-2,6}$ ). MS (m/z): 248 ( $M^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $C_{10}H_6ClN_5O$  (247,0261): C, 48.50; H, 2.44; N, 28.28; Знайдено, % C, 48.44; H, 2.52; N, 28.21.

**1-(4-Метоксифеніл)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-он (2.24e).**

Вихід 93%. Ттопл. 262-263 °C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 13.16 (с, 1H, NH), 8.58 (с, 1H,  $H_{\text{піридазин}}$ ), 7.78 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H,  $H_{Ar-2,6}$ ), 7.21 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H,  $H_{Ar-3,5}$ ), 3.86 (с, 3H,  $CH_3O$ ).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м.ч.: 160.8 ( $C_{Ar-4}$ ), 156.6 (CO), 139.7 ( $C_{\text{Триазол-4}}$ ), 133.2 ( $C_{\text{Триазол-5}}$ ), 128.6 ( $C_{Ar-1}$ ), 126.3 ( $CH_{\text{піридазин}}$ ), 125.7 (2х $CH_{Ar-2,6}$ ), 115.7 (2х $CH_{Ar-3,5}$ ), 56.2 ( $CH_3O$ ). MS (m/z): 244 ( $M^+ + 1$ ). Обчислено, %:  $C_{11}H_9N_5O_2$  (243,0756): C, 54.32; H, 3.73; N, 28.79; Знайдено, % C, 54.45; H, 3.78; N, 28.70

**Синтез тетрагідропіридиніл-1*H*-1,2,3-триазолів 2.27, 2.31**

Розчин відповідного піридил-1,2,3-триазолу **2.16b**, **2.25**, **2.29** (12 ммоль) і метилйодиду (1.3 мл, 20 ммоль) в ацетоні (25 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Охолодили до 0 °C та фільтрували відповідний метилпіридиній йодид: **2.26a** (жовті кристали,  $T_{\text{розкл.}}$  228 °C); **2.26b** (жовті кристали,  $T_{\text{розкл.}}$  255 °C); **2.30** (жовті кристали,  $T_{\text{розкл.}}$  210 °C) з виходами близькими до кількісних. Суспендували 10 ммоль метилпіридиній йодиду в етанолі чи метанолі (40 мл) і додавали порціями борогідрид натрію (1.2 г, 30 ммоль) при 0 °C. Після кип'ятіння протягом 30 хв, розчин охолодили і розчинник упарили у вакуумі. Залишок обробили розсолем (50 мл) і екстрагували цільовий тетрагідропіридиніл-1*H*-1,2,3-триазол етером. Висушували над безводним  $Na_2SO_4$ ,

фільтрували і відганяли розчинник у вакуумі, одержували чистий продукт.

**Етил 5-(1-метил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.27a).** Бежевий порошок. Ттопл. 93–94 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.66–7.52 (м, 5Н, Н<sub>Ph</sub>), 5.87 (ш.с, 1Н, СН=), 4.33 (кв, *J* = 6.7 Гц, 2Н, СН<sub>2</sub>О), 3.00–2.94 (м, 2Н, СН<sub>2</sub>), 2.42–2.35 (м, 2Н, СН<sub>2</sub>), 2.19 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>Н), 2.14–2.05 (м, 2Н, СН<sub>2</sub>), 1.32 (т, *J* = 6.1 Гц, 3Н, СН<sub>3</sub>). Мас-спектр (СІ): *m/z* (%) = 313 (100%) [М+Н<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 65.31; Н 6.48; N 17.99. С<sub>17</sub>Н<sub>20</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 65.37; Н 6.45; N 17.94.

**Метил 5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.27b).** Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.64–7.50 (м, 5Н, Н<sub>Ph</sub>), 5.80 (ш.с, 1Н, СН=), 3.84 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>О), 2.86–2.81 (м, 2Н, СН<sub>2</sub>), 2.44 (т, *J* = 5.5 Гц, 2Н, СН<sub>2</sub>), 2.25–2.21 (м, 2Н, СН<sub>2</sub>), 2.19 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>Н). Мас-спектр (СІ): *m/z* (%) = 313 (100%) [М+Н<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 65.43; Н 6.51; N 17.91. С<sub>17</sub>Н<sub>20</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 65.37; Н 6.45; N 17.94.

**Метил 5-метил-1-(1-метил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.31).** Світло-коричневий порошок. Ттопл. 109–110 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 6.20–6.10 (м, 1Н, СН=), 3.85 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>О), 3.32 (с, 2Н, СН<sub>2</sub>), 3.20 (д, *J* = 1.8 Гц, 2Н, СН<sub>2</sub>), 2.57 (т, *J* = 5.6 Гц, 2Н, СН<sub>2</sub>Н), 2.41–2.35 (м, 2Н, СН<sub>2</sub>), 2.34 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>Н). Мас-спектр (СІ): *m/z* (%) = 237 (100%) [М+Н<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 55.87; Н 6.91; N 23.78. С<sub>11</sub>Н<sub>16</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 55.92; Н 6.83; N 23.71.

**Етил 1-(4-бром-2-(метоксикарбоніл)феніл)-5-(етилсульфонілметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.33).** До розчину 5-(етилтіометил)триазола **2.32** 4,29 г (0.01 моль) в оцтовій кислоті (20 мл) додають краплями 2,9 мл 30% -го розчину пероксиду водню так, щоб температура суміші не перевищувала 50°С. Розчин нагрівають при 50°С протягом 4 год, охолоджують до кімнатної температури і розводять водою (40 мл). Осад відфільтровують і кристалізують з спирту. Вихід 4.33 г (94%), 117–119°С °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 8.29 (д, *J* = 2.3 Гц, 1Н, Н<sup>3</sup><sub>арил</sub>), 8.16 (д.д, *J* = 8.5, 2.3 Гц, 1Н, Н<sub>арил</sub>), 7.71 (д.д, *J* = 8.4, 2.2 Гц, 1Н, Н<sub>арил</sub>), 4.84 (с, 2Н, СН<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 4.40 (дк, *J* = 7.0, 2.3 Гц, 2Н, СН<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>),

3.63 (д,  $J = 2.3$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.14 (д.к,  $J = 7.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.36 (д.т,  $J = 7.0$ , 2.3 Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 (д.т,  $J = 7.4$ , 2.3 Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 163.14 ( $\text{O}=\text{C}-\text{OMe}$ ), 160.92 ( $\text{O}=\text{C}-\text{OEt}$ ), 138.30 ( $\text{C}^4_{\text{триазол}}$ ), 136.89 ( $\text{CH}^5_{\text{арил}}$ ), 135.95 ( $\text{C}^1_{\text{арил}}$ ), 134.29 ( $\text{C}^5_{\text{триазол}} + \text{CH}^3_{\text{арил}}$ ), 132.82 ( $\text{C}^2_{\text{арил}}$ ), 132.24 ( $\text{CH}^6_{\text{арил}}$ ), 125.14 ( $\text{C}^4_{\text{арил}}$ ), 61.59 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 53.27 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 48.03 ( $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 46.68 ( $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 14.48 ( $\text{CH}_3$ ), 6.34 ( $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$  ( $I\%$ ): 460 (98%), 462 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 44.93, Н 4.16, N 9.92.  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}$ . Обчислено, %: С 44.87, Н 4.24, N 9.81.

### Етил-7-бром-4-(етилсульфоніл)-5-гідрокси-[1,2,3]триазоло[1,5-а]

**хінолін-3-карбоксилат (2.34)**. До розчину 0.37 г (0.81 ммоль) 1-(2-(метоксикарбоніл)феніл)-5-(етилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазолу **2.33** в 50 мл тетрагідрофурану при 0 °С при перемішуванні додавали 0.032 г (0.81 ммоль) NaH (60%-ної суспензії в мінеральному маслі). Перемішували 1 годину, потім ще 1 годину при кімнатній температурі і 1 годину нагрівали при 50°С. Охолоджують, упарюють розчинник у вакуумі і додають лід. Витримують до утворення розчину, розчин промивають метиленом хлористим (3x10 мл) і підкисляють конц. HCl до рН~3. Осад що утворився, відфільтровують сполуки **2.34**. Вихід 0.30 г (87%). Ттопл. 214-215°С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.65 (ш.с, 1H, OH), 8.49 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H,  $\text{H}^8$ ), 8.43 (с, 1H,  $\text{H}^7$ ), 8.08 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H,  $\text{H}^9$ ), 4.25 (к,  $J = 6.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 3.55 (к,  $J = 6.9$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.28 (т,  $J = 6.9$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.14 (т,  $J = 6.7$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 163.32 ( $\text{O}=\text{C}-\text{OEt}$ ), 160.91 ( $\text{C}^5$ ), 137.70 ( $\text{C}^{3a}$ ), 135.74 ( $\text{C}^8\text{H}$ ), 132.22 ( $\text{C}^3$ ), 129.80 ( $\text{C}^{9a}$ ), 128.32 ( $\text{C}^6\text{H}$ ), 123.47 ( $\text{C}^7$ ), 120.06 ( $\text{C}^{5a}$ ), 118.45 ( $\text{C}^9\text{H}$ ), 102.42 ( $\text{C}^4$ ), 60.77 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 48.35 ( $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 13.90 ( $\text{CH}_3$ ), 6.73 ( $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$  ( $I\%$ ): 426 (80%), 428 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 42.01, Н 3.39, N 9.78.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$ . Обчислено, %: С 42.07, Н 3.30, N 9.81.

### Декарбоксілювання 1H-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот

Нагрівають триазолкарбонову кислоту (0,01 моль) вище температури топлення до початку виділення вуглекислого газу (~ 200°С). Витримують при такій же температурі до припинення виділення газів і охолоджують. Отримують

1,5-дизаміщення триазол. За необхідності очищають хроматографією.

**5-Циклопропіл-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол (2.42a).** Вихід 93%. Ттопл. 66–68°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 0.76–0.86 м (2H, CH<sub>2</sub>). 0.96–1.10 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.75–1.89 м (1H, CH), 7.41 с (1H, H<sub>Триазол</sub>), 7.53 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.1 Гц), 7.60 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.5 Гц), 7.65 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.5 Гц). Мас-спектр (CI), *m/z*: 186 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 71.42; Н 5.92; N 22.74. С<sub>11</sub>Н<sub>11</sub>Н<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 71.33; Н 5.99; N 22.69.

**5-(3-Метоксифеніл)-1-(3-нітрофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол (2.42b).** Вихід 87%. Ттопл. 115–116°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 3.68 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 6.85 д (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.3 Гц), 6.94 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>), 7.00 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.9 Гц), 7.31 т (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.8 Гц), 7.88 – 7.76 м (2H H<sup>5,6</sup><sub>Ar</sub>), 8.18 с (1H, H<sub>Триазол</sub>), 8.33 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>), 8.37 д (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.4 Гц). Мас-спектр (CI), *m/z*: 297 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 60.92; Н 4.00; N 18.98. С<sub>15</sub>Н<sub>12</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 60.81; Н 4.08; N 18.91.

**1-(4-Нітрофеніл)-5-(тетрагідрофуран-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол (2.42c).** Вихід 89%. Ттопл. 107–108°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.90–1.96 м (1H, H<sub>Фурил</sub>), 2.03-1.97 м (1H, H<sub>Фурил</sub>), 2.08 тд (1H, H<sub>Фурил</sub>, *J* 13.1, 6.9 Гц), 2.24 тд (1H, H<sub>Фурил</sub>, *J* 12.4, 7.4 Гц), 3.86-3.73 м (2H, H<sub>Фурил</sub>), 5.06 т (1H, H<sup>2</sup><sub>Фурил</sub>, *J* = 6.7 Гц), 8.01 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.8 Гц), 8.04 с (1H, H<sub>Триазол</sub>), 8.47 д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.8 Гц). Мас-спектр (CI), *m/z*: 261 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 55.25; Н 4.60; N 21.45. С<sub>12</sub>Н<sub>12</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 55.38; Н 4.65; N 21.53.

**1-(4-Нітрофеніл)-5-(тіофен-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол (2.42d).** Вихід 82%. Ттопл. 118–119°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.01 д (1H, H<sup>5</sup><sub>тіофен</sub>, *J* 3.4 Гц), 7.08 т (1H, H<sup>4</sup><sub>тіофен</sub>, *J* = 4.2 Гц), 7.47 д (1H, H<sup>3</sup><sub>тіофен</sub>, *J* = 4.8 Гц), 7.67 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.6 Гц), 7.92 с (1H, H<sub>Триазол</sub>), 8.36 (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.5 Гц). Мас-спектр (CI), *m/z*: 273 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 52.99; Н 2.94; N 20.51. С<sub>12</sub>Н<sub>8</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>2</sub>С. Обчислено, %: С 52.93; Н 2.96; N 20.58.

**4-[1-(4-Нітрофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл]піридин (2.42e).** Вихід 94%. Ттопл. 172–173°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.35 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Py</sub>, *J* 3.5 Гц), 7.78 д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Py</sub>, *J* = 8.3 Гц), 8.39 с (1H, H<sub>Триазол</sub>), 8.42 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.8 Гц), 8.65 д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* 3.9 Гц). Мас-спектр (CI), *m/z*: 269 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, С

58.52; Н 3.27; N 26.18.  $C_{13}H_9N_5O_2$ . Обчислено, %: С 58.43; Н 3.39; N 26.21.

**5-(Бензофуран-2-іл)-1-(4-нітрофеніл)-1H-1,2,3-триазол (2.42f).** Вихід 78%. Ттопл. 158–159°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.23–7.38 м (3H,  $H_{\text{Бензофуран}}$ ), 7.51 с (1H,  $H_{\text{Бензофуран}}$ ), 7.62 д (1H,  $H_{\text{Бензофуран}}$ ,  $J = 7.8$  Гц), 7.93 д (2H,  $H^{3,5}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.8$  Гц), 8.44 д (2H,  $H^{2,6}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.8$  Гц), 8.45 с (1H,  $H_{\text{Триазол}}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 307  $[M+H]^+$ . Знайдено, С 62.81; Н 3.37; N 18.21.  $C_{16}H_{10}N_4O_3$ . Обчислено, %: С 62.74; Н 3.29; N 18.29.

**3-(5-(Бензо[ $d$ ][1,3]діоксол-5-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропанамід (2.102).** Ттопл. 128–129°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2.71 т (2H,  $J = 7.1$  Гц,  $CH_2$ ), 4.35 т (2H,  $J = 6.8$  Гц,  $CH_2$ ), 6.12 с (2H,  $OCH_2O$ ), 6.75 с (1H, NH), 6.94–7.02 м (2H,  $H^{6,7}_{\text{Ar}}$ ), 7.02 с (1H,  $H^4_{\text{Ar}}$ ), 7.61 с (1H,  $H_{\text{Триазол}}$ ), 7.33 с (1H, NH). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 261 (100%)  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 55.38; Н 4.65; N 21.53.  $C_{12}H_{12}N_4O_3$ . Обчислено, %: С 55.38; Н 4.65; N 21.53.

**2-(5-(Бензо[ $d$ ][1,3]діоксол-5-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)ацетамід (2.116a).** Ттопл. 205–206°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 4.92 с (2H,  $CH_2$ ), 6.05 с (2H,  $OCH_2O$ ), 6.92 д (1H,  $H^5_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.9$  Гц), 6.97 д (1H,  $H^6_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.2$  Гц), 7.03 с (1H,  $H^2_{\text{Ar}}$ ), 7.28 с (1H, NH), 7.61 с (1H,  $H_{\text{Триазол}}$ ), 7.64 с (1H, NH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 247  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 53.70; Н 4.14; N 22.77.  $C_{11}H_{10}N_4O_3$ . Обчислено, %: С 53.66; Н 4.09; N 22.75.

**2-(5-(Бензо[ $d$ ][1,3]діоксол-5-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропанамід (2.116b).** Ттопл. 201–202°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.79 д (3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 5.14 кв (1H,  $CH$ ,  $J = 7.2$  Гц), 6.08 с (2H,  $OCH_2O$ ), 6.89 д (1H,  $H^6_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 6.93 с (1H,  $H^2_{\text{Ar}}$ ), 6.97 д (1H,  $H^5_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 7.23 с (1H, NH), 7.33 с (1H, NH), 7.61 (с, 1H,  $H_{\text{Триазол}}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 261  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 55.44; Н 4.54; N 21.55.  $C_{12}H_{12}N_4O_3$ . Обчислено, %: С 55.38; Н 4.65; N 21.53.

**2-(5-(Бензо[ $d$ ][1,3]діоксол-5-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-метилпропанамід (2.116c).** Ттопл. 198–199°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.68 с (6H,  $CH_3$ ), 6.06 с (2H,  $OCH_2O$ ), 6.81 д (1H,  $H^6_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.9$  Гц), 6.85 с (1H,  $H^2_{\text{Ar}}$ ), 6.88 д (1H,  $H^5_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 7.10 с (1H, NH), 7.26 с (1H, NH), 7.48 с (1H,  $H_{\text{Триазол}}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 275  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 56.99; Н 5.05; N 20.51.

$C_{13}H_{14}N_4O_3$ . Обчислено, %: С 56.93; Н 5.14; N 20.43.

**2-(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл) (2.116d).** Ттопл. 114–115°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 0.74 т (3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 2.19–2.33 м (2H,  $CH_2$ ), 4.85 д.д (1H,  $CH$ ,  $J 9.1$ , 6.2 Гц), 6.11 с (2H,  $OCH_2O$ ), 6.87 д (1H,  $H^6_{Ar}$ ,  $J = 7.7$  Гц), 6.89 с (1H,  $H^2_{Ar}$ ), 6.97 д (1H,  $H^5_{Ar}$ ,  $J = 7.8$  Гц), 7.29 с (1H, NH), 7.32 с (1H, NH), 7.61 с (1H,  $H_{триазол}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 275  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 56.85; Н 5.11; N 20.32.  $C_{13}H_{14}N_4O_3$ . Обчислено, %: С 56.93; Н 5.14; N 20.43.

**2-(5-Метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)ацетамід (3.33).** Ттопл. 132–133°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 2.25 с (3H,  $CH_3$ ). 4.93 с (2H,  $CH_2$ ), 7.21 с (1H, NH), 7.36 с (1H,  $H_{триазол}$ ), 7.58 с (1H, NH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 141  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 42.75; Н 5.79; N 39.91.  $C_5H_8N_4O$ . Обчислено, %: С 42.85; Н 5.75; N 39.98.

**2-Діазо-1-(1,5-дифеніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)етанон (2.57).** Розчин діазометану (одержаного з 3.8 г нітрозометилсечовини та 14 мл 40%-ного розчину КОН) в 45 мл ефіру охолоджують до -10°C, при інтенсивному перемішуванні додають 2.6 г (0.01 моль) хлорангідриду кислоти **2.11a**<sup>Cl</sup>. Залишають на 7 год, потім охолоджують до -10°C та фільтрують утворений діазокетон. Вихід 74%. Ттопл. 96°C (розкл.). Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. ч.: 6.77 с (1H,  $CHN_2$ ). 7.25–7.54 м (10H,  $H_{Ph}$ ), Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 261  $[M+H-N_2]^+$ . Знайдено, %: С, 66.47; Н, 3.78; N, 24.27.  $C_{16}H_{11}N_5O$ . Вчислено, %: С, 66.43; Н, 3.83; N, 24.21.

**2-(1,5-Дифеніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)ацетамід (2.58).** Розчиняють 1.7 г діазокетону **2.57** в 15 мл діоксану обережно нагрівають до 70°C при інтенсивному перемішуванні додають суміш 1.5 мл 15% розчину  $AgNO_3$  та 7.5 мл розчину аміаку. Кип'ятять 3 год і упарюють розчинник. Амід використовують в гідролізі без додаткової очистки. Вихід 48%. Ттопл. 211–212°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 3.62 с (2H,  $CH_2$ ), 7.20–7.49 м (11H,  $H_{Ph} + NH$ ), 7.90 с (1H, NH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 279  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 69.11; Н 5.14; N 20.07.  $C_{16}H_{14}N_4O$ . Вчислено, %: С 69.05; Н 5.07; N 20.13.



**2-(1,5-Дифеніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл) оцтова кислота (2.59).** До розчину 1.5 г аміду **2.58** в 50 мл етанолу додають 1.5 г КОН нагрівають при кипінні 5 год. Упарюють етанол, додають 15 мл води, промивають метиленом і додають конц. HCl до pH~3. Утворений осад кислоти фільтрують. Промивають водою і розведеним спиртом. Вихід 92%. T<sub>топл.</sub> 224–225°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 3.62 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.22– 7.28 м (2H, H<sub>Ph</sub>), 7.29– 7.34 м (2H, H<sub>Ph</sub>), 7.37– 7.42 м (3H, H<sub>Ph</sub>), 7.42– 7.47 м (3H, H<sub>Ph</sub>), 12.59 (с, 1H, COOH), Мас-спектр (CI), m/z: 280 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C, 68.71; H, 4.74; N, 15.13. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вчислено, %: C, 68.81; H, 4.69; N, 15.05.

### Відновлення 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот до спиртів **2.56**

До охолодженої до 0°C суспензії 1.4 г (37.8 ммоль) NaBH<sub>4</sub> в 250 мл тетрагідрофурану додають 4.4 г (17.3 ммоль) йоду. Після знебарвлення йоду витримують 10 хв, додають триазолкарбонову кислоту (10 ммоль), повільно доводять до кипіння і кип'ятять 5 год. Охолоджують до кімнатної температури повільно додають суміш 5 мл HCl та 10 мл H<sub>2</sub>O. Кип'ятять 15 хв, упарюють у вакуумі тетрагідрофуран, а до залишку додають 20%-ного розчину NaOH до лужної реакції. Екстрагують дихлорметаном і упарюють розчинник у вакуумі одержують спирт **2.56**.

**(5-Метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанола (2.56а).** Вихід 84%. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.31 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.56 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 5.0 Гц), 5.15 т (1H, OH, *J* = 5.0 Гц), 7.54–7.69 м (5H, H<sub>Ph</sub>). Мас-спектр (CI), m/z: 190 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 63.40; H 5.96; N 22.29. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O. Вчислено, %: C 63.48; H 5.86; N 22.21.

**(1-(4-Бромфеніл) -5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл) метанола (2.56b).** Вихід 89%. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.34 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.57 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 4.8 Гц), 5.22 т (1H, OH, *J* = 5.8 Гц), 7.58 д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.1 Гц), 7.83 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.5 Гц). Мас-спектр (CI), m/z: 268, 270 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 44.92; H 3.70; N 15.79. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O. Вчислено, %: C 44.80; H 3.76; N 15.67.

### Хлорангідриди 1,2,3-триазол-4-карбонових кислот

До 0.1 моль відповідної 1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти добавляли 0.15 моль  $\text{SOCl}_2$  і кип'ятили 1 год. Надлишок тіонілхлорида видаляли в вакуумі та отримували кількісно хлорангідриди, які використовували без додаткової очистки.

### Метиліві естери 1,2,3-триазол-4-карбонових кислот 2.60

До 0.1 моль хлорангідриду 1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти додавали 100 мл метанолу и кип'ятили 30 хв. Метанол видаляли у вакуумі та отримували кількісно відповідні естери.

**Метил 1,5-дифеніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.60a).** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.27–7.48 м (10H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 3.79 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 280  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С, 68.89; Н, 4.54; N, 15.14;.  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вчислено, %: С, 68.81; Н, 4.69; N, 15.05.

**Метил 5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(3-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.60b).** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.39 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.82 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.05 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.72 д (1H,  $\text{H}_{\text{аром.}}^6$ ,  $J = 7.8$  Гц), 6.80 д (1H,  $\text{H}_{\text{аром.}}^5$ ,  $J = 8.0$  Гц), 6.86 с (1H,  $\text{H}_{\text{аром.}}^2$ ), 7.02 д (1H $_{\text{Толіл}}$ ,  $J = 7.2$  Гц), 7.23 с (1H,  $\text{H}_{\text{Толіл}}^2$ ), 7.26–7.34 м (2H $_{\text{Толіл}}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 338  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 64.18; Н 4.53; N 12.52.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ . Обчислено, %: С 64.09; Н 4.48; N 12.46.

**Метил 5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(4-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.60c).** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.39 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.81 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.05 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.71 д (1H,  $\text{H}_{\text{аром.}}^6$ ,  $J = 8.0$  Гц), 6.80 д (1H,  $\text{H}_{\text{аром.}}^5$ ,  $J = 8.0$  Гц), 6.84 с (1H,  $\text{H}_{\text{аром.}}^2$ ), 7.20 д (2H,  $\text{H}_{\text{Толіл}}^{3,5}$ ,  $J = 8.2$  Гц), 7.25 д (2H,  $\text{H}_{\text{Толіл}}^{2,6}$ ,  $J = 8.2$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 338  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 64.15; Н 4.57; N 12.55.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ . Обчислено, %: С 64.09; Н 4.48; N 12.46.

**Метил 5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(3-фторфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.60d).** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 3.82 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.74 д (1H $_{\text{аром.}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 6.06 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.81 д (1H $_{\text{аром.}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 6.90 с (1H $_{\text{аром.}}$ ), 7.14 д (1H $_{\text{ArF}}$ ,  $J = 7.7$  Гц), 7.20–7.32 (м, 2H,  $\text{H}_{\text{ArF}}$ ), 7.41–7.53 м (1H $_{\text{ArF}}$ ).

Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 342  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 59.73; Н 3.59; N 12.38.  $C_{17}H_{12}FN_3O_4$ . Обчислено, %: С 59.83; Н 3.54; N 12.31.

**Метил 5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(4-фторофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.60e).** Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 3.82 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.05 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.71 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.0$  Гц), 6.79 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.0$  Гц), 6.88 с (1H<sub>аром.</sub>), 7.21 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>ArF</sub>,  $J = 8.4$  Гц), 7.40 д.д, (2H, H<sup>2,6</sup><sub>ArF</sub>,  $J = 8.4, 4.4$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 342  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 59.90; Н 3.44; N 12.34.  $C_{17}H_{12}FN_3O_4$ . Обчислено, %: С 59.83; Н 3.54; N 12.31.

### Загальна методика відновлення естерів 1,2,3-триазол-4-карбонових кислот до (1*H*-1,2,3-триазол-4-і)лметанолів 2.61, 2.109, 2.100, 2.126

До розчину естеру 1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти (10 ммоль) у тетрагідрофурані (25 мл) при 0°C при інтенсивному перемішуванні додавали порціями 0.42 г (11 ммоль) алюмогідриду літію і залишали на 7 год при кімнатній температурі. Охолоджували і додавали краплями 0.5 мл води, 1 мл 10% NaOH і знову 0.5 мл води. Суміш залишали при кімнатній температурі на 15 хв., фільтрували через шар SiO<sub>2</sub>. Тетрагідрофуран видаляли у вакуумі і отримували (1,2,3-триазол-4-іл)метанол.

**(1,5-Дифеніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанол (2.61a).** Вихід 95%. Ттопл. 128–129°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 4.50 д (2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 5.4$  Гц), 5.21 т (1H, OH,  $J = 5.4$  Гц), 7.28–7.36 м (4H, H<sub>Ph</sub>), 7.36–7.42 м (3H, H<sub>Ph</sub>), 7.43–7.49 м (3H, H<sub>Ph</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 252  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С, 71.77; Н, 5.29; N, 16.73;.  $C_{15}H_{13}N_3O$ . Вчислено, %: С, 71.70; Н, 5.21; N, 16.72.

**(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(3-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанол (2.61b).** Вихід 91%. Ттопл. 98–99°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.39 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.46 д (2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 4.3$  Гц), 5.17 т (1H, OH,  $J = 4.3$  Гц), 6.03 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.75 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.0$  Гц), 6.80–6.85 м (2H<sub>аром.</sub>), 7.02 д (1H<sub>Толіл</sub>,  $J = 8.1$  Гц), 7.21–7.34 м (3H<sub>Толіл</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 310  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 66.07; Н 4.94; N 13.51.  $C_{17}H_{15}N_3O_3$ . Обчислено, %: С 66.01; Н 4.89; N 13.58.

### (5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(4-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)

**метанол (2.61c).** Вихід 94%. Ттопл. 121–122°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.41 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.46 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 5.2$  Гц), 5.16 т (1H, OH,  $J = 5.2$  Гц), 6.03 с (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.76 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.1$  Гц), 6.82–6.87 м (2H<sub>аром.</sub>), 7.20 д (2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Толіл}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 7.26 д (2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Толіл}}$ ,  $J = 8.0$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 310  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 65.92; Н 4.97; N 13.64.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ . Обчислено, %: С 66.01; Н 4.89; N 13.58.

**(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(3-фторфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)**

**метанол (2.61d).** Вихід 95%. Ттопл. 156–157°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 4.47 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 5.2$  Гц), 5.20 т (1H, OH,  $J = 5.2$  Гц), 6.05 с (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.78 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.2$  Гц), 6.83–6.89 м (2H<sub>аром.</sub>), 7.14 д (1H,  $\text{H}^2_{\text{ArF}}$ ,  $J = 7.7$  Гц), 7.17–7.29 м (2H<sub>ArF</sub>), 7.44–7.54 м (1H<sub>ArF</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 314  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 61.21; Н 3.72; N 13.46.  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3$ . Обчислено, %: С 61.34; Н 3.86; N 13.41.

**(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(4-фторфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)**

**метанол (2.61e).** Вихід 0.30 г (97%). Ттопл. 158–159°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 4.45 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 5.2$  Гц), 5.15 т (1H, OH,  $J = 5.2$  Гц), 6.03 с (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.75 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.0$  Гц), 6.78–6.88 м (2H, H<sub>аром.</sub>), 7.23 т (2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{ArF}}$ ,  $J = 8.4$  Гц), 7.36 д.д (2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{ArF}}$ ,  $J = 8.4$ , 4.8 Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 314  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 61.48; Н 3.81; N 13.48.  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3$ . Обчислено, %: С 61.34; Н 3.86; N 13.41.

**2-(4-(Гідроксиметил)-5-фенетил-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)-*N*-метилацетамід**

**(2.109).** Вихід 97%. Ттопл. 105–107°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.69 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 4.1$  Гц), 2.81–2.90 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.90–3.00 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.36 д (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 5.1$  Гц), 4.78 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.85 т (1H, OH,  $J = 5.5$  Гц), 7.13–7.20 м (3H, H<sub>Ph</sub>), 7.23 т (2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ph}}$ ,  $J = 6.9$  Гц), 8.13 с (1H, NH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 275  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 61.39; Н 6.72; N 20.47.  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 61.30; Н 6.61; N 20.42.

**(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(2-(піролідин-1-іл)етил)-1*H*-1,2,3-триазол**

**-4-іл)метанолу гідрохлорид (2.100).** Вихід 95%. Ттопл. 176°C (розклад). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.73–1.85 м (2H,  $\text{CH}_2$ ). 1.88–2.03 м (2H,

$CH_2$ ), 2.87–3.00 м (2H,  $CH_2$ ), 3.38–3.49 м (2H,  $CH_2$ ), 3.61–3.69 м (2H,  $CH_2$ ), 4.68 т (2H,  $J = 6.5$  Гц,  $CH_2$ ), 6.12 с (2H,  $OCH_2O$ ), 7.05 д (1H,  $J = 7.9$  Гц,  $H^5_{Ar}$ ), 7.09 д (1H,  $J = 7.9$  Гц,  $H^6_{Ar}$ ), 7.17 с (1H,  $H^2_{Ar}$ ), 10.97 с (1H, NH). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 317 (100%)  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 54.53; Н 6.14; N 15.96.  $C_{16}H_{21}ClN_4O_3$ . Обчислено, %: С 54.47; Н 6.00; N 15.88.

**(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(тіазол-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанол (2.126a)**. Вихід 85%. Ттопл. 139–141°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 4.46 с (2H,  $CH_2$ ), 5.24 с (1H, OH), 6.07 с (2H,  $OCH_2O$ ), 6.83–7.05 м (3H<sub>аром.</sub>), 7.67 с (1H<sub>тіазол</sub>), 7.72 с (1H<sub>тіазол</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 303  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 51.48; Н 3.25; N 18.67.  $C_{13}H_{10}N_4O_3S$ . Обчислено, %: С 51.65; Н 3.33; N 18.53.

**(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(4-метилтіазол-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанол (2.126b)**. Вихід 83%. Ттопл. 84–85°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.35 с (3H,  $CH_3$ ), 4.46 д (2H,  $CH_2$ ,  $J = 5.3$  Гц), 5.25 т (1H, OH,  $J = 5.3$  Гц), 6.07 с (2H,  $OCH_2O$ ), 6.89 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 7.7$  Гц), 6.95 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 7.7$  Гц), 7.01 с (1H,  $H^2_{аром.}$ ), 7.29 с (1H<sub>тіазол</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 317  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 53.22; Н 3.89; N 17.53.  $C_{14}H_{12}N_4O_3S$ . Обчислено, %: С 53.16; Н 3.82; N 17.71.

#### 4-(Бромметил)-1,5-дифеніл-1*H*-1,2,3-триазол 2.62

Розчиняють 1 г спирту **2.61a** в 15 мл конц. HBr та нагрівають при кипінні протягом 1 год. Упарюють до 1/5 початкового об'єму нейтралізують насиченим розчином соди і отримують бромід **2.62**. Вихід 84%.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.21–7.65 м (10H,  $H_{Ph}$ ), 4.63 с (2H,  $CH_2$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 314, 316  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 57.43; Н 3.96; N 13.31.  $C_{15}H_{12}BrN_3$ . Вчислено, %: С 57.34; Н 3.85; N 13.37.

#### 4-(Азидометил)-1,2,3-триазоли 2.63b,c

До розчину 1 ммоль відповідного спирту **2.61** в 5 мл тетрагідрофурану, додавали 0.3 мл DBU і 0.3 мл (1.1 ммоль) DPPA. Перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Тетрагідрофуран упарювали в вакуумі, додавали 5 мл води і фільтрували азид **2.63**, що випав в осад.

#### 4-(Азидометил)-5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(3-фторфеніл)-1*H*-1,2,3-

**триазол (2.63b).** Вихід 0.27 г, (80%. Т. разл. 78°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 4.44 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 6.07 с (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.75 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.2$  Гц), 6.77 с (1H,  $\text{H}^2_{\text{аром.}}$ ), 6.90 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.2$  Гц), 7.16 д (1H,  $\text{H}^2_{\text{ArF}}$ ,  $J = 8.1$  Гц), 7.21–7.31 м (2H,  $\text{H}_{\text{ArF}}$ ), 7.46–7.58 м (1H,  $\text{H}_{\text{ArF}}$ ). Знайдено, %: С 56.62; Н 3.19; N 24.63.  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_6\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 56.81; Н 3.28; N 24.84.

**4-(Азидометил)-5-(бензо[ $d$ ][1,3]діоксол-5-іл)-1-(4-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол (2.63c).** Вихід 0.29 г, (86%. Т. разл. 90°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 4.46 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 6.08 с (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.73–6.77 м (2H<sub>аром.</sub>), 6.90 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 7.8$  Гц), 7.28 т (2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{ArF}}$ ,  $J = 8.4$  Гц), 7.43 д.д (2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{ArF}}$ ,  $J = 8.4$ , 4.8 Гц). Знайдено, %: С 56.59; Н 3.26; N 24.60.  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_6\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 56.81; Н 3.28; N 24.84.

### Синтез 1H-1,2,3-триазол-4-карбонітрилів 2.64

До охолодженого до 0 ° С розчину 4 ммоль відповідного аміду **2.64a-d** в сухому тетрагідрофурані при інтенсивному перемішуванні додавали 0.14 мл (10 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  і 1.1 мл (8 ммоль) ангідрид трифтороцтової кислоти. Залишали при кімнатній температурі на ніч. Тетрагідрофуран видаляли у вакуумі, до залишку додавали насичений розчин соди до утворення осаду, який фільтрують.

**5-(Бензо[ $d$ ][1,3]діоксол-5-іл)-1-(3-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонітрил (2.65a).** Вихід 86%. Ттопл. 126–127°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.41 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.08 с (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.81 д (1H,  $\text{H}^2_{\text{аром.}}$ ,  $J = 1.3$  Гц), 6.87 д.д (1H,  $\text{H}^6_{\text{аром.}}$ ,  $J = 8.1$ , 1.4 Гц), 6.93 д (1H,  $\text{H}^5_{\text{аром.}}$ ,  $J = 8.1$  Гц), 7.14 д (1H<sub>Толіл</sub>,  $J = 7.1$  Гц), 7.30 с (1H,  $\text{H}^2_{\text{Толіл}}$ ), 7.34–7.44 м (2H<sub>Толіл</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 305  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 66.83; Н 3.87; N 18.47.  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 67.10; Н 3.97; N 18.41.

**5-(Бензо[ $d$ ][1,3]діоксол-5-іл)-1-(4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонітрил (2.65b).** Вихід 95%. Ттопл. 128–129°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.44 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.09 с (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.80 с (1H,  $\text{H}^2_{\text{аром.}}$ ), 6.88 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.0$  Гц), 6.94 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.1$  Гц), 7.30 д (2H<sub>Толіл</sub>,  $J = 8.0$  Гц), 7.33 д (2H<sub>Толіл</sub>,  $J = 8.0$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 305  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 66.92; Н

4.03; N 18.51.  $C_{17}H_{12}N_4O_2$ . Обчислено, %: C 67.10; H 3.97; N 18.41.

**5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(3-фторфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонітрил (2.65c).** Вихід 89%. Ттопл. 109–110°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 6.10 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.86 с (1H, H<sup>2</sup><sub>аром.</sub>), 6.90 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.0$  Гц), 6.95 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.0$  Гц), 7.26 д (1H<sub>ArF</sub>,  $J = 7.4$  Гц), 7.33–7.39 м (2H<sub>ArF</sub>), 7.55–7.60 м (1H<sub>ArF</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 309 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 62.17; H 3.00; N 18.09.  $C_{16}H_9FN_4O_2$ . Обчислено, %: C 62.34; H 2.94; N 18.17.

**5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(4-фторфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонітрил (2.65d).** Вихід 95%. Ттопл. 109–110°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 6.08 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.83 с (1H, H<sup>2</sup><sub>аром.</sub>), 6.88 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.0$  Гц), 6.93 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.0$  Гц), 7.30 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>ArF</sub>,  $J = 8.2$  Гц), 7.50 д.д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>ArF</sub>,  $J = 8.3, 4.3$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 309 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 62.42; H 3.03; N 18.10.  $C_{16}H_9FN_4O_2$ . Обчислено, %: C 62.34; H 2.94; N 18.17.

**5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(тіазол-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонітрил (2.129).** Вихід 92%. Ттопл. 105–106°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 6.11 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.98 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.4$  Гц), 7.02 с (1H, H<sup>2</sup><sub>аром.</sub>), 7.07 д (2H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.4$  Гц), 7.75 д (1H<sub>тіазол</sub>,  $J 3.0$  Гц), 7.88 д (1H<sub>тіазол</sub>,  $J 3.0$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 298 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 52.43; H 2.47; N 23.31.  $C_{13}H_7N_5O_2S$ . Обчислено, %: C 52.52; H 2.37; N 23.56.

### Загальна методика синтезу (1,2,3-триазол-4-іл)метиламінів 2.66

До розчину аміду 10 ммоль в тетрагідрофурані (50 мл) при 0 °C і перемішуванні додають літій алюмогідрид 1 г (21 ммоль) і залишають на 5 год. Потім кип'ятять 2 год. Охолоджують і додають краплями воду (1 мл), 10%-ного розчину NaOH (2 мл) і знову воду (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі 15 хв. Фільтрували через тонкий шар SiO<sub>2</sub> і упарюють у вакуумі тетрагідрофуран. Амін очищали колонковою хроматографією.

У випадку амінів **2.66a,b** їх очищали через їх гідрохлориди. Розчиняли аміни в ефірі і додавали насичений розчин HCl в діоксані до кислої реакції середовища. Утворену сіль фільтрували і кристалізували з суміші

ацетон/ізопропанол.

**(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(3-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метиламін гідрохлорид (2.66a).** Вихід 63%. Ттопл. >250°C (розл.). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 8.86 (ш.с, 3H, <sup>+</sup>NH<sub>3</sub>), 7.35 – 7.22 (м, 3H, H<sub>Tol</sub>), 7.02 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H, H<sub>Tol</sub>), 6.96 (с, 1H, H<sub>аром.</sub>), 6.88 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, H<sub>аром.</sub>), 6.80 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, H<sub>аром.</sub>), 6.06 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4.01 (к, *J* = 4.6 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.39 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 309 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C 59.29, H 4.73, Cl 10.31, N 16.17. Обчислено, %: C 59.22, H 4.97, Cl 10.28, N 16.25.

**(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1-(4-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метиламін гідрохлорид (2.66b).** Вихід 77%. Ттопл. >250°C (розл.). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 8.81 (ш.с, 3H, <sup>+</sup>NH<sub>3</sub>), 7.27 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, H<sub>Tol</sub>), 7.21 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, H<sub>Tol</sub>), 6.93 (с, 1H, H<sup>2</sup><sub>аром.</sub>), 6.88 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, H<sup>5</sup><sub>аром.</sub>), 6.80 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, H<sup>6</sup><sub>аром.</sub>), 6.06 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4.01 (д, *J* = 4.7 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.41 (с, 3H, CH<sub>3</sub>) (Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) вільної форми аміну, одержана додаванням в зразок ацетату натрію, δ, м.ч.: 7.25 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, H<sub>Tol</sub>), 7.19 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, H<sub>Tol</sub>), 6.88 – 6.80 (м, *J* = 8.9 Гц, 2H, H<sub>аром.</sub>), 6.74 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, H<sup>6</sup><sub>аром.</sub>), 6.04 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 3.76 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.40 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.81 (ш.с, 1H, NH<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 309 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C 59.33, H 5.02, Cl 10.34, N 16.31; Вчислено, %: C 59.22, H 4.97, Cl 10.28, N 16.25.

**(1-(4-Ізопропілфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метиламін (2.66e).** Вихід 68%, світло-жовта рідина. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.25 д (6H, *J* = 6.9 Гц, CH<sub>3</sub>). 2.28 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.99 гептет (1H, *J* = 6.9 Гц, CH), 3.30 ш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 3.77 с (2H, CH<sub>2</sub>N), 7.46 с (4H, H<sub>Ph</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 231 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 67.76; H 7.97; N 24.29. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>. Вчислено, %: C 67.80; H 7.88; N 24.33.

**(1-(3-Метоксифеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метиламін (2.66f).** Вихід 73%, світло-жовта рідина <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.30 с (3H, CH<sub>3</sub>). 3.38 ш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 3.77 с (2H, CH<sub>2</sub>N), 3.83 д (3H, *J* = 2.5 Гц, CH<sub>3</sub>O), 7.09–7.20 м (3H, H<sub>Ar</sub>), 7.51 д.т (1H, *J* = 8.2, 2.5 Гц, H<sub>Ar</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 219 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 60.59; H 6.53; N 25.74. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O. Вчислено, %: C 60.53; H 6.47; N 25.67.



**3-(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)пропан-1-аміну гідрохлорид (2.103).** Вихід 75 %. В'язке масло. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 1.09 т (2H,  $J = 7.2$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 3.26–3.47 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.46 т (2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 6.12 с (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 7.02 д (1H,  $J = 7.5$  Гц,  $\text{H}^7_{\text{Ar}}$ ), 7.09 д (1H,  $J = 7.6$  Гц,  $\text{H}^6_{\text{Ar}}$ ), 7.15 с (1H,  $\text{H}^4_{\text{Ar}}$ ), 7.83 с (1H,  $\text{H}_{\text{триазол}}$ ), 7.89 ш.с (3H,  $\text{NH}_3^+$ ), Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 247 (100%) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: С 50.84; Н 5.22; N 19.98.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 50.98; Н 5.35; N 19.82.

### Синтез 1,2,3-триазол-4-карбоксамідів 2.68а-г

До розчину аміну **2.67** (5 ммоль) у діоксані (15 мл), додають триетиламін 1.85 мл (5 ммоль) і слідом відповідний хлорангідрид триазолової кислоти (5 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кипіння і залишають на 30 хв при кімнатній температурі. Розводять водою та фільтрують осад, що утворився.

**5-Метил-1-феніл-*N*-(4-сульфамойлфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68а).** Вихід 97%.  $T_{\text{топл}}$ . 308-309 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1670 (с,  $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.80 (с, 1H, NH), 8.05 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$ ), 7.80 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$ ), 7.71 – 7.58 (м, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.24 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.58 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 160.35 (CO), 142.11 ( $\text{C}_{\text{ArN-1}}$ ), 139.27 ( $\text{C}_{\text{ArN-4}}$ ), 138.66 ( $\text{C}_{\text{Tr-5}}$ ), 138.43 ( $\text{C}_{\text{Tr-4}}$ ), 135.69 ( $\text{C}_{\text{Ph-1}}$ ), 130.64 ( $\text{CH}_{\text{Ph-4}}$ ), 130.24 (2х $\text{CH}_{\text{Ph-3,5}}$ ), 126.94 (2х $\text{CH}_{\text{ArN-3,5}}$ ), 125.97 (2х $\text{CH}_{\text{Ph-2,6}}$ ), 120.48 (2х $\text{CH}_{\text{ArN-2,6}}$ ), 10.00 ( $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  358 ( $\text{M}^++1$ ). Обчислено  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ : С, 53.77; Н, 4.23; N, 19.60; Знайдено: С, 53.84; Н, 4.23; N, 19.60.

**5-Метил-*N*-(4-сульфамойлфеніл)-1-*n*-толіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68б).** Вихід 95%.  $T_{\text{топл}}$ . 294-295 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1670 (с,  $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.84 (с, 1H, NH), 8.06 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$ ), 7.80 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$ ), 7.54 (д,  $J = 7.7$  Гц, 2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Tol}}$ ), 7.46 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Tol}}$ ), 7.28 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.57 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 159.86 (CO), 141.61 ( $\text{C}_{\text{ArN-1}}$ ), 139.95 ( $\text{C}_{\text{ArN-4}}$ ), 138.74 ( $\text{C}_{\text{Tr-5}}$ ), 138.08 ( $\text{C}_{\text{Tr-4}}$ ), 137.84 ( $\text{C}_{\text{Tol-4}}$ ), 132.73 ( $\text{C}_{\text{Tol-1}}$ ), 130.10 (2х $\text{CH}_{\text{Tol-3,5}}$ ), 126.42 (2х $\text{CH}_{\text{ArN-3,5}}$ ), 125.25 (2х $\text{CH}_{\text{Tol-2,6}}$ ), 119.95 (2х $\text{CH}_{\text{ArN-2,6}}$ ),

20.74 (CH<sub>3</sub>), 9.46 (CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI):  $m/z$  372 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>C: C, 54.97; H, 4.61; N, 18.86; Знайдено: C, 54.90; H, 4.73; N, 18.93.

**5-Метил-*N*-(4-сульфамойлфеніл)-1-*m*-толіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68с).** Вихід 91%. Ттопл. 253-254 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1670 (с, C=O) см<sup>-1</sup>; Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 10.86 (с, 1Н, NH), 8.06 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2Н, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>), 7.80 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2Н, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>), 7.53 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1Н, H<sup>5</sup><sub>Tol</sub>), 7.50 – 7.42 (м, 3Н, H<sub>Tol</sub>), 7.29 (с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 2.58 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 2.43 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>); Спектр <sup>13</sup>С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 160.35 (CO), 142.12 (C<sub>ArN</sub>-1), 140.13 (CH<sub>Tol</sub>-2), 139.26 (C<sub>ArN</sub>-4), 138.57 (C<sub>Tr</sub>-5), 138.37 (C<sub>Tr</sub>-4), 135.62 (C<sub>Tol</sub>-3), 131.22 (C<sub>Tol</sub>-1), 129.98 (CH<sub>Tol</sub>-5), 126.94 (2xCH<sub>ArN</sub>-3,5), 126.31 (CH<sub>Tol</sub>-4), 122.98 (CH<sub>Tol</sub>-6), 120.47 (2xCH<sub>ArN</sub>-2,6), 21.25 (CH<sub>3</sub>), 10.00 (CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI):  $m/z$  372 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>C: C, 54.97; H, 4.61; N, 18.86; Знайдено: C, 54.95; H, 4.55; N, 18.81.

**1-(3-Метоксифеніл)-5-метил-*N*-(4-сульфамойлфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68d).** Вихід 87%. Ттопл. 234-235 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1670 (с, C=O) см<sup>-1</sup>; Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 10.85 (с, 1Н, NH), 8.05 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2Н, H<sup>3,5</sup><sub>ArN</sub>), 7.80 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2Н, H<sup>2,6</sup><sub>ArN</sub>), 7.56 (т,  $J = 8.1$  Гц, 1Н, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>), 7.28 (с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 7.26 – 7.18 (м, 3Н, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>), 3.84 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>O), 2.59 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>); Спектр <sup>13</sup>С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 160.43 (C<sub>Ar</sub>-3), 160.34 (CO), 142.11 (C<sub>ArN</sub>-1), 139.27 (C<sub>ArN</sub>-4), 138.74 (C<sub>Tr</sub>-5), 138.36 (C<sub>Tr</sub>-4), 136.68 (C<sub>Ar</sub>-1), 131.09 (CH<sub>Ar</sub>-3), 126.94 (2xCH<sub>ArN</sub>-3,5), 120.48 (2xCH<sub>ArN</sub>-2,6), 118.07 (CH<sub>Ar</sub>-6), 116.40 (CH<sub>Ar</sub>-4), 111.74 (CH<sub>Ar</sub>-2), 56.19 (CH<sub>3</sub>O), 10.01 (CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI):  $m/z$  388 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: C, 52.70; H, 4.42; N, 18.08; Знайдено: C, 52.77; H, 4.48; N, 18.25.

**1-(2-Фторфеніл)-5-метил-*N*-(4-сульфамойлфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68e).** Вихід 88%. Ттопл. 283-284 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1670 (с, C=O) см<sup>-1</sup>; Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 10.91 (с, 1Н, NH), 8.06 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2Н, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>), 7.81 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2Н, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>), 7.79 – 7.72 (м, 2Н, H<sup>4,6</sup><sub>Ar</sub>), 7.63 (т,  $J = 9.0$  Гц, 1Н, H<sub>Ar</sub>), 7.52 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1Н, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>), 7.29 (с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 2.49 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>); Спектр <sup>13</sup>С ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 159.57 (CO), 155.83 (д, <sup>1</sup> $J_{C-F} = 251.7$  Гц, C<sub>Ar</sub>-2), 141.53 (C<sub>ArN</sub>-1), 139.54 (C<sub>ArN</sub>-4), 138.84 (C<sub>Tr</sub>-5), 137.68 (C<sub>Tr</sub>-4), 133.19 (д, <sup>3</sup> $J_{C-F} = 7.6$  Гц), 129.07 (CH<sub>Ar</sub>-5), 126.44 (2xCH<sub>ArN</sub>-3,5), 125.71 (д, <sup>3</sup> $J_{C-F} =$

3.6 Гц,  $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$ ), 122.56 (д,  $^2J_{\text{C-F}} = 12.5$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 120.03 ( $2\times\text{CH}_{\text{ArN-2,6}}$ ), 117.09 (д,  $^2J_{\text{C-F}} = 18.9$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ar-3}}$ ), 8.82 ( $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  376 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Обчислено  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ : C, 51.19; H, 3.76; N, 18.66; Знайдено: C, 51.05; H, 3.71; N, 18.75.

**1-(4-Хлорфеніл)-5-метил-*N*-(тіазол-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68g)**. Вихід 94%. Ттопл. 294-295 °C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1670 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ; Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 12.43 (с, 1H, NH), 7.76 – 7.72 (м, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.56 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Тіазол}}$ ), 7.30 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Тіазол}}$ ), 2.59 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 159.52 (CO), 157.96 ( $\text{C}_{\text{Тіазол-1}}$ ), 147.72 ( $\text{CH}_{\text{Тіазол-4}}$ ), 138.35 ( $\text{C}_{\text{Tr-5}}$ ), 136.85 ( $\text{C}_{\text{Tr-4}}$ ), 135.95 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 134.81 ( $\text{C}_{\text{Ar-4}}$ ), 130.33 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 129.11 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 114.47 ( $\text{CH}_{\text{Тіазол-5}}$ ), 9.43 ( $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  320 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Обчислено  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_5\text{OS}$ : C, 48.83; H, 3.15; N, 21.90; Знайдено: C, 48.85; H, 3.19; N, 21.74.

***N*-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-1-(2-метоксифеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68h)** Вихід 92 %. Ттопл. 210-211 °C. Спектр ІЧ [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 1689 (CO); 3393 (NH). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 11.72 (с, 1H, NH), 7.61 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-5}}$ ), 7.42 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-4}}$ ), 7.33 – 7.20 (м, 7H,  $\text{H}_{\text{PhC}} + \text{H}_{\text{Ar-6}} + \text{H}_{\text{Tz}}$ ), 7.16 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-3}}$ ), 4.11 (с, 2H,  $\text{H}_{\text{CH}_2}$ ), 3.85 (с, 3H,  $\text{H}_{\text{MeO}}$ ), 2.42 (с, 3H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 159.0 (CO), 156.6 ( $\text{C}_{\text{Тіазол-2}}$ ), 153.8 ( $\text{C}_{\text{Ar-2}}$ ), 140.1 ( $\text{C}_{\text{Ph-1}}$ ), 140.0 ( $\text{C}_{\text{Tr-4}}$ ), 136.5 ( $\text{C}_{\text{Tr-5}}$ ), 134.9 ( $\text{C}_{\text{Тіазол-5}}$ ), 132.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$ ), 131.6 ( $\text{C}_{\text{Tz-4}}$ ), 128.6 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ph-2,6}}$ ), 128.6 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ph-3,5}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$ ), 126.6 ( $\text{CH}_{\text{Ph-4}}$ ), 123.8 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 121.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$ ), 112.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar-3}}$ ), 56.1 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 9.2 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  406 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ . Обчислено  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : C, 62.21; H, 4.72; N, 17.27; Знайдено: C, 62.22; H, 4.79; N, 17.33%.

**5-Метил-*N*-(5-(3-метилбензил)тіазол-2-іл)-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68i)**. Вихід 84%. Ттопл. 195-196 °C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1670 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ; Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 12.28 (с, 1H, NH), 7.66 (с, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.34 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Тіазол}}^4$ ), 7.21 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}^5$ ), 7.15 – 7.00 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.07 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.55 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.28 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 159.17 (CO), 156.41 ( $\text{C}_{\text{Тіазол-1}}$ ), 140.14 ( $\text{CH}_{\text{Тіазол-4}}$ ), 138.58 ( $\text{C}_{\text{Tr-5}}$ ), 137.67 ( $\text{C}_{\text{Tr-4}}$ ), 136.87 ( $\text{C}_{\text{Ar-3}}$ ), 135.09 ( $\text{C}_{\text{Ph-1}}$ ), 134.46 ( $\text{C}_{\text{Тіазол-5}}$ ), 131.90 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ),

130.13 (CH<sub>Ph</sub>-4), 129.72 (2xCH<sub>Ph</sub>-3,5), 128.96 (CH<sub>Ar</sub>-2), 128.46 (CH<sub>Ar</sub>-4), 127.10 (CH<sub>Ar</sub>-5), 125.44 (CH<sub>Ar</sub>-6), 125.40 (2xCH<sub>Ph</sub>-2,6), 31.94 (CH<sub>2</sub>), 20.97 (CH<sub>3</sub>), 9.47 (CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): m/z 390 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OS: C, 64.76; H, 4.92; N, 17.98; Знайдено: C, 64.71; H, 4.99; N, 17.90.

**5-Циклопропіл-N-(2-гідроксиетил)-1-(4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68j).** Вихід 87%. Ттопл. 121–122°C. IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 1685 (C=O); 3370 (N-H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО -d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 0.85–0.91 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.98–1.02 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.95–1.99 (м, 1H, CH), 2.46 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.37 (кв, J = 5.8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.54 (кв, J = 5.8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.58 (т, J = 6.0, Гц, 1H, OH), 7.37 (d; J = 7.6 Гц, 2H, H<sub>Ar</sub>-3,5), 7.43 (d; J = 7.6 Гц, 2H, H<sub>Ar</sub>-2,6), 8.14 (т, J = 5.4 Гц, 1H, NH). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: = 5.3 (CH), 8.2 (2xCH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>N), 59.5 (CH<sub>2</sub>O), 126.5 (2xCH<sub>Ar</sub>-2,6), 130.1 (2xCH<sub>Ar</sub>-3,5), 133.7 (C<sub>Ar</sub>-1), 137.2 (C<sub>Triazole</sub>-4), 139.2 (C<sub>Ar</sub>-4), 144.6 (C<sub>Triazole</sub>-5), 161.8 (C=O). MS, m/z = 287 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, (%): C 62.92; H 6.34, N 19.57. Знайдено: C 62.83; H 6.57, N 19.32. Кристаліграфічні дані CCDC-736128, моноклінні кристали просторової групи P2<sub>1</sub>/c, a = 14.3157(4) Å, b = 8.3973(2) Å, c = 13.0872 (3) Å, β = 108.041(2)°, V = 1495.91(6) Å<sup>3</sup>, Z = 4, R<sub>gt</sub>(F) = 0.0467, wR<sub>ref</sub>(F<sup>2</sup>) = 0.1090, T = 293(2) K.

**5-Циклопропіл-N-(4-фторфеніл)-1-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68k).** Вихід 96%. Ттопл. 156–157 °C. Спектр ІЧ (KBr) ν<sub>max</sub> 1670 (с, C=O) см<sup>-1</sup>; Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.51 (с, 1H, NH), 7.87 (дд, J = 7.9, 3.7 Гц, 2H, H<sup>2,6</sup><sub>ArN</sub>), 7.59 (д, J = 7.9 Гц, 2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>), 7.24 – 7.13 (м, J = 8.1 Гц, 4H, H<sub>аром.</sub>), 3.86 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 2.11 – 1.99 (м, 1H, CH), 0.98 – 0.77 (м, J = 9.5 Гц, 4H, CH<sub>2</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 160.64 (CO), 159.51 (C<sub>Ar</sub>-4), 158.76 (д, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 240.1 Гц, C<sub>ArN</sub>-4), 142.13 (C<sub>Tr</sub>-5), 138.99 (C<sub>Tr</sub>-4), 135.63 (C<sub>ArN</sub>-1), 129.15 (C<sub>Ar</sub>-1), 127.82 (2xCH<sub>Ar</sub>-2,6), 122.58 (д, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 7.7 Гц, 2xCH<sub>ArN</sub>-2,6), 115.61 (д, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 22.2 Гц, 2xCH<sub>ArN</sub>-3,5), 115.03 (2xCH<sub>Ar</sub>-3,5), 56.09 (CH<sub>3</sub>O), 8.10 (2xCH<sub>2</sub>), 5.77 (CH). Мас-спектр (CI): m/z 353 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 64.76; H, 4.86; N, 15.90; Знайдено: C, 64.71; H, 4.97; N, 15.97.

**1-(4-Хлорфеніл)-5-ізопропіл-N-(тіазол-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68l).** Вихід 83%. Ттопл. 226–227 °C. Спектр ІЧ (KBr) ν<sub>max</sub> 1670 (с,

$C=O$ )  $cm^{-1}$ ; Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 12.36 (с, 1H, NH), 7.74 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ), 7.66 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H,  $H^{3,5}_{Ar}$ ), 7.57 (д,  $J = 3.5$  Гц, 1H,  $H^5_{Триазол}$ ), 7.31 (д,  $J = 3.5$  Гц, 1H,  $H^5_{Триазол}$ ), 3.21 (гептет,  $J = 14.1, 7.0$  Гц, 1H), 1.31 (д,  $J = 7.0$  Гц, 6H); Спектр  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 159.52 (CO), 157.96 ( $C_{Триазол-1}$ ), 147.72 ( $CH_{Триазол-4}$ ), 138.35 ( $C_{Tr-5}$ ), 136.85 ( $C_{Tr-4}$ ), 135.95 ( $C_{Ar-1}$ ), 134.81 ( $C_{Ar-4}$ ), 130.33 (2х $CH_{Ar-3,5}$ ), 129.11 (2х $CH_{Ar-2,6}$ ), 114.47 ( $CH_{Триазол-5}$ ), 24.88 (CH), 20.36 ( $CH_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  348 ( $M^+ + 1$ ). Обчислено  $C_{15}H_{14}ClN_5OS$ : C, 51.80; H, 4.06; N, 20.13; Знайдено: C, 51.74; H, 4.14; N, 20.21.

***N,5*-Диізопропіл-1-*n*-толіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68m)**. Вихід 89%. Ттопл. 102-103 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{max}$  1670 (с,  $C=O$ )  $cm^{-1}$ ; Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.27 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H, NH), 7.44 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ), 7.39 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H,  $H^{3,5}_{Ar}$ ), 4.21 – 4.08 (м, 1H, CHN), 3.17 (гептет,  $J = 7.0$  Гц, 1H, CH), 2.43 (с, 3H,  $CH_3$ ), 1.26 (д,  $J = 7.0$  Гц, 6H,  $CH_3$ ), 1.19 (д,  $J = 6.5$  Гц, 6H,  $CH_3$ ); Спектр  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 159.67 (CO), 144.92 ( $C_{Ar-4}$ ), 140.27 ( $C_{Tr-5}$ ), 137.95 ( $C_{Tr-4}$ ), 133.35 ( $C_{Ar-1}$ ), 130.01 (2х $CH_{Ar-3,5}$ ), 126.42 (2х $CH_{Ar-2,6}$ ), 40.23 ( $CH_2N$ ), 24.18 (CH), 22.22 (2х $CH_3$ ), 20.75 ( $CH_3$ ), 19.99 (2х $CH_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  287 ( $M^+ + 1$ ). Обчислено  $C_{16}H_{22}N_4O$ : C, 67.11; H, 7.74; N, 19.56; Знайдено: C, 67.05; H, 7.78; N, 19.49.

***1*-(4-Хлорфеніл)-5-ізопропіл-*N*-пропіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68n)**. Вихід 90%. Ттопл. 87-88 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{max}$  1670 (с,  $C=O$ )  $cm^{-1}$ ; Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.58 (т,  $J = 5.4$  Гц, 1H, NH), 7.72 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ), 7.60 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H,  $H^{3,5}_{Ar}$ ), 3.24 (кв,  $J = 6.6$  Гц, 2H,  $CH_2N$ ), 3.16 (гептет,  $J = 7.0$  Гц, 1H, CH), 1.61 – 1.48 (м, 2H,  $CH_2$ ), 1.27 (д,  $J = 7.0$  Гц, 6H,  $CH_3$ ), 0.88 (т,  $J = 7.4$  Гц, 3H,  $CH_3$ ); Спектр  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 160.89 (CO), 145.56 ( $C_{Tr-5}$ ), 138.60 ( $C_{Tr-4}$ ), 135.67 ( $C_{Ar-1}$ ), 135.14 ( $C_{Ar-4}$ ), 130.22 (2х $CH_{Ar-3,5}$ ), 129.08 (2х $CH_{Ar-2,6}$ ), 40.70 ( $CH_2N$ ), 24.71 ( $CH_2$ ), 23.00 ( $CH_2$ ), 20.48 (2х $CH_3$ ), 11.84 ( $CH_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  307 ( $M^+ + 1$ ). Обчислено  $C_{15}H_{19}ClN_4O$ : C, 58.72; H, 6.24; N, 18.26; Знайдено: C, 58.77; H, 6.34; N, 18.21.

***1*-Феніл-*N,5*-діпропіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68o)**. Вихід 97%. Ттопл. 49-50 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{max}$  1670 (с,  $C=O$ )  $cm^{-1}$ ; Спектр  $^1H$  ЯМР (400

МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.56 (т,  $J = 5.8$  Гц, 1H, NH), 7.67 – 7.61 (м, 3H, H<sub>Ph</sub>), 7.60 – 7.55 (м, 2H, H<sub>Ph</sub>), 3.23 (кв,  $J = 6.6$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.99 – 2.86 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.63 – 1.47 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.45 – 1.32 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.87 (т,  $J = 7.4$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.70 (т,  $J = 7.4$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>); Спектр <sup>13</sup>С ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 161.01 (CO), 140.66 (C<sub>Tr</sub>-5), 138.72 (C<sub>Tr</sub>-4), 136.06 (C<sub>Ph</sub>-1), 130.68 (CH<sub>Ph</sub>-4), 130.23 (2xCH<sub>Ar</sub>-3,5), 126.36 (2xCH<sub>Ar</sub>-2,6), 40.55 (CH<sub>2</sub>N), 24.70 (CH<sub>2</sub>), 23.02 (CH<sub>2</sub>), 21.76 (CH<sub>2</sub>), 13.93 (CH<sub>3</sub>), 11.83 (CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): m/z 273 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O: C, 66.15; H, 7.40; N, 20.57; Знайдено: C, 66.23; H, 7.43; N, 20.50.

**1-(4-Хлорфеніл)-N,5-діпропіл-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68p).**

Вихід 93%. Ттопл. 88-89°C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1670 (с, C=O) см<sup>-1</sup>; Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.58 (т,  $J = 5.3$  Гц, 1H, NH), 7.71 (д,  $J = 7.5$  Гц, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.65 (д,  $J = 7.5$  Гц, 2H, H<sub>Ar</sub>), 3.28 – 3.16 (м, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.00 – 2.87 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.60 – 1.48 (м,  $J = 6.1$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.45 – 1.33 (м,  $J = 5.0$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.87 (т,  $J = 7.5$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.71 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); Спектр <sup>13</sup>С ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 160.40 (CO), 140.35 (C<sub>Tr</sub>-5), 138.28 (C<sub>Tr</sub>-4), 134.85 (C<sub>Ar</sub>-1), 134.37 (C<sub>Ar</sub>-4), 129.81 (2xCH<sub>Ar</sub>-3,5), 127.71 (2xCH<sub>Ar</sub>-2,6), 40.05 (CH<sub>2</sub>N), 24.15 (CH<sub>2</sub>), 22.50 (CH<sub>2</sub>), 21.27 (CH<sub>2</sub>), 13.42 (CH<sub>3</sub>), 11.31 (CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): m/z 307 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O: C, 58.72; H, 6.24; N, 18.26; Знайдено: C, 58.81; H, 6.29; N, 18.17.

**N-Бутил-5-пропіл-1-n-толіл-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.68q).** Вихід 92%. Ттопл. 72-73 °C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1670 (с, C=O) см<sup>-1</sup>; Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.64 – 8.45 (м, 1H, NH), 7.54 – 7.34 (м, 4H, H<sub>Ar</sub>), 3.30 – 3.22 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.96 – 2.84 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.41 (д,  $J = 3.1$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.56 – 1.46 (м,  $J = 5.9$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44 – 1.35 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.34 – 1.26 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.88 (дт,  $J = 7.1, 3.5$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.70 (дт,  $J = 7.1, 3.4$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>); Спектр <sup>13</sup>С ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 161.00 (CO), 140.61 (C<sub>Ar</sub>-4), 140.46 (C<sub>Tr</sub>-5), 138.66 (C<sub>Tr</sub>-4), 133.60 (C<sub>Ar</sub>-1), 130.62 (2xCH<sub>Ar</sub>-3,5), 126.14 (2xCH<sub>Ar</sub>-2,6), 38.44 (CH<sub>2</sub>N), 31.87 (CH<sub>2</sub>), 24.70 (CH<sub>2</sub>), 21.78 (CH<sub>2</sub>), 21.23 (CH<sub>2</sub>), 20.09 (CH<sub>3</sub>), 14.17 (CH<sub>3</sub>), 13.93 (CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): m/z 301 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O: C, 67.97; H, 8.05; N, 18.65; Знайдено: C, 67.90; H, 8.11; N, 18.74.

**1,1'-(1,2-Феніленбіс(метилен))біс(N-аліл-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-**

**карбоксамід (2.106).** Вихід 84%. Ттопл. 117–118°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2.54 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.88 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.07 (д.д, 2H,  $J$  1.3, 10.2 Гц,  $H^{\text{CH}=\text{CH}}_{\text{цис}}$ ), 5.15 (д.д, 2H,  $J$  1.4, 17.1 Гц,  $H^{\text{CH}=\text{CH}}_{\text{транс}}$ ), 5.85 (с, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 5.95 (м, 2H,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 6.69 (д.д, 2H,  $J = 6.3, 2.9$  Гц,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (д.д, 2H,  $J = 6.3, 2.9$  Гц,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.65 (ш.с, 2H, NH). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 435 (100%) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: C 60.71; H 5.81; N 25.90.  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_2$ . Обчислено, %: C 60.81; H 6.03; N 25.79.

**1-(3-(4-Хлорфеніл)бензо[с]ізоксазол-5-іл)-N-(3-метоксифеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (4.13)** Вихід 91%. Ттопл. 209-210°C. Спектр ІЧ [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 1675 (CO); 3347 (NH). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.29 (с, 1H, NH), 8.47 (д,  $J = 0.9$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Bis-4}}$ ), 8.20 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 7.88 (д.д,  $J = 9.4, 0.8$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Bis-7}}$ ), 7.68 – 7.55 (м, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}+\text{H}_{\text{Bis-6}}+\text{H}_{\text{ArNH-2}}$ ), 7.45 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{ArNH-6}}$ ), 7.19 (т,  $J = 8.1$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{ArNH-5}}$ ), 6.61 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{ArNH-4}}$ ), 3.79 (д,  $J = 0.9$  Гц, 3H,  $\text{H}_{\text{MeO}}$ ), 2.70 (д,  $J = 0.8$  Гц, 3H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 165.4 ( $\text{C}_{\text{Bis-3}}$ ), 160.1 ( $\text{C}_{\text{ArNH-3}}$ ), 160.0 (CO), 157.1 ( $\text{C}_{\text{Bis-7a}}$ ), 141.7 ( $\text{C}_{\text{Tr-4}}$ ), 140.2 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 139.3 ( $\text{C}_{\text{Tr-5}}$ ), 132.3 ( $\text{C}_{\text{Bis-5}}$ ), 131.9 ( $\text{CH}_{\text{Bis-6}}$ ), 134.5 ( $\text{C}_{\text{Ar-4}}$ ), 129.4 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 129.6 ( $\text{CH}_{\text{ArNH-5}}$ ), 126.7 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 126.4 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 120.7 ( $\text{C}_{\text{Bis-3a}}$ ), 117.6 ( $\text{CH}_{\text{Bis-4}}$ ), 113.5 ( $\text{CH}_{\text{Bis-7}}$ ), 112.7 ( $\text{CH}_{\text{ArNH-6}}$ ), 109.7 ( $\text{CH}_{\text{ArNH-4}}$ ), 106.3 ( $\text{CH}_{\text{ArNH-2}}$ ), 55.4 ( $\text{C}_{\text{MeO}}$ ), 10.4 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  460, 462 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Обчислено  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3$ : C, 62.68; H, 3.95; N, 15.23; Знайдено: C, 62.61; H, 3.92; N, 15.32%.

### 1-Арил-1,2,3-триазол-4-ілкетони 2.75-2.77, 2.78b

До розчину  $\beta$ -дикетон **2.70** (10 ммоль) в 25 мл метанолу додають відповідну основу (10 ммоль) (див табл. 2.6). Розчин охолоджують до 10°C і до нього додають порціями відповідного арил азиду (10 ммоль). Реакцію проводять згідно температурних умов вказаних в табл. 2.6; контроль реакції за зникненням азиду методом ТШХ. Кристали, що утворились, відфільтровують і промивають на фільтрі холодним метанолом.

В роботі використано низку (5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)етанонів **2.75f-m** одержаних за даною методикою раніше [142, 208, 226]. **1-(5-Метил-1-**

феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)етанону (2.75a) [208]. Вихід 83%. 1-(5-Метил-1-*n*-толіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)етанону (2.75b) [208]. Вихід 78%. 1-(5-Метил-1-(4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)етанону (2.75c) [207]. Вихід 89%. (1,5-Дифеніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)(феніл)метанон (2.76a) [217]. Вихід 92%. 1-(5-*трет*-Бутил-1-(4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-2,2-диметилпропан-1-ону (2.77b) [207]. Вихід 94%. 6,6-Диметил-1-(4-нітрофеніл)-6,7-дигідро-1*H*-бензо[*d*][1,2,3] триазол-4(5*H*)-он (2.78b) [218]. Вихід 88%.

1-(1-(2-Фторфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)етанон (2.75c). Вихід (87%. Ттопл. 81–82°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.41 с (3H, CH<sub>3</sub>) 2.63 с (3H, CH<sub>3</sub>CO), 7.50 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.5 Гц), 7.61 т (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* 9.3 Гц), 7.68–7.79 м (2H, H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 9.73 (CH<sub>3</sub>), 28.22 (CH<sub>3</sub>), 117.74 д (CH<sup>3</sup><sub>Ar</sub>, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> 19.0 Гц), 123.06 д (CH<sup>1</sup><sub>Ar</sub>, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> 11.9 Гц), 126.38 (CH<sup>5</sup><sub>Ar</sub>), 129.64 (CH<sup>4</sup><sub>Ar</sub>), 133.83 д (CH<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> 8.0 Гц), 139.74 (C<sup>5</sup><sub>Триазол</sub>), 143.13 (C<sup>4</sup><sub>Триазол</sub>), 156.42 д (C<sup>2</sup><sub>Ar</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> 251.7 Гц), 193.80 (C=O). Мас-спектр (CI), *m/z*: 220 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 60.21; Н 4.49; N 19.11. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O. Обчислено, %: С 60.27; Н 4.60; N 19.17.

1-(1-(4-Фторфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)етанон (2.75d). Вихід 92%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. ч.: 2.58 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.76 с (3H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CO), 7.26–7.31 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.43–7.48 м (2H, H<sub>Ar</sub>). Знайдено, %: С 60.46; Н 4.49; N 18.96. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub>O. Обчислено, %: С 60.27; Н 4.60; N 19.17.

1-(5-Метил-1-(3-(трифторметил)феніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)етанону (2.75e). Вихід 89%. Ттопл. 45–46°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.54 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.64 с (3H, CH<sub>3</sub>CO), 7.90 т (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.7 Гц), 7.97–8.05 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 8.09 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 270 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 53.59; Н 3.72; N 15.76. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O. Обчислено, %: С 53.54; Н 3.74; N 15.61.

1-(1-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)етанон (2.75d). Вихід 87%. Ттопл. 112–113°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.48 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.62 с (3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.96 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 7.38 д (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.8 Гц), 7.60 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.5 Гц), 7.80 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 266 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 54.00; Н 4.42; N 16.09. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 54.25; Н 4.55; N 15.82.



**Феніл(5-феніл-1-*n*-толіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанон (2.76b).**

Вихід 95%. Ттопл. 190–191°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2.39 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.21 д (2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.8$  Гц), 7.25 д (2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.8$  Гц), 7.28–7.42 м (5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.52 т (2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ph}}$ ,  $J = 7.6$  Гц), 7.63 м (1H,  $\text{H}^4_{\text{Ph}}$ ), 8.17 д (2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ph}}$ ,  $J = 7.2$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 340  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 77.75; Н 4.96; N 12.43.  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ . Обчислено, %: С 77.86; Н 5.05; N 12.38.

**1-(5-*трет*-Бутил-1-*n*-толіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-2,2-диметилпропан-1-ону (2.77a).** Вихід 88%. Ттопл. 78–79°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.14 с (9H,  $t\text{Bu}$ ), 1.35 с (9H,  $t\text{Bu}$ ), 2.42 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.39 д (2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.8$  Гц), 7.44 д (2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.8$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 72.12; Н 8.38; N 13.90.  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ . Обчислено, %: С 72.21; Н 8.42; N 14.03.

**Загальна методика реакції азидів з метиленактивними сполуками у системі  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{ДМСО}$**

До розчину азиду (10 ммоль) та метиленактивної сполуки (10 ммоль) у ДМСО (5 мл) при інтенсивному перемішуванні додавали 5 г  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і продовжували перемішувати при температурі 20-40 °С доки весь вихідний азид не прореагує (моніторинг за допомогою ТШХ) (7-12 год). Охолоджували до 10 °С, додавали 50 мл води, утворений осад відфільтрували. У випадку рідких продуктів їх екстрагували дихлорметаном (2 x 25мл), промивали екстракт водою і видаляли розчинник у вакуумі. Залишок аналізували і очищали продукт за необхідності колонковою хроматографією.

**6,6-Диметил-1-феніл-6,7-дигідро-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-4(5*H*)-он (2.78a).** Вихід 72%. Ттопл. 154–155°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 0.98 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.18 с (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.31 д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 20.0$  Гц), 2.99 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.53 – 7.92 с (5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 242  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 69.74; Н 6.29; N 17.47.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ . Обчислено, %: С 69.69; Н 6.27; N 17.41.

**2-(4-Ацетил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)пропанамід (2.118a).**

Вихід 81%. Ттопл. 174–175°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.78 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.8$  Гц), 2.44 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.56 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.21 т (1H,  $\text{CH}$ ,  $J = 6.8$  Гц),

7.45 с (1H, NH), 7.68 с (1H, NH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 197  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 48.90; Н 6.23; N 28.51.  $C_8H_{12}N_4O_2$ . Обчислено, %: С 48.97; Н 6.16; N 28.56.

**2-(4-Ацетил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)-2-метилпропанамід (2.118b).**

Вихід 84%. Ттопл. 168–169°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.80 с (6H,  $CH_3$ ), 2.44 с (3H,  $CH_3$ ), 2.57 с ( $CH_3$ ), 7.53 с (1H, NH), 7.56 с (1H, NH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 211  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 51.35; Н 6.77; N 26.73.  $C_9H_{14}N_4O_2$ . Обчислено, %: С 51.42; Н 6.71; N 26.65.

**Синтез 2-(1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)хінолін-4-карбонових кислот 2.79**

Ізатин 1.47 г (0.01 моль) розчиняли в 25 мл 8 М розчину КОН, додавали розчин (1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)етанону **2.75** 2.21 г (0.01 моль) в етанолі (25 мл). За необхідності додавали ще етанол доки суміш не стане однорідною. Розчин кип'ятили протягом 2 годин, потім охолоджували та додавали 10 мл води. Суміш підкислювали АсОН до рН~6-7, і тверду речовину фільтрували. Продукти перекристалізували з етанолу.

Характеристики сполук **2.79а-е** наведені в статті [208].

**2-[1-(4-фторфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл]хінолін-4-карбонової кислоти (2.79f).** Вихід 88%. Ттопл. >300°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 2.50 (с, 3H,  $CH_3$ ), 7.41 (т, 2H,  $J = 8.5$  Гц,  $H_{Ar-3,5}$ ), 7.63 (т, 1H,  $J = 7.6$  Гц,  $H_{хінолін-7}$ ), 7.71 (д-д, 2H,  $J = 8.5$ , 4.7 Гц,  $H_{Ar-2,6}$ ), 7.64 (с, 1H,  $H_{хінолін-6}$ ), 7.73–7.81 (м, 1H), 8.08 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H,  $H_{хінолін-5}$ ), 8.76–8.85 (м, 2H,  $H_{хінолін-3,8}$ ), 13.55 ш.с (1H, COOH). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 167.9 (CO), 163.1 (д,  $J = 249.1$  Гц, C-F), 152.0 (C), 148.9 (C), 142.7 (C), 137.2 (C), 134.8 (C), 132.6 (C), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 128.2 (д,  $J 9.0$  Гц, 2хCH), 127.8 (CH), 126.4 (CH), 124.3 (C), 120.8 (CH), 117.1 (д,  $J = 23.1$  Гц, 2хCH), 11.1 ( $CH_3$ ). Обчислено, %: С 68.91; Н 4.14; N 16.84.  $C_{19}H_{14}N_4O_2$ . Знайдено, %: С 69.08; Н 4.27; N 16.96.

**Синтез оксимів 2.80**

Розчиняють при нагріванні в 100 мл спирту кетону **2.75** (0.1 моль). Окремо готують розчин гідроксиламін гідрохлориду 7.6 г (0.11 моль) і натрій гідроксиду 4.4 г (0.11 моль) в 150 мл 50%-го водного етанолу. Обидва розчини змішують і

кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 год. Осад відфільтровують і кристалізують з суміші спирт-ДМФА.

**1-(5-Метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл) етанону оксим (2.80a).**

Вихід 95%.  $T_{\text{топл.}}$  185–186°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2.29 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.62 ш.с (5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 11.33 с (1H, =N-OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 11.14 ( $\text{CH}_3$ ), 12.65 ( $\text{CH}_3$ ), 125.95 ( $2\times\text{CH}^{2,6}_{\text{Ar}}$ ), 130.31 ( $2\times\text{CH}^{3,5}_{\text{Ar}}$ ), 130.38 ( $\text{CH}^4_{\text{Ar}}$ ), 132.16 ( $\text{C}^5_{\text{Триазол}}$ ), 136.36 ( $\text{C}^1_{\text{Ar}}$ ), 141.87 ( $\text{C}^4_{\text{Триазол}}$ ), 149.70 ( $\text{C}=\text{N}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 217  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 61.06; Н 5.52; N 25.99.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ . Обчислено, %: С 61.10; Н 5.59; N 25.91.

**1-(5-Метил-1-*n*-толіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)етанону оксим (2.80b).**

Вихід 90%.  $T_{\text{топл.}}$  180–181°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.31 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.46 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 7.35–7.45 м (4H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 11.03 ш.с (1H, =N-OH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 231  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 62.70; Н 6.28; N 24.25.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ . Обчислено, %: С 62.59; Н 6.13; N 24.33.

**1-(5-Метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)етанамін (2.81).** До 1М розчину гідроксиду натрію (100мл) додавали алюмінієву стружку (8.00 г, 0.297 моль) та витримували до початку активного виділення водню. Розчин натрію гідроксиду через 5-10 с відділяють декантацією, а алюмінієву стружку промивають водою (100 мл). Потім до алюмінію додавали водний розчин  $\text{HgCl}_2$  (0.5%, 50 мл) і витримували 1-2 хвилини, перш ніж знов декантувати. Процедуру повторили ще раз, амальгаму алюмінію промивають водою (100 мл), абсолютним етанолом (100 мл), і сухим діетиловий ефіром (100 мл). Розчин оксиму **2.80a** (10.8 г, 0.05 моль) у тетрагідрофурані (100 мл) додавали по краплях до переміщеної суспензії вказаної амальгами алюмінію в тетрагідрофурані (50 мл). Додають декілька крапель води, підтримуючи температуру реакції нижче 50 °С. Витримують до зникнення оксиму, контролюючи методом ТШХ (приблизно 3 год). Фільтрували і видаляли у вакуумі тетрагідрофуран одержували цільовий амін **2.81**. Вихід 79%, жовта рідина. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.39 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.7$  Гц), 1.81 ш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.31 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.14 кв (1H,  $\text{CH}$ ,  $J = 6.5$  Гц), 7.31–7.70 м (5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 203  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 65.39; Н 6.93; N

27.76.  $C_{11}H_{14}N_4$ . Обчислено, %: С 65.32; Н 6.98; N 27.70.

### Синтез (5-метил-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)етанолів 9а,в та 10

До розчину відповідного 1-[1-арил-5-метил-1,2,3-триазол-4-іл]етанону 0.04 моль в метанолі 15 мл обережно невеликими порціями додають натрій боргідрид 1.5 г (0.04 моль). Кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 год. Після цього до реакційної суміші доливають 10 мл *i*PrOH і нагрівають ще 1 год. Розчинник упарюють при пониженому тиску. Залишок розводять водою (40 мл). Фільтрують утворений осад і сушать у вакуумі. Продукти утворюються чистими і не потребують подальшої очистки.

**1-(5-Метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл) етанол (2.84а).** Вихід 89%.  $T_{\text{топл.}}$  117–118°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 1.52 (с, 3H,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.95-4.87 (м, 1H, CH), 5.02 (д, 1H,  $J = 3.9$  Гц, OH), 7.48–7.63 (м, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 190 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 65.20; Н 6.30; N 20.51.  $C_{11}H_{13}N_3O$ . Обчислено, %: С 65.01; Н 6.45; N 20.68.

**1-(1-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)етанол (2.84б).** Вихід 85%.  $T_{\text{топл.}}$  135–136°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 1.51 (с, 3H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{CH}_3$ ), 2.32 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.98 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.89 (м, 1H, CH), 5.01 (д, 1H,  $J = 3.9$  Гц, OH), 7.29 (д, 1H,  $J = 8.7$  Гц,  $\text{H}_{\text{Ar}}^5$ ), 7.45 (д,д, 1H,  $J = 8.7, 2.0$  Гц,  $\text{H}_{\text{Ar}}^6$ ), 7.55 д (1H,  $J = 2.0$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}^2$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 268  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 53.68; Н 5.19; N 15.82.  $C_{12}H_{14}ClN_3O_2$ . Обчислено, %: С 53.84; Н 5.27; N 15.70.

**6,6-Диметил-1-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-4-ол (2.84с).** Вихід 95%.  $T_{\text{топл.}}$  199–200°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 0.88 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). 1.07 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.46–1.71 (с, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.84–1.97 (с, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.69 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.56–4.92 (м, 1H, CH), 5.40 (с, 1H, OH), 7.31–7.99 (м, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 244  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 69.03; Н 7.08; N 17.21.  $C_{14}H_{17}N_3O$ . Обчислено, %: С 69.11; Н 7.04; N 17.27.

### Синтез (1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-1-(морфолін-4-іл)етантіонів 2.84.

Нагрівають 5 год на масляній бані (температура бані 135 °C) з зворотним

холодильником 0.1 моль кетону **2.75**, 6,4 г (0,2 моль) сірки та 17.4 мл (0,2 моль) морфоліну. Теплу суміш обережно виливають в 50 мл гарячого етанолу і розчиняють до початку кристалізації. Суміш залишають кристалізуватися при  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , продукт відфільтровують, промивають невеликою кількістю холодної етанолу.

Характеристики сполук **2.84a-c** наведені в статті [208].

**2-(5-метил-1-*m*-толіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-1-морфоліноетантіону**

**(2.84d)**. Вихід 75%. Ттопл.  $107\text{--}108\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.34 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.41 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.66 с (4H, CH<sub>2</sub>), 4.06 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.22 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.32 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.31–7.43 м (3H, H<sub>Ph</sub>), 7.49 т (1H, H<sup>5</sup><sub>Ph</sub>,  $J = 7.5$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 317 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 60.77; Н 6.30; N 17.76. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS. Обчислено, %: С 60.73; Н 6.37; N 17.71.

**2-(1-(2-Фторфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-1-морфоліноетантіону**

**(2.84e)**. Вихід 88%. Ттопл.  $124\text{--}125\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.23 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.53–3.77 м (4H, CH<sub>2</sub>), 3.96–4.14 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.18–4.30 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.35 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.46 т (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 7.5$  Гц), 7.58 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 9.3$  Гц), 7.63–7.79 м (2H, H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.72 (CH<sub>3</sub>), 50.61 (CH<sub>2</sub>), 51.73 (2xCH<sub>2</sub>N), 66.43 (CH<sub>2</sub>O), 66.69 (CH<sub>2</sub>O), 117.67 д (CH<sup>3</sup><sub>Ar</sub>,  $^2J_{C-F}$  19.3 Гц), 126.29 д (CH<sup>6</sup><sub>Ar</sub>,  $^3J_{C-F}$  2.5 Гц), 129.57 (2xCH<sup>4,5</sup><sub>Ar</sub>), 133.18 д (C<sup>1</sup><sub>Ar</sub>,  $^2J_{C-F}$  8.0 Гц), 134.04 (C<sup>5</sup><sub>Триазол</sub>), 140.27 (C<sup>4</sup><sub>Триазол</sub>), 156.39 д (CH<sup>2</sup><sub>Ar</sub>,  $^1J_{C-F} = 251.1$  Гц), 197.55 (C=S). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 321 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 56.15; Н 5.41; N 17.44. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>OS. Обчислено, %: С 56.23; Н 5.35; N 17.49.

**2-(1-(4-Фторфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-1-морфоліноетантіону**

**(2.84f)**. Вихід 88%. Ттопл.  $124\text{--}125\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.33 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.66 ш.с (4H, CH<sub>2</sub>), 4.06 ш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.22 ш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.33 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.45 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.4$  Гц), 7.65 д.д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.4, 4.8$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 321 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 56.33; Н 5.39; N 17.39. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>OS. Обчислено, %: С 56.23; Н 5.35; N 17.49.

**2-(1-(2-Хлорфеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-1-морфоліноетантіону**

**(2.84g)**. Вихід 88%. Ттопл.  $136\text{--}137\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.

ч.: 2.16 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.55–3.71 м (4H, CH<sub>2</sub>), 4.03 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.23 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.36 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.58–7.71 м (3H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>), 7.79 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 7.8$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 337 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 53.41; Н 5.13; N 16.74. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS. Обчислено, %: С 53.49; Н 5.09; N 16.63.

**2-(1-(2-Хлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1-морфоліноетантіону (2.84h).** Вихід 88%. Ттопл. 96–97°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 2.37 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.66 ш.с (4H, CH<sub>2</sub>), 4.05 ш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.22 ш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.34 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.58–7.68 м (3H, H<sub>Ar</sub>), 7.77 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 337 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 53.57; Н 5.18; N 16.52. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS. Обчислено, %: С 53.49; Н 5.09; N 16.63.

**2-(1-(3-Бромфеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1-морфоліноетантіону (2.84i).** Вихід 88%. Ттопл. 155–156°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 2.38 с (2H, CH<sub>3</sub>), 3.65 ш.с (4H, CH<sub>2</sub>), 4.05 ш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.21 ш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.34 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.56–7.70 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.77 д (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.2$  Гц), 7.89 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 381 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 47.19; Н 4.44; N 14.74. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>OS. Обчислено, %: С 47.25; Н 4.49; N 14.69.

**2-(1-(4-Метоксифеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1-морфоліноетантіону (2.84j).** Вихід 88%. Ттопл. 129–130°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 2.30 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.66 ш.с (4H, CH<sub>2</sub>), 3.84 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.07 ш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.22 ш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.32 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.13 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.7$  Гц), 7.49 д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.7$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 333 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 57.91; Н 6.15; N 16.81. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: С 57.81; Н 6.06; N 16.85.

**2-(5-Метил-1-(3-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1-морфоліноетантіону (2.84k).** Вихід 88%. Ттопл. 99–100°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 2.39 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.67 ш.с (4H, CH<sub>2</sub>), 4.06 ш.с (4H, CH<sub>2</sub>), 4.22 ш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.35 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.87 д (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 7.4$  Гц), 7.92–7.99 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 8.01 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 371 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 51.79; Н 4.75; N 15.22. C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS. Обчислено, %: С 51.88; Н 4.63; N 15.13.

**2-(1-(2,5-Дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1-морфоліноетантіону (2.84l).** Вихід 88%. Ттопл. 124–125°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400

МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2.19 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.53–3.70 (4H, CH<sub>2</sub>), 4.02 ш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.22 ш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.36 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.78 д.д (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.7, 1.7$  Гц), 7.84 д (1H, H<sup>3</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.7$  Гц), 7.91 (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>,  $J 1.6$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 371 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 48.59; Н 4.40; N 15.14. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS. Обчислено, %: С 48.52; Н 4.34; N 15.09.

### (5-Метил-1-арил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)оцтових кислот **2.85**.

До суміші 80 г 50%-ного водного розчину КОН та 140 мл етанолу додають 0.1 мол тіоморфоліду **2.85**. Суміш кип'ятьять 6 годин, потім виливають у воду і підкислюють конц. НСІ. Розчин охолоджують, утворюється осад, який відфільтровують. Кислоту кристалізують із водного етанолу.

Характеристики сполук **2.84а-с** наведені в роботі [208].

#### **2-(5-Метил-1-м-толіл-1H-1,2,3-триазол-4-іл)оцтова кислота (2.85d).**

Вихід 78%. Ттопл. 149–150°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2.25 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.71 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.34–7.39 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.40 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>), 7.49 т (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 7.6$  Гц), 12.55 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 232 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 62.41; Н 5.78; N 18.11. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 62.33; Н 5.67; N 18.17.

**2-(1-(2-Фторфеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)оцтова кислота (2.85e).** Вихід 75%. Ттопл. 147–148°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2.15 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.75 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.45 т (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 7.6$  Гц), 7.58 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>,  $J 9.5$  Гц), 7.61–7.71 м (2H, H<sup>3,6</sup><sub>Ar</sub>), 12.58 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.28 (CH<sub>3</sub>), 31.59 (CH<sub>2</sub>), 117.64 д (CH<sup>3</sup><sub>Ar</sub>, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> 19.3 Гц), 126.27 д (CH<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> 3.2 Гц), 129.51 с (2xCH<sup>4,5</sup><sub>Ar</sub>), 133.09 д (C<sup>1</sup><sub>Ar</sub>, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> 7.9 Гц), 133.95 (C<sup>5</sup><sub>Триазол</sub>), 138.95 (C<sup>4</sup><sub>Триазол</sub>), 156.37 д (CH<sup>2</sup><sub>Ar</sub>, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> 250.8 Гц), 172.11 (O=C-O). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 236 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 56.07; Н 4.22; N 17.80. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 56.17; Н 4.29; N 17.86.

#### **2-(1-(4-Фторфеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)оцтова кислота (2.85f).**

Вихід 81%. Ттопл. 159–160°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2.25 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.71 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.46 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.6$  Гц), 7.66 д.д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>,  $J =$

8.2, 4.9 Гц), 12.53 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 236 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 56.22; Н 4.34; N 17.93. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 56.17; Н 4.29; N 17.86.

**2-(1-(2-Хлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)оцтова кислота (2.85g).** Вихід 68%. Ттопл. 204–205°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 2.09 с (3H, CH<sub>3</sub>), с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.56–7.64 м (2H, H<sup>3,4</sup><sub>Ar</sub>), 7.67 т (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.2$  Гц), 7.79 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 7.9$  Гц), 12.54 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 252 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 52.58 Н 4.11; N 16.74;. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 52.50; Н 4.01; N 16.70.

**2-(1-(3-Хлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)оцтова кислота (2.85h).** Вихід 78%. Ттопл. 171–172°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 2.28 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.72 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.57–7.69 м (3H, H<sub>Ar</sub>), 7.77 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>), 12.57 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 252 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С, 52.43; Н, 4.07; Cl, 14.01; N, 16.81. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вчислено, %: С, 52.50; Н, 4.01; Cl, 14.09; N, 16.70.

**2-(1-(3-Бромфеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)оцтова кислота (2.85i).** Вихід 75%. Ттопл. 171–172°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 2.28 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.72 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.56–7.70 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.79 д (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.2$  Гц), 7.88 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>), 12.63 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 296,00, 298 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С, 44.62; Н, 3.40; N, 14.19. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вчислено, %: С, 44.62; Н, 3.40; N, 14.19.

**2-(1-(4-Метоксифеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)оцтова кислота (2.85j).** Вихід 71%. Ттопл. 199–200°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 2.22 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.70 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.84 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 7.13 д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.7$  Гц), 7.49 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.6$  Гц), 12.52 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 248 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 58.24; Н 5.38; N 16.92. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вчислено, %: С 58.29; Н 5.30; N 16.99.

**2-(5-Метил-1-(3-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)оцтова кислота (2.85k).** Вихід 88%. Ттопл. 98–99°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 2.32 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.74 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.81–7.97 м (3H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>), 7.99 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>), 12.51 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 286 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 50.59; Н 3.59; N 14.71. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вчислено, %: С 50.53; Н 3.53; N 14.73.



**2-(1-(2,5-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)оцтова кислота (2.851).** Вихід 72%. Ттопл. 176–177°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2.12 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.73 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.78 д.д (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.3, 1.8$  Гц), 7.84 д (1H, H<sup>3</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.7$  Гц), 7.90 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 1.8$  Гц), 12.54 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 286 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 46.28; Н 3.09; N 14.75. C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вчислено, %: С 46.18; Н 3.17; N 14.69.

### Синтез халконів 2.86

До 4 мл 10% розчину гідроксиду натрію охолоджену до 0 ° С додають 7.5 ммоль відповідного кетону, розчиненого в мінімальній кількості спирту. До реакційної суміші додають по краплях 7.5 ммоль альдегіду і залишають на ніч. Осад відфільтровують, промивають водою і кристалізують з суміші спирт-ДМФА.

Характеристики сполук **2.87с-f** наведені в роботі [232].

**(2E)-1-(5-Метил-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-3-фенілпроп-2-ен-1-он (2.87а).** Вихід 88%. Т. пл. 154–155 °С (Ттопл. 123–125 °С [226]). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.60 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 7.47–7.50 (3H, м, H-3,4,5 Ph), 7.65–7.69 (5H, м, PhN), 7.82–7.85 (2H, м, H-2,6 Ph), 7.87 (1H, д,  $J = 16.1$ , CH), 8.04 (1H, д,  $J = 16.1$ , CH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 10.4 (CH<sub>3</sub>), 123.4 (CH=), 125.7 (C<sub>Ph</sub>-2,6), 126.0 (C<sub>PhN</sub>-2,6), 130.2 (C<sub>PhN</sub>-3,5), 130.3 (C<sub>Ph</sub>-3,5), 130.6 (C<sub>Ph</sub>-4), 130.7 (C<sub>PhN</sub>-4), 131.3 (C-5), 135.3 (C<sub>Ph</sub>-1), 135.6 (C<sub>PhN</sub>-1), 139.5 (CH=), 143.6 (C-4), 183.9 (CO). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 290 [M+1]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 74.64; Н 5.06; N 14.30. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O. Обчислено, %: С 74.72; Н 5.23; N 14.52.

**(E)-3-(2-Гідроксифеніл)-1-(5-метил-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-4-іл)проп-2-ен-1-ону (2.87b).** Вихід 84%. Ттопл. 194–195°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2.60 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.90 т (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 7.2$  Гц), 6.97 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 6.7$  Гц), 7.29 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 7.2$  Гц), 7.55–7.77 (м, 7H), 8.02–8.18 м (2H), 10.35 с (1H, OH). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 203 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 70.79; Н 5.10; N 13.91. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 70.81; Н 4.95; N 13.76.

### (5-Метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)(2-фенілциклопропіл)метанон **2.88**

До суспензії КОН 1.2 г (20 ммоль) у ДМСО (40 мл) поступово додавали триметилсульфоксоній йодиду 5.6 г (20 ммоль) і суміш перемішують протягом 30 хв. Додають по краплях розчин халкону **2.87a** 3.03 г (10 ммоль) у ДМСО (10 мл) і залишають на 7 год. Перемішують протягом 1 години при 50 ° С, додають невелику кількість води і майже весь розчинник випарюють. Залишок змішують з водою і фільтрують, промивають водою (100 мл) і отримують сполуку **2.88** у вигляді білого осаду. Вихід 89%. Ттопл. 81–82°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 1.65–1.73 тд (1H, *cPr*, *J* = 7.5, 4.4 Гц), 1.76–1.83 д.т (1H, *cPr*, *J* 9.8, 4.7 Гц), 2.55 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.59–2.66 м (1H, *cPr*), 3.43–3.51 м (1H, *cPr*), 7.24 т (1H, H<sub>Ph</sub>, *J* = 6.8 Гц), 7.28 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.4 Гц), 7.33 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.3 Гц), 7.61–7.70 м (5H, H<sub>Ph</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 304 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 75.29; Н 5.72; N 13.81. С<sub>19</sub>Н<sub>17</sub>Н<sub>3</sub>О. Обчислено, %: С 75.23; Н 5.65; N 13.85.

### Синтез 3,4-дигідро-2*H*-тіопіранів та тіопірано[3,4-*c*]хроменонів **2.89, 2.90, 2.91**

Розчиняють при нагріванні 5 ммоль відповідного халкону **2.87** в 10 мл безводного діоксану і до розчину додають Р<sub>4</sub>С<sub>10</sub> 0.6 г (1,3 ммоль). Для синтезу сполук **2.89, 2.90** з халкону **2.87 а** до суміші додатково додають 6 ммоль метил акрилату. Реакційну суміш кип'ятять протягом трьох днів з хлоркальцієвою трубкою, потім охолоджують до кімнатної температури, фільтрують через шар Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Фільтрат виливають на лід, осад відфільтровують, промивають водою і кристалізують з водного етанолу.

Характеристики сполук **2.89, 2.90 і 2.91b,c** наведені в роботі [232].

**4-(4a,10b-Дигидро-4*H*,5*H*-тіопірано[3,4-*c*]хромен-2-іл)-5-метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол **2.91a**.** Вихід 69%. Т. пл. 158–159 °С (EtOH). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.17–2.29 (1H, м, H-4a), 2.39 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.02 (1H, т, *J* = 11.7, H-4), 3.08 (1H, д.д, *J* = 3.4, *J* = 12.1, H-4), 3.70 (1H, д, *J* = 10.9, H-10b), 3.92 (1H, т, *J* = 10.8, H-5), 4.44 (1H, д.д, *J* = 3.4, *J* = 10.7, H-5), 6.54 (1H, д, *J* = 1.9 Гц, H-1), 6.82 (1H, д, *J* = 8.1, H-7), 6.94 (1H, т, *J* = 7.4, H-9), 7.14 (1H, т, *J* = 7.6, H-8), 7.45 (1H, д, *J* = 7.7, H-10), 7.55–7.69 (5H, м, Ph). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР (125 МГц,

ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: м. д.: 10.4 (CH<sub>3</sub>), 28.0 (C-4), 34.0 (C-10b), 37.3 (C-4a), 69.7 (C-5), 117.0 (C -7), 121.0 (C-8), 122.2 (C-9), 123.9 (C-10a), 125.5 (C-2), 125.7 (2xC<sub>Ph</sub>-2,6), 126.6 (C<sub>Ph</sub>-5), 128.1 (C-10), 130.1 (3xC<sub>Ph</sub>-3,4,5), 131.2 (C<sub>триазол</sub>-5), 136.4 (C-1 Ph), 143.3 (C<sub>триазол</sub>-4), 154.4 (C-6a). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 362 [M+1]<sup>+</sup>. Мас-спектр (EУ, 70 eV),  $m/z$  (I, %): 131 (23), 174 (13), 318 (10), 333 [M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (66), 361 [M]<sup>+</sup> (16). Знайдено, %: С 69.91; Н 5.11, N 11.58. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS, Обчислено, %: С 69.78; Н 5.30, N 11.63.

### Синтез $\beta$ -кетоестерів 2u-w

До розчину кислоти Мельдрума (6.05 г, 40.8 ммоль) в піридині 6.8 мл (81.6 ммоль) при 0 °С додають порціями відповідний хлорангідрид (40.8 ммоль). Продовжують перемішувати при 0 °С протягом 1 год. Утворену суміш нагрівають до кімнатної температури, і витримують 1 год. Додають 30 мл розсолу і екстрагують дихлорметаном (3x100 мл). Об'єднанні фракції дихлорметану концентрували під зниженим тиском, а залишок розчиняли в 30 мл метанолу або етанолу, і кип'ятили протягом п'яти годин. Спирт упарювали, а залишок розчиняють в 200 мл дихлорметану і промивають 5%-ним розчином НСІ (30 мл). Упарюють дихлорметан і дистилювали **2.1u,v** в вакуумі. Кетоестер **2.1w** кристалізували з розведеного спирту.

**Метил 3-оксо-5-фенілпентаноат (2.1u)** [657]. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.81 д (2Н,  $J = 7.2$  Гц, CH<sub>2</sub>), 2.86 д (2Н,  $J = 7.2$  Гц, CH<sub>2</sub>), 3.58 с (2Н CH<sub>2</sub>), 3.64 с (3Н CH<sub>3</sub>O), 7.16–7.23 м (3Н, Н<sub>Ph</sub>), 7.24–7.33 (м, 2Н, Н<sub>Ph</sub>).

**Етил-3-оксо-4-феноксибутаноат (2.1v)** [658]. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.12 т (2Н,  $J = 8.1$  Гц, Н<sub>Ph</sub>), 6.89 т (1Н,  $J = 8.6$  Гц, Н<sub>Ph</sub>), 6.74 д (2Н,  $J = 8.1$  Гц, Н<sub>Ph</sub>), 4.82 с (2Н, ОСН<sub>2</sub>), 4.14 кв (2Н,  $J = 7.1$  Гц, СН<sub>2</sub>O), 3.64 с (2Н, СН<sub>2</sub>), 1.26 т (3Н,  $J = 7.1$  Гц, СН<sub>3</sub>).

**Метил 5-(1,3-диоксоізоіндолін-2-іл)-3-оксопентаноат (2.1w)**. Вихід 8.90 г (79%. Ттопл. 105–106 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.96 т (2Н, СН<sub>2</sub>,  $J = 7.1$  Гц), 3.57 с (2Н, СН<sub>2</sub>), 3.65 с (3Н, СН<sub>3</sub>O), 3.81 т (2Н, СН<sub>2</sub>,  $J = 7.1$  Гц), 7.75–7.90 м (4Н, Н<sub>Ph</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 276 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 61.24; Н 4.58; N 5.23. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>. Обчислено, %: С 61.09; Н 4.76; N 5.09.

## Загальна методика синтезу карбонових кислот 2.111, 2.117, 3.34, 3.39, 3.135a-f

Відповідний амід (чи кислоту **2.110**) (10 ммоль) додають до розчину 0.8 г (20 ммоль) NaOH в 10 мл води і кип'яють 2 години. Підкисляють конц. HCl до кислої реакції і отримують цільову кислоту.

**1-(Карбоксиметил)-5-(феноксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (2.111).** Вихід 94%. Ттопл. 198–199°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 5.30 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.51 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.91–7.01 м (3H, H<sub>Ph</sub>), 7.27 т (2H, H<sub>Ph-3,5</sub>, *J* = 8.0 Гц). Мас-спектр (CI), *m/z*: 278 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 51.94; Н 4.07; N 15.11. С<sub>12</sub>Н<sub>11</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>5</sub>. Обчислено, %: С 51.99; Н 4.00; N 15.16.

**2-(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)оцтова кислота (2.117a).** Вихід 96%. Ттопл. 191–192°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 5.10 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.06 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.87–7.00 м (3H, H<sub>Ar</sub>), 7.63 с (1H, H<sub>триазол</sub>), 13.28 ш.с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 248 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 53.51; Н 3.78; N 17.04. С<sub>11</sub>Н<sub>9</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>4</sub>. Обчислено, %: С 53.44; Н 3.67; N 17.00.

**2-(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)пропанова кислота (2.117b).** Вихід 97%. Ттопл. 208–209°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.79 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.2 Гц), 5.14 кв (1H, CH, *J* = 7.2 Гц), 6.08 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.89 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.0 Гц), 6.93 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>), 6.97 д (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.9 Гц), 7.61 с (1H, H<sub>триазол</sub>), 13.23 ш.с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 262 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 55.25; Н 4.31; N 16.15. С<sub>12</sub>Н<sub>11</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>4</sub>. Обчислено, %: С 55.17; Н 4.24; N 16.09.

**2-(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)-2-метилпропанова кислота (2.117c).** Вихід 96%. Ттопл. 221–222°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.73 с (6H, CH<sub>3</sub>), 6.08 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.73–6.80 м (2H, H<sub>Ar</sub>, *J* = 7.2 Гц), 6.90 д (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.4 Гц), 7.49 с (1H, H<sub>триазол</sub>), 13.33 ш.с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 276 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 56.73; Н 4.84; N 15.35. С<sub>13</sub>Н<sub>13</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>4</sub>. Обчислено, %: С 56.72; Н 4.76; N 15.27.

**2-(5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)бутанова кислота (2.117d).** Вихід 95%. Ттопл. 190–191°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 0.75 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.2 Гц), 2.21–2.35 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.87 д.д (1H, CH, *J* 9.1, 6.2 Гц), 6.09 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.87 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.7 Гц), 6.89 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>), 6.97 д (1H,

$H^5_{Ar}$ ,  $J = 7.8$  Гц), 7.62 с (1H,  $H_{\text{триазол}}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 276  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C 56.59; H 4.72; N 15.19.  $C_{13}H_{13}N_3O_4$ . Обчислено, %: C 56.72; H 4.76; N 15.27.

**2-(5-Метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)оцтова кислота (3.34).** Вихід 91%. Ттопл. 177–178°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.26 с (3H,  $CH_3$ ), 5.10 с (2H,  $CH_2$ ), 7.37 с (1H,  $H_{\text{триазол}}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 142  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C 42.51; H 5.12; N 29.71.  $C_5H_7N_3O_2$ . Обчислено, %: C 42.55; H 5.00; N 29.77.

**1,1'-(Біфеніл-4,4'-диілбіс(метилен))біс(5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота) (3.39).** Вихід 83%. Ттопл. 256–257°C. Спектр ІЧ (порошок),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3040, 2885, 2657, 2586, 1682 (CO), 1574, 1479, 1451, 1337, 1301, 1266, 1234, 1195, 1097, 932, 781, 757. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.50 с (6H,  $CH_3$ ), 5.69 с (4H,  $CH_2$ ), 7.31 д (4H,  $J = 8.0$  Гц,  $H_{Ar}$ ), 7.68 д (4H,  $J = 8.0$  Гц,  $H_{Ar}$ ), 13.04 ш.с (2H, COOH). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 489 (100%)  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C 61.01; H 4.74; N 19.57.  $C_{22}H_{20}N_6O_4$ . Обчислено, %: C 61.10; H 4.66; N 19.43.

**2-(5-Фенетил-1H-тетразол-1-іл)оцтова кислота (3.135a).** Вихід 94%. Ттопл. 108–109°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 3.03–3.18 м (4H,  $CH_2$ ), 5.18 с (2H,  $CH_2N$ ), 7.15–7.21 м (1H,  $H_{Ph}$ ), 7.22–7.36 м (4H,  $H_{Ph}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  233  $[M-H]^+$ . Знайдено, %: C 56.81; H 5.25; N 24.17.  $C_{11}H_{12}N_4O_2$ . Обчислено, %: C 56.89; H 5.21; N 24.12.

**(E)-2-(5-Стирил-1H-тетразол-1-іл)оцтова кислота (3.135b).** Вихід 95%. Ттопл. 128–129°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 5.45 с (2H,  $CH_2N$ ), 7.31–7.50 м (4H,  $H^{3,4,5}_{Ph}+CH=$ ), 7.75 д (2H,  $H^{2,6}_{Ph}$ ,  $J = 6.9$  Гц), 7.80 д (1H,  $CH=$ ,  $J = 16.1$  Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  231  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C 57.33; H 4.43; N 24.31.  $C_{11}H_{10}N_4O_2$ . Обчислено, %: C 57.39; H 4.38; N 24.34.

**2-(5-(Феноксиметил)-1H-тетразол-1-іл)оцтова кислота (3.135c).** Вихід 97%. Ттопл. 112–113°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 5.37 с (2H,  $OCH_2$ ), 5.46 с (2H,  $CH_2N$ ), 6.95–7.04 м (3H,  $H^{2,4,6}_{Ph}$ ), 7.29 т (2H,  $H^{3,5}_{Ph}$ ,  $J = 7.7$  Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  235  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C 51.18; H 4.35; N 23.97.  $C_{10}H_{10}N_4O_3$ . Обчислено, %: C 51.28; H 4.30; N 23.92.

**2-(5-((2-Хлорфенокси)метил)-1H-тетразол-1-іл)оцтова кислота (3.135d).** Вихід 96%. Ттопл. 127–128°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 5.45 с (2H,  $CH_2N$ ), 5.58 с (2H,  $OCH_2$ ), 6.99 т (1H,  $H^5_{Ar}$ ,  $J = 7.2$  Гц), 7.35 – 7.23 м (2H,

$\text{H}^{4,6}_{\text{Ar}}$ ), 7.38 д ( $J = 7.8$  Гц, 1H,  $\text{H}^3_{\text{Ar}}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  269  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 44.77; Н 3.44; N 20.81.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_3$ . Обчислено, %: С 44.71; Н 3.38; N 20.85.

**2-(5-((4-Хлорфенокси)метил)-1H-тетразол-1-іл)оцтова кислота (3.135e).**

Вихід 97%. Ттопл. 142–143°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 5.29 с (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.45 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.03 д (2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.8$  Гц), 7.27 д (2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.8$  Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  269  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 44.59; Н 3.40; N 20.75.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_3$ . Обчислено, %: С 44.71; Н 3.38; N 20.85.

**2-(1-Фенетил-1H-тетразол-5-іл)оцтова кислота (3.135f).** Вихід 95%.

Ттопл. 98–99°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 3.18 т (2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $J = 7.4$  Гц), 3.82 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.56 т (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J = 7.4$  Гц), 7.07–7.39 м (5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  233  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 56.93; Н 5.28; N 24.19.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 56.89; Н 5.21; N 24.12.

**Метил 1-(2-аміно-2-оксоетил)-5-(2-(1,3-диоксоізоіндолін-2-іл)етил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (2.113).** Сполуку **2.112** (1 ммоль) нагрівали в толуолі з каталітичної кількістю толуол сульфокислоти протягом 1 год. Охолоджували, промивали насиченим розчином соди, упарювали в вакуумі толуол і отримували чисту сполуку **2.113**. Вихід 0.33 г (92%). Ттопл. 188–189°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 3.27 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.3$  Гц), 3.67 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.89 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.0$  Гц), 5.13 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.38 с (1H, NH), 7.73–7.88 м (5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}+\text{NH}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 358  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 53.70; Н 4.29; N 19.71.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5$ . Обчислено, %: С 53.78; Н 4.23; N 19.60.

**5-(Бензо[ $d$ ][1,3]діоксол-5-іл)-1-(тіазол-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.128).** Нагрівали в автоклаві при 140°C протягом 2 днів 0.7 г (0.002 моль) естеру **2.126a** в 10 мл метанолу, насиченого аміаком. Після закінчення реакції метанол упарювали у вакуумі. Вихід 0.63 г (100%). Ттопл. 235°C (розкл.). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 6.07 с (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.82 д ( $1\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J = 7.8$  Гц), 6.86 д ( $1\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J = 7.8$  Гц), 6.95 с (1H,  $\text{H}^2_{\text{аром.}}$ ), 7.48 с (1H,  $\text{CONH}_2$ ), 7.70 д (1H,  $J = 2.5$  Гц,  $\text{H}_{\text{тіазол}}$ ), 7.72 с (1H,  $\text{CONH}_2$ ), 7.79 д ( $1\text{H}_{\text{тіазол}}$ ,  $J = 2.5$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 316  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 49.60; Н 2.93; N 22.34.  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: С, 49.52; Н, 2.88; N, 22.21.

## Загальна методика реакцій азидів з метиленактивними сполуками в системі MeONa/MeOH

До розчину метилату натрію (540мг, 10,0ммоль) у сухому метанолі (20мл) додавали метиленактивну сполуку (10.0 ммоль). Слідом додавали по краплях відповідний азид (10.0 ммоль) у сухому метанолі (2 мл). Суміш перемішували до утворення осаду. Одержану суспензію фільтрують і тверду речовину промивають водою та метанолом, отримуючи відповідний триазол.

Для синтезу сполуки **2.164e** реакцію проводили при  $-30^{\circ}\text{C}$ , а сполук **2.166**, **2.167**, **3.124** та **3.125** – при  $65^{\circ}\text{C}$ .

Спектральні характеристики сполук наведені в наших роботах: **2.131a-e** [257], **2.133**, **2.164a-d**, **2.165** [259], **2.137**, **2.138** [260] **2.151b-c**, **2.153** [301], **2.162** [415], **2.166**, **2.167** [511], **2.172** [320], **3.117-3.119** [505], **3.122a-c** [510], **3.124b-i** [511].

**3-(5-Метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-*N*-феніл-1,2,4-гіадіазол-5-амін (2.131a).** Вихід 84%.  $T_{\text{топл.}}$  228–229 °C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.71 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.04 (т,  $^3J = 8.8$  Гц, 1H, H<sub>Ph-4</sub>), 7.36 (т,  $^3J = 8.8$  Гц, 2H, H<sub>Ph-3,5</sub>), 7.58 (д,  $^3J = 8.8$  Гц, 2H, H<sub>Ph-2,6</sub>), 7.59-7.65 (м, 5H, H<sub>Ph</sub>), 11.21 (ш.с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, Acetone- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 177.8, 165.3, 143.7, 138.9, 138.5, 136.6, 130.8, 130.7 (2xС), 130.4 (2xС), 126.4 (2xС), 123.9, 119.0 (2xС), 11.00. MS (CI):  $m/z$  (%) = 335 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Обчислено, %: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>S (334.40): C 61.06, H 4.22, N 25.13. Знайдено, %: C 60.83, H 4.04, N 25.01.

**(5-Аміно-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)(1*H*-пірол-2-іл)метанон (1.150a).** Вихід 70%.  $T_{\text{топл.}}$  146–147 °C (EtOH).  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 6.22 (ш.с, 1H, 4-H<sub>PyT</sub>), 6.93 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.06 (ш.с, 1H, 3-H<sub>PyT</sub>), 7.53 (ш.с, 1H, 4-H<sub>Ph</sub>), 7.53 (ш.с, 1H, 5-H<sub>PyT</sub>), 7.60–7.67 (м, 4H, H<sub>Ph</sub>), 11.73 (ш.с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 110.5 (CH<sub>PyT</sub>), 118.2 (CH<sub>PyT</sub>), 124.9 (2×CH<sub>Ph</sub>), 125.5 (C<sub>Tr</sub>), 127.3 (CH<sub>PyT</sub>), 129.8 (CH<sub>Ph</sub>), 130.2 (C<sub>PyT</sub>), 130.4 (2×CH<sub>Ph</sub>), 135.0 (C<sub>Ph</sub>), 147.1 (C<sub>Tr</sub>), 174.9 (CO). MS (CI):  $m/z$  = 254 [M<sup>+</sup>+1]. Anal. Обчислено: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O: C, 61.65; H, 4.38; N, 27.65. Знайдено, %: C, 61.46; H, 4.60; N, 27.51.

**4-(3-(4-Фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-5-амін (2.161b).** Вихід 87%.  $T_{\text{топл.}}$  268–269°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 6.97 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.43 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>,  $J = 8.4$  Гц), 7.58–7.70 м (5H, H<sub>Ph</sub>), 8.28 д.д

(2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ,  $J = 8.4, 5.2$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 323  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C 59.72; H 3.49; N 26.01.  $C_{16}H_{11}FN_6O$ . Обчислено, %: C 59.63; H 3.44; N 26.08.

**1-(4-Фторфеніл)-4-(3-о-толіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-амін (2.161c)**. Вихід 83%. Ттопл. 268–269°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.14 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H,  $H^6_{Ar}$ ), 7.73 (д.д,  $J = 8.5, 4.9$  Гц, 2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ), 7.52 – 7.45 (м, 3H,  $H_{Ar}$ ), 7.44 – 7.36 (м, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.81 (м, 2H,  $NH_2$ ), 2.62 (с, 3H,  $CH_3$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 337  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C, 60.75; H, 3.99; N, 24.91.  $C_{17}H_{13}FN_6O$ . Обчислено, %: C, 60.71; H, 3.90; N, 24.99.

**1-(4-Хлорфеніл)-4-(3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-амін (2.161d)**. Вихід 91%. Ттопл. 285–286°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.25 (д.д,  $J = 8.4, 5.7$  Гц, 2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ), 7.75 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $H^{2,6}_{ArN}$ ), 7.69 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $H^{3,5}_{ArN}$ ), 7.41 (т,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ), 6.93 (с, 2H,  $NH_2$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 357  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C, 53.81; H, 2.93; N, 23.53.  $C_{16}H_{10}ClFN_6O$ . Обчислено, %: C, 53.87; H, 2.83; N, 23.56.

**4-(3-(2-Хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол-5-амін (2.161e)**. Вихід 79%. Ттопл. 265–266°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.17 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H,  $H^6_{Ar}$ ), 8.00 (д,  $J = 1.1$  Гц, 1H,  $H^3_{ArN}$ ), 7.77 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.73 – 7.67 (м, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.61 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.55 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.02 (с, 2H,  $NH_2$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 407  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C, 47.08; H, 2.21; N, 20.73.  $C_{16}H_9Cl_3N_6O$ . Обчислено, %: C, 47.14; H, 2.23; N, 20.62.

**1-(4-Етоксифеніл)-4-(3-(піридин-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-амін (2.161f)**. Вихід 77%. Ттопл. 262–263°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.78 (д,  $J = 4.1$  Гц, 1H,  $H^6_{Py}$ ), 8.35 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H,  $H^3_{Py}$ ), 8.04 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H,  $H^4_{Py}$ ), 7.61 (д.д,  $J = 6.9, 5.2$  Гц, 1H,  $H^5_{Py}$ ), 7.54 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ), 7.16 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H,  $H^{3,5}_{Ar}$ ), 6.82 (с, 2H,  $NH_2$ ), 4.13 (кв,  $J = 6.8$  Гц, 2H,  $CH_2$ ), 1.37 (т,  $J = 6.9$  Гц, 3H,  $CH_3$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 350  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C, 58.54; H, 4.21; N, 28.04.  $C_{17}H_{15}N_7O_2$ . Обчислено, %: C, 58.45; H, 4.33; N, 28.07.

**1-(2-Хлорфеніл)-4-(3-(піридин-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-амін (2.161g)**. Вихід 91%. Ттопл. 275–276°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.39 (с, 1H,  $H^2_{Py}$ ), 8.79 (д,  $J = 3.5$  Гц, 1H,  $H^6_{Py}$ ), 8.55 (д,  $J = 7.4$



Гц, 1H, H<sup>4</sup><sub>Py</sub>), 7.80 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>), 7.76 – 7.66 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.66 – 7.58 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.08 (с, 2H, NH<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 340 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C, 53.14; H, 2.88; N, 28.83. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>7</sub>O. Обчислено, %: C, 53.03; H, 2.97; N, 28.86.

**4-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-1-(2-нітрофеніл)-1*H*-1,2,3-тріазол-5-амін (2.164e).**

Вихід 78%. Ттопл. 294-295 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1670 (с, C=O) см<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 8.35 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H, H<sup>7</sup><sub>Bth</sub>), 8.11 (д,  $J = 7.0$  Гц, 1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>), 8.06 – 8.00 (м, 1H, H<sub>Аром.</sub>), 8.00 – 7.96 (м, 1H, H<sub>Аром.</sub>), 7.95 – 7.85 (м,  $J = 7.0$  Гц, 2H, H<sub>Аром.</sub>), 7.51 (т,  $J = 6.6$  Гц, 1H, H<sup>5</sup><sub>Bth</sub>), 7.40 (т,  $J = 6.1$  Гц, 1H, H<sup>6</sup><sub>Bth</sub>), 7.08 (с, 2H, NH<sub>2</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 160.29 (C<sub>Bth-2</sub>), 153.25 (C<sub>Bth-3a</sub>), 145.00 (C<sub>Ar-2</sub>), 143.47 (C<sub>Tr-5</sub>), 135.11 (CH), 132.44 (C<sub>Tr-4</sub>), 131.89 (CH), 130.04 (CH), 127.13, 126.39 (CH), 125.89 (CH), 124.59 (CH), 122.34, 122.13 (CH), 121.67 (CH). Мас-спектр (CI):  $m/z$  339 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: C, 53.25; H, 2.98; N, 24.84; Знайдено: C, 53.33; H, 2.90; N, 24.81.

**5-Аміно-*N*-(2,5-дихлорфеніл)-1-(4-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-тріазол-4-**

**карбоксамід (3.97m).** Вихід 79 %. Ттопл. 233-234 °С. Спектр ІЧ [см<sup>-1</sup>]: 1646 (CO), 3057, 3305 (NH). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 9.49 (с, 1H, NH), 8.24 (с, 1H, H<sub>ArNH-6</sub>), 7.56 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H, H<sub>ArNH-3</sub>), 7.45 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, H<sub>Ar-3,5</sub>), 7.39 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, H<sub>Ar-2,6</sub>), 7.22 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H, H<sub>ArNH-4</sub>), 6.57 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.38 (с, 3H, H<sub>Me</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 160.8 (CO), 146.0 (C<sub>Tr-5</sub>), 139.8 (C<sub>ArN-1</sub>), 132.7 (C<sub>ArNH-1</sub>), 132.5 (C<sub>Ar-4</sub>), 131.4 (CH<sub>ArNH-3</sub>), 130.9 (2xCH<sub>Ar-2,6</sub>), 129.7 (CH<sub>ArNH-5</sub>), 125.6 (C<sub>Tr-4</sub>), 125.1 (2xCH<sub>Ar-3,5</sub>), 123.7 (CH<sub>ArNH-4</sub>), 123.0 (CH<sub>ArNH-6</sub>), 116.1 (C<sub>ArNH-2</sub>), 21.2 (C<sub>Me</sub>). Мас-спектр (CI):  $m/z$  362, 363, 364 (M+H)<sup>+</sup>. Обчислено C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O: C, 53.05; H, 3.62; N, 19.33; Знайдено: C, 53.01; H, 3.67; N, 19.25%.

**3-(4-Феніл-1,3-тіазол-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-*e*]**

**[1,2,3]тріазоло [1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-он (3.115a).** Вихід 90%. Ттопл. >300 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  3381 (с, NH), 1646 (с, C=O) см<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 1.82–1.94 (4H, м, CH<sub>2</sub>), 2.67–2.74 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 2.98–3.05 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 7.30 (1H, т, <sup>3</sup> $J = 7.8$ , 4-*H*<sub>Ph</sub>), 7.43 (2H, т, <sup>3</sup> $J = 7.8$ , 3,5-*H*<sub>Ph</sub>), 7.72 (1H, с, H<sub>Тz</sub>), 8.06 (2H, д, <sup>3</sup> $J = 7.8$ , 2,6-*H*<sub>Ph</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 22.6

(CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 111.0 (5a-C), 111.9 (CH), 124.8 (5b-C or 9a-C), 125.7 (3-C), 126.6 (CH), 128.2 (5b-C or 9a-C), 129.1 (CH), 130.0 (C<sub>Ph</sub>), 135.1 (4-C<sub>Tz</sub>), 143.4 (3a-C), 153.2 (10a-C), 154.4 (5-C<sub>Tz</sub>), 159.6 (2-C<sub>Tz</sub>), 166.4 (CO); MS (m/z): 406 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>: C 59.24, H 3.73, N 17.27; Знайдено, %: C 59.43, H 3.70, N 17.42.

**6,7-Диметил-3-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)тієно[3,2-е][1,2,3]тріазоло[1,5-а]піримідин-5(4H)-он (3.115b).** Вихід 94%. Ттопл. >300 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  3384 (с, NH), 1680 (с, C=O) cm<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 2.32 (3H, с, Me), 2.48 (3H, с, Me), 7.29 (1H, т, <sup>3</sup>J = 7.8, 4-H<sub>Ph</sub>), 7.42 (2H, т, <sup>3</sup>J = 7.8, 3,5-H<sub>Ph</sub>), 7.72 (1H, с, H<sub>Tz</sub>), 8.04 (2H, д, <sup>3</sup>J = 7.8, 2,6-H<sub>Ph</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 13.5 (Me), 14.2 (Me), 111.1 (5a-C), 112.1 (CH), 121.7 (6-C or 7-C), 125.4 (3-C), 126.8 (CH), 127.9 (6-C or 7-C), 129.4 (CH), 129.4 (C<sub>Ph</sub>), 134.0 (4-C<sub>Tz</sub>), 143.6 (3a-C), 153.4 (8a-C), 154.5 (5-C<sub>Tz</sub>), 159.7 (2-C<sub>Tz</sub>), 166.0 (CO); MS (m/z): 380 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>: C 56.97, H 3.45, N 18.46; Знайдено, %: C 56.82, H 3.29, N 18.31.

**7-Ацетил-6-метил-3-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)тієно[3,2-е][1,2,3]тріазоло[1,5-а]піримідин-5(4H)-он (3.115c).** Вихід 95%. Ттопл. >300 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  3338 (с, NH), 1718 (с, C=O), 1631 (с, C=O) cm<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 2.48 (3H, с, Me), 2.97 (3H, с, Ac), 7.30 (1H, т, <sup>3</sup>J = 7.8, 4-H<sub>Ph</sub>), 7.43 (2H, т, <sup>3</sup>J = 7.8, 3,5-H<sub>Ph</sub>), 7.76 (1H, с, H<sub>Tz</sub>), 8.06 (2H, д, <sup>3</sup>J = 7.8, 2,6-H<sub>Ph</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 16.2 (Me), 30.7 (MeCO), 112.2 (5a-C), 112.5 (CH), 126.2 (3-C), 126.6 (CH), 126.8 (6-C), 128.3 (C<sub>Ph</sub>), 129.2 (CH), 135.0 (4-C<sub>Tz</sub>), 143.8 (3a-C), 144.2 (7-C), 154.6 (8a-C), 154.6 (5-C<sub>Tz</sub>), 159.1 (2-C<sub>Tz</sub>), 168.0 (CO), 191.2 (CO<sub>Ac</sub>); MS (m/z): 408 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C 56.00, H 3.22, N 17.19; Знайдено, %: C 56.09, H 3.07, N 17.11.

**Етил 6-метил-5-оксо-3-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-4,5-дигідротієно[3,2-е][1,2,3]тріазоло[1,5-а]піримідин-7-карбоксилат (3.115d).** Вихід 94%. Ттопл. >300 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  3344 (с, NH), 1720 (с, C=O), 1651 (с, C=O) cm<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 1.37 (3H, т, <sup>3</sup>J = 7.2, Me), 2.94 (3H, с, Me), 4.27 (2H, кв, <sup>3</sup>J = 7.2, CH<sub>2</sub>), 7.30 (1H, т, <sup>3</sup>J = 7.8, 4-H<sub>Ph</sub>), 7.43 (2H, т, <sup>3</sup>J = 7.8,

3,5-Н<sub>Ph</sub>), 7.76 (1H, с, Н<sub>Tz</sub>), 8.06 (2H, д,  $^3J = 7.8$ , 2,6-Н<sub>Ph</sub>). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 15.0 (Me), 16.2 (Me), 61.0 (CH<sub>2</sub>), 112.0 (CH), 112.7 (5a-C), 114.3 (6-C), 126.3 (3-C), 126.8 (CH), 128.3 (C<sub>Ph</sub>), 129.4 (CH), 135.2 (4-C<sub>Tz</sub>), 144.4 (3a-C), 145.8 (7-C), 154.3 (8a-C), 154.7 (5-C<sub>Tz</sub>), 159.3 (2-C<sub>Tz</sub>), 163.2 (CO), 167.9 (CO); MS (m/z): 438 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C 54.91, H 3.46, N 16.01; Знайдено, %: C 54.95, H 3.32, N 16.15.

**5-Оксо-4,5-дигідротієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-3-карбонітрил (3.120a).** Вихід 83 %. Ттопл. >300°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>+CCl<sub>4</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 8.05 (д,  $J = 4.9$  Гц, 1H, Н<sub>Th</sub>-5), 7.20 (д,  $J = 5.2$  Гц, 1H, Н<sub>Tr</sub>-4). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 162.8 (CO), 152.7 (C<sub>Th</sub>-3), 148.2 (C<sub>Tr</sub>-5), 136.3 (CH<sub>Th</sub>-5), 124.6 (C<sub>Th</sub>-4), 114.5 (CN), 107.8 (C<sub>Th</sub>-2), 103.2 (C<sub>Tr</sub>-4). MS (m/z): 218 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS: C 44.24, H 1.39, N 32.24; Знайдено, %: C 44.06, H 1.26, N 32.38.

**5-Оксо-4,5-дигідротієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-3-карбонітрил (3.120b).** Вихід 87 %. Ттопл. >300°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 8.04 (д,  $J = 5.3$  Гц, 1H, Н<sub>Th</sub>-5), 7.90 (ш.с, 1H, NH), 7.27 (д,  $J = 5.5$  Гц, 1H, Н<sub>Th</sub>-4), 7.26 (ш.с, 2H, NH<sub>2</sub>). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 163.4 (CO), 160.3 (CONH<sub>2</sub>), 152.7 (C<sub>Th</sub>-3), 147.2 (C<sub>Tr</sub>-5), 135.5(CH<sub>Th</sub>-5), 124.5 (CH<sub>Th</sub>-4+C<sub>Tr</sub>-4), 107.9 (C<sub>Th</sub>-2). MS (m/z): 236 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: C 40.85, H 2.14, N 29.77; Знайдено, %: C 40.90, H 2.03, N 29.59.

**3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4H)-он (3.120c).** Вихід 89 %. Ттопл. >300°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>+CCl<sub>4</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 8.10 – 8.04 (м, 2H, Н<sub>Bth</sub>-4+ Н<sub>Th</sub>-5), 8.00 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, Н<sub>Bth</sub>-7), 7.48 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H, Н<sub>Bth</sub>-6), 7.40 – 7.28 (м, 2H, Н<sub>Bth</sub>-5+Н<sub>Th</sub>-4). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 164.3 (CO), 160.2 (C<sub>Bth</sub>-2), 154.6 (C<sub>Bth</sub>-3a), 153.4 (C<sub>Th</sub>-3), 148.3 (C<sub>Tr</sub>-5), 135.5(CH<sub>Th</sub>-5), 134.1 (C<sub>Bth</sub>-7a), 126.5 (CH<sub>Bth</sub>-5), 125.5 (C<sub>Tr</sub>-4), 125.4 (CH<sub>Bth</sub>-6), 124.5 (CH<sub>Th</sub>-4), 124.3 (CH<sub>Bth</sub>-4), 122.1 (CH<sub>Bth</sub>-7), 107.7(C<sub>Th</sub>-2). MS (m/z): 326 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>: C 51.68, H 2.17, N 21.52; Знайдено, %: C 51.74, H 2.03, N 21.40.

**3-[(1-Метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*] піримідин-5(4*H*)-он (3.120d).** Вихід 77 %.  $T_{\text{топл.}} > 300^\circ\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ +CCl $_4$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.01 (д,  $J = 5.3$  Гц, 1H, H $_{\text{Th-5}}$ ), 7.63 (ш.с, 1H, H $_{\text{Pyr-4}}$ ), 7.31 (д,  $J = 5.3$  Гц, 1H, H $_{\text{Th-4}}$ ), 7.08 (ш.с, 1H, H $_{\text{Pyr-3}}$ ), 6.15 (ш.с, 1H, H $_{\text{Pyr-5}}$ ), 3.98 (с, 3H, CH $_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, CDCl $_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 176.4 (CO $_{\text{Pyr}}$ ), 163.42 (CO), 152.7 (C $_{\text{Th-3}}$ ), 147.2 (C $_{\text{T-5}}$ ), 135.4 (CH $_{\text{Th-5}}$ ), 131.8 (C $_{\text{Pyr-2}}$ ), 129.4 (CH $_{\text{Pyr-5}}$ ), 127.2 (C $_{\text{T-4}}$ ), 124.4 (CH $_{\text{Th-4}}$ ), 121.5 (CH $_{\text{Pyr-4}}$ ), 108.5 (CH $_{\text{Pyr-3}}$ ), 107.90 (C $_{\text{Th-2}}$ ), 37.9 (Me). MS (m/z): 300 (M $^+$ +1). Обчислено, %: C $_{13}$ H $_9$ N $_5$ O $_2$ S: C 52.17, H 3.03, N 23.40; Знайдено, %: C 52.24, H 3.11, N 23.27.

**5-Оксо-4,5,7,8,9,10-гексагідробензо[4,5]тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*] піримідин-3-карбонітрил (3.120e).** Вихід 80 %.  $T_{\text{топл.}} > 300^\circ\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.81 (с, 2H, CH $_2$ ), 2.65 (с, 2H, CH $_2$ ), 1.86 (с, 2H, CH $_2$ ), 1.81 (с, 2H, CH $_2$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, CDCl $_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 162.8 (CO), 151.6 (C $_{\text{Th-3}}$ ), 148.1 (C $_{\text{T-5}}$ ), 135.4 (C $_{\text{Th-5}}$ ), 123.5 (C $_{\text{Th-4}}$ ), 114.5 (CN), 107.8 (C $_{\text{Th-2}}$ ), 103.3 (C $_{\text{T-5}}$ ), 26.0 (CH $_2$ ), 24.9 (CH $_2$ ), 22.6 (CH $_2$ ), 22.2 (CH $_2$ ). MS (m/z): 272 (M $^+$ +1). Обчислено, %: C $_{12}$ H $_9$ N $_5$ OS: C 53.13, H 3.34, N 25.81; Знайдено, %: C 53.07, H 3.48, N 25.69.

**5-Оксо-4,5,7,8,9,10-гексагідробензо[4,5]тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*] піримідин-3-карбонітрил (3.120f).** Вихід 88 %.  $T_{\text{топл.}} > 300^\circ\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.01 (с, 1H, NH), 7.19 (с, 1H, NH $_2$ ), 2.82 (с, 2H, CH $_2$ ), 2.66 (с, 2H, CH $_2$ ), 1.87 (с, 2H, CH $_2$ ), 1.83 (с, 2H, CH $_2$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, CDCl $_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 163.7 (CO), 160.6 (CONH $_2$ ), 151.7 (C $_{\text{Th-3}}$ ), 147.1 (C $_{\text{T-5}}$ ), 135.4 (C $_{\text{Th-5}}$ ), 124.2 (C $_{\text{T-5}}$ ), 123.5 (C $_{\text{Th-4}}$ ), 107.8 (C $_{\text{Th-2}}$ ), 26.1 (CH $_2$ ), 24.9 (CH $_2$ ), 22.6 (CH $_2$ ), 22.2 (CH $_2$ ). MS (m/z): 290 (M $^+$ +1). Обчислено, %: C $_{12}$ H $_{11}$ N $_5$ O $_2$ S: C 49.82, H 3.83, N 24.21; Знайдено, %: C 49.76, H 3.94, N 24.07.

**Метил 5-оксо-7-феніл-4,5-дигідротієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*] піримідин-3-карбімідат (3.120g).** Вихід 81 %.  $T_{\text{топл.}} > 300^\circ\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.73 (с, 1H, NH), 7.86 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H, H $_{\text{Ph-3,5}}$ ), 7.74 (с, 1H, H $_{\text{Th}}$ ), 7.52 (т,  $J = 6.5$  Гц, 2H, H $_{\text{Ph-2,6}}$ ), 7.46 (кв,  $J = 7.3$  Гц, 1H, H $_{\text{Ph-4}}$ ), 3.85 (с, 3H, MeO). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 162.7 (CO), 160.7 (C=NH), 152.2 (C $_{\text{Th-3}}$ ), 150.2 (C $_{\text{Th-5}}$ ), 147.7 (C $_{\text{T-5}}$ ), 134.0 (C $_{\text{Ph-1}}$ ), 129.7 (2xCH $_{\text{Ph-2,6}}$ ),

126.5 (C<sub>Tr</sub>-4), 126.5 (2xCH<sub>Ph</sub>-3,5), 121.9 (C<sub>Th</sub>-4), 120.7 (CH<sub>Ph</sub>-4), 107.1 (C<sub>Th</sub>-2), 51.9 (MeO). MS (m/z): 326(M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: C 55.38, H 3.41, N 21.53; Знайдено, %: C 55.24, H 3.32, N 21.41.

**5-Оксо-7-феніл-4,5-дигідротієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-3-карбонітрил (3.120h).** Вихід 79 %. T<sub>топл.</sub> >300°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>+CCl<sub>4</sub>), δ, м.ч.: 7.91 (с, 1H, NH), 7.83 (д, *J* = 7.4 Гц, 2H, H<sub>Ph</sub>-3,5), 7.72 (с, 1H, H<sub>Th</sub>), 7.51 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H, H<sub>Ph</sub>-2,6), 7.47 – 7.40 (м, 1H, H<sub>Ph</sub>-4), 7.27 (с, 1H, NH). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 163.5 (CO), 160.1 (CONH<sub>2</sub>), 152.6 (C<sub>Th</sub>-3), 150.1 (C<sub>Th</sub>-5), 147.4 (C<sub>Tr</sub>-5), 133.9 (C<sub>Ph</sub>-1), 129.7 (2xCH<sub>Ph</sub>-2,6), 126.5 (2xCH<sub>Ph</sub>-3,5), 124.4 (C<sub>Tr</sub>-4), 121.9 (C<sub>Th</sub>-4), 120.7 (CH<sub>Ph</sub>-4), 107.2 (C<sub>Th</sub>-2). MS (m/z): 312 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: C 54.01, H 2.91, N 22.50; Знайдено, %: C 54.14, H 2.73, N 22.71.

**5-Оксо-*N*-феніл-4,5-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназолін-3-карбоксамід (4.15a).** Вихід 97%. T<sub>топл.</sub> >250 °C. Спектр ІЧ (KBr) ν<sub>max</sub> 1670 (с, C=O) см<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 11.78 (ш.с, 1H, NH), 10.43 (с, 1H, NH), 8.38 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, H<sup>6</sup><sub>хіназолін</sub>), 8.29 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, H<sup>9</sup><sub>хіназолін</sub>), 8.01 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, H<sup>8</sup><sub>хіназолін</sub>), 7.88 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>), 7.71 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, H<sup>7</sup><sub>хіназолін</sub>), 7.31 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>), 7.06 (т, *J* = 7.1 Гц, 1H, H<sup>4</sup><sub>Ph</sub>). Мас-спектр (CI): m/z 306 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C, 62.95; H, 3.63; N, 22.94; Знайдено: C, 63.01; H, 3.74; N, 22.91.

***N*-(2,4-Дихлорфеніл)-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназолін-3-карбоксамід (4.15b).** Вихід 97%. T<sub>топл.</sub> >250°C. Спектр ІЧ (KBr) ν<sub>max</sub> 1670 (с, C=O) см<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 12.19 (ш.с, 1H, NH), 9.72 (с, 1H, NH), 8.40 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, H<sup>6</sup><sub>хіназолін</sub>), 8.29 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, H<sup>9</sup><sub>хіназолін</sub>), 8.25 (д, *J* = 8.9 Гц, 1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>), 8.02 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, H<sup>8</sup><sub>хіназолін</sub>), 7.73 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, H<sup>7</sup><sub>хіназолін</sub>), 7.57 (д, *J* = 2.2 Гц, 1H, H<sup>3</sup><sub>Ar</sub>), 7.40 (д.д, *J* = 8.8, 2.1 Гц, 1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>). Мас-спектр (CI): m/z 374 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C, 51.36; H, 2.42; N, 18.72; Знайдено: C, 51.40; H, 2.35; N, 18.75.

***N*-(3,4-Дихлорфеніл)-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназолін-3-карбоксамід (4.15c).** Вихід 97%. T<sub>топл.</sub> >250°C. Спектр ІЧ (KBr) ν<sub>max</sub> 1670 (с,

$\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 11.81 (ш.с, 1H, NH), 10.79 (с, 1H, NH), 8.38 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H,  $\text{H}^6_{\text{хіназолін}}$ ), 8.29 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H,  $\text{H}^9_{\text{хіназолін}}$ ), 8.26 (с, 1H,  $\text{H}^2_{\text{Ar}}$ ), 8.01 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H,  $\text{H}^8_{\text{хіназолін}}$ ), 7.85 (д,  $J = 8.9$  Гц, 1H,  $\text{H}^6_{\text{Ar}}$ ), 7.71 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H,  $\text{H}^7_{\text{хіназолін}}$ ), 7.45 (д,  $J = 8.7$  Гц, 1H,  $\text{H}^5_{\text{Ar}}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  374 ( $\text{M}^++1$ ). Обчислено  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ : C, 51.36; H, 2.42; N, 18.72; Знайдено: C, 51.44; H, 2.52; N, 18.71.

***N*-(2-Хлорфеніл)-7-фтор-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,3]тріазоло[1,5-*a*]хіназолін-3-карбоксамід (4.15d)**. Вихід 97%. Ттопл.  $>250$  °C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1670 (с,  $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 12.39 (ш.с, 1H, NH), 9.63 (с, 1H, NH), 8.45 (дд,  $J = 8.9, 4.4$  Гц, 1H,  $\text{H}^6_{\text{хіназолін}}$ ), 8.31 (дд,  $J = 8.1, 1.3$  Гц, 1H,  $\text{H}^3_{\text{Ar}}$ ), 7.94 (дд,  $J = 8.4, 2.9$  Гц, 1H,  $\text{H}^9_{\text{хіназолін}}$ ), 7.84 (тд,  $J = 8.5, 2.8$  Гц, 1H,  $\text{H}^8_{\text{хіназолін}}$ ), 7.49 (дд,  $J = 8.0, 1.3$  Гц, 1H,  $\text{H}^6_{\text{Ar}}$ ), 7.36 (дт,  $J = 7.6, 1.3$  Гц, 1H,  $\text{H}^5_{\text{Ar}}$ ), 7.16 (дт,  $J = 7.7, 1.4$  Гц, 1H,  $\text{H}^4_{\text{Ar}}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  358 ( $\text{M}^++1$ ). Обчислено  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClFN}_5\text{O}_2$ : C, 53.72; H, 2.54; N, 19.58; Знайдено: C, 53.70; H, 2.59; N, 19.51.

**7-Фтор-*N*-(фуран-2-ілметил)-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,3]тріазоло[1,5-*a*]хіназолін-3-карбоксамід (4.15e)**. Вихід 97%. Ттопл.  $>250$  °C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1670 (с,  $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 11.83 (ш.с, 1H, NH), 8.92 (т,  $J = 5.9$  Гц, 1H, NH), 8.41 (дд,  $J = 9.0, 4.2$  Гц, 1H,  $\text{H}^6_{\text{хіназолін}}$ ), 7.91 (дд,  $J = 8.3, 2.7$  Гц, 1H,  $\text{H}^9_{\text{хіназолін}}$ ), 7.81 (тд,  $J = 8.8, 3.0$  Гц, 1H,  $\text{H}^8_{\text{хіназолін}}$ ), 7.43 (д,  $J = 0.8$  Гц, 1H,  $\text{H}^5_{\text{Fur}}$ ), 6.32 (дд,  $J = 2.9, 1.9$  Гц, 1H,  $\text{H}^4_{\text{Fur}}$ ), 6.25 (д,  $J = 2.7$  Гц, 1H,  $\text{H}^4_{\text{Fur}}$ ), 4.50 (д,  $J = 5.9$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  328 ( $\text{M}^++1$ ). Обчислено  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}_5\text{O}_2$ : C, 55.05; H, 3.08; N, 21.40; Знайдено: C, 55.15; H, 3.17; N, 21.37.

**7-Хлор-*N*-(2-хлорфеніл)-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,3]тріазоло[1,5-*a*]хіназолін-3-карбоксамід (4.15g)**. Вихід 97%. Ттопл.  $>250$  °C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1670 (с,  $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 12.46 (ш.с, 1H, NH), 9.66 (с, 1H, NH), 8.41 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H,  $\text{H}^3_{\text{Ar}}$ ), 8.27 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H,  $\text{H}^8_{\text{хіназолін}}$ ), 8.19 (с, 1H,  $\text{H}^6_{\text{хіназолін}}$ ), 8.02 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H,  $\text{H}^9_{\text{хіназолін}}$ ), 7.50 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H,  $\text{H}^6_{\text{Ar}}$ ), 7.36 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H,  $\text{H}^5_{\text{Ar}}$ ), 7.17 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H,  $\text{H}^4_{\text{Ar}}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  374 ( $\text{M}^++1$ ). Обчислено  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ : C, 51.36; H, 2.42; N, 18.72; Знайдено: C, 51.45; H, 2.36; N, 18.81.

**7-Хлор-N-(2,5-диметоксифеніл)-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]хіназолін-3-карбоксамід (4h).** Вихід 97%. Ттопл. >250°C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1670 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.33 (с, 1H, NH), 8.35 – 7.93 (м, 4H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 6.92 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{ArN}}^4$ ), 6.60 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{ArN}}^5$ ), 3.94 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.77 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  400 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Обчислено  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_4$ : С, 54.08; Н, 3.53; N, 17.52; Знайдено: С, 54.00; Н, 3.58; N, 17.49.

**2-(5-Аміно-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-4-іл)хіназолін-4(3H)-он (2.166a).** Вихід 87%. Ттопл. > 300 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.02 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{хіназолін-5}}$ ), 7.71 – 7.52 (м, 7H), 7.24 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{хіназолін-6}}$ ), 7.13 (ш.с, 2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 187.1 (CO), 150.1, 143.9 (2C), 135.4, 132.3, 129.8 (3C), 128.9, 126.0, 125.6, 123.9 (2C), 123.4, 121.2; MS ( $m/z$ ): 305 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). Обчислено, %:  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_6\text{O}$ : С 50.15; Н 2.89; N 21.93; Знайдено, %: С 50.01; Н 2.92; N 21.72.

**4-(3,4-Диметоксифеніл)-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-5-амін (2.167a).** Вихід 74%. Ттопл. 141–142 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.58–7.68 (м, 4H,  $\text{H}_{\text{Ph-2,3,5,6}}$ ), 7.54 (ш.с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph-4}}$ ), 7.36 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-2}}$ ), 7.31 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-6}}$ ), 7.03 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar-5}}$ ), 5.67 (ш.с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.85 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.80 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 148.9, 147.5, 138.6, 135.5, 129.8 (2C), 128.9, 128.1, 124.8, 124.6 (2C), 117.6, 112.1, 109.3, 55.6 ( $\text{C}_{\text{MeO}}$ ), 55.4 ( $\text{C}_{\text{MeO}}$ ); MS ( $m/z$ ): 297 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). Обчислено, %:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ : С 64.85; Н 5.44; N 18.91; Знайдено, %: С 64.91; Н 5.27; N 18.73.

**1-(4-Хлорфеніл)-4-(3,4-диметоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-5-амін (2.167b).** Вихід 71%. Ттопл. 186–187 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 7.65 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H), 7.59 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 7.31 (с, 1H), 7.23 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 6.94 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 5.42 (с, 2H), 3.88 (с, 3H), 3.82 (с, 3H). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 149.4, 148.0, 139.2, 134.8, 133.8, 130.1 (2C), 128.5, 126.8 (2C), 125.1, 118.0, 112.6, 109.8, 56.1 ( $\text{C}_{\text{MeO}}$ ), 55.9 ( $\text{C}_{\text{MeO}}$ ); MS ( $m/z$ ): 331 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). Обчислено, %:  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$ : С 58.10; Н 4.57; N 16.94; Знайдено, %: С 58.04; Н 4.67; N 16.99.

**5,7-Діаміно-3-феніл-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонітрил**

**(3.124a).** Вихід 81%. Ттопл. > 300 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 8.54 (с, слабкий, NH), 8.10 (д, *J* = 6.7 Гц, 2H, H<sub>Ph</sub>-2,6), 7.98 (ш.с, ~2H, NH<sub>2</sub>), 7.59 (т, *J* = 6.7 Гц, 2H, H<sub>Ph</sub>-3,5), 7.47 (т, *J* = 6.7 Гц, 1H, H<sub>Ph</sub>-4), 6.92 (ш.с, 2H, NH<sub>2</sub>). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 162.2, 151.7, 147.8, 136.8, 129.8 (2С), 128.2, 123.4, 121.9 (2С), 116.55, 70.7; MS (*m/z*): 252 (M+H<sup>+</sup>). Обчислено, %: C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>7</sub>: С 57.37, Н 3.61, N 39.02; Знайдено, %: С 57.21, Н 3.42, N 39.12.

**[Аміно(5-оксо-4,5-дигідро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназолін-3-іл)метилен]**

**малононітрил (3.125a).** Вихід 80%. Ттопл. >300°С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч. (*J*, Гц): 8.96 (1H, с, NH<sub>2</sub>), 8.35 – 8.06 (3H, м, H<sub>Ar</sub>-6,9+ NH<sub>2</sub>), 7.83 (1H, т, *J* = 6.6, H<sub>Ar</sub>-8), 7.57 (1H, т, *J* = 6.6, H<sub>Ar</sub>-7). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч. (*J*, Гц): 166.30 (CO), 160.82 (=C-NH<sub>2</sub>), 146.48 (C-3a), 134.85 (C-9a), 133.23 (CH-8), 128.82 (CH-7), 127.14 (CH-6), 121.79 (C-5a), 120.22 (C-3), 118.88 (CH-9), 114.43 (2xCN), 42.32 (C(CN)<sub>2</sub>). HPLC-MS, *m/z*: 278 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %, %: С 56.37; Н 2.59; N 35.28. C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>O. Обчислено, %: С 56.32; Н 2.55; N 35.37.

**[Аміно(7-хлор-5-оксо-4,5-дигідро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназолін-3-іл)**

**метилен]малононітрил (3.125b).** Вихід 83%. Ттопл. >300°С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч. (*J*, Гц): 8.60 (2H, с, NH<sub>2</sub>), 8.20 (1H, д, *J* = 7.8, H<sub>Ar</sub>-8), 8.19 (1H, с, H<sub>Ar</sub>-6), 8.09 (1H, с, NH), 7.86 (1H, д, *J* = 7.8, H<sub>Ar</sub>-9). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч. (*J*, Гц): 165.18 (CO), 160.74 (=C-NH<sub>2</sub>), 146.35 (C-3a), 134.24 (C-7) 133.57 (C-9a), 133.27 (CH-9), 131.57 (CH-8), 128.07 (CH-6), 120.42 (C-3), 120.38 (C-5a), 116.97 (2xCN), 42.64 (C(CN)<sub>2</sub>). HPLC-MS, *m/z*: 312 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %, %: С 50.17; Н 1.85; N 31.41. C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>7</sub>O. Обчислено, %: С 50.09; Н 1.94; N 31.46.

**[Аміно(7-бром-5-оксо-4,5-дигідро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназолін-3-іл)**

**метилен]малононітрил (3.125c).** Вихід 84%. Ттопл. >300°С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР(400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) , δ, м.ч. (*J*, Гц): 8.86 (1H, с, NH<sub>2</sub>), 8.22 (1H, с, H<sub>Ar</sub>-6), 8.18 (1H, с, NH<sub>2</sub>), 8.14 (1H, д, *J* = 8.7, H<sub>Ar</sub>-9), 7.99 (1H, д, *J* = 8.7, H<sub>Ar</sub>-8). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч. (*J*, Гц): 164.99 (CO), 160.72 (=C-NH<sub>2</sub>), 146.40 (C-3a),



136.76 (C-9a), 135.98 (CH-8), 133.91 (C<sub>Ar</sub>-4), 131.12 (CH-6), 120.65 (CH-9), 120.38 (C-3), 119.67 (C-5a), 117.17 (2xCN), 42.62 (C(CN)<sub>2</sub>). HPLC-MS, m/z: 356 [M<sup>+</sup>+1, <sup>79</sup>Br], 358 [M<sup>+</sup>+1, <sup>81</sup>Br]. Знайдено, %, %: C 43.75; H 1.75; N 27.58. C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>7</sub>O. Обчислено, %: C 43.84; H 1.70; N 27.53.

**[Аміно(5-оксо-4,5-дигідротієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-3-іл)метилен]малононітрил (3.125d)**. Вихід 84%. Ттопл. 258–259°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч. (*J*, Гц): 8.63 (1H, с, NH<sub>2</sub>), 8.12 (2H, ш.с, H-7+NH<sub>2</sub>), 7.27 (1H, д, *J* = 5.2, H-8). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч. (*J*, Гц): 160.17 (CO), 159.65 (=C-NH<sub>2</sub>), 152.25 (C-8a), 147.19 (C-3a), 136.29 (CH-7), 124.29 (CH-8), 120.47 (C-3), 118.51 (CN), 118.34 (CN), 110.37 (C-5a), 42.20 (C(CN)<sub>2</sub>). HPLC-MS, m/z: 284 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %, %: C 46.71; H 1.72; N 34.72. C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>N<sub>7</sub>OS. Обчислено, %: C 46.64; H 1.78; N 34.61.

**[Аміно(5-оксо-6,7-диметил-4,5-дигідротієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-3-іл)метилен]малононітрил (3.125e)**. Вихід 89%. Ттопл. >300°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч. (*J*, Гц): 8.23 (1H, с, NH<sub>2</sub>), 8.09 (1H, с, NH<sub>2</sub>), 2.41 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 2.27 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч. (*J*, Гц): 164.94 (CO), 159.87 (=C-NH<sub>2</sub>), 152.91 (C-8a), 145.05 (C-3a), 128.04 (C-6), 123.20 (C-7), 120.09 (C-3), 118.38 (CN), 118.20 (CN), 112.83 (C-5a), 42.48 (C(CN)<sub>2</sub>), 13.83 (CH<sub>3</sub>), 13.14 (CH<sub>3</sub>). HPLC-MS, m/z: 312 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %, %: C 50.08; H 2.93; N 31.44. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>7</sub>OS. Обчислено, %: C 50.15; H 2.91; N 31.49.

**[Аміно(5-оксо-4,5,6,7,8,9-гексагідро[1]бензотієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-3-іл)метилен]малононітрил (3.125f)**. Вихід 91%. Ттопл. >300°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч. (*J*, Гц): 8.28 (1H, с, NH<sub>2</sub>), 8.08 (1H, с, NH<sub>2</sub>), 2.92 (2H, ш.с, CH<sub>2</sub>), 2.64 (2H, ш.с, CH<sub>2</sub>), 1.78 (4H, ш.с, CH<sub>2</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч. (*J*, Гц): 165.51 (CO), 159.89 (=C-NH<sub>2</sub>), 152.62 (C-10a), 145.17 (C-3a), 130.40 (C-5b), 126.31 (C-11), 120.16 (C-3), 118.38 (CN), 118.19 (CN), 111.89 (C-5a), 42.52 (C(CN)<sub>2</sub>), 26.18 (CH<sub>2</sub>), 25.08 (CH<sub>2</sub>), 23.13 (CH<sub>2</sub>), 22.47 (CH<sub>2</sub>). HPLC-MS, m/z: 338 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %, %: C 53.49; H 3.23; N 29.00. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>OS. Обчислено, %: C 53.40; H 3.29; N 29.06.

**[Аміно(5-Аміно-[1,2,3]триазоло[1,5-а]хіназолін-3-іл)метилен]**

**малононітрил (3.125g).** Вихід 92%. Ттопл. >300°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч. (*J*, Гц): 8.68 (3H, с, NH<sub>2</sub>), 8.44 (2H, д, *J* = 7.8, H<sub>Ar</sub>-6,9), 8.23 (1H, с, NH<sub>2</sub>), 8.06 (1H, т, *J* = 7.5, H<sub>Ar</sub>-8), 7.78 (1H, т, *J* = 7.5, H<sub>Ar</sub>-7). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч. (*J*, Гц): 160.42 (=C-NH<sub>2</sub> or N=C-NH<sub>2</sub>), 158.89 (N=C-NH<sub>2</sub> or =C-NH<sub>2</sub>), 141.86 (C-3a), 135.73 (CH-8), 133.61 (C-9a), 128.56 (CH-7), 126.35 (CH-6), 123.30 (C-3), 117.38 (CH-9), 115.75 (2xCN), 111.97 (C-5a), 45.73 (C(CN)<sub>2</sub>). HPLC-MS, *m/z*: 277 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %, %: C, 56.49; H, 2.97; N, 40.51. C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>8</sub>. Обчислено, %: C, 56.52; H, 2.92; N, 40.56.

**Синтез (5-R<sup>2</sup>-1H-1,2,3-триазол-1-іл)анілінів 1.142.**

α-Кето(трифеніл)фосфораніліден **1.141** (0.025 моль) розчиняють в 50 мл бензолу і додають при перемішуванні азид **1.140a,b** (0.025 моль) і 7 мл триетиламіну. Нагрівають 5 год. Та додають конц. HCl (10 мл) і води (26 мл) і нагрівають 2 год. Відокремлюють водний шар, промивають невеликою кількістю бензолу і додають 20%-ного розчину NaOH до pH 10-12. Амін, що випадає в осад відфільтровують і за необхідності кристалізують з етанолу.

**3-(5-Ізопропіл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)анілін (1.142a).** Вихід 60%. Ттопл. 156-157 °C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.20 д (6H, CH<sub>3</sub>, *J* = 6.8 Гц). 3.09 гепт (1H, CH, *J* = 6.7 Гц), 5.31 с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.51 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.5 Гц), 6.63 с (1H, H<sup>2</sup><sub>Ar</sub>), 6.73 д (*J* = 8.0 Гц, 1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>), 7.16 т (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.9 Гц), 7.51 с (1H, H<sub>триазол</sub>) Мас-спектр (CI), *m/z*: 203 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C, 65.42; H, 6.91; N, 27.77. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>. Обчислено, %: C, 65.32; H, 6.98; N, 27.70.

**4-(5-Метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)анілін (1.142b)** [291]. Вихід 76%. Ттопл. 202–203°C. **4-(5-Феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)анілін (1.142c)** [291]. Вихід 81%. Ттопл. 159–158°C.

**Синтез 1H-1,2,3-триазол-1-іл-бензойних кислот 1.143, 1H-1,2,3-триазол-5-карбонових кислот 1.144 і 1H-1,2,3-триазол-5-ілоцтових кислот 1.145**

Відповідний α-кето(трифеніл)фосфораніліден **1.141** (0.1 моль) розчиняють в 50 мл бензолу і додають при перемішуванні азид **1.37** чи **1.140c** (0.1 моль) і

триетиламін (14 мл). Нагрівають 2 год і до реакційної суміші додають 50 мл 14%-ного розчину NaOH і нагрівають ще 2 год. Відокремлюють водний шар, промивають невеликою кількістю бензолу і підкисляють. Кислоту, що випала в осад відфільтровують і кристалізують з етанолу.

Характеристики сполук **1.145a-d** представлені в роботі [292].

**4-(5-Феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензойна кислота (1.143a)** [278, 279]. Вихід 87%. T<sub>топл.</sub> 204–205°C.

**4-(5-*p*-Толіл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензойна кислота (1.143b)**. Вихід 72%. T<sub>топл.</sub> 227–229°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.29 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.19 д (4H, H<sub>Ar</sub>, *J* = 7.8 Гц), 7.52 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.4 Гц), 8.06 д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.4 Гц), 8.11 с (1H, H<sub>Триазол</sub>), 13.25 ш.с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 280 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 68.71; H 4.77; N 15.14. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 68.81; H 4.69; N 15.05.

**4-(5-(4-Бромфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензойна кислота (1.143c)**. Вихід 84%. T<sub>топл.</sub> 241–242°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.25 д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.6 Гц), 7.55 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.0 Гц), 7.62 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.6 Гц), 8.07 д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.0 Гц), 8.19 (1H, H<sub>Триазол</sub>), 13.33 ш.с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 344, 346 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 52.58; H 3.01; N 12.34. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 52.35; H 2.93; N 12.21.

**1-Феніл-1H-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота (1.144a)** [289]. Вихід 62%. T<sub>топл.</sub> 176–177°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.54–7.60 м (3H, H<sub>Ph</sub>), 7.61–7.67 м (2H, H<sub>Ph</sub>), 8.39 д (1H, H<sub>Tr</sub>, *J* = 1.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 158.6 (CO), 137.7 (CH<sup>4</sup><sub>Tr</sub>), 136.50 (C<sup>1</sup><sub>Ph</sub>), 130.30 (C<sup>5</sup><sub>Tr</sub>), 129.7 (CH<sup>4</sup><sub>Ph</sub>), 128.8 (2xCH<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>), 125.9 (2xCH<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>). Мас-спектр (CI), *m/z*: 190 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 57.21; H 3.67; N 22.05. C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 57.14; H 3.73; N 22.21.

**1-(3-Метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота (1.144b)**. Вихід 71%. T<sub>топл.</sub> 166–167°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 3.97 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.10–7.21 м (3H, H<sub>Ar</sub>), 7.47–7.57 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 8.38 с (1H, H<sub>Триазол</sub>), 13.27 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 220 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C, 54.71; H, 4.19; N, 19.12. C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: C, 54.79; H, 4.14; N, 19.17.

**1-(4-Метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота (1.144c).**

Вихід 16.43 г (75%. Ттопл. 233–234°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 3.87 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 7.04 д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.6 Гц), 7.41 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.6 Гц), 8.16 с (1H, H<sub>Триазол</sub>), 13.55 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 220 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C, 54.85; H, 4.04; N, 19.26. C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: C, 54.79; H, 4.14; N, 19.17.

**1-(2-Хлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота (1.144d).** Вихід 65%. Ттопл. 178–179°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.57 т (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.6 Гц), 7.64 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.6 Гц), 7.70 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.9 Гц), 7.73 д (1H, H<sup>3</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.0 Гц), 8.46 с (1H, H<sub>Триазол</sub>), 14.09 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 224 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 48.30; H 2.75; N 18.71. C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 48.34; H 2.70; N 18.79.

**1-(4-Хлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота (1.144e)** [289]. Вихід 72%. Ттопл. 216–217°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.56 с (4H, H<sub>Ar</sub>). 8.21 с (1H, H<sub>Триазол</sub>).

**2-(1-(2-Фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-5-іл)оцтова кислота (1.145e).** Вихід 82%. Ттопл. 125–126°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 3.77 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.44 т (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.6 Гц), 7.55 т (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.9 Гц), 7.62 т (1H, H<sup>3</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 7.7 Гц), 7.65–7.71 м (1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>), 7.87 с (1H, H<sub>Триазол</sub>), 12.77 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 29.34 (CH<sub>2</sub>). 117.68 д (CH<sup>3</sup><sub>Ar</sub>, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> 19.0 Гц), 126.10 д (CH<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> 3.2 Гц), 129.49 (CH<sup>5</sup><sub>Ar</sub>+C<sup>5</sup><sub>Триазол</sub>), 133.24 (CH<sup>4</sup><sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 7.9 Гц), 134.16 (C<sup>1</sup><sub>Ar</sub>, *J*<sub>C-F</sub> 19.7 Гц), 134.26 (CH<sup>4</sup><sub>Триазол</sub>), 156.88 д (C<sup>2</sup><sub>Ar</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> 194.4 Гц), 170.05 (O-C=O). Мас-спектр (CI), *m/z*: 222 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 54.33; H 3.74; N 19.08. C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 54.30; H 3.65; N 19.00.

**2-(1-(4-Фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-5-іл)оцтова кислота (1.145f).** Вихід 85%. Ттопл. 177–178°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 3.87 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.45 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.6 Гц), 7.62 д.д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.5, 4.8 Гц), 7.82 с (1H, H<sub>Триазол</sub>), 12.75 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 29.69 (CH<sub>2</sub>), 117.24 д (CH<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> 23.1 Гц), 128.17 д (CH<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 9.0 Гц), 133.04 (C<sup>5</sup><sub>Триазол</sub>), 134.66 (C<sup>1</sup><sub>Ar</sub>), 134.67 (CH<sup>4</sup><sub>Триазол</sub>), 162.95 д (C<sup>4</sup><sub>Ar</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> 247.1 Гц), 170.51 (O-C=O). Мас-спектр (CI), *m/z*: 222 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 54.46; H 3.70; N 18.94. C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 54.30; H 3.65; N 19.00.

**2-(1-(2-Хлорфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)оцтова кислота (1.145g).** Вихід 79%. Ттопл. 113–114°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 3.67 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.53–7.63 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.64–7.70 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 7.78 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.0 Гц), 7.87 с (1H, H<sub>Триазол</sub>), 12.78 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 238 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 50.49; H 3.37; N 17.73. C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 50.54; H 3.39; N 17.68.

**2-(1-(3-(Трифторметил)феніл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)оцтова кислота (1.145h).** Вихід 87%. Ттопл. 154–155°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 3.97 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.81–7.90 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.91–8.03 м (3H, H<sub>Ar</sub> + H<sub>Триазол</sub>), 12.84 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 272 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 48.78; H 2.92; N 15.41. C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 48.72; H 2.97; N 15.49.

**2-(1-(2,4-Дихлорфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)оцтова кислота (1.145i).** Вихід 74%. Ттопл. 204–205°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 3.70 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.64 д (1H, H<sup>6</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.3 Гц), 7.70 д (1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>, *J* = 8.4 Гц), 7.87 с (1H, H<sub>Триазол</sub>), 8.01 с (1H, H<sup>3</sup><sub>Ar</sub>), 12.79 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 272 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 44.24; H 2.51; N 15.49. C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 44.14; H 2.59; N 15.44.

**2-(1-(2,5-Дихлорфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)оцтова кислота (1.145j).** Вихід 72%. Ттопл. 144–145°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 3.72 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.70–7.85 м (3H, H<sub>Ar</sub>), 7.87 с (1H, H<sub>Триазол</sub>), 12.84 с (1H, COOH). Мас-спектр (CI), *m/z*: 272 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 44.06; H 2.63; N 15.36. C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 44.14; H 2.59; N 15.44.

### Методика одnoreакторного синтезу триазолів реакцією ААС

До суміші відповідного алкілгалогеніду 1 ммоль (0.5 ммоль відповідного дигалогеніду), натрій азиду 1.2 ммоль, 1 ммоль термінального алкіну в тетрагідрофурані чи *трет*-бутанолі (5 мл) додають воду до початку утворення емульсії, триетиламін 0.4 мл і CuI 0.05 г. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 год, розводять водою (15 мл) і нас. розчином аміаку (15 мл). Продукт екстрагують дихлорметаном (3×10 мл). Екстракт сушать Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, розчинник упарюють у вакуумі. За необхідності очищають кристалізацією.

Характеристики 3-арил-2-(4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)пропаноатів **1.23** приведено в роботі [77].

**1-Аліл-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол (3.24a)** [413]. Вихід 60%. Ттопл. 57–58°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. ч.: 7.83 (д, 2H, *J* = 7.5 Гц, H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>), 7.76 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>), 7.42 (д, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Гц, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>), 7.34 (т, 1H, *J* = 7.5 Гц, H<sup>4</sup><sub>Ph</sub>), 6.07 (м, 1H, H<sub>Allyl</sub>), 5.39 (д.д, 1H, *J* = 1.5, 10.0 Гц, CH=CH<sup>цис</sup>), 5.35 (д.д, 1H, *J* = 1.5, 16.5 Гц, CH=CH<sup>транс</sup>), 5.03 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**1-(3-Метилбут-2-еніл)-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол (3.24b)**. Вихід 57%, світложовта рідина. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 8.51 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>), 7.88 (д, *J* = 7.2 Гц, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.45 (т, *J* = 7.6 Гц, 3H, H<sub>Ph</sub>), 7.34 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, H<sub>Ph</sub>), 5.48 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H, CH), 5.03 (д, *J* = 7.2 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.81 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.77 (с, 4H). Мас-спектр (CI): *m/z* (%) = 214 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 73.27; H 7.98; N 19.76. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>. Обчислено, %: C 73.21; H 7.09; N 19.70.

**1-(4-Феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)пропан-2-он (3.28a)** [373]. Вихід 84%. Ттопл. 148-149°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 8.43 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>), 7.86 (д, *J* = 7.2 Гц, 2H, H<sub>Ph-2,6</sub>), 7.47 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H, H<sub>Ph-3,5</sub>), 7.35 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, H<sub>Ph-4</sub>), 5.55 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.26 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): *m/z* (%) = 202 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 65.72; H 5.55; N 20.81. C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O. Обчислено, %: C 65.66; H 5.51; N 20.88.

**Етил 3-оксо-4-(4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)бутаноат (3.28b)**. Вихід 87%. Ттопл. 123-124°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. ч.: 8.47 (с, 1H, H<sub>триазол</sub>), 7.88 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H, H<sub>Ph-2,6</sub>), 7.48 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H, H<sub>Ph-3,5</sub>), 7.37 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, H<sub>Ph-4</sub>), 5.67 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.15 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.85 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.23 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): *m/z* (%) = 274 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 61.47; H 5.59; N 15.31. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: C 61.53; H 5.53; N 15.38.

**2-((4-Феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-5-м-толіл-1,3,4-оксадіазол (1.44e)**. Вихід 72%. Ттопл. 166–167°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2.39 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.16 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.35 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.1 Гц), 7.39–7.52 м (4H, H<sub>Ar</sub>), 7.74–7.83 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.88 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>, *J* = 7.3 Гц), 8.78 с (1H, H<sub>триазол</sub>).

Знайдено, %: С 67,86; Н 4,93; N 21,90.  $C_{18}H_{15}N_5O$ . Обчислено, %: С 68,13; Н 4,76; N 22,07.

**3-Феніл-5-[(4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-1,2,4-оксадіазол (1.49a).**

Вихід 78%.

**3-(4-Хлорфеніл)-5-((4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол (1.49b).** Вихід 81%.

**5-((4-Феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-3-*o*-толіл-1,2,4-оксадіазол (1.49d).** Вихід 78%.  $T_{\text{топл.}}$  104–105°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.80 с (1H,  $H_{\text{триазол}}$ ), 7.79–7.98 м (3H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.27–7.57 м (6H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6.28 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.53 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Знайдено, %: С 67.89; Н 4.95; N 20.21.  $C_{18}H_{15}N_5O$ . Обчислено, %: С 68.13; Н 4.76; N 22.07.

**Загальна методика одnoreакторного синтезу естерів 1,2,3-триазол-4-карбонових кислот 3.31, 3.36, 3.38**

До розчину відповідного галогенопохідного (16 ммоль) (8 ммоль 4,4-біс(бромметил)біфеніл) в ДМСО (10 мл) додають  $\text{NaN}_3$  1.25 г (19 ммоль). Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин. Додають  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10 г (70 ммоль) і ацетооцтовий естер 2.05 мл (16 ммоль). Утворену суспензію перемішують при 40-50 °С протягом 12 год, охолоджують до 5 °С і розводять водою 50 мл. Осад відфільтровують, промивають водою і кристалізують з спирту, або суміші спирт-вода.

**Етил 1-(2-аміно-2-оксоетил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (3.31a).** Вихід 74%.  $T_{\text{топл.}}$  170–171°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.39 т (3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_3$ ), 2.48 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.33 кв (2H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.05 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.34 с (1H, NH), 7.73 с (1H, NH). Мас-спектр (CI):  $m/z$  213  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 45.22; Н 5.79; N 26.31.  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ . Обчислено, %: С 45.28; Н 5.70; N 26.40.

**Етил 5-метил-1-(2-оксо-2-(феніламіно)етил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (3.31b).** Вихід 86%.  $T_{\text{топл.}}$  150–151°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.33 т (3H,  $J = 6.7$  Гц,  $\text{CH}_3$ ), 3.36 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.33 кв (2H,  $J = 6.7$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 5.39 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.10 т (1H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{H}^4_{\text{Ph}}$ ), 7.34 т (2H,  $J = 7.2$  Гц,

$H^{3,5}_{Ph}$ ), 7.58 д (2H,  $J = 7.6$  Гц,  $H^{2,6}_{Ph}$ ), 10.59 с (1H, NH). Мас-спектр (CI):  $m/z$  289  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 58.21; Н 5.48; N 19.64.  $C_{14}H_{16}N_3O_4$ . Обчислено, %: С 58.32; Н 5.59; N 19.43.

**Етил 1-(2-(мезитиламіно)-2-оксоетил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (3.31с).** Вихід 82%. Ттопл. 201–202°C. Спектр ІЧ (порошок),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3270 (NH), 2992, 1706 (COOEt), 1655 (NHCO), 1576, 1537, 1477, 1438, 1373, 1347, 1296, 1246, 1196, 1104, 1088, 967, 851, 787, 726, 694, 654. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.41 т (3H,  $J = 7.0$  Гц,  $CH_3$ ), 2.07 с (6H,  $CH_3$ ), 2.22 с (3H,  $CH_3$ ), 2.65 с (3H,  $CH_3$ ), 4.41 кв (2H,  $J = 7.0$  Гц,  $CH_2$ ), 5.18 с (2H,  $CH_2$ ), 6.83 с (2H,  $H_{Ar}$ ), 7.45 ш.с (1H, NH). Мас-спектр (CI):  $m/z$  331  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 61.85; Н 6.72; N 17.10.  $C_{17}H_{22}N_4O_3$ . Обчислено, %: С 61.80; Н 6.71; N 16.96.

**Етил 1-((5-(метоксикарбоніл)фуран-2-іл)метил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (3.36).** Вихід 57%. Жовта рідина. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 1.26 т (3H,  $J = 6.8$  Гц,  $CH_3$ ), 2.46 с (3H,  $CH_3$ ), 3.74 с (3H,  $CH_3O$ ), 4.26 кв (2H,  $J = 6.8$  Гц,  $CH_2O$ ), 5.76 с (2H,  $CH_2$ ), 6.70 д ( $J = 3.2$  Гц, 1H,  $H_{фуран}$ ), 7.24 д ( $J = 3.2$  Гц, 1H,  $H_{фуран}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 294 (100%)  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 53.30; Н 5.24; N 14.21.  $C_{13}H_{15}N_3O_5$ . Обчислено, %: С 53.24; Н 5.16; N 14.33.

**Діетил 1,1'-(біфеніл-4,4'-диілбіс(метилен))біс(5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат) (3.38).** Вихід 72%. Ттопл. 166–167°C. Спектр ІЧ (порошок),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2988, 2934, 2906, 1708 (CO), 1567, 1480, 1450, 1425, 1398, 1370, 1341, 1305, 1242, 1200, 1185, 1099, 1081, 1021, 981, 848, 796, 786. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 1.40 т (6H,  $J = 7.1$ ,  $CH_3$ ), 2.48 с (6H,  $CH_3$ ), 4.41 к (4H,  $J = 7.1$  Гц,  $CH_2O$ ), 5.56 с (4H,  $NCH_2$ ), 7.23 д (4H,  $J = 8.2$  Гц,  $H_{Ar}$ ), 7.51 д (4H,  $J = 8.3$ ,  $H_{Ar}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 489 (100%)  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 63.79; Н 5.67; N 17.40.  $C_{26}H_{28}N_6O_4$ . Обчислено, %: С 63.92; Н 5.78; N 17.20.

### Методика одnoreакторного синтезу 1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів

#### 3.93, 3.94

До розчину дикетену (10,0 ммоль) у сухому ацетонітрилі (20 мл) додавали



відповідні аміни (10,0 ммоль), арилазид (10,0 ммоль) та триетиламіну 1,4 мл. Суміш нагрівають протягом 30 хв. Потім його охолоджували до кімнатної температури, випадає осад. Продукт фільтрують та промивають метанолом, одержуючи триазол **3.93**, **3.94**.

Характеристики сполук **3.93**, **3.94a-d** представлені в роботі [473].

**1-(3,4-Диметилфеніл)-5-метил-N-(піридин-3-ілметил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (3.94e)**. Вихід 95%. Ттопл. 157-158 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1670 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.26 (дд,  $J = 5.4$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 8.56 (д,  $J = 2.7$  Гц, 1H, H<sup>2</sup><sub>Py</sub>), 8.44 (т,  $J = 4.0$  Гц, 1H, H<sup>3</sup><sub>Py</sub>), 7.74 (д,  $J = 1.6$  Гц, 1H, H<sup>6</sup><sub>Py</sub>), 7.48 – 7.17 (м, 4H, H<sub>аром.</sub>), 3.35 (д,  $J = 5.5$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.29 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 161.48 (CO), 149.41 (CH<sub>Py-2</sub>), 148.51 (CH<sub>Py-6</sub>), 138.98 (C<sub>Tr-5</sub>), 138.55 (C<sub>Ar-3</sub>), 138.32 (C<sub>Tr-4</sub>), 137.17 (C<sub>Ar-4</sub>), 135.71 (C<sub>Ar-1</sub>), 135.66 (CH<sub>Py-4</sub>), 133.54 (C<sub>Py-3</sub>), 130.81 (CH<sub>Ar-5</sub>), 126.52 (CH<sub>Ar-2</sub>), 123.91 (CH<sub>Ar-6</sub>), 123.01 (CH<sub>Py-5</sub>), 40.13 (CH<sub>2</sub>N), 19.72 (CH<sub>3</sub>), 19.58 (CH<sub>3</sub>), 9.76 (CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI):  $m/z$  332 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O: C, 67.27; H, 5.96; N, 21.79; Знайдено: C, 67.32; H, 5.91; N, 21.71.

**1-(2-Фторфеніл)-5-метил-N-феніл-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (3.94f)**. Вихід 94%. Ттопл. 114-115 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1670 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.54 (с, 1H, NH), 7.86 (д,  $J = 7.7$  Гц, 2H, H<sup>2,6</sup><sub>ArN</sub>), 7.79 – 7.70 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.62 (т,  $J = 8.9$  Гц, 1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>), 7.51 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>), 7.34 (т,  $J = 7.9$  Гц, 2H, H<sup>3,5</sup><sub>ArN</sub>), 7.10 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H, H<sub>Ar</sub>), 2.48 (с, 3H). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 159.72 (CO), 156.35 (д,  $^1J_{C-F} = 251.7$  Гц, C<sub>Ar-2</sub>), 139.53 (C<sub>Tr-5</sub>), 139.04 (C<sub>Tr-4</sub>), 138.51 (C<sub>Ph-1</sub>), 133.63 (д,  $^3J_{C-F} = 7.9$  Гц, CH<sub>Ar-4</sub>), 129.59 (CH<sub>Ph-4</sub>), 129.07 (2xCH<sub>Ph-3,5</sub>), 126.20 (д,  $^3J_{C-F} = 3.8$  Гц, CH<sub>Ar-6</sub>), 124.26 (CH<sub>Ar-5</sub>), 123.16 (д,  $^2J_{C-F} = 12.1$  Гц, C<sub>Ar-1</sub>), 120.97 (2xCH<sub>Ph-2,6</sub>), 117.58 (д,  $^2J_{C-F} = 19.1$  Гц, C<sub>Ar-3</sub>), 11.06 (CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI):  $m/z$  297 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O: C, 64.86; H, 4.42; N, 18.91; Знайдено: C, 64.94; H, 4.47; N, 18.94.

**N-(2,4-Диметоксифеніл)-1-(4-етоксифеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (3.94g)**. Вихід 92%. Ттопл. 174-175 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1670 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.39 (с, 1H, NH), 8.10 (д,

$J = 7.4$  Гц, 1H,  $H^6_{ArN}$ ), 7.53 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ), 7.15 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H,  $H^{3,5}_{Ar}$ ), 6.70 (с, 1H,  $H^3_{ArN}$ ), 6.55 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H,  $H^5_{ArN}$ ), 4.19 – 4.08 (м, 2H,  $CH_2O$ ), 3.90 (д,  $J = 4.9$  Гц, 3H,  $CH_3O$ ), 3.77 (д,  $J = 5.6$  Гц, 3H,  $CH_3O$ ), 2.52 (с, 3H,  $CH_3$ ), 1.37 (т,  $J = 5.9$  Гц, 3H,  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 160.01 ( $C_{Ar-4}$ ), 158.81 (CO), 157.03 ( $C_{ArN-4}$ ), 150.57 ( $C_{ArN-2}$ ), 138.22 ( $C_{Tr-5}$ ), 137.82 ( $C_{Tr-4}$ ), 128.35 ( $C_{Ar-1}$ ), 127.42 (2х $CH_{Ph-2,6}$ ), 121.40 ( $CH_{ArN-6}$ ), 120.66 ( $C_{ArN-1}$ ), 115.63 (2х $CH_{Ar-3,5}$ ), 104.73 ( $CH_{ArN-5}$ ), 99.37 ( $CH_{ArN-3}$ ), 64.12 ( $CH_2O$ ), 56.57 ( $CH_3O$ ), 55.85 ( $CH_3O$ ), 15.02 ( $CH_3$ ), 9.77 ( $CH_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  383 ( $M^+ + 1$ ). Обчислено  $C_{20}H_{22}N_4O_4$ : C, 62.82; H, 5.80; N, 14.65; Знайдено: C, 62.79; H, 5.91; N, 14.71.

**1-(3-Хлор-4-метилфеніл)-*N*-(2,4-диметоксифеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (3.94h).** Вихід 91%. Ттопл. 193-194 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{max}$  1670 (с, C=O)  $cm^{-1}$ . Спектр  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.37 (с, 1H, NH), 8.11 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H,  $H^6_{ArN}$ ), 7.77 (с, 1H,  $H^2_{Ar}$ ), 7.63 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H,  $H^6_{Ar}$ ), 7.54 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H,  $H^5_{Ar}$ ), 6.71 (с, 1H,  $H^3_{ArN}$ ), 6.56 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H,  $H^5_{ArN}$ ), 3.92 (с, 3H,  $CH_3O$ ), 3.79 (с, 3H,  $CH_3O$ ), 2.58 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.46 (с, 3H,  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 158.17 (CO), 156.61 ( $C_{ArN-4}$ ), 150.17 ( $C_{ArN-2}$ ), 137.90 ( $C_{Tr-5}$ ), 137.90 ( $C_{Ar-1}$ ), 137.54 ( $C_{Tr-4}$ ), 134.03 ( $C_{Ar-4}$ ), 133.88 ( $C_{Ar-3}$ ), 132.04 ( $CH_{Ar-5}$ ), 125.66 ( $CH_{Ar-2}$ ), 124.18 ( $CH_{Ar-6}$ ), 121.05 ( $CH_{ArN-6}$ ), 120.07 ( $C_{ArN-1}$ ), 104.26 ( $CH_{ArN-5}$ ), 98.88 ( $CH_{ArN-3}$ ), 56.07 ( $CH_3O$ ), 55.35 ( $CH_3O$ ), 19.38 ( $CH_3$ ), 9.24 ( $CH_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  387 ( $M^+ + 1$ ). Обчислено  $C_{19}H_{19}ClN_4O_3$ : C, 58.99; H, 4.95; N, 14.48; Знайдено: C, 58.91; H, 4.93; N, 14.41.

**1-(4-Етилфеніл)-5-метил-*N*-пропіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (3.94i).** Вихід 95%. Ттопл. 114-115 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{max}$  1670 (с, C=O)  $cm^{-1}$ . Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.55 (т,  $J = 6.3$  Гц, 1H, NH), 7.52 (д,  $J = 7.7$  Гц, 2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ), 7.46 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H,  $H^{3,5}_{Ar}$ ), 3.31 – 3.15 (м, 2H,  $CH_2N$ ), 2.72 (кв,  $J = 7.4$  Гц, 2H,  $CH_2$ ), 2.58 (с, 3H,  $CH_3$ ), 1.63 – 1.48 (м, 2H,  $CH_2$ ), 1.23 (т,  $J = 7.4$  Гц, 3H,  $CH_3$ ), 0.88 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $CH_3$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 160.69 (CO), 145.78 ( $C_{Ar-4}$ ), 138.22 ( $C_{Tr-5}$ ), 136.30 ( $C_{Tr-4}$ ), 133.12 ( $C_{Ar-1}$ ), 128.88 (2х $CH_{Ar-3,5}$ ), 125.23 (2х $CH_{Ar-2,6}$ ), 40.02 ( $CH_2N$ ), 27.79 ( $CH_2$ ), 22.51 ( $CH_2$ ), 15.36 ( $CH_3$ ), 11.33 ( $CH_3$ ), 9.23 ( $CH_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  273 ( $M^+ + 1$ ). Обчислено

$C_{15}H_{20}N_4O$ : C, 66.15; H, 7.40; N, 20.57; Знайдено: C, 66.23; H, 7.43; N, 20.50.

**1-(4-Бромфеніл)-5-метил-*N*-пропіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (3.94j).** Вихід 96%.  $T_{\text{топл.}}$  124-125 °C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1670 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.56 (т,  $J = 5.8$  Гц, 1H, NH), 7.84 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$ ), 7.60 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$ ), 3.22 (кв,  $J = 6.6$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.52 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.63 – 1.44 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.87 (т,  $J = 7.4$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 161.07 (CO), 138.89 ( $\text{C}_{\text{Tr-5}}$ ), 137.08 ( $\text{C}_{\text{Tr-4}}$ ), 135.14 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 133.15 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 127.90 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 123.61 ( $\text{C}_{\text{Ar-4}}$ ), 40.55 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 23.00 ( $\text{CH}_2$ ), 11.84 ( $\text{CH}_3$ ), 9.71 ( $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  323, 325 ( $\text{M}^++1$ ). Обчислено  $C_{13}H_{15}\text{BrN}_4O$ : C, 48.31; H, 4.68; N, 17.34; Знайдено: C, 48.27; H, 4.75; N, 17.31.

**1-(4-Бромфеніл)-*N*-бутил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (3.94k).** Вихід 97%.  $T_{\text{топл.}}$  144-145 °C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1670 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.55 (т,  $J = 5.6$  Гц, 1H, NH), 7.84 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$ ), 7.60 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$ ), 3.31 – 3.20 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.52 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.58 – 1.42 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.35 – 1.23 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.89 (т,  $J = 7.3$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 161.03 (CO), 138.89 ( $\text{C}_{\text{Tr-5}}$ ), 137.07 ( $\text{C}_{\text{Tr-4}}$ ), 135.13 ( $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 133.15 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-3,5}}$ ), 127.90 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-2,6}}$ ), 123.60 ( $\text{C}_{\text{Ar-4}}$ ), 38.43 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 31.85 ( $\text{CH}_2$ ), 20.07 ( $\text{CH}_2$ ), 14.19 ( $\text{CH}_3$ ), 9.71 ( $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  337, 339 ( $\text{M}^++1$ ). Обчислено  $C_{14}H_{17}\text{BrN}_4O$ : C, 49.77; H, 5.21; N, 16.71; Знайдено: C, 66.23; H, 7.43; N, 20.50.

### Загальна методика однореакторного синтезу 5-аміно-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів 3.97.

До розчину 1-ціаноацетил-3,5-диметилпіразолу (1 ммоль) у сухому ацетонітрилі (20 мл) додавали відповідний амін (1ммоль), арилазид **1.36** (1ммоль) та DBU (0,15мл, 1ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі до початку утворення осаду. Осад фільтрували, промивали етанолом та одержували цільовий триазол **3.97**.

Характеристики сполук **3.97а-е** представлені в роботі [629].

### 5-Аміно-*N*-(4-метоксифеніл)-1-(4-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-

**карбоксамід (3.97f).** Вихід 74%. Ттопл. 219-220°C. IR [cm<sup>-1</sup>]: 1639 (CO), 3038, 3345 (NH). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 9.85 (с, 1H, NH), 7.72 (д, *J* = 9.1 Гц, 2H, H<sub>Ar</sub>-2,6), 7.48 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, H<sub>ArNH</sub>-2,6), 7.38 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, H<sub>ArNH</sub>-3,5), 6.82 (д, *J* = 9.1 Гц, 2H, H<sub>Ar</sub>-3,5), 6.34 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.75 (с, 3H, H<sub>MeO</sub>), 2.45 (с, 3H, H<sub>Me</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 160.1 (CO), 157.1 (C<sub>ArNH</sub>-4), 144.8 (C<sub>Tr</sub>-5), 139.8 (C<sub>Ar</sub>-1), 132.7 (C<sub>ArNH</sub>-1), 132.5 (C<sub>Ar</sub>-4), 130.9 (2xCH<sub>Ar</sub>-2,6), 122.1 (2xCH<sub>ArNH</sub>-2,6), 124.5 (C<sub>Tr</sub>-4), 125.1 (2xCH<sub>Ar</sub>-3,5), 114.5 (2xCH<sub>ArNH</sub>-3,5), 55.3 (C<sub>MeO</sub>), 21.20 (C<sub>Me</sub>). Мас-спектр (CI): *m/z* 324 (M+H)<sup>+</sup>. Обчислено C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.15; H, 5.30; N, 21.66; Знайдено: C, 63.23; H, 5.31; N, 21.72%.

**5-Аміно-1-(3,5-диметилфеніл)-*N*-(4-метоксифеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (3.97g).** Вихід 96%. Ттопл. 163-164 °C. Спектр ІЧ (KBr) *v*<sub>max</sub> 1670 (с, C=O) см<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.09 (с, 1H, NH), 7.74 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, H<sup>2,6</sup><sub>ArN</sub>), 7.21 (с, 2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>), 7.17 (с, 1H, H<sup>4</sup><sub>Ar</sub>), 6.89 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, H<sup>3,5</sup><sub>ArN</sub>), 6.49 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.73 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 2.37 (с, 6H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 161.01 (CO), 155.73 (C<sub>ArN</sub>-4), 145.37 (C<sub>Tr</sub>-5), 139.71 (2xCH<sub>Ar</sub>-3,5), 135.04 (C<sub>Tr</sub>-4), 132.46 (CH<sub>Ar</sub>-4), 130.90 (C<sub>Ar</sub>-1), 122.14 (2xCH<sub>Ar</sub>-2,6), 122.09 (2xCH<sub>ArN</sub>-2,6), 122.02 (C<sub>ArN</sub>-1), 114.14 (2xCH<sub>ArN</sub>-3,5), 55.63 (CH<sub>3</sub>), 21.26 (2xCH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): *m/z* 338 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C, 64.08; H, 5.68; N, 20.76; Знайдено: C, 64.14; H, 5.78; N, 20.71.

**5-Аміно-*N*-(2,4-диметоксифеніл)-1-[3-(трифторметил)феніл]-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (3.97h).** Вихід 86 %. Ттопл. 163-164°C. Спектр ІЧ [cm<sup>-1</sup>]: 1694 (CO), 3013, 3397 (NH). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 8.93 (с, 1H, NH), 8.19 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H, H<sub>ArNH</sub>-5), 7.91 (ш.с, 2H, H<sub>ArNH</sub>), 7.87 – 7.77 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.69 – 6.55 (м, 3H, H<sub>Ar</sub>+NH<sub>2</sub>), 6.47 (д, *J* = 8.7 Гц, 1H, H<sub>ArNH</sub>-6), 3.96 (с, 3H, H<sub>MeO</sub>), 3.79 (с, 3H, H<sub>MeO</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 159.7 (CO), 156.2 (C<sub>ArNH</sub>-4), 149.5 (C<sub>ArNH</sub>-2), 145.2 (C<sub>Tr</sub>-5), 135.8 (C<sub>Ar</sub>-1), 131.3 (кв, *J* = 33.0 Гц, C<sub>Ar</sub>-3), 131.0 (CH<sub>Ar</sub>-5), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>-6), 125.6 (2xCH<sub>Ar</sub>-4), 123.7 (кв, *J* = 272.9 Гц, CF<sub>3</sub>), 122.2 (C<sub>Tr</sub>-4), 121.1 (C<sub>ArNH</sub>-1), 120.8 (CH<sub>Ar</sub>-2), 120.2 (C<sub>ArNH</sub>-6), 104.1 (C<sub>ArNH</sub>-5), 98.8 (C<sub>ArNH</sub>-3), 56.1 (C<sub>MeO</sub>), 55.4 (C<sub>MeO</sub>). Мас-спектр (CI): *m/z* 408 (M+H)<sup>+</sup>. Обчислено C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C, 53.07; H, 3.96; N, 17.19; Знайдено: C, 53.02; H, 3.87; N, 17.29%.

**5-Аміно-*N*-(2,4-диметоксифеніл)-1-(4-фторфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (3.97i).** Вихід 94%. Ттопл. 216-217 °С. Спектр ІЧ [cm<sup>-1</sup>]: 1664 (CO), 3009, 3359 (NH). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 8.92 (с, 1H), 8.18 (д.д, *J* = 8.8, 1.2 Гц, 1H), 7.64 (д.д.д, *J* = 8.8, 4.8, 1.3 Гц, 2H), 7.38 (т.д, *J* = 8.8, 1.3 Гц, 2H), 6.61 (д.д, *J* = 2.4, 1.3 Гц, 1H), 6.52 – 6.39 (м, 3H), 3.95 (д, *J* = 1.2 Гц, 3H), 3.79 (д, *J* = 1.3 Гц, 3H). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 162.5 (д, *J* = 247.5 Гц, C<sub>Ar</sub>-4), 159.9 (CO), 156.2 (C<sub>ArNH</sub>-4), 149.5 (C<sub>ArNH</sub>-2), 145.2 (C<sub>Tr</sub>-5), 130.7 (C<sub>Ar</sub>-1), 127.5 (д, *J* = 9.0 Гц, 2xCH<sub>Ar</sub>-2,6), 122.2 (C<sub>Tr</sub>-4), 121.1 (C<sub>ArNH</sub>-1), 120.2 (C<sub>ArNH</sub>-6), 117.3 (д, *J* = 23.4 Гц, 2xCH<sub>Ar</sub>-3,5), 104.1 (C<sub>ArNH</sub>-5), 98.7 (C<sub>ArNH</sub>-3), 56.1 (C<sub>MeO</sub>), 55.4 (C<sub>MeO</sub>). Мас-спектр (CI): *m/z* 358 (M+H)<sup>+</sup>. Обчислено C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C, 57.14; H, 4.51; N, 19.60; Знайдено: C, 57.21; H, 4.47; N, 19.70%.

**5-Аміно-*N*-(2,3-диметилфеніл)-1-*m*-толіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (3.97j).** Вихід 96%. Ттопл. 134-135 °С. Спектр ІЧ (KBr) *v*<sub>max</sub> 1670 (с, C=O) cm<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 9.68 (с, 1H, NH), 7.51 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, H<sup>5</sup><sub>Ar</sub>), 7.46 – 7.35 (м, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.30 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H, H<sup>6</sup><sub>ArN</sub>), 7.09 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, H<sup>5</sup><sub>ArN</sub>), 7.04 (д, *J* = 7.1 Гц, 1H, H<sup>4</sup><sub>ArN</sub>), 6.45 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.43 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.15 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 160.83 (CO), 144.88 (C<sub>Tr</sub>-5), 139.50 (C<sub>ArN</sub>-1), 136.75 (C<sub>Tr</sub>-4), 135.74 (C<sub>Tol</sub>-3), 134.67, 131.46 (C<sub>ArN</sub>-3), 129.73 (C<sub>Tol</sub>-1), 129.55 (CH<sub>Tol</sub>-5), 126.91 (CH<sub>ArN</sub>-4), 125.12 (CH<sub>ArN</sub>-5), 124.55 (CH<sub>ArN</sub>-6), 123.73 (CH<sub>Tol</sub>-4), 121.52 (C<sub>ArN</sub>-2), 121.20 (CH<sub>Tol</sub>-6), 20.85 (CH<sub>3</sub>), 20.17 (CH<sub>3</sub>), 14.02 (CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): *m/z* 322 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O: C, 67.27; H, 5.96; N, 21.79; Знайдено: C, 67.33; H, 5.99; N, 21.72.

**5-Аміно-*N*-(2,3-диметилфеніл)-1-(4-фторфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (3.97k).** Вихід 97%. Ттопл. 209-210 °С. Спектр ІЧ (KBr) *v*<sub>max</sub> 1670 (с, C=O) cm<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 9.69 (с, 1H, NH), 7.67 (дд, *J* = 8.9, 4.9 Гц, 2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ar</sub>), 7.47 (т, *J* = 8.8 Гц, 2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ar</sub>), 7.28 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H, H<sup>6</sup><sub>ArN</sub>), 7.08 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, H<sup>5</sup><sub>ArN</sub>), 7.03 (д, *J* = 7.1 Гц, 1H, H<sup>4</sup><sub>ArN</sub>), 6.48 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.27 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 162.57 (д, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 246.1 Гц), 161.27 (CO), 145.72 (C<sub>Tr</sub>-5), 137.27 (C<sub>ArN</sub>-1), 136.25 (C<sub>Tr</sub>-4), 131.99 (C<sub>ArN</sub>-3), 131.59 (д, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2.5 Гц, C<sub>Ar</sub>-1), 127.58 (д, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 9.1 Гц,

2xCH<sub>Ar</sub>-2,6), 127.43 (CH<sub>ArN</sub>-4), 125.63 (CH<sub>ArN</sub>-5), 124.26 (CH<sub>ArN</sub>-6), 121.93 (C<sub>ArN</sub>-2), 117.15 (д, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 23.1 Гц, 2xCH<sub>Ar</sub>-3,5), 20.67 (CH<sub>3</sub>), 14.52 (CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): m/z 326 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O: C, 62.76; H, 4.96; N, 21.53; Знайдено: C, 62.77; H, 4.90; N, 21.57.

**N-(4-Ацетамідофеніл)-5-аміно-1-(3-бромфеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (3.971).** Вихід 98%. Ттопл. 235-236 °С. Спектр ІЧ (KBr) ν<sub>max</sub> 1670 (с, C=O) см<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.15 (с, 1H, NH), 9.88 (с, 1H, NH), 7.94 – 7.42 (м, 8H, H<sub>аром.</sub>), 6.68 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.03 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 167.93 (CO), 160.43(CO), 145.29 (C<sub>Tr</sub>-5), 135.97 (C<sub>Tr</sub>-4), 134.85 (C<sub>ArN</sub>-4), 134.03 (C<sub>ArN</sub>-1), 132.04 (C<sub>Ar</sub>-1), 131.59 (CH<sub>Ar</sub>-5), 127.02 (CH<sub>Ar</sub>-4), 123.50 (CH<sub>Ar</sub>-6), 122.12 (CH<sub>Ar</sub>-2), 121.48(C<sub>Ar</sub>-3), 120.50 (2xCH<sub>ArN</sub>-2,6), 119.17 (2xCH<sub>ArN</sub>-3,5), 23.88 (CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): m/z 415, 417 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: C, 49.17; H, 3.64; N, 20.24; Знайдено: C, 49.09; H, 3.71; N, 20.21.

### Загальна методика синтезу (1H-тетразол-1-іл)гетарилкарбоксилатів 3.132

Суміш відповідного аміну (50 ммоль), триетилортоформіату 37.9 мл (0.23 моль) та азиду натрію 3.9 г (0.06 моль) у оцтовій кислоті (40 мл) перемішували та нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали 7 мл конц. HCl. Тверду речовину відфільтровують і фільтрат випаровують, а залишок кристалізують із етанолу.

**Метил 3-(1H-тетразол-1-іл)тіофен-2-карбоксилат (3.132d).** Вихід 89 %. Ттопл. 101–102 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 9.91 (с, 1H, H<sub>тет</sub>), 8.21 (д, J = 5.1 Гц, 1H, H<sub>Th-4</sub>), 7.59 (д, J = 5.1 Гц, 1H, H<sub>Th-5</sub>), 3.78 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 160.31 (O–C=O), 145.66 (CH<sub>тет</sub>), 134.48 (C<sub>Th-3</sub>), 133.81 (CH<sub>Th-5</sub>), 127.44 (CH<sub>Th-4</sub>), 125.67 (C<sub>Th-2</sub>), 53.15 (CH<sub>3</sub>); MS (m/z): 211 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: C 40.00, H 2.88, N 26.65; Знайдено, %: C 40.05, H 2.67, N 26.73

**Етил 3-(1H-тетразол-1-іл)-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-2-карбоксилат (3.132e).** Вихід 83 %. Ттопл. 158-159 °С. Спектр ІЧ (KBr) ν<sub>max</sub> 1765

(с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.16 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.78 (ш.с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.89 (ш.с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 (ш.с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.93 (ш.с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.20 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 9.87 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Tet}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 13.76 ( $\text{CH}_3$ ), 21.04 ( $\text{CH}_2$ ), 22.20 ( $\text{CH}_2$ ), 22.56 ( $\text{CH}_2$ ), 25.03 ( $\text{CH}_2$ ), 61.42 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 124.11 ( $\text{C}_{\text{Th}}$ ), 132.28 ( $\text{C}_{\text{Th}}$ ), 133.75 ( $\text{C}_{\text{Th}}$ ), 143.87 ( $\text{C}_{\text{Th}}$ ), 145.51 ( $\text{CH}_{\text{Tet}}$ ), 159.39 (CO);  $m/z$  ( $\text{Cl}^+$ ) (I, %) 279 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] (100); HRMS ( $\text{Cl}^+$ ) Обчислено:  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} (\text{MH})^+$  279.0916, Знайдено: 279.0923 ( $\Delta$  2.6 м.ч.).

**Етил 5-феніл-3-(1H-тетразол-1-іл)тіофен-2-карбоксилат (3.132).**

Вихід 80%.  $T_{\text{топл}}$  127–128 °C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1761 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.22 (т,  $J = 6.70$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.25 (кв,  $J = 6.64$  Гц, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.48–7.58 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{Ph-3,4,5}}$ ), 7.90 (д,  $J = 6.62$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph-2,6}}$ ), 8.08 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Th}}$ ), 9.98 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Tet}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 14.25 ( $\text{CH}_3$ ), 62.27 ( $\text{CH}_2$ ), 123.66 ( $\text{CH}_{\text{Th}}$ ), 124.53 ( $\text{C}_{\text{Th}}$ ), 126.42 (2 x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.99 (2 x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.54 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.83 ( $\text{C}_{\text{Th}}$ ), 134.78 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 145.74 ( $\text{CH}_{\text{Tet}}$ ), 148.98 ( $\text{C}_{5\text{Th}}$ ), 159.69 (CO);  $m/z$  ( $\text{Cl}^+$ ) (I, %) 301 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] (100); HRMS ( $\text{Cl}^+$ ) Обчислено:  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} (\text{MH})^+$  301.0759, Знайдено: 301.0767 ( $\Delta$  2.8 м.ч.).

**Етил 3-(1H-тетразол-1-іл)бензофуран-2-карбоксилат (3.132h).** Вихід 82. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1772 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.19 (т,  $J = 6.7$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.24 (кв,  $J = 6.7$  Гц, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.41 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Bf-5}}$ ), 7.55 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Bf-6}}$ ), 7.70 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Bf-4}}$ ), 7.79 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Bf-7}}$ ), 9.96 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Tet}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 14.25 ( $\text{CH}_3$ ), 62.27 ( $\text{CH}_2$ ), 116.21 ( $\text{C}_{\text{Fur}}$ ), 121.11 ( $\text{CH}_{\text{Bf}}$ ), 121.36 ( $\text{CH}_{\text{Bf}}$ ), 122.21 ( $\text{CH}_{\text{Bf}}$ ), 125.80 ( $\text{CH}_{\text{Bf}}$ ), 135.82 ( $\text{C}_{\text{Bf}}$ ), 143.40 ( $\text{CH}_{\text{Tet}}$ ), 145.57 ( $\text{C}_{\text{Bf}}$ ), 153.00 ( $\text{C}_{\text{Fur}}$ ), 159.89 (CO);  $m/z$  ( $\text{Cl}^+$ ) (I, %) 259 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] (100); HRMS ( $\text{Cl}^+$ ) Обчислено  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3 (\text{MH})^+$  259.2402, Знайдено: 259.2409 ( $\Delta$  2.6 м.ч.).

**Загальна методика розкладу (1H-тетразол-1-іл)гетарилкарбоксилатів.**

**Синтез конденсованих піримідинів**

Еквімолярну суміш тетразолу (0.01 моль) і відповідного аміну нагрівали при температурі 80–90°C (для синтезу сполук **3.147**, **3.148**, **3.150** температуру піднімали до 140–150°C) до припинення виділення газу (до 30 хв). Суміш

охолоджували. При потребі додавали невелику кількість води і відфільтровували утворений осад. Перекристалізацію здійснювали з етилового спирту або IPS.

Характеристики сполук **3.145b-y**, **3.146b-f**, наведені в роботі [552].

**2-[(2-Гідроксиетил)аміно]-5,6-диметилтієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-он (3.145a).** Вихід 95 %. Ттопл. >300°C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1660 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.23 (с, 3H, Me), 2.27 (с, 3H, Me), 2.76 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.02 (ш.с, 1H, OH), 6.99 (с, 1H, NH), 10.41 (ш.с, 1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 12.7 (Me), 13.4 (Me), 43.4 (CH<sub>2</sub>NH), 59.9 (CH<sub>2</sub>OH), 115.2 (C-4a), 121.5 (C-6), 128.3 (C-5), 153.0 (C-7a), 160.2 (C-2), 166.3 (CO);  $m/z$  (CI<sup>+</sup>) (I, %) 240 [M+H<sup>+</sup>] (100); HRMS (CI<sup>+</sup>) Обчислено: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (MH)<sup>+</sup> 240.3015, Знайдено: 240.3023 ( $\Delta$  2.8 м.ч.).

**2-Морфолін-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-он (3.146a).** Вихід 95 %. Ттопл. >300 °C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1670 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.75 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.81 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.53 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.76 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.55 (с, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.65 (с, 4H, CH<sub>2</sub>), 11.41 (с, 1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 21.52 (CH<sub>2</sub>), 22.95 (CH<sub>2</sub>), 23.01 (CH<sub>2</sub>), 25.66 (CH<sub>2</sub>), 45.5 (2xCH<sub>2</sub>N), 63.16 (2xCH<sub>2</sub>O), 109.94 (C-4a), 126.10 (C-6), 130.68 (C-5), 144.92 (C-7a), 153.74 (C-2), 158.57 (CO);  $m/z$  (CI<sup>+</sup>) (I, %) 292 [M+H<sup>+</sup>] (100); HRMS (CI<sup>+</sup>) Обчислено: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (MH)<sup>+</sup> 292.1075, Знайдено: 292.1083 ( $\Delta$  2.9 м.ч.).

**2-Морфолін-4-іл[1]бензофуоро[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-он (3.146g).** Вихід 93%. Ттопл. 191–192 °C. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  1652 (с, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 3.08 (ш.с, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (ш.с, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.42 (т,  $J = 7.35$  Гц, 1H, H<sub>Bf</sub>-5), 7.55 (т,  $J = 7.67$  Гц, 1H, H<sub>Bf</sub>-6), 7.74 (д,  $J = 7.62$  Гц, 1H, H<sub>Bf</sub>-4), 7.77 (д,  $J = 8.09$  Гц, 1H, H<sub>Bf</sub>-7), 10.16 (с, 1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 43.08 (2xCH<sub>2</sub>N), 63.82 (2xCH<sub>2</sub>O), 112.36 (C-4a), 115.56 (CH), 120.28 (CH), 123.08 (CH), 124.26 (CH), 126.97 (C-6), 145.68 (C-5), 146.00 (C-7a), 151.49 (C-2), 159.83 (CO);  $m/z$  (CI<sup>+</sup>) (I, %) 272 [M+H<sup>+</sup>] (100); HRMS (CI<sup>+</sup>) Обчислено: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (MH)<sup>+</sup> 272.1030, Знайдено: 272.1037 ( $\Delta$  2.6 м.ч.).

**2-(((1-(3-Бромофеніл)-1*H*-тетразол-5-іл)метил)аміно)-5,6,7,8-тетрагідро бензо [4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-он (3.147a).** Вихід 90%. Ттопл. 236-237°C.



Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 9.86 (с, 1H, NH), 7.99 (с, 1H, H<sub>Ar-2</sub>), 7.86 (д,  $J = 6.8$  Гц, 1H, H<sub>Ar-6</sub>), 7.73 (д,  $J = 6.8$  Гц, 1H, H<sub>Ar-4</sub>), 7.61 (т,  $J = 6.9$  Гц, 1H, H<sub>Ar-5</sub>), 7.01 (с, 1H, NH), 4.78 (д,  $J = 3.9$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.72 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.57 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.73 – 1.69 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 458, 460 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 47.28; H 3.61; N 21.29. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>7</sub>OS. Обчислено, %: C 47.17; H 3.52; N 21.39.

**2-(((1-(4-бромофеніл)-1H-тетразол-5-іл)метил)аміно)-5,6,7,8-тетрагідро бензо[4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-он (3.147b).** Вихід 92%. T<sub>топл.</sub> 302-303°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 10.64 (с, 1H, NH), 7.85 (д,  $J = 6.7$  Гц, 2H, Ar), 7.66 (д,  $J = 6.8$  Гц, 2H, Ar), 7.05 (с, 1H, NH), 4.78 (д,  $J = 3.9$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.72 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.57 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.73 – 1.69 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 458, 460 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 47.10; H 3.58; N 21.49. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>7</sub>OS. Обчислено, %: C 47.17; H 3.52; N 21.39.

**2-((1-(1-(4-Бромофеніл)-1H-тетразол-5-іл)етил)аміно)-5,6,7,8-тетрагідро бензо[4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-он (3.147c).** Вихід 92%. T<sub>топл.</sub> 262-263°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 10.37 (с, 1H, NH), 7.80 (д,  $J = 6.7$  Гц, 2H, Ar), 7.60 (д,  $J = 6.8$  Гц, 2H, Ar), 7.04 (с, 1H, NH), 5.33 – 5.14 (м, 1H, CH), 2.71 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.58 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.73 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.67 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.61 (д,  $J = 6.8$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 472, 474 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 48.35; H 3.80; N 20.64. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>7</sub>OS. Обчислено, %: C 48.31; H 3.84; N 20.76.

**2-((2-(5-Флуоро-1H-індол-3-іл)етил)аміно)-5,6,7,8-тетрагідробензо[4,5]тієно [2,3-*d*]піримідин-4(3H)-он (3.148a).** Вихід 94%. T<sub>топл.</sub> 282-283°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 10.96 (с, 1H, NH), 10.44 (ш.с, 1H, NH), 7.37 (дд,  $J = 10.0$ , 2.7 Гц, 1H, H-7<sub>ind</sub>), 7.33 (дд,  $J = 8.7$ , 4.6 Гц, 1H, H-4<sub>ind</sub>), 7.26 (д,  $J = 2.5$  Гц, 1H, H-2<sub>ind</sub>), 6.91 (тд,  $J = 9.4$ , 2.8 Гц, 1H, H-6<sub>ind</sub>), 6.32 (с, 1H, NH), 3.52 (кв,  $J = 6.8$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.89 (т,  $J = 7.1$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>ind</sub>), 2.75 (т,  $J = 5.8$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.59 (д,  $J = 6.4$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.70–1.77 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 383 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 62.73; H 5.05; N 14.71. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>OS. Обчислено, %: C 62.81; H 5.01; N 14.65.

**2-((2-(5-Хлоро-1H-індол-3-іл)етил)аміно)-5,6,7,8-тетрагідробензо [4,5] тієно[2,3-*d*] піримідин-4(3H)-он (3.148b).** Вихід 95%. T<sub>топл.</sub> 297-298°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 11.06 (с, 1H, NH), 9.88 (с, 1H, NH), 7.67 (с, 1H,

H-4<sub>Ind</sub>), 7.36 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H, H-7<sub>Ind</sub>), 7.26 (д,  $J = 2.4$  Гц, 1H, H-6<sub>Ind</sub>), 7.07 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, H-2<sub>Ind</sub>), 6.36 (с, 1H, NH), 3.52 (кв,  $J = 6.7$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.90 (т,  $J = 7.1$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>Ind</sub>), 2.74 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.59 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.74 (дт,  $J = 24.6, 5.9$  Гц, 4H, 2CH<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 399 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 60.32; Н 4.78; N 13.97. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>OS. Обчислено, %: С 60.22; Н 4.80; N 14.05.

**2-(8-Оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2H-1,5-метанопіридо[1,2-а][1,5]діазоцин-3(4H)-іл)-5,6,7,8-тетрагідробензо[4,5]тісно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он (3.150a).**

Вихід 96%. T<sub>топл.</sub> >300°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 9.88 (с, 1H, NH), 7.30 (т,  $J = 8.0$  Гц, 1H, H-11<sub>Cyt</sub>), 6.21–6.04 (м, 2H, H-10,9<sub>Cyt</sub>), 4.42 (д,  $J = 13.0$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub><sub>Cyt</sub>), 4.28 (д,  $J = 12.9$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub><sub>Cyt</sub>), 4.12 (д,  $J = 15.6$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub><sub>Cyt</sub>), 3.66 (дд,  $J = 15.9, 6.5$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub><sub>Cyt</sub>), 3.19 (с, 1H, CH<sub>2</sub><sub>Cyt</sub>), 3.11 (м, 2H, CH<sub>Cyt</sub>), 2.71 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.57 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.92 (с, 2H, CH<sub>2</sub><sub>містк.</sub>), 1.79 (ш.с, 4H, 2CH<sub>2</sub>). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 395 [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: С 63.83; Н 5.70; N 14.31. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: С 63.94; Н 5.62; N 14.20.

**Етил 2-(ціаноаміно)-4,5-диметилтіофен-3-карбоксилат (3.138a).**

Вихід 99%. T<sub>топл.</sub> 110–111 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  3347 (с, NH), 2194 (с, CN), 1717 (с, C=O), 1675 (с, NHCN) cm<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.20 (т,  $J = 6.98$  Гц, 3H, Me), 2.02 (с, 3H, Me), 2.04 (с, 3H, Me), 4.05 (кв,  $J = 6.89$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 15.1 (Me), 2.21 (с, 3H, Me), 2.25 (с, 3H, Me), 58.1 (CH<sub>2</sub>O), 105.5 (C-3), 115.3 (C-5), 124.0 (C-2), 133.0 (CN), 164.7 (C-4), 168.6 (CO);  $m/z$  (CI<sup>+</sup>) (I, %) 225 [M+H<sup>+</sup>] (100); HRMS (CI<sup>+</sup>) Обчислено: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (MH)<sup>+</sup> 225.2869, Знайдено: 225.2876 (Δ 2.0 м.ч.).

**Етил 2-(ціаноаміно)-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксилат (3.138b).** Вихід 98 %. T<sub>топл.</sub> 155–156 °С. Спектр ІЧ (KBr)  $\nu_{\max}$  3345 (с, NH), 2191 (с, CN), 1721 (с, C=O), 1676 (с, NHCN) cm<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1.19 (т,  $J = 7.06$  Гц, 3H, Me), 1.59–1.71 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.38 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.54 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.03 (кв,  $J = 7.08$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 15.09 (Me), 23.39 (2xCH<sub>2</sub>), 25.03 (CH<sub>2</sub>), 27.33 (CH<sub>2</sub>), 58.08 (CH<sub>2</sub>O), 105.5 (C-3), 115.2 (C-5), 124.0 (C-2), 133.0 (CN), 164.7 (C-4), 168.6 (CO);  $m/z$  (CI) 251 [M+H<sup>+</sup>]; HRMS (CI<sup>+</sup>) Обчислено: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (MH)<sup>+</sup> 251.3242, Знайдено: 251.3248 (Δ 1.9 м.ч.).

## Загальна розкладу (1*H*-тетразол-1-іл)гетерил-карбоксилатів дією гідразину та його похідних

Суспензію відповідного тетразолу (1ммоль) у 0.7-1.0 мл відповідного гідразину нагрівали із зворотним холодильником протягом 5-15 хвилин, потім охолоджували та розбавляли водою. Тверду речовину фільтрували та перекристалізували з етанолу.

Характеристики сполук **3.152b-f**, наведені в роботі [557].

**2,3-Діамінотієно[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-он (3.152a)**. Вихід 99 %. Ттопл. >300 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.87 (д, *J* = 4.8 Гц, 1H, Н<sub>Тh-5</sub>), 6.95 (д, *J* = 4.8 Гц, 1H, Н<sub>Тh-4</sub>), 6.71 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.39 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 157.88 (CO), 157.80 (C<sub>Pyr</sub>), 155.29 (C<sub>Тh-3</sub>), 134.84 (CH<sub>Тh-5</sub>), 124.11 (CH<sub>Тh-4</sub>), 111.35 (C<sub>Тh-2</sub>), MS (m/z): 183 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OS: C 39.55, H 3.32, N 30.75; Знайдено, %: C 39.51, H 3.19, N 30.84.

**2-(1-Метилгідразино)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-он (3.152g)**. Вихід 97%. Ттопл. 282-283 °С. Спектр ІЧ (KBr) ν<sub>max</sub> 1670 (с, C=O) cm<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.18 (ш.с, 1H, NH), 5.05 (ш.с, 1H, NH<sub>2</sub>), 3.20 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N), 2.77 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.60 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.77 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.72 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 167.08 (CO), 158.03 (C<sub>Pyr</sub>), 153.82 (C<sub>Тh-2</sub>), 130.45 (C<sub>Тh-4</sub>), 125.35 (C<sub>Тh-5</sub>), 113.46 (C<sub>Тh-3</sub>), 39.12 (MeN), 25.74 (CH<sub>2</sub>), 24.66 (CH<sub>2</sub>), 23.22 (CH<sub>2</sub>), 22.40 (CH<sub>2</sub>); MS (m/z): 251 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS: C 52.78, H 5.64, N 22.38; Знайдено, %: C 52.85, H 5.52, N 22.27.

**2-(1-Метилгідразино)-5-фенілтієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-он (3.152h)**. Вихід 95 %. Ттопл. 267-268 °С. Спектр ІЧ (KBr) ν<sub>max</sub> 1668 (с, C=O) cm<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.01 (ш.с, 1H, NH), 7.51 (д, *J* = 7.3 Гц, 2H, Н<sub>Ph-2,6</sub>), 7.38 – 7.28 (м, 3H, Н<sub>Ph-3,4,5</sub>), 6.94 (с, 1H, Н<sub>Тh</sub>), 5.09 (ш.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.25 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 170.29 (CO), 157.72 (C<sub>Pyr</sub>), 154.17 (C<sub>Тh-2</sub>), 138.58 (C<sub>Тh-4</sub>), 136.28 (C<sub>Ph-1</sub>), 129.48 (2xCH<sub>Ph-2,6</sub>), 127.90 (2xCH<sub>Ph-3,5</sub>), 127.49 (CH<sub>Ph-4</sub>), 114.55 (CH<sub>Тh-5</sub>), 111.90 (C<sub>Тh-3</sub>), 39.07 (CH<sub>3</sub>N). MS (m/z): 273 (M<sup>+</sup>+1). Обчислено, %: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS: C 57.34, H 4.44, N 20.57; Знайдено, %: C 57.52, H 4.23, N 20.69.

### Синтез 1,5-дизамещених 1*H*-тетразолів 3.134.

До розчину аміду (10 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) додають при інтенсивному перемішуванні  $\text{POCl}_3$  10 мл (16,4 г, 11 ммоль) і  $\text{NaN}_3$  2.6 г (40 ммоль) нагрівають при кипінні протягом 5-7 год. Упарюють ацетонітрил, розчиняють залишок в воді з льодом, і нейтралізують насиченим розчином соди, отриманий осад цільового тетразолу фільтрували. Рідкі тетразоли екстрагували дихлорметаном і розчинник видаляли у вакуумі.

**Етил 2-(5-фенетил-1*H*-тетразол-1-іл)ацетата (3.134а).** Вихід 91%. В'язке масло. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.28 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Гц), 3.03–3.18 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 4.21 кв (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 7.0$  Гц), 5.34 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.12–7.40 м (5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  261  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 59.96; Н 6.21; N 21.58.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 59.99; Н 6.20; N 21.52.

**Етил 2-(5-*E*-стирил-1*H*-тетразол-1-іл)ацетат (3.134б).** Вихід 83%. Ттопл. 94–96°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.28 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Гц), 4.23 кв (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 7.0$  Гц), 5.58 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.32–7.47 м (4H,  $\text{H}^{3,4,5}_{\text{Ph}}+\text{CH}=\text{}$ ), 7.73 д (2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ph}}$ ,  $J = 7.3$  Гц), 7.80 д (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ,  $J = 16.0$  Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  260  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 60.49; Н 5.44; N 21.74.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 60.45; Н 5.46; N 21.69.

**Етил 2-(5-(феноксиметил)-1*H*-тетразол-1-іл)ацетат (3.134с).** Вихід 93%. В'язке масло. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.21 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.0$  Гц), 4.15 кв (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 7.0$  Гц), 5.48 с (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.50 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 6.92–7.05 м (3H,  $\text{H}^{2,4,6}_{\text{Ph}}$ ), 7.30 т (2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ph}}$ ,  $J = 7.4$  Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  263  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 54.99; Н 5.33; N 21.31.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ . Обчислено, %: С 54.96; Н 5.38; N 21.36.

**Етил 2-(5-((2-хлорфенокси)метил)-1*H*-тетразол-1-іл)ацетат (3.134д).** Вихід 89%. В'язке масло. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.20 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Гц), 4.15 кв (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 7.1$  Гц), 5.56 с (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.59 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.00 т (1H,  $\text{H}^5_{\text{Ph}}$ ,  $J = 7.1$  Гц), 7.33 – 7.21 м (2H,  $\text{H}^{4,6}_{\text{Ph}}$ ), 7.37 д (1H,  $\text{H}^3_{\text{Ph}}$ ,  $J = 7.7$  Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  297  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 48.52; Н 4.48; N 18.81.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_3$ . Обчислено, %: С 48.58; Н 4.42; N 18.88.

**Етил 2-(5-((4-хлорфенокси)метил)-1*H*-тетразол-1-іл)ацетат (3.134e).**

Вихід 94%. Ттопл. 92–93°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.22 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Гц), 4.17 кв (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 7.1$  Гц), 5.48 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.50 с (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.01 д (2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.9$  Гц), 7.28 д (2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.9$  Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  297  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 48.64; Н 4.45; N 18.93.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_3$ . Обчислено, %: С 48.58; Н 4.42; N 18.88.

**Етил 2-(1-фенетил-1*H*-тетразол-5-іл)ацетат (3.134f).**

Вихід 91%. В'язке масло. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.26 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Гц), 3.19 т (2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $J = 7.5$  Гц), 3.92 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.16 кв (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 7.1$  Гц), 4.58 т (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J = 7.5$  Гц), 6.83–7.51 м (5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  261  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 59.91; Н 6.32; N 21.59.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 59.99; Н 6.20; N 21.52.

**2-((1-Метил-1*H*-тетразол-5-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діон (3.134g) [659].**

Вихід 89%. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 4.18 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.16 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.82–7.99 м (4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**2-((1-(3-Бромфеніл)-1*H*-тетразол-5-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діон (3.134h).**

Вихід 92%. Ттопл. 160–161°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 5.18 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.56 т (1H,  $\text{H}^5_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.1$  Гц), 7.75 д (2H,  $\text{H}^{4,6}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.9$  Гц), 7.91 – 7.81 м (4H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.98 с (1H,  $\text{H}^2_{\text{Ar}}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  384, 386  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 50.12; Н 2.67; N 18.15.  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrN}_5\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 50.02; Н 2.62; N 18.23.

**2-((1-(4-Бромфеніл)-1*H*-тетразол-5-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діон (3.134i).**

Вихід 95%. Ттопл. 217–218°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 5.16 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.71 д (2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.5$  Гц), 7.77 д (2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.6$  Гц), 7.82–7.96 м (4H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  384, 386  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 50.08; Н 2.59; N 18.19.  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrN}_5\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 50.02; Н 2.62; N 18.23.

**2-(1-(1-(3-Бромфеніл)-1*H*-тетразол-5-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (3.134j).**

Вихід 91%. Ттопл. 215–216°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.86 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.6$  Гц), 5.92 кв (1H,  $\text{CH}$ ,  $J = 6.5$  Гц), 7.35 т (1H,  $\text{H}^5_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.1$  Гц), 7.74 д (2H,  $\text{H}^{4,6}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.9$  Гц), 7.76–7.98 м (5H,  $\text{H}_{\text{Ph}} + \text{H}^2_{\text{Ar}}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  398, 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 51.21; Н 3.07; N 17.50.  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 51.27; Н 3.04; N 17.59.

**2-(1-(1-(4-Бромфеніл)-1H-тетразол-5-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (3.134k).**

Вихід 93%. Ттопл. 155–156°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.88 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.9$  Гц), 5.92 кв (1H,  $\text{CH}$ ,  $J = 6.9$  Гц), 7.34 д (2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.7$  Гц), 7.40 д (2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.7$  Гц), 7.60–7.69–7.66 м (2H,  $\text{H}_{\text{Pth}}$ ), 7.74–7.90 м (2H,  $\text{H}_{\text{Pth}}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  398, 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 51.34; Н 3.11; N 17.71.  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 51.27; Н 3.04; N 17.59.

**2-(2-(1-Ізопропіл-1H-тетразол-5-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (3.134l).**

Вихід 90%. Ттопл. 118–119°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.57 д (6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.8$  Гц), 3.29 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.9$  Гц), 3.99 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.9$  Гц), 4.83 гептет (1H,  $\text{CH}$ ,  $J = 7.1$  Гц), 7.78–7.93 м (4H,  $\text{H}_{\text{Pth}}$ ). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 286  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 58.82; Н 5.37; N 24.65.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 58.94; Н 5.30; N 24.55.

**1-Ізобутил-5-(3-нітрофеніл)-1H-тетразол (3.134m).**

Вихід 90%. Ттопл. 82–83°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 0.79 д (6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.6$  Гц), 1.98–2.22 м (1H,  $\text{CH}$ ), 4.36 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.2$  Гц), 7.92 т (1H,  $\text{H}^5_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 8.23 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.7$  Гц), 8.48 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.3$  Гц), 8.60 с (1H,  $\text{H}^2_{\text{Ar}}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  248  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 53.39; Н 5.38; N 28.35.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 53.43; Н 5.30; N 28.32.

**1-Метил-5-(4-нітрофеніл)-1H-тетразол (3.134n).**

Вихід 88%. Ттопл. 112–113°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 4.23 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 8.17 д (2H,  $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.7$  Гц), 8.42 д (2H,  $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.7$  Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  206  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 46.91; Н 3.48; N 34.16.  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 46.83; Н 3.44; N 34.13.

**5-(2-Брометил)-1-ізопропіл-1H-тетразол (3.134q).**

Вихід 35%. В'язке масло. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.53 д (6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.6$  Гц), 3.42 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.6$  Гц), 3.99 т (2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $J = 6.6$  Гц), 4.85 гептет (1H,  $\text{CH}$ ,  $J = 6.6$  Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  219, 221  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 32.98; Н 5.00; N, 25.49.  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{BrN}_4$ . Обчислено, %: С 32.89; Н 5.06; N, 25.57.

**5-(2-Хлоретил)-1-ізопропіл-1H-тетразол (3.134r).**

Вихід 26.5%. В'язке масло. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.53 д (6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.6$  Гц), 3.53 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.7$  Гц), 3.83 т (2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $J = 6.7$  Гц), 4.85 гептет (1H,  $\text{CH}$ ,  $J =$

6.4 Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  175 (100%), 177 (30%)  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 41.21; Н 6.47; N 32.01.  $C_6H_{11}ClN_4$ . Обчислено, %: С 41.27; Н 6.35; N 32.08.

**1-Ізопропіл-5-вініл-1H-тетразол (3.134s).** Вихід 10.6%. В'язке масло. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.53 д (6H,  $CH_3$ ,  $J = 6.6$  Гц), 4.96 гептет (1H,  $CH$ ,  $J = 6.6$  Гц), 5.85 д.д (1H,  $=CH_2$ ,  $J 11.2$ , 1.1 Гц), 6.40 д.д (1H,  $=CH_2$ ,  $J 17.2$ , 1.1 Гц), 6.93 д.д (1H,  $CH=$ ,  $J 17.2$ , 11.2 Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  139  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 52.22; Н 7.35; N 40.52.  $C_6H_{10}N_4$ . Обчислено, %: С 52.16; Н 7.30; N 40.55.

### Синтез (1H-тетразол-5-іл)алкіламінів 3.136.

До розчину фталімідного похідного (10 ммоль) в 100 мл етанолу додають гідразину моногідрату (2.5 мл). Нагрівають при кипінні 1 год. Охолоджують до  $-10^\circ C$  і фільтрують осад фталазіндіону. Упарюють етанол, розчиняють в дихлорметані. Фільтрують незначні залишки фталазіндіону, упарюють розчинник і отримують чистий амін.

**(1-Метил-1H-тетразол-5-іл)метиламін (3.136a)** [659]. Вихід 91%. В'язке масло. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.52 с (2H,  $NH_2$ ), 4.09 с (3H,  $CH_3$ ), 4.11 с (2H,  $CH_2$ ).

**(1-(3-Бромфеніл)-1H-тетразол-5-іл)метиламін (3.136b).** Вихід 92%. Ттопл.  $73-74^\circ C$ . Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.35 с (2H,  $NH_2$ ), 4.06 с (2H,  $CH_2$ ), 7.58 т (1H,  $H^5_{Ar}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 7.67–7.84 м (2H,  $H^{4,6}_{Ar}$ ), 7.99 с (1H,  $H^2_{Ar}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  254, 256  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 37.93; Н 3.21; N 27.51.  $C_8H_8BrN_5$ . Обчислено, %: С 37.82; Н 3.17; N 27.56.

**(1-(4-Бромфеніл)-1H-тетразол-5-іл)метиламін (3.136c).** Вихід 94%. Ттопл.  $77-78^\circ C$ . Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.60 с (2H,  $NH_2$ ), 4.04 с (2H,  $CH_2$ ), 7.72 д (2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ,  $J = 8.4$  Гц), 7.78 д (2H,  $H^{3,5}_{Ar}$ ,  $J = 8.8$  Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  254, 256  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 37.88; Н 3.09; N 27.58.  $C_8H_8BrN_5$ . Обчислено, %: С 37.82; Н 3.17; N 27.56.

**1-(1-(3-Бромфеніл)-1H-тетразол-5-іл)етиламін (3.136d).** Вихід 90%. В'язке масло. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.46 д (3H,  $CH_3$ ,  $J = 6.6$  Гц), 2.21 с (2H,  $NH_2$ ), 4.21 кв (1H,  $CH$ ,  $J = 6.4$  Гц), 7.57 т (1H,  $H^5_{Ar}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 7.75 т

(2H,  $H^{4,6}_{Ar}$ ,  $J = 7.8$  Гц), 7.98 с (1H,  $H^2_{Ar}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  268, 270  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 40.42; Н 3.71; N 26.05.  $C_9H_{10}BrN_5$ . Обчислено, %: С 40.32; Н 3.76; N 26.12.

**1-(1-(4-Бромфеніл)-1H-тетразол-5-іл)етиламін (3.136e)**. Вихід 95%. В'язке масло. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.46 д (3H,  $CH_3$ ,  $J = 6.7$  Гц), 2.17 с (2H,  $NH_2$ ), 4.21 кв (1H,  $CH$ ,  $J = 6.6$  Гц), 7.70 д (2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ,  $J = 8.7$  Гц), 7.78 д (2H,  $H^{3,5}_{Ar}$ ,  $J = 8.7$  Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  268, 270  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 40.35; Н 3.74; N 26.19.  $C_9H_{10}BrN_5$ . Обчислено, %: С 40.32; Н 3.76; N 26.12.

**2-(1-Ізопропіл-1H-тетразол-5-іл)етиламін (3.136f)**. Вихід 92%. В'язке масло. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.56 с (2H,  $NH_2$ ), 1.59 д (6H,  $CH_3$ ,  $J = 6.7$  Гц), 2.92 т (2H,  $CH_2$ ,  $J = 6.3$  Гц), 3.17 т (2H,  $CH_2$ ,  $J = 6.2$  Гц), 4.68 гептет (1H,  $CH$ ,  $J = 6.4$  Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  156  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 46.49; Н 8.41; N 45.07.  $C_6H_{13}N_5$ . Обчислено, %: С 46.43; Н 8.44; N 45.12.

**3-(1-Ізобутил-1H-тетразол-5-іл)анілін (3.137a)**. Нітроарилтетразол **3.134m** 2.2 г (10 ммоль) розчиняють в 50 мл метанолу додають 0.22 г Pd/C і перемішують в атмосфері водню протягом ночі. Фільтрують через тонкий шар силікагелю, упарюють метанол і отримують чистий амін. Вихід 2.1 г (98%). Ттопл. 85–86°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 0.78 д (6H,  $CH_3$ ,  $J = 6.7$  Гц). 2.03–2.16 м (1H,  $CH$ ), 4.29 д (2H,  $CH_2$ ,  $J = 7.3$  Гц), 5.48 с (2H,  $NH_2$ ), 6.78 д (1H,  $H_{Ar}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 6.82 д (1H,  $H_{Ar}$ ,  $J = 7.4$  Гц), 6.89 с (1H,  $H^2_{Ar}$ ), 7.23 т (1H  $H^5_{Ar}$ ,  $J = 7.8$  Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  218  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 60.91; Н 6.93; N 32.28.  $C_{11}H_{15}N_5$ . Обчислено, %: С 60.81; Н 6.96; N 32.23.

**4-(1-Метил-1H-тетразол-5-іл)анілін (3.137b)**. До розчину 21 г  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  в 70 мл HCl при 50 °C додають 6 г (0.03 моль) нітроарилтетразолу **3.134n** і нагрівають при 70 °C протягом 3 год. Охолоджують, упарюють HCl, комплексну сіль аміну перемішують з 20% NaOH до сильно лужної реакції. Осад відфільтровують і отримують 4.3 г амін **3.137b**. Очищають кристалізацією з розведеного етанолу. Вихід 4.3 г (82%). Ттопл. 163–164°C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 4.13 с (3H,  $CH_3$ ) 5.59 с (2H,  $NH_2$ ), 6.71 д (2H,  $H^{2,6}_{Ar}$ ,  $J = 8.2$



Гц), 7.49 д (2H,  $H^{3,5}_{Ar}$ ,  $J = 8.1$  Гц). Мас-спектр (CI):  $m/z$  176  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: C 54.91; H 5.09; N 39.97.  $C_8H_9N_5$ . Обчислено, %: C 54.85; H 5.18; N 39.98.

### Загальна методика синтезу 1,2,3-триазолій йодидів 4.2

Розчиняють відповідний триазол (4.2 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) і додають метил йодид 13 мл (210 ммоль). Перемішують протягом 48 год при 60°C. Упарюють розчинник і надлишок метилйодиду у вакуумі та додають ефір (20 мл). Осад, що утворився, відфільтровують і сушать у вакуумі.

**1-бензил-3-метил-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-3-імід йодиду (4.2a)** [660]. Вихід 60%. Спектр  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 4.29 (с, 3H,  $CH_3$ ), 6.07 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.45–7.38 (м, 3H), 7.59–7.50 (м, 3H), 7.66 (д.д, 2H,  $J = 7.8, 1.7$  Гц), 7.75–7.69 (м, 2H), 9.62 (с,  $1H_{\text{триазол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 39.5, 57.0, 121.2, 128.7, 129.0, 129.3, 129.3, 129.6, 130.9, 131.6, 142.6.

**3-Метил-1-(нафталін-1-ілметил)-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-3-ій йодид (4.2b)**. Вихід 64%, масло. Спектр  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. ч.: 4.26 (с, 3H,  $CH_3$ ), 6.50 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.59–7.45 (м,  $5H_{\text{Arom}}$ ), 7.69–7.61 (м,  $3H_{\text{Arom}}$ ), 7.91 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц), 7.95 (д, 1H,  $J = 8.4$  Гц), 8.11 (д.д, 1H,  $J = 7.1, 1.2$ ), 8.23 (д.кв, 1H,  $J = 8.6, 0.9$  Гц), 9.16 (с,  $1H_{\text{триазол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. ч.: 39.27, 55.79, 121.23, 121.76, 123.01, 125.90, 126.76, 128.07, 129.33, 129.64, 129.73, 129.82, 130.99, 131.37, 132.14, 134.06, 143.12. Знайдено, %: C 56.40; H 4.36; N 9.70.  $C_{20}H_{18}IN_3$ . Обчислено, %: C 56.22; H 4.25; N 9.83.

**1-Мезитил-3-метил-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-3-ій йодид (4.2c)** [661]. Вихід 67%.

**1-(2,6-Диізопропілфеніл)-3-метил-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-3-ій йодид (4.2d)**. Вихід 64%. Ттопл. 187 °C (розклад). Спектр  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. ч.: 1.23 (д, 6H,  $J = 6.0$ ,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.25 (д, 6H,  $J = 6.0$ ,  $CH(CH_3)_2$ ), 2.53 (гептет, 1H,  $J = 6.0$ ,  $CH(CH_3)_2$ ), 4.65 (с, 3H,  $NCH_3$ ), 7.39 (д, 2H,  $J = 6.0$ ,  $H_{Ar}$ ), 7.70-7.58 (м, 4H,  $H_{Ar}$ ), 8.18-8.05 (м, 2H,  $H_{Ar}$ ), 8.75 (с, 1H,  $H_{\text{триазол}}$ ) Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. ч.: 24.1, 24.6, 28.9, 41.0, 121.0, 124.8, 129.7, 130.4, 130.6, 132.3, 133.0, 144.4, 145.6. Знайдено, %: C 56.19; H 5.62; N 9.50.  $C_{21}H_{26}IN_3$ . Обчислено, %: C 56.38; H 5.86; N 9.39.

**1-(2-Етилгексил)-3-метил-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-3-ій йодид (4.2e).** Вихід 70%, масло. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. ч.: 0.84–0.90 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.93 (т, 3H,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.19–1.48 м (8H,  $\text{H}_{\text{Alk}}$ ), 2.05–2.21 (м, 1H), 4.33 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.71 (д, 2H,  $J = 7.0$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 7.50–7.61 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.73–7.80 (м, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 9.49 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Триазол}}$ ). Знайдено, %: С 51.22; Н 6.33; N 10.73.  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{IN}_3$ . Обчислено, %: С 51.13; Н 6.56; N 10.52.

**4-(Гідроксидифенілметил)-1-мезитил-3-метил-1*H*-1,2,3-триазол-3-ій йодид (4.2f).** Вихід 83%. Ттопл. 190 °С (розклад). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2.07 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.14 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.19 (с, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 7.53–7.35 (м, 10H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 8.90 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Триазол}}$ ). Знайдено, %: С 58.60; Н 5.21; N 8.35.  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{IN}_3\text{O}$ . Обчислено, %: С 58.72; Н 5.12; N 8.22.

**1,4-Димезитил-3-метил-1*H*-1,2,3-триазол-3-ій йодид (4.2g)** [201]: Вихід 68%. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.19 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.20 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.37 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.38 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.26 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.06 (с, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 7.08 (с, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 9.36 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Триазол}}$ ).

**1-Бензил-4-{[(2*R*,6*S*)-3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дек-8-ен-4-іл]метил}-3-метил-1*H*-1,2,3-триазол-3-ій йодид (4.2h).** Вихід 72%. Ттопл. 182 °С (розклад). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м. ч.: 1.55 (с, 2H), 3.28–3.21 (м, 2H), 3.42 (д.д, 2H,  $J = 2.8$ , 1.4 Гц), 4.25 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.74 (с, 2H), 5.86 (с, 2H), 5.96 (т, 2H,  $J = 1.8$  Гц), 7.50–7.40 (м, 5H, Ph), 8.90 (с, 1H<sub>Триазол</sub>). Знайдено, %: С 52.18; Н 5.17; N 11.35.  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{IN}_4\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 52.39; Н 5.00; N 11.11.

**1-Бензил-4-{[(2*R*,6*S*)-3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дек-8-ен-4-іл]метил}-3-етил-1*H*-1,2,3-триазол-3-ій трифлат (4.2i).** Вихід 90%. Ттопл. 142 °С (розклад). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. ч.: 1.54 (д, 1H,  $J = 8.8$ ,  $\text{H}_{\text{містковий}}$ ), 1.72–1.63 (м, 4H,  $\text{CH}_3 + \text{H}_{\text{містковий}}$ ), 3.26–3.33 (м, 2H), 3.44 (д.д, 2H,  $J = 2.9$ , 1.5 Гц), 4.74–4.65 (м, 4H), 5.73 (с, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.92 (т, 2H,  $J = 1.8$  Гц), 7.50–7.39 (м, 5H), 8.41 (с, 1H<sub>Триазол</sub>). Знайдено, %: С 50.19; Н 4.61; N 11.45.  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{IN}_4\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 50.43; Н 4.44; N 11.76.

**Синтез 1-Бензил-4-{[(2*R*,6*S*)-3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дек-8-ен-4-іл]метил}-3-етил-1*H*-1,2,3-триазол-3-ій трифлату (4.2j).** У попередньо прожареній і наповненій азотом колбі Шленка розчиняють триазол **1.90a** (500 мг,

1.5 ммоль) в сухому дегазованому метиленхлориді 3 мл. До розчину в потоці азоту додають TfOEt (320.6 мг, 1.8 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 год. Після цього розчинник упарюють під зниженим тиском і залишок суспензують в пентані. Осад, що утворився, відфільтровують і сушать у вакуумі. Вихід 90%. Ттопл. 142 °С (розклад). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 1.54 (д, 1H,  $J = 8.8$  Гц,  $\text{H}_{\text{містковий}}$ ), 1.63–1.72 м (4H,  $\text{CH}_3 + \text{H}_{\text{містковий}}$ ), 3.26–3.33 (м, 2H), 3.44 (д,д, 2H,  $J = 2.9, 1.5$  Гц), 4.65–4.74 (м, 4H), 5.73 (с, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.92 (т, 2H,  $J = 1.8$  Гц), 7.50–7.39 (м, 5H), 8.41 (с, 1H<sub>триазол</sub>). Знайдено, %: С 50.19; Н 4.61; N 11.45.  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 50.43; Н 4.44; N 11.76.

#### Загальна методика синтезу аргентум(І) 1,2,3-триазоліл-5-іліденів 4.4

У суху наповнену азотом колбу Шленка поміщають відповідну триазолієву сіль (0.53 ммоль) і аргентум(І)оксид 63 мг (0.27 ммоль) та додають сухий дегазований метиленхлорид (10 мл) в потоці азоту. Суміш перемішують протягом 10 год при кімнатній температурі, фільтрують через шар кізельгуру, розчинник упарюють під зниженим тиском і додають пентан (50 мл). Утворений осад фільтрують, промивають декілька разів пентаном і сушать у вакуумі.

#### Синтез Cu(І)-1,2,3-триазоліл-5-іліденів 4.5a [599], 4.5b [600]

У суху наповнену азотом колбу Шленка поміщають відповідний комплекс аргентуму (0.08 ммоль) і CuI 30.5 мг (0.16 ммоль). Після цього в потоці азоту додають сухий дегазований метиленхлорид (5 мл) і утворену суміш перемішують протягом 3 год при кімнатній температурі. Суміш фільтрують через шар кізельгуру, розчинник упарюють у вакуумі і додають пентан (20 мл). Осад, що утворився промивають пентаном і сушать у вакуумі.

**4.5a:** Вихід 87%. **4.5b:** Вихід 91%.

Комплекс **4.5c** синтезували з солі аргентуму **4.4g** і  $[\text{Cu}(\text{Me}_2\text{S})\text{Br}]$ , використовуючи методику описану вище. Фільтрування розчину і промивання осаду пентаном проводили без використання інертної атмосфери. Сполуку перекристалізували з суміші метиленхлорид-пентан. Вихід 58%. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. ч.: 1.58 (д, 1H,  $J = 8.8$  Гц,  $\text{H}_{\text{містковий}}$ ), 1.72 (д, 1H,  $J =$

8.8 Гц,  $H_{\text{містковий}}$ ), 1.93 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.33 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.36–3.45 (м, 2H, CH), 3.49–3.57 (м, 2H,  $\text{CHCO}$ ), 4.29 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.71 (с, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.11 (с, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.95 (с, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ). Знайдено, %: C 50.60; H 4.84; N 10.59.  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrCuN}_4\text{O}_2$ . Обчислено, %: C 50.82; H 4.65; N 10.78.

### Загальна методика синтезу рутенієвих комплексів 4.8

У суху наповнену азотом колбу Шленка поміщають димер (*n*-цимен)рутеній хлориду або (феніл)рутеній хлориду 0.114 ммоль, відповідного комплексу аргентуму 0.114 ммоль і в потоці азоту додають сухий дегазований метиленхлорид (5 мл). Утворену суміш перемішують протягом 3 год при кімнатній температурі, фільтрують через шар кізельгуру, розчинник упарюють у вакуумі і додавають пентан (20 мл). Осад, що утворився, відфільтровують і кристалізують з суміші метиленхлорид-пентан охолоджуючи до  $-30^\circ\text{C}$ .

### Синтез родієвого комплексу 4.9b

У суху наповнену азотом колбу Шленка поміщають триазолієву сіль **4.1e** 80.6 мг (0.202 ммоль), аргентум(І)оксид 23.4 мг (0.101 ммоль) і в потоці азоту додають сухий дегазований метиленхлорид (5 мл). Утворену суміш перемішують протягом 12 год при кімнатній температурі і додають димер циклооктадієн родій хлориду 50 мг (0.101 ммоль). Перемішують суміш протягом 3 год, фільтрують через шар кізельгуру, розчинник упарюють у вакуумі і додають пентан (20 мл). Комплекс у вигляді жовтої в'язкої рідини, промивають декілька разів пентаном і сушать у вакуумі. Вихід 84%. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ),  $\delta$ , м.ч.: 0.82–1.05 (м, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.16–1.53 (м, 10H), 1.56–1.71 (м, 3H), 1.71–1.83 (м, 1H), 2.01–2.13 (м, 1H), 2.14–2.31 (м, 2H), 2.49–2.58 (м, 1H), 2.70–2.82 (м, 1H), 2.94–3.03 (м, 1H), 3.92 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.33–4.19 (м, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 4.84–4.69 (м, 2H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 4.96 (д.д.д, 1H,  $J = 32.6, 13.1, 6.4$  Гц,  $\text{CH}=\text{}$ ), 7.46–7.42 (1H,  $H_{\text{Ph}}$ ), 8.00 (д, 2H,  $J = 7.8, H_{\text{Ph}}$ ), 7.52–7.47 (м, 2H,  $H_{\text{Ph}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ),  $\delta$ , м.ч.: 130.8, 129.8, 129.3, 128.9, 96.5, 96.5, 96.4, 96.3, 96.3, 96.2, 96.1, 70.9, 70.8, 67.6, 67.5, 67.4, 67.3, 59.0, 58.9, 39.8, 39.7, 37.7, 33.4, 33.3, 33.0, 32.9, 31.3, 31.0, 29.8, 29.7, 29.5, 29.3, 29.1, 29.0, 24.6, 24.1, 23.7, 14.5, 11.3, 10.6.

**Синтез родієвого комплексу 4.9b.** У суху наповнену азотом колбу Шленка поміщають родієвий комплекс **4.9a** 70 мг і додають сухий дегазований метиленхлориду (5 мл). Через розчин пропускають карбон(II) оксид протягом 20 хв при інтенсивному перемішуванні. Після цього розчинник упарюють у вакуумі і додають пентан (20 мл). Комплекс утворюється у вигляді яскраво-жовтої в'язкої рідини, яку промивають декілька разів пентаном і сушать у вакуумі. Вихід 90%.

#### **Синтез 4-(1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл)-1*H*-піразол-5(4*H*)-онів L4.7**

До суспензії піразолін-5-ону (2) (20,0 ммоль) у діоксані (25 мл) додають Ca(OH)<sub>2</sub> (2,21 г, 29,8 ммоль) і хлорангідрид 5-метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти **2.36a** (4,86 г, 22 ммоль). Суміш при інтенсивному перемішуванні нагрівають при 100 °C протягом 1 години, після чого реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та виливають в 2 М розчин соляної кислоти. Екстрагують цільовий піразолін-5-он **L4.7** етилацетатом і органічний шар відділяють. Промивають екстракт розчином соди та висушують над безводним сульфатом натрію. Відфільтровують, а фільтрат концентрують у вакуумі. Неочищений піразолін-5-он **L4.7** кристалізують із суміші етилацетат/гексан, а потім фільтрують, отримуючи білі кристали **L4.7**. За необхідності сполуку **L4.7** очищають хроматографуванням на силікагелі (етилацетат / гексан – 1/9).

**1,3-Диметил-4-(5-метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл)-1*H*-піразол-5(4*H*)-он (L4.7a).** Вихід 82%. T<sub>топл.</sub> = 159-160°C. Спектр ІЧ (KBr;  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2928 w  $\nu$ (O–H), 1618  $\nu$ (C=O), 1580  $\nu$ (C=O), 1502  $\nu$ (C=N), 897  $\nu$ (C<sub>Ph</sub>–H), 784  $\nu$ (C<sub>Ph</sub>–H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>;  $\delta$ , м. ч.): 7.78–7.58 (м, 5H, H<sub>Ph</sub>), 3.57 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N), 2.66 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI): m/z (%) = 298 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C, 60.70; H, 5.21; N, 23.49. Для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> Обчислено, %: C, 60.60; H, 5.09; N, 23.56.

**1-Метил-4-(5-метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл)-3-(трифторметил)-1*H*-піразол-5(4*H*)-он (L4.7b).** Вихід 84%. T<sub>топл.</sub> 148-149°C. Спектр ІЧ (KBr;  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2636 w  $\nu$ (O–H), 1714  $\nu$ (C=O), 1578  $\nu$ (C=O), 1499  $\nu$ (C=N),

1283  $\nu(\text{C-F})$ , 1234  $\nu(\text{C-F})$ , 1129  $\nu(\text{C-F})$ , 985  $\nu(\text{C=C}_{\text{Ph}})$ , 759  $\nu(\text{C}_{\text{Ph-H}})$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ;  $\delta$ , м. ч.): 7.68–7.50 (м, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 3.60 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.55 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 352 (100%) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: C, 51.22; H, 3.51; N, 19.90. Для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$  Обчислено, %: C, 51.29; H, 3.44; N, 19.94.

**3-Метил-4-(5-метил-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-4-карбоніл)-1-феніл-1H-піразол-5(4H)-он (L4.7c).** Вихід 80%. Ттопл. 182-183°C. Спектр ІЧ (KBr;  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3062 w  $\nu(\text{O-H})$ , 2382  $\nu(\text{O-H})$ , 1621  $\nu(\text{C=O})$ , 1578  $\nu(\text{C=O})$ , 1498  $\nu(\text{C=N})$ , 897  $\nu(\text{C}_{\text{Ph-H}})$ , 757  $\nu(\text{C}_{\text{Ph-H}})$ , 693  $\nu(\text{C}_{\text{Ph-H}})$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ;  $\delta$ , м. ч.): 7.84 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph-2,6}}$ ), 7.70–7.52 (м, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.45 (т,  $J = 7.6$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph-3,5}}$ ), 7.28 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph-4}}$ ), 2.70 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.47 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 360 (100%) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: C, 66.91; H, 4.85; N, 19.41. Для  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ . Обчислено, %: C, 66.84; H, 4.77; N, 19.49.

**4-(5-Метил-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-4-карбоніл)-1-феніл-3-(трифторметил)-1H-піразол-5(4H)-он (L4.7d).** Вихід 80%. Ттопл. 165-166°C. Спектр ІЧ (KBr;  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2520 w  $\nu(\text{O-H})$ , 1600  $\nu(\text{C=O})$ , 1569  $\nu(\text{C=O})$ , 1506  $\nu(\text{C=N})$ , 1262  $\nu(\text{C-F})$ , 1236  $\nu(\text{C-F})$ , 1153  $\nu(\text{C-F})$ , 1124  $\nu(\text{C-F})$ , 986  $\nu(\text{C=C}_{\text{Ph}})$ , 760  $\nu(\text{C}_{\text{Ph-H}})$ , 692  $\nu(\text{C}_{\text{Ph-H}})$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ;  $\delta$ , м. ч.): 7.79 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph-2,6}}$ ), 7.66 – 7.53 (м, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.43 (т,  $J = 7.6$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph-3,5}}$ ), 7.28 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph-4}}$ ), 2.55 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 414 (100%) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: C, 58.09; H, 3.50; N, 16.87. Для  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$  Обчислено, %: C, 58.11; H, 3.41; N, 16.94.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні розроблено наукові засади використання органічних азидів у конструюванні похідних 1,2,3-триазолу, тетразолу та конденсованих піримідинів.

1. Розроблено методики Cu(I)-каталітичної реакції 1,3-диполярного циклоприєднання за участю азидів та алкінів різної природи. Сформовано основні вимоги до вибору каталітичної системи у випадку низькомолекулярних азидів, азидів або алкінів з об'ємними замісниками, та азидів, що містять фрагменти здатні ефективно комплексувати Cu(I) та впливати на хід реакції.
2. Використання нових каталітичних систем на основі  $\pi$ -комплексів Cu(I) в каталітичній реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азидів до алкінів дозволило розширити фундаментальні уявлення про особливості перебігу цих процесів та задати напрям подальших перспективних досліджень з метою пошуку ефективних каталізаторів.
3. З'ясовано закономірності реакції азидів з метиленактивними кетонами, що каталізуються основами. Застосування значної кількості реагентів (азидів з алкільними, арильними і гетарильними замісниками та метиленактивних кетонів, активованих карбонільними, сульфур- і фосфоровмісними групами та ароматичним ядром) дало змогу узагальнити уявлення про механізми цих реакцій і виявити залежності напрямку їх перебігу від природи реагентів та умов проведення. Це дозволяє планувати застосування одних і тих же реагентів для досягнення різних синтетичних цілей.
4. Знайдено високореакційноздатні метиленкетони ( $\beta$ -кетосульфони, (1,2,4-тіадіазол-3-іл)ацетони) та ацетонітрили (1,2,4-/1,3,4-оксадіазоліл-, тіазоліл-, бензотіазоліл-ацетонітрили), що дозволяють проводити реакцію циклоконденсації з арилазидами за наявності органічних основ за короткий час при кімнатній температурі, що задовольняє вимоги концепції "click"-хімії.
5. Розроблено однореакторні методики одержання азидів і їх циклоприєднання, зокрема і тих, що проходять в основних середовищах.

6. Розроблено стратегію планування мультикомпонентних реакцій на основі арилазидів, що включають каскадні та паралельні реакції формування триазольного кільця та ацилювання і дозволяють простим зручним способом швидко генерувати комбінаторну бібліотеку 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів з органічних азидів, амінів та дикетену або 1-ціаноацетил-3,5-диметилпіразолу. Досліджено паралельні реакції циклоутворення триазолу в основному середовищі з одночасним нуклеофільним заміщенням та виявлено можливості застосування O-, N-, S-нуклеофілів для синтезу похідних триазолу в реакції з 4-хлорацетооцтовим естером.
7. Досліджено особливості доміно-реакцій азидів, що містять карбонільний центр в *орто*-положенні до азидогрупи, з ацетонітрилами, активованими гетероциклом, що дозволило конструювати нові конденсовані гетероцикли миттєво, при кімнатній температурі і з виходами, близькими до кількісних. Розроблено доміно-реакцію, у якій вперше реакційний центр знаходився у положенні 4 утвореного триазольного ядра. Встановлено регіонаправленість циклізації у таких доміно-реакціях для вихідних азидів, що містять два електрофільні центри, які здатні реагувати з утвореним у процесі реакції нуклеофілом.
8. Розширення меж застосування органічних азидів у конструюванні 1,2,3-триазольних фрагментів з функційними групами дозволило розробити зручні методи отримання нових похідних триазолу.
9. Розроблено нову стратегію аелювання піримідинового циклу застосуванням 1-заміщених тетразолів. Встановлено, що останні виступають прекурсорами ціанаміду (імідоїлнітрено), який генерується розкладом тетразольного ядра з елімінуванням молекули азоту і може бути перехоплений N-нуклеофілом, формуючи гуанідиновий фрагмент, який за наявності внутрішньомолекулярного електрофільного центру веде до утворення піримідинового циклу. Методологія апробована на широкому колі амінів, включаючи і природні алкалоїди, та на гідразинах, що дозволило з доступних реагентів і без застосування розчинників одержати важкодоступні 2-алкіламіно-,



- 2,3-діаміно- та 2-гідразидо- похідні ізомерних тієно[2,3-*d* та 3,2-*d*]- та бензофуоро[3,2-*d*]-піримідин-4(3*H*)-онів з високими виходами і за короткий час.
10. Використовуючи реакції азидів, синтезовано сполуки з корисними властивостями: *N*-гетероциклічні карбени 1,2,3-триазольного ряду та їх комплекси з сполуками Ag(I), Cu(I), Ru(II) та Rh(II); ліганди для визначення лантаноїдів фотометричним методом; тетразольні та триазольні ліганди, зокрема хелатного типу, для одержання стабільних  $\pi$ -комплексів Cu(I) – каталізаторів та сполук з нелінійними оптичними властивостями.
11. У результаті скринінгу синтезованих сполук на протипухлинну та протимікробну активність знайдено сполуки-лідери, які виявили високу активність і є основою для проведення подальших досліджень з оптимізації структур.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] Organic Azides: Syntheses and Application / Eds.: S. Bräse, K. Banert, Wiley 2010. - 536 p.
- [2] Organic Energetic Compounds / Eds.: Paul L. Marinkas, Nova Science Publishers Inc., New York 1996. - 421 p.
- [3] Haiges R. Polyazide Chemistry: Preparation and characterization of  $\text{Te}(\text{N}_3)_4$  and  $[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]_2[\text{Te}(\text{N}_3)_6]$  and Evidence for  $[\text{N}(\text{CH}_3)_4][\text{Te}(\text{N}_3)_5]$  / R. Haiges, A. Boatz, A. Vij et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – Vol. 42, №47. – P. 5847–5851.
- [4] Brase S. Organic azides: An exploding diversity of a unique class of compounds / S. Brase, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann // *Angew. Chem. Int. Ed.*– 2005. – Vol. 44, №. 33. – P. 5188–5240.
- [5] Scriven E.F.V. Azides: their preparation and synthetic uses / E.F.V. Scriven , K. Turnbull // *Chem. Rev.* – 1988. – Vol. 88, № 2. – P. 297–368.
- [6] Azides and Nitrenes. Reactivity and Utility / Ed.: Eric F. V. Scriven, Academic Press, Orlando and London. - 1984. - 542 p.
- [7] L'abbe G. Decomposition and addition reactions of organic azides / G. L'abbe // *Chem. Rev.* – 1969. – Vol. 69, № 3. – P. 345–363.
- [8] Kolb H.C. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions / H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2001. – Vol. 40, № 11. – P. 2004–2021.
- [9] The chemistry of open-chain organic nitrogen compounds Vol. 2 / Ed.: P.A.S. Smith, W.A. Benjamin Inc., New York. - 1966. – p. 211–256
- [10] Organic Chemistry of Explosives / Eds.: J.P. Agrawal, R.D. Hodgson, John Wiley & Sons, Inc., New York. – 2007. - 414 p.
- [11] Huynh M.H.V. Synthesis, characterization, and energetic properties of diazido heteroaromatic high-nitrogen C-N compound. / M.H.V. Huynh , M.A. Hiskey , D.E. Chavez , D.L. Naud , R.D. Gilardi, // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127, № 36. – P. 12537–12543.
- [12] Dheer D. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. / D. Dheer, V. Singh, R. Shankar // *Bioorg. Chem.* – 2017. – Vol. 71, № 36 – P.30–54.
- [13] Topics in Heterocyclic Chemistry 40: Chemistry of 1,2,3-triazoles / Eds.: Wim Dehaen, Vasily A. Bakulev. Springer International Publishing, Switzerland 2015. – 384 p.

- (de Carvalho da Silva F., do Carmo Cardoso M.F., Garcia Ferreira P., Ferreira V.F. Biological Properties of 1*H*-1,2,3- and 2*H*-1,2,3-Triazoles. – Chapter 3. – P. 117–165.)
- [14] Agalave S.G. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. / S.G. Agalave, S.R. Maujan, V. S. Pore // *Chem. Asian J.* – 2011. – Vol. 6, № 10. – P. 2696–2718.
- [15] Huo J. A mini review of the synthesis of poly-1,2,3-triazole-based functional materials / J. Huo, H. Hu, M. Zhang, X. Hu, M. Chen, D. Chen, J. Liu, G. Xiao, Y. Wang, Z. Wen // *RSC Adv.* – 2017. – Vol.7. – P. 2281–2287.
- [16] Chen Y. Surface Modification of Gold Nanoparticles with Small Molecules for Biochemical Analysis / Y. Chen, Y. Xianyu, X. Jiang // *Acc. Chem. Res.* – 2017. - Vol.50, № 2. – P. 310–319.
- [17] Huisgen R. 1,3-Dipolare Cycloadditionen Ruckschau und Ausblick / R. Huisgen // *Angew. Chem.* – 1963. - Vol. 75, №13. – P.604–637.
- [18] Tornøe C. W. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides / C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 9. – P. 3057–3064.
- [19] Thirumurugan P. Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical–Biology Applications / P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak // *Chem. Rev.* – 2013. – Vol. 113, № 7. – P. 4905–4979.
- [20] Wong C.-H. Orthogonality in organic, polymer, and supramolecular chemistry: from Merrifield to click chemistry / Wong C.-H., Zimmerman S.C. // *Chem. Commun.* – 2013. – Vol. 49, № 17. – P. 1679–1695.
- [21] *Topics in Heterocyclic Chemistry 28: Click Triazoles* / Eds.: Janez Košmrlj, Springer International Publishing, Switzerland 2012. – 236 p.
- [22] Palomo J.M. Click reactions in protein chemistry: from the preparation of semisynthetic enzymes to new click enzymes / J.M. Palomo // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10. – P. 9309-9318.
- [23] Amblard F. Cu(I)-Catalyzed Huisgen azide–alkyne 1,3-dipolar cycloaddition reaction in nucleoside, nucleotide, and oligonucleotide chemistry / F. Amblard, J.H. Cho, R.F. Schinazi // *Chem. Rev.* – 2009. – Vol. 109, № 9. – P. 4207–4220.
- [24] Meldal M. Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition / M. Meldal, C.W. Tornøe // *Chem. Rev.* – 2008. – Vol. 108, № 8. – P. 2952–3015.

- [25] Tron G.C. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes / G.C. Tron, T. Pirali, R.A. Billington, P.L. Canonico, R. Sorba, A.A. Genazzani // *Med. Res. Rev.* – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 278–308.
- [26] Angell Y.L. Peptidomimetics via copper-catalyzed azide-alkyne cycloadditions / Y.L. Angell, K. Burgess // *Chem. Soc. Rev.* - 2007. – Vol. 36, № 10. – P. 1674-1689.
- [27] Gil M.V. Click Chemistry - What's in a Name? Triazole synthesis and beyond / M.V. Gil, M.J. Arévalo, Ó. López // *Synthesis.* – 2007. – № 10. – P. 1589-1620.
- [28] Bock V.D. CuI-Catalyzed alkyne–azide “click” cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective / V.D. Bock, H. Hiemstra, J.H. van Maarseveen // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – № 1. – P. 51-68.
- [29] Finn M.G. Click chemistry: function follows form / M.G Finn, V. Fokin // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – Vol.39, № 4. – P. 1231-1232.
- [30] Wang C. Metal-catalyzed azide-alkyne “click” reactions: Mechanistic overview and recent trends / C. Wang, D. Ikhlef, S. Kahlal, J.-Y. Saillard, D. Astruc // *Coord. Chem. Rev.* – 2016. - Vol. 316, № 1. – P. 1-20.
- [31] Golas P. L. Structure-reactivity correlation in click chemistry: substituent effect on azide reactivity / P. L. Golas, N. V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski // *Macromol. Rapid Commun.* – 2008. – Vol. 29, № 12–13. – P. 1167–1171.
- [32] Li Z. 1,3-Dipolar cycloaddition of azides with electron-deficient alkynes under mild condition in water / Z. Li, T. S. Seo, J. Ju // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, № 15. – P. 3143–3146.
- [33] Meng J.-C. Kinetic resolution by copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition / J.-C. Meng, V. V. Fokin, M. G. Finn // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46. – P. 4543–4546.
- [34] Chan T.R. Polytriazoles as Copper(I)-Stabilizing Ligands in Catalysis / T.R. Chan, R. Hilgraf, K.B. Sharpless, V.V. Fokin // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, № 17. – P. 2853–2855.
- [35] Perez-Balderas F. Multivalent neoglycoconjugates by regiospecific cycloaddition of alkynes and azides using organic-soluble copper catalysts / F. Perez-Balderas, M. Ortega-Munoz, J. Molaes-Sanfrutos et al. // *Org. Lett.* – 2003. – Vol. 5, № 11. – P. 1951–1954.

- [36] Malkoch M. Structurally diverse dendritic libraries: a highly efficient functionalization approach using click chemistry / M. Malkoch, K. Schleicher, E. Drockenmuller et al. // *Macromol.* – 2005. – Vol. 38, № 9. – P. 3663–3678.
- [37] Buckley B.R. Experimental evidence for the involvement of dinuclear alkynylcopper(I) complexes in alkyne-azide chemistry / B.R. Buckley, S.E. Dann, H. Heaney // *Chem. Eur. J.* – 2010. – Vol. 16. – P. 6278–6284.
- [38] Sharpless W.D. Just Click It: Undergraduate Procedures for the Copper(I)-Catalyzed Formation of 1,2,3-Triazoles from Azides and Terminal Acetylenes / W.D. Sharpless, P. Wu, T.V. Hansen, J.G.Lindberg // *J. Chem. Educ.* – 2005. – Vol. 82, № 12. – P. 1833–1836.
- [39] Asad N. Rapid, scalable assembly of stereochemically rich, mono- and bicyclic acyl sultams / N. Asad, T. B. Samarakoon, Q. Zang et al. // *Org. Lett.* – 2013. – Vol.16, №1. – P. 82–85.
- [40] Brik A. Rapid diversity-oriented synthesis in microtiter plates for in situ screening of HIV protease inhibitors / A. Brik, J. Muldoon, Y. C. Lin et al. // *Chem. Bio. Chem.* – 2003. – Vol. 4, № 11. – P. 1246–1248.
- [41] Chassaing S. Click chemistry in Cu-zeolites: The Huisgen [3+2]-cycloaddition / S. Chassaing, M. Kumarraja, A. S. S. Sido et al. // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9, № 5. – P. 883–886.
- [42] Lee C.-T. Copper-in-charcoal-catalyzed, tandem one-pot diazo transfer-click reactions / C.-T. Lee, S. Huang, B. H. Lipshutz // *Adv. Synth. Catal.* – 2009. – Vol. 351. – P. 3139–3142.
- [43] Turgis R. An original “Click and Bind” approach for immobilizing copper hexacyanoferrate nanoparticles on mesoporous silica / R. Turgis, G. Arrachart, C. Delchet et al. // *Chem. Mater.* – 2013. – Vol. 25. – P. 4447–4453.
- [44] Pachyn L.D. Click chemistry: Copper clusters catalyse the cycloaddition of azides with terminal alkynes / L.D. Pachyn, J.H. van Maarseveen, G. Rothenberg // *Adv. Synth. Catal.* – 2005. – Vol. 347, № 6. – P. 811–815.
- [45] Molteni G. Cu/Cu-oxide nanoparticles as catalyst in the “click” azide–alkyne cycloaddition / G. Molteni, C.L. Bianchi, G. Marinoni et al. // *New J. Chem.* – 2006. – Vol. 30. – P. 1137–1139.

- [46] Hong V. Electrochemically protected copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition / V. Hong, A. K. Udit, R. A. Evans, M. G. Finn // *ChemBioChem*. – 2008. – Vol. 9, № 9. – P. 1481–1486.
- [47] Fazio F. Synthesis of sugar arrays in microtiter plate / F. Fazio, M. C. Bryan, O. Blixt et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124. – P. 14397–14402.
- [48] Groothuys S. Chemoenzymatic synthesis of triazole-linked glycopeptides / S. Groothuys, B.H.M. Kuijpers, P.J.L.M. Quaedflieg et al. // *Synthesis* – 2006. – № 18. – P. 3146–3152.
- [49] Opsteen J.A. Modular synthesis of block copolymers via cycloaddition of terminal azide and alkyne functionalized polymers / J.A. Opsteen, J.C.M. van Hest // *Chem. Commun.* – 2005. – P. 57–59.
- [50] Girard C. Reusable polymer-supported catalyst for the [3+2] Huisgen cycloaddition in automation protocols / C. Girard, E. Önen, M. Aufort et al. // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, № 8. – P. 1689–1692.
- [51] Gupta S. S. Accelerated bioorthogonal conjugation: A practical method for the ligation of diverse functional molecules to a polyvalent virus scaffold / S.S. Gupta, J. Kuzelka, P. Singh et al. // *Bioconjugate Chem.* – 2005. – Vol. 16, № 6. – P. 1572–1579.
- [52] Sreedhar B. Cu(I)-catalyzed one-pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles *via* nucleophilic displacement and 1,3-dipolar cycloaddition / B. Sreedhar, P.S. Reddy, N.S. Kumar // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47. – P. 3055–3058.
- [53] Lee B.-Y. A new solvent system for efficient synthesis of 1,2,3-triazoles / B.-Y. Lee, S.R. Park, H.B. Jeon, K.S. Kim // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 29. – P. 5105–5109.
- [54] Billing J. F. C<sub>2</sub>-Symmetric macrocyclic carbohydrate / amino acid hybrids through Copper(I)-catalyzed formation of 1,2,3-triazoles / J.F. Billing, U.J. Nilsson // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 12. – P. 4847–4850.
- [55] Пат. WO2003/82861. Morpholiny-urea derivatives for use of the treatment of inflammatory diseases / Ancliff R. A., Cook C.M., Eldred C.D. et al.; заявл. GlaxoSmithKline. – № PCT/EP2003/003335; заявл. 30.09.2003; опубли. 09.10.2003.
- [56] Zheng Z.-J. Synthesis of *bi*- and *bis*-1,2,3-triazoles by copper-catalyzed Huisgen cycloaddition: A family of valuable products by click chemistry. / Z.-J. Zheng, D. Wang, Z. Xu, L.-W. Xu // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 11. – P. 2557–2576.

- [57] Angell Y. Base Dependence in copper-catalyzed Huisgen reactions: Efficient formation of bistriazoles / Y. Angell, K. Burgess // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – Vol. 46, № 20. – P. 3649–3651.
- [58] Li L. Controllable synthesis of bis(1,2,3-triazole)s and 5-alkynyl-triazoles via temperature effect on copper-catalyzed Huisgen cycloaddition / L. Li, X. Fan, Y. Zhang, A. Zhu, G. Zhang // *Tetrahedron.* – 2013. – Vol. 69, № 47. – P. 9939-9946.
- [59] Zhang X. A triazole-templated ring-closing metathesis for constructing novel fused and bridged triazoles / X. Zhang, R.P. Hsung, H. Li // *Chem. Commun.* – 2007. – P. 2420–2422.
- [60] Kidwai M. Regioselective synthesis of 1,4-disubstituted triazoles using bis[(L)prolinato-N,O]Zn complex as an efficient catalyst in water as a sole solvent / M. Kidwai, A. Jain // *Appl. Organomet. Chem.* – 2011. - Vol. 25, № 8. - P. 620–625.
- [61] Maksikova A. V. Synthesis of 1-alkyl-4(5)-hydroxymethyl-1,2,3-triazoles / A. V. Maksikova, E. S. Serebryakova, L. G. Tikhonova,; L. I. Vereshchagin // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1980.- Vol. 16, №12. - P. 1284–1285.
- [62] Sternfeld F. Orally active  $\gamma$ -aminobutyric acid A  $\alpha$ 5 receptor inverse agonists as cognition enhancers / F. Sternfeld, R.W. Carling, R.A. Jelley et al. // *J. Med. Chem.* – 2004. - Vol. 47, №9. - P. 2176-2179.
- [63] Gouin S.G. A procedure for fast and regioselective copper-free click chemistry at room temperature with p-toluenesulfonyl alkyne / S.G. Gouin, J. Kovensky // *Synlett.* – 2009. – № 9. – P. 1409–1412.
- [64] Roper S. Fused triazoles *via* tandem reactions of activated cinchona alkaloids with azide ion. Second cinchona rearrangement exemplified / S. Roper, M. H. Franz, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann // *Org. Lett.* – 2003. – Vol. 5, № 16. – P. 2773–2776.
- [65] Beryozkina T. Microwave-enhanced synthesis of new (-)-steganacin and (-)-steganone aza analogues / T. Beryozkina, P. Appukkuttan, N. Mont, E. Van der Eycken // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 487–490.
- [66] Chen J. Selectivity in an encapsulated cycloaddition reaction / J. Chen, J. Rebek // *Org. Lett.* – 2002. – Vol.4, № 3. – P. 327–329.
- [67] Bourne Y. Freeze-frame inhibitor captures acetylcholinesterase in a unique conformation / Y. Bourne, H. C. Kolb, Z. Radić et al. // *PNAS.* – 2004. – Vol. 101, № 6. – P. 1449–1454.

- [68] Zhang H. Molecularly imprinted nanoreactors for regioselective Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition reaction / H. Zhang, T. Piacham, M. Drew et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – Vol. 128, № 13. – P. 4178–4179.
- [69] Atamanyuk D. Synthesis and biological activity of new thiopyrano[2,3-*d*]thiazoles containing a naphthoquinone moiety. / Atamanyuk, D.; Zimenkovsky, B.; Atamanyuk, V.; Nektegayev, I.; Lesyk, R. // *Sci. Pharm.* – 2013. - Vol. 81, № 2. – P. 423–436.
- [70] Šála M. Novel substituted 9-norbornylpurines and their activities against RNA viruses / M. Šála, H. Hřebabecký, P. Leyssen // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. Vol. 22, № 5. – P. 1963-1968.
- [71] Пат. WO2006/91737. Modulators of GSK-3 activity / Sebo L., Kahl J., Lum C. et al.; заявл. Foley & Lardner LLP. – № PCT/US2006/006447; заявл. 23.02.2006; опубл. 31.08.2006.
- [72] Breton G.W. Surface-mediated reactions. 2. Addition of hydrazoic acid to alkenes / G.W. Breton, K.A. Daus, P.J. Kropp // *J. Org. Chem.* – 1992. - Vol. 57, № 24. – P. 6646–6649.
- [73] Heathcock C.H. Neue synthese für alkylazide / C.H. Heathcock // *Angew. Chem.* – 1969. – Vol. 81, № 4. – P. 148.
- [74] Masuda Y. Reaction of organoboranes with lead(IV) acetate azide. A synthesis of azidoalkanes from alkenes via hydroboration / Y. Masuda, M. Hoshi, A. Arase // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1984. – Vol. 57, № 4. - 1026-1030.
- [75] Походило Н.Т. Удобный способ синтеза 1-норборнил-5-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот / Походило Н.Т., Матийчук В.С., Обушак М.Д. // *Журн. орг. химии.* – 2017. – Т. 53, №. 3. – С. 470–472. [Pokhodylo, N.T. Convenient synthesis of 1-norbornyl-5-*R*-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids / Pokhodylo, N.T., Matiichuk, V.S., Obushak, M.D. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 53, No. 3. – P. 481–483.]
- [76] Pokhodylo N. Synthesis and Reaction of 2-Mercapto-3-arylpropionic Acids / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2012. – Vol. 187, № 7. – P. 850–858.
- [77] Походило Н.Т. Однореакторный синтез эфиров 3-арил-2-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пропановых кислот / Походило Н.Т., Савка Р.Д., Обушак М.Д. // *Журн. орг. химии.* – 2017. – Т. 53, №. 5. – С. 723–726. [Pokhodylo N.T. One-pot synthesis of alkyl 3-aryl-2-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propanoates / Pokhodylo



- N.T., Savka R.D., Obushak M.D. // Russ. J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 53, № 5. – P. 734–737.]
- [78] Angelo N.G. Nonpeptidic *Foldamers* from amino acids: Synthesis and characterization of 1,3-substituted triazole oligomers / N. G. Angelo, P. S. Arora // J. Am. Chem. Soc. – 2005. - Vol. 127, № 49. – P. 17134–17135.
- [79] Paul A. Triazolo-peptides: chiro-specific synthesis and cis/trans prolyl ratios of structural isomers / A. Paul, H. Bittermann, P. Gmeiner // Tetrahedron. – 2006. - Vol. 62, № 38. – P. 8919–8927.
- [80] Rijkers D.T.S. Efficient microwave-assisted synthesis of multivalent dendrimeric peptides using cycloaddition reaction (click) chemistry / D.T.S. Rijkers, G.W. van Esse, R. Merckx et al. // Chem. Comm. – 2005. – № 36. - P. 4581-4583.
- [81] Plietzsch O. Four-fold click reactions: Generation of tetrahedral methane- and adamantane-based building blocks for higher-order molecular assemblies / O. Plietzsch, C.I. Schilling, M. Tolev et al. // Org. Biomol. Chem. - 2009. - Vol. 7, № 22. – P. 4734-4743.
- [82] Ingham O.J. Development of a Potent and Selective HDAC8 Inhibitor / O.J. Ingham, R.M. Paranal, W.B. Smith et al. // ACS Med. Chem. Lett. – 2016. - Vol. 7, № 10. – P. 929-932.
- [83] Geurink P.P. Incorporation of Fluorinated Phenylalanine Generates Highly Specific Inhibitor of Proteasome's Chymotrypsin-like Sites / P.P. Geurink, N. Liu, M.P. Spaans et al. // J. Med. Chem. – 2010. - Vol. 53, № 5. – P. 2319–2323.
- [84] Casimiro-Garcia A. Synthesis and Evaluation of Novel  $\alpha$ -heteroaryl-phenylpropanoic Acid Derivatives as PPAR $\alpha/\gamma$  Dual Agonists / A. Casimiro-Garcia, C.F. Bigge, J.A. Davis et al. // J Bioorg. Med. Chem. - 2009. - Vol. 17, № 20. – 7113-7125.
- [85] Shao C. Carboxylic acid-promoted copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition / C. Shao, X. Wang, J. Xu et al. // J. Org. Chem. – 2010. –Vol. 75, №20. – P. 7002 –7005.
- [86] Su C.L. Using gene expression database to uncover biology functions of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole analogues synthesized via a copper (I)-catalyzed reaction / C.L. Su, C.L. Tseng, C. Ramesh // Eur. J. Med. Chem. – 2017.- Vol. 26, № 132. - P. 90-107.
- [87] Khalilullah H. 1,3,4-Oxadiazole: a biologically active scaffold / H. Khalilullah, M.J. Ahsan, M. Hedaitullah et al.// Mini Rev. Med. Chem. - 2012. - Vol. 12, № 8. - P. 789–801.

- [88] Vereshchagin L.I. Polynuclear nonfused tetrazole-, 1,3,4-oxadiazole-, and 1,2,3-triazole-containing systems / L.I. Vereshchagin, A.V. Petrov, A.G. Proidakov et al. // Russ. J. Org. Chem. – 2006. - Vol. 42, № 6. - P. 912–917.
- [89] Sutherland H.S. Synthesis and structure-activity relationships of antitubercular 2-nitroimidazooxazines bearing heterocyclic side chains / H.S. Sutherland, A. Blaser, I. Kmentova et al. // J. Med. Chem.- 2010. - Vol. 53, № 2. - P. 855–866.
- [90] Kadi A. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles / A. Kadi, N.R. El-Brollosy, O.A. Al-Deeb et al. // Eur. J. Med. Chem. - 2007. - Vol. 42, № 2. - P. 235-242.
- [91] Mickevičius V. Synthesis of substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives / V. Mickevičius, R. Vaickelioniene, B. Sapijanskaite // Chem. Heterocycl. Compd.- 2009. - Vol. 45, № 2. - P. 215-218.
- [92] Bentiss F. A new synthesis of symmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles / F. Bentiss, M. Lagrenée // J. Heterocyclic Chem.- 1999. - Vol. 36, № 4. - P. 1029–1032.
- [93] Gomes D. Study of the synthesis of poly(4,4'-diphenylether-1,3,4-oxadiazole) in solutions of poly(phosphoric acid) / D. Gomes, C.P. Borges, J.C. Pinto // Polymer. – 2001. - Vol. 42, № 3. - P. 851-865.
- [94] Ellis D. Improved Method for the Preparation of Oxadiazoles from Diacyl Hydrazines / D. Ellis, P.S. Johnson, A. Nortcliffe, S. Wheeler // Synth. Commun.- 2010. - Vol. 40, № 20. - P. 3021-3026.
- [95] Liras S. A Mild Method for the Preparation of 1,3,4- Oxadiazoles: Triflic Anhydride Promoted Cyclization of Diacylhydrazines / S. Liras, M. P. Allen, B. E. Segelstein // Synth. Commun.- 2000. - Vol. 30, № 3 - P. 437-443.
- [96] Пат. US20080300242A1. Imidazopyridine Kinase Inhibitors / K. Kuntz, D. E. Uehling, A. Gregory at al.; заявл. GlaxoSmithKline LLC – № PCT/US2008/300242; заявл. 05.28.2008; опубли. 04.12.2008.
- [97] Обушак Н.Д. Синтез изомерных 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолов на основе хлорангидридов 1-(R-фенил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот / Н.Д. Обушак, Н.Т. Походыло, Н.И. Пидлыпный, Матийчук В.С. // Журн. орг. химии. – 2008. – Т. 44, № 10. – С. 1544-1549. [Obushak N.D. Synthesis of 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazoles from 1-Aryl-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl Chlorides /

- N.D. Obushak, N.T. Pokhodylo, N.I. Pidlypnyi, V.S. Matiichuk // Russ. J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 44, № 10. – P. 1522–1527].
- [98] Povazanec F. Furan derivatives CXLV. The conversion of 5-nitrofurfuryl derivatives into 5-aminofurfurylidenemalondinitrile / F. Povazanec, J. Kovac, D. Heseck // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1980. - Vol. 45, № 3. – P. 752-754.
- [99] L'abbe G. Synthesis and thermal rearrangement of 5-diazomethyl-1,2,3-triazoles / G. L'abbe, W. Dehaen // Tetrahedron. – 1988. - Vol. 44, № 2. – P. 461-469.
- [100] L'abbe G. Synthesis of 1,2,3-thiadiazole-5-carbaldehydes and their conversion into  $6\alpha\delta^4$ -Thia-1,2,5,6-tetraazapentalenes / G. L'abbe, A. Frederix // J. Heterocyclic Chem.- 1990,. - Vol. 27, № 5. – P. 1415–1418.
- [101] Matakas S. Preparation of 1,2,5-thiadiazole-3-carboxaldehydes / S. Matakas, M. Kurisu, K. Takahashi, M. Tashiro // J. Heterocyclic Chem.– 1985. - Vol. 22, № 2. – P. 325–328.
- [102] Кроленко К.Ю. Синтез и противомикробная активность производных 5-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазола / К. Ю. Кроленко, С. В. Власов, И. А. Журавель // Химия гетероцикл. соединений.- 2016. - Vol. 52, № 10. – P. 823–830.
- [103] Савка Р.Д. Синтез і циклоприєднання 5-(азидометил)-3-феніл-1,2,4-оксадіазолу до термінальних алкінів / Р.Д. Савка, Н.Т. Походило // Тези доп. II Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів “Хімічні Каразінські читання – 2010”. – Харків, 19–22 квітня, 2010. – С. 146.
- [104] Khedar P. Exploration of the CuAAC Reaction for the Synthesis of Novel 3-(Triazol-1-yl)-methyl-imidazo[1,2-*a*]pyridines / P. Khedar, K. Pericherla, A. Kumar // Synlett.- 2012. - Vol. 23; № 18. - P. 2609-2614.
- [105] Malkoch M. Structurally diverse dendritic libraries: A highly efficient functionalization approach using click chemistry / M. Malkoch, K. Schleicher, E. Drockenmuller et al. // Macromol. – 2005. – Vol. 38, № 9. – P. 3663–3678.
- [106] Gololobov Yu.G. Sixty years of Staudinger reaction / Yu.G. Gololobov, I.N. Zhmurova, L.F. Kasukhin // Tetrahedron. — 1981. — Vol. 37, № 3. — P. 437–472.
- [107] Gololobov Y.G. Recent advances in the Staudinger reaction / Y.G. Gololobov, L.F. Kasukhin // Tetrahedron. – 1992.- Vol. 48, № 8. – P. 1353-1406.
- [108] Sokolova N. V. Synthesis and testing of trifluoromethyl-containing phosphonate-peptide conjugates as inhibitors of serine hydrolases / N.V. Sokolova, V.G. Nenajdenko,

- V.B. Sokolov, O.G. Serebryakova, G.F. Makhaeva // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, № 23. – P. 7216-7218.
- [109] Elayadi H. Straightforward synthesis of triazoloacyclonucleotide phosphonates as potential HCV inhibitors / H. Elayadi, M. Smietana, C. Pannecouque et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 24. – P. 7365-7368.
- [110] Banan A. Copper immobilized onto polymer-coated magnetic nanoparticles as recoverable catalyst for ‘click’ reaction / A. Banan, A. Bayat, H. Valizadeh // *Appl. Organometal. Chem.* - 2017. – Vol. 31, № 5. – P. e3604.
- [111] Nasrin Z. NNN-pincer-copper complex immobilized on magnetic nanoparticles as a powerful hybrid catalyst for aerobic oxidative coupling and cycloaddition reactions in water / Z. Nasrin, J. Mahboobeh // *J. Mol. Catal. A Chem.* – 2017. – Vol. 426, Part A. – P. 117-129.
- [112] Moghaddam F.M. Immobilization of copper ions onto  $\alpha$ -amidotriazole-functionalized magnetic nanoparticles and their application in the synthesis of triazole derivatives in water / F.M. Moghaddam, S.E. Ayati, H.R. Firouzi, F. Ghorbani // *Appl. Organometal. Chem.* – 2016. - Vol. 30, № 6. – P. 488–493.
- [113] Zohreh N. Immobilized copper(II) on nitrogen-rich polymer-entrapped  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles: a highly loaded and magnetically recoverable catalyst for aqueous click chemistry / N. Zohreh, S.H. Hosseini, A. Pourjavadi, C. Bennett // *Appl. Organometal. Chem.* - 2016. - Vol. 30, № 2. – P. 73–80.
- [114] Moghaddam F.M. Copper immobilized onto a triazole functionalized magnetic nanoparticle: a robust magnetically recoverable catalyst for “click” reactions / F.M. Moghaddam, S.E. Ayati // *RSC Adv.* – 2015. - Vol. 5, № 5. – P. 3894–3902.
- [115] Alonso F. Alkenes as Azido Precursors for the One-Pot Synthesis of 1,2,3-Triazoles Catalyzed by Copper Nanoparticles on Activated Carbon / F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 78, № 10. – P. 5031–5037.
- [116] Levengood M.R. Investigation of the substrate specificity of lactacin 481 synthetase by using nonproteinogenic amino acids / M. R. Levengood, C. C. Kerwood, C. Chattejee, W. A. van der Donk // *ChemBioChem.* - 2009. - Vol. 10, № 5. - P. 911–919.
- [117] Zhang L. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides / L. Zhang, X. Chen, P. Xue et al. / *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127, № 46. – P. 15998–15999.

- [118] Díez-González S. (NHC)Copper(I)-catalyzed [3+2] cycloaddition of azides and mono- or disubstituted alkynes / S. Díez-González, A. Correa, L. Cavallo, S. P. Nolan // *Chem. Eur. J.* – 2006. – Vol. 12, № 29. – P. 7558–7564.
- [119] Teyssot M.-L. Aromatic nitrogen donors for efficient Copper(I)–NHC CuAAC under reductant-free conditions / M.-L. Teyssot, L. Nauton, J.-L. Canet et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – № 18. -P. 3507–3515.
- [120] Gaulier C. A water soluble Cu<sup>I</sup>–NHC for CuAAC ligation of unprotected peptides under open air conditions / C. Gaulier, A. Hospital, B. Legeret et al. // *Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 48, № 33. - P. 4005-4007.
- [121] Gibard C. CuAAC Functionalization of azide-tagged Copper(I)-NHCs acting as catalyst and substrate / C. Gibard, D. Avignant, F. Cisnetti, A. Gautier // *Organometallics* – 2012. – Vol. 31, № 22. - P. 7902-7908.
- [122] Wang W. Reusable ammonium salt-tagged NHC–Cu(I) complexes: preparation and catalytic application in the three component click reaction / W. Wang, J. Wu, C. Xia, F. Li // *Green Chem.* – 2011. – Vol. 13, № 12. - P. 3440-3445.
- [123] Li P. SiO<sub>2</sub>–NHC–Cu(I): An efficient and reusable catalyst for [3+2] cycloaddition of organic azides and terminal alkynes under solvent-free reaction conditions at room temperature / P. Li, L. Wang, Y. Zhang // *Tetrahedron* – 2008. – Vol. 64, № 48. - P. 10825-10830.
- [124] Díez-González S. [(NHC)<sub>2</sub>Cu]X complexes as efficient catalysts for azide–alkyne click chemistry at low catalyst loadings / S. Díez-González, S.P. Nolan // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – Vol. 47, № 46. – P. 8881-8884.
- [125] Шийка О. π-Комплексы одновалентной меди в качестве новых катализаторов для клик-реакции / О.Я. Шийка, Н.Т. Походило, Ю.И. Сливка, Н.Д. Обушак // Тезисы докл. III Всероссийской научной конференции (с международным участием) “Успехи синтеза и комплексообразования”. – Москва, 24–25 квітня, 2014. – С. 335.
- [126] Шийка О. Пошук нових каталізаторів на основі комплексів Cu(I) для “click”-реакцій / О. Шийка, Н. Походило, М. Обушак, Ю. Сливка // Тези доп. XIV наукової конференції “Львівські хімічні читання–2013”. – Львів, 26–29 травня, 2013. – С. 056.

- [127] Wu Y.M. Regiospecific synthesis of 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazole via one-pot reaction promoted by copper(I) salt / Y.M. Wu, J. Deng,; Y. Li,; Q.Y. Chen // *Synthesis*. – 2005. - № 8. – P. 1314–1318.
- [128] Li L. Convenient preparation of 5-iodo-1,4-disubstituted-1,2,3-triazole: multicomponent one-pot reaction of azide and alkyne mediated by CuI–NBS / L. Li, G. Zhang, A. Zhu, L.A. Zhang, // *J. Org. Chem.* - 2008. – Vol. 73, № 9. – P. 3630-3633.
- [129] Smith N.W. Base and concentration effects on the product distribution in copper-promoted alkyne–azide cycloaddition: additive-free route to 5-iodo-triazoles / N.W. Smith, B.P. Polenz, S.B. Johnson, S.V. Dzyuba // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 3. – P. 550-553.
- [130] Brotherton W.S. Synthesis of 5-iodo-1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles mediated by in situ generated copper(I) catalyst and electrophilic triiodide ion / W.S. Brotherton, R.J. Clark, L. Zhu // *J. Org. Chem.* – 2012. - Vol. 77, № 15. – P. 6443-6455.
- [131] Barsoum D.N. Synthesis of 5-iodo-1,2,3-triazoles from organic azides and terminal alkynes: ligand acceleration effect, substrate scope, and mechanistic insights / D.N. Barsoum, C.J. Brassard, J.H.A. Deeb et al. // *Synthesis*. – 2013. - Vol. 45, № 17. – P. 2372 –2386.
- [132] Brantin K. Copper(I)-induced activation of monosubstituted acetylenes. Perturbation of ligand geometry resulting from  $\pi$ -complexation / K. Brantin, M. Hakansson, S. Jagner // *J. Organomet. Chem.* – 1994. – Vol. 474, № 1–2. – P. 229-236.
- [133] González-Calderón D. A straightforward and versatile approach to the synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles from alkyl halides via a one-pot, three-component reaction / D. González-Calderón, J. G. Aguirre-De Paz, C. A. González-González et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2015. - Vol. 56, № 13. – P. 1713-1715.
- [134] Seus N. Organocatalytic synthesis of (arylselanyl)phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamides by cycloaddition between azidophenyl arylselenides and  $\beta$ -oxo-amides / N. Seus, B. Goldani, E. J. Lenardão et al. // *Eur. J. Org. Chem.* - 2014. - № 5. – P. 1059–1065.
- [135] Shashank A.B. An enolate-mediated organocatalytic azide–ketone [3+2]-cycloaddition reaction: Regioselective high-yielding synthesis of fully decorated 1,2,3-triazoles / A.B. Shashank, S. Karthik, R. Madhavachary, D.B. Ramachary // *Chem. Eur. J.* - 2014. - Vol. 20, № 51. – P. 16877 –16881.

- [136] Yeung D.K.J. Wang Organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reactions of ketones and azides with water as a solvent / D.K.J. Yeung, T. Gao, J. Huang, S. Sun, H. Guo // *J. Green Chem.* – 2013. - Vol. 15, № 9. – P. 2384-2388.
- [137] Singh H. Synthesis of biologically as well as industrially important 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazoles using a highly efficient, green and recyclable DBU–H<sub>2</sub>O catalytic system / H. Singh, J. Sindhu, J.M. Khurana // *RSC Adv.* – 2013. - Vol. 3, № 44. – P. 22360-22366.
- [138] Rozin Y. A. Regioselective synthesis of 5-trifluoromethyl-1,2,3-triazoles via CF<sub>3</sub>-directed cyclization of 1-trifluoromethyl-1,3-dicarbonyl compounds with azides. Y. A. Rozin, J. Leban, W. Dehaen et al. // *Tetrahedron.* - 2012. - Vol. 68, № 2. – P. 614-618.
- [139] Danence L.J.T. Organocatalytic enamide–azide cycloaddition reactions: regiospecific synthesis of 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazoles / L.J.T. Danence, Y. Gao, M. Li, Y. Huang, J. Wang // *Chem. Eur. J.* - 2011. - Vol. 17, № 13. – P. 3584–3587.
- [140] Belkheira M. Organocatalytic synthesis of 1,2,3-triazoles from unactivated ketones and arylazides / M. Belkheira, D. El Abed, J.M. Pons, C. Bressy // *Chem. Eur. J.* - 2011. - Vol. 17, № 46. – P. 12917–12921.
- [141] Ramachary D.B. 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 / D.B. Ramachary, K. Ramakumar, V.V. Narayana // *Chem. Eur. J.* - 2008. - Vol. 14, № 30. – P. 9143–9147.
- [142] Zhang J. Novel synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles via a one-pot three-component reaction of boronic acids, azide, and active methylene ketones / J. Zhang, G. Jin, S. Xiao, J. Wu, S. Cao // *Tetrahedron.* – 2013. - Vol. 69, № 10. – P. 2352-2356.
- [143] Jin G. One-Pot, Three-component synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles starting from primary alcohols / G. Jin, J. Zhang, D. Fu, J. Wu, S. Coa // *Eur. J. Org. Chem.* - 2012. - № 28. – P. 5446–5449.
- [144] Jalani H.B. Synthesis of Substituted 1,2,3-Triazoles via Metal-Free Click Cycloaddition Reactions and Alternative Cyclization Methods / H. B. Jalani, A. C. Karagöz, S. B. Tsogoeva // *Synthesis.* - 2017. - № 1. – P. 29-41.
- [145] John J. Organocatalytic routes toward substituted 1,2,3-triazoles / J. John, J. Thomas, W. Dehaen // *Chem. Commun.* - 2015. - Vol. 51, № 54. – P. 10797-10806.

- [146] Lima C. Emerging approaches for the synthesis of triazoles: beyond metal-catalyzed and strain-promoted azide–alkyne cycloaddition / C. Lima, A. Ali, S.S. van Berkel, M.W. Paixao // Chem. Commun. - 2015. - Vol. 51, № 54. – P. 10784-10796.
- [147] O. Dimroth, Ueber intramolekulare Umlagerungen; Umlagerungen in der Reihe des 1,2,3-Triazols / Dimroth O. // Lieb. Ann. Chem. – 1909. - Vol. 364, № 2. – P. 183–226.
- [148] Кривопапов В.П. 1,2,3-Триазол и его производные. Развитие методов формирования триазольного кольца / В. П. Кривопапов, О. П. Шкурко // Успехи химии. – 2005. – Т. 74, № 4. – С. 369-410 [V. P. Krivopalov, O. P. Shkurko // Russ. Chem. Rev.- 2005. - Vol. 74, № 4. – P. 339–379.]
- [149] Pokhodylo N.T. New application of the Dimroth reaction in 1,2,3-triazole derivatives design / N.T. Pokhodylo, R.D. Savka, V.S. Matychuk, N.I. Pidlypnyi, M.D. Obushak // Book of Abstracts of the Vth International Conference “Chemistry of nitrogen containing heterocycles”. – Kharkiv, Ukraine, October 5-9th, 2009. – P. O-28.
- [150] Походило Н.Т. Нові метиленові компоненти в реакції дімрота: синтез 1,2,3-триазолів та утворення діазосполук / Н. Походило, В. Матійчук, М. Обушак, В. Павлюк, О. Туров // Тези доп. XII наукової конференції “Львівські хімічні читання – 2009”. – Львів, 1–4 червня, 2009. – С. Пб.
- [151] Ramachary D.B. Triazabicyclodecene as an organocatalyst for the regiospecific synthesis of 1,4,5-trisubstituted *N*-vinyl-1,2,3-triazoles / D.B. Ramachary, J. Gujral, S. Peraka, G.S. Reddy // Eur. J. Org. Chem. - 2017. - № 3. – P. 459–464
- [152] Mamedov V.A. Synthesis and some properties of the methyl ester and *N,N*-diethylamide of 2-azido-5-phenyl-4-thiazolecarboxylic acid / V.A. Mamedov, V.N. Valeeva, L.A. Antokhina et al. // Chem. Heterocycl. Compds. - 1993. - Vol. 29, № 5. – P. 607–611.
- [153] Huisgen R. 1,3-Dipolar cycloadditions. Past and future / R. Huisgen // Angew. Chem. Int. Ed. - 1963. - Vol. 2, № 10. – P. 565–598.
- [154] Gorup A. Reactions of azidoazolopyridazines with 1,3-dicarbonyl compounds / A. Gorup, M. Kovačič, B. Kranjc-Škraba et al. // Tetrahedron. - 1974. - Vol. 30, № 14. – P. 2251–2256.
- [155] Nikolaenkova E. B. Synthesis of 4,6-*bis*(1*H*-1,2,3-triazolyl)pyrimidines by the reaction of 4,6-diazido-2-(4-methoxyphenyl)-pyrimidine with compounds containing a reactive



- methylene group / E. B. Nikolaenkova, V. P. Krivopalov // Chem. Heterocycl. Compds. – 1997. - Vol. 33, № 8. – P. 968–972.
- [156] Krivopalov V.P. Reaction of aryl-substituted azidopyrimidines with 1,3-dicarbonyl compounds / V.P. Krivopalov, E.B. Nikolaenkova, V.F. Sedova, V.P. Mamaev // Chem. Heterocycl. Compds. – 1983. - Vol. 19, № 10. – P. 1116–1120.
- [157] L'abbe G. Reactions of.alpha.-azidovinyl ketones with.beta.-keto esters / G. L'abbe, G. Mathys, S. Toppet, // J. Org. Chem. - 1975. - Vol. 40, № 11. – P. 1549–1552.
- [158] Tolman R. L. Anomerization of glycosyl azides in a two-step 1,3-dipolar cycloaddition reaction / R. L. Tolman, C. W. Smith, R. K. Robins // J. Am. Chem. Soc. – 1972. - Vol. 94, № 7. – P. 2530–2532.
- [159] Olsen C. E. The preparation of 5-hydroxy- $\Delta^2$ -1,2,3-triazolines from organic azides and aliphatic ketones / C.E. Olsen, C. Pedersen // Tetrahedron Lett. - 1968. - Vol. 9, № 35. – P. 3805–3809.
- [160] Pokhodylo N.T. A novel base-solvent controlled chemoselective azide attack on an ester group versus keto in alkyl 3-substituted 3-oxopropanoates: Mechanistic insights / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak, V.V. Pavlyuk // ChemistrySelect. – 2017. – Vol. 2, № 21. – P. 5871 – 5876.
- [161] G. M. Sheldrick, SHLEX97, PC version, A system of computer programs for crystal structure solution and refinement, Rev. 2, 1998.
- [162] Savka R. Ab initio and semi empirical structural studies of 5-cyclopropyl-1-(3-methoxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid / R. Savka, N. Pokhodylo, O. Pavluk, M. Obushak // Вісник Львів. ун-ту. Серія хім. – 2010 – Вип. 51. – С. 179–186.
- [163] Stazi F. Highly efficient and safe procedure for the synthesis of aryl 1,2,3-triazoles from aromatic amine in a continuous flow reactor / F. Stazi, D. Cancogni, L. Turco, P. Westerduin, S. Bacchi // Tetrahedron Lett. - 2010. – Vol. 51, № 41. – P. 5385–5387.
- [164] Peng W. Efficient synthesis of 5-fluoroalkylated 1*H*-1,2,3-triazoles and application of the bromodifluoromethylated triazole to prepare new gem-difluorinated triazole compounds / W. Peng, S. Zhu // Synlett. - 2003. – № 2. – P. 187–190.
- [165] Peng W. Efficient synthesis of 5-fluoroalkylated 1*H*-1,2,3-triazoles and application of the bromodifluoromethylated triazole to the synthesis of novel bicyclic gem-difluorinated 1*H*-pyrano[3,4-*d*][1,2,3]-triazol-4-one compounds / W. Peng, S. Zhu // Tetrahedron. - 2003. – Vol. 59, № 24. – P. 4395-4404.

- [166] Iminov R. T. A Convenient route to 1-alkyl-5-trifluoromethyl-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids employing a diazo transfer reaction / R. T. Iminov, A. V. Mashkov, B. A. Chalyk et al // Eur. J. Org. Chem. - 2013. – № 14. – P. 2891–2897.
- [167] Pippione A. C. Substituted 4-hydroxy-1,2,3-triazoles: synthesis, characterization and first drug design applications through bioisosteric modulation and scaffold hopping approaches / A.C. Pippione, F. Dosio, A. Ducime et al. // Med. Chem. Commun. - 2015. – Vol. 6, № 7. – P. 1285-1292.
- [168] Dong H.S. The synthesis of (4E)-*N*-(4-chlorophenyl)-5-substituted-2-diazo-3-oxopent-4-enoic acid amides / H. S. Dong, D. D. Wang, C. Q. Jin // J. Chin. Chem. Soc. - 2005. – Vol. 52, № 5. – P. 1011–1016.
- [169] L'abbe G. Study of the diazoimine/triazole equilibria for substituted oxazoles and oxadiazoles / G. L'abbe, I. Luyten, K. Vercauteren, W. Dehaen // Bull. Soc. Chim. Belg. - 1993. – Vol. 102, № 10. – P. 683–684.
- [170] Cottrell I.F. An improved procedure for the preparation of 1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazoles from benzyl azides / I.F. Cottrell, D. Hands, P.G. Houghton, G.R. Humphrey, S.H.B. Wright, // J. Heterocyclic Chem. - 1991. – Vol. 28, № 2. – P. 301–304.
- [171] L'abbe G. Influence of electron-withdrawing *N*-1 substituents on the thermal behaviour of 5-azido-1,2,3-triazoles / G. L'abbe, L. Beenaerts, // Tetrahedron. – 1989. - Vol. 45, № 3. – P. 749–756.
- [172] Heep U. Zur Synthese heterocyclischer Phosphonsäureester / U. Heep // Justus Liebigs Ann. Chem. - 1973. - № 4. – P. 578–583.
- [173] Maas G. Reaktionen von Komplexliganden, IV. Stereoselektive Synthese substituierter Naphthaline: Darstellung und Struktur eines Tricarbonyl(naphthalin)chrom(0)-Komplexes / G. Maas, M. Regitz, // Chem. Ber. - 1976. - Vol. 109, № 6. – P. 2039–2063.
- [174] Dimroth O. Intramolekulare Umlagerung der 5-Amino-1,2,3-triazole / O. Dimroth, W. Michaelis, // Lieb. Ann. Chem. - 1927. - Vol. 459, № 1. – P. 39–46.
- [175] El Ashry E.S.H. Dimroth rearrangement: Translocation of heteroatoms in heterocyclic rings and its role in ring transformations of heterocycles / E.S.H. El Ashry, Y. El Kilany, N. Rashed, H. Assafir // Adv. Heterocycl. Chem. - 1999. - Vol. 75. – P. 79–165

- [176] Kolobov M.Yu. Rearrangement of 5-hydroxy-1-(4-tolyl)-4-*N*-methylcarbamoyl-1,2,3-triazole to 5-hydroxy-1-methyl-4-*N*-(4-tolyl)-carbamoyl-1,2,3-triazole / M.Yu. Kolobov, V.A. Bakulev, V.G. Kartsev // Russ. Chem. Bull. - 1989. - Vol. 38, № 12. – P. 2639.
- [177] Rosin Y.A. 2-Diazoacethydrazone derivatives and their ring-chain transformations / Y.A. Rosin, E.A. Vorob'eva, Y.Yu. Morzherin et al. // Mendeleev Commun. - 1998. - Vol. 8, № 6. – P. 240–248.
- [178] Morzherm Yu.Yu. Heterocyclization of compounds containing diazo and cyano groups. 6. Theoretical and experimental investigations of cyclization of 2-cyano-2-diazoacetamides to 5-hydroxy-1,2,3-triazole-4-carbonitriles / Yu.Yu. Morzherm, M.Yu. Kolobov, V.S. Mokrushin et al. // Chem. Heterocycl. Compds. - 2000. - Vol. 36, № 1. – P. 22-36.
- [179] Kolobov M. Yu. Synthesis and cyclization direction of 2-diazomalondiamide derivatives new rearrangement of 5-hydroxy-1,2,3-triazole-4-carboxamides / M. Yu. Kolobov, V. A. Bakulev, V. S. Mokrushin // Chem. Heterocycl. Compds. - 1992. - Vol. 28, № 9. – P. 1021–1026.
- [180] Kolobov M.Yu. Synthesis and study of the cyclization pathways and reactivities of  $\alpha$ -diazoimidolates / M.Yu. Kolobov, Yu.Yu. Morzherin, V.A. Bakulev, V.S. Mokrushin // Chem. Heterocycl. Compds. - 1991. - Vol. 27, № 11. – P. 1228–1233.
- [181] Походьло Н.Т. Синтез 6-(5-сульфанил-1*H*-тетразол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ону и 5-метил-1-(2-оксо-2*H*-хромен-6-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты / Н.Т. Походьло, Н.Д. Обушак // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46, № 11. – С. 1737–1738. [Pokhodylo N.T. Synthesis of 6-(5-sulfanyl-1*H*-tetrazol-1-yl)-2*H*-chromen-2-one and 5-methyl-1-(2-oxo-2*H*-chromen-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid / N.T. Pokhodylo, N.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 46, № 11. – P. 1748–1749.]
- [182] Походьло Н.Т. Синтез производных изотиокумарина / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений.- 2010. - № 2. – P. 173–179. [Pokhodylo N.T. Synthesis of isothiocoumarin derivatives / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Comp. – 2010. – Vol. 46, № 2. – P. 140–145.]
- [183] Походьло Н.Т. Синтез и превращения 1-(азидофенил)-1*H*-тетразолов / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Журн. орг. химии. – 2010. –

- T. 46, № 4. – С. 565–568. [Pokhodylo N.T. Synthesis and transformations of 1-(azidophenyl)-1*H*-tetrazoles / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 46, № 4. – P. 556–560.]
- [184] Походило Н.Т. Метил 3-циклопропил-3-оксопропаноат в синтезе гетероциклов с циклопропильным заместителем / Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46, № 6. – С. 898–901. [Pokhodylo N.T. Methyl 3-cyclopropyl-3-oxopropanoate in the synthesis of heterocycles having a cyclopropyl substituent / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 46, № 6. – P. 894–897.]
- [185] Clements-Jewery H. Cardioprotective efficacy of zoniporide, a potent and selective inhibitor of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform 1, in an experimental model of cardiopulmonary bypass / H. Clements-Jewery, F.J. Sutherland, M.C. Allen, W.R. Tracey, M. Avkiran // Br. J. Pharmacol. - 2004. – Vol. 142, № 1. – P. 57-66.
- [186] Marala R.B. Zoniporide: a potent and highly selective inhibitor of human Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger-1 / R.B. Marala, J.A. Brown, J.X. Kong et al. // Eur. J. Pharmacol. - 2002. Vol. 451, № 1. – P. 37-41.
- [187] Vila, N. Phthalazin-1(2*H*)-one as a remarkable scaffold in drug discovery. / N. Vila, P. Besada, T. Costas, M. C. Costas-Lago, C. Terán // Eur. J. Med. Chem. - 2015. - Vol. 97, № 5. – P. 462–482.
- [188] Balalaie S. Direct access to isoxazolino and isoxazolo benzazepines from 2-((hydroxyimino)methyl)benzoic acid via a post-Ugi heteroannulation / S. Balalaie, M. Shamakli, A. Nikbakht et al. // Org. Biomol. Chem. - 2017. - Vol. 15, № 5. – P. 5737–5742.
- [189] Adib M. An efficient, three-component synthesis of isoindolin-1-one-3-phosphonates under mild and solvent-free conditions / M. Adib, E. Sheikhi, R. Yazzaf // Tetrahedron Lett. – 2016. - Vol. 57, № 8. – P. 841–844.
- [190] Pokhodylo N.T. A convenient method for the synthesis of thiopyrano[4,3-*c*]quinoline, a new heterocyclic system / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. - 2009. - Vol. 45, № 1. – P. 121–122.
- [191] Earl, R.A. The synthesis of 8-aza-3-deazaguanosine [6-amino-1-(β-D-ribofuranosyl)-*v*-triazolo[4,5-*c*]pyridin-4-one] *via* a novel 1,3-dipolar cycloaddition reaction / R.A. Earl, L. Townsend // Can. J. Chem. – 1980. - Vol. 58, № 23. – P. 2550-2561.

- [192] Bussolari J.C. Synthesis and biological evaluation of N4-substituted imidazo- and  $\nu$ -triazolo[4,5-*d*]pyridazine nucleosides / J.C. Bussolari, K. Ramesh, J.D. Stoeckler et al. // J. Med. Chem. – 1993. - Vol. 36, № 25. – P. 4113–4120.
- [193] Пат. US5753664. Heterocyclic compounds, their production and use / T. Aono, S. Marui, F. Itoh et al.; заявл. Takeda Pharmaceutical Co Ltd – № PCT/US08614893; заявл. 13.03.1998; опубл. 19.05.1998.
- [194] Barili P.L. New 1,2,3-triazolo[4,5-*d*]1,2,4-triazolo[3,4-*b*]pyridazine derivatives II. / P.L. Barili // J. Heterocyclic Chem. - 2002. - Vol. 39, № 5. – P. 889–893.
- [195] Ramanaiah K.C.V. Synthesis of 1-substituted [1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyridazines as precursors for novel tetraazapentalene derivatives / K.C.V. Ramanaiah, E.D. Stevens, M.L. Trudell, P.F. Pagoria // J. Heterocyclic Chem. – 2000. - Vol. 37, № 6. – P. 1597–1602.
- [196] Martin S. F. The synthesis of imidazo[4,5-*d*]pyridazines. VI.  $\nu$ -Triazolo[4,5-*d*]pyridazines, pyrazino[2,3-*d*]pyridazines and 7*H*-imidazo[4,5-*d*]tetrazolo[1,5-*b*]pyridazine / S.F. Martin, R.N. Castle // J. Heterocyclic Chem. - 1969. - Vol. 6, № 1. – P. 93–98.
- [197] Smolyar N.N. Cyclotransformation in the series of fused 5-nitropyridin-2(1*H*)-ones / N.N. Smolyar, Yu.M. Yutilov // Russ. J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 44, № 2. - P. 274–281.
- [198] Yutilov Yu.M. Ring transformation of 7-nitro-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazo- and -[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]pyridin-4-ones / Yu.M. Yutilov, N.N. Smolyar, A.B. Eres'ko, S.V. Gres'ko // Russ. J. Org. Chem. - 2004. - Vol. 40, № 7. – P. 1015–1017.
- [199] Moltzen E.K. Bioisosteres of Arecoline: 1,2,3,6-Tetrahydro-5-pyridyl-Substituted and 3-Piperidyl-Substituted Derivatives of Tetrazoles and 1,2,3-Triazoles. Synthesis and Muscarinic Activity / E.K. Moltzen, H. Pedersen, K.P. Bøgesø et al. // J. Med. Chem. - 1994. - Vol. 37, № 24. - P. 4085–4099.
- [200] Ghelardini C. Arecoline M1 receptor activation is a requirement for arecoline analgesia / C. Ghelardini, N. Galeotti, C. Lelli, A. Bartolini // Farmaco. - 2001. - Vol. 56, № 5–7. - P. 383–385.
- [201] Савка Р. Д. Синтез нових 1,2,3-триазоліл-5-іліденових комплексів аргентуму(I) / Р. Д. Савка, Н. Т. Походило, М. Д. Обушак. // Вісник Львів. ун-ту. Серія хім. – 2013. – Вип. 54. – Ч. 2. – P. 243–248.

- [202] Galli U. Identification of a sirtuin 3 inhibitor that displays selectivity over sirtuin 1 and 2 / U. Galli, O. Mesenzani, C. Coppo et al. // *Eur. J. Med. Chem.* - 2012. - Vol. 55. - P. 58–66.
- [203] Smalley R. K. 1,2,3-Triazolo[1,5-*a*]quinolines, -[1,7]naphthyridines, and benzo[1,5]diazepines by the action of diethyl 1,3-acetonedicarboxylate anion on ortho-substituted aryl azides / R. K. Smalley, M. Teguche // *Synthesis*. – 1990. – № 8 – P. 654-656.
- [204] Porter T. C. Tetrazolo[1,5-*a*]quinolines and 1,2,3-Triazolo[1,5-*a*]quinazolines by the Action of Cyanocarbanions on 2-azidoarylcarbonyl Compounds / Porter T. C., Smalley R. K., Teguche M., Purwono B. // *Synthesis*. – 1997. - № 7. – P. 773-777.
- [205] Davis R.B. Condensation of aromatic nitro compounds with arylacetonitriles. ii. some *p*-substituted nitrobenzenes / R.B. Davis, L.C. Pizzini // *J. Org. Chem.* – 1960. – Vol. 25, № 11. – P. 1884-1888.
- [206] Makosza M. Nucleophilic substitution of hydrogen in heterocyclic chemistry / M. Makosza, K. Wojciechowski // *Chem. Rev.* – 2004. – Vol. 104, № 5. – P. 2631–2666.
- [207] Pokhodylo N.T. Synthesis of 2,1-benzisoxazoles by nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes activated by theazole ring / N.T. Pokhodylo, Y.O. Teslenko, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // *Synthesis* – 2009. – № 17. – P. 2741–2748.
- [208] Походило Н.Т. Синтез и некоторые превращения 1-(5-метил-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)этанонов и 1-[4-(4-*R*-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]этанонов / Н.Т. Походило, Р.Д. Савка, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // *Журн. общ. химии.* - 2009. – Т.79, № 2 -С. 320–325. [Pokhodylo N.T. Synthesis and selected transformations of 1-(5-methyl-1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethanones and 1-[4-(4-*R*-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]ethanones / N.T. Pokhodylo, R.D. Savka, V.S. Matichuk, N.D. Obushak // *Russ J. Gen. Chem.* – 2009. – Vol. 79, № 2. – P. 309–314.]
- [209] Afanasév O.I. Homocoupling of bromotriazole derivatives on metal complex catalysts / O.I. Afanasév, O.A. Tsyplenkova, M.Yu. Seliverstov et al. // *Russ. Chem. Bull.* - 2015. - Vol. 64, № 6. – P. 1470-1472.
- [210] Westerlund C. The synthetic utility of heteroaromatic azido compounds. Part VII. Preparation of some 2- and 4-substituted thieno[3,2-*d*]pyrimidines / C. Westerlund // *J. Heterocyclic Chem.*- 1980. - Vol. 17, № 8. – P. 1771-1775.

- [211] Begtrup M. Introduction of substituents into 5-membered aza-heteroaromatics / M. Begtrup // Bull. Soc. Chim. Belg. - 1988. - Vol. 97, № (8-9). – P. 573–598.
- [212] Pokhodylo N.T. Reaction of 1-aryl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl chlorides/isothiocyanates with 3-amino-5-methylisoxazole / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2011. – Vol. 186, № 9. – P. 1895–1901.
- [213] Походило Н.Т. Синтез производных 1-(1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)- $\beta$ -карболина / Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50, № 2. – С. 282–286. [Pokhodylo N.T. Synthesis of 1-(1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)- $\beta$ -carboline derivatives / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, and M.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 50, № 2. – P. 275–279.]
- [214] Савка Р.Д. Синтез та реакції хлорангідридів 1-арил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот. Нові похідні 4-хроменону / Р.Д. Савка, Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, М.Д. Обушак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2009. – Вип. 50. – С. 214–221.
- [215] Ng E.P.J. Orthogonal synthesis of pyrroles and 1,2,3-triazoles from vinyl azides and 1,3-dicarbonyl compounds / E.P.J. Ng, Y.-F. Wang, B.W.-Q. Hui, S. Chiba, G. Lapointe // Tetrahedron. - 2011. – Vol. 67, № 40. – P. 7728-7737.
- [216] Zeghada S. A combined experimental and theoretical study of the thermal cycloaddition of aryl azides with activated alkenes / S. Zeghada, G. Bentabed-Ababsa, A. Derdour et al. // Org. Biomol. Chem. - 2011. – Vol. 9, № 11. – P. 4295-4305.
- [217] Gangaprasad D. Example of organo-click reactions: TEMPO-promoted oxidative azide-olefin cycloaddition for the synthesis of 1,2,3-triazoles in water / D. Gangaprasad, J.P. Raj, T. Kiranmye, K. Karthikeyan, J. Elangovan Another // Eur. J. Org. Chem. - 2016. – № 34. – P. 5642-5646.
- [218] Singh H. DBU catalyzed metal free synthesis of fused 1,2,3-triazoles through [3+2] cycloaddition of aryl azides with activated cyclic C-H acids / H. Singh, G. Khanna, J.M. Khurana // Tetrahedron Lett. - 2016. – Vol. 57, № 29. – P. 3075-3080.
- [219] Regitz M. Reaktionen CH-aktiver Verbindungen mit Aziden, XXVI Synthese von  $\alpha$ -Diazo-iminen und isomeren 1.2.3-Triazolen sowie deren Umwandlung in  $\alpha$ -Diazo-immoniumsalze / M. Regitz, H. Schwall // Justus Liebigs Ann. Chem. - 1969. – Vol. 728, № 1. – P. 99-107.

- [220] Calderone V. Benzoyl and/or benzyl substituted 1,2,3-triazoles as potassium channel activators. VIII. / V. Calderone, I. Giorgi, O. Livi et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 40, № 6. – P. 521-528.
- [221] Vanberkel S.S. Traceless tosylhydrazone-based triazole formation: a metal-free alternative to strain-promoted azide-alkyne cycloaddition. / S.S. Vanberkel, S. Brauch, L. Gabriel et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2012. – Vol. 51, № 22. – P. 5343-5346.
- [222] Mindt T.L. Cu(I)-catalyzed intramolecular cyclization of alkynoic acids in aqueous media: A “Click Side Reaction” / T.L. Mindt, R.Schibli // *J. Org. Chem.* – 2007. - Vol. 72, № 26. – P. 10247–10250.
- [223] Cook T.L. Scratching the catalytic surface of mechanochemistry: a multi-component CuAAC reaction using a copper reaction vial / T.L. Cook, J.A. Walker, J. Mack // *Green Chem.*- 2013.- Vol. 15, № 3. - P. 617–619.
- [224] Brawn R.A. Regioselective intramolecular dipolar cycloaddition of azides and unsymmetrical alkynes / R.A. Brawn, M. Welzel, J.T. Lowe, J.S. Panek // *Org. Lett.* - 2010.- Vol. 12, № 2. - P. 336-339.
- [225] Holla B. S. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles / B. S. Holla, M. Mahalinga, M. S. Karthikeyan et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005.- Vol. 40, № 11. - P. 1173-1178.
- [226] Dong H.-S. Michael addition/imino-nitrile cyclization synthesis of 2-amino-6-(1-aryl-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-4-phenylpyridine-3-carbonitrile / H.-S. Dong, H.-C. Wang, Z.-L. Gao, R.-S. Li, F.-H. Cui // *J. Heterocyclic Chem.*- 2010.- Vol. 47, № 2. - P. 389–395.
- [227] Dong W.-J. An efficient synthesis of 5-aryl-4,5-dihydro-3-(5-methyl-1-*p*-tolyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-1-(4-phenylthiazol-2-yl)pyrazoles / F.-H. Cui, Z.-L. Gao, R.-S. Li, G.-L. Shen, H.-S. Dong // *J. Heterocyclic Chem.*- 2011.- Vol. 48, № 5. - P. 1154–1160.
- [228] Dong H.-S. Synthesis of some new 1-acyl-5-aryl-3-(5-methyl-1-*p*-tolyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole / H.-S. Dong, Y.-F. Wang, G.-L. Shen, W.-J. Dong, B. Quan // *J. Heterocyclic Chem.*- 2012.- Vol. 49, № 1. - P. 149–153.
- [229] Abdel-Wahab B.F. Design and synthesis of new 4-pyrazolin-3-yl-1,2,3-triazoles and 1,2,3-triazol-4-yl-pyrazolin-1-ylthiazoles as potential antimicrobial agents / B.F. Abdel-Wahab, H.A. Mohamed, E. Abdel-Latif, G.E.A. Awad // *Eur. J. Med. Chem.* - 2012.- Vol. 52. - P. 263-268.



- [230] Sangaraiah N. Facile water promoted synthesis of 1,2,3-triazolyl dihydropyrimidine-2-thione hybrids – Highly potent antibacterial agents / N. Sangaraiah, S. Murugan, S. Poovan et al. // Eur. J. Med. Chem. - 2012.- Vol. 58. - P. 464-469.
- [231] Dong H.-R. Synthesis of  $\beta$ -cyanopropan-1-one derivatives by domino reaction / H.-R. Dong, W.-J. Dong, R.-S. Li et al. // Green Chem. - 2014.- Vol. 16, № 7. - P. 3454-3457.
- [232] Походило Н. Т. Синтез 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов и тиопирано[3,4-*c*]хроменонов с 1,2,3-триазольным заместителем домино-реакцией тионирование – гетеро-Дильса-Альдера / Н.Т. Походило, Р.Д.Савка, М.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений. – 2014. - № 4. – С. 593-598. [Pokhodylo N.T. Synthesis of 3,4-dihydro-2*H*-thiopyrans and thiopyrano[3,4-*c*] chromenes having a 1,2,3-triazole substituent by using thionylation–hetero-Diels–Alder domino reaction / N.T. Pokhodylo, R.D. Savka, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2014. – Vol. 50, №. 4. – P. 544–549.]
- [233] Походило Н.Т. Нова тандемна циклізація гетеро-дільса-альдерапохідних 1,2,3-триазолу / Н.Походило, Р. Савка, М. Обушак // Тези доп. IV Всеукраїнської конференції “Домбровські хімічні читання – 2010”. – Львів, 17–20 травня, 2010. – С. 23.
- [234] Calderone V. 1,2,3-Triazol-carboxanilides and 1,2,3-triazol-(*N*-benzyl)-carboxamides as BK-potassium channel activators. XII / V. Calderone, F.L. Fiamingo, G. Amato et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43. – P. 2618–2626.
- [235] Wang Z.-J. Design, synthesis, and fungicidal evaluation of a series of novel 5-methyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxyl amide and ester analogues / Z.-J. Wang, Y. Gao, Y.-L. Hou et al. // Eur. J. Med. Chem. - 2014. – Vol. 86. – P. 87-94.
- [236] Sangshetti J.N. Synthesis of novel 3-(1-(1-substituted piperidin-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one as antifungal agents / J.N. Sangshetti, R.R. Nagawade, D.B. Shinde // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2009. - Vol. 19, №. 13. - P. 3564–3567.
- [237] Arshad M. Synthesis, characterization and anticancer screening of some novel piperonyl–tetrazole derivatives / M. Arshad, A.R. Bhat, S. Pokharel et al. // Eur. J. Med. Chem. - 2014. - Vol. 71. - P. 229-236.
- [238] Tam A. Protein prosthesis: 1,5-Disubstituted[1,2,3]triazoles as cis-peptide bond surrogates / A. Tam, U. Arnold, M. B. Soellner, R. T. Raines // J. Am. Chem. Soc. - 2007. - Vol. 129, №. 42. - P. 12670–12671.

- [239] Boteju L.W. Tryptophan-norleucine 1,5-disubstituted tetrazoles as cis peptide bond mimics: Investigation of the bioactive conformation of a potent and selective peptide for the cholecystokinin-B receptor / L.W. Boteju, T. Zalewska, H.I. Yamamura, V.J. Hruby // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1993. - Vol. 3, №. 10. - P. 2011-2016.
- [240] Suzuki N. Synthesis and antiallergy activity of [1,3,4]thiadiazolo[3,2-*a*]-1,2,3-triazolo[4, 5-*d*]pyrimidin-9(3*H*)-one Derivatives. I / N. Suzuki, T. Miwa, S. Aibara et al. // *Chem. Pharm. Bull.* - 1992. - Vol. 40, №. 2. - P. 357-363.
- [241] Duval O. Nouvelle methode d'accès aux benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinoleines, analogues isosteriques des benzo[*c*]phenanthridines / O. Duval, L.M. Gomes // *J. Heterocyclic Chem.*– 1991. - Vol. 28, №. 1. - P. 153–159.
- [242] Avramenko L.F. The azido-tetrazole equilibrium in the thiazolo[2,3-*e*]tetrazole series / L.F. Avramenko, T.A. Zakharova, V.Ya. Pochinok, Yu.S. Rozum // *Chem. Heterocycl. Compd.* - 1968. - Vol. 4, №. 3. - P. 314–317.
- [243] Boyer J. H. The tetrazole-azidoazomethine equilibrium / J.H. Boyer, E.J. Miller, // *J. Am. Chem. Soc.* - 1959. - Vol. 81, №. 17. - P. 4671–4673.
- [244] Cubero E. Theoretical study of azido-tetrazole isomerism: effect of solvent and substituents and mechanism of isomerization. // E. Cubero, M. Orozco, F.J. Luque // *J. Am. Chem. Soc.* - 1998. - Vol. 120, №. 19. - P. 4723-4731.
- [245] Cubero E. Azidoazomethine–tetrazole isomerism in solution: A thermochemical study / E. Cubero, M. Orozco, F.J. Luque // *J. Org. Chem.* - 1998. - Vol. 63, №. 7. - P. 2354-2356.
- [246] Davies D. Synthesis and thermal reactivity of 2-azido-5-trimethylsilylthiophene and 2-azido-5-methylthiophene. The para-like substituent effect on fragmentation of the azido group / D. Davies, P. Spagnolo, P. Zanirato // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* - 1995. - №. 6. - P. 613-614.
- [247] Zanirato P. On the utility of the azido transfer protocol: synthesis of 2- and 5-azido *N*-methylimidazoles, 1,3-thiazoles and *N*-methylpyrazole and their conversion to triazole–azole bisheteroaryls / P. Zanirato, S. Cerini // *Org. Biomol. Chem.* - 2005. - Vol. 3, №. 8. - P. 1508-1513.
- [248] Vernin G. In *The chemistry of heterocyclic compounds*. Vol. 34. Part 1: Thiazole and its derivatives / Metzger J.V. Eds. / New York. – John Wiley & Sons, Inc. – 1979. – P. 213–232.

- [249] Pokhodylo N.T. Synthesis of 2-azido-1,3-thiazoles as 1,2,3-triazole precursors / N.T. Pokhodylo, R.D. Savka, N.I. Pidlypnyi, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // *Synth. Commun.* – 2010. – Vol. 40, № 3. – P. 391–399.
- [250] Obushak N.D. Heterocyclic syntheses on the basis of arylation products of unsaturated compounds: X. 3-Aryl-2-chloropropanals as reagents for the synthesis of 2-amino-1,3-thiazole derivatives / N.D. Obushak, V.S.Matiichuk, R.Ya. Vasylyshin et al. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 40, № 3. – P. 383–389.
- [251] Савка Р. Гетарилазиди – зручні структурні блоки в синтезі нових похідних 1,2,3-триазолу / Р. Савка, Н. Походило, В. Матійчук, М. Обушак // Тези доп. X Всеукраїнської конференції студентів та аспірантів “Сучасні проблеми хімії”. – Київ, 19–22 травня, 2009. – С. 81.
- [252] Alemagna A. 1,3,4- Thiadiazoles—III: Nucleophilic reactivity of 2-aryl-5-chloro-derivatives / A. Alemagna, T. Vacchetti, P. Beltrame // *Tetrahedron* - 1968. – Vol. 24, № 8. – P. 3209-3217.
- [253] Skripnik L.I. Synthesis and study of the properties of tetrazoles, azides, triazenes, and azo compounds of the thiadiazole series / L.I. Skripnik, I.A. Ol'shevskaya, L.N. Fedorova et al. // *Chem. Heterocycl. Compd.* - 1980. – Vol. 16, № 7. – P. 721–724.
- [254] Faure R. Etude de l'équilibre azido  $\rightleftharpoons$  tétrazole dans la série du thiazolo[2,3-*e*]-tétrazole. III. Effets des substituants / R. Faure, J.-P. Galy, E.-J. Vincent, J. Elguero // *J. Heterocyclic Chem.*-1977. – Vol. 14, № 8. – P. 1299–1304.
- [255] Пат US4652646A. Thiazolo[3,2-*a*][1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidine and [1,3,4]thiadiazolo[3,2-*a*][1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives / S. Isoda, N. Suzuki, T. Miwa, S. Aibara; заявн. Daiichi Seiyaku Co Ltd – № PCT/US06727044; заявл. 25.04.1985; опубл. 24.03.1987.
- [256] Alkorta I. The azido-tetrazole tautomerism in azoles and its relationships with aromaticity and NMR properties / I. Alkorta, F. Blanco, J. Elguero // *Tetrahedron*. - 2010. – Vol. 66, № (27-28). – P. 5071-5081.
- [257] Pokhodylo N.T. 1-(5-(R-amino)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)propan-2-ones – convenient ketomethylene reagents for the Gewald and Dimroth reactions / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyuka // *J. Heterocyclic Chem.* – 2014. – Vol. 51, № 5. – P. 1487–1490.

- [258] Abele E. Oximes of five-membered heterocyclic compounds with three and four heteroatoms 1. Synthesis and structure / E. Abele, R. Abele, and E. Lukevics // Chem. Heterocycl. Compd. - 2008. – Vol. 44, № 6. – P. 637–649.
- [259] Походьло Н.Т. Синтез производных 1*H*-1,2,3-триазола циклизацией арилазидов с 2-бензотиазолилацетоном, 1,3-бензотиазол-2-илацетонитрилом и (4-арил-1,3-тиазол-2-ил)ацетонитрилами / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. - № 4. – С. 612-618. [Pokhodylo N.T. Synthesis of the 1*H*-1,2,3-triazole derivatives by the cyclization of arylazides with 1-(1,3-benzothiazol-2-yl)acetone, 1,3-benzothiazol-2-ylacetonitrile and (4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)acetonitrile / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compds. – 2009. – Vol. 45, № 4. – P. 483–488.]
- [260] Pokhodylo N.T. (Arylsulfonyl)acetones and -acetonitriles: New activated methylenic building blocks for synthesis of 1,2,3-triazoles / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Synthesis. - 2009. – № 14. – P. 2321–2323.
- [261] Totobenazara J. New click-chemistry methods for 1,2,3-triazoles synthesis: recent advances and applications / J. Totobenazara, A. J. Burke // Tetrahedron Lett. - 2015. – Vol. 56, № 22. – P. 2853-2859.
- [262] Kwok S. W. Transition-metal-free catalytic synthesis of 1,5-diaryl-1,2,3-triazoles / S. W. Kwok, J.R. Fotsing, R.J. Fraser et al. // Org. Lett. – 2010. – Vol. 12, №. 19. – P. 4217–4219.
- [263] Krasieski A., Direct Synthesis of 1,5-disubstituted-4-magnesio-1,2,3-triazoles revisited / A. Krasieski, V. V. Fokin, K. B. Sharpless // Org. Lett. – 2004. – Vol.6, №. 8. – P. 1237–1240.
- [264] Yingzi L. Mechanism and selectivity for zinc-mediated cycloaddition of azides with alkynes: a computational study / L. Yingzi, X. Qi, Y. Lei, Y.Lan // RSC Adv. - 2015. – Vol. 5, №. 61. – P. 49802-49808.
- [265] Smith C.D. Zinc mediated azide–alkyne ligation to 1,5- and 1,4,5-substituted 1,2,3-triazoles / C.D. Smith, M.F. Greaney // Org. Lett. - 2013. – Vol. 15, №. 18. – P. 4826–4829.
- [266] Hong L. Ln[N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>3</sub>-catalyzed cycloaddition of terminal alkynes to azides leading to 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles: New mechanistic features / L. Hong, W. Lin, F. Zhang, R. Liu, X. Zhou // Chem. Commun. – 2013. – Vol. 49. – P. 5589-5591.

- [267] Coats S.J. Trimethylsilyl-directed 1,3-dipolar cycloaddition reactions in the solid-phase synthesis of 1,2,3-triazoles / S.J. Coats, J.S. Link, D. Gauthier, D.J. Hlasta // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 8. – P. 1469–1472.
- [268] Johansson J. Ruthenium-catalyzed azide alkyne cycloaddition reaction: scope, mechanism, and applications / J.R. Johansson, T. Beke-Somfai, A.S. Stålsmeden, N. Kann // *Chem. Rev.* 2016. – Vol. 116, № 23. – P. 14768–14768.
- [269] Johansson J.R. Sequential one-pot ruthenium-catalyzed azide–alkyne cycloaddition from primary alkyl halides and sodium azide / J.R. Johansson, P. Lincoln, B. Nordén, N. Kann // *J. Org. Chem.* - 2011. – Vol. 76, № 7. – P. 2355–2359.
- [270] Boren B.C. Ruthenium-catalyzed azide–alkyne cycloaddition: scope and mechanism / B.C. Boren, S. Narayan, L.K. Rasmuseen et al. // *J. Am. Chem. Soc.* - 2008. – Vol. 130, № 28. – P. 8923–8930.
- [271] Odlo K. 1,5-Disubstituted 1,2,3-triazoles as cis-restricted analogues of combretastatin A-4: Synthesis, molecular modeling and evaluation as cytotoxic agents and inhibitors of tubulin / K. Odlo, J. Hentzen, J.F. dit Chabert et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 4829–4838.
- [272] Rasmuseen L.K. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of aryl azides and alkynes / L.K. Rasmuseen, B.C. Boren, V.V. Fokin // *Org. Lett.* - 2007. – Vol. 9, № 26. – P. 5337–5339.
- [273] Zhang L. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides / L. Zhang, X. Chen, P. Xue et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127. – P. 15998–15999.
- [274] Kim W.G. Nickel-catalyzed azide–alkyne cycloaddition to access 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles in air and water / W.G. Kim, M.E. Kang, J.B. Lee et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – Vol. 139, № 35. – P. 12121–12124.
- [275] Banday A.H. Regioselective N/C-heterocyclization of allenylindium bromide across aryl azides: One-pot synthesis of 5-methyl-1,2,3-triazoles / A.H. Banday, V.J. Hruby // *Synlett.* – 2014. – Vol. 25, № 13. – P. 1859-1862.
- [276] Wang Y.-C. Ce(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed [3+2] cycloaddition of azides with nitroolefins: regioselective synthesis of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles / Y.-C. Wang, Y.-Y. Xie, H.-E. Qu et al. // *J. Org. Chem.* - 2014. – Vol. 79, № 10. – P. 4463–4469.
- [277] Kayet A. A metal free aqueous route to 1,5-disubstituted 1,2,3-triazolylated monofuranosides and difuranosides / A. Kayet, S. Dey, T. Pathak // *Tetrahedron Lett.* - 2015. – Vol. 56, № 41. – P. 5521-5524.

- [278] Dey S. A general route to 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles with alkyl/alkyl, alkyl/aryl, aryl/aryl combinations: a metal-free, regioselective, one-pot three component approach / S. Dey, T. Pathak // *RSC Adv.* - 2014. – Vol. 4, № 18. – P. 9275-9278.
- [279] Kayet A. 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazolylolation at C1, C2, C3, C4, and C6 of pyranosides: a metal-free route to triazolylated monosaccharides and triazole-linked disaccharides / A. Kayet, T. Pathak // *J. Org. Chem.* - 2013. – Vol. 78, № 19. – P. 9865–9875.
- [280] Cheng G. A metal-free multicomponent cascade reaction for the regiospecific synthesis of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles / G. Cheng, X. Zeng, J. Shen et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2013. – Vol. 52, № 50. – P. 13265–13268.
- [281] Regiltz M. Untersuchungen an diazo-verbindungen und aziden; XXXIII.  $\alpha$ -Diazocarbonyl-verbindungen aus acylmethylen-triphenylphosphoranen und 2-azido-3-ethyl-1,3-benzothiazolium-tetrafluoroborat / M. Regiltz, M. Tawfik, H. Heydt // *Synthesis.* – 1979. – № 10. – P. 805-807.
- [282] Cafici L. Solution-phase parallel synthesis and biological evaluation of combretatriazoles / L. Cafici, T. Pirali, F. Condorelli et al. // *J. Comb. Chem.* - 2008. – Vol. 10, № 5. – P. 732–740.
- [283] Al-Gharabli S.I. Soluble peptidyl phosphoranen for metal-free, stereoselective ligations in organic and aqueous solution / S.I. Al-Gharabli, J. Rademann // *J. Org. Lett.* - 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 14–17.
- [284] Ahsanullah Cyclative cleavage through dipolar cycloaddition: polymer-bound azidopeptidylphosphoranen deliver locked cis-triazolylcyclopeptides as privileged protein binders / Ahsanullah, J. Rademann // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2010. – Vol. 49, № 31. – P. 5378–5382.
- [285] Ahsanullah Metal-free, regioselective triazole ligations that deliver locked cis peptide mimetic / Ahsanullah, P. Schmieder, R. Kühne, J. Rademann // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2009. – Vol. 48, № 27. – P. 5042–5045
- [286] González-Calderón D. Azide–enolate 1,3-dipolar cycloaddition as an efficient approach for the synthesis of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles from alkyl/aryl azides and  $\beta$ -ketophosphonates / D. González-Calderón, A. Fuentes-Benítez, E. Díaz-Torres, et al. // *Eur. J. Org. Chem.* - 2016. – № 4. – P. 668–672.
- [287] Chuprakov S. Direct Pd-catalyzed arylation of 1,2,3-triazoles / S. Chuprakov, N. Chernyak, A.S. Dudnik, V. Gevorgyan // *Org. Lett.* - 2007. – Vol. 9, № 12. – P. 2333–2336.

- [288] Koguchi S. A new method for the synthesis of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles *via* triazolium salt intermediates / S. Koguchi, K. Izawa // *Synthesis*. - 2012. – Vol. 44, № 23. – P. 3603-3608.
- [289] El Khadem H. Some 1-aryl 1,2,3-triazoles / H. El Khadem, H. A. R. Mansour, M. H. Meshreki // *J. Chem. Soc. C*. - 1968. – P. 1329-1331.
- [290] Ramachary D. B. An organocatalytic regioselective synthesis of 1,5-disubstituted 4-thio-1,2,3-triazoles and 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles / D. B. Ramachary, P. M. Krishna, J. Gujral, G. S. Reddy // *Chem. Eur. J.* - 2015. – Vol. 21, № 47. – P. 16775–16780.
- [291] Da Settimo A. 1,2,3-Triazole derivatives of aryloxyalanoic acids / A. Da Settimo, O. Livi, G. Biagi, et al. // *Farmaco Sci.* - 1982. – Vol. 37, № 11. – P. 728-739.
- [292] Походьло Н.Т. Хемоселективное взаимодействие арилазидов с этил 3-оксо-4-(трифенилфосфоранилиден)бутаноатом / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // *Химия гетероцикл. соединений*. – 2009. - № 12. – С. 1823-1827. [Pokhodylo N.T. Chemoselective reactions of the aryl azides with ethyl 3-oxo-4-(triphenylphosphoranylidene)butanoate / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // *Chem. Heterocycl. Compds.* – 2009. – Vol. 45, № 12. – P. 1469–1472.]
- [293] Feist H. One-pot cyclizations of (2,4-dioxobutylidene)phosphoranes and (2-alkoxy-4-oxobut-2-enylidene)phosphoranes / H. Feist, P. Langer // *Synthesis*. - 2008. – № 24. – P. 3877-3902.
- [294] Pietrusiewicz K. M. 3-Carboethoxy-2-oxopropylidene)triphenylphosphorane. A reagent for [3+3] cyclohexenone annulation / K. M. Pietrusiewicz, J. Monkiewicz // *J. Org. Chem.* – 1983. – Vol. 48, № 6. – P. 788–790.
- [295] Пудовик А.Н. Циклоприсоединения фентлазида к пропинилфосфонатам и пропинилфосфиноксидам / А.Н. Пудовик Н.Г. Хусаинова, З.А. Насибуллина // *Журн. общ. химии*. - 1973. – Вып.43. – С. 1683-1686.
- [296] Хусаинова Н.Г. Фосфорилированные аллены в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с азидами / Н.Г. Хусаинова, З.А. Бредихина Е.С. Шарафина А.Н. Пудовик // *Журн. орг. химии*. – 1978. - №.14 – С. 2353-2358.
- [297] Heep U. Zur Synthese heterocyclischer Phosphonsaureester / U. Heep // *Justus Liebigs Ann. Chem.* - 1973. – № 4. – P. 578-583.

- [298] Ahamad S. Metal-free three-component domino approach to phosphonylated triazolines and triazoles / S. Ahamad, R. Kant, K. Mohanan // *Org. Lett.* - 2016. – Vol. 18, № 2. – P. 280–283.
- [299] Lukáč M. Novel nucleotide analogues bearing (1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phosphonic acid moiety as inhibitors of plasmodium and human 6-oxopurine phosphoribosyltransferases / M. Lukáč, D. Hocková, D.T. Keough, L.W. Guddat, Z. Janeba // *Tetrahedron.* - 2017. – Vol. 73, № 6. – P. 692-702.
- [300] Pokhodylo N.T. Regioselective cycloaddition route to 5-aminotriazole / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // *Synfacts.* – 2009. – № 7. – P. 723.
- [301] Nazariy T. Pokhodylo. Synthesis of triazoles *via* regioselective reactions of aryl azides with cyanoacetyl pyrroles and indoles / N. T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk, M. D. Obushak // *Synthesis* – 2009. – № 8. – P. 1297–1300.
- [302] Pokhodylo N.T. Synthesis of new 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]quinazolinones / N.T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk // *J. Heterocyclic Chem.* – 2010. – Vol. 47, № 2. – P. 415–420.
- [303] Brand S. Discovery and optimization of 5-amino-1,2,3-triazole-4-carboxamide series against *Trypanosoma cruzi* / S. Brand, E. J. Ko, E. Viayna et al. // *J. Med. Chem.* – 2017. - Vol. 60, № 17, - P. 7284-7299.
- [304] Borges J. E. R. Novel carbocyclic nucleosides containing a cyclobutyl ring. Guanosine and adenosine analogues / J. E. R. Borges, F. Fernandez, X. Garzia et al. // *Nucleosides & Nucleotides.* – 1998. - Vol. 17, № 7, - P. 1237-1253.
- [305] Beauchamp L.M. Guanine, pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine, and triazolo[4,5-*d*]pyrimidine (8-azaguanine) phosphonate acyclic derivatives as inhibitors of purine nucleoside phosphorylase / L.M. Beauchamp, J.V. Tuttle, M.E. Rodriguez, M.L. Sznajdman // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 39, № 4. – P. 949-956.
- [306] Betti L. Novel 3-*aralkyl*-7-(amino-substituted)-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidines with high affinity toward A<sub>1</sub> adenosine receptors / L. Betti, G. Biagi, G. Giannaccini et al. // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41, № 5. – P. 668–673.
- [307] Betti L. New amino derivatives of 1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidines and their affinity towards A<sub>1</sub> and A<sub>2A</sub> adenosine receptors / L. Betti, G. Biagi, G. Giannaccini et al // *Eur. J. Med. Chem.* - 1999. – Vol. 34, № 10. – P. 867-875.
- [308] Biagi G. *N*<sup>6</sup>-Cycloalkyl-2-phenyl-3-deaza-8-azaadenines: a new class of A<sub>1</sub> adenosine receptor ligands. A comparison with the corresponding adenines and 8-azaadenines /



- G. Biagi, I. Giorgi, O. Livi et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 38, № (11-12). – P. 983-990.
- [309] Biagi G. Characterization and preliminary use of 1-, 2- and 3-methyl-5-phenyl-7-chloro-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidine as reaction intermediates / G. Biagi, I. Giorgi, O. Livi et al. // Farmaco. - 2003. – Vol. 58, № 8. – P. 551-556.
- [310] Bussolari J. C. Synthesis and anti-HIV evaluation of 2',3'-dideoxy imidazo- and *v*-triazolo[4,5-*d*]pyridazine nucleosides / J.C. Bussolari, R.P. Panzica // Bioorg. Med. Chem. – 1999. – Vol. 7, № 11. – P. 2373-2379.
- [311] Havlicek L. 8-Azapurines as new inhibitors of cyclin-dependent kinases / L. Havlicek, K. Fuksova, V. Krystof et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – Vol. 13, № 18. – P. 5399-5407.
- [312] Barili P.L. "One pot" synthesis of 2,9-disubstituted 8-azaadenines(3,5-disubstituted 7-amino-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyrimidines) / P.L. Barili, G. Biagi, O. Livi, L. Mucci, V. Scartoni // J. Heterocyclic Chem.– 1987. – Vol. 24, № 4. – P. 997–1001.
- [313] Biagi G. "One pot" synthesis of 2-substituted 9-(2'-hydroxy-3'-aminopropyl)8-azahypoxanthines and 8-azaadenines (5-substituted 3-(2'-hydroxy-3'-aminopropyl) 7-amino and 7-hydroxy-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidines) / G. Biagi, M. Franchi, I. Giorgi, O. Livi, V. Scartoni // J. Heterocyclic Chem.– 1989. – Vol. 26, № 1. – P. 39–43.
- [314] Biagi G. N(6) or N(9) substituted 2-phenyl-8-azaadenines: affinity for A1 adenosine receptors. VII. / G. Biagi, I. Giorgi, O. Livi, V. Scartoni, C.A. Breschi // Farmaco. - 1995. – Vol. 50, № 10. – P. 659-667.
- [315] Biagi G. N(9)-Substituted 2-phenyl-*N*(6)-benzyl-8-azaadenines: A1 adenosine receptor affinity. A comparison with the corresponding *N*(6)-substituted 2-phenyl-*N*(9)-benzyl-8-azaadenines / G. Biagi, I. Giorgi, O. Livi, V. Scartoni, A. Lucacchini // Farmaco. - 1996. – Vol. 51, № 6. – P. 395-259.
- [316] Kuleshov K.V. Synthesis of new 2-substituted 6-hydroxy-8-azapurines (8-azahypoxanthines) / K.V. Kuleshov, A.V. Adamov, O.G. Rodin et al. // Pharm. Chem. J. – 2002. – Vol. 36, № 8. – P. 445-447.
- [317] Пат. WO2004/18473. Azapurine derivatives / K. Fuksova, L. Havlicek, V. Krystof at al.; заявл. Institute of experimental botany ASCR – № PCT/IB2003/004188; заявл. 22.08.2003; опубли. 04.03.2004.

- [318] Kuleshov K. V. Synthesis of novel 5-piperidyl-substituted 7-hydroxy-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidines / K. V. Kuleshov, K. Yu. Borovkov, O. G. Rodin, V.P. Perevalov // Chem. Heterocycl. Compnd. – 2006. – Vol. 42, № 2. – P. 246–260.
- [319] Пат. WO2012/059869. GPR17-modulating compounds, diagnostic and therapeutic uses thereof M. Abbracchio, I. Eberini, C. Parravicini et al.; заявл. Centro Cardiologico Monzino SpA – № PCT/IB2011/054865; заявл. 02.11.2011; опубл. 10.05.2012.
- [320] Pokhodylo N.T. Synthesis of 3-aryl-3,6-dihydro-7*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*] pyrimidine-7-thiones as building blocks for potentially biologically active compounds / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2010. – Vol. 185, № 3. – P. 578–581.
- [321] L'abbe G. Thermolysis of 4-heteroaryl substituted 5-azido-1*H*-1,2,3-triazoles: competition between rearrangement and decomposition / G. L'abbe, K Vercauteren, W. Dehaen // Bull. Soc. Chim. Belg. – 1994. – Vol. 103, № (7-8). – P. 321–327.
- [322] Походьло Н.Т. Синтез новой гетероциклической системы – [1,2,3]триазоло[4',5':4,5]пиримидо[1,6-*a*]бензимидазола / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. - № 2. – С. 304-306. [Pokhodylo N.T. Synthesis of [1,2,3]triazolo-[4',5':4,5]pyrimido[1,6-*a*]benzimidazole, a new heterocyclic system / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compds. – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 245-247.]
- [323] Topics in Heterocyclic Chemistry 23: Synthesis of Heterocycles via Multicomponent I / Eds.: Romano V. A.Orru, Eelco Ruijter, Springer International Publishing, Switzerland 2010. – 280 p.
- [324] Topics in Heterocyclic Chemistry 25: Synthesis of Heterocycles via Multicomponent II / Eds.: Romano V. A.Orru, Eelco Ruijter, Springer International Publishing, Switzerland 2010. – 292 p.
- [325] Multicomponent Reactions. First Edition / Eds.: J. Zhu, H. Bienaymé, Wiley-VCH, Weinheim 2010. - 468 p.
- [326] Sunderhaus J.D. Applications of Multicomponent Reactions to the Synthesis of Diverse Heterocyclic Scaffolds / J.D. Sunderhaus, S.F. Martin // Chem. Eur. J. – 2009. – Vol. 15, № 6. – P. 1300-1308.
- [327] Müller T.J.J Multicomponent reactions / T.J.J Müller // Beilstein J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 7. – P. 960–961.

- [328] Nicolaou K.C. Cascade reactions in total synthesis / K.C. Nicolaou, D.J. Edmonds, P.G. Bulger // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2005. – Vol. 45, № 43. – P. 7134–7186.
- [329] *Domino Reactions in Organic Synthesis* / Eds.: Lutz F. Tietze, Gordon Brasche, Kersten Gericke, Wiley-VCH, Weinheim 2006. - 672 p.
- [330] *Introduction to Green Chemistry* / Ed.: A.S. Matlack, Marcel Dekker, New York 2001. – 570 p.
- [331] *Green Chemistry: Theory and Practice* / Eds.: Anastas P.T., Warner J.C. Oxford University Press, Oxford 2000. – 135 p.
- [332] *Topics in Heterocyclic Chemistry 40: Chemistry of 1,2,3-triazoles* / Eds.: Wim Dehaen, Vasily A. Bakulev. Springer International Publishing, Switzerland 2015. – 384 p. (Pokhodylo N.T. Multicomponent and Domino Reactions Leading to 1,2,3-Triazoles. – Chapter 6. – P. 269-324.)
- [333] Походило Н.Т. Конструювання одnoreакторних, мультикомпонентних та доміно реакцій на основі органічних азидів / Н.Т. Походило, О.Я. Шийка, М.А. Тупичак, В.С. Матійчук, М.Д. Обушак // Тези доп. VII Української конференції “Домбровські хімічні читання – 2017”. – Яремче. 12–16 вересня, 2017. – Д-5.
- [334] Luvino D. Sequential Seyferth-Gilbert/CuAAC reactions: Application to the one-pot synthesis of triazoles from aldehydes / D. Luvino, C. Amalric, M. Smietana, J.-J. Vasseur // *Synlett.* – 2007. – № 19. – P. 3037-3041.
- [335] Maisonneuve S. One-pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from aldehydes and amines / S. Maisonneuve, J. Xie // *Synlett.* - 2009. – № 18. – P. 2977–2981
- [336] Dai C. Click reactions and boronic acids: Applications, issues, and potential solutions / C. Dai, Y. Cheng, J. Cui, B. Wang // *Molecules.* - 2010. – Vol. 15, № 8. – P. 5768—5781.
- [337] Chambers C. S. Intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition as a route to triazolobenzodiazepines and pyrrolobenzodiazepines / C. S. Chambers, N. Patel, K. Hemming // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 37. – P. 4859–4861.
- [338] Friscourt F. One-pot three-step synthesis of 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed cycloaddition of azides with alkynes formed by a Sonogashira cross-coupling and desilylation / F. Friscourt, G.-J. Boons // *Org. Lett.* - 2010. – Vol. 12, № 10. – P. 4936-4939.

- [339] Hwang S. An efficient and high-yielding one-pot synthesis of 4-acyl-1,2,3-triazoles *via* triisopropylsilyl-protected ynones / S. Hwang, H. Bae, S. Kim // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68, № 5. – P. 1460-1465.
- [340] Chittaboina S. One-pot synthesis of triazole-linked glycoconjugates / S. Chittaboina, F. Xie, Q. Wang // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, № 13. – P. 2331–2336.
- [341] Kacprzak K. Efficient One-pot synthesis of 1,2,3-triazoles from benzyl an alkyl halides / K. Kacprzak // *Synlett.* – 2005. – № 6. – P. 943–946.
- [342] Molander G.A. Synthesis of functionalized organotrifluoroborates *via* the 1,3-dipolar cycloaddition of azides / G.A. Molander, J. Ham // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, № 13. – P. 2767–2770.
- [343] Odlo K. One-pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from terminal acetylenes and in situ generated azides / K. Odlo, E.A Høydahl, T.V. Hansen // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48. – P. 2097–2099.
- [344] Feldman A.K. One-pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from in situ generated azides / A.K. Feldman, B. Colasson, V.V. Fokin // *Org. Lett.* – 2004. –Vol. 6, № 22. – P. 3897–3899.
- [345] Appukkuttan P. A microwave-assisted click chemistry synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles *via* a Copper(I)-catalyzed three-component reaction / P. Appukkuttan, W. Dehaen, V.V. Folkin, E. van der Eycken // *Org. Lett.* – 2004. –Vol. 6, № 23. – P. 4223-4225.
- [346] Zhang X. Copper salt-catalyzed azide-[3+2] cycloadditions of ynamides and *bis*-ynamides / X. Zhang, H. Li, L. You, Y. Tang, R. P. Hsung // *Adv. Syn. Cat.* – 2006. – Vol. 348, № (16-17). – P. 2437 –2442.
- [347] Zhang X. Tandem azidination– and hydroazidation–Huisgen [3+2] cycloadditions of ynamides. Synthesis of chiral amide-substituted triazoles / X. Zhang, R.P. Hsung, L. You // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. –Vol. 4, № 14. – P. 2679-2682.
- [348] Pericherla K. Click chemistry inspired structural modification ofazole antifungal agents to synthesize novel ‘drug like’ molecules / V. Pericherla, P. Khedar, B. Khungar, A. Kumar // *Tetrahedron Lett.* - 2012. –Vol. 53, № 50. – P. 6761–6764.
- [349] Sarmiento-Sanchez J.I. Conventional and microwave assisted synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from Huisgen cycloaddition / J.I. Sarmiento-Sanchez, A. Ochoa-Teran, I.A. Rivero // *ARKIVOC.* – 2011. –№ 9. – P. 177-188.

- [350] Kumar D. Greener and expeditious synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from terminal acetylenes and in situ generated  $\alpha$ -azido ketones / D. Kumar, G. Patel, V. B. Reddy // *Synlett.* - 2009. –№ 3. – P. 399–402
- [351] Sreedhar B. Sonochemical synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles in aqueous medium / B. Sreedhar, P.S. Reddy // *Synth. Commun.* - 2007. –Vol. 37, № 5. – P. 805-812.
- [352] Wang D. Solvent-free synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles using a low amount of  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$  complex / D. Wang, N. Li, M. Zhao, W. Shi, C. Ma, B. Chen // *Green Chem.* - 2010. –Vol. 12, № 12. – P. 2120–2123.
- [353] Lal S.  $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)_3]$  for azide-alkyne cycloaddition reactions under strict click conditions / S. Lal, S. Díez-González // *J. Org. Chem.* – 2011. –Vol. 76, № 7. – P. 2367–2373.
- [354] Liu M. Copper(I) isonitrile complex as a heterogeneous catalyst for azide-alkyne cycloaddition in water / M. Liu, O. A. Reiser // *Org. Lett.* - 2011. –Vol. 13, № 5. – P. 1102–1105.
- [355] Garcia-Alvarez J. (Iminophosphorane)copper(I) complexes as highly efficient catalysts for 1,3-dipolar cycloaddition of azides with terminal and 1-iodoalkynes in water: one-pot multi-component reaction from alkynes and in situ generated azides / J. Garcia-Alvarez, J. Diez, J. Gimeno, F. J. Suarez, C. Vincent // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2012. – № 35. – P. 5854–5863.
- [356] Oezcubukcu S. A highly active catalyst for Huisgen 1,3-dipolar cycloadditions based on the tris(triazolyl)methanol-Cu(I) structure / S. Oezcubukcu, E. Ozkal, C. Jimeno, M. A. Pericas // *Org Lett.* - 2009. –Vol. 11, № 20. – P. 4680–4683.
- [357] Zhao Y.-B. Efficient synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles in ionic liquid/water system / Y.-B. Zhao, Z.-Y. Yan, Y.-M. Liang // *Tetrahedron Lett.* – 2006. –Vol. 47, № 20. – P. 1545–1549.
- [358] Yan J. Synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles by use of copper(I) and amino acids ionic liquid catalytic system / J. Yan, L. Wang // *Synthesis.* - 2010. – № 3. – P. 447–452.
- [359] Liu J. Environmental friendly azide-alkyne cycloaddition reaction of azides, alkynes, and organic halides or epoxides in water: efficient “click” synthesis of 1,2,3-triazole derivatives by Cu catalyst / J. Liu, M. Liu, Y. Yue, M. Yao, K. Zhuo // *Chinese J. Chem.* - 2012. –Vol. 30, № 3. – P. 644-650

- [360] Wang Y, Liu J, Xia C Insights into supported copper(II)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition in water / Y. Wang, J. Liu, C. Xia // *Adv. Synth. Cat.* – 2011. –Vol. 353, № 9. – P. 1534–1542
- [361] Wan L. Multicomponent synthesis of 1,2,3-triazoles in water catalyzed by silica-immobilized NHC–Cu(I) / L. Wan, C. Cai // *Catal Lett.* - 2012. –Vol. 142, № 3. – P. 1134–1140.
- [362] Gu S. Macrocyclic tetranuclear copper (I) complex bearing a N-heterocyclic carbene ligand: Synthesis, structure, and catalytic properties / S. Gu, X. Liu, H. Liu, et al. // *Inorg Chem Comm.* - 2012. –Vol. 21. – P. 168–172
- [363] Kamata K. 1,3-Dipolar cycloaddition of organic azides to alkynes by a dicopper-substituted silicotungstate / K. Kamata, Y. Nakagawa, K. Yamaguchi, N. Mizuno // *J. Am. Chem. Soc.* - 2008. –Vol. 130, № 46. – P. 15304 –15310.
- [364] Shamim T. Silica functionalized Cu(I) as a green and recyclable heterogeneous catalyst for the Huisgen 1,3-Dipolar cycloaddition in water at room temperature / T. Shamim, S. Paul // *Catal. Lett.* - 2010. –Vol. 136, № (3-4). – P. 260–265.
- [365] Hosseinzadeh R. Preparation of Cu(OAc)<sub>2</sub>/MCM-41 catalyst and its application in the one-pot synthesis of 1,2,3-triazoles in water / R. Hosseinzadeh, F. Shahrokhi, H. Sepehrian // *Heteroatom. Chem.* - 2012. –Vol. 23, № 5. – P. 415–421.
- [366] Coelho A. Polymer-supported 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene as polyvalent ligands in the copper-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition / A. Coelho, P. Diz, O. Caamano, E. Sotelo // *Adv. Synth. Cat.* - 2010. –Vol. 352, № 5. – P. 1179–1192.
- [367] Baig N.R.B. Organic synthesis via magnetic attraction: benign and sustainable protocols using magnetic nanoferrites / N.R.B. Baig, R.S. Varma // *Green Chem.* - 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 398–417.
- [368] Nador F. Copper nanoparticles supported on silica coated maghemite as versatile, magnetically recoverable and reusable catalyst for alkyne coupling and cycloaddition reactions / F. Nador, G. Radivoy, M. A. Volpe et al. // *Appl. Catal. A Gen.* -2013. – Vol. 455. – P. 39-45.
- [369] Mukherjee N. Solvent-free one-pot synthesis of 1,2,3-triazole derivatives by ‘Click’ reaction of alkyl halides or aryl boronic acids, sodium azide and terminal alkynes over Cu/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> surface under ball-milling / N. Mukherjee, S. Ahammed, S. Bhadra, B.C. Ranu // *Green Chemistry.* - 2013. –Vol. 15, № 2. – P. 389-397.

- [370] Alix A. Copper(I)-zeolites as new heterogeneous and green catalysts for organic synthesis / A. Alix, K.S.S. Sido, P. Pale et al. // *Synthesis*. - 2010. –№ 9. – P. 1557–1567.
- [371] Beneteau V. Zeo-click synthesis: CuI-zeolite-catalyzed one-pot two-step synthesis of triazoles from halides and related compounds / V. Beneteau, A. Olmos, P. Pale, T. Boningari, J. Sommer // *Tetrahedron Lett.* - 2010. –Vol. 51, № 28. – P. 3673-3677.
- [372] Albadi J. Copper iodide nanoparticles on poly(4-vinyl pyridine) as new and green catalyst for multicomponent click synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles in water / J. Albadi, M. Keshavarz, M. Abedini, M. Vafaie-Nezhad // *Chinese Chem. Lett.* - 2012. –Vol. 23, № 7. – P. 797-800.
- [373] Albadi J. Copper iodide nanoparticles on poly(4-vinyl pyridine): A new and efficient catalyst for multicomponent click synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles in water / J. Albadi, M. Keshavarz, F. Shirini, M. Vafaie-Nezhad // *Catal. Comm.* - 2012. – Vol. 27. – P. 17-20.
- [374] Kumar B.S.P.A. Magnetically separable  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  nano particles catalyzed multicomponent synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles in tap water using ‘click chemistry’ / B.S.P.A Kumar, K.H.V. Reddy, B. Madhav et al. // *Tetrahedron Lett.* - 2012. –Vol. 53, № 34. – P. 4595-4599.
- [375] Baig N.R.B. A highly active magnetically recoverable nano ferrite-glutathione-copper (nano-FGT-Cu) catalyst for Huisgen 1,3-dipolar cycloadditions / N.R.B. Baig, R.S. Varma // *Green Chem.* - 2012. –Vol. 14, № 3. – P. 625-632.
- [376] Yamada Y.M.A. Amphiphilic self-assembled polymeric copper catalyst to parts per million levels: Click Chemistry / Y.M.A.Yamada, S.M. Sarkar, Y. Uozumi // *J. Am. Chem. Soc.* - 2012. –Vol. 134, № 22. – P. 9285–9290.
- [377] Sharghi H. Copper nanoparticles on charcoal for multicomponent catalytic synthesis of 1,2,3-triazole derivatives from benzyl halides or alkyl halides, terminal alkynes and sodium azide in water as a “green” solvent / H. Sharghi, R. Khalifeh, M. M. Doroodmand // *Adv. Synth. Cat.* - 2009. –Vol. 351, № (1-2). – P. 207–218.
- [378] Alonso F. Multicomponent synthesis of 1,2,3-triazoles in water catalyzed by copper nanoparticles on activated carbon / F. Alonso, Y. Moglie, M. Yus, G. Radivoy // *Adv. Synth. Cat.* - 2010. –Vol. 352, № 18. – P. 3208–3214.

- [379] Alonso F. Click chemistry from organic halides, diazonium salts and anilines in water catalysed by copper nanoparticles on activated carbon / F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus // *Org. Biomol. Chem.* - 2011. –Vol. 9, № 18. – P. 6385–6395.
- [380] Aufort M. Synthesis and antibiotic activity of a small molecules library of 1,2,3-triazole derivatives / M. Aufort, J. Herscovici, P. Bouhours et al. // *Bioorg Med Chem Lett.* - 2008. –Vol. 18, № 3. – P. 1195-1198.
- [381] Lin Z. Synthesis of functional acetylene derivatives from calcium carbide / Z. Lin, D. Yu, Y. N. Sum, Y. Zhang // *ChemSusChem.* - 2012. –Vol. 5, № 4. – P. 625–628.
- [382] Dururgkar K.A. Cu(I)-promoted one-pot 'S<sub>N</sub>Ar-click reaction' of fluoronitrobenzenes / K.A. Dururgkar, R.G. Gonnade, C.V. Ramana // *Tetrahedron.* - 2009. –Vol. 55, № 20. – P. 3974-3979.
- [383] Kolarovič A. Tandem Catalysis: From Alkynoic Acids and Aryl Iodides to 1,2,3-Triazoles in One Pot / A. Kolarovič, M. Schnürch, M.D. Mihovilovic // *J. Org. Chem.* - 2011. –Vol. 76, № 8. – P. 2613–2618.
- [384] Bolla K. Efficient and rapid synthesis of regioselective functionalized potassium 1,2,3-triazoletrifluoroborates via 1,3-dipolar cycloaddition / K. Bolla, T. Kim, J. H. Song, J. Ham, S. Lee // *Tetrahedron.* - 2011. –Vol. 67, № 31. – P. 5556-5563.
- [385] Kim T. Potassium (1-organo-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)trifluoroborates from ethynyltrifluoroborate through a regioselective one-pot Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction / T. Kim, J. H. Song, K.H.Jeong, S. Lee, J. Ham // *Eur. J. Org. Chem.* - 2013. –Vol. 67, № 19. – P. 3992–3996.
- [386] Qian W. One-pot synthesis of [1,2,3]triazole-fused pyrazinopyridazindione tricycles by a 'click and activate' approach / W. Qian, D. Winternheimer, A. Amegadzie, J. Allen // *Tetrahedron Lett.* - 2012. –Vol. 53, № 3. – P. 271-274.
- [387] Pericherla K. Copper-catalyzed tandem azide-alkyne cycloaddition, Ullmann type C-N coupling, and intramolecular direct arylation / K. Pericherla, A. Jha, B. Khungar, A. Kumar // *Org. Lett.* - 2013. –Vol. 15, № 17. – P. 4304–4307.
- [388] Li K. One-Pot Synthesis of 4-substituted 1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]quinolines through CuO-promoted tandem cyclization reactions of (*E*)-3-(2-bromoaryl)-1-arylprop-2-en-1-ones with sodium azide / K. Li, J. Chen, J. Li et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – № 28. – P. 6246–6248.



- [389] Vachhani D. D. Diversely substituted triazolo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepinones: A Post-Ugi copper-catalyzed tandem azide–alkyne cycloaddition/Ullmann C–N coupling approach / D. D. Vachhani, A. Kumar, S.G. Modha, S. K. Sharma et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – № 7. – P. 1223–1227.
- [390] Conrad W.E. A one-pot three-step route to triazolotriazepinoindazolones from oxazolino-2*H*-indazoles / W.E. Conrad, K.X. Rodriguez, H.H. Nguyen et al. // *Org. Lett.* - 2012. –Vol. 14, № 15. – P. 3870–3873.
- [391] Kumar D. A facile and regioselective synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles using click chemistry / D. Kumar, V. Buchi Reddy, R. S. Varma // *Tetrahedron Lett.* - 2009. – Vol. 50, № 18. – P. 2065-2068.
- [392] Huang Y. One-pot syntheses of 1,2,3-triazoles containing a pentafluorosulfanylalkyl group via click chemistry / Y. Huang, G. L. Gard, J. M. Shreeve // *Tetrahedron Lett.* - 2010. –Vol. 51, № 52. – P. 6951-6954.
- [393] Zhang J. Novel synthesis of difluoromethyl-containing 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles *via* a click–multicomponent reaction and desulfanylation strategy / J. Zhang, J. Wu, L. Shen, S. Cao // *Adv. Synth. Cat.* - 2011. –Vol. 353, № 4. – P. 580–584.
- [394] Kumaraswamy G. Tandem epoxide or aziridine ring opening by azide/copper catalyzed [3+2] cycloaddition: Efficient synthesis of 1,2,3-triazolo  $\alpha$ -hydroxy or  $\alpha$ -tosylamino functionality Motif / G. Kumaraswamy, K. Ankamma, A. Pitchaiah // *J. Org. Chem.* - 2007. –Vol. 72, № 25. – P. 9822–9825.
- [395] Rajender Reddy K. One-pot sequential synthesis of  $\beta$ -hydroxy-1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles from *in-situ* generated  $\beta$ -azido alcohol by click chemistry / K. Rajender Reddy, C. Uma Maheswari, K. Rajgopal, M. Lakshmi Kantam // *Synth. Commun.* - 2008. –Vol. 38, № 13. – P. 2158-2167.
- [396] Sharghi H. Immobilization of porphyrinatocopper nanoparticles onto activated multi-walled carbon nanotubes and a study of its catalytic activity as an efficient heterogeneous catalyst for a click approach to the three-component synthesis of 1,2,3-triazoles in water / H. Sharghi, M. H. Beyzavi, A. Safavi // *Adv. Synth. Catal.* - 2009. – Vol. 351, № (14-15). – P. 2391–2410.
- [397] Boningari T. Zeo-click chemistry: copper(I)–zeolite-catalyzed cascade reaction; one-pot epoxide ring-opening and cycloaddition / T. Boningari, A. Olmos, B.M. Reddy et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – № 33. – P. 6338–6347.

- [398] Tao C.-Z. Copper-catalyzed synthesis of aryl azides and 1-aryl-1,2,3-triazoles from boronic acids / C.-Z. Tao, X. Cui, J. Li et al. // *Tetrahedron Lett.* - 2007. –Vol. 48, № 20. – P. 3525–3529.
- [399] Mohammed S. Recyclable clay supported Cu (II) catalyzed tandem one-pot synthesis of 1-aryl-1,2,3-triazoles / S. Mohammed, A.K. Padala, B.A. Dar et al. // *Tetrahedron.* - 2012. –Vol. 68, № 39. – P. 8156-8162.
- [400] Kumar A.S. Magnetically recoverable  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  nanoparticles: catalyzed synthesis of aryl azides and 1,4-diaryl-1,2,3-triazoles from boronic acids in water / A.S. Kumar, M.A. Reddy, M. Knorn, O. Reiser, B. Sreedhar // *Eur. J. Org. Chem.* - 2013. – № 21. – P. 4674–4680.
- [401] Kumar D. An efficient, one-pot, regioselective synthesis of 1,4-diaryl-1*H*-1,2,3-triazoles using click chemistry / D. Kumar, V. Buchi Reddy // *Synthesis.* – 2010. – № 10. – P. 1687–1691.
- [402] Lee I.Y.C. One-pot synthesis of 1,2,3-triazoles from michael reaction / I.Y.C. Lee, O.J. Yu, H.-J. Lim, H.W. Lee // *Bull. Korean. Chem. Soc.* - 2008. –Vol. 29, № 4. – P. 723-724.
- [403] Barral K. Efficient conversion of aromatic amines into azides: a one-pot synthesis of triazole linkages / K. Barral, A.D. Moorhouse, J.E. Moses // *Org. Lett.* – 2007. –Vol. 9, № 9. – P. 1809-1811.
- [404] Moorhouse A.D. Microwave enhancement of a ‘one-pot’ tandem azidation–‘click’ cycloaddition of anilines / A.D. Moorhouse, J.E. Moses // *Synlett.* – 2008. – № 14. – P. 2089–2090.
- [405] Zhang F. Benzyne click chemistry with in situ generated aromatic azides / F. Zhang, J. E. Moses // *Org. Lett.* - 2009. – Vol. 11, № 7. – P. 1587-1590.
- [406] Fletcher J.T. Fast dye salts provide fast access to azidoarene synthons in multi-step one-pot tandem click transformations / J.T. Fletcher, J.E. Reilly // *Tetrahedron Lett.* - 2011. – Vol. 52, № 42. – P. 5512–5515.
- [407] Smith N.M. One-pot, three-component copper-catalysed ‘click’ triazole synthesis utilising the inexpensive, shelf-stable diazotransfer reagent imidazole-1-sulfonyl azide hydrochloride / N.M. Smith, M.J. Greaves, R. Jewell et al. // *Synlett.* - 2009. –№ 9. – P. 1391–1394.

- [408] Suarez J.R. Nonafluorobutanesulfonyl azide: A shelf-stable diazo transfer reagent for the synthesis of azides from primary amines / J.R. Suarez, B. Trastoy, E. Porez Ojeda et al. // *Adv. Synth. Catal.* - 2010. – Vol. 352, № (14-15). – P. 2515–2520.
- [409] Chandrasekhar S. Three-component coupling of alkynes, Baylis–Hillman adducts and sodium azide: a new synthesis of substituted triazoles / S. Chandrasekhar, D. Basu, C. Rambabu // *Tetrahedron Lett.* - 2006. – Vol. 47, № 18. – P. 3059–3063.
- [410] Basavaiah D. Synthesis of fused nine-membered rings: a simple protocol for synthesis of [1,2,3]-triazolo-[1,4]-benzoxazonine frameworks from the Baylis–Hillman acetates / D. Basavaiah, B. S. Reddy, H. Lingam // *Tetrahedron.* – 2013. – Vol. 69, № 47. – P. 10060–10067.
- [411] Quan Z.-J. Copper-catalyzed click synthesis of functionalized 1,2,3-triazoles with 3,4-dihydropyrimidinone or amide group via a one-pot four-component reaction / Z.-J. Quan, Q. Xu, Z. Zhang, Y.-X. Da, X.-C. Wang // *Tetrahedron.* - 2013. – Vol. 69, № 2. – P. 881-887.
- [412] Surendra Reddy P. Tandem oxidative  $\alpha$ -tosyloxylation of alcohols/nucleophilic addition of azide/copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition / P. Surendra Reddy, B. Sreedhar // *Synthesis.* - 2009. – № 24. – P. 4203–4207.
- [413] Kamijo S. A One-pot procedure for the regiocontrolled synthesis of allyltriazoles *via* the Pd-Cu bimetallic catalyzed three-component coupling reaction of nonactivated terminal alkynes, allyl carbonate, and trimethylsilyl azide / S. Kamijo, T. Jin, Z. Huo, Y. Yamamoto // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69. – P. 2386–2393.
- [414] Keshavarz M. [bmim]BF<sub>4</sub>/[Cu(Im<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]CuCl<sub>2</sub> as a novel catalytic reaction medium for click cyclization / M. Keshavarz, B. Karami, A. Zarei Ahmady et al. // *C. R. Chimie.* - 2013. – Vol. 17, № 6. – P. 570-576.
- [415] Wu Y.-M. Studies on New Strategies for the Synthesis of Oligomeric 1,2,3-Triazoles / Y.-M. Wu, J. Deng, Q.-Y. Chen // *Synlett.* - 2006. – № 4. – P. 645-647.
- [416] Yoo E.J. Mechanistic studies on the Cu-catalyzed three-component reactions of sulfonyl azides, 1-alkynes and amines, alcohols, or water: Dichotomy *via* a common pathway / E.J. Yoo, M. Ahlquist, I. Bae et al. // *J. Org. Chem.* - 2008. – Vol. 73, № 14. – P. 5520–5528.
- [417] Carcenac Y. Palladium-catalyzed cross-coupling of 1,4-disubstituted 5-iodo-1,2,3-triazoles with organotin reagents / Y. Carcenac, M. Abarbri, A. Duchene, J. Thibonnet, F. David-Quillot // *Synthesis.* - 2013. – Vol. 45, № 5. – P. 633-638.

- [418] Diner P. Short cut to 1,2,3-triazole-based p38 MAP kinase inhibitors via [3+2]-cycloaddition chemistry / P. Diner, T. Andersson, J. Kjellen et al. // *New J. Chem.* - 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 1010-1016.
- [419] Hein J.E. Copper(I)-catalyzed cycloaddition of organic azides and 1-iodoalkynes / J.E. Hein, J.C. Tripp, L.B. Krasnova, K.B. Sharpless, V.V. Fokin // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2009. – Vol. 48, № 43. – P. 8018–8021.
- [420] Goyard D. Synthesis of 5-halogenated 1,2,3-triazoles under stoichiometric Cu(I)-mediated azide–alkyne cycloaddition (CuAAC or ‘Click Chemistry’) / D. Goyard, J.-P. Praly, S. Vidal // *Carbohydrate Res.* - 2012. – Vol. 362, № 43. – P. 79–83.
- [421] Worrell B. T. Halogen exchange (Halex) reaction of 5-iodo-1,2,3-triazoles: synthesis and applications of 5-fluorotriazoles / B. T. Worrell, J. E. Hein, V. V. Fokin // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – Vol. 51, № 47. – P. 11791–11794.
- [422] Tanaka K. Acceleration of Cu(I)-mediated Huisgen 1,3-dipolarcycloaddition by histidine derivatives / K. Tanaka, C. Kageyama, K. Fukase // *Tetrahedron Lett.* - 2007. – Vol. 48, № 37. – P. 6475–6479.
- [423] Yan R. A One-pot three-component radiochemical reaction for rapid assembly of <sup>125</sup>I-labeled molecular probes / R. Yan, K. Sander, E. Galante et al. // *J. Am. Chem. Soc.* - 2013. – Vol. 135, № 2. – P. 703–709.
- [424] De Simone R. Structure-based discovery of inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1, 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase-activating protein: Promising hits for the development of new anti-inflammatory agents / R. de Simone, M.G. Chini, I. Bruno et al. // *J. Med. Chem.* - 2011. – Vol. 54, № 6. – P. 1565–1575.
- [425] Li L. A new synthetic protocol for one-pot preparations of 5-halo-1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles / L. Li, Y. Li, R. Li, A. Zhu, Zhang Gu // *Aust. J. Chem.* - 2011. – Vol. 64, № 10. – P. 1383–1389.
- [426] Li L. CuBr-NCS-mediated multicomponent azide-alkyne cycloaddition: Mild and efficient synthesis of 5-bromo-1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles / L. Li, R. Li, A. Zhu, G. Zhang, L. Zhang // *Synlett.* - 2011. – № 6. – P. 874-878.
- [427] Rostovtsev V.V. A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective ligation of azides and terminal alkynes / V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2002. – Vol. 41, № 14. – P. 2596-2599.

- [428] Himo F. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates / F. Himo, T. Lovell, R.V.V. Hilgraf et al. // *J. Am. Chem. Soc.* - 2005. – Vol. 127, № 1. – P. 210-216.
- [429] Bock V.D. CuI-catalyzed alkyne–azide “click” cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective / V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen // *Eur. J. Org. Chem.* - 2006. – № 1. – P. 51–68.
- [430] Ackermann L. Copper-catalyzed “click” reaction/direct arylation sequence: modular syntheses of 1,2,3-triazoles / L. Ackermann, H.K. Potukuchi, D. Landsberg, R. Vicente // *Org. Lett.* - 2008. – Vol. 10, № 14. – P. 3081-3084.
- [431] Alonso F. Copper-catalysed multicomponent click synthesis of 5-alkynyl 1,2,3-triazoles under ambient conditions / F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus // *Synlett.* - 2012. – № 23. – P. 2179–2182.
- [432] Wang B. Easy preparation of 1,4,5-trisubstituted 5-(2-alkoxy-1,2-dioxoethyl)-1,2,3-triazoles by chemoselective trapping of copper(I)–carbon bond with alkoxalyl chloride / B. Wang, M.N. Ahmed, J. Zhang et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 54, № 45. – P. 6097-6100.
- [433] Malnuit V. Tandem azide–alkyne 1,3-dipolar cycloaddition/electrophilic addition: a concise three-component route to 4,5-disubstituted triazolyl-nucleosides / V. Malnuit, M. Duca, A. Manout et al. // *Synlett.* - 2009. – № 13. – P. 2123–2128.
- [434] Cai Q. A CuAAC/Ullmann C-C coupling tandem reaction: copper-catalyzed reactions of organic azides with *N*-(2-iodoaryl)-propiolamides or 2-iodo-*N*-(prop-2-ynyl)-benzenamines / Q. Cai, J. Yan, K. Ding // *Org. Lett.* - 2012. – Vol. 14, № 13. – P. 3332–3335.
- [435] Chowdhury C. Palladium–copper catalysed heteroannulation of acetylenic compounds: an expeditious synthesis of isoindoline fused with triazoles / C. Chowdhury, S.B. Mandal, B. Achari // *Tetrahedron Lett.* - 2005. – Vol. 46, № 49. – P. 8531–8534.
- [436] Arnanz A. Bifunctional metal organic framework catalysts for multistep reactions: MOF-Cu(BTC)-[Pd] catalyst for one-pot heteroannulation of acetylenic compounds / A. Arnanz, M. Iglesias, M. Pintado-Sierra et al. // *Adv. Synth. Catal.* - 2012. – Vol. 354, № 7. – P. 1347–1355.
- [437] Brahma K. Facile Synthesis of [1,2,3]-triazole-fused isoindolines, tetrahydroisoquinolines, benzoazepines and benzoazocines by palladium-copper

- catalysed heterocyclisation / K. Brahma, B. Achari, C. Chowdhury // *Synthesis*. - 2013. – Vol. 45, № 4. – P. 545-555.
- [438] Ellison A. Microwave assisted synthesis of triazolobenzoxazepine and triazolobenzoxazocine heterocycles / A. Ellison, R. Boyer, P. Hoogestraat, M. Bell // *Tetrahedron Lett.* - 2013. – Vol. 54, № 45. – P. 6005-6007.
- [439] Li L. A Copper(I)-catalyzed three-component domino process: assembly of complex 1,2,3-triazolyl-5-phosphonates from azides, alkynes, and H-phosphates / L. Li, G. Hao, A. Zhu et al. // *Chem. Eur. J.* - 2013. – Vol. 19, № 43. – P. 14403–14406.
- [440] Zhou Y. Direct synthesis of 1,4-disubstituted-5-alumino-1,2,3-triazoles: copper-catalyzed cycloaddition of organic azides and mixed aluminum acetylides / Y. Zhou, T. Lecourt, L. Micouin // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2010. – Vol. 49, № 14. – P. 2607–2610.
- [441] Meza-Avina M.E. Selective formation of 1,5-substituted sulfonyl triazoles using acetylides and sulfonyl azides / M.E. Meza-Avina, M.K. Patel, C.B. Lee et al. // *Org. Lett.* - 2011. – Vol. 13, № 12. – P. 2984–2987.
- [442] Akao A. A versatile one-pot synthesis of 4-aryl-1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles via 1,3-dipolar cycloaddition followed by Negishi reaction under new conditions / A. Akao, T. Tsuritani, S. Kii et al. // *Synlett.* - 2007. – № 1. – P. 31-36.
- [443] Zink D.M. Improved one-pot synthesis of C<sub>3</sub>-Symmetric clickphos and related ligands: Structures of unique triazole–zinc complexes / D.M. Zink, S. Braese, T. Baumann, M. Nieger // *Eur. J. Org. Chem.* - 2011. – № 8. – P. 1432–1437.
- [444] Liu D. Triazole-based monophosphines for suzuki–miyaura coupling and amination reactions of aryl chlorides / D. Liu, W. Gao, Q. Dai, X. Zhang // *Org Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 22. – P. 4907–4910.
- [445] Dai Q. Triazole-based monophosphine ligands for palladium-catalyzed cross-coupling reactions of aryl chlorides / Q. Dai, W. Gao, D. Liu, L. M. Capes, X. Zhang // *J. Org. Chem.* - 2006. – Vol. 71, № 10. – P. 3928–3934.
- [446] Yan Z.-Y. General synthesis of (1-substituted-1*H*-1,2,3-triazol-4-ylmethyl)-dialkylamines via a copper(I)-catalyzed three-component reaction in water / Z.-Y. Yan, Y.-B. Zhao, M.-J. Fan, W.-M. Liu, Y.-M. Liang // *Tetrahedron.* - 2005. – Vol. 61, № 39. – P. 9331-9337.

- [447] Hassan S. Three-component chemoenzymatic synthesis of amide ligated 1,2,3-triazoles / S. Hassan, R. Tschersich, T.J.J. Müller // *Tetrahedron Lett.* - 2013. – Vol. 54, № 35. – P. 4641-4644.
- [448] Stefani H.A. J One-pot three-component synthesis of indole-3-glyoxyl derivatives and indole-3-glyoxyl triazoles / H.A. Stefani, S.N.S. Vasconcelos, F.B. Souza et al. // *Tetrahedron Lett.* - 2013. – Vol. 54, № 43. – P. 5821-5825.
- [449] Torkian L. An efficient one-pot, four-component synthesis of {(1*H*-1,2,3-Triazol-4-yl)methoxy}phenyl}-1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-dione derivatives / L. Torkian, M. Dabiri, M. Bararjanian, P. Salehi et al. // *Helv. Chim. Acta.* - 2011. – Vol. 94, № 8. – P. 1416–1425.
- [450] Qian W. One-pot synthesis of 3-triazolyl-2-iminochromenes via a catalytic three component cascade reaction / W. Qian, A. Amegadzie, D. Winterheimer, J. Allen // *Org. Lett.* - 2013. – Vol. 15, № 12. – P. 2986-2989.
- [451] MaGee D.I. Efficient one-pot, four-component synthesis of 1,2,3-triazole-linked tetrahydrobenzo[*b*]pyrans / D.I. MaGee, P. Salehi, M. Dabiri, M. Bahramnejad // *Synth. Commun.* - 2013. – Vol. 43, № 4. – P. 486-497.
- [452] Dhondge A.P. A facile synthesis of 4,6,7,8,8a,9-hexahydropyrrolo[1,2-*a*] [1,2,3]triazolo[1,5-*d*]pyrazines by a three-component coupling reaction followed by intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition // A.P. Dhondge, S.N. Afraj, C. Nuzlia, C. Chen, G.-H. Lee // *Eur. J. Org. Chem.* - 2013. – № 19. – P. 4119–4130.
- [453] Guggenheim K.G. One-pot, two-step cascade synthesis of quinazolinotriazolobenzodiazepines / K.G. Guggenheim, H. Toru, M.J. Kurth // *Org. Lett.* - 2012. – Vol. 14, № 14. – P. 3732–3735.
- [454] Donald J.R. Synthesis and diversification of 1,2,3-triazole-fused 1,4-benzodiazepine scaffolds / J.R. Donald, S.F. Martin // *Org. Lett.* - 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 852–855.
- [455] Donald J.R. Application of a sequential multicomponent assembly process/huisgen cycloaddition strategy to the preparation of libraries of 1,2,3-triazole-fused 1,4-benzodiazepines / J.R. Donald, R.R. Wood, S.F. Martin // *ACS Comb. Sci.* - 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 135–143.
- [456] Sunderhaus J.D. Applications of multicomponent reactions for the synthesis of diverse heterocyclic scaffolds / J.D. Sunderhaus, C. Dockendorff, S. F. Martin // *Org. Lett.* - 2007. – Vol. 9, № 21. – P. 4223-4226.

- [457] Saeedi M. Synthesis of novel fused 4,5-dihydro-1,2,3-triazolo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepine derivatives via four-component Ugi-Smiles-type reaction / M. Saeedi, M. Mahdavi, A. Foroumadi, A. Shafiee // *Tetrahedron*. - 2013. – Vol. 69, № 16. – P. 3506-3510.
- [458] Gracias V. Synthesis of fused triazolo-imidazole derivatives by sequential van Leusen/alkyne–azide cycloaddition reactions / V. Gracias, D. Darczak, A.F. Gasiiecki, S.W. Djuric // *Tetrahedron Lett.* - 2005. – Vol. 46, № 52. – P. 9053-9056.
- [459] Nguyen H.H. Facile One-pot assembly of imidazotriazolobenzodiazepines via Indium(III)-catalyzed multicomponent reactions / H.H. Nguyen, T.A. Palazzo, M.J. Kurth // *Org. Lett.* - 2013. – Vol. 15, № 17. – P. 4492–4495.
- [460] Arigela R.K. Cascade intermolecular michael addition\_intramolecular azide/internal alkyne 1,3-dipolar cycloaddition reaction in one pot / R.K. Arigela, A.K. Mandadapu, S.K. Sharma et al. // *Org Lett.* - 2012. – Vol. 14, № 7. – P. 1804–1807.
- [461] Akritopoulou-Zanze I. A versatile synthesis of fused triazolo derivatives by sequential Ugi/alkyne–azide cycloaddition reactions / I. Akritopoulou-Zanze, V. Gracias, S.W. Djuric // *Tetrahedron Lett.* - 2004. – Vol. 45, № 46. – P. 8439-8441.
- [462] Pirali T. One-pot synthesis of macrocycles by a tandem three-component reaction and intramolecular [3+2] cycloaddition / T. Pirali, G.C. Tron, J. Zhu // *Org. Lett.* - 2006. – Vol. 8, № 18. – P. 4145-4148.
- [463] Alcaide B. Regio- and diastereoselective synthesis of *beta*-lactam-triazole hybrids via Passerini/CuAAC sequence / B. Alcaide, C. Aragoncillo, R. Callejo et al. // *J. Org. Chem* - 2012. – Vol. 77, № 16. – P. 6917–6928.
- [464] Thomas A.W. A concise route to triazolobenzodiazepine derivatives *via* a one-pot alkyne-azide cycloaddition reaction / A.W. Thomas // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2002. – Vol. 12, № 14. – P. 1881-1884.
- [465] Molteni G. Thieno[2,3-*f*]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepines and thieno[2,3-*f*]triazolo[1,5-*a*][1,4]oxazepines from azide cycloaddition / G. Molteni, P.D. Buttero // *Heterocycles*. - 2009. – Vol. 78, № 11. – P. 2837-2844.
- [466] Mohapatra D.K. Click chemistry based rapid one-pot synthesis and evaluation for protease inhibition of new tetracyclic triazole fused benzodiazepine derivatives / D.K. Mohapatra, P.K. Maity, M. Shabab // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*- 2009. – Vol. 19, № 17. – P. 5241–5245.



- [467] Granger B.A. Multicomponent assembly strategies for the synthesis of diverse tetrahydroisoquinoline scaffolds / B.A. Granger, K. Kaneda, S.F. Martin // *Org Lett.* - 2011. – Vol. 13, № 17. – P. 4542–4545.
- [468] Majumdar K.C. An efficient one-pot strategy for the synthesis of triazole-fused 1,4-benzodiazepinones from *N*-substituted 2-azidobenzamides / K.C. Majumdar, S. Ganai // *Synthesis.* - 2013. – № 45. – P. 2619–2625.
- [469] Majumdar K.C. An expedient approach to substituted triazolo[1,5-*a*] [1,4]benzodiazepines *via* Cu-catalyzed tandem Ullmann C-N coupling/ azide-alkyne cycloaddition / K. C. Majumdar, S. Ganai // *Tetrahedron Lett.* - 2013. – Vol. 54, № 46. – P. 6192-6195.
- [470] Qian W. Copper-catalyzed domino cycloaddition/C-N coupling/cyclization/(C-H arylation): An efficient three-component synthesis of nitrogen polyheterocycles / W. Qian, H. Wang, J. Allen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – Vol. 52, № 42. – P. 10992-10996.
- [471] Olesen P.H. Synthesis and in vitro characterization of 1-(4-aminofurazan-3-yl)-5-dialkylaminomethyl-1*H*-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid derivatives. A new class of selective GSK-3 inhibitors / P. H. Olesen, A. R. Sørensen, B. Ursø // *J. Med. Chem.* - 2003. – Vol. 46, № 15. – P. 3333–3341.
- [472] Pokhodylo N.T. Synthesis of 1-(*R*-phenyl)-5-(*R*-methyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids by one-pot tandem reaction / N. T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk, M. D. Obushak // *Synth. Commun.* – 2010. - Vol. 40, № 13. – P. 1932–1938.
- [473] Pokhodylo N.T. One-pot multicomponent synthesis of 1-aryl-5-methyl-*N*-R<sup>2</sup>-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamides: An easy procedure for combinatorial chemistry / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // *J. Comb. Chem.* – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 481–485.
- [474] Походило Н.Т. 1-(*R*-Фенил)-5-метил-*N*-R<sup>1</sup>-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамиды / Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Серия монографий Interbioscreen “Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты”. – Москва: МБФНП. – 2014. – Т. 2. – С. 407–408.
- [475] Пат. 74234 Україна, МПК6 С С07D 249/06 (2006.01), С07D 401/12 (2006.01), С07D 403/12 (2006.01). Спосіб одержання 1-арил-5-метил-*N*-R<sup>2</sup>-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів / Походило Н. Т., Обушак М. Д., Матійчук В. С., Шийка О. Я.;

- заявник і власник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № u201203220; заявл. 19.03.2012; опубл. 25.10.2012, Бюл. № 20/2012.
- [476] Niu T.-F. Chemoselective preparation of unsymmetrical *bis*(1,2,3-triazole) derivatives and application in *bis*(1,2,3-triazole)-modified peptidomimetic synthesis / T.-F. Niu, L. Gu, W.-B.Yi, C. Cai, L. Wang // Eur. J. Org. Chem. - 2012. – № 34. – P. 6767–6776.
- [477] Niu T.-F. Chemoselective preparation of 1,2,3-triazole–isoxazole bisfunctional derivatives and their application in peptidomimetic synthesis / T.-F. Niu, L. Gu, W.-B.Yi, C. Cai, L. Wang // Org. Biomol. Chem. - 2013. - Vol. 11, № 6. – P. 1040-1048.
- [478] Niu T.-F. Copper-free route to triazole-modified peptidomimetic by the combination of two multicomponent reactions in one pot / T.-F. Niu, L. Gu, W.-B.Yi, C. Cai, L. Wang // ACS Comb. Sci. - 2012. - Vol. 14, № 5. – P. 309–315.
- [479] Tennant G. The chemistry of polyazaheterocyclic compounds. Part 1. The structure and reactivity of the 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]quinazoline ring system / G. Tennant // J. Chem. Soc. C – 1966.-P. 2290-2295.
- [480] Sutherland D.R. The Chemistry of Polyazaheterocyclic Compounds. Part VII. Extensions of a *v*-triazolo[1,5-*a*]quinazoline synthesis and a new route to 4-aminoquinazoline derivatives / D.R. Sutherland, G.Tennant // J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. – 1974. – P. 534-540.
- [481] Smith C.J. A fully automated, multistep flow synthesis of 5-amino-4-cyano-1,2,3-triazoles // C.J. Smith, N. Nikbin, S.V. Ley, H. Lange, I.R. Baxendale // Org. Biomol. Chem. - 2011. - Vol. 9, № 6. – P. 1938-1947.
- [482] Bertelli L. Substituted 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]quinazolines: synthesis and binding to benzodiazepine and adenosine receptors / L. Bertelli, G. Biagi, I. Giorgi et al. // Eur. J. Med. Chem. - 2000. - Vol. 9, № 3. – P. 333-341.
- [483] Jones P. Rapid analogue synthesis of C-5 substituted 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]quinazolines / P. Jones, M.Chambers // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58, № 50 – P. 9973-9981.
- [484] Lee K. Development of improved inhibitors of wall teichoic acid biosynthesis with potent activity against *Staphylococcus aureus* / K. Lee, J. Campbell, J.G. Swoboda, S. Walker, G.D. Cuny // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2010. – Vol. 20, № 5 – P. 1767–1770.
- [485] Ivachtchenko A.V. Solution phase parallel synthesis of substituted 3-phenylsulfonyl-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinazolines: Selective serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists /

- A.V. Ivachtchenko, E.S. Golovina, M.G. Kadieva et al. // *J. Comb. Chem.* - 2010. – Vol. 12, № 4 – P. 445–452
- [486] Pokhodylo N.T. A design strategy for drug-like polyheterocycles containing 1,2,3-triazole core / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // *Book of abstracts of the VIth International Conference “Chemistry of nitrogen containing heterocycles”*. – Kharkiv, Ukraine, November 12-16th, 2012. – P. 150.
- [487] Походило Н. Нові каскади гетероциклів з фрагментом 1,2,3-триазолу / Н. Походило, В. Матійчук, М. Обушак // *Тези доп. XIII наукової конференції “Львівські хімічні читання – 2011”*. – Львів, 30 травня – 1 червня, 2011. – С. У4.
- [488] Shen H.C. Discovery of novel tricyclic full agonists for the g-protein-coupled niacin receptor 109A with minimized flushing in rats / H.C. Shen, F.-X. Ding, Q. Deng et al. // *J. Med. Chem.* - 2009. – Vol. 52, № 8 – P. 2587–2602.
- [489] Westerlund C. The synthetic utility of heteroaromatic azido compounds. part VI. preparation of some 1*H*-1,2,3-Triazolo[1,5-*a*]thieno[3,2-*d*]pyrimidines / C. Westerlund // *J. Heterocyclic Chem.* – 1980. – Vol. 17, № 8 – P. 1765-1769.
- [490] Lauria A. An unexpected Dimroth rearrangement leading to annelated thieno[3,2-*d*] [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines with potent antitumor activity / A. Lauria, C. Patella, I. Abbate et al // *Eur. J. Med. Chem.* - 2013. – Vol. 65 – P. 381-388.
- [491] Ivachtchenko A.V. Synthesis and biological study of 3-(phenylsulfonyl)thieno[2,3-*e*] [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines as potent and selective serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists / A.V. Ivachtchenko, E.S. Golovina, M.G. Kadieva et al. // *Bioorg. Med. Chem.* - 2010. – Vol. 18, № 14 – P. 5282-5290.
- [492] Anderson M.O. Nanomolar potency and metabolically stable inhibitors of kidney urea transporter UT-B / M.O. Anderson, J. Zhang, Y. Liu et al. // *J. Med. Chem.* -2012. – Vol. 55, № 12. – P. 5942-5950.
- [493] Lauria A. Pyrrolo[3,4-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine and pyrrolo[3,4-*d*] [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine. New tricyclic ring systems of biological interest / A. Lauria, P. Diana, P. Barraja et al. // *J. Heterocyclic Chem.* – 2000. – Vol. 37, № 4. – P. 747–750.
- [494] Lauria A. New tricyclic systems of biological interest. Annelated 1,2,3-triazolo[1,5-*a*] pyrimidines through domino reaction of 3-azidopyrroles and methylene active nitriles / A. Lauria, P. Diana, P. Barraja et al. // *Tetrahedron.* - 2002. – Vol. 58, № 48. – P. 9723–9727.

- [495] Lauria A. A new tetracyclic ring system of biological interest. indolo[3,2-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines through domino reactions of 2-azidoindole / A. Lauria, C. Patella, P. Diana et al. // *Heterocycles*. – 2003. – Vol. 60, № 12. – P. 2669-2675.
- [496] Lauria A. A synthetic approach to new polycyclic ring system of biological interest through domino reaction: Indolo[2,3-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine / A. Lauria, C. Patella, P. Diana et al. // *Tetrahedron Lett.* - 2006. – Vol. 47, № 13. – P. 2187-2190.
- [497] Lauria A. Design and synthesis of 4-substituted indolo[3,2-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives with antitumor activity / A. Lauria, C. Patella, P. Diana et al. // *J. Med. Chem.* - 2008. – Vol. 51, № 7. – P. 2037–2046.
- [498] Khan M.A. Fused pyrazolopyrimidines. I. Pyrazolo[4,3-*e*]-*v*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine. A new heterocyclic system / M.A. Khan, A.C.C. Fereitas // *J. Heterocyclic Chem.* - 1980. – Vol. 17, № 7. – P. 1603-1604.
- [499] Lauria A. Pyrazolo[3,4-*d*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine: a new ring system through Dimroth rearrangement / A. Lauria, I. Abbate, C. Patella et al. // *Tetrahedron Lett.* - 2008. – Vol. 49, № 35. – P. 5125-5128.
- [500] Freitas A.P. Synthesis of 5-azido-4-cyanoimidazole and its reaction with active methylene compounds / A.P. Freitas, M.F.J.R.P. Proenca, B.L. Booth // *J. Heterocyclic Chem.*– 1995. – Vol. 32, № 2. – P. 457-462.
- [501] L'abbé G. Synthesis of 5-diazomethyl substituted *v*-Triazolo [4,5-*d*]pyrimidines / G. L'abbé, F. Godts, S. Toppet // *Bull. Soc. Chim. Belg.* - 1984. – Vol. 94, № 7. – P. 441–447.
- [502] L'abbé G. Diazoimine-triazole equilibrium in fused 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / G. L'abbé, F. Godts, S. Toppet // *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* - 1985. – P. 589-590.
- [503] L'abbé G. Synthesis and crystal structure of *bis*[1,2,3]triazolo[1,5-*a*:4',5'-*d*]pyrimidin-9-ones / G. L'abbé, F. Godts, S. Toppet et al. // *Bull. Soc. Chim. Belg.* - 1987. – Vol. 96, № 8. – P. 587–593.
- [504] Pokhodylo N.T. Synthesis of ethyl 4,5-disubstituted 2-azido-3-thiophenecarboxylates and use in the synthesis of thieno[3,2-*e*][1,2,3] triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5(4*H*)-ones / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65, № 13. – P. 2678–2683.

- [505] Pokhodylo N.T. Novel selected tandem transformations of the amino and carbonyl/nitrile groups in the gewald thiophenes / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka, R.D. Savka, M.D. Obushak // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2010. – Vol. 185, № 10. – P. 2092–2100.
- [506] Liebscher J. Eine einfache synthese von  $\beta$ -chlorzimtsaurenitrilen nach einer modifizierten vilsmeier-haack-arnold-reaktion / J. Liebscher, B. Neumann, H. Hartmann // J. Prakt. Chem – 1983. – Vol. 325, № 6. – P. 915–918.
- [507] Gewald K. Substituierte 3-amino-thiophene und 3-amino-selenophene aus  $\beta$ -chlor-2-cyan zimtsaurenitril / K. Gewald, U. Hain // Monatsh. Chem. – 1992. – Vol. 123. – P. 455–459.
- [508] Обушак М.Д. Заміщені 2- і 3-амінотіофени: синтез та застосування / М.Д. Обушак, Ю.В. Остап'юк, Н.Т. Походило, О.Я. Шийка, В.С. Матійчук, М.А. Тупичак, М.І. Кравець, М.В. Шегедин // Тези доп. XXIV Української конференції з органічної хімії. – Полтава, 19–23 вересня, 2016. Л-2.
- [509] Pokhodylo N.T. Facile and efficient one-pot procedure for thieno[2,3-*e*][1,2,3] triazolo[1,5-*a*]pyrimidines preparation / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka, M.D. Obushak // Synth. Commun. – 2014. – Vol. 44, № 7. – P. 1002–1006.
- [510] Походьло Н.Т. Синтез новой гетероциклической системы – пиридо[3',2':4,5] тиено[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидина / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. - № 7. – С. 1100-1103. [Pokhodylo N. T. Synthesis of the new heterocyclic system – pyrido[3',2':4,5]thieno [2,3-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine / N. T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk, M. D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compds. – 2009. – Vol. 45, № 7. – P. 881–883.]
- [511] Pokhodylo N.T. New cascade reaction of azides with malononitrile dimer to polyfunctional[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka // Synth. Commun. – 2017. – Vol. 47, № 11. – P. 1096–1101.
- [512] Wang P. Synthesis of  $N^3,5'$ -Cyclo-4-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)-*vic*-triazolo[4,5-*b*]pyridin-5-one, a novel compound with anti-Hepatitis C virus activity / P. Wang, L. Hollecker, K.W.Pankiewicz et al. // J. Med. Chem. - 2004. – Vol. 47, № 24. – P. 6100– 6103.
- [513] Wang P. Synthesis and structure–activity relationships of novel anti-Hepatitis C agents:  $N^3,5'$ -cyclo-4-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)-*vic*-triazolo[4,5-*b*]pyridin-5-one derivatives / P. Wang, J. Du, S. Rachakonda et al. // J. Med. Chem. - 2005. – Vol. 48, № 20. – P. 6454–6460.

- [514] Wang P. Synthesis of N<sup>3</sup>,5'-cyclo-4-(β-D-ribofuranosyl)-*vic*-triazolo[4,5-*b*]pyridin-5-one and its 3'-deoxysugar analogue as potential anti-Hepatitis C virus agents / P. Wang, L. Hollecker, K.W. Pankiewicz et. al. // Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids. - 2005. – Vol. 24, № (5-7). – P. 957–960.
- [515] L'abbe G. A new general synthetic method of [1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridines / G. L'abbe, A. Vandendriessche, N. Weyns // Bull. Soc. Chim. Belg. - 1988. – Vol. 97, № 1. – P. 85–86.
- [516] Cacciari B. Facile and versatile route to the synthesis of fused 2-pyridones: useful intermediates for polycyclic systems / B. Cacciari, G. Spalluto // Synth. Commun. - 2006. – Vol. 36, № 9. – P. 1173–1183.
- [517] Pokhodylo N.T. Selectivity in domino reaction of *ortho*-carbonyl azides with malononitrile dimer leading to [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka, M.A. Tupychak, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol. 54, № 2. – P. 209–212.
- [518] Roh J. Synthesis and functionalization of 5-substituted tetrazoles / J. Roh, K Vávrová, A. Hrabálek // Eur. J. Org. Chem. – 2012. – № 31. – P. 6101–6118.
- [519] Aureggi V. 1,3-Dipolar cycloaddition: click chemistry for the synthesis of 5-substituted tetrazoles from organoaluminum azides and nitriles / V. Aureggi, G. Sedelmeier // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. - 2007. – Vol. 46, № 44. – P. 8440-8444.
- [520] Zubarev V.Yu. Methods for the synthesis of mono- and polynuclear NH-tetrazoles / V.Yu. Zubarev, V.A. Ostrovskii // Chem. Heterocycl. Compd. - 2000. – Vol. 36, № 7. – P. 759–774.
- [521] Колдобский Г.И. Тетразоли / Г.И. Колдобский, В.А. Островский // Успехи химии. – 1994. – Т. 63, №10. – С. 847-865.
- [522] Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. Vol.4. Tetrazoles / Ed. Butler R.N. Pergamon, 1996. — P. 621–678.
- [523] Гапоник П.Н. Синтез и свойства 1-(2-гидроксиэтил)тетразолу / П.Н. Гапоник, В.П. Каравай // Химия гетероцикл. соединений – 1985. – № 10. – С. 1422-1424.
- [524] Гапоник П.Н. Синтез 1-замещенных тетразолов гетероциклизацией первичных аминов, ортомуравьиного эфира и азиды натрия / П.Н. Гапоник, В.П. Каравай, Ю.В. Григорьев // Химия гетероцикл. соединений – 1985. – №11. – С. 1521-1524.
- [525] Grigoriev Y.V. Synthesis of tetrazole and its derivatives by heterocyclization reaction involving primary amines, orthoesters, and azides / Y.V. Grigoriev, S.V. Voitekhovich,

- V.P. Karavai, O.A. Ivashkevich // Chem. Heterocycl. Compd. - 2017. – Vol. 53, № (6-7). – P. 670–681.
- [526] Sarvary A. A review of syntheses of 1,5-disubstituted tetrazole derivatives. / A. Sarvary, A. Maleki // Mol. Divers. - 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 189-212.
- [527] Походьло Н.Т. Изучение региоселективности реакции алкилирования 5-замещенных тетразолов хлорацетамидами / Н.Т. Походьло, Р.Д. Савка, В.С. Матийчук, Н.Д.Обушак // Журн. общ. химии. – 2010. - Т.80, №4. – С. 675–680. [Pokhodylo N.T. A Study of alkylation regioselectivity of 5-substituted tetrazoles with chloroacetamides / N.T. Pokhodylo, R.D. Savka, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // Russ. J. Gen. Chem. – 2010. – Vol. 80, № 4. – P. 836–841.]
- [528] Athanassopoulos C.M. Efficient syntheses of 5-aminoalkyl-1*H*-tetrazoles and of polyamines incorporating tetrazole rings // C.M. Athanassopoulos, T. Garnelis, D. Vahliotis, D. Papaioannou / Org. Lett. - 2005. – Vol. 7, № 4. – P. 561–564.
- [529] Balsanek V. Cytostatic tetrazole–butenolide conjugates: linking tetrazole and butenolide rings *via* stille coupling and biological activity of the target substances / V. Balsanek, L. Tichotova, J. Kunes et al. // Collect. Czech. Chem. Commun. - 2009. – Vol. 74, № (7-8). – P. 1161-1178.
- [530] Asif M. Biological Potentials of substituted tetrazole compounds / M. Asif // Pharmaceutical Methods – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 39-46.
- [531] Походьло Н.Т. 2-Амино-3-этоксикарбонилтиофены в синтезе изомерных тиенопиридинов / Н.Т. Походьло, О.Я. Шийка, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений. – 2014. - № 7. – С. 1900—1907. [Pokhodylo N.T. Ethyl 2-aminothiophene-3-carboxylates in the synthesis of isomeric thienopyridines / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka, N.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compds – 2014. – Vol. 50, № 12. – P. 1748–1755.]
- [532] Koldobskii G.I. Strategies and prospects in functionalization of tetrazoles / G.I. Koldobskii // Russ. J. Org. Chem. - 2006. – Vol. 42, № 4. – P. 469-486.
- [533] Frija L.M.T. Photochemical transformations of tetrazole derivatives: applications in organic synthesis / L.M.T. Frija, A. Ismael, M.L.S. Cristiano // Molecules. - 2010. – Vol. 15, № 5. – P. 3757-3774.

- [534] Frija L.M.T. Genesis of rare molecules using light-induced reactions of matrix-isolated tetrazoles / L.M.T. Frija, M.L.S. Cristiano, G.-A. Zavaglia et al. // *J. Photochem. Photobiol.* - 2014. – Vol. 18. – P. 71-90.
- [535] Soares M.I.L. Thermolysis of 1-(thiophen-2-yl)-1*H*-tetrazoles: a route to thiophene-fused imidazoles and pyrimidines / M.I.L. Soares, A.C.F. de Lyra, M.S.C. Henriques et al. // *Tetrahedron.* - 2015. – Vol. 71, № 21. – P. 3343-3350.
- [536] Davies H.M.L. Reactions of metallocarbenes derived from *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles / H.M.L. Davies, J.S. Alford // *Chem. Soc. Rev.* - 2014. – Vol. 43, № 15. – P. 5151-5162.
- [537] Ghose S. [2+2] Cycloadditions of lithium alkynamides produced by fragmentation of 5-lithio-1-phenyl-1,2,3-triazoles / S. Ghose, T.L. Gilchrist // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1,* - 1991 - P. 775–779.
- [538] Ma X. Facile synthesis of pyrroloindoles via a rhodium(II)-catalyzed annulation of 3-benzylidene-indolin-2-ones and  $\alpha$ -imino carbenes / X. Ma, X. Xie, L. Liu et al. // *Chem. Commun.* - 2018. – Vol. 54, № 13. – P. 1595-1598.
- [539] Fu L. Scope of the reactions of indolyl- and pyrrolyl-tethered *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles: Rhodium(II)-catalyzed synthesis of indole- and pyrrole-fused polycyclic compounds / L. Fu, H. M. L. Davies // *Org. Lett.* – 2017. – Vol. 19, № 7. – P. 1504–1507.
- [540] Lei X. Rhodium(II)-catalyzed formal [3 + 2] cycloaddition of *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles with isoxazoles: Entry to polysubstituted 3-aminopyrroles / X. Lei, L. Li, Y.-P. He, Y. Tang // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17, № 21. - P. 5224–5227.
- [541] Ryu T. Synthesis of pyrazines from Rhodium-catalyzed reaction of 2*H*-azirines with *N*-sulfonyl 1,2,3-triazoles / T. Ryu, Y. Baek, P. H. Lee // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80, № 4. – P. 2376–2383.
- [542] Boyer A. Rhodium(II)-catalyzed stereocontrolled synthesis of 2-tetrasubstituted saturated heterocycles from 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles / A. Boyer // *Org. Lett.* – 2014. – Vol. 16, № 22. - P. 5878–5881.
- [543] Chen W. Rh(II) catalyzed high order cycloadditions of 8-azaheptafulvenes with *N*-sulfonyl 1,2,3-triazoles or  $\alpha$ -oxo diazocompounds / W. Chen, Y.-L. Bai, Y.-C. Luo, P.-F. Xu // *Org. Lett.* – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 364–367.
- [544] Cheng W. Synthesis of multifunctionalized 2-carbonylpyrrole by Rhodium-catalyzed transannulation of 1-sulfonyl-1,2,3-triazole with  $\beta$ -diketone / W. Cheng, Y. Tang, Z.-F. Xu, C.-Y. Li // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18, № 23.- P. 6168–6171.



- [545] Lei X. Rh(II)-catalyzed transannulation of *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles with 2,1-benzisoxazoles or 1,2-benzisoxazoles / X. Lei, M. Gao, Y. Tang // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18, № 19. – P. 4990–4993.
- [546] Li Y. Rh-catalyzed [3 + 2] cycloaddition of 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles: Access to the framework of aspidosperma and kopsia indole alkaloids / Y. Li, Q. Zhang, Q. Du, H. Zhai // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18, № 16. – P. 4076–4079.
- [547] Lee E. Synthesis of 2-bromoimidazoles from alkynes, *N*-sulfonylazides, and bromocyanides / E. Lee, T. Ryu, E. Shin et al. // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17, № 10. – P. 2470–2473.
- [548] Miura T. Facile synthesis of 2,5-disubstituted thiazoles from terminal alkynes, sulfonyl azides, and thionoesters / T. Miura, Y. Funakoshi, Y. Fujimoto, et al. // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17, № 10. – P. 2454–2457.
- [549] Ryu T. Synthesis of Pyrazines from Rhodium-Catalyzed Reaction of 2*H*-Azirines with *N*-Sulfonyl 1,2,3-Triazoles / T. Ryu, Y. Baek, P. H. Lee // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80, № 4. – P. 2376–2383.
- [550] Seo B. Synthesis of fluorenes via tandem copper-catalyzed [3 + 2] cycloaddition and Rhodium-catalyzed denitrogenative cyclization in a 5-exo mode from 2-ethynylbiaryls and *N*-sulfonyl azides in one pot / B. Seo, W.H. Jeon, J. Kim et al. // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80, № 2. – P. 722–732.
- [551] Обушак Н.Д. Синтез [5-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридинов / Н.Т. Походьло, Матийчук В.С., Н.Д. Обушак // *Журн. орг. химии.* – 2010. – Т. 46, № 3. – С. 423–427. [Pokhodylo N.T. Synthesis of [5-(1*H*-1,2,3-Triazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridines / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shiika, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // *Russ. J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 46, № 3. – P. 417–421.]
- [552] Pokhodylo N.T. New convenient strategy for annulation of pyrimidines to thiophenes or furans via the one-pot multistep cascade reaction of 1*H*-tetrazoles with aliphatic amines / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // *ACS Comb. Sci.* – 2015. – Vol. 17, № 7. – P. 399–403.
- [553] Походьло Н.Т. 2,3-Диаминотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-оны / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Серия монографий Interbioscreen “Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты”. – Москва: МБФНП, – 2014. – Т. 3. – С. 272–273.

- [554] Пат. 87426 Україна, МПК6 C07D 401/12, C07D 417/12, C07D 403/12, C07D 405/12, C07D 409/12, C07D 413/12, C07D 249/06 Спосіб одержання 2- $R^3$ , $R^4$ -аміно-5- $R^1$ -6- $R^2$ -тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів / Походило Н. Т., Обушак М. Д., Шийка О. Я.; заявник і власник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № u201309274; заявл. 23.07.2013; опубл. 10.02.2014, Бюл. № 3.
- [555] Пат. 44651 Україна, МПК6 C 07D405/00, C 07D333/00, C 07D257/00. Спосіб одержання 2,3-діаміно-5- $R^1$ -6- $R^2$ -тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів / Походило Н. Т., Обушак М. Д., Матійчук В. С.; заявник і власник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № u200904301; заявл. 30.04.2009; опубл. 12.10.2009, Бюл. № 19.
- [556] Wilding B. Newest developments in the preparation of thieno[2,3-*d*]pyrimidines / B. Wilding, N. Klempier // Org. Prep. Proc. Int. – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 183-215.
- [557] Shyyka O.Ya. Understanding the tetrazole ring cleavage reaction with hydrazines: Structural determination and mechanistic insight / O.Ya. Shyyka, N.T. Pokhodylo, Y.I. Slyvka, E.A.Goreshnik, M.D. Obushak // Tetrahedron Lett. – 2018. – Vol. 59, № 12. – P. 1112–1115.
- [558] Hinman R.L. Notes - base strengths of some alkylhydrazines / R.L. Hinman // J. Org. Chem. – 1958. – Vol. 23, №10. - P. 1587–1588.
- [559] Nigst T. A. Nucleophilic reactivities of hydrazines and amines: the futile search for the  $\alpha$ -effect in hydrazine reactivities / T. A. Nigst, A. Antipova, H. Mayr // J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 77, №18. – P. 8142-8155.
- [560] Yang W.-W. Electronic coupling in a bis-cyclometalated ruthenium complex bridged by 3,3',5,5'-tetrakis(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)biphenyl / W.-W. Yang, Y. Jiannian Y.-W. Zhong // Organometallics. – 2012. – Vol. 31, № 3. – P. 1035–1041.
- [561] Saleem F. Half-sandwich Ruthenium(II) complexes of click generated 1,2,3-triazole based organosulfur/-selenium ligands: structural and donor site dependent catalytic oxidation and transfer hydrogenation aspects / F. Saleem, G. Kumar Rao, A. Kumar et al. // Organometallics. – 2013. – Vol. 32, № 13. – P. 3595–3603.
- [562] Beyer B. Phenyl-1*H*-[1,2,3]triazoles as new cyclometalating ligands for Iridium(III) complexes / B. Beyer, C. Ulbricht, D. Escudero et al. // Organometallics. – 2009. – Vol. 28, № 18. – P. 5478–5488.

- [563] Duan H. Synthesis and characterization of NH-triazole-bound Rhodium(I) complexes: Substituted-group-controlled regioselective coordination / H. Duan, S. Sengupta, J.L. Petersen, X. Shi // *Organometallics* –2009. – Vol. 28, № 8. – P. 2352–2355.
- [564] Evans W.J. Synthetic diversity in the formation of triazoles from nitriles and diazo compounds using metallocenes of electropositive metals / W.J. Evans, E. Montalvo, T.M. Champagne et al. // *Organometallics* – 2009. – Vol. 28, № 9. – P. 2897–2903.
- [565] Fletcher J.T. Multidentate 1,2,3-Triazole-Containing chelators from tandem deprotection/click reactions of (trimethylsilyl)alkynes and comparison of their Ruthenium(II) complexes / J.T. Fletcher, B.J. Bumgarner, N.D. Engels, D.A. Skoglund // *Organometallics* – 2008. – Vol. 27, № 21. – P. 5430–5433.
- [566] Yang W.-W. Tridentate cyclometalated Ruthenium(II) complexes of “click” ligand 1,3-di(1,2,3-triazol-4-yl)benzene / W.-W. Yang, L. Wang, Y.-W. Zhong, J. Yao // *Organometallics*. – 2011. – Vol. 30, № 8. – P. 2236–2240.
- [567] Amadio E. Synthesis, characterization and low temperature self assembling of ( $\eta^3$ -allyl)palladium complexes with 2-pyridyl-1,2,3-triazole bidentate ligands. Study of the catalytic activity in Suzuki–Miyaura reaction / E. Amadio, A. Scrivanti, G. Chessa et al. // *J. Organomet. Chem.* – 2012. – Vol. 716. – P. 193–200.
- [568] Jindabot S. Palladium(II) complexes featuring bidentate pyridine–triazole ligands: Synthesis, structures, and catalytic activities for Suzuki–Miyaura coupling reactions / S. Jindabot, K. Teerachanan, P. Thongkam et al. // *J. Organomet. Chem.* – 2014. – Vol. 750. – P. 35–40.
- [569] Kelly J.K. Palladium(II) complexes of readily functionalized bidentate 2-pyridyl-1,2,3-triazole “click” ligands: A synthetic, structural, spectroscopic, and computational study / J.K. Kelly, L.G. Emma, C.J. McAdam // *Inorg. Chem.* – 2011. – Vol. 50, № 13. – P. 6334–6346.
- [570] Bastero A. Assessing the suitability of 1,2,3-triazole linkers for covalent immobilization of chiral ligands: application to enantioselective phenylation of aldehydes / A. Bastero, D. Font, M. A. Pericàs // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72, № 7. – P. 2460–2468.
- [571] Chen Y. 1,2,3-Triazole as a special “X-Factor” in promoting hashmi phenol synthesis / Y. Chen, W. Yan, N.G. Akhmedov, X. Shi // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 2. – P. 344–347.

- [572] Hua C. New Rhodium(I) and Iridium(I) complexes containing mixed pyrazolyl–1,2,3-triazolyl ligands as catalysts for hydroamination / C. Hua, K.Q. Vuong, M. Bhadbhade, B. A. Messerle // *Organometallics*. – 2012. – Vol. 31, № 5. – P. 1790–1800.
- [573] Crowley J.D. A one pot multi-component CuAAC “click” approach to bidentate and tridentate pyridyl-1,2,3-triazole ligands: Synthesis, X-ray structures and copper(II) and silver(I) complexes / J.D. Crowley, P.H. Bandeen, L.R. Hanton // *Polyhedron*. – 2010. – Vol. 29, № 1. – P. 70–83.
- [574] Herrmann W. A. N-Heterocyclic carbenes: A new concept in organometallic catalysis / W.A. Herrmann // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2002. - Vol. 41, № 1. - P. 1290–1309.
- [575] Hahn F.E. Heterocyclic carbenes: Synthesis and coordination chemistry / F.E. Hahn, M.C. Jahnke // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2008. - Vol. 47, № 17. - P. 3122–3172.
- [576] Guisado-Barrios G. Crystalline 1*H*-1,2,3-triazol-5-ylidenes: New stable mesoionic carbenes (MICs) / G. Guisado-Barrios, J. Bouffard, B. Donnadieu, G. Bertrand // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2010. - Vol. 49, № 28. - P. 4759–4762.
- [577] Савка Р.Д. Синтез нових 1,2,3-триазоліл-5-іліденових комплексів аргентуму(I) / Р.Д. Савка, Н.Т. Походило, М.Д. Обушак. // *Вісник Львів. ун-ту. Серія хім.* – 2013. – Вип. 54. – Ч. 2. – P. 243–248.
- [578] Crowley J.D. 1,3,4-Trisubstituted-1,2,3-triazol-5-ylidene ‘click’ carbene ligands: synthesis, catalysis and self-assembly / J.D. Crowley, A.-L. Lee, K.J. Kilpin // *Aust. J. Chem.* - 2011. - Vol. 64, № 8. - P. 1118–1132.
- [579] Keske E.C. Synthesis and structure of silver and Rhodium 1,2,3-triazol-5-ylidene mesoionic carbene complexes / E.C. Keske, O.V. Zenkina, R. Wang, C.M. Crudden // *Organometallics*. - 2012. - Vol. 31, № 1. - P. 456–461.
- [580] Nakamura T. Copper(I) 1,2,3-triazol-5-ylidene complexes as efficient catalysts for click reactions of azides with alkynes // T. Nakamura, T. Terashima, K. Ogata, S.-I. Fukuzawa // *Org. Lett.* - 2011. - Vol. 13, № 4. - P. 620–623.
- [581] Inomata H. Direct C–H carboxylation with carbon dioxide using 1,2,3-triazol-5-ylidene copper(I) complexes / H. Inomata, K. Ogata, S.-I. Fukuzawa, Z. Hou // *Org. Lett.* - 2012. - Vol. 14, № 15. - P. 3986–3989.
- [582] Kilpin K. J. Gold(I) “click” 1,2,3-triazolyliidenes: synthesis, self-assembly and catalysis / K.J. Kilpin, U.S.D. Paul, A.-L. Lee, J.D. Crowley // *Chem. Commun.* - 2011. - Vol. 47, № 1. - P. 328–330.

- [583] Tomás-Mendivil E. Water-soluble Gold(I) and Gold(III) complexes with sulfonated n-heterocyclic carbene ligands: synthesis, characterization, and application in the catalytic cycloisomerization of  $\gamma$ -alkynoic acids into enol-lactones / E. Tomás-Mendivil, P. Y. Toullec, J. Borge // ACS Catal. - 2013. - Vol. 3, № 12. - P. 3086–3098.
- [584] Shaik J. B. Synthesis and structure of *trans*-bis(1,4-dimesityl-3-methyl-1,2,3-triazol-5-ylidene)palladium(II) dichloride and diacetate. Suzuki-Miyaura coupling of polybromoarenes with high catalytic turnover efficiencies / J. B. Shaik, V. Ramkumar, B. Varghese, S. Sankararaman // Beilstein. J. Org. Chem. - 2013. - Vol. 9. - P. 698–704.
- [585] Fortman G.C. N-Heterocyclic carbene (NHC) ligands and palladium in homogeneous cross-coupling catalysis: a perfect union / G.C. Fortman, S.P. Nolan // Chem. Soc. Rev. - 2011. - Vol. 40. - P. 5151–5169.
- [586] Wheaton C. A. New phosphine-functionalized NHC ligands: discovery of an effective catalyst for the room-temperature amination of aryl chlorides with primary and secondary amines / C.A. Wheaton, J.-P.J. Bow, M. Stradiotto // Organometallics. - 2013. - Vol. 32, № 21. - P. 6148–6161.
- [587] Deng J. Synthesis and structure of imine–N-heterocyclic carbene palladium complexes and their catalytic behavior in norbornene polymerization / J. Deng, H. Gao, F. Zhu, Q. Wu. // Organometallics. - 2013. - Vol. 32, № 16. - P. 4507–4515.
- [588] Inomata S. 1,2,3-Triazol-5-ylidene–palladium complex catalyzed Mizoroki–Heck and Sonogashira coupling reactions / S. Inomata, H. Hiroki, T. Terashimad et al. // Tetrahedron - 2011. - Vol. 67, № 38. - P. 7263-7267.
- [589] Terashima T. Synthetic, structural, and catalytic studies of well-defined allyl 1,2,3-triazol-5-ylidene (*tz*NHC) palladium complexes / T. Terashima, S. Inomata, K. Ogata, S.-i. Fukuzawa // Eur. J. Inorg. Chem. -2012. -№ 9. - P. 1387–1393.
- [590] Huang J. Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction catalyzed by PEPPSI-type 1,4-di(2,6-diisopropylphenyl)-1,2,3-triazol-5-ylidene (*tz*IPr) palladium complex / J. Huang, J.-T. Hong, S. H. Hong // Eur. J. Org. Chem. - 2012. -- № 33. - P. 6630–6635.
- [591] Bouffard J. Synthesis of highly stable 1,3-diaryl-1*H*-1,2,3-triazol-5-ylidenes and their applications in ruthenium-catalyzed olefin metathesis / J. Bouffard, B. K. Keitz, R. Tonner et al. // Organometallics. - 2011. - Vol. 30, № 9. - P. 2617–2627.

- [592] Keitz B. K. Protonolysis of a ruthenium–carbene bond and applications in olefin metathesis / B. K. Keitz, J. Bouffard, G. Bertrand, R. H. Grubbs // *J. Am. Chem. Soc.* - 2011. - Vol. 133, № 22. - P. 8498–8501.
- [593] Canseco-Gonzalez D. Wingtip substituents tailor the catalytic activity of ruthenium triazolylidene complexes in base-free alcohol oxidation / D. Canseco-Gonzalez, M. Albrecht // *Dalton Trans.* - 2013. - Vol. 42, № 20. - P. 7424–7432.
- [594] Cai J. Structurally characterized cationic Silver(I) and Ruthenium(II) carbene complexes of 1,2,3-triazol-5-ylidenes / J. Cai, X. Yang, K. Arumugam et al. // *Organometallics.* - 2011. - Vol. 30, № 18. - P. 5033–5037.
- [595] Lin Y.A. Olefin cross-metathesis on proteins: Investigation of allylic chalcogen effects and guiding principles in metathesis partner selection / Y.A. Lin, J.M. Chalker, B.G. Davis // *J. Am. Chem. Soc.* - 2010. - Vol. 132, № 47. - P. 16805–16811.
- [596] Samojłowicz C. Ruthenium-based olefin metathesis catalysts bearing *N*-heterocyclic carbene ligands / C. Samojłowicz, M. Bieniek, K. Grela // *Chem. Rev.* - 2009. - Vol. 109, № 8. - P. 3708–3742.
- [597] Vougioukalakis G. C. Ruthenium-based heterocyclic carbene-coordinated olefin metathesis catalysts / G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs // *Chem. Rev.* - 2010. - Vol. 110, № 3. - P. 1746–1787.
- [598] Baptista de Oliveira Freitas L. Mesoionic carbene–boranes / L. Baptista de Oliveira Freitas, P. Eisenberger, C. M. Crudden // *Organometallics* – 2013. – Vol. 32, № 22. – P. 6635–6638.
- [599] Hohloch S. Copper(I) complexes of normal and abnormal carbenes and their use as catalysts for the Huisgen [3+2] cycloaddition between azides and alkynes / S. Hohloch, C.-Y. Su, B. Sarkar // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2011. – № 20. - P. 3067–3075.
- [600] Hohloch S. Are Cu(I)-mesoionic NHC carbenes associated with nitrogen additives the best Cu-carbene catalysts for the azide–alkyne click reaction in solution? A case study / S. Hohloch, B. Sarkar, L. Nauton et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 54, № 14. – P. 1808–1812.
- [601] Wolf S. Synthesis of (NHC)Rh(cod)Cl and (NHC)RhCl(CO)<sub>2</sub> complexes – Translation of the Rh- into the Ir-scale for the electronic properties of NHC ligands / S. Wolf, H. Plenio // *J. Organomet. Chem.* – 2009. – Vol. 694, № (9-10). – P. 1487–1492.

- [602] Zhang M.-J. Copper(I) 5-phenylpyrimidine-2-thiolate complexes showing unique optical properties and high visible light-directed catalytic performance / M.-J. Zhang, H.-X. Li, H.-Y. Li, J.-P. Lang // Dalton Trans. – 2016. – Vol. 45, № 44. – P. 17759–17769.
- [603] Bozec H.L. Photochromic bipyridyl metal complexes: Photoregulation of the nonlinear optical and/or luminescent properties / H.L. Bozec, V. Guerschais // C. R. Chimie. – 2013. – Vol. 16, № 12. – P. 1172–1182.
- [604] Iakovidis I. Copper and its complexes in medicine: A biochemical approach / I. Iakovidis, I. Delimaris, S. M. Piperakis // Mol. Biol. Int. - 2011. – Vol. 11. – P. 1–13.
- [605] Slyvka Y. Two related Copper(I)  $\pi$ -complexes based on 2-allyl-5-(2-pyridyl)-2*H*-tetrazole ligand: Synthesis and structure of [Cu(2-apyt)NO<sub>3</sub>] and [Cu(2-apyt)(H<sub>2</sub>O)](BF<sub>4</sub>) compounds / Y. Slyvka, E. Goreshnik, N. Pokhodylo, O. Pavlyuk, M. Mys'kiv // Acta Chim. Slov. – 2016. – Vol. 63, № 2. – P. 399–405.
- [606] Слывка Ю.И. Кристаллическая структура нового  $\pi$ -комплекса AgClO<sub>4</sub> с 1-аллил-5-(2-пиридил)-1*H*-тетразолом состава [Ag<sub>2</sub>C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>5</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> / Ю.И. Слывка, Н.Т. Походило, Е.А. Горешник, М.Г. Миськив // Журн. структурной хим. – 2014. – Т. 55, № 2. – С. 358–359. [Slyvka Yu.I. Crystal structure of a new  $\pi$ -complex of AgClO<sub>4</sub> with 1-allyl-5-(2-pyridyl)-1*H*-tetrazole of the composition [Ag<sub>2</sub>(C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>5</sub>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> Yu.I. Slyvka, N.T. Pokhodylo, E.A. Goreshnik, M.G. Mys'kiv // J. Struct. Chem. -2014. - Vol. 55, № 2. – P. 368-369.]
- [607] Слывка Ю.И. Синтез и кристаллическая структура  $\pi$ -комплексов Cu (I) с *N*-аллил-5-амино-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамидом состава [Cu(C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O)(NO<sub>3</sub>)] 0.5H<sub>2</sub>O и [Cu(C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O)(CF<sub>3</sub>COOH)] / Ю.И. Слывка, А.В. Павлюк, Б.Р. Ардан, Н.Т. Походило, Е.А. Горешник, П.Ю. Демченко // Журн. неорг. хим. 2012. – Т. 57, №6.- С. 885–891. [Slyvka Yu.I. Synthesis and crystal structure of Cu(I)  $\pi$ -complexes with *N*-allyl-5-amino-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide [Cu(C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O)(NO<sub>3</sub>)] 0.5H<sub>2</sub>O and [Cu(C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O)(CF<sub>3</sub>COOH)] / Yu.I. Slyvka, A.V. Pavlyuk, B.R. Ardan, N.T. Pokhodilo, E.A. Goreshnik, P.Yu. Demchenko // Russ. J. Inorg. Chem. – 2012. – Vol. 57, № 6. – P. 815–821.]
- [608] Slyvka Y. First Silver(I)  $\pi$ -complexes with tetrazole allyl derivatives. Synthesis and crystal structure of [Ag<sub>2</sub>(C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> and [Ag(C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>S)(NO<sub>3</sub>)]  $\pi$ -compounds (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S and C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>S – 5-(allylthio)-1-phenyl- and 5-(allylthio)-1-

- (4-chlorophenyl)-1*H*-tetrazole) / Yu. Slyvka, O. Pavlyuk, N. Pokhodylo, B. Ardan, Z. Mazej, E. Goreshnik // *Acta Chim. Slov.* – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 134–138.
- [609] Slyvka Y. Copper(I) complexes with 5-(allylthio)-1*H*-tetrazoles: Synthesis and Crystal Structure of  $[\text{Cu}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2$  and  $[\text{Cu}_2(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$   $\pi$ -Compounds ( $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$  and  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}$  - 5-(allylthio)-1-phenyl- and 5-(allylthio)-1-(4-chlorophenyl)-1*H*-tetrazole) / Yu. Slyvka, N. Pokhodylo, R. Savka, Z. Mazej, E. Goreshnik, M. Mys'kiv // *Chem. Met. Alloys.* – 2010. – Vol. 3, № 3/4. – P. 201–207.
- [610] Slyvka Yu. Copper(I)  $\pi$ -complexes with 5-(allylthio)-1-(4-chlorophenyl)-1*H*-tetrazole. Synthesis and crystal structure of  $[\text{Cu}_2(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  and  $[\text{Cu}_3(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S})\text{Cl}_3]$   $\pi$ -compounds / Yu. Slyvka, N. Pokhodylo, R. Savka, E. Goreshnik, M. Mys'kiv // *Chem. Met. Alloys.* – 2009. – Vol. 2, № 3/4. – P. 130–137.
- [611] Komornicka D. Modelowanie rozpraszania dyfuzyjnego w  $\pi$ -kompleksie azotanu Miedzi (I) / D. Komornicka, V. Kinzhybalov, Y. I. Slyvka, N. T. Pokhodylo, M. Yu. Luk'yanov, M. Wołczyrz, M. G. Mys'kiv // 58 *Konwersatorium Krystalograficzne*. Wrocław, 22-24. VI, 2016. – P 106.
- [612] Shyyka O.Ya. Heterocyclic allyl derivatives as building blocks in Ib-metal self-assembled polymers / O.Ya. Shyyka, N.T. Pokhodylo, Yu.I. Slyvka., E.A. Goreshnik, M.G. Mys'kiv, M.D. Obushak // Abstracts International scientific congress “Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology”. Lviv, Ukraine, 29 Sep.– 2 Oct., 2015. – P. 100.
- [613] Shyyka O. Self assembling of Ib-metal polymers based on allyl derivatives of selected heterocycles / O. Shyyka, N. Pokhodylo, Yu. Slyvka, E. Goreshnik, M. Mys'kiv, M. Obushak // *Materials of 1st International Würzburg Summer School on Supramolecular Nanosystems*, Würzburg, Germany, July 26–31, 2015. – Poster 26, P. 48.
- [614] Goreshnik E. Copper(I) salts  $\pi$ -complexes with some allyl-derivatives of tetrazoles and thiadiazoles / E. Goreshnik, B. Ardan, Yu. Slyvka, N. Pokhodylo, M. Mys'kiv // *Book of Abstracts of The Twenty-second Croatian-Slovenian Crystallographic Meeting (CSCM22)*. – Biograd, Croatia, June 12–16, 2013. – P. 41.
- [615] Сливка Ю. Синтез і стереохімія  $\pi$ -комплекси Cu(I) з 5-алілтіо-1-(2-трифторметилфеніл)-1*H*-тетразолом / Ю. Сливка, Є. Горешнік, Н. Походило,



- М. Миськів // Тези доп. XIV наукової конференції “Львівські хімічні читання–2013”. – Львів, 26–29 травня, 2013. – С. У31.
- [616] Сливка Ю. Синтез і стереохімія  $\pi$ -комплекси Cu(I) з 5-алілтіо-1-(3-трифторметилфеніл)-1*H*-тетразолом / Ю. Сливка, Є. Горешнік, Н. Походило, М. Миськів // Тези доп. XIV наукової конференції “Львівські хімічні читання–2013”. – Львів, 26–29 травня, 2013. – С. У31.
- [617] Goreshnik E.  $\pi$ -Complexes of copper(I) fluorine fontaining salts with some allyl-derivatives of tetrazoles and thiadiazoles / E. Goreshnik, B. Ardan, Yu. Slyvka, N. Pokhodylo, M. Mys'kiv // Book of Abstracts the 8<sup>th</sup> “Japanese-French Joint Seminar on Florine Chemistry” Otani Hall, Kyoto, Japan, July 19–21<sup>th</sup>, 2012. – P. 87-90.
- [618] Сливка Ю.  $\pi$ -Комплекси аргентуму (I) з N/S-алільними похідними 1(2) *H*-тетразолу / Ю. Сливка, О. Павлюк, Н. Походило, Р. Савка, Є. Горешнік // Тези доп. XIII наукової конференції “Львівські хімічні читання – 2011”. – Львів, 30 травня – 1 червня, 2011. – С. Н69.
- [619] Slyvka Yu. Coordination behavior of tetrazole core in copper(I) and silver(I)  $\pi$ -complexes with 5-(allylthio)-1-phenyl-1*H*-tetrazoles / Yu. Slyvka, N. Pokhodylo, R. Savka, E. Goreshnik // 3<sup>rd</sup> “International Summer School Supramolecular Systems in Chemistry and Biology”. – Lviv, Ukraine, September 6-10<sup>th</sup>, 2010. – P. 160.
- [620] Slyvka Y. Copper(I) complexes with 5-(allylthio)-1*H*-tetrazoles: Synthesis and crystal structure of  $[\text{Cu}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2$  and  $[\text{Cu}_2(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$   $\pi$ -compounds ( $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$  and  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}$  - 5-(allylthio)-1-phenyl- and 5-(allylthio)-1-(4-chlorophenyl)-1*H*-tetrazole) / Yu. Slyvka, N. Pokhodylo, R. Savka, Z. Mazej, E. Goreshnik, M. Mys'kiv // Chem. Met. Alloys. – 2010. – Vol. 3, № 3/4. – P. 201–207.
- [621] Eliseeva S.V. Rare earths: jewels for functional materials of the future / S. V. Eliseeva, J.-C. G. Bünzli // New J. Chem. - 2011. - Vol. 35, № 6. - P. 1165-1176.
- [622] Bünzli J.-C.G. Lanthanide NIR luminescence for telecommunications, bioanalyses and solar energy conversion / Bünzli J.-C.G., Eliseeva S.V. // J. Rare earths. - 2010. - Vol. 28, № 6. - P. 824-842.
- [623] Binnemans K. Lanthanide-based luminescent hybrid materials / K. Binnemans // Chem. Rev. - 2009. - Vol. 109, № 9.- P. 4283–4374.

- [624] Meshkova S. Synthesis of Pr(III), Sm(III) and Eu(III) complexes with 3-methyl-4-(5-methyl-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one and their luminescence properties / S. Meshkova, A. Kiriya, V. Liasotskyi, V. Matyichuk, N. Pokhodylo, O. Shyyka, I. Rakipov, A. Kucher, P. Doga // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2015. – Вип. 56, ч. 2. – С. 293–300.
- [625] Мешкова С.Б. Люминесцентные свойства комплексов Pr (III), Sm (III) и Eu(III) с 5-метил-4-(5-метил-1-фенил-1*H*-[1,2,3]триазол-4-карбонил)-2-фенил-2,4-дигидропиразол-3-оном / С.Б. Мешкова, А.В. Кирияк, В.С. Матийчук, Н.Т. Походьло, О.Я. Шийка, И.М. Ракипов, А.А. Кучер, П.Г. Дога // Тези доп. XIX Української конференції з неорганічної хімії за участі закордонних учених. – Одеса, 7–11 вересня, 2014. – С. 55.
- [626] Мешкова С.Б. Получение и люминесцентные свойства комплексов Pr(III), Sm(III), Eu(III), Nd(III) и Yb(III) с производным пропан-1,3-дион / С.Б. Мешкова, З.М. Топилова, В.С. Матийчук, Н.Т. Походьло, И.П. Ковалевская, И.М. Ракипов, П.Г. Дога // Координационная химия. – 2011. - Т. 37, № 4. – С.305-311. [Meshkova S.B. Synthesis and luminescence properties of the Pr(III), Sm(III), Eu(III), Nd(III), and Yb(III) complexes with propane-1,3-dione derivatives / S.B. Meshkova, Z.M. Topilova, V.S. Matyichuk, N.T. Pokhodylo, I.P. Kovalevskaya, I.M. Rakipov and P.G. Doga // Russ. J. Coord. Chem. – 2011. – Vol. 37, № 4. – P. 309–315.]
- [627] Shyyka O.Ya. Molecular docking and design of novel thienopyrimidines and triazoles / O.Ya. Shyyka, N.T. Pokhodylo, V.S. Matyichuk, M.D. Obushak // Book of Abstracts of the 3rd “International Symposium “Intracellular Signaling and Bioactive Molecules Design”. – Lviv, Ukraine, September 17-23th, 2012. – P. 93.
- [628] Ciardiello F. Drug therapy: EGFR antagonists in cancer treatment. / F. Ciardiello, G. Tortora // N. Eng. J. Med. – 2008. - Vol. 358. - P. 1160-1174
- [629] Pokhodylo N.T. Synthesis and anticancer activity evaluation of new 1,2,3-triazole-4-carboxamide derivatives / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka, V.S. Matyichuk // Med. Chem. Res. – 2014. – Vol. 23. – P. 2426–2438.
- [630] Pokhodylo N. Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives and evaluation of their anticancer activity / N. Pokhodylo, O. Shyyka, V. Matyichuk // Sci. Pharm. – 2013. – Vol. 81, № 3. – P. 663–676.

- [631] Походило Н. Синтез похідних 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів та вивчення їх протипухлинної активності / Н.Т. Походило, О.Я. Шийка, В.С. Матійчук // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2013. – Вип. 16-17, № 3–4. – С. 92–97.
- [632] Режим доступу до електронного ресурсу: <http://dtp.nci.nih.gov>
- [633] Shoemaker R.H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen / R.H. Shoemaker // Nature Reviews Cancer. – 2006. – №6. – P.813-823.,
- [634] Шийка О.Я. Нові приклади тієно[2,3-*d*]піримідинів: синтез та біологічна активність / Шийка О.Я., Походило Н.Т., Тупичак М.А., Обушак М.Д // Тези доп. VII Української конференції “Домбровські хімічні читання – 2017”. – Яремче. 12–16 вересня, 2017. – С-50.
- [635] Shyyka O.Ya Anticancer activity evaluation of new thienopyrimidine derivatives / O. Ya. Shyyka, N. T. Pokhodylo, M. A. Turychak, V. S. Matiychuk, M. D. Obushak // IX International Conference in chemistry Kyiv-Toulouse (ICKT-9). – Kyiv. 4–9 June, 2017. – P. 106.
- [636] Тупичак М. Синтез нових тієно[2,3-*d*]піримідинів з фрагментами природних сполук / М. Тупичак, О. Шийка, Н. Походило, М. Обушак // Тези доп. XVI Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2017». – Львів. 28–31 травня, 2017. – О29.
- [637] Режим доступу до електронного ресурсу: <http://www.co-add.org/>
- [638] The ASQC Basic Reference in Quality Control: Statistical Techniques. Volume 16: How to Detect and Handle Outliers / Eds.: B. Iglewicz, D. C. Hoaglin, ASQC Quality Press 1993. – 87 p.
- [639] Пат. US4774238. Heterocyclic-methylene-penems / N.J.P. Broom, A.C. Marshall; заявн. Beecham Group PLC. – № US06887270; заявл. 21.07.1986; опубл. 27.09.1988.
- [640] Fabre B. Synthesis and Evaluation of a Library of Trifunctional Scaffold-Derived Compounds as Modulators of the Insulin Receptor / B. Fabre, J. Pícha V. Vaněk et al. // ACS Comb. Sci. – 2016. - Vol. 18, № 12. - P. 710-722.
- [641] Di Pietro O. Design, synthesis and biological evaluation of *N*-methyl-*N*-[(1,2,3-triazol-4-yl)alkyl]propargylamines as novel monoamine oxidase B inhibitors / O. Di Pietro, N. Alencar, G. Esteban et al. // Bioorg. Med. Chem. 2016. - Vol. 24, № 20. - P. 4835–4854.

- [642] Piet J.C. Réactions des Méthylazide et Phénylazide Avec Quelques Alcynes et Oléfines  $\alpha$ -Nitrées. Synthèse Régiospécifique des 1,2,3 Triazoles / J.C. Piet, G. Le Hetet, P. Cailleux, H. Benhaoua, R. Carrié // Bull. Soc. Chim. Belg. – 1996. - Vol. 105, № 1. - P. 33–44.
- [643] Macleod F. The 2-(2-azidoethyl)cycloalkanone strategy for bridged amides and medium-sized cyclic amine derivatives in the Aubé-Schmidt reaction / F. Macleod, S. Lang, J. A. Murphy, // Synlett. – 2010. - № 4. - P. 529–534.
- [644] Mandal P.K. Copper-catalyzed one-pot synthesis of glycosylated iminocoumarins and 3-triazolyl-2-iminocoumarins / P.K. Mandal // RSC Adv. – 2014. - Vol. 4, № 11. - P. 5803–5814.
- [645] Lee J. H. Characterization and Utility of *N*-Unsubstituted Imines Synthesized from Alkyl Azides by Ruthenium Catalysis / J. H. Lee, S. Gupta, W. Jeong et al. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2012. – Vol. 51. – P. 10851–10855.
- [646] Joshi M.C. *In vitro* antimalarial activity,  $\beta$ -haematin inhibition and structure–activity relationships in a series of quinoline triazoles / M.C. Joshi, K.J. Wicht, D. Taylor et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2013. - Vol. 69 - P. 338–347.
- [647] Tummatorn J. Synthesis of 2,4-unsubstituted quinoline-3-carboxylic acid ethyl esters from arylmethyl azides via a domino process / J. Tummatorn, C. Thongsornkleeb, S. Ruchirawata, T. Gettongsong // Org. Biomol. Chem. – 2013. – Vol. 11. – P. 1463–1467.
- [648] Saikia I. Facile generation of vicinal bromoazides from olefins using TMSN<sub>3</sub> and TsNBr<sub>2</sub> without any catalyst / I. Saikia, P. Phukan // Tetrahedron Lett. – 2009. – Vol. 50. – P. 5083–5087.
- [649] Dürüst Y. Synthesis and anti-protozoal activity of novel dihydropyrrolo[3,4-*d*] [1,2,3]triazoles / Y. Dürüst, H. Karakuş, M. Kaiser, D. Tasdemir // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 48. – P. 296–304.
- [650] Lee J.W. An efficient and practical method for the synthesis of mono-*N*-protected  $\alpha,\omega$ -diaminoalkanes / J.W. Lee, S.I. Jun, K. Kim // Tetrahedron Lett. – 2001. – Vol. 42, №28. – P. 2709–2711.
- [651] Gigant N. Diversity-oriented synthesis of polycyclic diazinic scaffolds / N. Gigant, E. Claveau, P. Bouyssou, I. Gillaizeau // Org. Lett. – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 844–847.
- [652] Rull-Barrull J. Harnessing the dual properties of thiol-grafted cellulose paper for click reactions: A powerful reducing agent and adsorbent for Cu / J. Rull-Barrull, M.

- d'Halluin, E. Le Grogne, F.-X. Felpin // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – Vol. 55, № 43. – P. 13549-13552.
- [653] Nubia Boechat, Vitor F. Ferreira, Sabrina B. Ferreira et al. Novel 1,2,3-Triazole Derivatives for Use against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) Strain // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, №17. – P. 5988–5999.
- [654] Berthon-Gelloz G. IPr\* an easily accessible highly hindered N-heterocyclic carbene / G. Berthon-Gelloz, M. A. Siegler, A. L. Spek et al. // *Dalton Trans.* - 2010. - Vol. 39. - P. 1444–1446.
- [655] Brown D. G. Bis(tridentate) Ruthenium–Terpyridine Complexes Featuring Microsecond Excited-State Lifetimes / D. G. Brown, N. Sangantrakun, B. Schulze et al. // *J. Am. Chem. Soc.* - 2012. - Vol. 134, № 30. - P. 12354–12357.
- [656] Hiroki H. 2-Ethynylpyridine-promoted rapid copper(I) chloride catalyzed azide–alkyne cycloaddition reaction in water / H. Hiroki, K. Ogata, S.-I. Fukuzawa // *Synlett.* – 2013. – Vol. 24. – P. 843– 846.
- [657] Huckin S.N. Alkylation of dianions of .beta.-keto esters / S.N. Huckin, L.Weiler // *J. Am. Chem. Soc.* -1974. – Vol. 96, №4. – P. 1082 –1087.
- [658] Deshayes C. Synthesis of some isomeric 4,11-dihydro-5*H*-[1]benzoxocino[4,3-*d*] or [3,4-*c*]isoxazol-5-ones and isomeric 4,5,10,11-tetrahydrobenzo[5,6]-cycloocta[2,1-*d*] or [1,2-*c*]isoxazol-5-ones / C. Deshayes, M. Chabannet, S. Gelin // *J. Heterocyclic Chem.* – 1986. – Vol. 23, №5. – 1595-1598.
- [659] Пат. WO2009/57827. Pyridazinone derivatives and use thereof as P2X7 receptor inhibitors / Shigeta, Y., Hirokawa, Y., Nagai, H. et al.; заявл. Nissan Chemical Industries, Ltd. – № PCT/JP2008/070261; заявл. 30.10.2008; опубл. 07.05.2009.
- [660] Nulwala H. B. Probing the structure-property relationship of regioisomeric ionic liquids with click chemistry / H. B. Nulwala, C. N. Tang, B. W. Kail et al. // *Green Chem.* – 2011. – Vol. 13. – P. 3345–3349.
- [661] Canseco-Gonzalez D. PEPPSI-type palladium complexes containing basic 1,2,3-triazolylidene ligands and their role in Suzuki–Miyaura catalysis / D. Canseco-Gonzalez, A. Gniewek, M. Szulmanowicz // *Chem. Eur. J.* – 2012. – Vol. 18. – P. 6055–6062.