

Посвящается академику РАН О. Н. Чупахину  
в связи с его 75-летием

Н. П. Бельская\*, С. Г. Сапожникова, В. А. Бакулев,  
О. С. Ельцов, П. А. Слепухин<sup>а</sup>, Д. Фан<sup>б</sup>

### СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ ТИОАМИДОВ 5-АМИНО-2-АРИЛ-2Н-1,2,3-ТРИАЗОЛ-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Разработан метод получения тиамидов 5-амино-2-арил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. Изучены их реакции гетероциклизации с бифункциональными реагентами. Синтезированы новые гетероциклические полициклические ансамбли, содержащие 1,2,3-триазольный фрагмент, триазол и остаток природного алкалоида цитизина.

**Ключевые слова:** аминоимидазолы,  $\alpha$ -галогенкетоны, триазолы, тиамиды, тиамидиевые соли, 1,2,3-триазолы, 1,2,4-триазолы.

Ранее нами была разработана методика синтеза арилгидразоацетамидинов, содержащих фрагменты природных соединений и фармакофорных групп, а также различные по электронным и пространственным эффектам заместители у атомов азота амидиновой группы [1]. Реакцией окислительной циклизации синтезированных арилгидразоацетамидинов был получен широкий ряд 5-амино-2-арил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонитрилов, которые показали хорошую фунгицидную активность при  $c = 50$  мкг/мл в экспериментах *in vitro* [1]. Следует отметить, что синтезированные 2Н-1,2,3-триазолы содержат цианогруппу у атома С-5 гетероцикла и представляют интерес как билдинг-блоки для получения новых гетероциклических соединений и изучения их биологической активности. Наиболее распространенным в органическом синтезе направлением модификации цианогруппы является ее трансформация в тиамидную функцию. Такая трансформация представляет несомненный интерес, поскольку тиамиды хотя и являются давно и широко известным классом соединений, но до настоящего времени продолжают оставаться в фокусе интенсивных исследований в органической и, особенно, гетероциклической химии. Основной причиной такого пристального внимания является большой ассортимент химических реакций тиамидов [2–4].

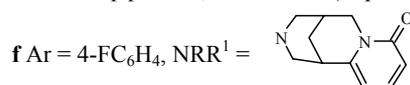
Настоящая работа посвящена синтезу и исследованию реакций тиамидов 5-амино-2-арил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для конструирования новых полигетероциклов и изучения их биологического действия.

Для получения тиамидов в литературе предложены разнообразные методы [5, 6]. Из них наиболее удобен способ, основанный на реакции нитрилов с сероводородом, важной особенностью которого является возможность протекания без образования побочных продуктов. Тиамиды **2** были получены с хорошими выходами при пропуске сероводорода

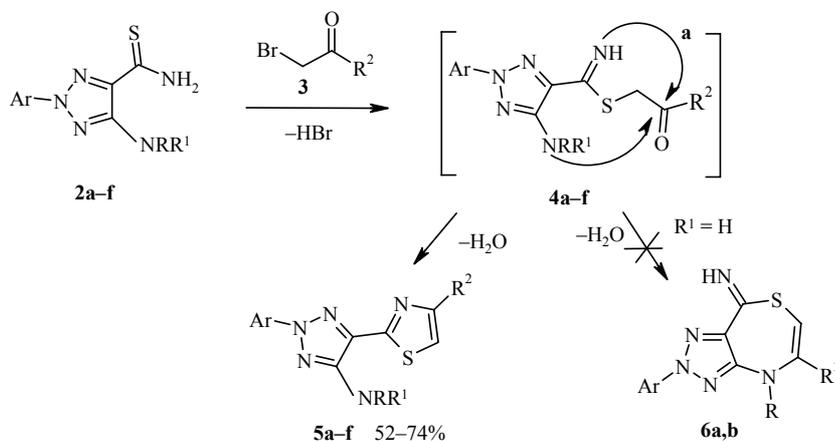
через охлажденный раствор 2H-1,2,3-триазол-4-карбонитрилов **1a-f** в пиридине в присутствии триэтиламина. Строение соединений **2a-f** подтверждено спектральными данными, а также данными элементного анализа.



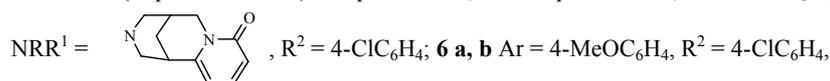
**1, 2 a-e** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **a** NRR<sup>1</sup> = NHMe, **b** NRR<sup>1</sup> = NHC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-*cyclo*,  
**c** NRR<sup>1</sup> = пиперидино, **d** NRR<sup>1</sup> = морфолино, **e** NRR<sup>1</sup> = 4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил;



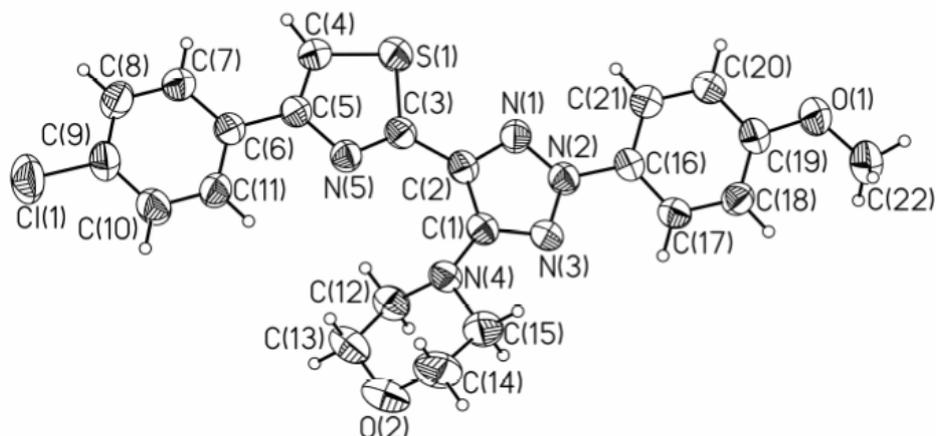
Трансформация нитрильной группы триазолов **1** в тиоамидную позволила ввести два дополнительных нуклеофильных центра в положение 4 триазольного цикла и электрофильный центр, ассоциированный с тиокарбонильным атомом углерода. Благодаря наличию этих активных центров, а также аминогруппы в *орто*-положении в соединениях **2a,b** становятся реальными реакции триазолов **2** с различными бифункциональными агентами.



**3 a** R<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **b** R<sup>2</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** R<sup>2</sup> = пиридин-3-ил; **4, 5 a-e** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**a** NRR<sup>1</sup> = HNMe, R<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **b** NRR<sup>1</sup> = NHC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-*cyclo*, R<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**c** NRR<sup>1</sup> = пиперидино, R<sup>2</sup> = пиридин-3-ил; **d** NRR<sup>1</sup> = морфолино, R<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**e** NRR<sup>1</sup> = 4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил, R<sup>2</sup> = пиридин-3-ил; **f** Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,



**a** R = Me, **b** R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-*cyclo*



Общий вид молекулы **5d**, по данным РСА

Одним из наиболее удобных и распространенных методов гетероциклизации тиамидов является их взаимодействие с  $\alpha$ -галогенкетонами (реакция Ганча) [7, 8]. Взаимодействие обычно происходит при кипячении исходных реагентов в органическом растворителе.

Реакцию тиамидов **2** с  $\alpha$ -галогенкетонами проводили при нагревании в течение 5–6 ч в этиловом спирте. Кристаллические продукты отделяли фильтрованием. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  4-(тиазол-2-ил)-2-арил-5-амино-2H-1,2,3-триазолов **5a–f** появляются сигналы, соответствующие протонсодержащим группам в положении 4 тиазольного цикла, и синглет протона в положении 5 тиазольного цикла в области 7.14–8.64 м. д.

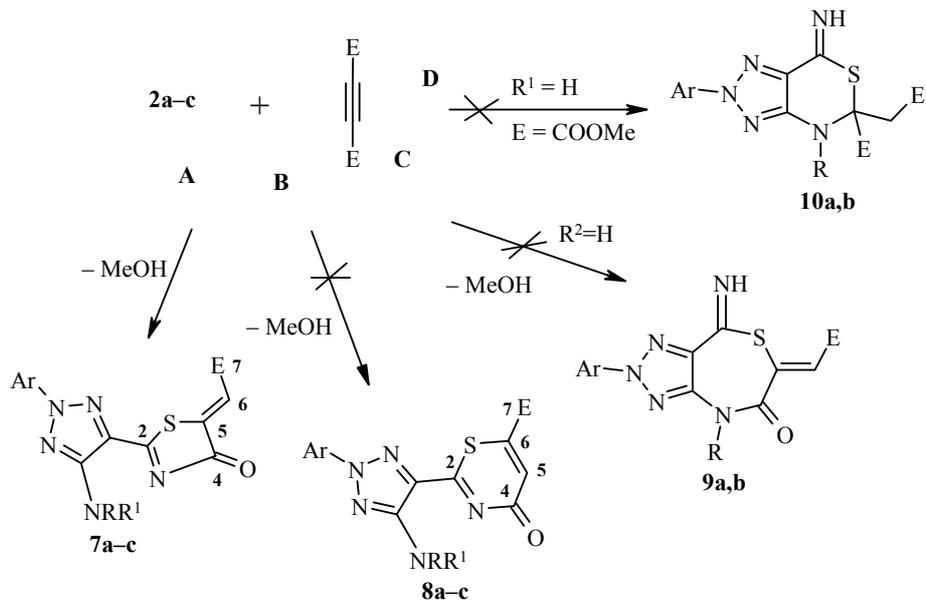
Структура соединения **5d** исследована с привлечением метода РСА (рисунок). Общая организация молекулы, длины связей и валентные углы близки к обычным для такого рода систем. Гетероциклы образуют плоскую систему сопряжения, с отклонением атомов от среднеквадратичной плоскости не более чем на 0.04 Å. Плоскость 4-метоксифенильного заместителя развернута относительно плоскости сопряжения гетероциклов на 14.0°, 4-хлорфенильный заместитель образует с плоскостью сопряжения гетероциклов угол 3.8°, что указывает на участие его  $\pi$ -электронов в системе сопряжения гетероциклической системы.

Следует отметить, что в этой реакции для тиамидов **2a,b**, содержащих вторичную аминогруппу в положении 5 гетероцикла, возможна реализация альтернативного направления циклизации в 2,4-дигидро-1,2,3-триазоло[4,5-*e*]-1,4-тиазепины **6a,b**. Однако при измерении ЯМР  $^1\text{H}$  спектра продукта **6a** в  $\text{CDCl}_3$  сигнал протонов метильной группы метиламинного фрагмента был зафиксирован в виде дублета в области 3.14 м. д. ( $J = 4.8$  Гц), что подтверждает образование тиазольного, а не тиазепинового цикла.

Эфиры ацетилендикарбоновой кислоты являются удобными бис-электрофильными реагентами, реакции которых с тиамидами используются для синтеза разнообразных гетероциклических систем благодаря

их высокой реакционной способности и возможности получать новые соединения с разным размером гетероциклического фрагмента в зависимости от структуры реагирующих веществ [9, 10].

Взаимодействие 1,2,3-триазол-4-тиоамидов **2** с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД) проводили при комнатной температуре в метаноле. Реакция заканчивалась в течение 5–10 мин после смешения реагентов. Следует отметить, что при взаимодействии тиоамидов с ДМАД возможно образование нескольких гетероциклических продуктов по механизму присоединения–элиминирования (пути **A**, **B**, **C**), а также присоединения и циклизации (**D**).



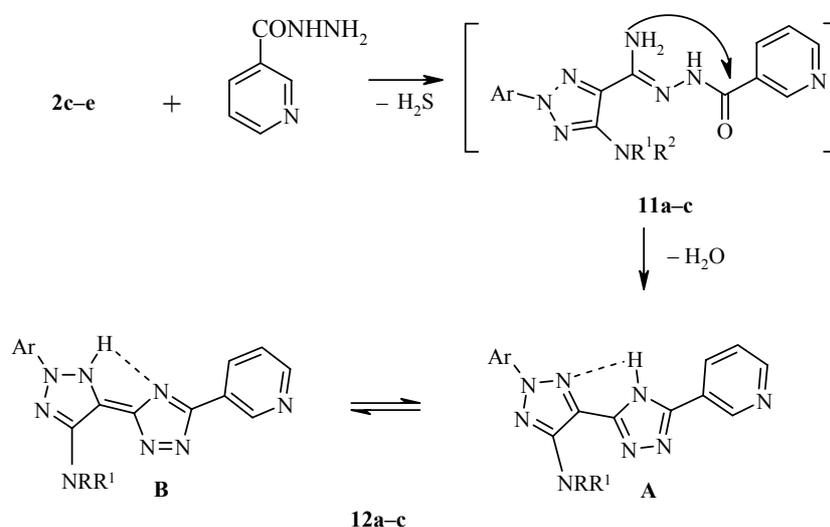
**7, 8 a-c, 9, 10 a,b** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **7, 8 a** NRR<sup>1</sup> = NHMe, **b** NRR<sup>1</sup> = NHC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-*cyclo*,  
**c** NRR<sup>1</sup> = пиперидино; **9, 10 a** R = Me, **b** R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-*cyclo*

Продукты реакции были выделены с выходом 63–70%. Их строение идентифицировали с помощью спектров ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, масс-спектров и данных элементного анализа. Данные масс-спектров позволили исключить образование 2,4,5,7-тетрагидро-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]-1,3-тиазинов **10**, поскольку пик молекулярного иона в масс-спектре полученных продуктов соответствует массе продуктов циклизации с выделением молекулы метанола, кроме того, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H отсутствуют сигналы протонов группы CH<sub>2</sub>. Мультиплетность сигналов группы NHR (квартет для соединения **7a** с  $J = 4.8$  и дублет для соединения **7b** с  $J = 7.6$  Гц) свидетельствует о том, что этот нуклеофильный центр не участвует в гетероциклизации и исключает образование 4,5,8-тетрагидро-1,2,3-триазоло[4,5-*e*][1,4]тиазепинов **9a-b**. Положение винильного протона H-6 в области

6.87–6.97 м. д. и отсутствие взаимодействия этого атома с карбонильным атомом C-4 в спектре ЯМР <sup>13</sup>C, согласно данным [11], являются характерными отличиями триазолов с экзоциклической двойной связью.

Таким образом, взаимодействие с ДМАД проходит исключительно с участием тиоамидного фрагмента и приводит к образованию метиловых эфиров [2-(5-амино-2-арил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-оксо-4Н-тиазол-5-илиден]-уксусной кислоты **7a-c**, а не 2Н-(1,2,3-триазол-4-ил)-4Н-1,3-тиазинов **8a-c**.

Интересной особенностью структуры тиоамидной группы является присутствие не только нуклеофильных центров (атомов азота и серы), но и электрофильного атома углерода, что делает возможным участие этих соединений в реакциях с нуклеофильными агентами [2, 3]. Нагревание тиоамидов **2** с гидразидом никотиновой кислоты привело к образованию новых 1,2,3-триазолов **12a-c** с 1,2,4-триазольным циклом в положении 4, по-видимому, через промежуточные амидразоны **11a-c**. Триазолы **12** были получены с выходами 55–94%.

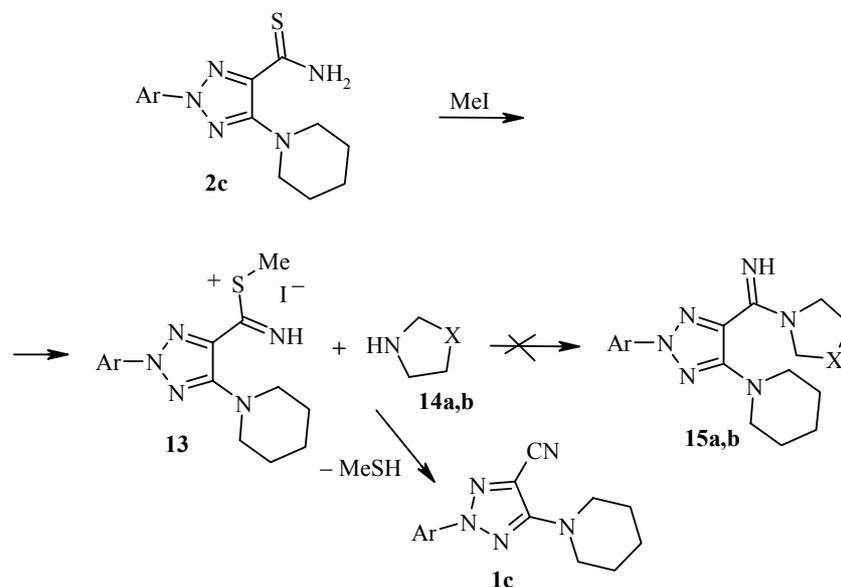


**11, 12a-c** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **a** NRR<sup>1</sup> = пиперидино, **b** NRR<sup>1</sup> = морфолино,  
**c** NRR<sup>1</sup> = 4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил

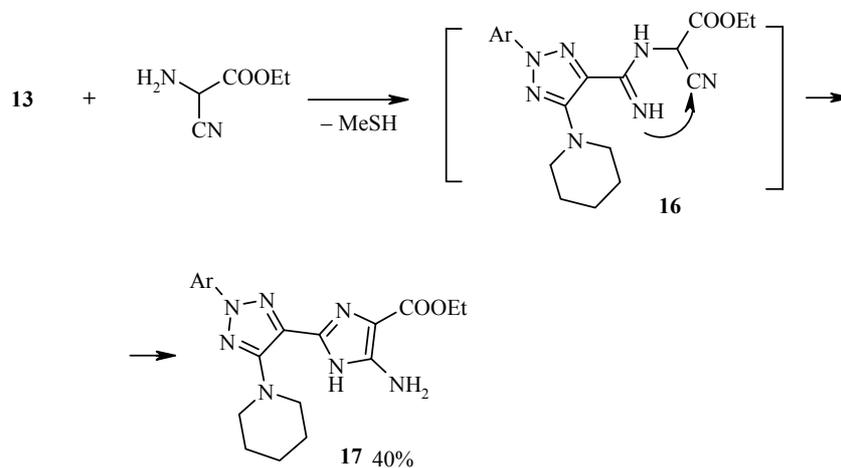
В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **12** присутствуют сигналы протонсодержащих групп пиридинового цикла у атома С-3 1,2,4-триазольного цикла. Сигнал протона NH гетероцикла в значительной степени смещен в слабое поле (до 14.5 м. д.) и проявляется в виде двух широких синглетов. Это может быть следствием существования равновесия между формами **A** и **B** соединений **12**.

Известно, что алкилирование атома серы в тиокарбамоильном фрагменте приводит к увеличению активности тиоамидов по отношению к нуклеофильным реагентам, а также блокирует атом серы в реакциях гетероциклизации [12]. Алкилирование тиоамидов проводили в ацетоне, используя при этом избыток алкилирующего агента. Тиоимидиевая соль **13** была выделена с высоким выходом. Однако взаимодействие полученной соли **13** с первичными и вторичными аминами не привело к

получению амидинопроизводных **15**. Единственным продуктом этой реакции во всех случаях был цианотриазол **1c**.



Использование в реакции этилового эфира аминокяноуксусной кислоты привело к получению аминоимидазола **17**, по-видимому, в результате циклизации образующегося на первой стадии амидина **16**.



В результате проведенного исследования мы показали, что 5-амино-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонитрилы **1** являются удобными исходными соединениями для синтеза соответствующих тиоамидов. Последние взаимодействуют с широким кругом различных по природе и реакционной способ-

ности циклизующих агентов, приводя к образованию полигетероциклических ансамблей, содержащих не только новую, но, в некоторых случаях, и уникальную комбинацию гетероциклов: 1,2,3-триазольный фрагмент, тиазол, имидазол, 1,2,4-триазол и различные *трет*-циклоалкиламины, включая замещенные пиперазины или остаток природного алкалоида цитизина.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  получали на приборе Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254 в системе этилацетат–гексан, 1:1. Масс-спектры регистрировали на приборе Varian MAT 311A, ускоряющее напряжение 3 кВ, энергия ионизации 70 эВ.

**Рентгеноструктурные исследования** кристалла соединения **5d** (из ацетона) выполнены по стандартной методике на автоматическом четырехкружном рентгеновском дифрактометре Xcalibur 3 с CCD-детектором ( $\lambda\text{MoK}$ , графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование). Для анализа использовался обломок бесцветного пластинчатого кристалла размером  $0.47 \times 0.36 \times 0.09$  мм. Структура расшифрована прямым методом по программе SHELXS97 [13] и уточнена по программе SHELXL97 [14] МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода локализованы по пикам пространственного распределения электронной плотности и включены в уточнение в изотропном приближении в модели "наездника". Поправка на поглощение не вводилась.

5-Амино-2H-1,2,3-триазол-4-карбонитрилы **1** получены по разработанному ранее методу [1].

**Получение тиоамидов 2a–f** (общая методика). Раствор 0.002 ммоль 5-амино-2H-1,2,3-триазол-4-карбонитрила **1** и 0.3 мл (0.002 ммоль) триэтиламина в 50 мл сухого пиридина насыщают сероводородом в течение 2 ч. После выдержки в течение 8–10 ч реакционную массу выливают на лед. Осадок отфильтровывают и тщательно промывают водой.

**5-Метиламино-2-(4-метоксифенил)-2H-1,2,3-триазол-4-тиоамид (2a).** Выход 96%, т. пл. 149–150 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.97 (3H, уш. с,  $\text{CH}_3$ ); 3.84 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.05 (1H, уш. с, NH); 7.00 и 7.94 (4H,  $J = 9.5$ , AA'XX', H Ar); 8.92 (H, с, CSNH); 9.23 (H, с, CSNH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 30.3; 56.0; 115.1; 120.1; 128.6; 132.9; 156.7; 159.1; 187.0. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 263  $[\text{M}]^+$  (56). Найдено, %: C 50.35; H 5.18; N 26.83; S 12.31.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$ . Вычислено, %: C 50.18; H 4.98; N 26.60; S 12.18.

**2-(4-Метоксифенил)-5-циклогексиламино-2H-1,2,3-триазол-4-тиоамид (2b).** Выход 94%, т. пл. 129–130 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.32–1.42 (5H, м,  $2\text{CH}_2 + \text{CH}$ ); 1.43–1.45 (1H, м, CH); 1.59–1.62 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.03–2.04 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.59–3.61 (1H, м, CH); 3.83 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.91 (1H, уш. с, CSNH); 6.99 и 7.91 (4H,  $J = 9.0$ , AA'XX', H Ar); 7.3 (1H, д,  $J = 7.5$ , NH); 9.0 (2H, уш. с, CSNH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 23.8; 25.2; 32.1; 51.4; 55.4; 114.5; 119.6; 127.9; 132.3; 154.5; 158.6; 186.5. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 331  $[\text{M}]^+$  (73). Найдено, %: C 58.16; H 6.55; N 21.35; S 9.78.  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$ . Вычислено, %: C 57.98; H 6.39; N 21.13; S 9.67.

**2-(4-Метоксифенил)-5-пиперидино-2H-1,2,3-триазол-4-тиоамид (2c).** Выход 94%, т. пл. 145–146 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.60–1.70 (6H, м,  $3\text{CH}_2$ ); 3.25–3.29 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 3.83 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.98 и 7.88 (4H,  $J = 7.1$ ,

AA'XX', Н Ar); 9.15 (1H, уш. с, CSNH); 9.48 (1H, уш. с, CSNH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 23.6; 24.8; 50.6; 55.5; 114.8; 120.2; 132.5; 135.2; 155.1; 158.4; 190.0. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 317  $[\text{M}]^+$  (65). Найдено, %: С 56.81; Н 6.15; N 22.31; S 10.25.  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$ . Вычислено, %: С 56.76; Н 6.03; N 22.06; S 10.10.

**2-(4-Метоксифенил)-5-морфолино-2H-1,2,3-триазол-4-тиоамид (2d).** Выход 66%, т. пл. 153–154 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.33–3.36 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 3.75–3.77 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 3.81 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.0 и 7.89 (4H,  $J = 9.0$ , AA'XX', Н Ar); 9.3 (2H, уш. с, CSNH); 9.7 (2H, уш. с, CSNH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 114.7; 119.53; 132.4; 135.1; 154.6; 158.6; 189.5. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 319  $[\text{M}]^+$  (70.4). Найдено, %: С 52.76; Н 5.45; N 21.7; S 10.34.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 52.65; Н 5.37; N 21.93; S 10.04.

**2-(4-Метоксифенил)-5-[4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]-2H-1,2,3-триазол-4-тиоамид (2e).** Выход 94%, т. пл. 190–191 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.40–3.50 (4H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.55–3.60 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.83 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.90–4.00 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 6.55 (1H, т,  $J = 4.8$ , Н Pyr); 7.0 и 7.9 (4H,  $J = 9.0$ , AA'XX', Н Ar); 8.30 (2H, д,  $J = 4.8$ , Н Pyr); 9.2 (2H, уш. с, CSNH); 9.6 (2H, уш. с, CSNH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 396  $[\text{M}]^+$  (65.4). Найдено, %: С 54.18; Н 5.00; N 28.48; S 8.25.  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{OS}$ . Вычислено, %: С 54.53; Н 5.08; N 28.26; S 8.09.

**5-(8-Оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H,4H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2H-1,2,3-триазол-4-тиоамид (2f).** Выход 95%, т. пл. 159–160 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.91 (2H, уш. с,  $\text{CH}_2$ ); 2.55 (1H, уш. с, CH); 3.00 (1H, д,  $J = 10.8$ , CH); 3.14 (1H, д. д,  $J = 11.6$ ,  $J = 2.0$ , CH); 3.21 (1H, с, CH); 3.73 (1H, д. д,  $J = 15.6$ ,  $J = 6.3$ , CH); 3.79 (1H, д,  $J = 11.6$ , CH); 4.10 (1H, д,  $J = 11.2$ , CH); 4.23 (1H, д,  $J = 15.6$ , CH); 6.16 (1H, д,  $J = 7.0$ , Н Ar); 6.18 (1H, д,  $J = 8.8$ , Н Ar); 7.29 (1H, д. д,  $J = 7.8$ ,  $J = 8.8$ , Н Ar); 7.40 (1H, т,  $J = 8.80$ , Н Ar); 7.90 (2H, д. д,  $J = 8.30$ ,  $J = 4.8$ , Н Ar); 9.57 (1H, уш. с, NH); 9.94 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 410  $[\text{M}]^+$  (52.2). Найдено, %: С 58.15; Н 4.37; N 20.72; S 7.93.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{OS}$ . Вычислено, %: С 58.52; Н 4.67; N 20.47; S 7.81.

**Синтез соединений 5a–f** (общая методика). Раствор 0.5 ммоль тиоамида **2** и 0.5 ммоль бромацетофенона в 50 мл этилового спирта кипятят 3–6 ч. Растворитель упаривают под вакуумом, остаток перекристаллизовывают из этилового спирта.

**2-(4-Метоксифенил)-5-[4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил]-2H-1,2,3-триазол-4-ил]метиламин (5a).** Выход 77%, т. пл. 179–181 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.18 (3H, д,  $J = 4.0$ ,  $\text{NHCH}_3$ ); 3.86 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.89 (1H, уш. с, NH); 6.93 и 7.83 (4H,  $J = 8.9$ , AA'XX', Н Ar); 7.40 (1H, с, CH); 7.43 и 7.97 (4H,  $J = 8.0$ , AA'XX', Н Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 30.5; 55.5; 113.8; 114.6 (2C); 119.0 (2C); 127.3; 128.2 (2C); 128.8 (2C); 132.4; 132.7; 132.8; 152.6; 153.5; 158.1; 158.7. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 397  $[\text{M}]^+$  (73). Найдено, %: С 57.54; Н 4.17; Cl 9.01; N 17.83; S 8.15.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{OS}$ . Вычислено, %: С 57.36; Н 4.05; Cl 8.91; N 17.60; S 8.06.

**2-(4-Метоксифенил)-5-[4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил]-2H-1,2,3-триазол-4-ил]циклогексиламин (5b).** Выход 83%, т. пл. 149–151 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.29–1.55 (5H, м,  $2\text{CH}_2 + \text{CH}$ ); 1.60–1.70 (1H, м, CH); 1.74–1.85 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.10–2.18 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.62–3.72 (H, м, CH); 3.84 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.14 (H, уш. с, NH); 6.99 и 7.88 (4H,  $J = 9.0$ , AA'XX', Н Ar); 7.45 и 7.96 (4H,  $J = 8.8$ , AA'XX', Н Ar); 7.98 (H, с, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 23.9 (2C); 25.3; 32.2 (2C); 51.6; 55.4; 114.0; 114.7 (2C); 119.1 (2C); 127.4; 127.6; 128.9 (2C); 132.3; 132.6; 132.8; 150.9; 153.1; 158.1; 158.8. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 465  $[\text{M}]^+$  (77). Найдено, %: С 61.98; Н 5.25; N 15.36; S 6.95.  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{OS}$ . Вычислено, %: С 61.86; Н 5.19; Cl 7.61; N 15.03; S 6.88.

**3-{2-[2-(4-Метоксифенил)-5-пиперидино-2H-1,2,3-триазол-4-ил]тиазол-4-ил}пиридин (5c).** Выход 78%, т. пл. 250–251 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):

1.63–1.69 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1.63–1.69 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.45–3.65 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 3.83 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.12 и 7.88 (4H, *J* = 9.2, AA'XX', H Ar); 8.05 (1H, т, *J* = 7.6, H Py); 8.64 (1H, с, CH); 8.85 (1H, уш. с, H Py); 8.90 (1H, д, *J* = 8.0, H Py); 9.40 (1H, уш. с, H Py). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 418 [M]<sup>+</sup> (60.1). Найдено, %: С 63.35; Н 5.46; N 20.51; S 7.47. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>OS. Вычислено, %: С 63.14; Н 5.30; N 20.08; S 7.66.

**1-{2-(4-Метоксифенил)-5-[4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил]-2Н-1,2,3-триазол-4-ил}морфолин (5d).** Выход 66%, т. пл. 189–190 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.49–3.54 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 3.83 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.84–3.89 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 7.12 и 7.89 (4H, *J* = 9.1, AA'XX', H Ar); 7.57 и 8.05 (4H, *J* = 8.6, AA'XX', H Ar); 8.29 (1H, с, CH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 453 [M]<sup>+</sup> (43.1). Найдено, % С 58.21; Н 4.44; Cl 7.81; N 15.43; S 7.06. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 58.20; Н 4.40; Cl 7.80; N 15.40; S 7.00.

**2-{4-[2-(4-Метоксифенил)-5-(4-пиридин-3-ил)тиазол-2-ил]-2Н-1,2,3-триазол-4-ил}пиперазин-1-илпиримидин (5e).** Выход 94%, т. пл. 210–211 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.50–3.65 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 3.84 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.85–4.50 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 6.55–6.65 (1H, м, H Py); 7.05 и 7.91 (4H, *J* = 8.8, AA'XX', H Ar); 7.43 (1H, д. д, *J* = 4.3, *J* = 5.0, H Py); 8.19 (1H, с, CH); 8.25–8.30 (1H, м, H Py); 8.33 (2H, д, *J* = 4.3, H Py); 8.53 (1H, д, *J* = 5.0, H Py); 9.2 (1H, уш. с, Py). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 497 [M]<sup>+</sup> (43.6). Найдено, %: С 60.31; Н 5.00; N 25.42; S 6.24. C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>9</sub>OS. Вычислено, %: С 60.35; Н 4.66; N 25.33; S 6.44.

**3-{2-(4-Фторфенил)-5-[4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил]-2Н-1,2,3-триазол-4-ил}-1,2,3,4,5,6-гексагидро-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-8-он (5f).** Выход 41%, т. пл. 219–221 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.0 (2H, уш. с, CH<sub>2</sub>); 2.57 (1H, уш. с, CH); 2.93 (1H, д, *J* = 11.0, CH); 3.22 (1H, уш. с, CH); 3.32 (1H, д, *J* = 12.10, CH); 3.82–3.94 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 4.45 (2H, д, *J* = 14.9, CH<sub>2</sub>); 6.08 (1H, д, *J* = 6.8, H Ar); 6.21 (1H, д, *J* = 9.2, H Ar), 7.22 (1H, д. д, *J* = 6.8, *J* = 9.2, H Ar); 7.23 (2H, д. д, *J* = 8.8, *J* = 8.4, H Ar); 7.53 и 8.04 (4H, *J* = 8.8, AA'XX', H Ar); 7.96 (2H, д. д, *J* = 4.4, *J* = 8.8, H Ar); 8.03 (1H, с, CH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 544 [M]<sup>+</sup> (43.6). Найдено, %: С 61.50; Н 4.00; Cl 6.00; N 15.00; S 5.50. C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>6</sub>OS. Вычислено, %: С 61.70; Н 4.07; Cl 6.50; N 15.42; S 5.88.

**Синтез метиловых эфиров [2-(5-амино-2-арил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-оксо-4Н-тиазол-5-илиден]уксусной кислоты 7а–с** (общая методика). К раствору 0.5 ммоль тиоамида **2** в метаноле добавляют 0.061 мл (0.5 ммоль) ДМАД при комнатной температуре. После завершения реакции (ТСХ) осадок отфильтровывают.

**Метилловый эфир {2-[5-метиламино-2-(4-метоксифенил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил]-4-оксо-4Н-тиазол-5-илиден}уксусной кислоты (7а).** Выход 71%, т. пл. 229–230 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.08 (3H, д, *J* = 5.2, CH<sub>3</sub>); 3.86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.68 (1H, к, *J* = 5.2, NH); 7.06 и 8.02 (4H, *J* = 9.3, AA'XX', H Ar); 6.92 (1H, с, CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 30.1; 52.8; 55.7; 100.0; 114.5 (2С); 120.9 (2С); 126.6; 132.7; 143.6; 156.8; 160.2; 166.3; 179.8; 181.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 373 [M]<sup>+</sup> (43.5). Найдено, %: С 51.22; Н 4.31; N 18.41; S 8.36. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 51.47; Н 4.05; N 18.76; S 8.59

**2-[2-(4-Метоксифенил)-5-циклогексиламино-2Н-1,2,3-триазол-4-ил]-4-оксо-4Н-тиазол-5-илиден}метиловый эфир уксусной кислоты (7b).** Выход 64%, т. пл. 189–190 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.23–1.36 (1H, м, CH); 1.38–1.51 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 1.61–1.70 (1H, м, CH); 1.74–1.83 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.05–2.14 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.63–3.74 (1H, м, CH); 3.86 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 6.36 (1H, д, *J* = 7.6, NH); 6.94 (1H, с, CH); 7.06 и 8.00 (4H, *J* = 9.2, AA'XX', H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 24.9 (2С); 25.6; 33.0 (2С); 52.7; 55.6; 100.0; 114.5 (2С); 120.8;

120.9 (2С); 126.6; 132.7; 143.8; 155.1; 160.1; 166.4; 179.6; 181.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 441 [M]<sup>+</sup> (74.5). Найдено, %: С 57.22; Н 5.31; N 15.41; S 7.36.

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 57.13; Н 5.25; N 15.86; S 7.26.

**Метилловый эфир 2-[2-(4-метоксифенил)-5-пиперидино-2Н-1,2,3-триазол-4-ил]-4-оксо-4Н-триазол-5-илиден}уксусной кислоты (7с).** Выход 65%, т. пл. 147–149 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.6–1.8 (6H, м, 3CH<sub>2</sub>); 3.5–3.67 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 3.86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.90 (1H, с, CH); 7.05 и 7.98 (4H, J = 9.1, AA'XX', Н Ar). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 427 [M]<sup>+</sup> (65.1). Найдено, %: С 55.85; Н 4.65; N 16.21; S 7.63. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 56.19; Н 4.90; N 16.38; S 7.50.

**Синтез 5-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4Н-1,2,4-триазолов 12а–с** (общая методика). Смесь 0.5 ммоль тиоамида **2** и 0.123 г (1.0 ммоль) гидразида никотиновой кислоты нагревают при температуре 200 °С в течение 3 ч. Разделение и очистку полученного продукта проводят с помощью жидкостной колоночной хроматографии (хлороформ–этанол, 30:1). Выход 55–94%.

**3-{5-[2-(4-Метоксифенил)-5-(пиперидин-1-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин (12а).** Выход 64%, т. пл. 153–155 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.62 (2H, уш. с, CH<sub>2</sub>); 1.67 (4H, уш. с, 2CH<sub>2</sub>); 3.45 (4H, уш. с, 2CH<sub>2</sub>); 3.84 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.00 и 7.90 (4H, J = 9.0, AA'XX', Н Ar); 7.47 (1H, уш. с, Н Py); 8.58 (1H, д, J = 7.0, Н Py); 8.60 (1H, уш. с, Н Py); 9.26 (1H, с, Н Py); 14.20 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 402 [M]<sup>+</sup> (56.1). Найдено, %: С 62.59; Н 5.83; N 27.69. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O. Вычислено, %: С 62.67; Н 5.51; N 27.84.

**3-{5-[2-(4-Метоксифенил)-5-(морфолин-1-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин (12b).** Выход 94%, т. пл. 169–170 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 3.35–3.60 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 3.65–3.95 (4H, уш. с, 2CH<sub>2</sub>); 3.85 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.00 и 7.93 (4H, J = 8.8, AA'XX', Н Ar); 7.46 (1H, уш. с, Н Py); 7.45 (1H, д, J = 7.0, Н Py); 8.58 (1H, уш. с, Н Py); 8.57 (1H, уш. с, Н Py); 9.24 (1H, с, Н Py); 14.57 и 14.65 (1H, уш. с + уш. с, NH). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 404 [M]<sup>+</sup> (65.1). Найдено, %: С 59.21; Н 4.71; N 27.95. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 59.40; Н 4.98; N 27.71.

**2-{4-[2-(4-Метоксифенил)-5-(5-пиридин-3-ил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил]пиперазин-1-ил}пиримидин (12с).** Выход 55%, т. пл. 229–230 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 3.40–3.65 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 3.84 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.90–4.11 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 6.55–6.60 (1H, м, Н Pyr); 6.80–7.05 (3H, м, Н Ar + Н Pyr); 7.85 (2H, д, J = 8.8, Н Ar); 7.94 (1H, д, J = 5.4, Н Py); 8.30–8.34 (3H, м, Н Pyr + Н Py); 8.8 (1H, уш. с, Py); 14.55 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 481 [M]<sup>+</sup> (51.6). Найдено, %: С 60.01; Н 4.95; N 31.76. C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>11</sub>O. Вычислено, %: С 59.87; Н 4.81; N 32.00.

**Иодид {2-(4-метоксифенил)-5-пиперидино-2Н-1,2,3-триазол-4-ил}имино-метил}метилсульфония (13).** Раствор 0.160 г (0.5 ммоль) тиоамида **2с** и 0.3 мл (5 ммоль) иодистого метила в 30 мл ацетона кипятят 5 ч. Реакционную массу охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход 75%, т. пл. 105–106 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.71 (2H, уш. с, CH<sub>2</sub>); 1.73 (4H, уш. с, 2CH<sub>2</sub>); 2.77 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 3.60 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 3.86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.05 и 7.92 (4H, J = 8.8, AA'XX', Н Ar). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 316 [M–142]<sup>+</sup> (55.4). Найдено, %: С 41.61; Н 4.74; N 15.53. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>OS. Вычислено, %: С 41.92; Н 4.59; N 15.28.

**Этиловый эфир 5-амино-2-[2-(4-метоксифенил)-5-пиперидино-2Н-(1,2,3-триазол-4-ил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (17).** Раствор 0.215 г (0.5 ммоль) соединения **13** и 0.46 г (3.6 ммоль) этилового эфира аминоксианоуксусной кислоты в хлороформе кипятят. Реакционную массу охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход 40%, т. пл. 83–85 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.33 (3H, т, J = 7.0, CH<sub>3</sub>); 1.60–1.73 (6H, м, 3CH<sub>2</sub>); 3.35 (4H, уш. с, 2CH<sub>2</sub>); 3.82 (3H,

с, OCH<sub>3</sub>); 4.23 (2H, к, J = 7.1, CH<sub>2</sub>), 5.51 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 7.00 и 7.87 (4H, J = 8.8,

AA'XX', H Ar). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 411 [M]<sup>+</sup> (45.1). Найдено, %: C 58.44; H 5.95; N 24.03. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 58.38; H 6.12; N 23.83.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 08-03-00376\_a и грант 08-03-92208 ГФЕН\_a), National Natural Science Foundation of China (No. 20672062, No. 20872071), the International Collaboration Program of the National Natural Science Foundation of China (No. 20911120069).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. P. Belskaya, M. A. Demina, S. G. Sapognikova, Z.-J. Fan, H.-Ke Zhang, W. Dehaen, V. A. Bakulev, *ARKIVOC*, (xvi), 9 (2008).
2. T. S. Jagodzinski, *Chem. Rev.*, **103**, 197 (2003).
3. H. Takahata, T. Yamazaki, *Heterocycles*, **27**, 1953 (1988).
4. E. Abdel-latif, S. Bondok, *Heteroatom. Chem.*, **17**, 299 (2006).
5. R. N. Hurd, G. De LaMater, *Chem. Rev.*, **61**, 45 (1961).
6. К. А. Петров, Л. Н. Андреев, *Успехи химии*, **38**, 41 (1969).
7. C. J. J. Goddard, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1607 (1991).
8. I. Yavari, S. Z. Sayeed-Alangi, R. Hajinasiri, H. Sajjadi-Ghotbabadi, *Monatsh. Chem.*, **140**, 209 (2009).
9. A. Darehkordi, K. Saidi, M. R. Islami, *ARKIVOC*, (i), 180 (2007).
10. N. A. Danilkina, L. E. Mikhailov, B. A. Ivin, *Rus. J. Org. Chem.*, **42**, 783 (2006).
11. R. M. Acheson, J. D. Wallis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 415 (1981).
12. О. В. Солод, К. Н. Зеленин, В. В. Пинсон, *ХТС*, 3 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 1 (1996)].
13. G. M. Sheldrick, *SHELXS97. Program for the Solution of Crystal Structures*, Göttingen Univ. Göttingen (Germany), 1997.
14. G. M. Sheldrick, *SHELXL97. Program for the Refinement of Crystal Structures*, Univ. of Göttingen, Göttingen (Germany), 1997.

Уральский государственный технический университет  
им. Первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
Екатеринбург 620002, Россия  
e-mail: belska@mail.ustu.ru

Поступило 01.06.2009

<sup>a</sup>Институт органического синтеза  
им. И. Я. Постовского УрО РАН,  
Екатеринбург 620041, Россия

<sup>b</sup>State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry,  
Nankai University, Tianjin, 300071, China