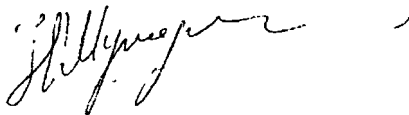


На правах рукописи



Моржерин Юрий Юрьевич

**ПЕРЕГРУППИРОВКИ и ТРАНСФОРМАЦИИ  
1,2,3-ТИАДИАЗОЛОВ и 1,2,3-ТРИАЗОЛОВ в ОРГАНИЧЕСКОМ  
СИНТЕЗЕ**

Специальность 02.00.03 - Органическая химия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Екатеринбург 2004

Работа выполнена на кафедре технологии органического синтеза ГОУ ВПО "Уральский государственный технический университет - УПИ".

Научный консультант -

доктор химических наук, профессор  
Бакулев Василий Алексеевич

Официальные оппоненты -

доктор химических наук, академик РАН  
Чарушин Валерий Николаевич

доктор химических наук, профессор  
Юровская Мария Абрамовна

доктор химических наук, профессор  
Гейн Владимир Леонидович

Ведущая организация -

Новосибирский институт органической  
химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Защита состоится 16 февраля 2004 года в 15<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 ГОУ ВПО "Уральский государственный технический университет - УПИ" по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УГТУ-УПИ, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО "Уральский государственный технический университет - УПИ"

Автореферат разослан 15 января 2004 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
Кандидат химических наук



Поспелова Т.А.

*Актуальность проблемы.* Одной из самых актуальных фундаментальных научных проблем в органической химии является изучение реакционной способности органических соединений и механизмов химических реакций. Решение этой проблемы имеет большое теоретическое значение, поскольку неизбежно включает открытие новых химических реакций, расширяющих наше знание о химии. С другой стороны, знание реакционной способности органических соединений и механизма органических реакций имеет огромное практическое значение для направленного синтеза органических соединений и создания новых биологически активных соединений и технических материалов. Хорошо известно, что многие биологически активные вещества содержат фрагменты гетероциклов. В связи с этим большое значение приобретает поиск новых удобных синтетических методов для целенаправленного синтеза гетероциклических систем с заранее заданной структурой.

Перегруппировки и трансформации одних гетероциклов в другие являются нестандартным способом синтеза гетероциклических структур и как целенаправленный метод синтеза используются редко. В основном данный подход применяется для исследования свойств интермедиатов, а также изучения влияния заместителей. Несмотря на это, перегруппировки и трансформации представляют собой перспективный и удобный способ синтеза гетероциклов трудно доступных другими методами. Этим объясняется повышенный интерес химиков-синтетиков к данным процессам в последнее время.

Помимо этого возрастающий интерес к перегруппировкам обусловлен возникновением идеи молекулярной электроники, которая основывается на теории использования в качестве триггеров для электронных устройств органических молекул. Одним из вариантов в этом направлении являются обратимые перегруппировки гетероциклов, когда два изомерных соединения могут переходить друг в друга под действием какого-то физического воздействия.

Таким образом, изучение перегруппировок и трансформаций гетероциклов является актуальным и целесообразным не только в синтетическом плане, но и в плане поиска новых технических материалов. Удобными объектами для изучения перегруппировок и трансформаций гетероциклов на наш взгляд являются пятичленные азотсодержащие гетероциклы. Ароматические азолы можно рассматривать в качестве "скрытых" сопряженных диполей. Так, 1,2,3-триазолы обратимо раскрываются до  $\alpha$ -диазоминов. Положение этого равновесия сильно зависит от заместителей в 1,2,3-триазольном цикле. Аналогичное равновесие 1,2,3-тиадиазол -  $\alpha$ -диазотион нацело сдвинуто в сторону циклической структуры, однако раскрытие 1,2,3-тиадиазольного цикла также протекает с очень малым барьером активации. Таким образом, 1,2,3-

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ  
БИБЛИОТЕКА  
С.Петербург  
09 300-1 акт 100

триазолы и -тиадиазолы являются удобными исходными для генерации высоко реакционно-способных diazosоединений. При наличии в положениях 4 или 5 цикла подходящих центров для атаки diaзо-, имино- или тионной групп возможна трансформация этих соединений в новые гетероциклы.

Обобщение экспериментального материала позволяет акцентировать внимание на некоторых нерешенных проблемах в этой области. В первую очередь следует отметить, что, не смотря на то, что азолы являются гетероароматическими соединениями, раскрытие цикла протекает с очень малым энергетическим барьером. Таким образом, неясны основные факторы, влияющие как на реакции ретрогетероциклизации, так и на кольчато-цепную таутомерию. Выяснение основных закономерностей и механизма ретро-циклизации позволит прогнозировать направление перегруппировок и трансформаций, что важно для направленного синтеза.

Во-вторых, в настоящее время не разработаны методы целенаправленного синтеза с использованием метода перегруппировок и трансформаций гетероциклов. Большинство трансформаций гетероциклов открыты случайно и являются "*неожиданными*." для самих синтетиков, применение трансформаций как направленного синтеза носит частный характер.

Решение этих проблем имеет теоретическое и практическое значение для синтеза соединений с заданными свойствами. Настоящая работа посвящена изучению этих вопросов и выполнена в рамках контракта с фармацевтической фирмой "Janssen Pharmaceutical", гранта Конкурсного Центра фундаментального естествознания при Санкт-Петербургском государственном университете № 95-0-9.4-244 "Теоретические и методологические основы синтеза конденсированных азоло-1,3-тиазинов, -оксазинов, -дiazепинов и -1,2,4-триазепинов из новых аналогов 5-аминоимидазол-4-карбоксамидов в ряду имидазолов, 1,2,3-триазолов и тиадиазолов", а также в ходе работы по грантам Российского фонда фундаментальных исследований: № 97-03-32941а "Внутримолекулярное инициирование циклизации diaзо- и гидразонитрилов как новый подход к синтезу конденсированных гетероциклов", № 98-03-033045а "Производные N-амино-, окси-, сульфодиазоацетамидов - синтез и реакции гетероциклизации", № 01-03-96431 "Каликсарены и серусодержащие гетероциклы в методах анализа анионов и катионов хрома, мышьяка, сурьмы", № 02-03-96421а p2001УРАЛ "Реакции гетероциклизации diazosоединений и нитриллидов" и грантов Американского фонда гражданских исследований и развития для независимых государств бывшего Советского союза НОЦ - *Перспективные материалы* REC-005 и RC1-2393-ЕК-02 "Теория и применение *Гетероэлектроциклических* реакций в органическом синтезе".

*Цель работы.* Целью настоящей работы является выполнение комплекса научных исследований по разработке новых целенаправленных методов синтеза гетероциклических соединений, ключевой стадией которых является перегруппировка 1,2,3-триазольного или -тиадиазольного циклов. Реализация поставленной цели возможна при решении следующих проблемных задач:

- разработка методов синтеза производных 1,2,3-триазола и -тиадиазола,
- создание более полной картины представлений об устойчивости и реакционной способности производных 1,2,3-триазолов и -тиадиазолов,
- изучение механизма перегруппировок производных 1,2,3-триазолов и -тиадиазолов и их трансформаций,
- прогнозирование направлений перегруппировок и трансформаций этих гетероциклов,
- осуществление комплекса исследований по созданию методов синтеза, в которых ключевой стадией является трансформация 1,2,3-триазольного и -тиадиазольного цикла.

*Научная новизна.* Систематически изучена кольчато-цепная таутомерия 5-гидрокси-1,2,3-триазол — а-диазоацетамиды, найдено влияние заместителей на данную изомерию. Впервые показано, что N-арил- и N-алкилдиазоацетамиды циклизуются в соответствующие 1,2,3-триазолы по различным механизмам, первые по гетероэлектроциклическому, вторые по электроциклическому.

Обнаружены новые перегруппировки в ряду 1,2,3-триазолов и -тиадиазолов. Показано, что введение электроноакцепторных заместителей в положение 1 1,2,3-триазол-5-олатов или к атому азота карбамоильной группы в положении 4 приводит к установлению тройного равновесия диазосоединение - изомерные триазол-5-олаты. Обнаружено, что при взаимодействии 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов с пентахлоридом фосфора в толуоле или ксилоле происходит трансформация в 1,2,3-триазол и алкилирование атома серы меркаптогруппы метильной группой растворителя.

Впервые систематически изучены перегруппировки Корнфорта в ряду 1,2,3-тиадиазолов и -триазолов. Показано, что 1-алкил-1,2,3-триазолы являются продуктами термодинамического контроля в реакции диазоацетамидов, а 1-арил-1,2,3-триазолы - продуктами кинетического контроля. Найдены условия протекания обратной перегруппировки 4-карбамоил-1,2,3-триазол-5-олатов в изомерные гетероциклы, а также 1,2,3-триазол-4-тиокарбоксамидов в 1,2,3-тиадиазол-4-карбиminy.

Обнаружен новый тип трансформаций в ряду азолов - трансформации с участием четырех атомов боковой цепи. Показано, что 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолы под действием хлористого тионила перегруппировываются в [1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазины.

Найдены новые перегруппировки с участием нескольких гетероциклов, при этом перегруппировка первого гетероцикла вызывает трансформацию второго. Так было показано, что ансамбль гетероциклов, содержащий 1,2,3-триазольный и -тиадиазольный циклы, претерпевает перегруппировку типа "домино" с образованием изомерного 5-(1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол. Обнаружен тандем перегруппировок Корнфорта: 4-(1,2,3-триазол-1-ил)имино-1,2,3-тиадиазол претерпевает две последовательные перегруппировки с образованием 4-N-(4-тиокарбамоил-1,2,3-триазол-1-ил)карбамоил-1 -метил-1,2,3-триазол-5-олата.

Показано, что применения метода конкурирующих реакций в модификации внутримолекулярных конкурирующих реакций, когда и реагент, и две мишени находятся в одной молекуле, для исследования реакционной способности позволяет снять классические ограничения этого метода, накладываемые на исследуемые реакции, в том числе и ограничение по необратимости исследуемых реакций.

Систематически изучена реакция нуклеофильного замещения атома галогена в положении 5 1,2,3-тиадиазольного цикла.

**Практическая значимость.** Разработаны целенаправленные методы, синтеза гетероциклических соединений, в котором ключевой стадией является трансформация 1,2,3-триазола или-тиадиазола.

На основе реакции 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегидов с аминами разработан препаративно-удобный метод получения 1,2,3-триазол-4-карботиоамидов.

При взаимодействии 1,2,3-триазол-5-олатов с алкилирующими агентами синтезирован новый тип цвиттер-ионных производных 1,2,3-триазолов, в том числе и новых неописанных в литературе цвиттер-ионных гетероциклических систем.

Разработаны методы синтеза 1,2,3-тиадиазолов, содержащих остатки природных соединений. На основе реакции нуклеофильного замещения разработан метод синтеза широкого ряда производных 1,2,3-тиадиазолов и -триазолов, а также конденсированных систем на основе этих гетероциклов, обладающих биологической активностью.

Обнаружено, что сульфониламидные производные каликс[4]арена являются селективными рецепторами для сульфат-анионов. Разработан метод синтеза анионных и дитопных рецепторов.

**Апробация работы и публикации.** Основные результаты диссертации доложены на международных конгрессах по гетероциклической химии (ICHС-14 - Антверпен, Бельгия, 1993, ICHС-16 - Бозман, США, 1997, ICHС-17 - Вена, Австрия, 1999, ICHС-19 - Форт Коллинз, Колорадо, США, 2003), конференции "Органический синтез: история развития и современные тенденции" (С-Петербург, Россия, 1994), симпозиуме по органической химии "Петербургские встречи" (С-Петербург, Россия, 1995),

международных конференциях по органическому синтезу (ICOS-11 - Амстердам, Нидерланды, 1996, ICOS-12 - Венеция, Италия, 1998, ICOS-13 - Варшава, Польша, 2000), международных симпозиумах по органической химии серы (ISOCS-17 - Цукуба, Япония, 1996, ISOCS-18 - Флоренция, Италия, 1998), электронной конференции ECHET-96 (Эмори, США, 1996), Европейских коллоквиумах по гетероциклической химии (ECHC-17 - Регенсбург, Германия, 1996, ECHC-18 - Руан, Франция, 1998, ECHC-19 - Авейро, Португалия, 2000, ECHC-20 - Стокгольм, Швеция, 2002), международной конференции по органической химии, посвященной 100-летию И.Л. Постовского (Екатеринбург, Россия, 1998), 19-ом международном симпозиуме по новым ароматическим соединениям (Гонг-Конг, Китай, 1998), XX-ой Всероссийской конференции по химии и технологии соединений серы (Казань, Россия, 1999), IV-ом международном симпозиуме "Актуальные проблемы химии алифатических diazosоединений" (С-Петербург, Россия, 2000), международных конференциях Киото "Новые аспекты органической химии" (IKCOS-8 - Киото, Япония, 2000, IKCOS-9 - Киото, Япония, 2003), 1-ой Всероссийской конференции по химии гетероциклов (Суздаль, Россия, 2000), 6-ой международной конференции по каликсаренам (Енсхеде, Нидерланды, 2001), 1-ом симпозиуме Европейского общества по комбинаторной химии EUROCOMBI-1 (Будапешт, Венгрия, 2001), 2-ом международном симпозиуме "Молекулярный дизайн и синтез супрамолекулярных архитектур" (Казань, Россия, 2002), на молодежных школах и конференциях (Екатеринбург, 1999, 2000, 2002, Иркутск, 2000, Новосибирск, 2001, 2003, Саратов, 2001, С-Петербург, 2002), XXI-ой международной Чугаевской конференции по координационной химии (Киев, Украина, 2003), 10-ом симпозиуме по гетероциклической химии "Голубой Дунай" (Вена, Австрия, 2003), По материалам работы опубликовано 44 статьи в ведущих научных журналах и изданиях.

*Структура и объем работы.* Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, главы обсуждения собственных исследований автора, экспериментальной части, выводов и списка литературы, содержащего 665 наименований. Объем работы 279 с.

## **ПЕРЕГРУППИРОВКИ И ТРАНСФОРМАЦИИ 1,2,3-ТРИАЗОЛОВ И 1,2,3-ТИАДИАЗОЛОВ**

При помощи перегруппировок и трансформаций 1,2,3-триазолов и -тиадиазолов могут быть получены различные гетероциклы недоступные или мало-доступные другими методами синтеза. Раскрытие циклов протекает с невысокой энергией активации, но зачастую равновесие смещено в сторону циклической структуры. Для того чтобы инициировать перегруппировку 1,2,3-триазолов и -тиадиазолов в другой гетероцикл необходимо, чтобы исходный гетероцикл содержал подходящие

заместители, способные реагировать либо с диазогруппой, либо с иминной (тионной) функцией такие, как amino-, диазо-, азидо- группы и т.д. В настоящей главе приводятся разработанные нами целенаправленные методы синтеза гетероциклических соединений, в котором ключевой стадией является трансформация 1,2,3-триазола или -тиадиазола. Согласно классификации L'abbé перегруппировки и трансформации азолов можно подразделить на следующие типы: 1) кольчато-цепная таутомерия; 2) перегруппировки с участием одного атома боковой цепи (перегруппировки Димрота); 3) перегруппировки с участием двух атомов боковой цепи (перегруппировки Корнфорта); 4) перегруппировки с участием трех атомов боковой цепи (перегруппировки Болтона-Катрицкого).

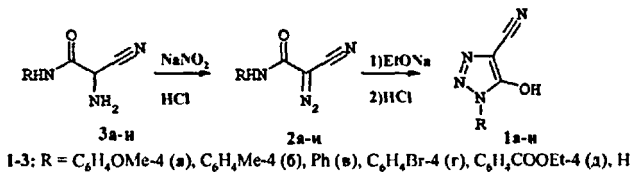
### КОЛЬЧАТО-ЦЕПНАЯ ИЗОМЕРИЯ

С целью выяснения основных закономерностей раскрытия 1,2,3-триазольного цикла нами были проведены систематические исследования кольчато-цепной таутомерии 1,2,3-триазол - диазоацетамид.

#### *Кольчато-цепная таутомерия*

#### *1-арил(алкил)-5-гидрокси-1,2,3-триазол-4-карбонитрилов*

Диазоацетамиды **2a-n** были синтезированы реакцией диазотирования из соответствующих аминов **3a-n**, которые были получены по следующей схеме.



Методами УФ, ИК и ЯМР спектроскопии нами обнаружено, что в отличие от диазомалондиамида  $\alpha$ -циано- $\alpha$ -диазоацетамиды **2a-n** равновесие с 1,2,3-триазолами **1a-n** смещено в сторону циклической формы. На положение равновесия сильное влияние оказывают свойства растворителей: равновесие смещено в сторону циклической структуры **1** в полярных растворителях (вода, ДМСО, спирт, ацетон, ацетонитрил), и в сторону диазосоединений **2** в апротонных растворителях (бензол). Было установлено, что положение равновесия слабо зависит от электронных и стерических свойств заместителя у атома азота карбоксамидной функции диазосоединения **2** (у атома азота в положении 1 триазольного цикла **1**). При этом электроноакцепторные заместители лишь немного дестабилизируют циклическую структуру **1**.

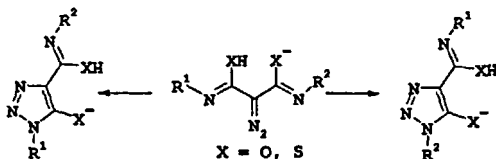
С целью выяснения механизма циклизации нами были проведены кинетические (методами УФ и ЯМР спектроскопии) и теоретические (квантово-химические расчеты *ab initio* B3LYP/6-31+G') исследования этой равновесной реакции. Было показано,



что константа скорости циклизации ароматических производных **2а-д** на порядок больше константы скорости алифатических амидов **2е-и**. Показано также, что ароматические производные соединения **2а-д**, в отличие от алифатических **2е-и**, циклизуются через образования промежуточного соединения. Было показано также, что для реакции циклизации анилидов **2в,г** наблюдается первичный кинетический изотопный эффект, а для алкиламинов **2з,и** - вторичный. Таким образом, на основании кинетического изотопного эффекта, реакционного параметра  $\rho$ , энергетических характеристик реакции нами показано, что циклизации N-алкил и N-арил производных 2-диазо-2-цианоацетамида осуществляется по различным механизмам: циклизация N-алкил производных - по моноротаторному электроциклическому механизму (КИЭ вторичный,  $\rho \approx 0$ ,  $\Delta S < 0$ ,  $\Delta H \approx 35$  ккал/моль), N-арил производных - по механизму, где одной из стадий является гетероэлектроциклизация 2-диазоацетимидатов (КИЭ первичный,  $\rho > 0$ ,  $\Delta S > 0$ ,  $\Delta H \approx 25$  ккал/моль).

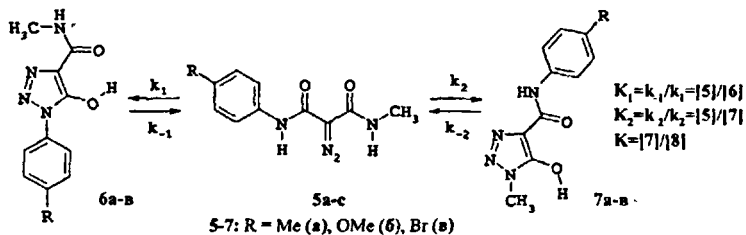
*Синтез несимметричнозамещенных диазомалонамидов  
и их кольчато-цепная таутомерия*

Изучение реакций, протекающих с малыми энергиями активации, связано со значительными трудностями определения абсолютных скоростей реакций. Поэтому представляло значительный интерес разработка метода изучения кинетики данных реакций. Мы развили метод конкурирующих реакций, предложенный Ингольдом, на реакции внутримолекулярной циклизации. На применение данного метода для исследования кинетических характеристик реакций накладываются два основных ограничения: реакции должны быть необратимыми и концентрации мишеней должны быть равны. В случае использования конкурирующих реакций в одной молекуле должно быть две мишени, которые в равной степени способны реагировать с реакционным центром.

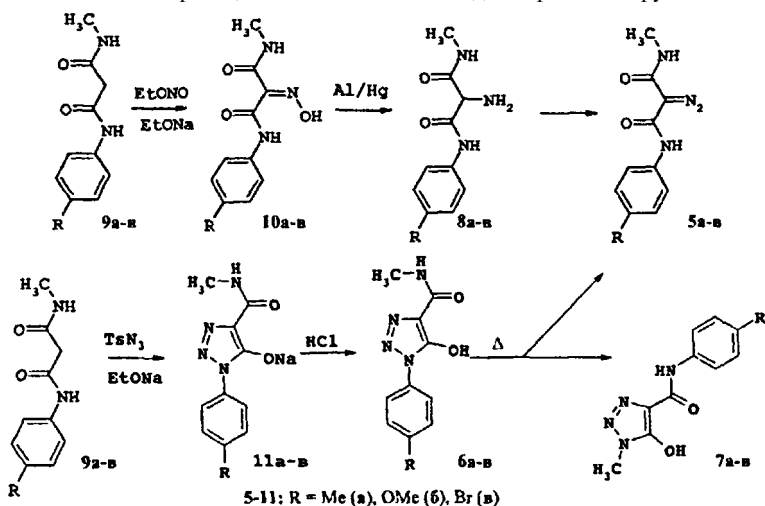


Данные соединения содержат одну диазогруппу и в  $\alpha$ -положении к ней две диазофильные группы. Реакция внутримолекулярной циклизации может приводить к образованию двух изомерных циклов. Не смотря на кажущуюся простоту модернизации метода, такой вариант метода конкурирующих реакций практически не используется. Применение *метода внутримолекулярных конкурирующих реакций* позволяет снять такое ограничение как избыток концентраций мишеней по сравнению с концентрацией - относительные концентрации и мишеней и реагента в данном случае постоянны

на протяжении всей реакции. Мы опробовали данный метод на примере изучения циклизации диазоимидолагов и -тиоимидолатов. Нами было показано, что данные соединения циклизуются по *гетероэлектроциклическому механизму* с низкой энергией активации процесса.



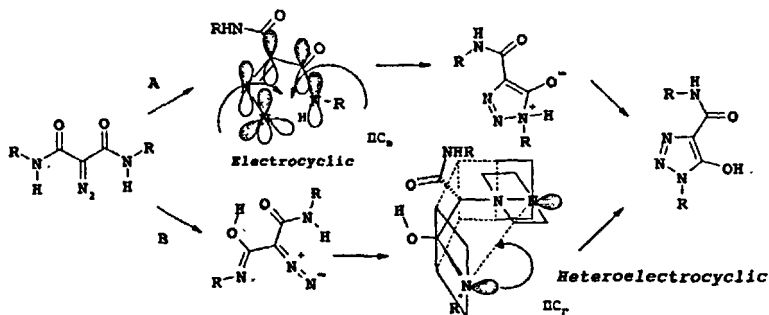
Следующим этапом нашей работы стало исследование механизмов гетероциклизации несимметрично замещенных диазомалонамида **5а-с** в 5-гидрокси-1,2,3-триазол-4-карбоксамиды **6а-в** и **7а-в**, в которых одновременно присутствуют две карбоксамидные группы, содержащие алкильный и арильных заместитель у различных атомов азота. Таким образом, в данных молекулах присутствует сопряженная  $\pi$ -система, содержащая диазогруппу ("реагент") и две различные амидные функции ("мишени"). Однако циклизация диазоацетамидов в гидроксид-1,2,3-триазолы является обратимой, поэтому соотношение циклов будет обусловлено их термодинамической стабильностью, а не относительной реакционной способностью диазофильных групп.



Диазомалонамиды были синтезированы двумя способами: первый заключается в проведении реакции диазотирования соединений **8а-в**, полученных нитрозированием соответствующих малонамидов **9а-в** с последующим восстановлением оксидов **10а-в**.

Второй способ - реакции "диазопереноса" на несимметрично замещенные малонамиды 9а-в.

Нами были проведены кинетические (ЯМР спектроскопия) исследования перегруппировки триазолов 6 в диазосоединения 5 и триазолы 7. Используя метод конкурирующих реакций и термодинамические характеристики реакции, были определены константы скорости  $k_1$ ,  $k_{-1}$ ,  $k_2$ ,  $k_{-2}$  и было показано, что циклизация диазомалонамидов по анилидной группе протекает быстрее, чем по метиламидной, константы конкуренции равны 1300-72400, что составляет разницу в энергиях активации для этих двух процессов 4.6-7.3 ккал/моль. Эти данные согласуются с полученными ранее для циан-ацетамидов: диазоацетанилиды циклизуются по гетероэлектроциклическому механизму через образование диазооксимины, а диазоацеталкиламиды по электроциклическому моноротаторному.



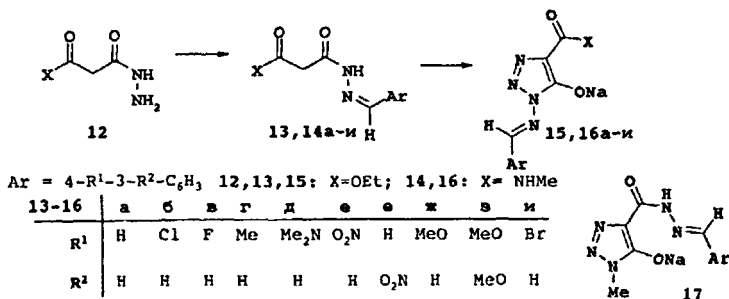
Было показано, что влияние заместителей в арильном остатке на реакции циклизации диазогруппы по атому азота карбамоильной группы, содержащий ароматический или алкильный заместитель, различно: электроноакцепторные заместители ускоряют циклизацию по анилидному атому азота и замедляют по атому азота метилкарбамоильной группе. Это можно объяснить следующим:  $\pi$ -сопряженные электроотрицательные заместители оттягивают электронную плотность на себя, в случае *электроциклического* механизма, когда образование новой  $\sigma$ -связи протекает за счет орбиталей  $\pi$ -системы, уменьшение электронной плотности в  $\pi$ -системе препятствует циклизации. В случае реализации *гетероэлектроциклического* механизма, когда образование  $\sigma$ -связи протекает за счет взаимодействия орбиталей, лежащих ортогонально  $\pi$ -системе, такое сопряжение способствует перераспределению электронной плотности, которое не влияет на сам процесс циклизации, а лишь способствует стабилизации переходного ароматического состояния. Если неподелённая пара электронов атома азота карбамоильной группы участвует в  $\pi$ -сопряжении, то электроноакцепторные заместители будут замедлять реакцию циклизации. В случае если карбамоильная группа находится в таутомерной форме окси-имина, неподелённая пара у атома азота

ортогональна  $\pi$ -системе, и электрооакцепторные заместители способствуют протеканию реакции. Таким образом, можно сделать вывод, что циклизация несимметрично замещенных диазомалонамидов, также протекает по двум различным механизмам: *псевдоперициклическому* для арильных производных и *моноротаторному электроциклическому* для алкильных. Этим можно объяснить факт образования только одного из изомеров в реакции "диазопереноса" на малонамиды **9а-в**. Так как скорость реакции циклизации диазогруппы по карбоксамидной функции, содержащей арильный заместитель, больше, чем по группе, содержащей алкильный, то в первую очередь образуется только 1-арил-1,2,3-триазол-5-олат **11а-в**. Образование триазол-5-олатов является необратимой реакцией, поэтому изомерного 1-алкил-1,2,3-триазол-5-олат не образуется.

Таким образом, мы показали, что 1,2,3-триазолы раскрываются по *псевдоперициклическому* механизму с невысоким барьером реакции. Нами найдены границы протекания реакции по *псевдоперициклическому* и *перициклическому*. Разработан метод *внутримолекулярных конкурирующих реакций*, показано возможность применения его для обратимых равновесных реакций.

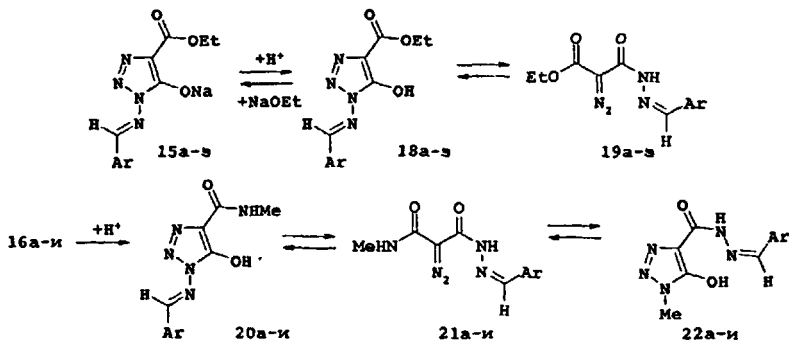
*Синтез и исследование кольчато-цепной изомерии производных  
N-аМУНо-5-гидрокси-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты*

Используя полученные данные, был предложен метод синтеза ранее неизвестных диазоацетгидразидов и изомерных им 1-амино-1,2,3-триазолов, который заключается в реакции *диазопереноса* на соответствующие активные метиленовые компоненты. Нами было обнаружено, что при применении реакции диазопереноса непосредственно к О-этилмалонилгидразиду **12** триазол не образуется из-за протекания побочной реакции по гидразидной группе. Поэтому в дальнейшем реакцию проводили с использованием арилметилендензащищенных  $\alpha$ -этоксикарбонил- и  $\alpha$ -метил-карбамоилацетгидразидов **13** и **14**.

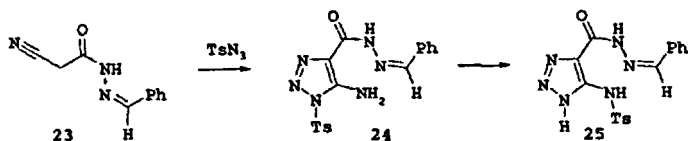


Следует отметить, что в случае реакции карбамоилпроизводных **14** с  $\text{TsN}_3$  можно было ожидать образования двух изомерных триазолов **16** и **17** вследствие циклизации

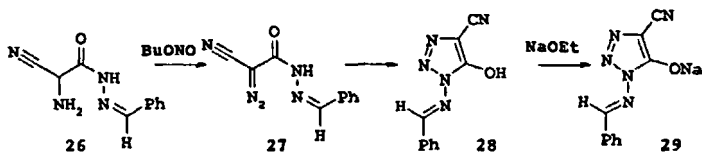
$\alpha$ -дiazосоединения по атому азота амидной или гидразидной групп. Однако реализуется лишь последняя возможность, на что указывает положение пиков протонов  $\text{N}=\text{CH}$  и  $\text{CH}_3$  групп в спектрах ПМР, расположенных соответственно при 9.25...9.48 м.д. и 2.60...2.75 м.д., а не при 8.30 и 3.75 м.д., как ожидалось для изомера 17.



При подкислении натриевых солей гидрокситриазолов **15,16** из водного раствора выпадают продукты, судя по ИК спектрам, также являющиеся преимущественно diaзосоединениями **19,21**, за исключением гидрокситриазола **18a**, в ИК спектре которого отсутствует полоса поглощения diaзогруппы. По данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$  растворы указанных соединений в ДМСО в условиях равновесия содержат diaзосоединение **21** и два изомерных гидрокситриазола **20** и **22**. Было показано, что в равновесной смеси преобладает diaзосоединение, ариметилиденаминогруппа в большей степени стабилизирует триазольное кольцо, чем метильная. Имеется некоторая тенденция снижения устойчивости триазолов при введении электроноакцепторных заместителей в фенильное кольцо, однако строгой корреляции по Гаммету не обнаружено.

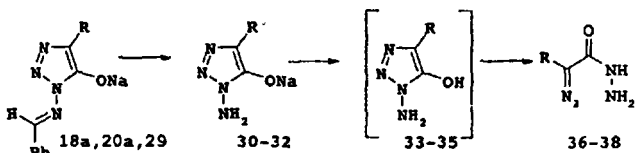


В отличие от ацетилгидразонов **13** и **14**, при реакции  $\alpha$ -цианоацетилгидразонов **23** с  $\text{TsN}_3$  в присутствии этилата натрия толуолсульфамидная группа не отщепляется, а участвует в реакции циклоприсоединения с образованием бензилиденгидразида 5-амино-1-(*p*-толуолсульфонил)-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты **24**, который, претерпевая перегруппировку Димрота, дает 4(5)-тозиламинотриазол **25**.



Дiazотирование амина **26** бутилнитритом в уксусной кислоте дает diaзогидразон

27, который в растворах постепенно циклизуется в 5-гидрокситриазол **28**. Циклическая структура **28** подтверждается отсутствием полосы поглощения диазогруппы в области 2060...2160  $\text{см}^{-1}$  и смещением пика протона группы  $\text{N}=\text{CH}$  в слабое поле по сравнению с исходным гидразоном. В отличие от гидрокситриазолов **18**, **20** и **22** в растворе ДМСО с помощью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  не удается обнаружить присутствия диазосоединения 27. Гидрокситриазол **28** с  $\text{EtONa}$  образует натриевую соль 29.



**30, 33, 36**  $\text{R}=\text{COOEt}$ ; **31, 34, 37**  $\text{R}=\text{CONHMe}$ ; **32, 35, 38**  $\text{R}=\text{CN}$

Удаление бензилиденной защиты в триазололатах **18a**, **20a** и **29** проводили их кипячением в этаноле с одним эквивалентом гидразина или многочасовым кипячением в воде с отгонкой бензальдегида в виде азеотропа с водой. Строение полученных натриевых солей производных 1-амино-5-гидрокси-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты **30-32** подтверждается отсутствием в ИК спектрах полосы поглощения диазогруппы и величиной химического сдвига аминогруппы, характерной для N-аминотриазолов. Было показано, что полученные при подкислении натриевых солей гидрокситриазолов **30-32** продукты являются преимущественно диазосоединениями **36-38**, образующимися в результате раскрытия триазольного кольца предполагаемых промежуточных 5-гидрокситриазолов **33-35**, на что указывает присутствие в ПК спектрах интенсивной полосы поглощения диазогруппы при 2145  $\text{см}^{-1}$  и уширенного однопротонного синглета при 9.95 м.д. в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , относящегося к протону группы  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ .

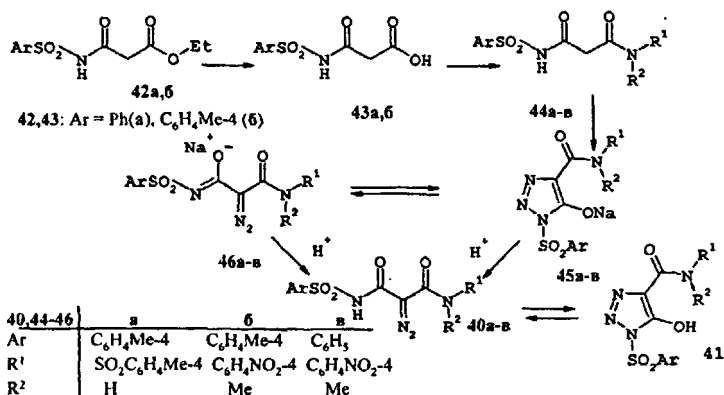
Таким образом, был разработан доступный метод получения N-амино-5-гидрокси-1,2,3-триазолов, носящий общий характер, и была найдена корреляционная зависимость их термодинамической устойчивости от характера заместителей.

#### *Синтез и свойства 1-арилсульфонил-1,2,3-триазол-5-олатов*

Аналогичный метод был применен к синтезу N-сульфонилпроизводных диазомалондиамидов **40** и исследование реакции внутримолекулярной циклизации в сульфонилпроизводные 1,2,3-триазолов **41**.

Данные соединения были получены по следующей схеме: при взаимодействии арилсульфониламидов с хлорангидридом моноэфиром малоновой кислоты были синтезированы эфиры 2-(N-арилсульфонилкарбамоил)уксусной кислоты **42a, б**, затем были получены соответствующие кислоты **43a, б**, которые при взаимодействии с аминами в присутствии дициклогексилкарбодиимида дают амиды **44a-в**. Реакцией *diazotransfer* на соединения **44a-в** были получены натриевые соли триазолов **45a-в** с выхо-

дом 80-90%. Необходимо отметить, что для проведения реакции требовалось два моля этилата натрия, с эквивалентным количеством основания реакция не проходила.

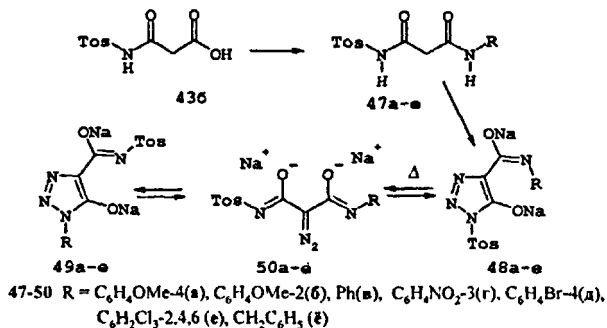


Однако в отличие от триазолов, содержащих алкильные, арильные или аминогруппы, при перекристаллизации соединений **45a-в** из четыреххлористого углерода или этанола нами были выделены соединения, не совпадающие по данным ТСХ с исходными. В ИК спектрах этих соединений наблюдалось полоса поглощения валентных колебаний диазогруппы при  $2130\text{ см}^{-1}$ . На основе этих данных и данных спектроскопии ПМР полученным соединениям было приписано строение диазосоединений **46a-в**. Таким образом, нами было показано, что 1-сульфонил-1,2,3-триазол-5-олаты натрия **45a-в** могут перегруппировываться в цепные изомеры диазоимидолаты **46**. Ранее реакция циклизации диазоимидолатов в 1,2,3-триазол-5-олаты считалась необратимой для любых заместителей у атома азота имидолатной группы. При выдержке в растворе ДМСО- $D_6$  триазолов **45a-в** в течение получаса наблюдалось установление равновесия между цепной и кольчатой формой этих соединений, причем преобладала раскрытая структура **46a-в**. Аналогичная картина установления равновесия наблюдалась и для растворов соединений **46a-в** в ДМСО- $D_6$ , соотношение изомеров в обоих случаях совпадало в пределах ошибки измерения.

*Тройное равновесие N-тозил-N'-арилдиазомалонимидолатов,  
1-тозил-1,2,3-триазол-5-олатов и 1-арил-1,2,3-триазол-5-олатов*

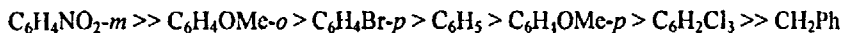
В случае реакции *диазопереноса* на несимметрично замещенные малондиамиды **47a-ё** возможна сложная картина: здесь вероятна циклизация, как по атому азоту сульфамидной группы, с образованием 1-гозил-1,2,3-триазолов **48**, так и по азоту анилидной функции с образованием 1-арил-1,2,3-триазолов **49**. Однако при проведении реакции *диазопереноса* были выделены индивидуальные 1-гозилтриазолы **48a-ё**.

При длительном кипячении тозилтриазолов **48a-ë** в водных растворах также были выделены индивидуальные триазолы **49a-ë**. При перекристаллизации из этанола или четыреххлористого углерода соединений **48a-ë** были выделены диазосоединения **50a-ë**, строение которых было подтверждено при помощи ЯМР и ИК спектроскопии.

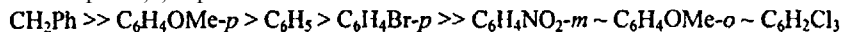


При длительной выдержке при комнатной температуре 1-сульфонилтриазолов **48a-ë** в растворе ДМСО наблюдается появление по данным ТСХ, кроме исходного триазола **48a-ë**, также 1-арилтриазолов **49a-ë** и диазомалондимидаатов **50a-ë**. Разделить данную смесь не удалось. Аналогичные данные были получены для выдержке растворов соединений **49a-ë** и **50a-ë**. Нами было показано, что влияние заместители в арильном остатке на устойчивость соединений различно:

1 -Тозил-1,2,3-триазол



1 -Арил-1,2,3-триазол



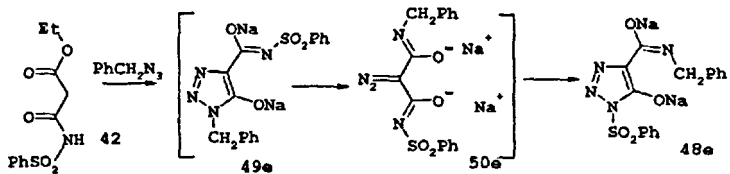
Диазомалонамид



Как видно из приведенных рядов, акцепторные заместители повышают устойчивость 1-тозил-1,2,3-триазола **48**, но уменьшают устойчивость 1-арил-1,2,3-триазолов **49**, π-донорные заместители увеличивают стабильность раскрытой структуры **50**. орто-Замещенные арилы дестабилизируют 1-арил-1,2,3-триазолы **49**.

Для подтверждения строения данных соединения мы попытались синтезировать соединение **49ë** встречным синтезом при взаимодействии малонамида **426** с бензилазидом. Однако, в результате реакции (кипячение в спиртовом растворе этилата натрия) был выделен продукт перегруппировки **48ë**, который по спектральным данным и данным ТСХ и элементного анализа совпадал с полученным ранее.

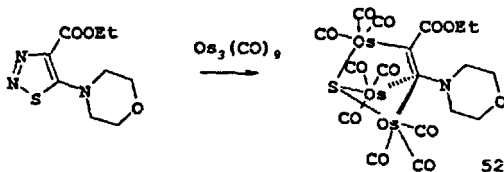




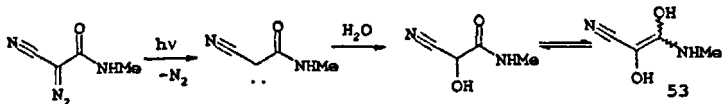
Таким образом, в результате проделанной работы, было показано, что 1-тозил-1,2,3-триазол-5-олаты 48 являются лабильными соединениями, при нагревании или длительном стоянии в растворе они изомеризуются в диазомалонимидалаты 50 и 4-тозилкарбамоилтриазол-5-олаты 49. При этом устойчивость изомеров в большей степени определяется электронными и стерическими свойствами заместителя в анилидном остатке.

### КОЛЬЧАТО-ЦЕПНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ

В отличие от изомерии 1,2,3-триазол - диазоацетамид, для производных 1,2,3-тиадиазолов. подобной изомерии неизвестно. Равновесие 1,2,3-тиадиазол -  $\alpha$ -диазотион нацело сдвинуто в сторону циклической структуры. Однако под действием оснований, облучения 1,2,3-тиадиазолы легко теряют молекулу азота с образованием высокорекреационных тиокетенов. Нами, совместно с лабораторией редких платиновых элементов института неорганической химии СО РАН, было показано, что в присутствии карбонильных соединений осмия эфир 5-морфолино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты легко теряет молекулу азота, образуя устойчивый комплекс с осмием 52. При этом происходит также разрыв связи C-S.



Следует отметить, что диазоацетамиды 2, раскрытые формы 5-гидрокси-1,2,3-триазолов, при флэш-фотолизе ( $\lambda=248$  им) легко теряют молекулу азота и в присутствии воды образуют 2-гидрокси-2-циано-N-метидацетамиды. Совместно с группой профессора А. Крезге, было показано, что такие соединения легко енолизируются до соединений 53.

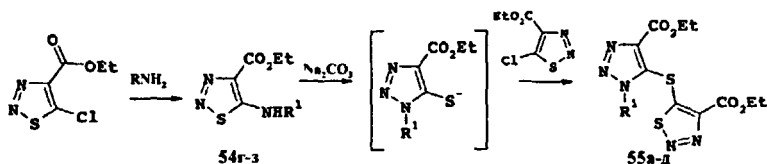


Таким образом, нами было показано, что производные 1,2,3-тиадиазолов и -триазолов могут служить интермедагами для синтеза различных производных ацет(тио)амидов.

## ПЕРЕГРУППИРОВКИ С УЧАСТИЕМ ОДНОГО АТОМА БОКОВОЙ ЦЕПИ

Производные 5-амино-1,2,3-оксадиазола неизвестны, они существуют в виде цепного изомера - диазоацетамидов. Перегруппировки 5-амино-1,2,3-триазолов и 1,2,3-тиадиазолов широко представлены в литературе. Поэтому в данном разделе приводятся данные по перегруппировке Димрота 1,2,3-тиадиазолов, которые до начала нашего исследования не были известны.

### Применение перегруппировки Димрота для синтеза 1,2,3-триазол-5-илтио~1,2,3-тиадиазолов



R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (а), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-4 (б), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-3 (в) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OEt-4 (г), Ph (д), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-3,4 (е), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (ж), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>-3 (з), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-2 (и), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-2 (к), C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Me<sub>2</sub>-2,4 (л), C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl-3-F-4 (м), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COMe-4 (н), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-2 (о)

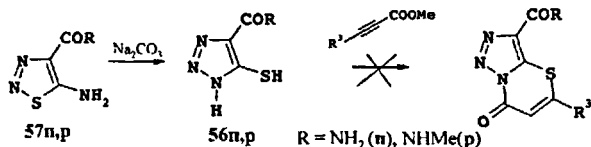
Мы показали, что при взаимодействии этилового эфира 5-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты с аминами, кроме замещения атома хлора, возможно прохождение также побочных процессов, таких как амидирование сложноэфирной группы и перегруппировка Димрота 5-амино-1,2,3-тиадиазолов в 5-меркапто-1,2,3-триазолы. Нами были найдены условия, в которых эти процессы не протекают.

Мы показали, что 5-ариламино-1,2,3-тиадиазолы 54а-в получают с хорошими выходами при нагревании исходных реагентов в диметилформамиде. При нагревании в диметилформамиде с содой арилзамещенные 5-амино-1,2,3-тиадиазолы 54 перегруппировываются в 5-меркапто-1,2,3-триазолы, нами была проведена реакция 5-амино-1,2,3-тиадиазолов 54а-д с этиловым эфиром 5-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты в присутствии основания и был получен ряд дигетерилсульфидов 55а-д. Строение данных соединений было подтверждено данными ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Синтезированные соединения были заказаны для испытания биологической активности фармацевтической фирмой "Janssen Pharmaceutical" в рамках договора с Уральским государственным техническим университетом -УПИ.

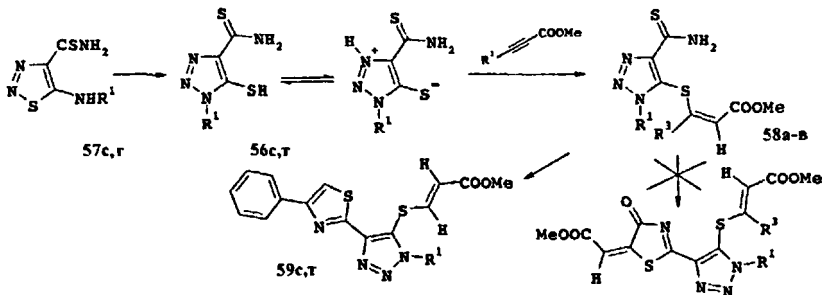
### Взаимодействие 5-меркапто-1,2,3-триазолов с производными ацетиленкарбоновой кислоты

Взаимодействие соединений, содержащих тиокарбамоильный фрагмент с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты, представляют собой удобные и эффективные методы построения циклов тиазолидин-4-она и тиазин-4-она. Нами было показано, что при взаимодействии ДМАД с тиоацетамидами образуются в зависимости от

строения тиамида либо 2,5-диметилтиазолидин-4-оны, либо 2-метилен-тиофен-3-оны. При изучении реакции ДМАД с 5-меркаптоазолами, циклических аналогов тиамидов, было показано, что 5-меркаптоимидазол-4-карбоксамиды при взаимодействии с ДМАД в метаноле образует имидазо[5,1-В][1,3]тиазин-4-он и в качестве минорного - имидазо[5,1-В][1,3]тиазолидин-3-он, доля которого не превышает 6-10%. Следует отметить, что до проведения настоящего исследования в литературе, за исключением единственной публикации посвященной химии меркаптоиндола, отсутствовали сведения о реакциях ДМАД и пропиолового эфира с тиамидами, атом азота которых включен в цикл. В отличие от 5-меркаптоимидазол-карбоксамид, 5-меркапто-1,2,3-триазол-4-карбоксамиды **56п,р**, синтезированные перегруппировкой Димрота из соответствующих 5-амино-1,2,3-тиадиазолов **57п,р**, не взаимодействуют, с эфирами ацетиленкарбоновых кислот.

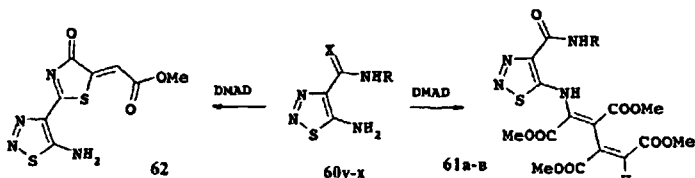


С другой стороны, в случае 1-Н-5-меркапто-1,2,3-триазол-4-карботиамидов **56с,т** реакция с ДМАД и метилпропиолатом проходила по SH-группе с образованием непредельных сульфидов **58а-в**. Тиамидная группа в соединениях **56** также не вступает в реакцию циклизации с ДМАД, в то время как с более активным электрофильным реагентом таким, как о-нитрофенацилбромидом, реакция проходит быстро и с хорошим выходом. Селективное протекание реакции с эфирами ацетиленкарбоновых кислот по SH-группе 5-меркаптоазолкарботиамидов можно объяснить существованием этих соединений в цвиттер-ионной форме, что согласуется с аналогичным направлением реакции алкилирования, которая проходит только по 5-меркаптогруппе азолов.



Так, как 5-амино-1,2,3-тиадиазол также можно рассматривать как *скрытый* тиаамид, мы изучили реакцию соединений **60** с ДМАД. В результате был выделен аминобутадиены **61а,б**. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H содержат четыре сигнала метоксигрупп при

3.70 - 3.96 м.д. и синглет метинового протона при 5.6 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдали четыре сигнала метоксигрупп при 51.5-53.4 м.д. и пять сигналов углерода карбонильных функций в области 160.4-166.4 м.д. Масс-спектр также подтверждает структуру **61a,б** как замещенного бутадиена.

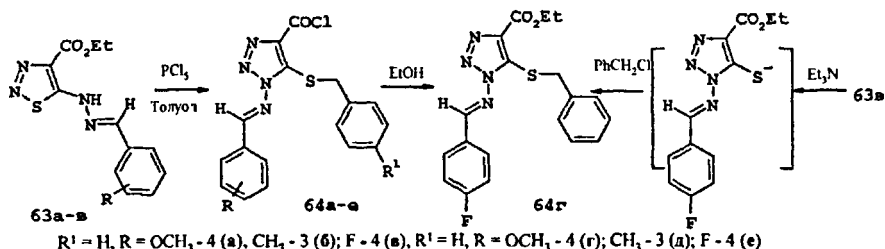


С другой стороны, 5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-карботиоамид **60** вступают в реакцию с ДМАД только по тиаомидной функции в положении 4 цикла с образованием 2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)тиазилидин-4-она **62**. Аминогруппа в положении 5 гетероцикла в реакцию с ДМАД не вступает.

Таким образом, нами было показано, что 5-амино-1,2,3-тиадиазолы и 5-меркапто-1,2,3-триазолы не вступают реакцию конденсации с производными ацетиленкарбоновой кислоты как скрытые тиаомиды в отличие от меркаптоимидазолов и пиридинтионов.

#### *Взаимодействие гидразонов 1,2,3-тиадиазола с $\text{PCl}_5$*

К неожиданному результату привела обработка тиадиазолилгидразонов **63a-в** пентахлоридом фосфора. При кипячении в толуоле или ксилоле (очищенными по стандартной методике) были выделены 5-бензилмеркапто-1,2,3-триазолы **64-е**. То есть происходило превращение сложноэфирной группы в хлорангидридную функцию, перегруппировка Димрота и "алкилирование" атома серы, образуя меркаптотриазола, толуолом.



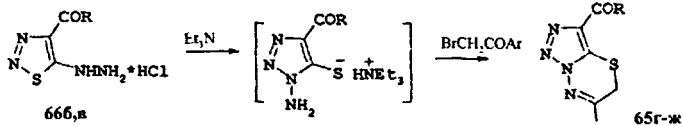
При нагревании хлорангидрида **64в** в этаноле в течение 30 минут нами был получен соответствующий эфир **64г**. Следует отметить, что взаимодействие со спиртом при комнатной температуре не протекает. Возможно, хлорангидриды **64** являются мало активными вследствие стерических затруднений. Соединение **64г** было получено также другим методом: перегруппировкой гидразонов **63в** под действием триэтиламина с последующим алкилированием по атому серы хлористым бензилом.

Таким образом, при реакции гидразонов 63а-в с  $\text{PCl}_5$  в толуоле протекает несколько процессов: 1) превращение сложноэфирной группы под действием пентахлорида фосфора в хлорангидридную, 2) перегруппировка Димрота 5-гидразино-1,2,3-тиадиазола до 1-амино-5-меркапто-1,2,3-триазола и 3) реакция меркаптогруппы с толуолом.

### Синтез 5Н-[1,2,3]триазоло[5,1-б][1,3,4]тиадиазинов

Основываясь на обнаруженной нами трансформации гидразонов 63 под действием пятихлористого фосфора в 1-амино-5-алкилтио-1,2,3-триазолы 64, мы предложили использовать такой подход (перегруппировка Димрота с алкилированием по атому серы) для синтеза мало изученных 1,2,3-триазоло[5,1-б][1,3,4]тиадиазинов 65.

Для этого были получены 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолы 66 при взаимодействии 5-хлор-1,2,3-тиадиазолов с гидразингидратом. Затем под действием триэтиламина гидразин 66 был перегруппирован в 1-амино-5-меркаптотриазол, который при взаимодействии с  $\alpha$ -бромацетофенонами образует триазолотиадиазины 65.

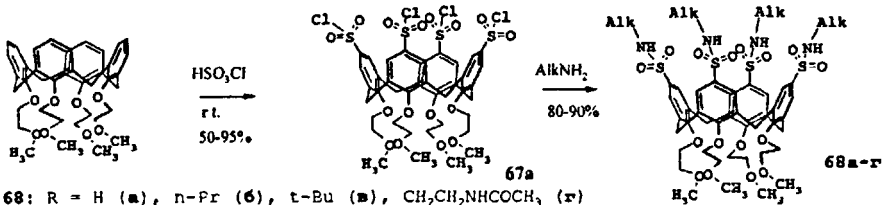


$R = \text{NH}_2$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$  (г),  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}-4$  (д),  $R = \text{NHMe}$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$  (е),  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}-4$  (ф),  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}-4$  (ж)

Таким образом, нами наработан ряд неизвестных ранее производных [1,2,3]триазоло[5,1-б][1,3,4]тиадиазинов для исследования биологической активности.

### Синтез анионных и дитопных рецепторов на основе каликсаренов

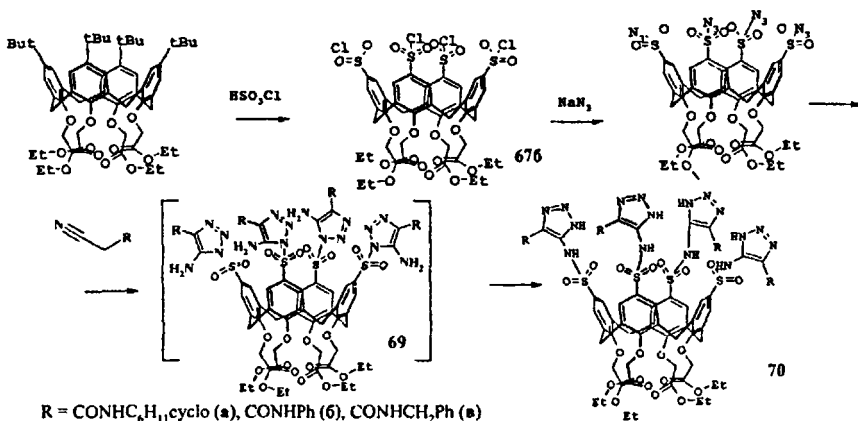
Нами, совместно с лабораторией проф. Рейнхольда, был разработан метод синтеза анионных рецепторов на основе каликс[4]аренов, который заключается в реакции взаимодействия каликс[4]арена с хлорсульфоновой кислотой с образованием хлорсульфонилкаликс[4]аренов 67 с выходом от 50 до 95%. При взаимодействии с первичными аминами с хорошим выходом были получены соответствующие сульфамидные каликс[4]арены 68.



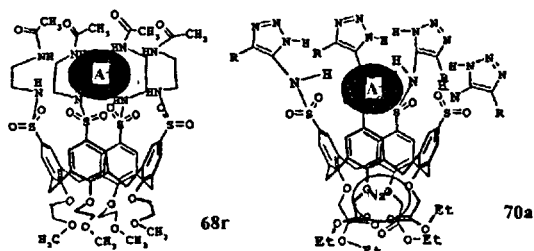
68: R = H (а), n-Pr (б), t-Bu (в),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$  (г)

В дальнейшем было показано, что при взаимодействии хлорсульфоновой кислоты с этоксикарбонилметокси-производными тетраис-трет-бутилкаликс[4]арена

также образуются соответствующие сульфонилхлориды 67б, при этом гидролиза сложноэфирных групп не происходит. При взаимодействии сульфонилхлоридов 67б с азидом натрия был получен соответствующий сульфоназид. Реакцией последнего с цианацетамидами образуются тетраakis(триазол-1-илсульфонил)каликсаренов 69, в условиях проведения реакции происходит перегруппировка Димрота с образованием тетраakis(N-(1Н-триазол-5-ил)аминсульфонил)каликсаренов 70.



Синтезированные производные каликсарена 68,70, содержащие в положении по нижнему гетероциклический фрагмент с NH-протонами, способны комплексовать анионы. Были изучены их комплексообразующие свойства методом ЯМР титрованием и при помощи мембранного переноса. Было показано, что сульфамидные каликсарены являются селективными рецепторами для сульфат-анионов ( $K_{ass}=103400 \text{ M}^{-1}$  для 68г,  $1250 \text{ M}^{-1}$  - для 70а). При изучении переноса через жидкую импрегнированную мембрану было показано, что лучшие результаты показывают дитопные рецепторы на основе каликсаренов, содержащие в положении по нижнему ободу сложноэфирные функции, способные комплексовать катионы. Начальный поток (NaCl) для соединения 68г составил  $4,37 \cdot 10^{-7} \text{ моль} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{M}^{-2}$ , для 70а составил  $4,95 \cdot 10^{-5} \text{ моль} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{M}^{-2}$  (в холостом опыте  $6,44 \cdot 10^{-8} \text{ моль} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{M}^{-2}$ )



Таким образом, нами был разработан метод синтеза анионных и дитопных рецепторов.

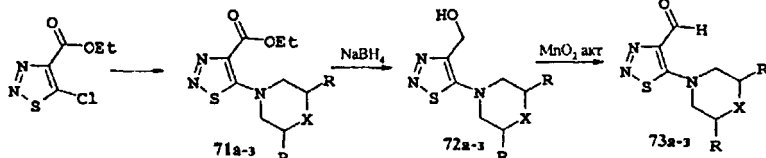
## ПЕРЕГРУППИРОВКИ С УЧАСТИЕМ ДВУХ АТОМОВ БОКОВОЙ ЦЕПИ

Пере­груп­пиров­ки с уча­стием двух ато­мов бо­ковой це­пи (пе­ре­груп­пиров­ка Корн­фор­та) для 1-за­ме­щен­ных 5-гидрокси-1,2,3-триа­зо­лов были опи­саны в гла­ве коль­чато-це­пной тау­томе­рии. Было по­ка­зано, что они проте­кают че­рез вы­со­ко­реак­ци­он­ные диа­зо­со­еди­не­ния, име­ющие в мо­ле­ку­ле две диа­зо­филь­ные груп­пы. Пе­ре­груп­пиров­ки 5-гидрокси-1,2,3-триа­зо­лил-4-кар­боксамидов име­ют об­ра­ти­мый ха­рак­тер, а на­прав­ле­ние про­цес­са опре­де­ля­ется от­но­си­тель­ной ста­биль­но­стью изо­мер­ных ге­те­ро­циклов (тер­мо­ди­на­ми­че­ский кон­троль). В от­ли­чие от 5-гидрокси-1,2,3-триа­зо­лов, пе­ре­груп­пиров­ки 5-ами­но-1,2,3-тиа­ди­а­зо­лов в 5-мер­капто-1,2,3-триа­зо­лы, проте­каю­щие в ос­нов­ных сре­дах необ­ра­ти­мы, а на­прав­ле­ние ре­ак­ции опре­де­ля­ется ре­ак­ци­он­ной спо­соб­но­стью про­ме­жу­точ­но­го диа­зо­со­еди­не­ния (ки­не­ти­че­ский кон­троль).

*Синтез 1,2,3-триа­зо­л-4-кар­бо­тиоамидов.*

*Об­ра­ти­мая пе­ре­груп­пиров­ка 1,2,3-тиа­ди­а­зо­лов и 1,2,3-триа­зо­лов*

Реак­цией нук­лео­филь­но­го за­ме­ще­ния ато­ма хло­ра в 5-хло­р-1,2,3-тиа­ди­а­зо­ле на ди­за­ме­щен­ные ами­ны был по­лу­чен ряд 5-ами­но-1,2,3-тиа­ди­а­зо­лов **71a-z**. Реак­цию про­во­ди­ли при ох­ла­жде­нии в этано­ле. На­ми было по­ка­зано, что в этих ус­ло­виях ами­ди­ро­ва­ние сло­ж­ноэфир­ной груп­пы со­еди­не­ний **71a-z** не про­ис­хо­дит.

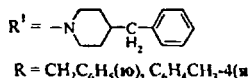
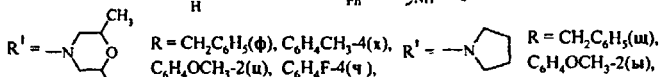
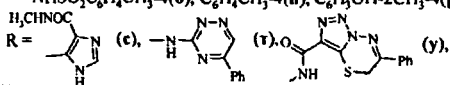
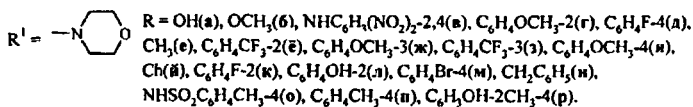
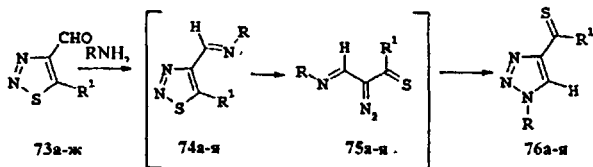


R=H, X=O (**a**); R=Me, X=O (**б**); R=H, X=- (**в**); R=H, X=CHPh (**г**); R=H, X=CHCH<sub>2</sub>Ph (**д**); R=H, X=NMe (**е**);  
R=H, X=NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-3 (**ж**); R=H, X=CH<sub>2</sub> (**з**); R=H, X=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**и**)

Слож­ноэфир­ная груп­па со­еди­не­ний **71a-z** была вос­ста­нов­ле­на до гидрок­си­ме­ти­леновой бор­гидри­дом на­трия в аб­со­лю­т­ном этано­ле. Мы по­ка­за­ли, что ре­ак­ция вос­ста­нов­ле­ния тиа­ди­а­зо­лов **71a-z** проте­кает толь­ко по этоксикар­бо­ниль­ной груп­пе, не за­тра­ги­вая тиа­ди­а­зо­льный цикл. Реак­цией окис­ле­ния гидрок­си­ме­ти­леновой груп­пы со­еди­не­ний **72a-z** ак­тив­ной дву­окси­ью мар­ган­ца в хло­ро­фор­ме при ком­нат­ной тем­пе­ра­ту­ре были по­лу­че­ны аль­де­гиды **73a-z**.

На­ми были про­ве­де­ны си­сте­ма­ти­че­ские ис­сле­до­ва­ния вза­им­о­дей­ствия 1,2,3-тиа­ди­а­зо­лил-4-кар­ба­ль­де­гидов **73a-ж**, со­дер­жа­щих в по­ло­же­нии 5 ци­кла ди­ал­ки­ла­ми­но­груп­пу, с ши­ро­ким на­бо­ром ами­нов и гид­ра­зи­нов раз­лич­но­го стро­е­ния (али­фа­ти­че­ских, аро­ма­ти­че­ских и ге­те­ро­цик­ли­че­ских). Во всех слу­чаях ими­ны **74** вы­де­лить не уда­лось, так как они в ус­ло­виях ре­ак­ции пре­тер­пе­ва­ли пе­ре­груп­пиров­ку Корн­фор­та че­рез про­ме­жу­точ­ные диа­зо­со­еди­не­ния **75a-я**. Та­ким об­разом, проте­ка­ли две по­сле­

довательные реакции конденсации и рециклизации. В результате были выделены 1,2,3-триазол-4-карботиоамиды 76а-я.



Таким образом, нами был разработан новый подход к синтезу ранее недоступных 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегидов, содержащих в положении 5 различные диалкиламиногруппы. Это позволило нам значительно расширить границы применения перегруппировки Корнфорта для 1,2,3-тиадиазолов и получить широкий ряд 1,2,3-триазол-4-карботиоамидов.

### Изучение перегруппировки Корнфорта

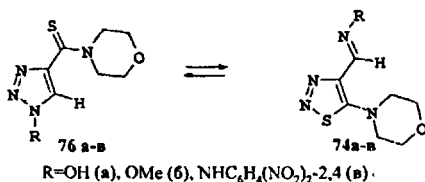
#### 1,2,3-триазол-4-карботиоамидов в 1,2,3-тиадиазол-4-карбиminy

Как показано выше, имины 74, образующиеся при взаимодействии 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегидов с первичными аминами, в условиях реакции перегруппировываются в 1,2,3-триазол-4-карботиоамиды 76 и выделить их не удастся. По литературным данным 1,2,3-тиадиазол-4-карбиminy проявляют биологическую активность в отношении различных сельскохозяйственных культур. Можно предположить, что 1,2,3-триазолы 76 в подходящих условиях будут способны перегруппировываться обратно с образованием 4-имино-1,2,3-тиадиазолов. Таким образом, 1,2,3-триазол-4-карботиоамиды 76, не являясь прямыми структурными аналогами биологически активных соединений, будут обладать похожими свойствами. Следовательно, представляется интересным изучить относительную устойчивость 1,2,3-тиадиазол-4-карбиminy и 1,2,3-триазол-4-карботиоамидной структур и возможность протекания обратной перегруппировки 1,2,3-триазол-4-карботиоамидов 76 в 1,2,3-тиадиазол-



4-карбимины **74**. С другой стороны изучение возможности протекания для триазол-4-карботиоамидов перегруппировки представляется интересным с точки зрения идеи использования данных соединений в качестве триггеров. Таким образом, перед нами стояла задача изучения возможности протекания обратимой перегруппировки 1,2,3-триазолов **76** в 1,2,3-тиадиазолы **74**.

С этой целью мы изучали устойчивость триазолов **76а-я** в ячейке спектрометра ЯМР. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  для 1,2,3-триазол-4-карботиоамидов **76** мы снимали в разных растворителях и при разных температурах. Для соединений **76а-в**, содержащих в положении 1 триазольного цикла заместители  $\text{OH}$ ,  $\text{OMe}$ ,  $\text{NHC}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2\text{-2,4}$ , при выдерживании в растворе было отмечено появление соответствующих изомерных структур.



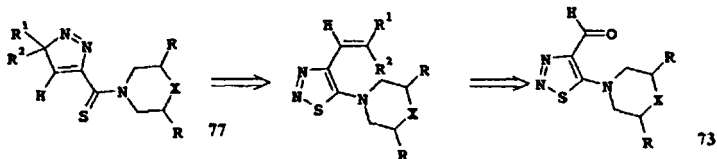
На основании сравнения спектров образующегося изомера с литературными данными было показано, что его строение соответствует структуре 1,2,3-тиадиазол-4-карбимины **74**. Так, например, для соединения **76б** при комнатной температуре в растворе  $\text{CDCl}_3$  в спектрах ПМР регистрировали присутствие триазольной **76б** и тиадиазольной **74б** структур в соотношении 6:1 (рассчитано по интегральным интенсивностям сигналов метановых протонов). Для 1,2,3-триазол-4-карботиоамидов **76г-я** с арильными и алкильными заместителями в положении 1 цикла обратной перегруппировки обнаружено не было.

В ячейке ЯМР спектрометра было исследовано влияние температуры и природы растворителя на соотношение 1,2,3-триазольной и-тиадиазольной структур. Было показано, что в ряду растворителей DMSO, пиридин, хлороформ количество продукта обратной перегруппировки возрастает. Влияние температуры на соотношение изомеров **76б** и **74б** изучали в ячейке ЯМР спектрометра в растворе пиридина- $d_5$ . Было показано, что при комнатной температуре (297 К) в растворе пиридина содержится 32% тиадиазольной структуры (рассчитано по соотношению интегральных интенсивностей протонов метоксигруппы в спектре ПМР). При нагревании раствора до 333 К содержание тиадиазола увеличивается до 38%. При охлаждении - наблюдается исходное соотношение изомеров.

Таким образом, нами обнаружено, что перегруппировка Корнфорта для 1,2,3-триазол-4-карботиоамидов носит обратимый характер.

*Синтез и исследование возможности перегруппировки  
винилпроизводных 1,2,3-тиадиазолов*

Полученные нами альдегиды **73** являются удобными синтонами для синтеза 1,2,3-тиадиазолов, содержащих в положении 4 C=C двойную связь. Нами предложена ретро-схема синтеза пиразолов **77** из 4-формил-1,2,3-тиадиазолов **73**.

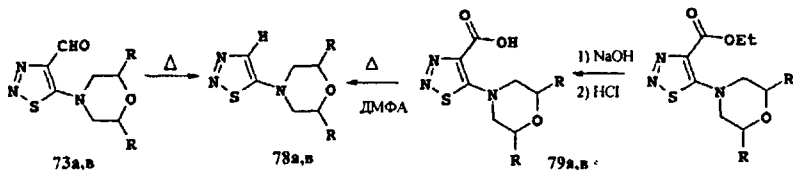


Ключевой стадией в данной ретро-схеме является конденсация Кнёвенагеля синтезированных ранее соединений **73** с СН-активными соединениями.

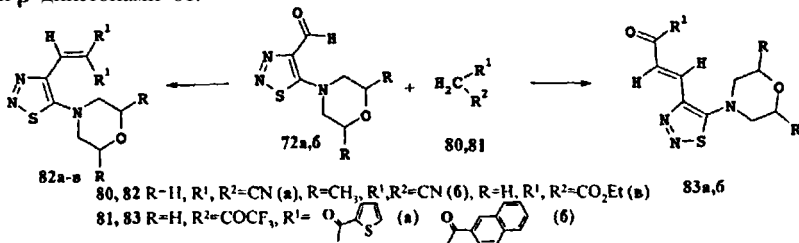
*Синтез 4-винил-1,2,3-тиадиазолов. Конденсация Кнёвенагеля*

Стандартными условиями протекания подобных реакций является кипячение альдегидов и СН-активного соединения в бензоле (толуоле) в присутствии основания.

Нами отмечено, что альдегиды **73а-ж** являются термолабильными соединениями и легко деформируются. При нагревании в растворителях, таких как бензол, толуол, этанол, образуются 4-Н-1,2,3-тиадиазолы **78а,в**. Нами был осуществлен встречный синтез этих соединений декарбоксилированием кислот **79а-в**, полученных из эфиров 1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты щелочным гидролизом.



Для конденсации Кнёвенагеля альдегидов **73** с СН-активными соединениями нами были подобраны другие условия. Реакцию проводили в этаноле при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств пирролидина. Была проведена конденсация альдегидов **73а,б** с производными малоновой кислоты **80** и фторированными β-дикетонами **81**.

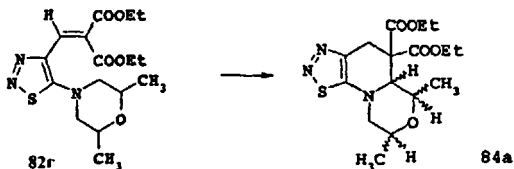


По аналогии с 1,2,3-тиадиазолами с C=S и C=N связями в положении 4 можно было предположить, что перегруппировка будет протекать сразу в момент получения 4-винил-1,2,3-тиадиазолов. При анализе спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  полученных соединений было показано, что в результате реакции образуются -4-винилпроизводные 1,2,3-тиадиазола **82** и перегруппировки в изомерный пиразол не происходит.

При проведении конденсации альдегидов **73a** с фторированными  $\beta$ -дикетонами **81** были выделены соединения **83a,б**. По-видимому, в условиях реакции происходит отщепление трифторацетильной группы. Следует отметить, что из двух возможных стереоизомеров образуется лишь один, E-изомер. Конфигурация изомеров легко определяется по КССВ между двумя протонами. Для цис-изомера КССВ обычно равна 6-12 Гц, для транс-изомера 12-18 Гц. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **83a,б** сигналы метиновых протонов двойной связи регистрировались в виде АВ системы при 7,89 и 7,79 (для **83a**), 7,88 и 8,14 м.д. (для **83б**), с КССВ 15 Гц, что соответствует транс-расположению протонов. Строение полученных соединений было также подтверждено ИК спектроскопией, масс-спектрометрией и методами элементного анализа.

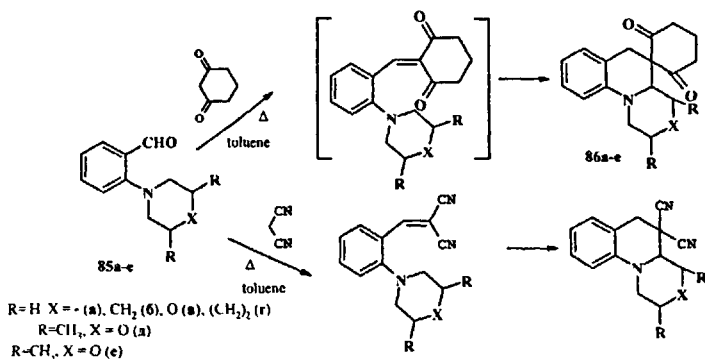
#### *Реакции циклизации орто-винил-диалкиламинов*

Нами были проведены квантово-химические расчеты перегруппировки 4-винил-1,2,3-тиадиазолов **82** в пиразолы **77** и 1,2,3-тиадиазол-4-карбиминов **74** в 1,2,3-тиадиазол-4-карботиоамиды **76**. Было показано, что перегруппировка 4-винил-1,2,3-тиадиазолов **82** должна протекать с большим барьером, чем иминопроизводных **74** (50-60 и 25-30 ккал/моль, соответственно). Поэтому мы попытались провести данную реакцию при нагревании для соединения **82g** в спирте. Однако вместо пиразола нами был выделен продукт, которому на основании спектра ЯМР  $^1\text{H}$  была приписана структура диэтилового эфира 6,8-диметил-5a,6,8,9-тетрагидро-4H-[1,2,3]тиадиазоло 15[4'-2,3]пиридо[2,1-c][1,4]оксазин-5,5-дикарбоновой кислоты **84**. Таким образом, показано, что в данном случае не происходит раскрытия тиадиазольного цикла, а протекает реакция циклизации по механизму "трет-аминоэффекта".

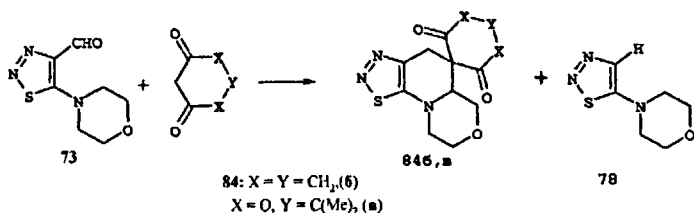


Для более детального изучения данной реакции мы исследовали циклизацию орто-диалкиламинобензальдегидов **85a-д** с 1,3-циклогександионом и кислотой Мельдриума. Нами было показано, что в результате образуются спироочлененные конденсированные [1,2-*a*]хинолины **86a-е**. Было показано также, что реакция альдегидов **85a-д** с производными малоновой кислоты **80a-в** приводит первоначально к винильным

производным, которые при нагревании циклизуются в конденсированные [1,2-*a*]хинолины. Таким образом, было показано, что реакция "трет-амино эффекта" является общей для орто-винилдиалкиламинов. Промежуточные винилпроизводные, в отличие от реакции бензальдегидов с нециклическими производными малоновой кислоты, при этом не выделяются. Структура полученных соединений была доказана данными элементного анализа, масс-спектрометрии, ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии. В отличие от 4-винил-1,2,3-тиадиазолов реакция циклизации виниланилинов протекает более стереоселективно.



При попытке провести реакцию конденсации Кнёвенагеля 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегидов **73** с циклогександионом и кислотой Мельдриума нами была выделена смесь продуктов, которая содержала по данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$  незамещенный по положению 4 тиадиазол **78** и спиропиридины **846-в**. Однако разделить эту смесь не удалось.

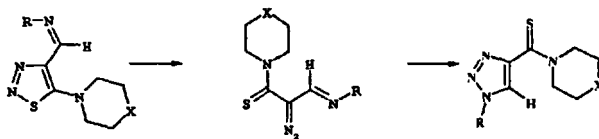


Таким образом, нами показано, что для 4-винилзамещенных диалкиламино-1,2,3-тиадиазолов протекает реакция циклизации "трет-амино эффекта", а не перегруппировка в пиразолы. Также разработан одностадийный метод синтеза новых спиропроизводных пирроло[1,2-*a*]хинолина, бензо[*c*]хинолизина, [1,4]оксаино[1,2-*a*]хинолина и азапино[1,2-*a*]хинолина.

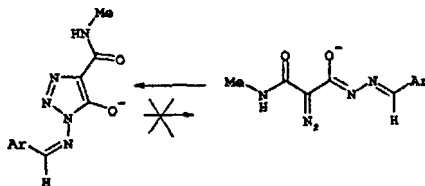
## Тандем перегруппировок Корнфорта

Как показано ранее 4-карбамоил-1,2,3-триазол-5-олаты перегруппировываются в изомерные триазолаты лишь при наличии в положении 1 цикла или у атома азота карбамоильной группы такого электроноакцепторного заместителя, как сульфонильная группа. Однако в этом случае устанавливается равновесие между тремя изомерными структурами. Нами было предложено использовать описанную выше трансформацию 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегида в 1,2,3-триазол-4-карботиоамид для введения электроноакцепторного заместителя в положение 1 1,2,3-триазол-5-олата. Такой  $\pi$ -донорный заместитель, как аминогруппа в положении 1 цикла в соединении 31, в результате взаимодействия с альдегидом 73 и последующей перегруппировки Корнфорта трансформируется в электроноакцепторный заместитель - гетероароматический цикл - 1,2,3-триазол, что, как мы предполагали, может вызвать перегруппировку 1,2,3-триазол-5-олата, невозможную для соединения 31. Таким образом, для соединения, содержащего 1,2,3-тиадиазольный и 1,2,3-триазольный цикл, мы прогнозируем тандем перегруппировок этих циклов. Данная задача была выдвинута исходя из следующих предпосылок:

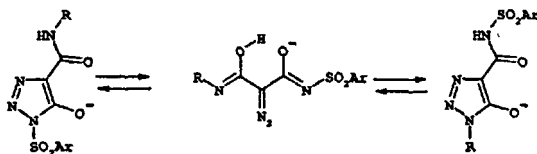
- 1) возможности перегруппировки 1,2,3-тиадиазол-4-карбимина в 1,2,3-триазол-4-карботиоамид;



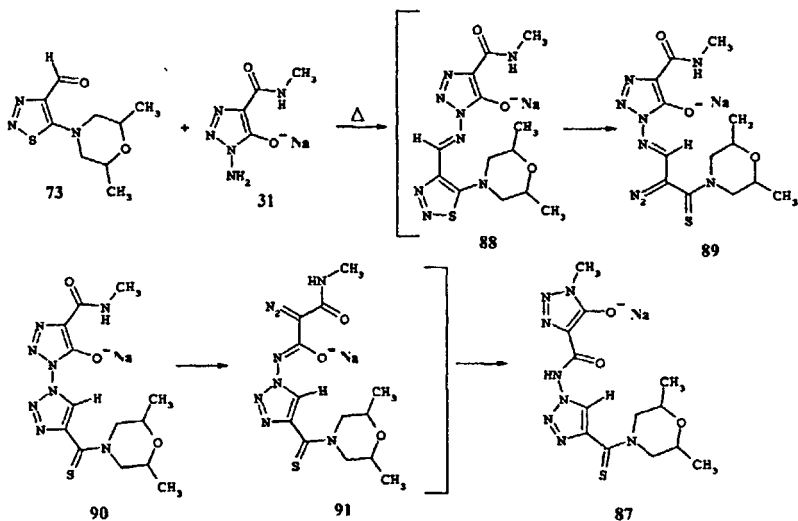
- 2) необратимости реакции циклизации диазоацетгидразидов в 1-амино-1,2,3-триазол-5-олаты;



- 3) возможности перегруппировки 1,2,3-триазол-5-олатов с электроноакцепторными заместителями в положении 1 цикла.



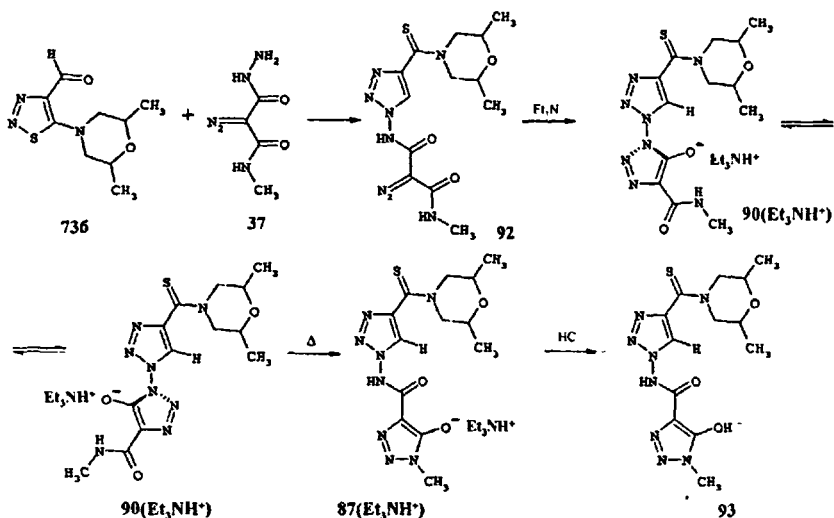
Нами был разработан метод синтеза соединения, содержащего 1,2,3-тиадиазольный и 1,2,3-триазольный циклы. Для этого мы использовали реакцию альдегида 736 с 1-амино-1,2,3-триазол-5-олатом 31. При кипячении в спиртовом растворе этих соединений нами выделен 4-N-(4-тиокарбамоил-1,2,3-триазол-1-ил)карбамоил-1-метил-1,2,3-триазол-5-олат 87, строение которого доказано на основании данных элементного анализа, спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , ИК и масс-спектрометрии.



Механизм образования соединения 87 включает формирование на первой стадии имина 88, который претерпевает перегруппировку Корнфорта с циклизацией диазосоединения 89 в бис-триазол 90. Соединение 90, в свою очередь, перегруппировывается в конечный продукт 87, наиболее вероятно через промежуточное диазосоединения 91. Первая перегруппировка аналогична описанной нами выше. Вторая является новой в ряду 1,2,3-триазол-5-олатов, так как считалось ранее, что 1,2,3-триазолы, имеющие в положении 5 олатную группу, не способны к раскрытию триазольного цикла с образованием диазоинтермедиата.

Для подтверждения описанной схемы получения соединения 87 мы провели реакцию альдегида 736 с моногидразидом диазомалонмоноамида 37. В результате этой реакции было выделено диазосоединение 92, которое представляет собой продукт конденсации и перегруппировки Корнфорта 1,2,3-тиадиазольного фрагмента в 1,2,3-триазольный. При обработке раствора соединения 92 основанием (триэтиламин) выделена триэтиламмониевая соль бис-триазола 90. Следует отметить, что при выдерживании соединения 90 в растворе пиридин- $d_5$  при температуре  $50^\circ\text{C}$  в течение 15-20 минут в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  появляются сигналы соединения 97( $\text{Et}_3\text{NH}^+$ ). При ки-

пячении соединения  $90(\text{Et}_3\text{NH}^+)$  в этанольном растворе в течение 3 дней перегруппировка 1,2,3-триазол-5-олата протекает полностью, и нами выделен продукт 87, по своим характеристикам совпадающий с полученным ранее. При подкислении этанольного раствора соединения  $97(\text{Et}_3\text{NH}^+)$ , выделен соответствующий 5-гидрокси-1,2,3-триазол 93.



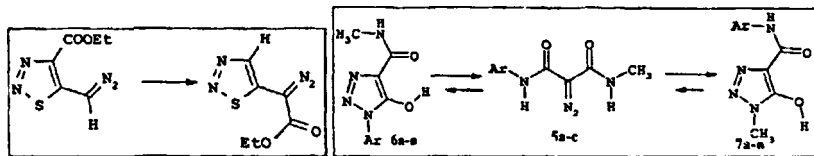
Таким образом, было показано, что при взаимодействии 5-диметилморфино-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегида 736 с 1-амино-4-метилкарбамоил-1,2,3-триазол-5-олатом 31 протекает тандем перегруппировок Корнфорта с образованием 4-N-(4-диметилморфинотиокарбонил-1,2,3-триазол-1-ил)карбамоил-1-метил-1,2,3-триазол-5-олата 87.

### ПЕРЕГРУППИРОВКИ С УЧАСТИЕМ ТРЕХ АТОМОВ БОКОВОЙ ЦЕПИ

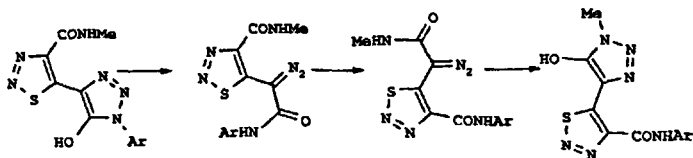
Перегруппировки с участием трех атомов боковой цепи (перегруппировка Болтона-Кагрицкого) для 1,2,3-тиадиазолов и 1,2,3-триазолов с diazometильной или азидной группой относят к типу перегруппировки  $L'abbé$ . В данном разделе описана перегруппировка типа *домино* с участием триазольного и тиадиазольного цикла, одной из стадий которой является перегруппировка  $L'abbé$ .

#### *Асамбли 1,2,3-триазола и 1,2,3-тиадиазола и их перегруппировка*

$L'abbé$  показал, что (4-этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)дiazометан спонтанно перегруппировывается в более термодинамически устойчивый 2-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)diazоуксусный эфир.



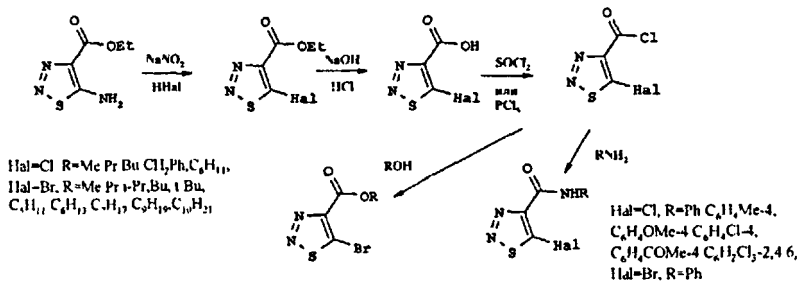
Ранее нами было показано, что 5-гидрокси-1,2,3-триазол-4-карбоксамиды 6 в органических растворителях находятся в равновесии с изомерными триазиолами 7 и диазомалонамидами 5. При этом равновесие сдвинуто в сторону триазиола 7, содержащего алкильный заместитель в положении 1 цикла.



Мы предположили, что 1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамид, содержащий в положении 4 триазольный цикл, будет перегруппировываться в изомерный бицикл. Подбирая заместители в карбоксамидной группе в положении 4 тиadiaзольного цикла и в положении 1 триазольного цикла, мы можем управлять направлением такой перегруппировки. В данном разделе представлен синтез и изучение перегруппировки ансамбля гетероциклов, содержащих 1,2,3-тиадиазольный и 1,2,3-триазольный циклы.

### Синтез 5-галогено-4-карбонилзамещенных-1,2,3-тиадиазолов

Наиболее перспективным способом построения новых бициклических производных 1,2,3-тиадиазола и -триазола является модификация функциональных групп тиadiaзольного цикла. Реакция нуклеофильного замещения атома галогена в положении 5 тиadiaзольного цикла позволяет целенаправленно осуществлять модификацию 1,2,3-тиадиазолов и может быть рассмотрена как ключевая стадия в синтезе бициклических соединений на основе 1,2,3-тиадиазола. Помимо использования в качестве ценных реагентов 5-галогено-1,2,3-тиадиазолы представляют самостоятельный интерес как биологически активные вещества.

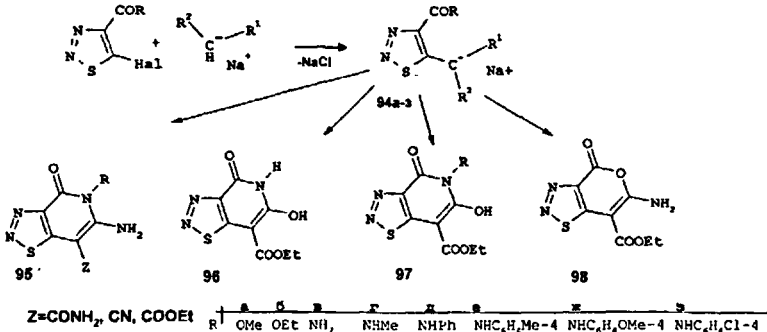




Для этого нами был разработан метод синтеза неописанных ранее 5-галогено-1,2,3-тиадиазолов исходя из доступного этилового эфира 5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты.

*Изучение реакции 5-галогено-1,2,3-тиадиазолов с С-нуклеофилами*

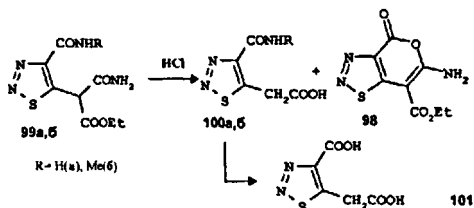
Нами было установлено, что при взаимодействии 5-хлоро(бромо)-4-этоксикарбонил(карбамоил)-1,2,3-тиадиазолов с производными малоновой кислоты протекают несколько процессов: нуклеофильное замещение атома галогена с образованием 5-алкилзамещенных 1,2,3-тиадиазолов 94, продуктов их циклизации тиадиазолопиридинов 95-97 и пиранотиадиазола 98. Нами найдены условия, при которых данные процессы протекают селективно. Следует отметить, что С-нуклеофильное замещение в о-хлорокарбоксамиде, сопровождающееся одновременной циклизацией, описано для некоторых бензольных и пиридиновых систем, для других гетероциклических систем аналогичные реакции до настоящего исследования описаны не были.



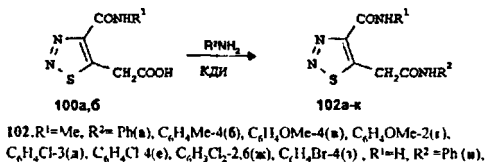
Таким образом, используя полифункциональные производные тиадиазольилмалоновой кислоты, удалось синтезировать многообразный ряд 1,2,3-тиадиазоло[4,5-с]пиридонов, а также синтезировать не описанную ранее систему пирано[3,4-d]1,2,3-тиадиазола.

*Синтез гетероциклических ансамблей,  
содержащих 1,2,3-триазольный и 1,2,3-тиадиазольный циклы*

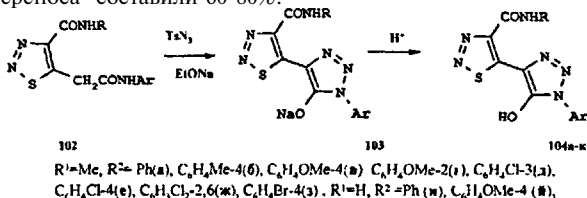
Нами установлено, что при кипячении продуктов С-нуклеофильного замещения 99а,б в 10% соляной кислоте, происходит их гидролиз до соответствующих кислот 100а,б (выход 60%). При этом в качестве побочного продукта с выходом 15-20% образуется пиранотиадиазол 98. Нами показано, что более длительное кипячение исходного соединения 99 в растворе соляной кислоты приводит, к образованию дикарбоновой кислоты 101, продукта гидролиза карбоксамидной ГРУППЫ соединения 99.



Исходя из 2-(1,2,3-триадиазол-5-ил)уксусных кислот **100a,б** по карбодимидно-му методу были получены соответствующие амиды **102a-л**.



Реакция "диазопереноса" проводилась по методике в этаноле в присутствии эквивалента этилата натрия. В качестве переносчика "диазогруппы" использовался бензолсульфонилазид. Образующиеся первоначально натриевые соли **103** были переведены в гидрокси-1,2,3-триазолы **104a-й** обработкой соляной кислотой. Выходы в реакции "диазопереноса" составили 60-80%.

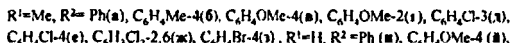
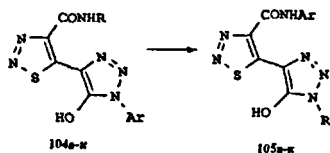


В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H полученных ансамблей **104a-й**, наряду с сигналами ароматических протонов в области 7.0-8.0, наблюдались сигналы протонов NHMe группы в виде характерных квартета и дублета в области 10.0 и 2.8 м.д. В ИК спектрах соединений **104a-й** зафиксирована полоса колебания карбонильной группы при 1630-1670 см<sup>-1</sup>. Спектр <sup>13</sup>C ЯМР **104и** содержал сигналы атомов углерода 1,2,3-триадиазольного цикла при 145.9 (C<sub>4</sub>) и 144.4 (C<sub>5</sub>), сигналы углеродов 1,2,3-триазольного циклов при 115.3 (C<sub>7</sub>) и 151.4 (C<sub>5</sub>), карбонильной группы (C=O) при 162.1 и NHCH<sub>3</sub> группы (CH<sub>3</sub>) при 26.9, а также сигналы ароматического заместителя при 129.5 (C<sub>1</sub>), 133.6 (C<sub>0</sub>), 129.2 (C<sub>m</sub>), 133.3 (C<sub>p</sub>) м.д. Таким образом, нами разработан препаративно-удобный метод синтеза ансамблей типа **104**.

#### *Перегруппировка типа домино*

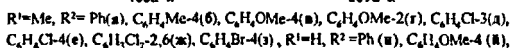
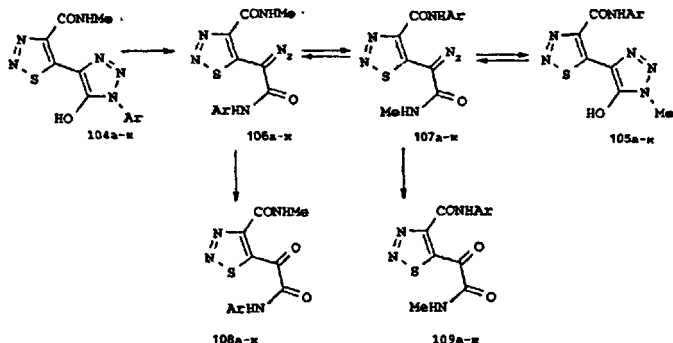
#### *вряду 5-(1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазолов*

Нами обнаружено, что соединения **104a-з** при нагревании в различных растворителях перегруппировываются в изомерные соединения **105a-з**.



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  всех полученных соединений 105a-з был обнаружен синглет в области 11.0 м.д., характерный для протона NHAг группы и сигнал протонов NMe группы в виде синглета в области 3.8 м.д., характерный для сигналов метильной группы триазольного кольца. Однако в спектре отсутствовали квартет и дублет, характерные для NHMe группы исходных ансамблей **104**. В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР 105и наблюдались сигналы атомов углерода 1,2,3-тиадиазольного цикла при 156.8 ( $\text{C}_5$ ) и 145.0 ( $\text{C}_4$ ), сигналы углеродов 1,2,3-триазольного циклов при 116.8 ( $\text{C}_4$ ) и 156.8 ( $\text{C}_5$ ), карбонильной группы ( $\text{C}=\text{O}$ ) при 160.8 и  $\text{NCH}_3$  группы ( $\text{CH}_3$ ) при 31.8 м.д., а также сигналы ароматического заместителя при 130.6 ( $\text{C}_1$ ), 132.2 ( $\text{C}_6$ ), 129.6 ( $\text{C}_m$ ), 133.8 ( $\text{C}_p$ ) м.д.

Методом ЯМР спектроскопии мы показали, что обнаруженная нами перегруппировка является трехстадийным процессом и включает раскрытие триазольного цикла соединения **104** на первой стадии, с образованием диазосоединения **106**, которое перегруппировывается на второй стадии в изомерное диазосоединение **107** и, наконец, циклизацию последнего в триазол **105**.



С целью изучения механизма перегруппировки и идентификации промежуточных соединений, мы исследовали методами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ИК спектроскопии изменение состава реакционной смеси, полученной при нагревании растворов соединений **104** в  $\text{DMSO-}D_6$ , пиридине- $D_5$  и метаноле- $D_4$  во времени для 10 - 13 значений. В ИК спектрах (КВг) реакционных смесей, полученных из соединения **104д**, (после упаривания растворителя) наблюдалась полоса поглощения при  $2095\text{ см}^{-1}$ , характерная для

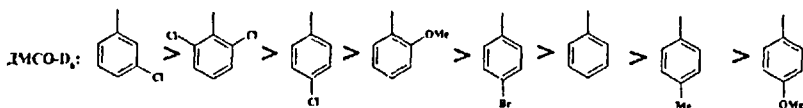
колебаний диазогруппы. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  реакционных смесей кроме сигналов, характерных для исходного и конечного соединений **104** и **105**, наблюдались два дублета, в области 2.75-2.85 и два уширенных квартета в области 8.3-8.5 м.д. которые были отнесены к сигналам протонов NHMe группы диазосоединений **106** и **107**, соответственно, а также два набора сигналов арильных заместителей в области 7.0-8.0 м.д. Отнесение сигналов диазосоединений **106а-з** и **107а-з** было проведено исходя из следующих соображений. При растворении о-замещенных производных **104в,ж** в ДМСО- $D_6$  наблюдались два набора сигналов - исходного соединения **104в,ж** и одного диазосоединения **106в,ж**, в то время как при растворении в пиридине или метаноле только один набор сигналов - для исходного соединения. При дальнейшем нагревании или выдержке при комнатной температуре смеси соединений **104в,ж** и **106в,ж** появлялись сигналы второго диазосоединения **107в,ж**. При нагревании продукта перегруппировки **105в** при  $90^\circ\text{C}$  в ДМСО вначале появлялись сигналы второго диазосоединения **107в** и лишь затем - первого **106в**.

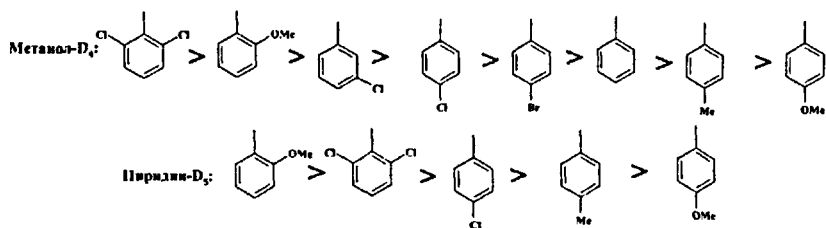
Все эти данные позволили нам сделать вывод, что перегруппировка происходит через промежуточные диазосоединения **106** и **107** и включает в себя три последовательные реакции: раскрытие триазольного цикла, перегруппировку триадиазольного цикла с участием трех атомов боковой цепи, и циклизацию в триазольный цикл.

С целью определения влияния заместителей и среды на скорость перегруппировки соединений **104** были определены константы скорости для серии соединений в различных растворителях. Данные получены при помощи ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии в ДМСО- $D_6$ , пиридине- $D_5$  и метаноле- $D_4$  при термостатировании и записи спектров при  $60^\circ\text{C}$ .

Следует отметить, что при проведении реакции в ДМСО- $D_6$  при  $90^\circ\text{C}$  наблюдалось накопление продуктов разложения диазосоединений кетонов **108,109**. Было показано, что концентрация конечного продукта перегруппировки **105** вначале возрастает до максимума, а затем, при более длительном выдерживании при  $90^\circ\text{C}$ , наблюдалось уменьшение концентрации триазола **105** и увеличение концентрации кетонов как **109**, так и **108**. Это свидетельствует, что процесс перегруппировки триазола **104** в **105** носит обратимый характер, при этом равновесие более чем на 99% смещено в сторону 1-метил-1,2,3-триазола.

Полученные нами данные по скорости реакции исходных ансамблей **104** в продукты перегруппировки **105** в разных растворителях при  $60^\circ\text{C}$  показали, что в зависимости от заместителей скорость процесса уменьшается в следующем ряду:



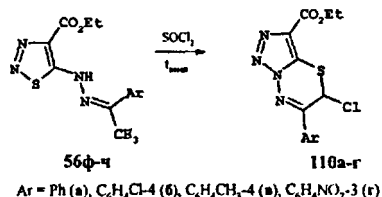


Как видно из данного ряда, на скорость реакции раскрытия значительное влияние оказывают стерические факторы: заместители в орто-положении ароматического кольца ускоряют раскрытие триазольного кольца. Кроме того, электроноакцепторные заместители также ускоряют данную реакцию. Значительное влияние на процесс перегруппировки соединений **104** оказывает полярность растворителя; так, в неполярных растворителях, таких как бензол или толуол, перегруппировка практически не идет. По-видимому, это влияние связано с дипольным моментом растворителя: более полярные растворители ускоряют раскрытие 1,2,3-триазольного цикла. Это указывает на то, что активированный комплекс, образующийся при раскрытии триазольного цикла, имеет более полярную структуру, чем исходный триазол. Более того, драматическое влияние полярности растворителя на скорость раскрытия 1,2,3-триазольного цикла позволяет утверждать, что данный активированный комплекс имеет биполярную структуру и сходен со структурой диазосоединения.

Таким образом, мы показали, что обнаруженная нами перегруппировка ансамблей **104** в **105** протекает с участием двух гетероциклов и включает раскрытие триазольного цикла соединений **104**, перегруппировку диазосоединения **106** в **107** и циклизацию диазосоединения **107** в триазол **105**.

Перегруппировки с участием четырех атомов боковой цепи

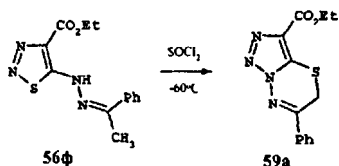
При изучении реакции 1,2,3-тиадиазолилгидразонов ацетофенонов 5бф-ч с хлористым тионилем была обнаружена трансформация их в 5Н-[1,2,3]триазоло[5,1-В][1,3,4]тиадиазины **110а-г**.



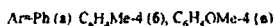
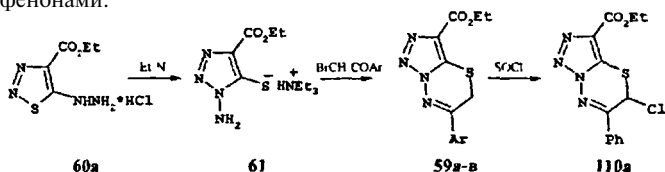
Трансформация включает в себя перегруппировку нового типа с участием четырех атомов боковой цепи (образование тиадиазинового цикла) и перегруппировку Димрота с участием одного атома боковой цепи (образование триазольного цикла).

*Исследование механизма новой трансформации*

С целью выделения промежуточных продуктов реакции взаимодействия гидразона **56ф** с хлористым тионилем провели при температуре  $-60^{\circ}\text{C}$ . В результате был выделен триазолотиадиазин **59а**.

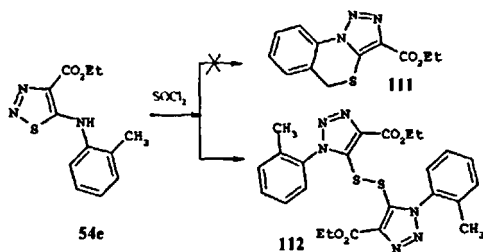


Строение соединений **59а** и **110а** было подтверждено также встречным синтезом. При взаимодействии 5-хлор-1,2,3-тиадиазола с гидразингидратом был получен 5-гидразино-1,2,3-тиадиазол **60а**. Затем под действием триэтиламина гидразин **60а** был перегруппирован в 1-амино-5-меркаптотриазол **61**. Триазолотиадиазины **59а-в** были синтезированы реакцией взаимодействия 1-амино-5-меркапто-1,2,3-триазола **61** с  $\alpha$ -бромацетофенонами.



При обработке триазолотиадиазика **59а** тионилхлоридом при комнатной температуре было получено хлорпроизводное **110а**. Данные спектрального исследования полученного триазолотиадиазина **110а** совпали со спектральными характеристиками продукта описанной выше трансформации. На основании полученных данных можно сделать вывод, что последней стадией цепочки превращений гидразонов **56** в триазолотиадиазины **110** является хлорирование тиадиазинового цикла.

Можно предположить несколько возможных механизмов трансформации 5-гидразоно-1,2,3-тиадиазолов под действием хлористого тионила в [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазины, ключевые стадии которых имеют анионный, радикальный или перициклический характер. Первый механизм, протекающий через образование отрицательно заряженной частицы в сильнокислой среде, представляется маловероятным.



Для выбора механизма нами была проведена реакция хлористого тионила с 5-(*o*-метилфенил)амино-1,2,3-триадиазолом 54е. Однако в данном случае мы не получили ожидаемый продукт 111. Реакция протекала с образованием дисульфида 112, строение которого было доказано при помощи данных ЯМР, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. В данном случае наблюдается трансформация, протекающая по радикальному механизму.

Таким образом, реакция соединения 54е с  $\text{SOCl}_2$  протекает, не затрагивая метильную группу фенильного заместителя. Однако образование дисульфида свидетельствует в пользу гипотезы радикального механизма перегруппировки. Но при проведении реакции гидразонов 5б с хлористым тионилем, мы не наблюдали образования соответствующего дисульфида. В реакции взаимодействия соединения 54е, несмотря на схожую геометрию промежуточного продукта, не наблюдалось образование бициклического продукта. По-видимому, данные процессы протекают по различным механизмам.

Таким образом, на основании всех полученных данных можно исключить первый и второй вариант механизма (ионный и радикальный) и сделать вывод, что наиболее вероятным механизмом перегруппировки с участием четырех атомов боковой цепи протекает через образование 5-винилазопроизводных 1,2,3-триадиазола (перациклический).

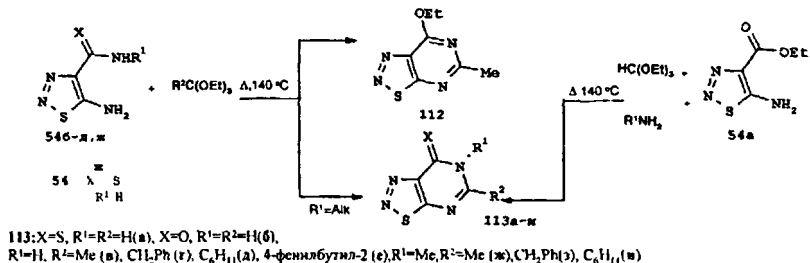
#### Биологическая активность синтезированных соединений

Испытания биологической активности синтезированных соединений проводились в Национальном институте здоровья США, в фармацевтических фирмах «UNIROYAL CHEMICAL Ltd.» (Гуэлф, Канада) и "Janssen Pharmaceutical". Были выявлены классы соединений обладающей различной биологической активностью.

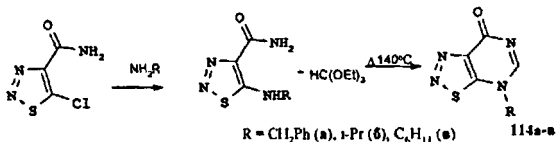
Так, было показано, что 5-амино-1,2,3-триадиазол-4-карботиоамиды обладают высокой анти-ВИЧ активностью. Было обнаружено, что 5-бромо-1,2,3-триадиазол-4-*N*-третбутилкарбоксамид и 5-бромо-1,2,3-триадиазол-4-*N*-*n*-децилкарбоксамид обладают высокой фунгицидной активностью. В ряду эфиров 5-бромо-1,2,3-триадиазол-4-карбоновой кислоты также обнаружены соединения, проявляющие высокую фунгицидную активность. Наибольшую активность показали *n*-бутиловый-, *n*-гексильный-

и *n*-октиловый эфиры 5-бromo-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты. Фунгицидная активность обнаружена у 5-хлоро-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты. Высокая гербицидная активность выявлена у 5-бromo-1,2,3-тиадиазол-4-*N*-метилкарбоксамиды, что было подтверждено в расширенных испытаниях. Наилучшие результаты получены при после посевной обработке. Высокую активность против корневой нематоды показал моноамид моноэтиловый эфир 2-(4-этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазол-4-ил)малоновой кислоты.

Особый интерес как потенциально биологически активные вещества представляют 1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиримидины и 1,2,3-тиадиазоло[4,5-*c*]пиридины, являющиеся структурными аналогами природных пуриновых систем. Нами было показано, что используемые нами в качестве исходных соединений для изучения трансформаций 1,2,3-тиадиазолов, аминопроизводные **113** являются также удобными "строительными блоками" для синтеза конденсированных тиадиазолов. Нами были разработаны препаративно-удобные методы синтеза 1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиримидины **114-115**.



Нами была предложена схема синтеза изомерных 1,2,3-тиадиазоло[5,4-(1)пиримидины **114**. Данный метод включает реакцию нуклеофильного замещения атома хлора в 5-хлоро-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамиде, с последующей конденсацией с ортоэфирами.



Аналогичный метод был использован нами для синтеза конденсированных 1,2,3-тиадиазоло[4,5-*c*]пиридинов **95**, в качестве промежуточных соединений нами были использованы соответствующие 2-(тиадиазол-5-ил)ацетамиды **102**.

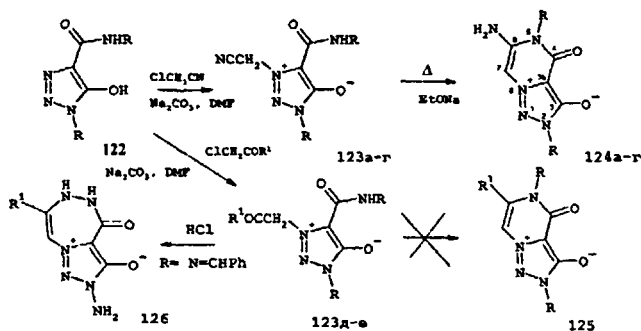
Первичные противоопухолевые испытания проводили в Национальном институте здоровья США - тест *in vitro* на следующих штаммах: лейкемия - CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR, меланома - LOX IMVI, M14, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62, рак простаты - PC-3, DU-145, рак груди - MCF7, MCF7/ADR-RES, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, MDA-MB-435, MDA-N, BT-549, T-47D. Среди 40 испы-



танных соединений не найдены вещества, обладающих высокой противоопухолевой активностью.

Первичные испытания, проводимые по контракту Уральского государственного технического университета - УПИ с фирмой "Janssen Pharmaceutical" выявили высокую диаретическую активность среди производных 1,2,3-тиадиазоло[4,5-с]пиридино.

При исследовании реакции алкилирования 5-гидрокси-1,2,3-триазолов **122** нами было показано, что в случае, если заместитель в первом положении триазольного цикла алкил, арил, амино группа, образуется с хорошим выходом (70-90%) цвиттер-ионные триазолы **123**, замещенные по положению 3 цикла. Мы предложили использовать эту реакцию для синтеза цвиттер-ионных конденсированных триазолов.



R = Ph (a),  $\text{C}_6\text{H}_4$ , Me-4 (б),  $\text{C}_6\text{H}_4$ , OMe-4 (в), N-CHPh (r), R-Ph,  $\text{R}^1 = \text{Ph}$  (д),  $\text{C}_6\text{H}_4$ , Br-4 (е), R = N-CHPh,  $\text{R}^1 = \text{Ph}$  (ж)

Так нами было показано, что при кипячении в этилате натрия соединений **123a-г** происходит циклизация по нитрильной группы с образованием [1,2,3]триазоло[1,5-а]пиразиний-3-олатов **124a-г**. Следует отметить, что феноцильные производные **123д-ё** не циклизуются в соответствующие пиразины **125**. Однако для случая R = NCHPh при снятии металиденовой защиты соляной кислотой наблюдается образование 2-амино-7-р-толил-4-оксо-2,4,5,8-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[5,1-d][1,2,3]триазепинио-3-олата **126** с хорошим выходом.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны целенаправленные методы синтеза гетероциклических соединений, в котором ключевой стадией является трансформация 1,2,3-триазола или -тиадиазола.
2. Обнаружены новые перегруппировки в ряду 1,2,3-триазолов и -тиадиазолов. Показано, что введение электроноакцепторных заместителей в положение 1 1,2,3-триазолов-5-олатов или к атому азота карбамоильной группы в положении 4 приво-

дит к установлению тройного равновесия диазосоединение - изомерные триазол-5-олаты. Обнаружено, что при взаимодействии 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов с пентахлоридом фосфора в толуоле или ксилоле происходит трансформация в 1,2,3-триазол и алкилирование атома серы меркаптогруппы метильной группой растворителя.

3. Систематически изучена кольчато-цепная таутомерия 5-гидрокси-1,2,3-триазол -  $\alpha$ -диазоацетамиды, найдено влияние заместителей на данную изомерию. Впервые показано, что N-арил- и N-алкилдиазоацетамиды циклизуются в соответствующие 1,2,3-триазолы по различным механизмам, первые по гетероэлектроциклическому, вторые по электроциклическому.
4. Впервые систематически изучены перегруппировки Корнфорта в ряду 1,2,3-тиадиазолов и -триазолов. Показано, что 1-алкил-1,2,3-триазолы являются продуктами термодинамического контроля в реакции диазоацетамидов, а 1-арил-1,2,3-триазолы - продуктами кинетического контроля. Найдены условия протекания обратимой перегруппировки 4-карбамоил-1,2,3-триазол-5-олатов в изомерные гетероциклы, а также 1,2,3-триазол-4-тиокарбоксамидов в 1,2,3-тиадиазол-4-карбимины. На основе реакции 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегидов с аминами разработан препаративно-удобный метод получения 1,2,3-триазол-4-карботиоамидов.
5. Обнаружен новый тип трансформаций в ряду азолов - трансформации с участием четырех атомов боковой цепи. Показано, что 5-гидразоно-1,2,3-тиадиазолы под действием хлористого тионила перегруппировываются в [1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазины.
6. Найдены новые перегруппировки с участием нескольких гетероциклов, при этом перегруппировка первого гетероцикла вызывает трансформацию второго. Так было показано, что ансамбль гетероциклов, содержащий 1,2,3-триазольный и -тиадиазольный циклы, претерпевает перегруппировку типа "домино" с образованием изомерного 5-(1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол. Обнаружен тандем перегруппировок Корнфорта: 4-(1,2,3-триазол-1-ил)имино-1,2,3-тиадиазол претерпевает две последовательные перегруппировки с образованием 4-N-(4-тиокарбамоил-1,2,3-триазол-1-ил)карбамоил-1-метил-1,2,3-триазол-5-олата.
7. При взаимодействии 1,2,3-триазол-5-олатов с алкилирующими агентами синтезирован новый тип цвиттер-ионных производных 1,2,3-триазолов, в том числе и новых неописанных в литературе цвиттер-ионных гетероциклических систем.
8. Разработаны методы синтеза 1,2,3-тиадиазолов, содержащих остатки природных соединений. На основе реакции нуклеофильного замещения разработан метод синтеза широкого ряда производных 1,2,3-тиадиазолов и -триазолов, а также

конденсированных систем на основе этих гетероциклов, обладающих биологической активностью.

9. Обнаружено, что сульфониламидные производные каликс[4]арена являются селективными рецепторами для сульфат анионов. Разработаны метод синтеза анионных и дитопных рецепторов.

*Основное содержание диссертационной работы опубликовано в следующих работах:*

1. Колобов М.Ю., Моржерин Ю.Ю., Бакулев В.А., Мокрушин В.С. Синтез, исследование направления циклизации и реакционной способности  $\alpha$ -дiazоимидолатов. *XTC*. 1991. № 11, С. 1521-1527.
2. Данкова Е.Ф., Бакулев В.А., Моржерин Ю.Ю. Исследование направления циклизации малондигидроамидов как метод изучения реакционной способности  $\alpha$ -дiazотвоацетамидов. *XTC*. 1992. № 8. С. 1106-1112.
3. Bakulev V.A, Morzherin Yu.Yu., Atovmjan L., Aliev Z. New Data on the Tautomeric Structure of 5-Mercapto-1H-1,2,3-triazoles: 13C NMR and X-ray Studies. *Bull. Soc. Chim. Belg*. 1993. Vol. 102. N 1. P. 1-2.
4. Verboom W., Morzherin Yu.Yu., Kelderman E., Engbersen J.F.J., van Hummel G.J., Harkema S., Reinhoudt D.N. Synthesis of 2,3-dihydro-1H,4H,6H-furo[3,4-b]pyrrolo[1,2-a]quinoline-6a (7H)-carbonitrile; a novel type of intramolecular tetrahydrofuran formation. *Reel Trav. Chim. Pays-Bas*. 1993. Vol. 112. P. 549 - 551.
5. Bakulev V.A., Morzherin Yu.Yu., Lebedev A.T., Dankova E.F., Kolobov M.Yu., Shafran Yu.M. Study of Poryfunctional Diazo Compounds Reactivity in Heterocyclization by the Method of intramolecular Competitive Reactions. *Bull. Soc. Chim. Belg*. 1993. Vol. 102. № 7. P. 493- 502.
6. Morzherin Yu.Yu., Rudkevich D., Verboom W., Reinhoudt D.N. Chlorosulfonylated calix[4]arenes; precursors for neutral anion receptors. *J. Org Chem*. 1993. Vol. 58. No 26. P. 7602 - 7605.
7. Моржерин Ю.Ю., Бакулев В.А., Данкова Е.Ф., Мокрушин В.С. Изучение закономерностей перегруппировок 5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-карботиоамидов. *XTC*. 1994. № 4. С. 548 - 554.
8. Моржерин Ю.Ю., Тарасов Е.В., Бакулев В.А. Нуклеофильное замещение в 1,2,3-тиадиазолах. *ATC*. 1994. № 4. С. 554 - 558.
9. Моржерин Ю.Ю., Шафран Ю.М., Бакулев В.А. Синтез 1-хлоро-4Н-1,2,3-тиадиазолина. *XTC*. 1994. № 4. С. 568-569.
10. Моржерин Ю.Ю., Тарасов Е.В., Бакулев В.А. С-Нуклеофильное замещение в 1,2,3-тиадиазолах. *ATC*. 1995. № 12. С. 1697-1698.
11. Тарасов Е.В., Моржерин Ю.Ю., Волкова Н.Н., Бакулев В.А. Синтез 1,2,3-тиадиазоло[4,5-d]пиримидинов. *XTC*. 1996. № 8. С. 1124-1127.
12. Bakulev V.A., Tarasov E.V., Morzherin Yu.Yu., Toppet S., Dehaen W. Domino-Type Rearrangements in conjugated 5-(1,2,3-triazol-4-yl)-1,2,3-thiadiazoles. *Bull. Soc. Chim. Belg*. 1997. Vol. 106. No 9-10. P. 643 - 644.
13. Tarasov E.V.; Morzherin Yu.Yu.; Toppet S.; Dehaen W.; Bakulev V.A. C-Nucleophilic substitution of 5-halo-1,2,3-thiadiazoles as an approach to fused 1,2,3-thiadiazoles. *J. Chem. Res*. 1997. № 11. (S) P. 396-397.
14. Morzherin Yu.Yu., Bakulev, V.A.; Rozin, Yu.A. Synthesis and cyclization of N-sulfonyl diazo malonamides. *ECHEP-98*. 1998. Article 027. (<http://www.ch.ic.ac.uk/ectoc/echet98/pub/027>).
15. Bakulev V.A., Tarasov E.V., Morzherin Yu.Yu., Luyten I., Toppet S., Dehaen W. Synthesis and study of the rearrangements of 5-(1,2,3-triazol-4-yl)-1,2,3-thiadiazoles. *Tetrahedron*. 1998. Vol. 54. No. 29. P. 8501-8514.

16. Berseneva V.S., Morzherin Yu.Yu., Tkachev A.V., Dehaen W., Luyten I., Toppet S., Bakulev V.A. **Synthesis of novel thiazolidin-4-ones by reaction of malonthioamide derivatives with dimethyl acetylenedicarboxylate.** *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1998.** P. 2133-2136.
17. Rosin Yu.A., Vorob'eva E.A., Morzherin Yu.Yu., Yakimov A.S., Dehaen W., Bakulev V.A. **2-Diazoacethydrazone derivatives and their ring-chain transformations.** *Mendeleev Comm.* **1998.** № 6. P. 240-242.
18. Morzherin Yu.Yu., Glukhareva T.V., Slepukhina I.N., Mokrushin V.S., Tkachev A.V., Bakulev V.A. **A new ring transformation in the series of 1,2,3-thiadiazoles. Synthesis of 5H-[1,2,3]triazolox[5,1-b][1,3,4]thiadiazines.** *Mendeleev Comm.* **2000.** № 1. P. 19 - 20.
19. Моржерин Ю.Ю., Колобов М.Ю., Мокрушин В.С., Брауер М., Андерс Е., Бакулев В.А. **Гетероциклизация соединений, содержащих диазо- и цианогруппы. 6\*. Теоретические и экспериментальные исследования циклизации а-циано-2-диазоацетамидов в 5-гидрокси-1,2,3-триазол-4-карбонитрилы.** *АТС.* **2000.** № 1. С. 26 - 41.
20. Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю., Мокрушин В.С. **Восстановительное элиминирование аминогруппы в 5-диалкиламино-4-нитроимидазоле.** *ХТС.* **2000.** № 1. С. 114- 115.
21. Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю., Мокрушин В.С., Ткачев А.В., Бакулев В.А. **Удобный подход к синтезу 1,2,3-триазол-4-карботиоамидов.** *ХТС.* **2000.** № 5. С. 707 - 708.
22. Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю., Савельева Е.А., Рочин Ю.А., Ткачев А.В., Бакулев В.А. **Тандем перегруппировок Корнфорга 4-(1,2,3-триазол-1-ил)имино-1,2,3-тиадиазола.** *Изв. АН, сер. хим.*, **2001.** № 2. С. 258 - 261.
23. Розин Ю.А., Воробьева Е.Л., Моржерин Ю.Ю., Бакулев В.А. **Синтез и исследование кольчатой изомерии производных N-амино-5-гидрокси-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты.** *ХТС.* **2001.** № 3. С. 323 - 334.
24. Bakulev V.A., Chiang Y., Kresge A.J., Meng Q., Morzherin Y.Y., Popik V.V. **Flash Photolytic Generation and Study of the Enol of 2-Hydroxy-2-cyano-N-methylacetamide in Aqueous Solution, Leading to an Empirically-Based Estimate of the Keto-Enol Equilibrium Constant for the Parent, Unsubstituted Acetamide in That Medium.** *J. Am. Chem. Soc.* **2001.** Vol. 123. P. 2681 - 2682.
25. Berseneva V.S., Morzherin Yu.Yu., Dehaen W., Luyten I., Bakuiev V.A. **Reaction of Heterocyclic Thioamides with Dimethyl Acetylenedicarboxylate. Synthesis of Novel 2-azolyl-5-methoxycarbonylmethylene Thiazolin-4-ones.** *Tetrahedron.* **2001.** Vol. 57. P. 2179-2184.
26. Моржерин Ю.Ю., Розин Ю.А., Воробьева Е.А., Бакулев В.А. **Синтез и свойства 1-арилсульфонил-1,2,3-триазол-5-олатов.** *ХТС.* **2001.** № 5. С. 612 - 618.
27. Morzherin Yu.Yu., Glukhareva T.V., Mokrushin V.S., Tkachev A.V., Bakulev V.A. **Application of the Hurd-Mori Reaction for the Synthesis of chiral 1,2,3-thia(seleno)diazole derivatives from (+)-3-Carene and a-Pinene.** *Heterocyclic Commun.* **2001.** Vol. 7. № 2. P. 173 - 176.
28. Моржерин Ю.Ю., Поспелова Т.А., Глухарева Т.В., Берсенева В.С., Розин Ю.А., Тарасов Е.В., Бакулев В.А. **Гетарил 1,2,3-тиадиазолил сульфиды.** *ХТС.* **2001.** № 10. С. 1388 - 1395.
29. Rozin Yu.A., Sav'eva E.A., Morzherin Yu.Yu., Dehaen W., Toppet S., Van Mcervelt L., Bakulev V.A. **Synthesis and alkylation reaction of 1-arylmethyleneamino- and 1-arylsulfonyl-5-hydroxy-111-1,2,3-triazoles.** *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*. **2002.** N 2. P. 211 - 216.
30. Нейн Ю.И., Моржерин Ю.Ю., Розин Ю.А., Бакулев В.А. **Синтез [1,2,3]триазоло[1,5-a]пиразиний-3-олата.** *ХТС.* **2002.** № 9. С. 1302- 1304.
31. Bakulev V.A., Morzerin Yu.Yu., Shafraan Yu.Yu., Mokrushin V.S. **Tandem pseudopericyclic processes in the cyclization of a-diazonitriles to 5-Halo-1,2,3-triazoles. Scope and limitations.** *ARKIVOC.* **2002.** Part (viii). P. 166-179.

32. Костерина М.Ф., Моржерин Ю.Ю., Ткачев А.В., Рыбалова Т.В., Гатилов Ю.В., Бакулев П.А. Реакция N,N-диалкилтиоацетамидов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты. *Им. АН, сер. хим.*. 2002. № 5. С. 604-608.
33. Моржерин Ю.Ю., Костерина М.Ф., Берсенева В.С., Дехаен В., Бакулев В.А. E-Z-изомеризация 2-метилтиазолидин-4-онов. *Изв. АН, сер. хим.*. 2002. № 7. С. 1194-1195.
34. Глухарева Т.В., Дьяченко Е.В., Моржерин Ю.Ю. Синтез спиропроизводных пирроло[1,2-a]хинолина. *ХГС*. 2002. № 11. С. 1610-1611.
35. Bakulev V.A., Berseneva V.S., Belskaia N.P., Morzherin Yu.Yu., Zaitsev A., Dehaen W., Luyien I., Torppet S. Reactions of 5-mercaptoazoles and pyridine-2-thiones with acetylenic esters. Selectivity of the formation of novel fused thiazin-4-ones and thiazolidin-4-ones. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2003. Vol. 1. № 1. P. 134 - 139.
36. Глухарева Т.В., Дюдя Л.В., Моржерин Ю.Ю., Ткачев А.В., Бакулев В.А. Взаимодействие 5-гидразоно-1,2,3-тиадиазолов с толуолом и ксилолом в присутствии PC1<sub>5</sub>. *ХГС*. 2003. № 1. С. 134-136.
37. Моржерин Ю.Ю., Розин Ю.А., Савельева Е.А., Бакулев В.А. Тройное равновесие N-тозил-N'-арилдиазомалонимидолатов, 1-тозил-1,2,3-триазол-5-олатов и 1-арил-1,2,3-триазол-5-олатов. *ХГС*. 2003. № 2. С. 196 - 201.
38. Моржерин Ю.Ю., Глухарева Т.В., Дюдя Л.В., Бакулев В.А. Биологическая активность производных 1,2,3-тиадиазола. *Вестник МТУ-УПИ, серия химическая*. 2003. № 3 (23). С. 24 - 31.
39. Моржерин Ю.Ю., Глухарева Т.В., Бакулев В.А. Перегруппировки и трансформации 1,2,3-тиадиазолов в органическом синтезе. *ХГС*. 2003. № 6. С. 803-829.
40. Глухарева Т.В., Дюдя Л.В., Моржерин Ю.Ю. Трансформация 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов под действием хлористого тволня. "Достижения в органическом синтезе". Екатеринбург, УрО РАН. 2003. С. 65-73
41. Нейн Ю.И., Моржерин Ю.Ю. Синтез 1-алкил-3-фенил-1,2,3-триазолий-4-олатов. "Достижения в органической синтезе". Екатеринбург, УрО РАН. 2003. С. 100-103
42. Салимовская О.А., Моржерин Ю.Ю. ипсо-Хлорсульфирование пара-трет-бутилкаликс[4]арена. "Достижения в органическом синтезе". Екатеринбург, УрО РАН. 2003. С. 133-135.
43. Субботина Ю.О., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю., Бакулев В.А. Перегруппировка Корнфорта как тандем псевдоперациклических реакций. "Достижения в органическом синтезе". Екатеринбург, УрО РАН. 2003. С. 140-147.
44. Дьяченко Е. В., Глухарева Т. В., Моржерин Ю. Ю. Синтез спиро[пиримидин-5,4'-пирроло]1,2-a]хинолин]-2,4,6-трионов. *ХГС*. 2003. № 11, с.1737-1738.

*Тезисы докладов на научных конференциях:*

1. Bakulev V.A., Shafran Yu.M., Morzherin Yu.Yu. Tandem of Reactions: Nucleophilic Addition to Cyano Group in Diazo Nitriles-1,5-electrocyclization of Diazo Imines as Convenient Method of Synthesis of 1,2,3-Triazoles and -Tiadiazoles. *14<sup>th</sup> International Congress of Heterocyclic Chemistry*. Antwerp, Belgium. 1993. P. 174.
2. Моржерин Ю.Ю., Бакулев В.А. Синтез и циклизация производных диазомалоновой кислоты. *Межд. конф. "Органический синтез: история развития и современные тенденции"*. С-Петербург, 1994. С. 112
3. Моржерин Ю.Ю., Тарасов Е.В., Шафран Ю.М., Бакулев В.А. Синтез амидов и эфиров 1,2,3-тиадиазоло- и -триазоло-4-карбоновых кислот. *Симпозиум по органической химии "Петербургские встречи"*. Санкт-Петербург, 1995. С. 254.

4. Morzherin Yu.Yu., Tarasov E.V., Bakulev V.A. **Synthesis of annelated 1,2,3-thiadiazoles.** *11<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis.* Amsterdam, the Netherlands. 1996. P. 330.
5. Bakutev V., Morzherin Yu., Shafran Yu., Mokrushin V. **Synthesis of ureido 1,2,3-thiadiazoles.** *17<sup>th</sup> International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur.* Tsukuba, Japan, 1996. P. OP-1a-17.
6. Bakulev V., Morzherin Y., Berseneva V., Belskaya N., Muhacheva M. **Heterocyclization of thioamide derivatives.** *Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry 1996.* Emory, USA, published by The Royal Society of Chemistry United Kingdom, 1996. on-line version: <http://www.ch.ic.ac.uk/ectoc/echet96/papers/018/index.htm>
7. Bakulev V.A., Morzherin Yu.Yu., Tarasov E.V. **Rearrangement of 4-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)-5-hydroxy-1,2,3-triazoles into 5~(1,2,3-triazol-4-yl)-1,2,3-thiadiazoles.** *XVII<sup>th</sup> European Colloquium on Heterocyclic Chemistry.* Regensburg, Germany, 1996. P. 121.
8. Morzherin Yu.Yu., Tarasov E.V., Bakulev V.A. **Synthesis of assemblies of 1,2,3-thiadiazole and 1,2,3-triazole rings.** *The Sixteenth International Congress of Heterocyclic Chemistry.* Bozeman, USA, 1997. P. POI-12.
9. Morzherin Yu.Yu., Yurina Yu.M. **Synthesis of 1,2-bis(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-1-chloroethene.** *International Memorial Isaac Postovsky Conference of Organic Chemistry.* Ekaterinburg, Russia, 1998. P. 145.
10. Morzherin Yu., Rozin Yu., Vorob'eva E., Bakulev V. **Synthesis of 1-amino- and 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles.** *12<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis.* Venezia, Italy, 1998. P. 412.
11. Pospelova T.A., Morzherin Yu.Yu., Bakulev V.A. **Reaction of 5-chloro-1,2,3-thiadiazole with semicarbazide and thiosemicarbazide.** *18<sup>th</sup> International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur* Florence, Italy, 1998. P. 168.
12. Morzherin Yu.Yu., Tarasov E.V., Dehaen W., Bakulev V.A. **Synthesis and rearrangement of conjugated assemblies of 1,2,3-thiadiazole and 1,2,3-triazoles.** *19<sup>th</sup> International Symposium on Novel Aromatic Compounds.* Hong Kong, China. 1998. P. PP175.
13. Morzherin Yu.Yu., Breuer M., Anders E., Bakulev V.A. **Experimental and theoretical study of the cyclization of 2-diazoacetanilides to 5-hydroxy-1,2,3-triazoles.** *XVIII<sup>th</sup> European Colloquium on Heterocyclic Chemistry.* Rouen, France, 1998. P. B-86.
14. Моржерин Ю.Ю. **Кинетика и термодинамика внутримолекулярных конкурирующих реакций.** *Молодежная научная школы по органической химии.* Екатеринбург, издательство УГТУ, 1999. С. 16.
15. Pospelova T.A., Morzherin YUYU., Glukhareva T.V. **Nucleophilic Substitution in 5-Chloro-1,2,3-thiadiazoles.** *17<sup>th</sup> International Congress of Heterocyclic Chemistry.* Vienna, Austria, 1999. P. PO-562.
16. Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю., Слепухина И.Н. **Трансформация 1,2,3-тиадиазола с участием четырех атомов цепи.** *XX Всероссийская конференция по химии и технологии соединений серы.* Казань, 1999. С. 114.
17. Morzherin Yu.Yu., Bakulev V.A. **Hetero electro cyclization of diazo compounds. The method of intramolecular competitive reactions.** *4<sup>th</sup> International Simposium "Modern Problems of Aliphatic Diazo Compounds Chemistry".* Saint-Petersburg, Russia, 2000. P. 16.
18. Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. **Трансформации 1,2,3-тиадианолов.** *Молодежная научная школы по органической химии.* Екатеринбург, издательство УрО РАН, 2000. С. 33.
19. Morzherin Yu.Yu., Rozin Yu.A., Glukhareva T.V., Savel'eva E.A., Bakulev V.A. **Diazo compounds in the synthesis of heterocycles.** *13<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis.* Warsaw, Poland, 2000. P. 89.
20. Morzherin Yu.Yu., Glukhareva T.V., Chibiryacv A.M., Bakulev V.A., Tkachev A.V. **Synthesis of chiral 1,2,3-thiadiazoles derivatives.** *8<sup>th</sup> International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry.* Kyoto, Japan, 2000. P. PP-241.

21. Morzherin Yu.Yu., Glukhareva T.V. Nucleophilic substitution of hydrogen in 1H-i mid azotes. XIX<sup>th</sup> *European Colloquium on Heterocyclic Chemistry*. Aveiro, Portugal, 2000. P. 137.
22. Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. Удобный подход к синтезу 1,2,3-триазол-4-карботиаомидов. *Молодежная научная конференция по органической химии "Байкальские чтения 2000"*. Иркутск, 2000. С. 38.
23. Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. Тандем перегруппировок Корнфорта 4-(1,2,3-триазол-1-ил)имино-1,2,3-тиадиазола. *1-ая Всероссийская конференция по химии гетероциклов* Суздаль, 2000. С. 149.
24. Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. Обратимость перегруппировки корнфорта в ряду 1,2,3-триазола и -тиадиазола. *Молодежная научная школа-конференция по органической химии Новосибирск*, 2001. С. 56.
25. Morzherin Yu., Glukhareva T. Synthesis of p-(4-thiocarbamoyl-1,2,3-triazol-1-yl)calyx[4]arene. 6<sup>th</sup> *International Conference on Calixarenes 2001*. Enschede, The Netherlands, 2001. P. 77
26. Dakulev V., Belckaia N., Morzherin Yu, Kostcrina M., Paramonov I. Thioamides as Building Blocks to Prepare Libraries of New Sulfur Containing Heterocyclic Compounds. 1<sup>st</sup> *Symposium of the European Society for Combinatorial Sciences EUROCOMBI-1*. Budapest, Hungary, 2001. P. 14.
27. Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. Синтез 5-меркапто-1,2,3-тиадиазола. *Всероссийская конференция молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии"*, Саратов, 3-5 сентября 2001, с.93
28. Нейн Ю.И., Моржерин Ю.Ю. Реакции алкилирования 5-гидрокси-1,2,3-триазолов. Синтез [1,2,3]-триазоло[1,5-а]пиридазинно-2-олат. *Молодежная научная школа-конференция по органической химии*. Екатеринбург, 2002. С. 317.
29. Subbotna Ju O., Glukhareva T.V., Morzherin Yu.Yu, Bakulev V.A. The Cornforth Rearrangement of 1,2,3-thiadiazole-4-carbimines to 1,2,3-triazo-4-carbotiamides as an example of heteroelectrocyclic reaction. 3<sup>rd</sup> *Youth School-Conference on Organic Synthesis YSCOS-3* Saint-Petersburg, Russia, 2002. P. 173-174.
30. Morzherin Yu.Yu., Glukhareva T.V., Dyudya L.V., D'yachenko E.V., Bakulev V.A. Rearrangements of 1,2,3-thiadiazoles in synthesis of heterocycles. XX<sup>th</sup> *European Colloquium on Heterocyclic Chemistry* Stockholm, Sweden, 2002. P. 61.
31. Morzherin Yu.Yu., Kosterina M F., Matem A I, Glukhareva T.V. The Synthesis of Suifo Derivatives of Calix[4]arenes. 2<sup>nd</sup> *International Symposium "Molecular Desmg and Synthesis of Supramolecular Architectures"*. Kazan, Russia, 2002. P. 38.
32. Максаков В.А., Вировец А.В., Головин А.В., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. Синтез и строение трехосиевых кластерных комплексов с производными тиадиазола. XXI *Международная Чугаевская конференция по координационной химии*. 2003. Киев, Украина. С. 299.
33. Нейн Ю.И., Полякова А.Ю., Моржерин Ю.Ю. Цвиттер-ионные производных 1,2,3-триазолов. *Молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии»*. Новосибирск. 2003, с. Д22 (<http://www.nioch.nsc.ru/school/03/file/22.pdf>)
34. Morzherin Yu. Yu., Glukhareva T. V., Dyudya L. V., Pospelova T. A., Bakulev V. A. New approach in synthesis of heterocycles - rearrangements of 1,2,3-thiadiazoles and 1,2,3-triazoles. 19<sup>th</sup> *International Congress of Heterocyclic Chemistry*, Fort Collins, Colorado, USA. 2003. 12-PO-148. P. 248.
35. Dyudya L. V., Morzherin Yu. Yu., Bakulev V. A. The synthesis of 1,2,3-thiadiazole derivatives. 10<sup>th</sup> *Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*, Vienn, Austria. 2003. PO-61.
36. Nein Ju.I., Morzherin Yury Yu., Bakulev V.A. Fused zwitterionic heterocyclic: The synthesis of [1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazinium-3-olate. 9<sup>th</sup> *International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-9)*, Kyoto, Japan. 2003. PA-114. С. 171.

Подписано к печати 09.01.04. г.  
Заказ 150

Тираж 150 экземпляров.

Ризография научно-исследовательской  
части УГТУ-УПИ  
620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19









**Р - 2485**

РНБ Русский фонд

2004-4

27953