

β-(Циклоалкиламино)этансульфонилазиды – новые водорастворимые реагенты для синтеза diaзосоединений и гетероциклов

Юрий М. Шафран¹, Павел С. Силайчев^{1,2}, Василий А. Бакулев^{1,3*}

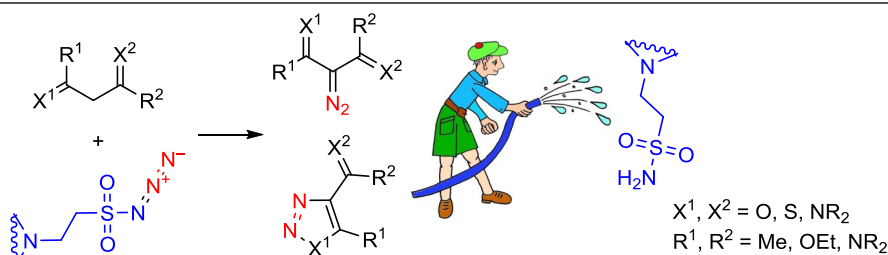
¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: v.a.bakulev@urfu.ru

² Пермский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Букирева, 15, Пермь 614990, Россия

³ Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия

Поступило 22.09.2019

Принято 17.10.2019



Синтезированы новые водорастворимые сульфонилазиды, имеющие основной характер. Полученные соединения использованы в качестве доноров диазогруппы в реакции диазопереноса. Благодаря хорошей растворимости в воде и высокой полярности образующиеся при этом побочные продукты были легко отделены от целевых продуктов отмывкой водой или колоночной хроматографией. Также показано, что новые сульфонилазиды в результате реакций могут быть включены в состав гетероциклических продуктов, придавая им водорастворимость.

Ключевые слова: сульфонилазиды, сульфонамиды, 1,2,3-тиадиазолы, 1,2,3-триазолы, реакция диазопереноса, реакция Регитца.

Реакция диазопереноса (реакция Регитца¹) широко используется для синтеза diaзосоединений, а также 1,2,3-тиадиазолов и 1,2,3-триазолов, содержащих фрагмент N=N, происходящий из промежуточного diaзосоединения.^{2–8} При этом донор диазогруппы частично превращается в побочный продукт, который приходится отделять от целевых соединений. При использовании в качестве реагентов диазопереноса наиболее популярных (благодаря доступности, низкой стоимости и легкости получения) бензол- и толуолсульфонилазидов побочными продуктами являются соответствующие сульфонамиды. Эти соединения более или менее растворимы в большинстве органических растворителей, а также в водных средах. Они слабо поглощают УФ свет, что затрудняет их обнаружение стандартной ТСХ с проявлением в УФ свете. К тому же хроматографическая подвижность бензол- и толуолсульфониламидов часто близка к таковой целевых соединений. Иногда проблема

отделения от побочных продуктов диазопереноса решается на последующих стадиях – после дополнительных превращений целевых соединений, однако этот подход не может быть признан универсальным. В целом отделение от побочных сульфонамидов часто представляет трудноразрешимую задачу.

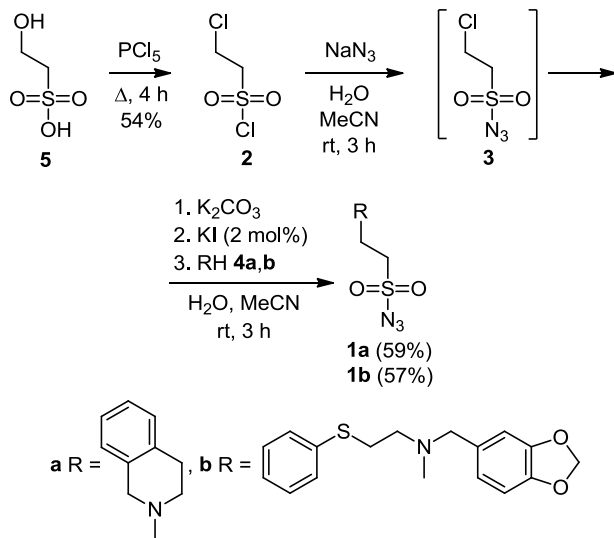
Для решения означенной проблемы в последние десятилетия в синтетическую практику был введен ряд альтернативных сульфонилазидов: *para*-ацетидамидо-бензолсульфонилазид,⁹ *para*-додецилбензолсульфонилазид,¹⁰ иммобилизованный на полистироле бензолсульфонилазид,¹¹ имидазол-1-сульфонилазид,¹² *para*-¹³ и *meta*-карбокситбензолсульфонилазиды,^{14,15} мезилазид¹⁶ и др. Однако применение этих реагентов осложнено проблемами безопасности и комфортности, доступности, вопросами защиты окружающей среды, а также экономическими соображениями. К тому же для устранения некоторых побочных продуктов, например карбокситбензолсульфониламидов,^{13–15} требуются особые

условия (основная среда). Таким образом, разработка и внедрение в лабораторную практику сульфонилазидов, превращающихся в результате реакций диазопереноса в сульфониламиды, которые легко отделяются от целевых продуктов в результате стандартных процедур, остается актуальной задачей в органическом синтезе.

С учетом вышеизложенного хорошим решением проблемы могло бы стать введение в молекулу сульфонилазида, а следовательно и образующегося сульфониламида, фрагмента вторичного амина. Такой фрагмент мог бы придать сульфониламидам растворимость в H_2O и высокую полярность, что позволило бы удобно отделять их от целевых продуктов отмывкой H_2O или простой колоночной хроматографией. Также известно, что в некоторых реакциях сульфонилазиды полностью или частично включаются в состав целевого продукта.¹⁷ Мы предположили, что использование новых сульфонилазидов в этих случаях позволит осуществить синтез новых водорастворимых гетероциклических соединений для определения биологической активности.

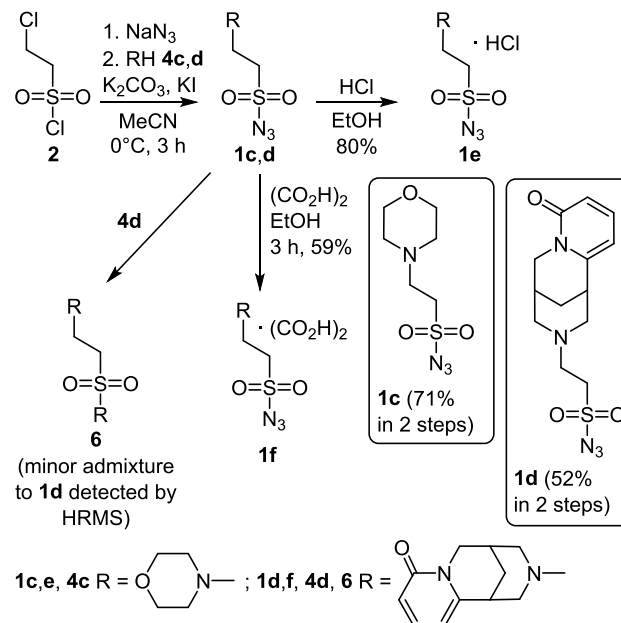
β -Аминоэтансульфонилазиды **1a,b** были получены из 2-хлорэтансульфонилхлорида (**2**) в результате двухстадийного одnoreакторного синтеза, на второй стадии которого происходит взаимодействие 2-хлорэтан-1-сульфонилазида (**3**) со вторичными аминами **4a,b**.¹⁸ В свою очередь, хлорид **2** синтезирован из коммерчески доступной изэтионовой кислоты (**5**)¹⁹ (схема 1).

Схема 1. Синтез β -аминоэтансульфонилазидов **1a,b**.^{18,19}



Реакции соединений **1a,b** в литературе не описаны. Однако сами сульфонилазиды **1a,b** вряд ли могут рассматриваться как достойные кандидаты на роль реагентов для взаимодействия с метиленактивными соединениями, поскольку для их получения используются малодоступные амины, а значение их как доноров ценного фрагмента для конечных продуктов несущественно. Аналогично описанной процедуре¹⁸ были получены два новых сульфонилазида **1c,d**, содержащих третичный атом азота (схема 2).

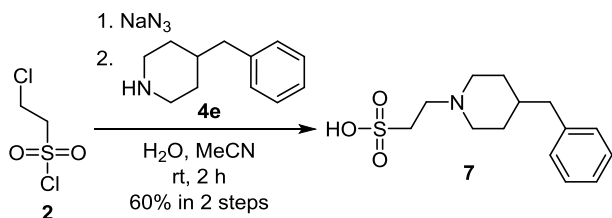
Схема 2. Синтез новых β -аминоэтансульфонилазидов **1c,d** и их солевых форм **1e,f**



Производное морфолина **1c** планировалось в качестве дешевого реагента для реакции диазопереноса, а производное цитизина **1d** предполагалось использовать в реакциях с сохранением фрагмента амина в целевом продукте. В неочищенном образце сульфонилазида **1d** с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения (ВЭЖХ-МСВР) зафиксирована примесь продукта дальнейшего замещения азидогруппы на фрагмент цитизина **6** (найден, m/z : 471.2064 $[M+H]^+$; $C_{24}H_{31}N_4O_4S$; вычислено, m/z : 471.2066). Производное морфолина **1c** постепенно кристаллизуется при хранении при комнатной температуре, производное цитизина **1d** представляет собой вязкое масло. С целью получения материала, более удобного для лабораторного применения и анализа, из морфолинсодержащего производного **1c** был синтезирован гидрохлорид **1e**, а сульфонилазид, включающий фрагмент цитизина **1d**, был превращен в кристаллический оксалат **1f**. Солевые формы **1e,f** являются твердыми веществами, еще лучше растворимыми в H_2O с сохранением хорошей растворимости в полярных органических растворителях, термически устойчивыми вплоть до температуры плавления и удобными для очистки (простая кристаллизация из EtOH).

К сожалению, не все вторичные амины реагируют с 2-хлорэтан-1-сульфонилазидом (**3**) желательным для нас образом. Так, реакция с 4-бензилпиперидином (**4e**) в тех же условиях приводит к образованию сульфокислоты **7**. Строение соединения **7** доказано с помощью ВЭЖХ-МСВР, а также спектров ЯМР, включая спектры 1H - ^{13}C и 1H - ^{15}N НМВС (Сопроводительные материалы). Для сохранения сульфонилазидной функции может потребоваться модификация синтеза, исключая присутствие H_2O на стадии взаимодействия с 4-бензилпиперидином (**4e**) (схема 3).

Схема 3. Альтернативное направление реакции 2-хлорэтан-1-сульфонилзида с вторичными аминами на примере 4-бензилпиперидина (**4e**)

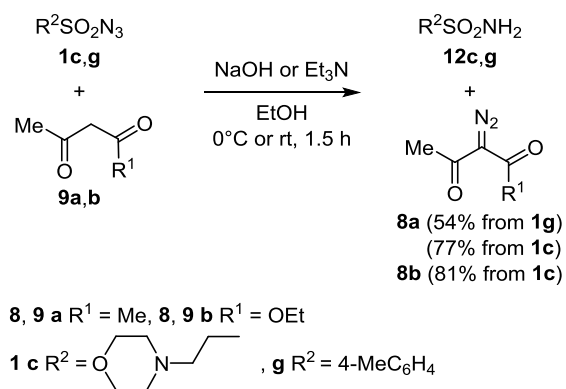


Первоначально для получения α -дiazо- β -дикарбонильных соединений **8** использовался сульфонилазид **1d**. Ранее реакция диазопереноса с ацетилацетоном (**9a**) осуществлялась в различных органических растворителях с помощью TsN₃ (**1g**) в присутствии основного катализатора,^{20a-c} а также с использованием в качестве реагента диазопереноса *para*-ацетилацетобензолсульфонилзида,^{20f} перфторбутансульфонилзида,^{20g} мезилзида,^{20h,i} хлорида 2-азидо-1,3-диметилимидазолия^{20j,k} и сульфонилазида с нанесенной ионной жидкостью.^{20l}

Мы провели синтез 3-дiazопентан-2,4-диона (**8a**) реакцией ацетилацетона **9a** с TsN₃ (**1g**) и сульфонилазидом **1c** в H₂O в присутствии NaOH. В реакции ацетилацетона **9a** с TsN₃ (**1g**) выход диазосоединения **8a** составил 54%, и для получения его в чистом виде потребовалось применить очистку эфирного экстракта с помощью колоночной хроматографии (элюент CHCl₃–Et₃N). Замена TsN₃ (**1g**) на сульфонилазид **1c** позволила синтезировать соединение **8a** с выходом 77%, при этом очистка эфирного экстракта не потребовалась.

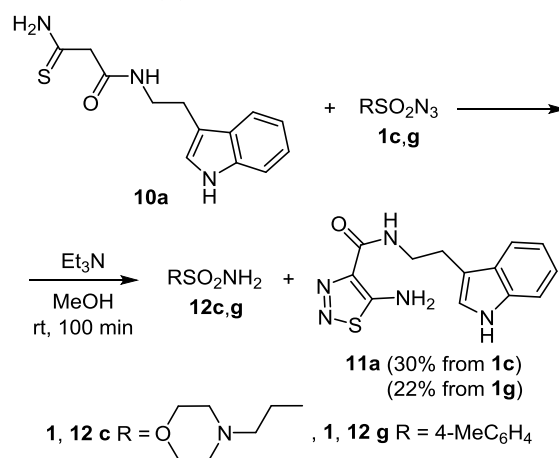
Другое диазосоединение, этил 2-дiazо-3-оксобутаноат (**8b**), ранее получали реакцией диазопереноса ацетоуксусного эфира (**9b**) с TsN₃ (**1g**)^{21a-c} и мезилазидом.^{20i,21f,g} Мы синтезировали диазосоединение **8b** аналогично диазоацетилацетону (**8a**) из активного метиленового соединения **9b** и сульфонилазида **1c** в присутствии Et₃N с выходом 81% (схема 4). В качестве растворителя при этом был выбран EtOH – для предотвращения возможного в основной среде омыления сложноэфирной группы. Для получения аналитически чистого продукта **8b** оказалось достаточно промыть эфирный экстракт H₂O, подкисленной HCl.

Схема 4. Синтез диазосоединений **8a,b**



Пригодность сульфонилазида **1c** для использования в реакциях, где промежуточное диазосоединение не фиксируется и замыкается в гетероцикл уже в условиях его генерирования, была продемонстрирована на примере взаимодействия сульфонилазида **1c** с метиленактивными тиаамидами **10**. Так, в реакции сульфонилазида **1c** с тиаамидом **10a** с низким выходом был получен 1,2,3-тиадиазол **11a** (схема 5). Финальной операцией в синтезе была очистка продукта от смолообразных веществ с помощью колоночной хроматографии.

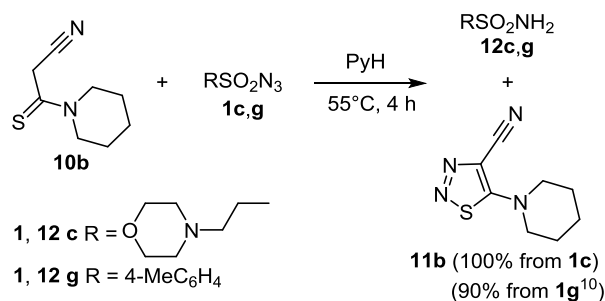
Схема 5. Синтез 1,2,3-тиадиазола **11a**



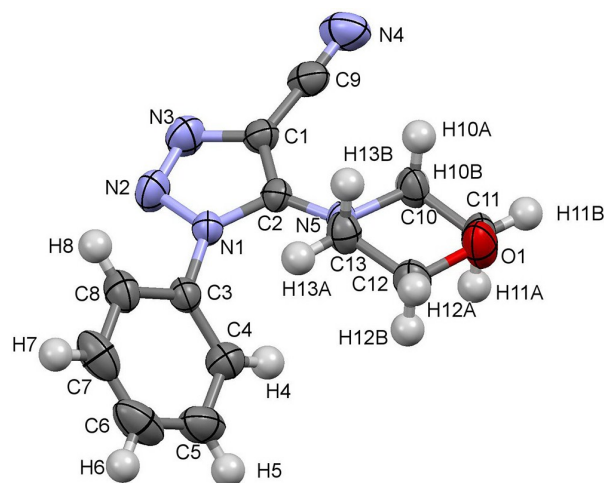
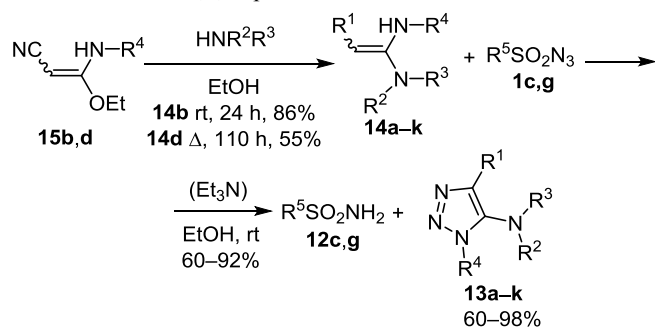
Для сравнения реакция была проведена в аналогичных условиях, но при использовании TsN₃ (**1g**). После колоночной хроматографии был получен продукт, представляющий собой, по данным спектроскопии ЯМР ¹H, смесь целевого тиadiaзола **11a** и TsNH₂ (**12g**) в примерно равном соотношении. Благодаря тому удачному обстоятельству, что тиadiaзол **11a** оказался практически не растворимым в H₂O, TsNH₂ (**12g**) был просто отмыт кипящей H₂O. Тем не менее выход чистого тиadiaзола **11a** составил всего лишь 22%.

Ранее¹⁷ 1,2,3-тиадиазол **11b** был получен в реакции тиаамида **10b** с TsN₃ (**1g**). Выход целевого продукта **11b** составил 90%, однако для его выделения пришлось разработать весьма сложную и не всегда воспроизводимую процедуру. В настоящем исследовании TsN₃ (**1g**) был заменен на водорастворимый сульфонилазид **1c**, что позволило просто отмыть сульфониламид **12c** H₂O и получить целевой 1,2,3-тиадиазол **11b** с количественным выходом (схема 6).

Схема 6. Синтез 1,2,3-тиадиазола **11b**



Подобный подход был также применен нами для получения ряда 5-амино-1,2,3-триазолов **13a–k** из соответствующих амидинов **14a–k** (исходные соединения **14b,d** в свою очередь получали аминлизом иминоэфиров **15b,d**). За образец при синтезе триазолов **13a–k** был взят метод с использованием в качестве донора диазогруппы TsN₃ (**1g**).²² Однако этот метод не обеспечивает отделения целевых продуктов от TsNH₂ (**12g**) (синтез триазолов **13a–c,k** (R⁵ = 4-MeC₆H₄), табл. 1). С другой стороны, замена TsN₃ (**1g**) на β-морфолиноэтансульфонилазид (**1c**) приводит к получению чистых триазолов **13a–k** (схема 7) с хорошими выходами (табл. 1). В последних синтезах за единственным исключением (при получении триазола **13h**), для нейтрализации HCl был добавлен Et₃N, иначе реакции шли неприемлемо долго. Также Et₃N использовался для нейтрализации HCl, содержащегося в амидине **14k**.

Схема 7. Синтез 1,2,3-триазолов **13a–k** из амидинов **14a–k**Рисунок 1. Молекулярная структура триазола **13d** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

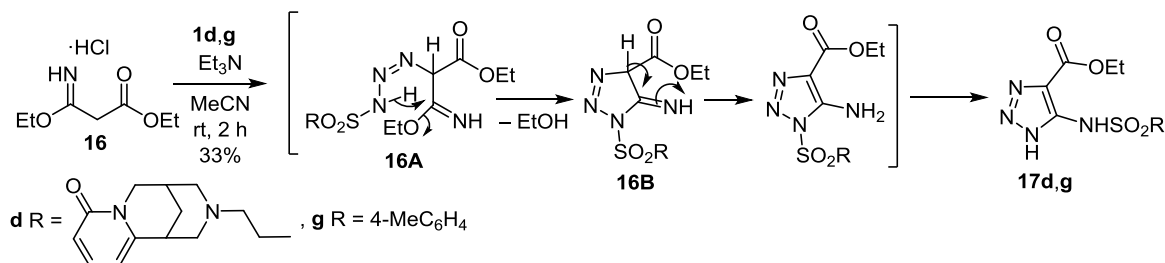
Структуры соединений **13a–k** установлены с помощью методов спектроскопии ИК и ЯМР, а также рентгеноструктурным анализом монокристаллов соединения **13d** (рис. 1).

Отметим, что амидины **14h–j** замыкаются исключительно в *N*(1)-замещенные 5-амино-1,2,3-триазолы **13h–j** при наличии альтернативного направления. В настоящей статье мы ограничимся констатацией этого наблюдения, которое планируем исследовать в последующих работах.

Таблица 1. Условия и результаты синтеза триазолов **13a–k** из амидинов **14a–k** в EtOH

Амидин	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	R ⁵ SO ₂ N ₃	Добавка Et ₃ N, экв.	Температура, °C	Время, мин	Продукт	Выход, %	Соотношение 13:12 *
14a	C≡N	Азепан	H	1g		комн. т.	120	13a	98	62:39
14a	C≡N	Азепан	H	1c	2.0	комн. т.	15	13a	91	100:0
14a **	C≡N	Азепан	H	1c	1.4	комн. т.	70	13a	81	100:0
14b	C≡N	4-Бензилпиперидин	H	1g		комн. т.	120	13b	95	70:30
14b ***	C≡N	4-Бензилпиперидин	H	1c	1.0	комн. т.	420	13b	98	100:0
14c	C≡N	Морфолин	H	1g		комн. т.	180	13c	93	61:39
14c	C≡N	Морфолин	H	1c	1.0	комн. т.	240	13c	82	100:0
14d	C≡N	Морфолин	Ph	1c	1.0	70	4320	13d	91	100:0
14e	C≡N	Пирролидин	Ph	1c	1.0	70	4320	13e	87	100:0
14f	C≡N	Пиперидин	H	1c	1.0	комн. т.	240	13f	85	100:0
14g	C≡N	Пирролидин	H	1c	1.0	комн. т.	240	13g	92	100:0
14h	C≡N	NH ₂	Bn	1g		комн. т.	120	13h	84	60:40
14h	C≡N	NH ₂	Bn	1c		комн. т.	120	13h	84	100:0
14i	C≡N	NH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	1c		комн. т.	240	13i	89	100:0
14j	C≡N	NH ₂	4-MeC ₆ H ₄	1c	1.0	комн. т.	240	13j	86	100:0
14k * ⁴	CO ₂ Et	NMe ₂	H	1g	2.0	комн. т.	120	13k	60	78:22
14k * ⁴	CO ₂ Et	NMe ₂	H	1c	2.2	комн. т.	60	13k	81	100:0

* Рассчитано по спектру ЯМР ¹H смеси.** Реакция проводилась в H₂O.*** Вместо EtOH был использован диоксан ввиду низкой растворимости амидина **14b**.*⁴ Реакция проводилась в MeCN.

Схема 8. Синтез и возможный механизм образования 1,2,3-триазолов **17d,g**

В случаях, когда целевой продукт растворяется в H_2O так же хорошо, как сульфонилазид **1c**, для разделения реакционной смеси применялась колоночная хроматография. Разделение облегчается значительно большей (по сравнению с сульфонамидом **12g**) полярностью сульфонамида **12c**, приводящей к его низкой хроматографической подвижности в мало-полярных элюентах, таких как CH_2Cl_2 , CHCl_3 , EtOAc . Так, этил-5-(диметиламино)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (**13k**), полученный с применением TsN_3 (**1g**), лишь частично отделяется от TsNH_2 (**12g**) при элюировании с хроматографической колонки CH_2Cl_2 : с помощью спектра ЯМР ^1H было обнаружено, что он содержит 22% TsNH_2 (**12g**), хотя по данным ТСХ он казался однородным. Напротив, при использовании вместо TsN_3 (**1g**) сульфонилазид **1e** после колоночной хроматографии в аналогичных условиях был получен чистый триазол **13k** с выходом 81%.

Ранее мы показали, что в реакции с енамими и тиоамидами молекула сульфонилазидов может выступать донором сульфаниламидной группы^{3,23,24} или одновременно донором диазогруппы и сульфаниламидной группы.¹⁷ В настоящей работе мы обнаружили, что сульфонилазиды **1d,g** выступают в последнем качестве при взаимодействии с этилимидадом **16**, в результате чего образуются 5-сульфонамидо-1,2,3-триазолы **17d,g**. Фрагмент цитизина в соединении **17d** играет роль фармакофора, а также придает ему растворимость в H_2O . Триазол **17g** ранее был получен другим способом.²⁵

Предполагаемый механизм реакции включает образование триазенов **16A**, претерпевающих циклоконденсацию в *N*(1)-замещенные 1,2,3-триазолы **16B**, 1,3-сигматропный сдвиг водорода и перегруппировку Димрота в 5-замещенные 1,2,3-триазолы **17d,g** (схема 8). Насколько нам известно, до настоящего времени реакции алкилимидадов с сульфонилазидами в литературе описаны не были.

В результате проделанной работы было показано, что β -*R*-этансульфонилазиды, в которых *R* – фрагмент вторичного амина, имеют преимущество как реагенты для диазопереноса перед другими донорами диазогруппы, заключающееся в легком удалении побочных сульфониламидных продуктов, которому способствует их хорошая растворимость и высокая полярность. На примере 2-морфолиноэтан-1-сульфонилазидов было показано, что водорастворимые сульфонилазиды с основными группами пригодны для синтеза алифатических диазосоединений и азолов (1,2,3-тиадиазолов, 1,2,3-триазолов и др.) при использовании подходящих раство-

рителей, основных катализаторов и – при необходимости – экстрагентов. Методики этих синтезов просты и в большинстве случаев исключают необходимость трудоемкой препаративной хроматографии. Основным (а может, и единственным) требованием к реакциям диазопереноса с участием водорастворимых сульфонилазидов нового типа является слабая растворимость целевых продуктов в воде или слабокислых водных средах. Как вариант, они должны хорошо экстрагироваться из водных сред органическими растворителями. Таким образом, возможная область применения новых сульфонилазидов весьма широка.

Также β -*R*-этансульфонилазиды могут быть использованы в реакциях с сохранением сульфониламидного фрагмента в конечных продуктах, что было продемонстрировано нами на реакции цитизинового сульфонилазидов с иминоэфиром.

Полученные реагенты можно хранить в обычных условиях неограниченно долго, а их солевые формы еще более удобны для лабораторного применения. В отличие от других реагентов для диазопереноса, β -аминоэтансульфонилазиды имеют основной характер, что существенно расширяет возможности применения реакции Регитца в синтетической практике.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Alpha FT-IR ATR с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения (матрица ZnSe) в диапазоне волновых чисел $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на фурье-спектрометрах Bruker Avance NEO 600 с широкополосным криодатчиком Prodigy (600 и 151 МГц соответственно, соединение **7**) и Bruker Avance II 400 (400 и 101 МГц соответственно, остальные соединения) в $\text{DMCO-}d_6$ или CDCl_3 , внутренние стандарты – остаточные сигналы растворителей: $\text{DMCO-}d_5$ (2.50 м. д. для ядер ^1H и 39.5 м. д. для ядер ^{13}C) и CHCl_3 (7.26 м. д. для ядер ^1H и 77.2 м. д. для ядер ^{13}C). Элементный анализ на C, H и N проведен на автоматическом анализаторе PerkinElmer 2400 II. Масс-спектры записаны на масс-спектрометре GCMS-QP 2010 Ultra (ионизация ЭУ, 70 эВ). Анализ соединений методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием высокого разрешения (ВЭЖХ-МСВР) проведен с использованием тандемного квадруполь-времяпролетного детектора точных масс Agilent 6540 UHD Accurate-Mass Q-TOF LC/MS. Хроматографическое разделение проведено с использованием ультравысокоэффектив-

ного жидкостного хроматографа Agilent 1290 Infinity на колонке Zorbax Extend-C18 RRHT, 2.1 × 50 мм, диаметр частиц сорбента 1.8 мкм (Agilent 727700-902) при температуре термостата 50 °С. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP10 и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен на пластинах Sorbfil UV-254, проявление в УФ свете. Для колоночной хроматографии использован силикагель КСКГ фракции 40–100 мкм.

Исходные реагенты синтезированы самостоятельно или приобретены из коммерческих источников и использованы без дополнительной очистки. Амидины **14a,c,f,g** синтезированы по литературной методике,²⁶ соединения **14e** получено в соответствии с патентом,²⁷ бензильное производное **14h**²⁸ и соединения **14i,j**²⁹ также синтезированы по литературным методикам. Амидин **14k** получен по литературной методике³⁰ и применен в синтезе без выделения. Растворители (PhH, PyH, EtOAc, CHCl₃, CH₂Cl₂, петролейный эфир (фракции 40–70 °С), гексан, MeCN, EtOH, MeOH и Et₂O) использованы без очистки или осушки. Все реакции проведены в закрытых реакционных сосудах. Упаривание и концентрирование растворов и суспензий осуществлено на роторном испарителе при пониженном давлении. Отделение твердой фазы от жидкой проведено фильтрованием или центрифугированием (3000 об/мин).

2-(Морфолин-4-ил)этан-1-сульфонилазид (1c). К раствору 2-хлорэтан-1-сульфонилазид (**3**), полученному из 19.57 ммоль 2-хлорэтансульфонилхлорида¹⁹ (**2**), при интенсивном перемешивании и охлаждении на бане вода–лед последовательно добавляют 5.41 г (39.16 ммоль) K₂CO₃, 55 мг (0.34 ммоль) KI и раствор 1.71 г (19.57 ммоль) морфолина (**4c**) в 20 мл MeCN, при этом реакционная смесь постепенно обесцвечивается. Охлаждение убирают и продолжают интенсивное перемешивание в течение 3 ч. Жидкую фазу сливают с неорганической части, которую промывают PhH (2 × 10 мл). Жидкости объединяют и упаривают досуха, остаток переупаривают с PhH (2 × 10 мл). К остатку добавляют еще одну порцию PhH, отфильтровывают от нерастворимых солей, фильтрат упаривают досуха, остаток экстрагируют PhH, к кипящему экстракту постепенно добавляют горячий петролейный эфир. После начала образования эмульсии ее оставляют при комнатной температуре до завершения образования маслообразной фазы. Выход 3.06 г (71% в расчете на 2 стадии), вязкое масло, постепенно частично застывающее при хранении. Аналитически чистый образец получают дополнительной кристаллизацией из петролейного эфира, бесцветные иглы, т. пл. 68–69 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2138 (N₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.47–2.56 (4H, м, CH₂ морфолин); 2.89 (2H, т, *J* = 6.3) и 3.50 (2H, т, *J* = 6.3, CH₂CH₂); 3.65–3.76 (4H, м, CH₂ морфолин). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 52.4; 53.1; 66.6. Найдено, *m/z*: 221.0701 [M+H]⁺. C₆H₁₃N₄O₃S. Вычислено, *m/z*: 221.0703.

2-(8-Оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метано-пиридо-[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-3(4H)-ил)этан-1-сульфонилазид

(1d). К раствору 2-хлорэтан-1-сульфонилазид (**3**), полученному из 11.078 ммоль 2-хлорэтансульфонилхлорида¹⁹ (**2**), при интенсивном перемешивании и охлаждении на бане вода–лед последовательно добавляют 3.06 г (22.16 ммоль) K₂CO₃, 31 мг (0.19 ммоль) KI и раствор 2.11 г (11.078 ммоль) цитизина (**4d**) в 4.5 мл MeCN. Охлаждение убирают и интенсивное перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 3 ч. Жидкость сливают с твердого неорганического осадка, который дополнительно промывают 15 мл CH₂Cl₂. Обе жидкости объединяют и упаривают досуха. Остаток очищают методом колоночной хроматографии: наносят в виде раствора в CH₂Cl₂–Et₃N, 100:1, затем элюируют той же смесью. Порции элюата, содержащие продукт, объединяют и упаривают досуха. Выход 1.85 г (52% на 2 стадии), вязкое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2132 (N₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.77 (1H, д, *J* = 12.0, CH₂); 1.90 (1H, д, *J* = 12.0, CH₂); 1.95–1.99 (1H, м, NCH₂); 2.43–2.48 (3H, м, CH, SCH₂); 2.79–2.98 (4H, м, NCH₂, CH); 3.30 (2H, д, *J* = 8.0, NCH₂); 3.85–4.03 (2H, м, NCH₂); 5.96 (1H, д, *J* = 6.8, H-5 пиридин); 6.41 (1H, д, *J* = 9.0, H-3 пиридин); 7.26 (1H, д, *J* = 9.1, *J* = 6.8, H-4 пиридин). Найдено, *m/z*: 324.1123 [M+H]⁺. C₁₃H₁₈N₅O₃S. Вычислено, *m/z*: 324.1125.

Гидрохлорид 2-(морфолин-4-ил)этан-1-сульфонилазид (1e). К раствору 3.06 г (13.89 ммоль) свободного основания **1d** в 10 мл EtOH добавляют 1.63 г 10 н. HCl. Летучие компоненты упаривают досуха, остаток переупаривают дважды с 10 мл EtOH. Остаток кристаллизуют из EtOH с добавлением небольшого количества Et₂O для инициирования кристаллизации. Осадок отделяют от жидкой фазы, промывают Et₂O, петролейным эфиром и сушат. Выход 2.84 г (80%), бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 132–134 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2148 (N₃). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.19 (2H, д, *J* = 17.2, *J* = 12.8, SCH₂); 3.34–3.70 (4H, м, 2NCH₂); 3.70–4.09 (4H, м, 2OCH₂); 4.28–4.72 (2H, м, NCH₂); 12.22 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 48.7; 49.1; 51.1; 63.2. Найдено, %: C 28.34; H 4.70; N 21.77. C₆H₁₃ClN₄O₃S. Вычислено, %: C 28.07; H 5.10; N 21.83.

Оксалат 2-(8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метано-пиридо-[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-3(4H)-ил)этан-1-сульфонилазид (1f). К горячему раствору 299 мг (0.925 ммоль) свободного основания сульфонилазида **1c** в 4 мл EtOH при перемешивании одной порцией добавляют 167 мг (1.85 ммоль) щавелевой кислоты. Вскоре образуется суспензия, которую перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Осадок отделяют и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 226 мг (59%), бесцветные иглы, т. пл. 167–168 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.69 (1H, д, *J* = 12.0, CH₂); 1.79 (1H, д, *J* = 12.0, CH₂); 2.24 (1H, д, *J* = 12.0, CH); 2.23–2.42 (3H, м, CH, SCH₂); 2.59–2.81 (2H, м, NCH₂); 2.90–3.04 (2H, м, NCH₂); 3.63–3.91 (4H, м, 2NCH₂); 6.07 (1H, д, *J* = 6.8, H-5 пиридин); 6.19 (1H, д, *J* = 9.0, H-3 пиридин); 7.31 (1H, д, *J* = 8.9, *J* = 6.9, H-4 пиридин). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 25.0; 27.1; 34.3; 49.3; 51.5; 52.0; 58.9; 59.7; 104.2; 115.5; 138.8; 151.6;

161.3; 162.3. Найдено, %: С 43.54; Н 4.53; N 17.08. $C_{15}H_{19}N_5O_7S$. Вычислено, %: С 43.58; Н 4.63; N 16.94.

2-(4-Бензилпиперидин-1-ил)этан-1-сульфокислота (7). К раствору 2-хлорэтан-1-сульфонилзида (**3**), полученному из 19.57 ммоль 2-хлорэтансульфонилхлорида¹⁹ (**2**), постепенно добавляют раствор 1.10 г (6.26 ммоль) 4-бензилпиперидина (**4e**) в 2 мл MeCN. Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Твердую фазу отделяют, жидкую фазу упаривают досуха. Осадок дополнительно промывают PhH, фильтрат добавляют к остатку от упаривания и опять упаривают досуха. Остаток обрабатывают H_2O , нерастворившийся материал кристаллизуют из EtOH, дважды промывают Et_2O и сушат. Выход 989 мг (60% на 2 стадии), бесцветный порошок, т. пл. 222–223 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 589, 751, 1044, 1169. Спектр ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.24–1.48 (2H, м, NCH_2CH_2 пиперидин); 1.72 (2H, д, $J = 17.4$, NCH_2CH_2 пиперидин); 1.62–1.87 (1H, м, CH пиперидин); 2.44–2.62 (2H, м, CH_2Ph); 2.40–3.00 (4H, м, $2NCH_2$ пиперидин); 3.29 (2H, уш. с, NCH_2); 3.46 (2H, уш. с, CH_2SO_3H); 7.17 (1H, д, д, $^1J = 7.5$, $^2J = 7.5$, H Ph); 7.20 (2H, д, $J = 7.5$, H Ph); 7.29 (2H, д, д, $^1J = 7.5$, $^2J = 7.5$, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м. д.: 29.0; 34.8; 41.3; 45.4; 52.0; 53.1; 126.1; 128.3; 129.1; 139.5. Найдено, m/z : 284.1324 [$M+H$]⁺. $C_{14}H_{22}NO_3S$. Вычислено, m/z : 284.1315.

3-Диазопентан-2,4-дион (8a). Метод I. К охлажденному до 0 °С раствору 1.01 г (10.0 ммоль) ацетилацетона (**9a**) в смеси 6 мл Et_2O и 1.13 г (11 ммоль) Et_3N порциями при перемешивании в течение 20 мин добавляют 2.17 г (11 ммоль) TsN_3 (**1g**), поддерживая температуру не выше 25–30 °С. Реакционную смесь выдерживают в течение 1 сут при 0–5 °С, а затем в течение 4 ч при –10 °С. Основное количество $TsNH_2$ (**12g**) отфильтровывают, осадок на фильтре промывают 5 мл охлажденного Et_2O . Фильтраты объединяют и упаривают до постоянного веса. Сырой продукт в виде светло-желтой подвижной жидкости очищают на хроматографической колонке, элюент $CHCl_3$ – Et_3N , 100:1. Порции элюата, содержащие продукт, объединяют и упаривают до постоянного веса. Выход 681 мг (54%), светло-желтая подвижная жидкость. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2127 (N_2). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 2.41 (6H, с, $2CH_3$). ИК спектр и спектр ЯМР 1H соответствуют литературному.²⁰¹

Метод II. К раствору 69 мг (1.71 ммоль) NaOH в смеси 156 мг (1.56 ммоль) ацетилацетона (**9a**) и 1 мл H_2O одной порцией при 0 °С и перемешивании добавляют 412 мг (1.87 ммоль) сульфонилазида **1c**. Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 1.5 ч (сульфонилазид **1c** полностью растворяется в течение первых 0.5 ч). Добавляют раствор 522 мг 10 н. HCl в 0.9 мл H_2O до достижения pH 3–4 реакционной смеси (оранжевого однородного раствора). Экстрагируют Et_2O (3×4 мл), экстракт упаривают до постоянного веса. Выход 151 мг (77%), светло-желтая подвижная жидкость. Спектры ЯМР 1H образцов, полученных методом I и II, совпадают.

Этил-2-диазо-3-оксобутаноат (8b). К смеси 466 мг (3.58 ммоль) ацетоуксусного эфира (**9b**) и 1.58 г (7.16 ммоль) сульфонилазида **1c** в 3 мл EtOH добавляют 725 мг (7.16 ммоль) Et_3N . Раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 70 мин. Летучие компоненты упаривают до постоянного веса. Маслянистый остаток экстрагируют Et_2O (3×4 мл), экстракт дважды обрабатывают смесью 2.7 г H_2O и 0.24 г 10 н. HCl, затем упаривают до постоянного веса. Выход 452 мг (81%), светло-желтая жидкость. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.45 (3H, д, $J = 0.9$, CH_3CO); 4.27 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР 1H идентичен литературному.^{21c,d}

N-[2-(1H-Индол-3-ил)этил]-5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамид (11a). Метод I. К раствору 178 мг (0.68 ммоль) тиамида **10a** в 3 мл MeOH добавляют 91 мг (0.90 ммоль) Et_3N и 148 мг (0.75 ммоль) TsN_3 (**1g**). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 100 мин, затем летучие компоненты упаривают досуха. Остаток подвергают колоночной хроматографии: наносят в виде раствора в CH_2Cl_2 –EtOAc, 1:1, и элюируют той же смесью растворителей. Порции элюата, содержащие целевой продукт, объединяют и упаривают досуха. Согласно спектру ЯМР 1H , остаток представляет собой смесь примерно равных по массе частей 1,2,3-тиадиазола **11a** и $TsNH_2$ (**12g**). Смесь обрабатывают кипящей H_2O (3×4 мл) и кристаллизуют из $EtOH$ – H_2O . Выход 45 мг (22%), светло-коричневый порошок, т. пл. 190–192 °С (с разл.). Спектр ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.97 (2H, т, $J = 7.5$, $NHCH_2CH_2$); 3.57 (2H, д, д, $J = 14.2$, $J = 6.7$, $NHCH_2CH_2$); 6.98 (1H, т, $J = 7.3$, H Ar); 7.07 (1H, т, $J = 7.4$, H Ar); 7.19 (1H, д, $J = 1.2$, H Ar); 7.34 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.61 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 8.04 (2H, с, NH_2); 8.59 (1H, т, $J = 5.7$, H Ar); 10.80 (1H, с, N имидазол). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м. д.: 25.9; 40.1; 111.9; 112.3; 118.7; 118.8; 121.4; 123.1; 127.7; 134.9; 136.8; 163.0; 167.7. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 287 [M]⁺ (27), 143 (81), 130 (100). Найдено, %: С 54.26; Н 4.34; N 24.63. $C_{13}H_{13}N_5OS$. Вычислено, %: С 54.34; Н 4.56; N 24.37.

Метод II. К раствору 221 мг (0.85 ммоль) тиамида **10a** в 2 мл MeOH добавляют 186 мг (0.85 ммоль) сульфонилазида **1c** и 91 мг (0.90 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, летучие компоненты упаривают досуха. Остаток подвергают колоночной хроматографии: наносят в виде раствора в CH_2Cl_2 –EtOAc, 1:1 и элюируют той же смесью растворителей. Порции элюата, содержащие целевой продукт, объединяют, упаривают досуха, остаток кристаллизуют из MeOH. Выход 72 мг (30%), светло-коричневый порошок. Т. пл. и спектры ЯМР 1H образцов, полученных методом I и II, идентичны.

5-(Пиперидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбонитрил (11b). К раствору 326 мг (1.94 ммоль) тиамида **10b** в 3.17 г РуН добавляют 512 мг (2.33 ммоль) сульфонилазида **1c**. Раствор выдерживают при 55 °С в течение 4 ч. Летучие компоненты упаривают досуха, остаток обра-

батывают 5 мл H₂O, тяжелое коричневое масло отделяют от водной фазы. Процедуру повторяют еще раз. Экстрагируют Et₂O (3 × 4 мл), растворитель упаривают досуха. Экстрагируют большим количеством кипящего петролейного эфира, который затем упаривают. Выход 373 мг (100%), коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.65–1.74 (2H, м, CH₂); 1.74–1.84 (4H, м, (CH₂)₂); 3.57–3.68 (4H, м, (CH₂)₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 164 [M]⁺ (21), 166 [M–N₂]⁺ (40), 96 (57), 69 (59), 55 (86), 41 (100). Масс-спектр и спектр ЯМР ¹H идентичны литературному.¹⁷ Найдено, %: С 49.61; Н 5.46; N 28.72. C₈H₁₀N₄S. Вычислено, %: С 49.46; Н 5.19; N 28.84.

3-Амино-3-(4-бензилпиперидин-1-ил)акрилонитрил (14b). Раствор 5.00 г (44.59 ммоль) иминоэфира **15b** и 7.81 г (44.56 ммоль) 4-бензилпиперидина в 45 мл абсолютного EtOH перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Затем раствор выдерживают в морозильной камере несколько часов. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают безводным Et₂O. Выход 9.24 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 139–140 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1555, 1603, 1638, 2162 (C≡N), 2924, 2921, 3242, 3346, 3437. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 1.05–1.17 (2H, м, NCH₂CH₂); 1.51–1.54 (2H, м, NCH₂CH₂); 1.66–1.72 (1H, м, CHCH₂Ph); 2.50–2.52 (2H, м, NCH₂); 2.61–2.67 (2H, м, NCH₂); 3.04 (1H, с, =CH); 3.62 (2H, д, *J* = 12.0, CH₂Ph); 5.75 (2H, уш. с, NH₂); 7.16–7.21 (3H, м, Н Ph); 7.27–7.30 (2H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 31.0 (2C); 37.2; 40.4; 42.0; 46.3 (2C); 124.0; 125.8; 128.1; 129.0; 140.0; 163.1. Найдено, *m/z*: 242.1653 [M+H]⁺. C₁₅H₁₉N₃. Вычислено, *m/z*: 242.1652.

3-(Морфолин-4-ил)-3-(фениламино)акрилонитрил (14d). Раствор 1880 мг (10 ммоль) 3-этоксис-3-(фениламино)акрилонитрила (**15d**)³¹ и 1044 мг (12 ммоль) морфолина в 10 мл абсолютного EtOH кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 110 ч. Летучие компоненты упаривают досуха, сырой продукт выделяют с помощью колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир–EtOAc, градиент от 5:1 до 3:1). Фракции элюата, содержащие продукт, объединяют, летучие компоненты упаривают досуха, к остатку добавляют гексан. Осадок отфильтровывают, промывают гексаном, и сушат. Продукт используют в дальнейших синтезах без дополнительной очистки. Выход 1250 мг (55%), бесцветные кристаллы, т. пл. 86–88 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1116, 1370, 1582, 1598, 2187 (C≡N). Найдено, *m/z*: 230.1291 [M+H]⁺. C₁₃H₁₆N₃O. Вычислено, *m/z*: 230.1288.

Синтез 1,2,3-триазолов 13a–l (общая методика). Условия, выходы и состав продуктов см. в табл. 1. Метод I (для соединений **13a–c, h**). Смесь 197 мг (1.00 ммоль) TsN₃ (**1g**) и 1.00 ммоль амидина **14** в 4 мл EtOH перемешивают при комнатной температуре. Летучие компоненты упаривают досуха, к остатку добавляют 2 мл H₂O, полученную суспензию кипятят в течение 1 мин, затем охлаждают до комнатной температуры. Твердую фазу отделяют, промывают H₂O и сушат в вакуумном эксикаторе над P₂O₅.

Метод II (для 1,2,3-триазолов **13a–k**). Перемешивают смесь 308 мг (1.20 ммоль) сульфонилазида **1c**, Et₃N и 1.00 ммоль амидина **14** в 4 мл EtOH (в случае триазола **13b** используют то же количество диоксана). Летучие компоненты упаривают досуха, к остатку добавляют 2 мл H₂O, полученную суспензию кипятят в течение 1 мин, затем охлаждают до комнатной температуры. Твердую фазу отделяют, промывают H₂O и сушат в вакуумном эксикаторе над P₂O₅.

5-(Азепан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонитрил (13a) получают по методу I в виде смеси с TsNH₂ (**12g**) из 155 мг (0.939 ммоль) амидина **14a**, 2 мл EtOH и 188 мг (0.954 ммоль) сульфонилазида **1g**. Выход 236 мг, бесцветный порошок. Выход триазола **13a**, рассчитанный по данным спектра ЯМР ¹H смеси, 176 мг (98%).

Получают по методу II из 134 мг (0.81 ммоль) амидина **14a**, 1.8 мл EtOH, 308 мг (1.20 ммоль) сульфонилазида **1c** и 287 мг (2.84 ммоль) Et₃N. Выход 141 мг (91%), бесцветный порошок, т. пл. 174–175 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 991, 1167, 1438, 1616, 2215 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.50 (4H, с, 2NCH₂CH₂CH₂ азепан); 1.72 (4H, с, 2NCH₂CH₂ азепан); 3.50 (4H, т, *J* = 5.7, 2NCH₂ азепан); 14.81 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 26.4; 27.4; 49.7; 99.6; 115.0; 151.2. Найдено, *m/z*: 192.1249 [M+H]⁺. C₉H₁₄N₅. Вычислено, *m/z*: 192.1244.

5-(4-Бензилпиперидин-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонитрил (13b) получают по методу I в виде смеси с TsNH₂ (**12g**) из 100 мг (0.415 ммоль) амидина **14b**, 4 мл EtOH и 82 мг (0.416 ммоль) сульфонилазида **1g**. Выход 149 мг, бесцветный порошок. Выход триазола **13b**, рассчитанный по данным спектра ЯМР ¹H смеси, 105 мг (95%).

Получают по методу II из 200 мг (0.83 ммоль) амидина **14b**, 3.3 мл 1,4-диоксана, 256 мг (1.00 ммоль) сульфонилазида **1c** и 101 мг (1.00 ммоль) Et₃N. Выход 217 мг (98%), бесцветный порошок, т. пл. 173–174 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2229 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.58–1.69 (2H, м, CH₂); 1.66–1.81 (1H, м, CH); 2.51–2.58 (2H, м, CH₂); 2.90–3.03 (2H, м, CH₂); 3.80 (2H, д, *J* = 12.7, CH₂Ph); 7.14–7.22 (3H, м, Н Ph); 7.24–7.32 (2H, м, Н Ph); 14.98 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 30.2; 36.3; 41.7; 47.8; 102.6; 114.3; 125.6; 127.9; 128.8; 139.6; 153.5. Найдено, *m/z*: 268.1567 [M+H]⁺. C₁₅H₁₈N₅. Вычислено, *m/z*: 268.1557.

5-(Морфолин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонитрил (13c) получают по методу I в виде смеси с TsNH₂ (**12g**) из 100 мг (0.654 ммоль) амидина **14c**, 2.6 мл EtOH и 129 мг (0.655 ммоль) сульфонилазида **1g**. Выход 180 мг, бесцветный порошок. Выход триазола **13c**, рассчитанный по данным спектра ЯМР ¹H смеси, 109 мг (93%).

Получают по методу II из 153 мг (1.00 ммоль) амидина **14c**, 4 мл EtOH, 308 мг (1.20 ммоль) сульфонилазида **1c** и 121 мг (1.20 ммоль) Et₃N. Выход 147 мг (82%) бесцветный порошок, т. пл. 207–208 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2231 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 3.30–3.39 (4H, м, 2CH₂); 3.68–3.79 (4H, м, 2CH₂); 15.14 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 47.5; 65.2; 103.4; 114.3; 154.6. Найдено, *m/z*: 180.0888 [M+H]⁺. C₇H₁₀N₅O. Вычислено, *m/z*: 180.0880.

5-(Морфолин-4-ил)-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрил (13d) получают по методу II из 229 мг (1.00 ммоль) амидина **14d**, 4 мл EtOH, 308 мг (1.20 ммоль) сульфонилазида **1c** и 121 мг (1.20 ммоль) Et₃N. Выход 232 мг (91%), бесцветный порошок, т. пл. 167–168 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2230 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 3.10–3.16 (4H, м, 2CH₂); 3.57–3.64 (4H, м, 2CH₂); 7.57–7.62 (1H, м, H Ar); 7.62–7.67 (2H, м, H Ar); 7.69–7.73 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 49.1; 65.1; 106.9; 113.5; 124.3; 129.8; 130.0; 135.2; 149.9. Найдено, *m/z*: 256.1201 [M+H]⁺. C₁₃H₁₄N₅O. Вычислено, *m/z*: 256.1193.

1-Фенил-5-(пирролидин-1-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрил (13e) получают по методу II из 213 мг (1.00 ммоль) амидина **14e**, 4 мл EtOH, 307 мг (1.20 ммоль) сульфонилазида **1c** и 121 мг (1.20 ммоль) Et₃N. Выход 208 мг (87%), бесцветный порошок, т. пл. 170–171 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2216 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.76–1.83 (4H, м, 2CH₂); 3.16–3.23 (4H, м, 2CH₂); 7.57–7.60 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 25.1; 50.4; 101.7; 115.2; 127.2; 129.2; 130.2; 135.6; 147.5. Найдено, *m/z*: 240.1253 [M+H]⁺. C₁₃H₁₄N₅. Вычислено, *m/z*: 240.1244.

5-(Пиперидин-1-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрил (13f) получают по методу II из 151 мг (1.00 ммоль) амидина **14f**, 4 мл EtOH, 307 мг (1.20 ммоль) сульфонилазида **1c** и 121 мг (1.20 ммоль) Et₃N. Выход 151 мг (85%), бесцветный порошок, т. пл. 180–181 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2223 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.54–1.63 (6H, м, 3CH₂); 3.34–3.41 (4H, м, 2CH₂); 15.01 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 23.1; 24.3; 102.5; 114.6; 153.4. Найдено, *m/z*: 178.1089 [M+H]⁺. C₈H₁₂N₅. Вычислено, *m/z*: 178.1087.

5-(Пирролидин-1-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрил (13g) получают по методу II из 137 мг (1.00 ммоль) амидина **14g**, 4 мл EtOH, 307 мг (1.20 ммоль) сульфонилазида **1c** и 121 мг (1.20 ммоль) Et₃N. Выход 150 мг (92%), бесцветный порошок, т. пл. 219–220 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2216 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.87–2.03 (4H, м, 2CH₂); 3.33–3.48 (4H, м, 2CH₂); 14.80 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 25.0; 48.7; 100.0; 115.1; 149.4. Найдено, *m/z*: 164.0932 [M+H]⁺. C₇H₁₀N₅. Вычислено, *m/z*: 164.0931.

5-Амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрил (13h) получают по методу I в виде смеси с TsNH₂ (**12g**) из 100 мг (0.578 ммоль) амидина **14h**, 2.3 мл EtOH и 114 мг (0.579 ммоль) TsN₃ (**1g**). Выход 160 мг, бесцветный порошок. Выход триазола **13h**, рассчитанный по данным спектра ЯМР ¹H смеси, 97 мг (84%).

Получают по методу II из 173 мг (1.00 ммоль) амидина **14h**, 4 мл EtOH, 307 мг (1.20 ммоль) сульфонилазида **1c** и 121 мг (1.20 ммоль) Et₃N. Выход 150 мг (92%), бесцветный порошок, т. пл. 180–181 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2233 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 5.41 (2H, с, CH₂); 7.09 (2H, уш. с, NH₂); 7.20–7.25 (2H, м, H Ph); 7.28–7.39 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 48.7; 101.3; 113.5; 127.4; 127.9; 128.6; 135.1; 147.9. Найдено, %: C 59.92; H 4.32;

N 35.08. C₁₀H₉N₅. Вычислено, %: C 60.29; H 4.55; N 35.16.

5-Амино-1-(4-метоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрил (13i) получают по методу II из 189 мг (1.00 ммоль) амидина **14i**, 4 мл EtOH, 307 мг (1.20 ммоль) сульфонилазида **1c** и 121 мг (1.20 ммоль) Et₃N. Выход 192 мг (89%), светло-коричневый порошок, т. пл. 201–202 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2234 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.84 (3H, с, OCH₃); 7.02 (2H, уш. с, NH₂); 7.14 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.47 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 55.6; 101.0; 113.5; 114.9; 126.6; 126.9; 148.0; 160.1. Найдено, %: C 56.08; H 4.01; N 35.29. C₁₀H₉N₅O. Вычислено, %: C 55.81; H 4.22; N 32.54.

5-Амино-1-(толил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрил (13j) получают по методу II из 173 мг (1.00 ммоль) амидина **14j**, 4 мл EtOH, 307 мг (1.20 ммоль) сульфонилазида **1c** и 121 мг (1.20 ммоль) Et₃N. Выход 171 мг (86%), светло-коричневый порошок, т. пл. 162–163 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2244 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.41 (3H, с, CH₃); 7.07 (2H, уш. с, NH₂); 7.41 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 7.43 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 20.7; 101.2; 113.4; 124.8; 130.2; 131.5; 139.5; 147.8.

Этил-5-(диметиламино)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (13k). Метод I. К раствору 3.09 ммоль амидина **14k** в 1.3 мл EtOH при перемешивании и охлаждении на бане вода–лед добавляют 654 мг (3.32 ммоль) TsN₃ (**1g**), а затем 625 мг (6.17 ммоль) Et₃N. Перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие компоненты упаривают досуха, остаток подвергают колоночной хроматографии: наносят в виде раствора в CH₂Cl₂, элюируют CH₂Cl₂. Собирают первые порции элюата, содержащие избыточное количество (35 мг) TsN₃ (**1g**), в последующих порциях было обнаружено 370 мг TsNH₂ (**12g**), последние порции элюата, содержащие целевой продукт, объединяют и упаривают досуха. Выход 435 мг, бесцветный порошок. По данным спектроскопии ЯМР ¹H, содержит 96 мг TsNH₂ (**12g**) и 339 мг (60%) 1,2,3-триазола **13k**.

Метод II. К раствору 0.65 ммоль амидина **14k** в 1.2 мл EtOH при перемешивании и охлаждении на бане вода–лед добавляют 190 мг (1.32 ммоль) сульфонилазида **1c**, а затем 148 мг (1.46 ммоль) Et₃N. Перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие компоненты упаривают досуха, остаток подвергают колоночной хроматографии: наносят в виде раствора в CH₂Cl₂, элюируют CH₂Cl₂, а затем CH₂Cl₂–EtOAc, 1:1. Порции элюата, содержащие 1,2,3-триазол **13k**, объединяют, упаривают досуха и кристаллизуют из петролейного эфира. Выход 96 мг (81%), масло, постепенно кристаллизующееся при хранении под слоем гексана, т. пл. 59–62 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.36 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 3.03 (6H, с, N(CH₃)₂); 4.41 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 14.3; 42.2; 61.3; 123.4; 156.1; 161.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 184 [M]⁺ (55), 155 (70), 139 (32), 42 (100). Найдено, %: C 45.86; H 6.19; N 30.14. C₇H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: C 45.64; H 6.57; N 30.42.

Этил-5-[[2-(8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метано-пиридо[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-3(4H)-ил)этил]сульфо-амидо]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (**17d**). К суспензии 272 мг (1.39 ммоль) иминоэфира **16** в 1.5 мл MeCN добавляют 449 мг (1.39 ммоль) сульфонилазида **1d**. Смесь охлаждают на бане вода–лед и к ней при перемешивании по каплям добавляют 281 мг (2.78 ммоль) Et₃N. Охлаждение убирают и перемешивание продолжают еще в течение 1.5 ч. Твердую фазу отделяют, жидкую фазу упаривают досуха, остаток подвергают колоночной хроматографии: наносят в виде раствора в CH₂Cl₂, элюируют последовательно H₂CCl₂, EtOAc с добавлением AcOH (5 капель на 10 мл), окончательно EtOAc–EtOH, 7:1 с добавлением AcOH (5 капель на 10 мл). Порции элюата, содержащие продукт, объединяют, упаривают досуха, остаток кристаллизуют EtOAc–Et₂O. Выход 199 мг (33%), бесцветный порошок, т. пл. 118–122 °С (вспенивание). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.38 (3H, т, *J* = 8.0, CH₂CH₃); 1.77 (1H, д, *J* = 16.0, CSH); 1.90 (1H, д, *J* = 16.0, CSH); 2.35–2.47 (3H, м, CSH, SCH₂); 2.78–2.99 (5H, м, 2NCH₂, CH); 3.35–3.55 (2H, м, 2NCH₂); 3.88–4.08 (2H, м, 2NCH₂); 4.48 (2H, к, *J* = 8.0, OCH₂CH₃); 6.08 (1H, д, *J* = 6.8, H пиридин); 6.50 (1H, д, *J* = 8.8, H пиридин); 7.27–7.38 (1H, м, H пиридин). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 14.4; 25.6; 27.9; 35.4; 50.3; 50.8; 51.6; 59.8; 60.6; 61.7; 106.4; 116.5; 125.1; 139.7; 145.5; 151.3; 162.2; 164.1. Найдено, *m/z*: 437.1616 [M+H]⁺. C₁₈H₂₅N₆O₅S. Вычислено, *m/z*: 437.1602.

Этил-5-[(4-метилфенил)сульфоамидо]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (**17g**). К суспензии 532 мг (2.72 ммоль) иминоэфира **16** и 290 мг (2.99 ммоль) TsN₃ (**1g**) в 3 мл MeCN при охлаждении на бане вода–лед и перемешивании по каплям добавляют 550 мг (5.44 ммоль) Et₃N, что сразу же вызывает образование осадка. Охлаждение убирают и продолжают перемешивание еще в течение 1.5 ч. Твердую фазу отфильтровывают и промывают небольшим количеством Et₂O. Жидкости объединяют и упаривают досуха, остаток подвергают колоночной хроматографии: наносят в виде раствора в PhH с добавлением Et₃N (5 капель на 10 мл), элюируют последовательно PhH, затем PhH с добавлением AcOH (5 капель на 10 мл). Порции, содержащие целевой продукт, объединяют и упаривают досуха, остаток кристаллизуют из EtOH–H₂O. Выход 275 мг (33%), бесцветные иглы, т. пл. 140–141 °С (т. пл. 138 °С (EtOH)²⁵). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.36 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 2.39 (3H, с, CH₃); 4.39 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 7.27 (2H, д, *J* = 8.6, H Ar); 7.87 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 8.45 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 14.2; 21.6; 62.0; 125.2; 127.6; 129.8; 135.7; 144.6; 144.9; 161.8. Найдено, %: C 46.83; H 4.71; N 17.95. C₁₂H₁₄N₄O₄S. Вычислено, %: C 46.45; H 4.55; N 18.05.

Рентгеноструктурное исследование соединения **13d** выполнено на монокристалльном дифрактометре Xcalibur 3 согласно стандартной процедуре (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1 град.). Структура расшиф-

рована и уточнена с использованием пакета программ SHELXTL.³² Расшифровка структуры проведена прямым методом по программе ShelXS, уточнение структуры проведено по программе ShelXL полно-матричным МНК по *F*² в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода добавлены в рассчитанные позиции и включены в уточнение по модели "наездник". Данные рентгеноструктурной кристаллографии: брутто-формула C₁₃H₁₃N₅O; параметры элементарной ячейки: *a* 9.208(3), *b* 9.639(3), *c* 14.519(4) Å; α 90.00, β 97.25(3), γ 90.00°; пространственная группа *P*2₁/*n*. Полный набор рентгено-структурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1949437).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹³C HSQC и ¹H–¹⁵N HMBC соединения **7**, а также спектр ¹H–¹³C HSQC соединения **11a**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Авторы благодарят Российский научный фонд (проект № 18-13-00161) за финансовую поддержку.

Отдельная благодарность Леониду Добролюбскому за графику.

Список литературы

1. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; Wang, Z., Ed.; John Wiley & Sons, Inc., 2010, p. 2322.
2. Shafran, Y.; Glukhareva, T.; Dehaen, W.; Bakulev V *Adv. Heterocycl. Chem.* **2018**, 126, 109.
3. Belyaev, N.; Beryozkina, T.; Bakulev, V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 206. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 206.]
4. Beliaev, N. A.; Shafikov, M. Z.; Efimov, I. V.; Beryozkina, T. V.; Lubec, G.; Dehaen, W.; Bakulev, V. A. *New J. Chem.* **2018**, 42, 7049.
5. Bakulev, V. A.; Beryozkina, T.; Thomas, J.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3, 262.
6. Dyachenko, V. D.; Dyachenko, I. V.; Nenajdenko, V. G. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87, 1. [*Вспехи химии* **2018**, 87, 1.]
7. Belskaya, N.; Subbotina, J.; Lesogorova, S. *Top Heterocycl. Chem.* **2015**, 40, 51.
8. Jagodzinski, T. S. *Chem. Rev.* **2002**, 103, 197.
9. Baum, J. S.; Shook, D. A.; Davies, H. M. L.; Smith, H. D. *Synth. Comm.* **1987**, 17, 1709.
10. Hazen, F. W. B. G. G.; Roberts, F. E.; Russ, W. K.; Seman, J. J.; Staskiewicz, S. *Org. Synth.* **1996**, 73, 144.
11. Green, G. M.; Peet, N. P.; Metz, W. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2509.
12. Potter, G. T.; Jayson, G. C.; Miller, G. J.; Gardiner, J. M. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 3443.
13. Hendrickson, J. B.; Wolf, W. A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3610.
14. O'Mahony, R. M.; Broderick, C. M.; Lynch, D.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 35.
15. Dar'in, D.; Kantin, G.; Krasavin, M. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 5239.
16. Taber, D. F.; Ruckle, R. E.; Hennessy, M. J. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4077.
17. Filimonov, V. O.; Dianova, L. N.; Galata, K. A.; Beryozkina, T. V.; Novikov, M. S.; Berseneva, V. S.; Eltsov, O. S.; Lebedev, A. T.; Slepukhin, P. A.; Bakulev, V. A. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4056.

18. Namelikonda, N. K.; Manetsch, R. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1526.
19. Davies, W. G.; Hardisty, E. W.; Nevell, T. P.; Peters, R. H. *J. Chem. Soc. B* **1970**, 998.
20. (a) Jiang, Y.; Khong, V. Zh. Yu.; Lourdusamy, E.; Park, Ch.-M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3133. (b) Ghosh, D. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 191. (c) Benati, L.; Montavecchi, P. C.; Spagnolo, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1992**, 122, 249. (d) Chen, X.; Xie, Y.; Xiao, X.; Li, G.; Deng, Yu.; Jiang, H.; Zeng, W. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15328. (e) Pisset, M.; Mailhol, D.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Synthesis* **2011**, 2549. (f) Sharpe, R. J.; Malinowski, J. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 17990. (g) Chiara, J. L.; Suarez, J. R. *Adv. Synth. Cat.* **2011**, 353, 575. (h) Rianelli, R. De S.; De Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 951. (i) Ramachary, D. B.; Narayana, V. V.; Ramakumar, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2704. (j) Kitamura, M.; Tashiro, N.; Okauchi, T. *Synlett* **2009**, 2943. (k) Kitamura, M.; Tashiro, N.; Miyagawa, S.; Okauchi, T. *Synthesis* **2011**, 1037. (l) Muthyala, M. K.; Choudhary, S.; Kumar, A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8787.
21. (a) Shved, A. S.; Tabolin, A. A.; Novikov, R. A.; Nelyubina, Yu. V.; Timofeev, V. P.; Ioffe, S. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 5569. (b) Dutra, L. G.; Saibert, C.; Vicentini, D. S.; Sá, M. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, 386, 35. (c) Zhu, Sh.; Jin, G.; Xu, Y. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4389. (d) Boddy, A. J.; Affron, D. P.; Cordier, Ch. J.; Rivers, E. L.; Spivey, A. C.; Bull, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 131, 1472. (e) Debbarma, S.; Sk, M. R.; Modak, B.; Maji, M. *Sudan J. Org. Chem.* **2019**, 84, 6207. (f) Madan K. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 2121. (g) Lynch, D.; O'Mahony, R. M.; McCarthy, D. G.; Bateman, L. M.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 3575.
22. Dankova, E. F.; Bakulev, V. A.; Krut'ko, D. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, 27, 607. [*Химия гетероцикл. соединений* **1991**, 860.]
23. Dianova, L. N.; Berseneva, V. S.; El'tsov, O. S.; Fan, Z. J.; Bakulev, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 972. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 1055.]
24. Bakulev, V. A.; Dehaen, W. *The Chemistry of 1,2,3-Thiadiazoles*; John Wiley & Sons Inc., 2004, p. 241.
25. Stadler, D.; Anshüts, W.; Regitz, M.; Keller, G.; van Assche, D.; Fleury, J.-P. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 12, 2159.
26. Clark, J.; Parvizi P.; Southon, I. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 125.
27. Hansen, J. B.; Oorwalo, F. Z. Canadian Patent CA 2289099 A1.
28. Cocco, M.T.; Onnis, V. *Synthesis* **1993**, 199.
29. Cocco, M. T.; Congiu, C.; Maccioni, A.; Plumitallo, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 1859.
30. Brown, T.; Kadir, K.; Mackenzie, G.; Shaw, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1972–1999)* **1979**, 3107.
31. Kantlehner, W. *Sci. Synth.* **2006**, 24, 337.
32. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.