

Синтез новых азидов и триазолов на основе 1*H*-пиразол-3(5)-карбоновых кислот

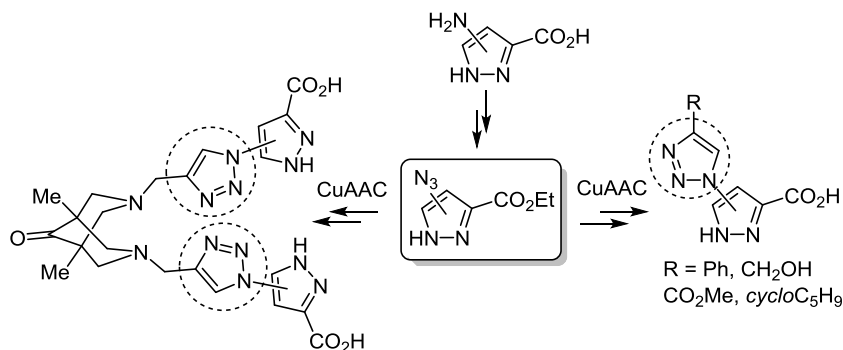
Александр И. Далингер¹, Алексей В. Медведько¹, Александра И. Балалаева¹,
Ирина А. Вацадзе², Игорь Л. Далингер², Сергей З. Вацадзе^{1*}

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119992, Россия

² Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: szv@org.chem.msu.ru

Поступило 6.12.2019

Принято 9.12.2019



Целью данной работы было получение новых лигандов на основе 1*H*-пиразол-3(5)-карбоновых кислот, содержащих в положении 3(5) или 4 триазольный фрагмент. Отдельной задачей было изучение возможности конъюгации фрагментов пиразол-карбоновых кислот с различными каркасными структурами для создания полихелатирующих лигандов, которые могут найти применение в медицинской химии и металлокомплексном катализе. Разработаны методы синтеза ранее неизвестных *N*-незамещенных 5- и 4-азидо-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот из соответствующих доступных аминопроизводных с высокими выходами. Впервые проведено конъюгирование биспидинов с азолами с помощью катализируемой медью реакции [3+2]-циклоприсоединения.

Ключевые слова: азиды, биспидины, пиразол, катализ, клик-химия, комплексы, лиганды, реакция CuAAC, [3+2]-циклоприсоединение.

1*H*-Пиразол-3(5)-карбоновые кислоты, в частности 5-арил-1*H*-пиразол-3-карбоновые кислоты, обладают широким спектром биологической активности.¹ Они являются частичными агонистами рецепторов никотиновой кислоты², ингибиторами белок-белковых взаимодействий репликативного белка A,³ играют роль каркасов ингибиторов протеинтирозинфосфатазы 1B,⁴ являются ингибиторами тканеспецифичной щелочной фосфатазы.⁵ 5-Гетарил-1*H*-пиразол-3-карбоновые кислоты известны в качестве ингибиторов карбоангидраз I, II, IX и XII человека.⁶

Ранее нами была показана возможность использования изомерных *N*-замещенных 5(3)-арил(гетарил)-1*H*-пиразол-3(5)-карбоновых кислот в качестве лигандов в люминесцентных комплексах лантанидов.^{7,8} Принципиальным оказалось наличие не только карбоксильной

группы, что позволяет таким структурам образовывать устойчивые хелатные комплексы, но и наличие в соседнем положении атома азота пиридинового типа, способного к взаимодействию с ионами металлов. В то же время подобные структуры должны представлять значительный интерес в качестве лигандов для использования в металлокомплексном катализе.

В рамках проекта по созданию новых каталитических систем, разрабатываемых для использования в металлокомплексном катализе, был проведен дизайн органических молекул, которые бы сочетали в своей структуре не один, а два пиразолкарбоксилата, причем расположенные так, чтобы имелась возможность координации обеих хелатирующих систем к одному металлу (рис. 1). Такая структура может обладать более высокой константой связывания с металлами,

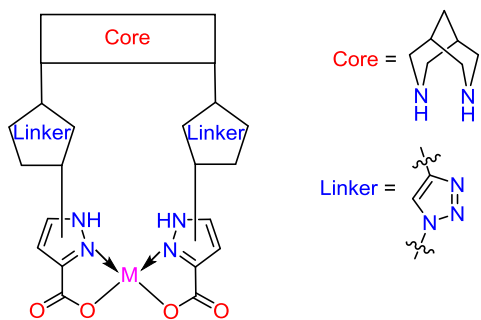


Рисунок 1. Дизайн биспиразолкарбоксилатов. Ядро – производные биспидинового ряда, линкер – триазол.

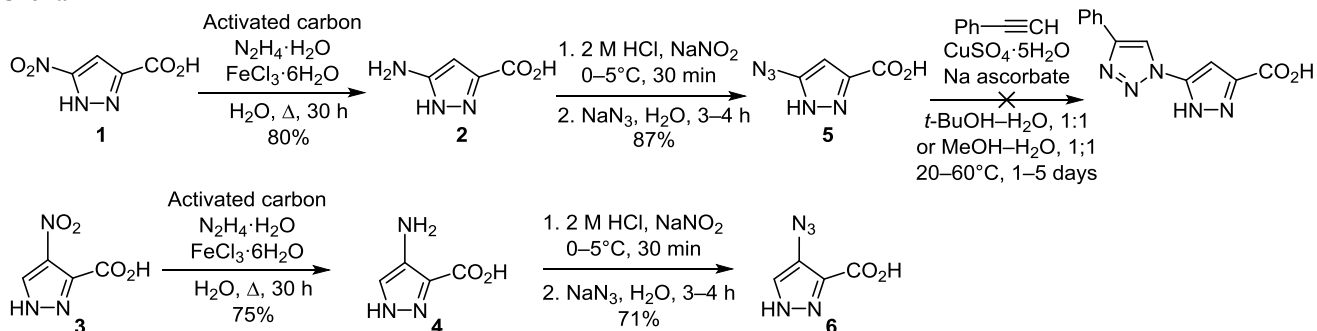
что будет увеличивать стабильность катализатора, а дополнительные пространственные ограничения приводят к увеличению селективности.

Для изучения возможности связывания конформационно жесткого бициклического ядра потенциального катализатора (в данном случае биспидина) с координирующей частью (пиразольными фрагментами) было решено использовать в качестве линкера 1,2,3-триазольный цикл, образование которого легко происходит в результате катализируемой медью реакции [3+2]-циклоприсоединения азидов с алкинами.

Обзор литературы показал, что 1-(1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазолы мало изучены: встречается лишь несколько примеров синтеза 1-(1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазолов;^{9–15} производные же 1-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-1,2,3-триазолов не изучены вовсе. При этом производные 1-(1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазолов, содержащих фармакофорную группу MeSO₂, показали себя в качестве потенциальных селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (COX-2) человека с превосходной противовоспалительной активностью на уровне уже клинически используемых противовоспалительных препаратов.⁹

Целью данной работы было получение новых лигандов на основе *N*-незамещенных 1*H*-пиразол-3(5)-карбоновых кислот, содержащих в положении 3(5) или 4 триазольный фрагмент, а также изучение возможности конъюгации пиразолкарбоновых кислот с каркасными структурами типа 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана для создания полихелатирующих лигандов. Наличие незамещенного атома азота в пиразольном цикле целевых соединений имеет важное значение, поскольку создает дополнительные возможности для функционализации.^{16,17}

Схема 1



Следует отметить, что 5-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоновые кислоты и 4-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоновые кислоты, а также соответствующие карбоксилаты в литературе не описаны.

По нашему мнению, оптимальным методом синтеза триазолилпиразолов является подход, основанный на использовании соответствующих азидопиразолов, поскольку введение тройной связи в *N*-незамещенные пиразолкарбоксилаты синтетически сложнее, чем введение азидогруппы.^{18,19} Несмотря на то, что *N*-незамещенные азидопиразолы хорошо изучены,^{10,20} азидопиразолкарбоновые кислоты и их производные не описаны. Поэтому первой задачей настоящей работы являлась разработка методов введения азидогруппы в *N*-незамещенные пиразолкарбоновые кислоты.

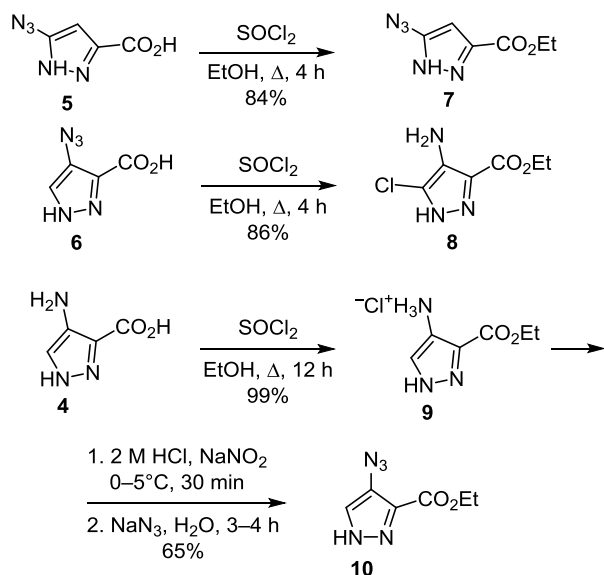
В синтезе триазолов в качестве 1,3-диполей использовались впервые полученные нами 3-азидо- и 4-азидо-1*H*-пиразол-5-карбоновые кислоты. В качестве ацетиленовых производных были выбраны: фенилацетилен, пропаргиловый спирт, метилпропионат и циклопентил-ацетилен. Этот выбор объясняется необходимостью протестировать в реакциях с новыми субстратами различные по электронным и пространственным свойствам ацетилены.

Предшественниками для синтеза 5- и 4-азидо-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот **5**, **6** служили 5- и 4-амино-1*H*-пиразол-3-карбоновые кислоты **2**, **4**. Аминокислоты **2**, **4** были получены с выходами 75–80% восстановлением нитрогруппы соответствующих нитрокислот **1**, **3** гидразингидратом в присутствии каталитических количеств FeCl₃·6H₂O и активированного угля в H₂O при кипячении согласно литературной методике²¹ (схема 1). Соответствующие нитрокислоты **1**, **3** синтезированы из 3(5)-метил-1*H*-пиразола по описанным методикам.^{22–24} 5-Азидо- и 4-азидо-1*H*-пиразол-3-карбоновые кислоты **5**, **6** получены диазотированием соответствующих аминокислот **2**, **4** NaNO₂ в 2 М растворе HCl при температуре 0–5 °С. Образующуюся в этом случае соль диазония, не выделяя, вводили в реакцию с водным раствором NaN₃. Наличие азидогруппы в соединениях **5**, **6** определялось по появлению характеристических полос поглощения в ИК спектре при 2125 и 2150 см⁻¹. Дополнительным подтверждением наличия азидогруппы в соединении **6** является сигнал при –138.07 м. д. в спектре ЯМР ¹⁴N.

Попытки прямого получения 5-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты циклоприсоединением фенилацетилена к азидокислоте **5** не

увенчались успехом (схема 1). Реакции эквимольных количеств азида **5** и фенилацетилена проводились в присутствии $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1–10 моль. %) и аскорбата Na (5–30 моль. %) в *t*-BuOH– H_2O , 1:1 или MeOH– H_2O , 1:1 при температурах 20–60 °С в инертной атмосфере в течение 1–5 сут. Ни в одном из случаев образования триазола не наблюдалось – были выделены только исходные реагенты. Причиной этого, вероятно, является координация ионов Cu(I) азидокислотой **5** и их выведение из сферы реакции. Координация ионов Cu(I) препятствует образованию ацетиленидов меди, что является необходимым условием в механизме катализируемого медью азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) (схема 1). Альтернативной причиной неудачного взаимодействия может быть высокая константа устойчивости комплекса пиразолкарбоновой кислоты с ионом Cu(II), который также выводит каталитически активный металл из реакции. Для предотвращения координации ионов Cu было решено превратить карбоксильную группу азидокислот **5**, **6** в сложное эфиры. Этил-5-азидо-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (**7**) с выходом 84% был получен кипячением соответствующей азидокислоты **5** в абсолютном EtOH в присутствии 2 экв. SOCl_2 в течение 4 ч (схема 2). Выделенный продукт не требовал дополнительной очистки. К неожиданному результату привела попытка получения этил-4-азидо-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (**10**) из соответствующей азидокислоты **6** по аналогичной методике. Вместо ожидаемого этилазидокарбоксилата **10** кипячение азидокислоты **6** в абсолютном EtOH в присутствии 2 экв. SOCl_2 привело к аминоклорпроизводному **8** с выходом 86% в качестве единственного продукта.

Схема 2



Предположение об образовании аминоклорпроизводного со структурой **8** сделано на основании полученных спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК и масс-спектра. В спектре ЯМР ^1H соединения **8** наблюдаются сигналы, свидетельствующие об образовании фрагмента OCH_2CH_3 , при 4.28 м. д. (2H, к, $J = 7.1$ Гц) и 1.28 м. д. (3H, т, $J = 7.1$ Гц), сигнал группы NH_2 при 4.84 м. д. (2H, уш. с) и

синглет при 13.19 м. д. интенсивностью 1H, отвечающий протону при атоме азота пиразольного цикла. При этом отсутствует сигнал протона при атоме углерода в пиразольном цикле в ароматической области, что говорит о его возможном замещении. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигнал при 159.3 м. д., отвечающий карбоксилатному атому углерода $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, сигналы трех атомов углерода пиразольного цикла при 131.9, 126.5 и 117.3 м. д., а также сигналы фрагмента CH_2CH_3 при 60.2 и 14.3 м. д. Расположение заместителей в цикле подтверждается сравнением полученных сигналов атомов углерода пиразольного цикла с известными в литературе для похожих аминоклорпроизводных.^{25–27} В ИК спектрах исходной азидокислоты **6** и полученного аминоклорпроизводного **8** наблюдаются полосы поглощения карбонильной группы при 1710 cm^{-1} . Однако, по сравнению с ИК спектром соединения **6**, в ИК спектре соединения **8** нет полосы поглощения при 2160–2120 cm^{-1} , что подтверждает отсутствие в данной структуре азидогруппы. Наличие в масс-спектре соединения **8** сигналов $[\text{M}]^+$ с m/z 189 и 191 с соотношением интенсивностей 3:1 подтверждает наличие атома хлора.

В литературе не обнаружено примеров подобных превращений в ряду пиразолов. В некоторых работах показан возможный механизм похожего катализируемого кислотой превращения арилизидов в амины.^{28–30} Стоит отметить, что данное превращение наблюдается только при этерификации азидокислоты **6** с азидогруппой в положении 4 пиразольного цикла и не наблюдается в случае наличия азидогруппы в положении 5 (для азидокислоты **5**). Исследование границ применимости новой реакции для других пиразольных систем будет темой отдельной публикации.

Во избежание подобных превращений стратегия синтеза этилазидокарбоксилата **10** была изменена. Было решено сначала этерифицировать соответствующую аминокислоту **4** с образованием этил-4-амино-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (**9**) и последующим превращением ее в азидокарбоксилат **10** (схема 2). Этил-4-амино-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (**9**) был получен в форме гидрохлорида с количественным выходом кипячением аминокислоты **4** в присутствии эквивалентного количества SOCl_2 в абсолютном EtOH в течение 12 ч. Структура продукта была подтверждена спектроскопией ЯМР ^1H и ^{13}C . Этил-4-азидо-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (**10**) был получен диазотированием соответствующего аминокарбоксилата **9** NaNO_2 в 2 M растворе HCl при температуре 0–5 °С. Образующаяся в этом случае соль диазония, не выделяя, вводили в реакцию с водным раствором NaN_3 . Продукт был выделен с выходом 65% и не требовал дополнительной очистки. Вещество было полностью охарактеризовано с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и элементного анализа. Образование азидогруппы определялось по появлению полосы поглощения в ИК спектре (2101 cm^{-1}), соответствующей азидогруппе.

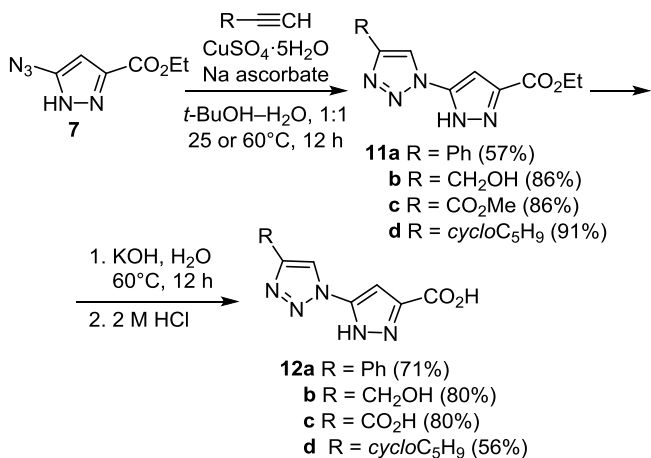
В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C 4-азидозамещенных пиразолкарбоновых кислот и их эфиров наблюдались

сильно уширенные сигналы за счет медленных (в шкале времени ЯМР) динамических процессов, что не позволяло надежно установить структуру образующихся соединений. Для установления причины существования динамических явлений в спектрах ЯМР, а также однозначного соотношения между сигналами протонов и атомов углерода в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **6**, **7** и **10** были проведены эксперименты ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HMBC, полностью подтвердившие структуру полученных соединений.

Предложенный нами подход – использовать в реакциях циклоприсоединения не азидокислоты, а их сложные эфиры – оказался удачным.

Присоединение фенилацетилену к этилазидокарбоксилату **7** в присутствии $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (5 моль. %) и аскорбата Na (10 моль. %) проводилось в системе *t*-BuOH– H_2O , 1:1 в инертной атмосфере. При комнатной температуре присоединение протекает очень медленно, поэтому было решено повысить температуру реакционной смеси (60 °C). В таких условиях реакцию удалось провести за 10–12 ч. Триазол **11a** был выделен с выходом 57%. Аналогично были получены триазолы **11b–c** (схема 3). Присоединение этилазидокарбоксилата **7** к эквимольному количеству пропаргилового спирта как при комнатной температуре, так и при нагревании до 60 °C проходило с неполной конверсией азидо **7**. Поэтому нами был взят четырехкратный избыток пропаргилового спирта, в этом случае реакция проходила при 60 °C за 10–12 ч с полной конверсией азидо и с выходом триазола **11b** 86%. Триазол **11c** был получен присоединением эквимольного количества метилпропиолата к азиду **7**. Реакция легко протекает при температуре 25 °C с полной конверсией за 12 ч. Выход соответствующего триазола **11c** составил тоже 86%. Присоединение циклопентацетилену к азиду **7** при комнатной температуре происходит медленно. Даже спустя неделю не наблюдалось полной конверсии азидо. Реакцию решено было провести при нагревании. Действительно, при нагревании до 60 °C реакция полностью протекает за 10–12 ч. Соответствующий триазол **11d** был выделен с выходом 91%. Во всех случаях соединения **11a–d** образовывались в качестве единственных продуктов и не требовали дополнительной очистки.

Схема 3

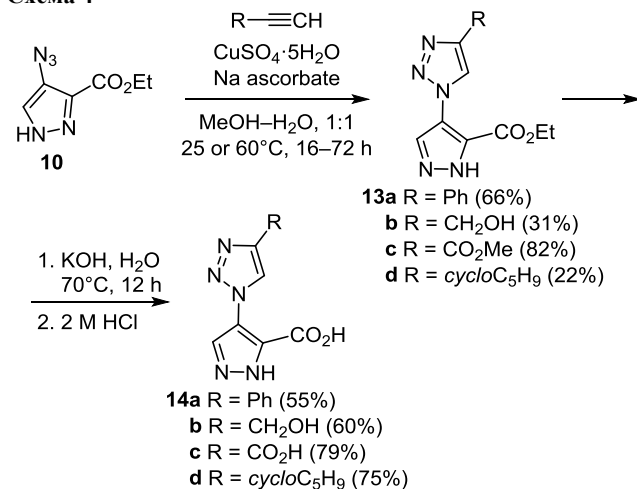


Идентификация продуктов проводилась по появлению сигналов триазольного протона в спектре ЯМР ^1H в интервале 9.28–8.40 м. д. и сигналов заместителей R триазольного фрагмента, а также по исчезновению полосы поглощения азидогруппы в ИК спектре при 2160–2120 cm^{-1} . Сигналы атомов углерода пиразольного и триазольного циклов наблюдаются в спектре ЯМР ^{13}C в диапазоне 152.0–99.4 м. д. Кроме того, структура полученных соединений была подтверждена масс-спектрометрией высокого разрешения и элементным анализом.

Соединения **12a–d** были получены щелочным гидролизом соответствующих триазолилкарбоксилатов **11a–d** обработкой водным раствором KOH (3 экв.) в течение 12 ч при температуре 60 °C с последующим подкислением раствором 2 M HCl до значений pH 1. Образующийся при этом осадок отфильтровывали. Соответствующие 5-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоновые кислоты **12a–d** были выделены с выходами 56–80% (схема 3). Строение соединений **12a–d** было установлено спектроскопией ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК и подтверждено масс-спектрометрией высокого разрешения, а для соединений **12a,c** также и элементным анализом.

4-(1*H*-1,2,3-Триазол-1-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилаты **13a–d** были получены аналогично методике получения изомерных триазолилкарбоксилатов **11a–d**. Ввиду плохой растворимости этилазидокарбоксилата **10** в *t*-BuOH, все реакции присоединения ацетиленов проводили в системе MeOH– H_2O , 1:1 в инертной атмосфере (схема 4).

Схема 4



Присоединение фенилацетилену к азидокарбоксилату **10** в присутствии $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (5 моль. %) и аскорбата Na (10 моль. %) происходит значительно хуже, чем в случае с азидокарбоксилатом **7**. Реакция протекает с полной конверсией азидо **10** при температуре 60 °C за 48 ч. Продукт **13a** был выделен с выходом 66%. Присоединение этилазидокарбоксилата **10** к эквимольному количеству пропаргилового спирта как при комнатной температуре, так и при нагревании до 60 °C происходило с неполной конверсией азидо **10**, как и в случае с азидом **7**. Поэтому был взят четырех-

кратный избыток пропаргилового спирта, в таком случае реакция проходила при температуре 60 °С за 16–17 ч с полной конверсией азида и с выходом триазола **13b** 31%. Низкий выход продукта, вероятно, связан с его хорошей растворимостью в H₂O, что затрудняет его выделение. В спектре ЯМР ¹H наблюдаются отдельные уширенные сигналы в области протонов NH и протонов пиразола с соотношением интенсивностей 0.2 к 0.8 общей интенсивностью в один протон каждый. Объяснением наблюдаемого может быть наличие двух NH-таутомеров. Остальные сигналы обоих таутомеров совпадают. Триазол **13c** был получен присоединением эквивалентного количества метилпропиолата к азиду **10**. Реакция легко протекает при температуре 25 °С с полной конверсией за 16 ч. Выход соответствующего триазола **13c** составил 82%. Присоединение циклопентилацетилена к азиду **7** удалось провести только при нагревании. Реакция полностью протекает за 72 ч при температуре 60 °С. Соответствующий триазол **13d** был выделен с выходом 22%.

Идентификация продуктов проводилась по появлению сигналов триазольного протона в спектре ЯМР ¹H в интервале 9.15–8.18 м. д. и сигналов заместителей R триазольного фрагмента, а также по исчезновению полосы поглощения азидогруппы в ИК спектре при 2160–2120 см⁻¹. Стоит отметить, что, в отличие от спектров ЯМР ¹H и ¹³C изомерных триазолилкарбоксилатов **11a–d**, в спектрах ЯМР ¹H соединений **13a–d** наблюдается сильно уширенный сигнал пиразольного протона в интервале 8.55–8.28 м. д., а в спектрах ЯМР ¹³C наблюдаются сильно уширенные сигналы атомов углерода триазольного и пиразольного циклов в диапазоне 150.8–120.3 м. д. Уширения сигналов, вероятно, связаны либо с существованием продуктов в двух таутомерных формах, что коррелирует со спектрами ЯМР ¹H и ¹³C соответствующих азидокарбоксилатов **6** и **10**, либо с внутримолекулярными пространственными ограничениями.

Соединения **14a–d** были получены щелочным гидролизом соответствующих триазолилкарбоксилатов **13a–d** обработкой водным раствором KOH (3 экв.) в течение 12 ч при температуре 70 °С с последующим подкислением 2 М раствором HCl до значений pH 1. Образующийся при этом осадок отфильтровывали. Соответствующие 4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоновые кислоты **14a–d** были выделены с выходами 55–79%. Строение соединений **14a–d** было установлено спектроскопией ЯМР ¹H, ¹³C, ИК и подтверждено масс-спектрометрией высокого разрешения.

Для синтеза биспиразолкарбоновых кислот **18** и **20** на базе 3,7-диазабикло[3.3.1]нонанов был использован метод, разработанный нами ранее по введению азидопиразолкарбоксилатов в реакцию [3+2]-циклоприсоединения, а именно – конъюгация биспидинового каркаса с пиразольными группами через триазольные линкеры. Для этого был разработан способ введения ацетиленовых фрагментов в биспидин бис-*N*-алкилированием пропаргилбромидом. В качестве исходного каркаса был взят 1,5-диметилбиспидин-9-он (**15**) (схема 4), уже полученный нами ранее согласно описанной методике.³¹ Биспропаргиллирование биспидина **15** проводи-

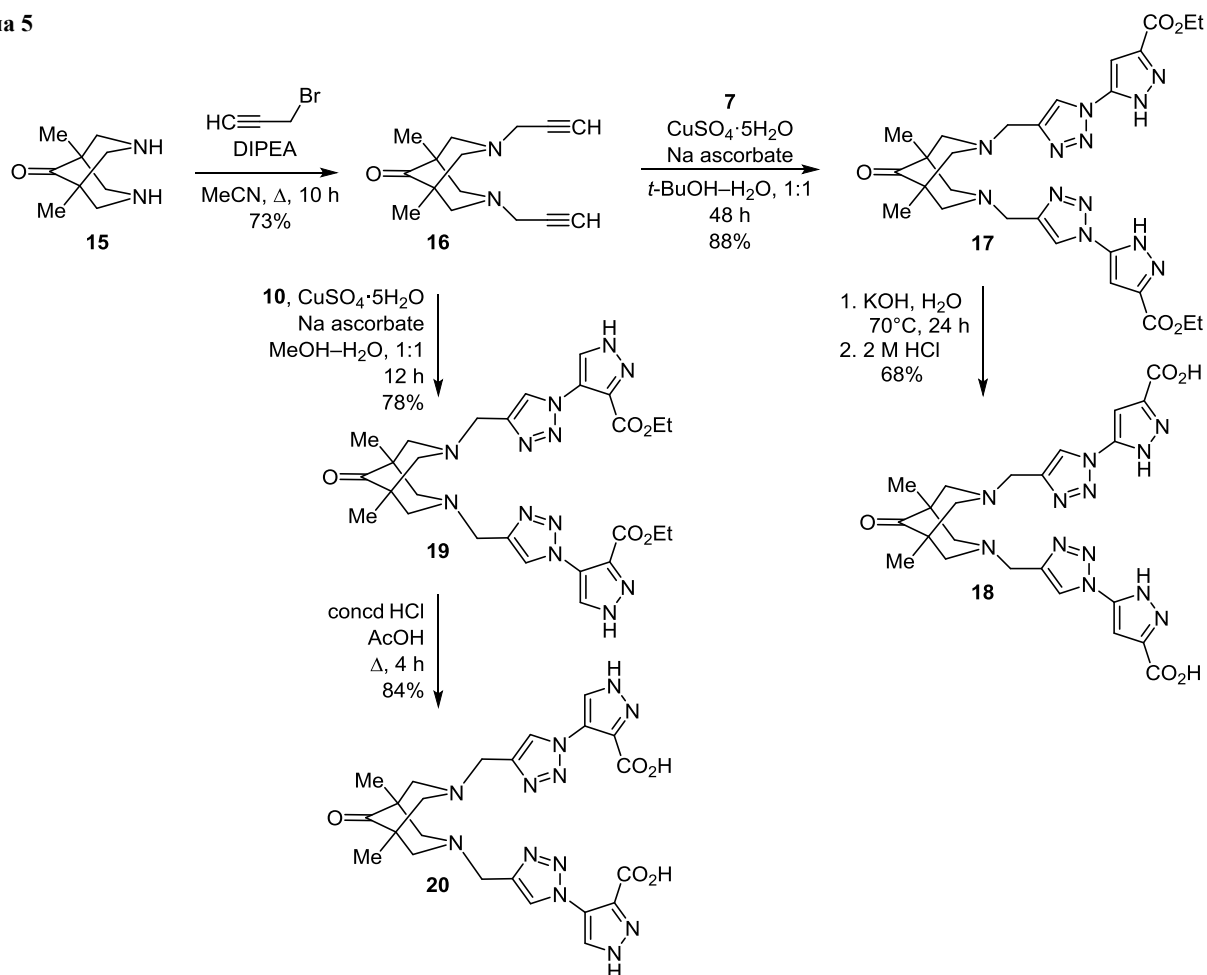
лось кипячением в MeCN в присутствии 2 экв. пропаргилбромиды и 2 экв. DIPEA в течение 10 ч. Очистка выделенного биспропаргилбиспидина **16** проводилась с помощью колоночной хроматографии. Выход чистого продукта составил 73% (схема 5). Бистриазолилпиразолкарбоксилат **7** был получен присоединением 2 экв. азидопиразолкарбоксилата **7** к биспропаргилбиспидину в инертной атмосфере в системе *t*-BuOH–H₂O, 1:1 в присутствии CuSO₄·5H₂O (5 моль. %) и аскорбата Na (10 моль. %). Реакция протекает при комнатной температуре за 48 ч с хорошим выходом – 88%. Соединение **17** образуется в качестве единственного продукта. Бистриазолилпиразолкарбоксилат **19** был получен присоединением 2 экв. азидопиразолкарбоксилата **10** к биспропаргилбиспидину **16** в инертной атмосфере в системе MeOH–H₂O, 1:1 в присутствии CuSO₄·5H₂O (5 моль. %) и аскорбата Na (10 моль. %). Реакция протекает при комнатной температуре за 12 ч также с хорошим выходом – 78%. Соединение **19** образуется в качестве единственного продукта.

Идентификация продуктов проводилась по появлению сигналов триазольного протона в спектре ЯМР ¹H при 8.51 м. д. для соединения **17** и при 8.32 м. д. для соединения **19**, появлению сигналов пиразольных фрагментов и по исчезновению сигнала ацетиленовых протонов, а также по исчезновению полосы поглощения азидогруппы в ИК спектре при 2160–2120 см⁻¹. В спектре ЯМР ¹H соединения **19** наблюдается сильно уширенный сигнал пиразольного протона при 8.36 м. д., который накладывается на сигнал триазольного протона при 8.32 м. д. Структура полученных соединений была также установлена с помощью спектроскопии ЯМР ¹³C и подтверждена масс-спектрометрией высокого разрешения, а для соединения **17** – и элементным анализом. Стоит особо отметить, что перед введением в дальнейшую реакцию гидролиза бистриазолилпиразолкарбоксилаты **17** и **19** должны быть тщательно очищены от следов Cu(II) либо промыванием большим количеством H₂O, либо пропусканием через короткую колонку с силикагелем, используя в качестве элюента смесь CHCl₃–MeOH, 5:1.

Бистриазолилпиразолкарбоновая кислота **18** была получена щелочным гидролизом карбоксилата **17** при температуре 70 °С в течение 1 сут с последующим подкислением 2 М раствором HCl. Оказалось, что для достижения хорошего результата очень важно аккуратно проводить подкисление до установления pH не менее 3–4, так как именно в этом случае образуется осадок, который затем отфильтровывают. В более кислой среде продукт переходит водорастворимую протонированную форму, что сильно затрудняет выделение продукта, свободного от неорганических солей. Целевое соединение **18** было выделено с выходом 68%. Структура продукта установлена спектроскопией ИК, ЯМР ¹H, ¹³C и подтверждена масс-спектрометрией высокого разрешения. Результаты элементного анализа позволяют предложить, что соединение кристаллизуется в форме гидрата **18**·4H₂O.

При получении бистриазолилпиразолкарбоновой кислоты **20** щелочным гидролизом соответствующего карбоксилата **19** по аналогичной методике на стадии

Схема 5



выделения продукта возникают большие трудности. При подкислении 2 M раствором HCl не удается подобрать подходящее значение pH среды, при котором образуется непротонированная форма. При pH 5–6 образуется осадок, который содержит частично протонированную форму продукта. При более низких значениях pH продукт полностью переходит в протонированную водорастворимую форму. Для того чтобы исключить образование неорганических солей и облегчить выделение продукта, было решено получать целевую бистриазолилпиразолкарбоновую кислоту **20** гидролизом карбоксилата **19** в кислой среде. Соединение **20** было получено кипячением карбоксилата **19** в течение 4 ч в концентрированной HCl с добавлением для обеспечения хорошей растворимости ледяной AcOH в соотношении 1:1 (схема 5). Структура продукта установлена спектроскопией ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C и подтверждена масс-спектрометрией высокого разрешения. В спектре ЯМР ^1H наблюдается наличие сигнала метильной группы AcOH при 1.90 м. д. в соотношении 1:1 с сигналами соединения **20**, которое не изменяется даже при длительной сушке продукта при пониженном давлении при 80 °C. Результаты элементного анализа позволяют предложить такой состав продукта – $20 \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{AcOH}$. Вероятно, три молекулы HCl протонируют три основных центра молекулы, а AcOH находится в полости молекулы, выполняющей, таким образом, роль рецептора.

Неожиданное дополнительное подтверждение определенных рецепторных свойств соединений **18** и **20** было обнаружено при изучении их растворимости в ДМФА, проведенном с целью получения монокристаллов, пригодных для PCA. При упаривании раствора кислоты **18** и последующей сушке при пониженном давлении полученного твердого образца было обнаружено (по спектрам ЯМР), что в полученном сухом продукте содержится комплекс состава **18**·ДМФА. Если произвести подобные манипуляции с продуктом состава $20 \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{AcOH}$, то по спектру ПМР однозначно видна замена молекулы AcOH на молекулу ДМФА.

Таким образом, нами были разработаны методы синтеза ранее неизвестных *N*-незамещенных 5- и 4-азидо-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот из соответствующих доступных аминопроизводных. Была изучена возможность каталитического циклоприсоединения алкинов с заместителями различной природы с образованием соответствующих триазолов. Впервые проведено конъюгирование биспидинов с азолами с помощью катализируемой медью реакции [3+2]-циклоприсоединения. Наряду с успешным синтезом целевых соединений, мы установили принципиальные как спектральные различия, так и различия в реакционной способности 5- и 4-азидо-1*H*-пиразол-3-карбоксилатов. Впервые для этих соединений были проведены дополнительные двумерные эксперименты ЯМР, которые позволили однозначно установить их структуры.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре с фурье-преобразованием Thermo Scientific Nicolet iS5 FTIR с приставками iD1 Transmission и iD7 ATR (алмаз). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборах Bruker Avance 400 (400 и 101 МГц соответственно), Bruker DRX-500 (500 и 126 МГц соответственно), Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно) и Bruker Avance IIIHD 500 (500 и 126 МГц соответственно) при 298 К (если температура не указана особо). Спектр ЯМР ^{14}N соединения **6** зарегистрирован на приборе Bruker DRX-500 (36 МГц) в ДМСО- d_6 . Внутренний стандарт для ядер ^1H и ^{13}C – ТМС, для ядер ^{14}N – нитрометан. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (прямой ввод, ионизация ЭУ, 70 эВ). Масс-спектры высокого разрешения при ионизации электрораспылением зарегистрированы на приборе Bruker MicroTOFII. Элементный состав определен на автоматическом CHNS/O микроанализаторе PerkinElmer Series II 2400. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборах Stuart SMP20 и Electrothermal IA9000. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60G F254. Для хроматографии использован силикагель Carl Roth Silica gel 60, размер частиц 0.04–0.063 мм.

Все использованные в работе реагенты и растворители (чистота 90.0–99.9+ %) получены из коммерческих источников (Sigma-Aldrich, abcr, ИРЕА 2000), при необходимости подвергнуты дополнительной очистке до достижения аналитической чистоты стандартным образом непосредственно перед использованием.

5-Нитро-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (1) получена из 41 г 3(5)-метил-1H-пиразола согласно литературным методикам.^{22,23} Выход по стадии окисления 33 г (85%), т. пл. 175–176 °С (т. пл. 174–175 °С²³). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 15.02 (2H, уш. с, NH, COOH); 7.41 (1H, с, H-4 пиразол).

4-Нитро-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (3) получена из 30 г 3(5)-метил-1H-пиразола согласно литературной методике.²⁴ Общий выход по стадиям нитрования и окисления 34 г (59%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 208–209 °С (т. пл. 206–208 °С²⁴).

Синтез 5- и 4-амино-1H-пиразол-3-карбоновых кислот 2, 4 (общая методика). Восстановление нитрогруппы проведено согласно литературной методике.²¹ В 30 мл H_2O суспендируют 0.032 моль соответствующей нитрокислоты **1, 3**. К суспензии при перемешивании добавляют 0.8 г активированного угля, 6.55 мл (6.71 г, 0.134 моль) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (95%, ρ 1.023 г/см³) и 64 мг $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Реакционную смесь кипятят в колбе с обратным холодильником при перемешивании в течение 30 ч. Горячий раствор фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении досуха. Полученный сухой остаток растворяют в 20 мл H_2O и аккуратно подкисляют 2 М раствором HCl до слабокислой среды (рН 4–5). Выпавший осадок отфильтровывают и промывают небольшим количеством H_2O . Продукт сушат в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 до постоянной массы.

5-Амино-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (2). Выход 3.25 г (80%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 245–246 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 5.77 (1H, с, H-4 пиразол). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 162.2; 152.8; 138.3; 92.3. Спектр ЯМР ^1H и т. пл. полученного соединения совпадает с литературными данными.²³

4-Амино-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (4). Выход 3.05 г (75%), фиолетовое твердое вещество, т. пл. 212–213 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.05 (1H, с, H-5 пиразол); 5.23 (2H, уш. с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 162.4; 136.2; 125.5; 119.5.

Синтез 5- и 4-азидо-1H-пиразол-3-карбоновых кислот 5, 6 (общая методика). В 50 мл 2 М раствора HCl растворяют 0.0173 моль соответствующей аминокислоты **2, 4** и охлаждают до 0 °С на ледяной бане. К реакционной смеси по каплям добавляют водный раствор 0.019 моль NaNO_2 . Раствор перемешивают в течение 30 мин, после чего к раствору аккуратно добавляют водный раствор 0.026 моль NaN_3 . Реакционную смесь оставляют перемешиваться в течение 3–4 ч. Выпавший осадок отфильтровывают на стеклянном фильтре и промывают небольшим количеством H_2O , затем высушивают в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 до постоянной массы. Фильтрат экстрагируют EtOAc , органический слой отделяют и высушивают над безводным Na_2SO_4 . Экстракт упаривают при пониженном давлении на роторном испарителе и получают твердый остаток. Оба твердых вещества объединяют.

5-Азидо-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (5). Выход 2.32 г (87%), желтое твердое вещество, т. пл. 164–165 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3309 (NH), 3101 (OH), 2125 (N_3), 1675 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 13.76 (2H, уш. с, NH, COOH); 6.48 (1H, с, H-4 пиразол). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 160.3; 147.6; 136.9; 98.9. Найдено, *m/z*: 154.0363 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, *m/z*: 154.0360. Найдено, %: С 31.51; Н 1.82; N 45.37. $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 31.38; Н 1.98; N 45.74.

4-Азидо-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (6). Выход 1.88 г (71%), коричневое твердое вещество, т. пл. 139–140 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3249 (NH), 3145 (COOH), 2150 (N_3), 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 13.46 (2H, уш. с, NH, COOH); 7.75 (1H, с, H-5 пиразол). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6 , 343 К), δ , м. д.: 13.14 (2H, уш. с, NH, COOH); 7.69 (1H, с, H-5 пиразол). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 161.5; 129.6 (уш. с); 124.2. Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6 , 343 К), δ , м. д.: 161.4; 130.5; 128.7; 124.2. Спектр ЯМР ^{14}N , δ , м. д.: –138.07 (N_3). Найдено, *m/z*: 154.0354 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, *m/z*: 154.0360. Найдено, %: С 31.43; Н 1.83; N 45.74. $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 31.38; Н 1.98; N 45.74.

Этил-5-азидо-1H-пиразол-3-карбоксилат (7). В 20 мл абсолютного EtOH растворяют 1.5 г (0.0098 моль) 3-азидо-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**5**). К раствору по каплям добавляют 1.45 мл (2.38 г, 0.020 моль) SOCl_2 и кипятят при перемешивании в колбе с обратным холодильником в течение 4 ч. Растворитель

удаляют при пониженном давлении на роторном испарителе. Сухой остаток заливают H_2O и экстрагируют $EtOAc$. Органический слой отделяют и сушат над безводным Na_2SO_4 , а затем упаривают при пониженном давлении. Выход 1.51 г (84%), твердое желтое вещество, т. пл. 92–93 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3261 (NH), 2125 (N_3), 1701 (C=O). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 13.92 (1H, с, NH); 6.55 (1H, с, H-4 пиразол); 4.30 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.28 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 158.4; 147.5; 135.1; 98.7; 61.2; 14.1. Найдено, m/z : 182.0671 $[M+H]^+$. $C_6H_8N_5O_2$. Вычислено, m/z : 182.0673. Найдено, %: С 39.84; Н 3.80; N 38.22. $C_6H_7N_5O_2$. Вычислено, %: С 39.78; Н 3.90; N 38.66.

Этил-4-амино-5-хлоро-1H-пиразол-3-карбоксилат (8). В 25 мл абсолютного $EtOH$ растворяют 1.19 г (0.0078 моль) 4-азидо-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (6). К раствору по каплям добавляют 1.3 мл $SOCl_2$ (2.14 г, 0.0179 моль) и кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении на роторном испарителе досуха, промывают небольшим количеством H_2O и экстрагируют $EtOAc$. Органический слой отделяют и сушат над безводным Na_2SO_4 . Экстракт упаривают досуха при пониженном давлении. Полученное коричневое масло сушат до постоянной массы в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 . При стоянии продукт постепенно кристаллизуется. Выход 1.27 г (86%), твердое желтое вещество, т. пл. 101–102 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3407 (NH_2), 1710 (C=O). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 13.19 (1H, уш. с, NH); 4.84 (2H, уш. с, NH_2); 4.28 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 159.3; 131.9; 126.5; 117.3; 60.2; 14.3. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 189 $[M]^+$ (64), 191 $[M]^+$ (21), 161 $[M-C_2H_4]^+$ (35), 143 $[M-EtOH]^+$ (100). Найдено, m/z : 212.01967 $[M+Na]^+$. $C_6H_8ClN_3NaO_2$. Вычислено, m/z : 212.01972.

Гидрохлорид этил-4-амино-1H-пиразол-3-карбоксилата (9). В 20 мл абсолютного $EtOH$ суспендируют 2 г (0.0157 моль) аминокислоты 4. К суспензии по каплям добавляют 1.17 мл (1.92 г, 0.0161 моль) $SOCl_2$. Реакционную смесь кипятят в течение 12 ч до полной гомогенизации. При этом образуется раствор вишневого цвета. Растворитель удаляют при пониженном давлении на роторном испарителе. Твердый остаток сушат в вакуумном эксикаторе до постоянной массы. Выход 3.0 г (99%), розовое твердое вещество, т. пл. 114–115 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 10.22 (4H, уш. с, NH, $^+NH_3$); 8.03 (1H, с, H-3 пиразол); 4.28 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 1.30 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 160.5; 133.7; 127.3; 116.6; 60.8; 14.1. Найдено, m/z : 178.05868 $[M+Na]^+$. $C_6H_9N_3NaO_2$. Вычислено, m/z : 178.05870.

Этил-4-азидо-1H-пиразол-3-карбоксилат (10). В 80 мл 2 М раствора HCl растворяют 3 г (0.0157 моль) гидрохлорида 9 и охлаждают до 0 °С на ледяной бане. К реакционной смеси по каплям добавляют водный раствор 1.38 г (0.02 моль) $NaNO_2$. Раствор перемешивают в течение 30 мин, после чего к раствору аккуратно добавляют водный раствор 1.63 г (0.025 моль)

NaN_3 . Реакционную смесь оставляют перемешиваться в течение 3–4 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают небольшим количеством H_2O , а затем сушат в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 до постоянной массы. Фильтрат экстрагируют $EtOAc$, органический слой отделяют и сушат над безводным Na_2SO_4 . Экстракт упаривают при пониженном давлении на роторном испарителе и получают твердый остаток. Оба твердых вещества объединяют. Выход 1.86 г (65%), светлорозовое твердое вещество, т. пл. 122–123 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3210 (NH), 2101 (N_3), 1678 (C=O). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 13.97 (0.4H, уш. с, NH); 13.64 (0.6H, уш. с, NH); 7.92 (0.7H, уш. с, H-5 пиразол); 7.68 (0.3H, уш. с, H-5 пиразол); 4.29 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.29 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 12.20 (1H, уш. с, NH); 7.70 (1H, с, H-5 пиразол); 4.50 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.46 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 161.5; 158.5; 134.6; 133.8; 123.7; 60.9; 14.6. Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 160.8; 131.8; 126.6; 124.4; 61.6; 14.4. Найдено, m/z : 204.0496 $[M+Na]^+$. $C_6H_7N_5NaO_2$. Вычислено, m/z : 204.0492.

Синтез 5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилатов 11a–с (общая методика). В 4 мл $t-BuOH$ растворяют 1.7 ммоль этил-5-азидо-1H-пиразол-3-карбоксилата 7 и 1.7 ммоль соответствующего ацетилен (фенилацетилен, пропаргилового спирта, метилпропиолата и циклопентилацетилен) (в случае соединения 11b берется 4-кратный избыток пропаргилового спирта). К раствору реагентов добавляют раствор 34 мг (0.17 ммоль, 10 моль. %) аскорбата Na в 2 мл H_2O при интенсивном перемешивании. Колбу вакуумируют и заполняют аргоном. Затем к реакционной смеси добавляют раствор 21 мг (0.085 ммоль, 5 моль. %) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ в 2 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при температуре 60 °С в случае соединений 11a,b,d и при температуре 25 °С в случае соединения 11c, а затем выливают в ледяную H_2O , при этом выпадает осадок. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают небольшим количеством холодной H_2O , а затем сушат в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 . Фильтрат экстрагируют $EtOAc$, органический слой отделяют и сушат над безводным Na_2SO_4 , а затем упаривают при пониженном давлении на роторном испарителе и получают твердый остаток. Оба твердых вещества объединяют.

Этил-5-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (11a). Выход 275 мг (57%), бежевое твердое вещество, т. пл. 210–211 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3203 (NH), 1710 (C=O). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 14.53 (1H, с, NH); 9.19 (1H, с, H-5 триазол); 7.97 (2H, д, $J = 7.5$, H Ph); 7.48 (2H, т, $J = 7.6$, H Ph); 7.37 (1H, т, $J = 7.3$, H Ph); 7.23 (1H, с, H-4 пиразол); 4.37 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 1.34 (3H, т, $J = 7.07$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 158.3; 146.9; 146.3; 135.4; 130.0; 129.0; 128.4; 125.5; 119.5; 99.7; 61.5; 14.1. Найдено, m/z : 284.1140 $[M+H]^+$. $C_{14}H_{14}N_5O_2$. Вычислено, m/z : 284.1142. Найдено, %: С 58.86; Н 4.55; N 24.97. $C_{14}H_{13}N_5O_2$. Вычислено, %: С 59.36; Н 4.63; N 24.72.

Этил-5-[4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1H-пиразол-3-карбоксилат (11b). Выход 347 мг (86%), желтое твердое вещество, т. пл. 223–224 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3384 (ОН), 3218 (NH), 1701 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 14.45 (1H, с, NH); 8.48 (1H, с, Н-5 триазол); 7.19 (1H, с, Н-4 пиразол); 5.31 (1H, т, $J = 5.6$, CH_2OH); 4.60 (2H, д, $J = 4.2$, CH_2OH); 4.36 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 1.33 (3H, т, $J = 6.7$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 158.3; 148.7; 146.4; 135.3; 121.0; 99.6; 61.4; 54.8; 14.1. Найдено, m/z : 238.0937 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 238.0935.

Метил-1-[3-(этоксикарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (11c). Выход 390 мг (86%), бежевое твердое вещество, т. пл. 190–191 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3196 (NH), 1719 (C=O), 1684 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 14.59 (1H, с, NH); 9.28 (1H, с, Н-5 триазол); 7.29 (1H, с, Н-4 пиразол); 4.35 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 3.86 (3H, с, OCH_3); 1.33 (3H, т, $J = 6.9$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 160.4; 158.2; 145.4; 139.2; 135.4; 127.4; 100.6; 61.5; 52.1; 14.1. Найдено, m/z : 266.0886 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 266.0884. Найдено, %: С 45.31; Н 4.08; N 26.43. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: С 45.29; Н 4.18; N 26.41.

Этил-5-(4-циклопентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (11d). Выход 425 мг (91%), бежевое твердое вещество, т. пл. 179–180 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3246 (NH), 2955 (CH), 1711 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 14.40 (1H, с, NH); 8.40 (1H, с, Н-5 триазол); 7.14 (1H, с, Н-4 пиразол); 4.34 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 3.16 (1H, кв, $J = 7.4$, СН циклопентан); 2.06–1.96 (2H, м, CH_2 циклопентан); 1.74–1.60 (6H, м, CH_2 циклопентан); 1.32 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 158.4; 152.0; 146.8; 135.2; 119.2; 99.4; 61.4; 36.1; 32.7; 24.7; 14.1. Найдено, m/z : 276.1451 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 276.1455.

Синтез 5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоновых кислот 12a–d (общая методика). В 25 мл водного раствора 330 мг (0.0059 моль) КОН растворяют 0.0019 моль соответствующего карбоксилата **11a–d**. Полученный раствор перемешивают при 60 °С в течение 12 ч. Затем раствор пропускают через тонкий слой силикагеля и подкисляют 2 М раствором HCl до pH 1, при этом выпадает осадок. Осадок отфильтровывают и сушат в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 . Фильтрат экстрагируют EtOAc, органический слой отделяют и сушат над безводным Na_2SO_4 , а затем упаривают при пониженном давлении на роторном испарителе и получают твердый остаток. Оба твердых вещества объединяют.

5-(4-Фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (12a). Выход 344 мг (71%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 269–270 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3141 (NH), 2985 (OH), 1689 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 14.38 (1H, с, NH); 13.88 (1H, уш. с, COOH); 9.18 (1H, с, Н-5 триазол); 7.98 (2H, д, $J = 7.3$, Н Ph); 7.48 (2H, т, $J = 7.5$, Н Ph); 7.37 (1H, т, $J = 7.3$, Н Ph); 7.19 (1H, с, Н-4 пиразол). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6),

δ , м. д.: 159.8; 146.9; 146.2; 136.5; 130.0; 129.0; 128.4; 125.5; 119.5; 99.6. Найдено, m/z : 256.0834 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 256.0829.

5-[4-(Гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (12b). Выход 318 мг (80%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 264–265 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3213 (ОН), 2971–2350 (COOH), 1699 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 14.27 (1H, с, NH); 13.81 (1H, уш. с, COOH); 8.45 (1H, с, Н-5 триазол); 7.11 (1H, с, Н-4 пиразол); 5.29 (1H, уш. с, CH_2OH); 4.58 (2H, с, CH_2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 160.0; 148.7; 146.2; 136.6; 120.9; 99.4; 54.8. Найдено, m/z : 210.0614 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 210.0622.

1-(3-Карбокси-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (12c). Выход 340 мг (80%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 190–191 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3142 (NH), 3088–2526 (COOH), 1694 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 14.38 (1H, с, NH); 13.59 (2H, уш. с, COOH); 9.13 (1H, с, Н-5 триазол); 7.20 (1H, с, Н-4 пиразол). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 161.4; 159.7; 145.5; 140.3; 136.6; 127.1; 100.4. Найдено, m/z : 224.0414 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 224.0414.

5-(4-Циклопентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (12d). Выход 263 мг (56%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 244–245 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH), 3200–2574 (COOH), 2957 (циклопентил), 1664 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 14.22 (1H, с, NH); 13.75 (1H, уш. с, COOH); 8.38 (1H, с, Н-5 триазол); 7.08 (1H, с, Н-4 пиразол); 3.18 (1H, кв, $J = 7.9$, СН циклопентан); 2.06–1.97 (2H, м, CH_2 циклопентан); 1.83–1.55 (6H, м, CH_2 циклопентан). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 159.8; 152.0; 146.4; 136.5; 119.2; 99.3; 36.1; 32.8; 24.7. Найдено, m/z : 248.1144 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 248.1142.

Синтез 4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилатов 13a–d (общая методика). В 15 мл MeOH растворяют 3.3 ммоль этил-4-азидо-1H-пиразол-3-карбоксилата (**10**) и 3.3 ммоль соответствующего ацетилен (фенилацетилен, пропаргилового спирта, метилпропиола, циклопентилацетилен) (в случае соединения **13b** берется 4-кратный избыток пропаргилового спирта). К раствору реагентов при интенсивном перемешивании добавляют раствор 67 мг (0.33 ммоль, 10 моль. %) аскорбата Na в 7.5 мл H_2O . Колбу вакуумируют и заполняют аргоном. Затем к реакционной смеси добавляют раствор 43 мг (0.17 ммоль, 5 моль. %) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 7.5 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивают при температуре 25 °С в течение 48 ч в случае соединения **13a**, 16 ч в случае соединений **13b,c**, 72 ч при температуре 60 °С в случае соединения **13d**. Растворитель из реакционной смеси удаляют при пониженном давлении на роторном испарителе досуха. Сухой остаток экстрагируют EtOAc, органический слой промывают H_2O и отделяют, а затем сушат над безводным Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении на роторном испарителе, получая твердый остаток.

Этил-4-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (13a). Выход 617 мг (66%), бежевое

твердое вещество, т. пл. 220–221 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3240 (NH), 1703 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 14.15 (1H, уш. с, NH); 8.93 (1H, с, Н-5 триазол); 8.54 (1H, уш. с, Н-3 пиразол); 7.91 (2H, д, $J = 7.6$, Н Ph); 7.48 (2H, т, $J = 7.6$, Н Ph); 7.36 (1H, т, $J = 7.4$, Н Ph); 4.20 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 1.12 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 160.5; 146.0; 136.0; 130.4; 129.0; 128.1; 125.2; 124.4; 121.1; 60.6; 13.7. Найдено, m/z : 284.1144 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 284.1142.

Этил-4-[4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1H-пиразол-5-карбоксилат (13b). Выход 241 мг (31%), бледно-желтое твердое вещество, т. пл. 164–165 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3371 (OH), 3247 (NH), 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 14.49 (0.2H, уш. с, NH); 14.04 (0.8H, уш. с, NH); 8.45 (0.8H, уш. с, Н-3 пиразол); 8.12 (0.2H, уш. с, Н-3 пиразол); 8.31 (1H, с, Н-5 триазол); 5.28 (1H, с, CH_2OH); 4.60 (2H, с, CH_2OH); 4.21 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.18 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 160.6; 147.7; 135.7; 127.9; 125.5; 121.4; 60.6; 54.9; 13.8. Найдено, m/z : 238.0936 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 238.0935.

Метил-1-[5-(этоксикарбонил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (13c). Выход 718 мг (82%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 195–196 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3150 (NH), 1740 (C=O), 1703 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 14.14 (1H, уш. с, NH); 9.15 (1H, с, Н-5 триазол); 8.55 (1H, с, Н-3 пиразол); 4.16 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 3.86 (3H, с, OCH_3); 1.12 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 160.6; 160.4; 138.3; 136.0; 132.0; 128.4; 120.3; 60.7; 52.0; 13.8. Найдено, m/z : 266.0890 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 266.0884.

Этил-4-(4-циклопентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (13d). Выход 200 мг (22%), коричневое твердое вещество, т. пл. 149–150 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3230 (NH), 2957 (циклопентил), 1700 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 14.12 (1H, уш. с, NH); 8.34 (1H, с, Н-5 триазол); 8.18 (1H, с, Н-3 пиразол); 4.17 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 3.15 (1H, т, $J = 7.5$, СН циклопентан); 2.02 (2H, д, $J = 9.1$, CH_2 циклопентан); 1.73–1.60 (6H, м, CH_2 циклопентан); 1.13 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 160.1; 150.8; 135.0; 129.4; 123.8; 121.6; 60.7; 36.1; 32.9; 24.7; 13.8. Найдено, m/z : 276.1449 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 276.1455.

Синтез (1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоновых кислот 14a–d (общая методика). В 30 мл водного раствора 295 мг (0.0053 моль) КОН растворяют 0.0015 моль соответствующего карбоксилата **13a–d**, полученный раствор перемешивают при 70 °С в течение 12 ч. Затем раствор пропускают через тонкий слой силикагеля и подкисляют 2 М раствором HCl до pH 1, при этом выпадает осадок. Осадок отфильтровывают и сушат в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 до постоянной массы. Фильтрат экстрагируют EtOAc , органический слой отделяют, сушат над безводным Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении на роторном испарителе.

теле, получая твердый остаток. Оба твердых вещества объединяют.

4-(4-Фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (14a). Выход 211 мг (55%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 262–263 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3176 (NH), 3095 (OH), 1687 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 13.88 (2H, уш. с, NH, COOH); 8.94 (1H, с, Н-5 триазол); 8.36 (1H, уш. с, Н-3 пиразол); 7.91 (2H, д, $J = 7.7$, Н Ph); 7.48 (2H, т, $J = 7.6$, Н Ph); 7.37 (1H, т, $J = 7.4$, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 161.3; 146.0; 136.3; 130.5; 129.0; 128.1; 125.3; 124.3; 121.3. Найдено, m/z : 256.0828 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 256.0829.

4-[4-(Гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (14b). Выход 188 мг (60%), светло-оранжевое твердое вещество, т. пл. 212–213 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3154 (CH_2OH), 2925 (COOH), 1716 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 8.33 (1H, с, Н-5 триазол); 8.26 (1H, с, Н-3 пиразол); 4.59 (2H, с, CH_2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 161.0; 147.6; 130.9; 130.5 (уш. с); 125.3; 121.6; 54.9. Найдено, m/z : 210.0627 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 210.0622.

1-(5-Карбокси-1H-пиразол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (14c). Выход 264 мг (79%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 268–269 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3379 (NH), 3344 (COOH), 3304 (COOH), 1715 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 13.98 (1H, уш. с, NH); 13.26 (2H, уш. с, COOH); 9.02 (1H, с, Н-5 триазол); 8.41 (1H, уш. с, Н-3 пиразол). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 161.6; 161.0; 139.4; 136.3; 131.6; 128.3; 120.7. Найдено, m/z : 224.0423 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 224.0414.

4-(4-Циклопентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (14d). Выход 278 мг (75%), коричневое твердое вещество, т. пл. 239–240 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3147 (NH), 2957 (циклопентан), 2454 (COOH), 1681 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 13.69 (2H, уш. с, NH, COOH); 8.25 (1H, уш. с, Н-3 пиразол); 8.21 (1H, с, Н-5 триазол); 3.17 (1H, кв, $J = 7.6$, СН циклопентан); 2.02 (2H, д, $J = 8.2$, CH_2 циклопентан); 1.78–1.57 (6H, м, CH_2 циклопентан). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 160.9; 150.8; 135.6; 127.8; 123.6; 121.8; 36.1; 32.8; 24.7. Найдено, m/z : 248.1152 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 248.1142.

1,5-Диметил-3,7-ди(проп-2-ин-1-ил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (16). В 50 мл MeCN растворяют 3.00 г (0.018 моль) 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**15**). К раствору добавляют 2.71 мл (4.25 г, 0.036 моль) пропаргилбромида и 6.3 мл (4.65 г, 0.036 моль) DIPEA. Реакционную смесь кипятят в колбе с обратным холодильником при перемешивании в течение 10 ч. Контроль за протеканием реакции проводят методом ТСХ (проявление в иодной камере). Растворитель упаривают досуха при пониженном давлении на роторном испарителе. Остаток растворяют в 75 мл CH_2Cl_2 и промывают H_2O (2 × 45 мл). Органический слой отделяют и сушат над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривают досуха при пониженном давлении на роторном испарителе. Образуется

коричневое масло, которое кристаллизуется при стоянии. Коричневое масло очищают методом колоночной флеш-хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир – EtOAc, 1:1. После очистки образуется бесцветное масло, которое кристаллизуется в бесцветное твердое вещество. Выход 3.2 г (73%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 69–70 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3299 (СН алкин), 3268 (СН алкин), 1729 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.39 (4H, д, $J = 2.5$, 2CH_2); 3.09 (4H, д, $J = 11.1$, 2CH_2); 2.60 (4H, д, $J = 10.8$, 2CH_2); 2.24 (2H, т, $J = 2.4$, 2CH); 1.03 (6H, с, 2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 214.6; 78.2; 73.6; 64.3; 46.3; 45.7; 19.9. Найдено, m/z : 245.16478 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, m/z : 245.16484. Найдено, %: С 73.63; Н 8.30; N 11.38. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 73.74; Н 8.25; N 11.47.

Диэтил-5,5'-{4,4'-[(1,5-диметил-9-оксо-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(метилен)]бис(1H-1,2,3-триазол-4,1-диил)}бис(1H-пиразол-3-карбоксилат) (17). В 10 мл *t*-BuOH растворяют 400 мг (1.64 ммоль) биспропаргила **16** и 593 мг (3.27 ммоль) этил-5-азидо-1H-пиразол-3-карбоксилата **7**. К полученному раствору добавляют раствор 33 мг (0.164 ммоль, 10 моль. %) аскорбата Na в 5 мл H_2O . Колбу вакуумируют и заполняют аргоном. Затем к реакционной смеси добавляют раствор 20 мг (0.08 ммоль, 5 моль. %) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 5 мл H_2O . Оставляют перемешиваться при комнатной температуре на 2 сут. Выпадает бежевый осадок. Протекание реакции контролируют методом ТСХ (элюент петролейный эфир – EtOAc, 1:1) по исчезновению пятен исходных реагентов (проявление в иодной камере). Осадок отфильтровывают, промывают H_2O и сушат в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 до постоянной массы. Фильтрат экстрагируют EtOAc, промывают H_2O , органический слой отделяют, сушат над безводным Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении на роторном испарителе, получая твердый остаток. Экстрагированный продукт очищают методом флеш-хроматографии на силикагеле, элюент CHCl_3 –MeOH, 5:1. Затем оба твердых вещества объединяют. Выход 878 мг (88%), бежевое твердое вещество, т. пл. 202–203 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1730 (C=O), 1722 (EtO–C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 14.44 (2H, уш. с, NH); 8.51 (2H, с, Н-5 триазол); 7.20 (2H, с, Н-4 пиразол); 4.36 (4H, к, $J = 7.1$, $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 3.74 (4H, с, 2CH_2); 3.08 (4H, д, $J = 10.7$, 2CH_2); 2.40 (4H, д, $J = 10.7$, 2CH_2); 1.33 (6H, т, $J = 7.1$, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.86 (6H, с, 2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 214.3; 158.4; 146.1; 143.8; 135.5; 121.9; 99.5; 64.4; 61.4; 50.8; 46.0; 20.0; 14.1. Найдено, m/z : 607.2866 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_{12}\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 607.2848. Найдено, %: С 52.83; Н 5.44; N 27.75. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_{12}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 53.46; Н 5.65; N 27.71.

Гидрохлорид дигидрат 5,5'-{4,4'-[(1,5-диметил-9-оксо-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(метилен)]бис(1H-1,2,3-триазол-4,1-диил)}бис(1H-пиразол-3-карбоновой кислоты) (18·HCl·2H₂O). В 25 мл водного раствора 0.56 г (0.01 моль) КОН растворяют 1.543 г (0.0025 моль) бискарбоксилата **17**, полученный раствор перемешивают в течение 24 ч при 70 °С. Затем раствор пропускают через тонкий слой силикагеля и

подкисляют 2 М раствором HCl до pH 2–3, при этом выпадает бежевый осадок. Осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодной H_2O и сушат в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 до постоянной массы. Выход 933 мг (68%), твердое светло-серое вещество, т. пл. 267–268 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3111 (OH), 1713 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 14.28 (2H, с, NH); 11.52 (2H, уш. с, COOH); 8.80 (2H, с, Н-5 триазол); 7.11 (2H, с, Н-4 пиразол); 4.24 (4H, с, 2NCH_2); 3.62 (4H, д, $J = 10.6$, 2CH_2 биспидин); 2.96 (4H, д, $J = 10.6$, 2CH_2 биспидин); 0.87 (6H, с, 2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 208.7; 159.8; 146.0; 139.4; 137.1; 123.7; 99.2; 62.2; 49.6; 45.6; 16.0. Найдено, m/z : 551.2213 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_{12}\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 551.2222. Найдено, %: С 44.40; Н 5.50; N 26.90. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_{12}\text{O}_7$. Вычислено, %: С 44.34; Н 5.02; N 26.98.

Диэтил-4,4'-{[(1,5-диметил-9-оксо-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(метилен)]бис(1H-1,2,3-триазол-4,1-диил)}бис(1H-пиразол-3-карбоксилат) (19). В 70 мл MeOH растворяют 1.55 г (6.4 ммоль) биспропаргила **16** и 2.32 г (12.8 ммоль) этил-4-азидо-1H-пиразол-3-карбоксилата (**10**). К полученному раствору добавляют раствор 127 мг (0.64 ммоль, 10 моль. %) аскорбата Na в 35 мл H_2O . Колбу вакуумируют и заполняют аргоном. Затем к реакционной смеси добавляют раствор 80 мг (0.32 ммоль, 5 моль. %) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 35 мл H_2O . Оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч. Сразу начинает образовываться бежевый осадок. Протекание реакции контролируют методом ТСХ (элюент петролейный эфир – EtOAc, 1:1) по исчезновению пятен исходных реагентов (проявление в иодной камере). Осадок отфильтровывают, промывают H_2O и сушат в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 до постоянной массы. Фильтрат экстрагируют CH_2Cl_2 , промывают H_2O , органический слой отделяют, сушат над безводным Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении на роторном испарителе, получая твердый остаток. Экстрагированный и отфильтрованный продукты очищают методом флеш-хроматографии на короткой колонке с силикагелем, элюент CHCl_3 –MeOH, 5:1. Затем оба твердых вещества объединяют. Выход 3.03 г (78%), твердое бежевое вещество, т. пл. 211–212 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3235 (NH), 2928 (CH_2), 1710 (C=O сложный эфир), 1682 (C=O кетон). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 14.12 (2H, уш. с, 2NH); 8.36 (2H, уш. с, Н-5 пиразол); 8.32 (2H, с, Н-5 триазол); 4.17 (4H, к, $J = 7.1$, $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 3.72 (4H, с, 2NCH_2); 3.09 (4H, д, $J = 10.6$, 2CH_2 биспидин); 2.41 (4H, д, $J = 10.6$, 2CH_2 биспидин); 1.14 (6H, т, $J = 7.1$, $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 0.87 (6H, с, 2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 214.4; 160.1; 142.9; 133.4; 129.0; 126.5; 121.5; 64.5; 60.7; 51.0; 46.0; 20.0; 14.0. Найдено, m/z : 607.2844 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_{12}\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 607.2848.

Тригидрохлорид моноацетат 4,4'-{[(1,5-диметил-9-оксо-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(метилен)]бис(1H-1,2,3-триазол-4,1-диил)}бис(1H-пиразол-3-карбоновой кислоты) (20·3HCl·AcOH). В 20 мл ледяной AcOH растворяют 600 мг (0.99 ммоль) бискарбоксилата **19** и добавляют 25 мл HCl (6.69 М,

22%, ρ 1.108 г/см³). Образуется темно-изумрудный раствор, окраска которого при кипячении постепенно переходит в желтую. Реакционную смесь кипятят в течение 4 ч, а затем оставляют на ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении на роторном испарителе досуха и последовательно сушат в вакуумном эксикаторе над P₂O₅ и КОН в течение 2 сут. Продукт выделяют в виде тригидрохлорида моноацетата. Выход 595 мг (84%), твердое желтое вещество, т. пл. 244–245 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2922 (ОН), 1728 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 11.44 (2H, уш. с, NH); 10.29 (2H, уш. с, 2COOH); 8.69 (2H, с, Н-5 триазол); 8.24 (2H, с, Н-5 пирозол); 4.25 (4H, с, 2NCH₂); 3.60 (4H, д, *J* = 11.3, 2CH₂ биспидин); 2.97 (4H, д, *J* = 11.2, 2CH₂ биспидин); 1.90 (3H, с, CH₃COOH); 0.89 (6H, с, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 208.6; 172.1 (CH₃COOH); 161.0; 138.6; 132.81; 130.45; 128.4; 121.3; 62.3; 49.9; 45.6; 21.2 (CH₃COOH); 16.0. Найдено, *m/z*: 551.2231 [M+H]⁺. C₂₃H₂₇N₁₂O₅. Вычислено, *m/z*: 551.2222. Найдено, %: C 42.07; H 4.89; N 23.37. C₂₅H₃₃Cl₃N₁₂O₇. Вычислено, %: C 41.71; H 4.62; N 23.35.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C, а также спектры ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹⁵N HMBC соединений **6**, **7**, **10**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при поддержке РНФ (грант 19-73-20090).

Список литературы

- Cvijetic, I. N.; Tanc, M.; Juranic, I. O.; Verbic, T. Z.; Supuran, C. T.; Drakulic, B. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 4649.
- van Herk, T.; Brussee, J.; van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; van der Klein, P. A. M.; IJzerman, A. P.; Stanek, C.; Burmeister, A.; Lorenzen, A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3945.
- Frank, A. O.; Feldkamp, M. D.; Kennedy, J. P.; Waterson, A. G.; Pelz, N. F.; Patrone, J. D.; Vangamudi, B.; Camper, D. V.; Rossanese, O. W.; Chazin, W. J.; Fesik, S. W. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9242.
- Liu, G.; Xin, Z.; Pei, Z.; Hajduk, P. J.; Abad-Zapatero, C.; Hutchins, C. W.; Zhao, H.; Lubben, T. H.; Ballaron, S. J.; Haasch, D. L.; Kaszubska, W.; Rondinone, C. M.; Trevillyan, J. M.; Jirousek, M. R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4232.
- (a) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/1012>.
(b) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/1056>.
- Sechi, M.; Innocenti, A.; Pala, N.; Rogolino, D.; Carcelli, M.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5801.
- Utochnikova, V. V.; Latipov, E. V.; Dalinger, A. I.; Nelyubina, Y. V.; Vashchenko, A. A.; Hoffmann, M.; Kalyakina, A. S.; Vatsadze, S. Z.; Schepers, U.; Brase, S.; Kuzmina, N. P. *J. Lumin.* **2018**, *202*, 38.
- Utochnikova, V. V.; Abramovich, M. S.; Latipov, E. V.; Dalinger, A. I.; Goloveshkin, A. S.; Vashchenko, A. A.; Kalyakina, A. S.; Vatsadze, S. Z.; Schepers, U.; Brase, S.; Kuzmina, N. P. *J. Lumin.* **2019**, *205*, 429.
- Bhardwaj, A.; Kaur, J.; Wuest, M.; Wuest, F. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1.
- Clarke, D.; Mares, R. W.; McNab, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1799.
- Clarke, D.; Mares, R. W.; McNab, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1026.
- de Paulis, T.; Hempstapat, K.; Chen, Y.; Zhang, Y.; Saleh, S.; Alagille, D.; Baldwin, R. M.; Tamagnan, G. D.; Conn, P. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3332.
- Browne, D. L.; Taylor, J. B.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 984.
- Kirkham, J. D.; Edeson, S. J.; Stokes, S.; Harrity, J. P. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5354.
- Japelj, B.; Rečnik, S.; Čebašek, P.; Stanovnik, B.; Svete, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1167.
- Roman, G.; Comanita, E.; Comanita, B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 1072. [Химия гетероцикл. соединений **2002**, 1072.]
- Grimmett, M. R.; Lim, K. H. R.; Weavers, R. T. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2203.
- Kuroda, S.; Ushiki, Y.; Kawaguchi, N.; Fushiki, K.; Bono, T.; Imai, Y.; Uneuchi, F.; Iwakari, K.; Tanaka, H.; Bono, A.; Naganami, T.; Ito, S.; Ota, H.; Ishiyama, K.; Okada, T.; Sasako, S.; Momma, S.; Niwa, M.; Okada, T. 2015, JP Patent 2015231988A.
- Tretyakov, E. V.; Knight, D. W.; Vasilevsky, S. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3713.
- Gladyshekin, A. G.; Sheremetev, A. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 779. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, 55, 779.]
- Dalinger, I. L.; Kormanov, A. V.; Vatsadze, I. A.; Serushkina, O. V.; Shkineva, T. K.; Suponitsky, K. Yu.; Pivkina, A. N.; Sheremetev, A. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 1025. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 1025.]
- Habraken, C. L.; Janssen, J. W. A. M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3081.
- Dalinger, I. L.; Vatsadze, I. A.; Shkineva, T. K.; Popova, G. P.; Ugrak, B. I.; Shevelev, S. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, *59*, 1631. [Изв. АН, Сер. хим. **2010**, 1589.]
- Shevelev, S. A.; Vinogradov, V. M.; Dalinger, I. L.; Cherkasova, T. I. *Russ. Chem. Bull.* **1993**, *42*, 1861. [Изв. АН, Сер. хим. **1993**, 1945.]
- Hashim, M. I.; Le, H. T. M.; Chen, T.-H.; Chen, Y.-S.; Daugulis, O.; Hsu, C.-W.; Jacobson, A. J.; Kaveevivitchai, W.; Liang, X.; Makarenko, T.; Miljanic, O. S.; Popovs, I.; Tran, H. V.; Wang, X.; Wu, C.-H.; Wu, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6014.
- Yang, Q.; Zhang, Y.; Lorsbach, B.; Li, X.; Roth, G. US Patent 2018186765A1.
- Bruix, M.; De Mendoza, J.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. *Magn. Reson. Chem.* **1985**, *23*, 367.
- Boyer, J. H.; Canter, F. C. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 1.
- Smith, P. A. S.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2438.
- Горностаев, Л. М.; Сакилиди, В. Т. *Журн. орган. химии* **1980**, *16*, 642.
- Medved'ko, A. V.; Egorova, B. V.; Komarova, A. A.; Rakhimov, R. D.; Krut'ko, D. P.; Kalmykov, S. N.; Vatsadze, S. Z. *ACS Omega* **2016**, *1*, 854.