

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ (1*H*-1,2,3-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

© 2020 г. Н. Т. Походило, Р. Д. Савка, М. Д. Обушак*

Львовский национальный университет им. Ивана Франко, 79005, Украина, г. Львов, ул. Кирилла и Мефодия 6
*e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua

Поступила в редакцию 05 апреля 2020 г.

После доработки 13 апреля 2020 г.

Принята к публикации 18 апреля 2020 г.

Предложен удобный подход к синтезу производных (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты на основе реакции азидоацетамидов с β-кетозфирами и ацетилацетоном, что позволило, в частности, получать труднодоступные 1,5-дизамещенные 1,2,3-триазолы из простых реагентов без использования металлов в качестве катализаторов. Предложен одnoreакторный метод синтеза амидов (5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты, исходя из *N*-замещённых хлорацетамидов.

Ключевые слова: азиды, 1,2,3-триазолы, реакция Димрота, (1,2,3-триазол-1-ил)уксусные кислоты, 1,3-дикарбонильные соединения.

DOI: 10.31857/S0514749220080133

1,2,3-Триазольный цикл – привлекательный структурный фрагмент в соединениях, поддающихся скринингу на биологическую активность, поскольку он является биоизостером амидной связи, стабилен к метаболической деградации и способен образовывать водородные связи, что важно при связывании с биомолекулярными мишенями [1]. Введение карбоксильной функции в 1,2,3-триазольный цикл способствует созданию удобных структурных блоков для синтеза комбинаторных библиотек соединений. В частности, производные 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот были использованы для синтеза соединений, проявивших противогрибковую активность [2–4], противомикробное действие в отношении штамма H37Rv микобактерий туберкулеза [5], противовирусное действие в отношении репликации гриппа А и вируса простого герпеса первого типа (ВПГ-1) [6], а также противораковую активность на различных линиях раковых клеток [7–10]. (1*H*-1,2,3-Триазол-1-ил)уксусные кислоты использованы в синтезе соединений, активных в отношении метициллин-резистентного золотистого стафилококка и ванкомицин-резистентных энтерококков [11],

антагонистов моноацилглицерин липазы [12], агонистов и антагонистов сфингозин-1-фосфатных рецепторов [13], ингибиторов стеароил-коэнзима дельта-9 дезатуразы [14], антибактериальных [15], противораковых и противовирусных средств [16]. Синтез и биологическая оценка ряда производных (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты позволили использовать их в качестве ингибиторов капсида ВИЧ-1 (HIV-1 CA) для создания на их основе противовирусных препаратов [17].

В большинстве случаев (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)уксусные кислоты получены реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к терминальным ацетиленам. В настоящей работе с целью получения соединений такого типа исследовали циклоконденсацию производных азидоуксусных кислот с дикарбонильными соединениями в условиях реакции Димрота. Успешное применение такого подхода предполагает значительную вариативность заместителей в триазольном кольце триазолилуксусных кислот.

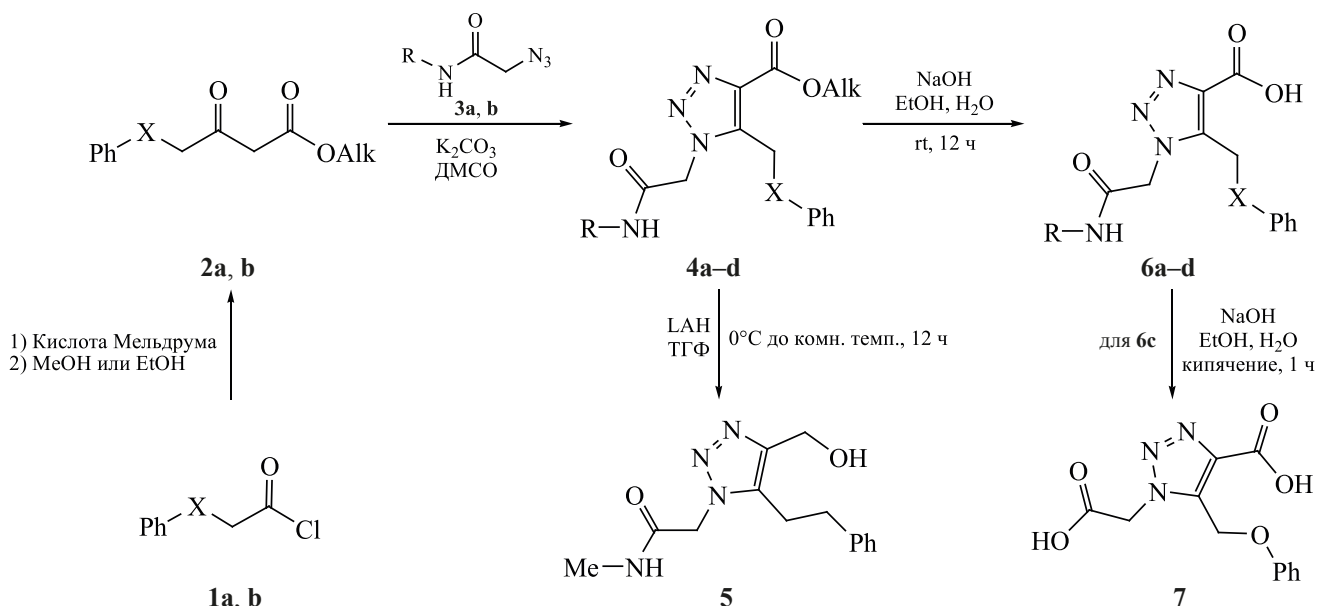
Изучено взаимодействие 2-азидоацетамидов **3a**, **b** с 4-бензил- и 4-фенокси-ацетоуксусными

кислотами **2a, b**, полученными из соответствующих хлорангидридов **1a, b** ацилированием кислоты Мельдрума. Установлено, что в присутствии K_2CO_3 в ДМСО в мягких условиях образуются триазолы **4a–d** с хорошими выходами (схема 1). Использовали каталитическую систему K_2CO_3 в ДМСО, поскольку ранее была показана ее эффективность в реакциях алкилазидов (норборнил-2-азид, алкил-2-азидо-3-арилпропаноаты) с ацетоуксусным эфиром [18, 19], азидов с 2-оксофосфонатами [20]. В этих же условиях селективно вступают в реакцию циклоконденсации различные β -кетозэфиры [21], стерически затруднённые азиды [22, 23], электронодефицитные ароматические азиды, 2-азидотиазолы и 2-азидотиадиазолы [24]. Триазольное ядро увеличивает реакционную способность карбонильной группы, что позволяет проводить селективные преобразования сложноэфирной группировки. На примере соединения **4b** продемонстрировано ее селективное восстановление, что позволило получить спирт **5** (схема 1). Гидролиз соединений **4a–d** протекает при комнатной температуре, кислоты **6a–d** образуются с количественными выходами. При нагревании соединения **6c** в условиях щелочного гидролиза получена дикарбоновая кислота **7**.

С целью введения аминогруппы в боковую цепь триазола в реакции с азидацетамидом **3a** был испытан β -кетозэфир **2c**, содержащий фталимидный фрагмент. Установлено, что в условиях реакции, наряду с формированием триазольного цикла, происходит раскрытие фталимидного фрагмента с образованием соединения **4e** (схема 2). Последнее превращено в триазол **8** кипячением в толуоле с использованием каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты.

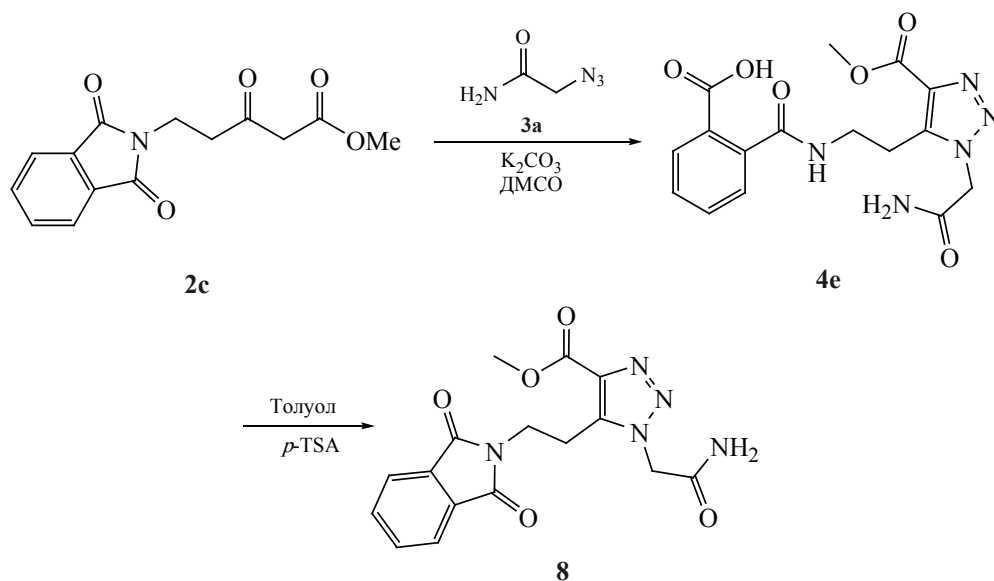
При поиске структур на основе (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)уксусных кислот, которые были бы привлекательными для разработки противораковых агентов, наше внимание привлекла {5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-тетразол-1-ил}уксусная кислота для синтеза ряда тетразологидразонов, проявивших противораковую активность на линиях клеток рака молочной железы MCF-7, MDA-MB-231 и ZR-75 [25]. Учитывая, что 1,5-дизамещенные 1,2,3-триазолы и тетразолы имеют похожие биофизические свойства, поскольку являются ближайшими биоизостерами *цис*-пептидной связи [26, 27], мы разработали удобный путь синтеза 2-{5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил}уксусных кислот. Ранее описан синтез 5-замещенных триазол-1-илуксусных кислот

Схема 1.



1, 2, X = CH₂ (a), O (b); 3, R = H (a), Me (b); Alk = Me, Et; 4, 6, R = H, X = CH₂ (a), R = Me, X = CH₂ (b), R = H, X = O (c), R = Me, X = O (d).

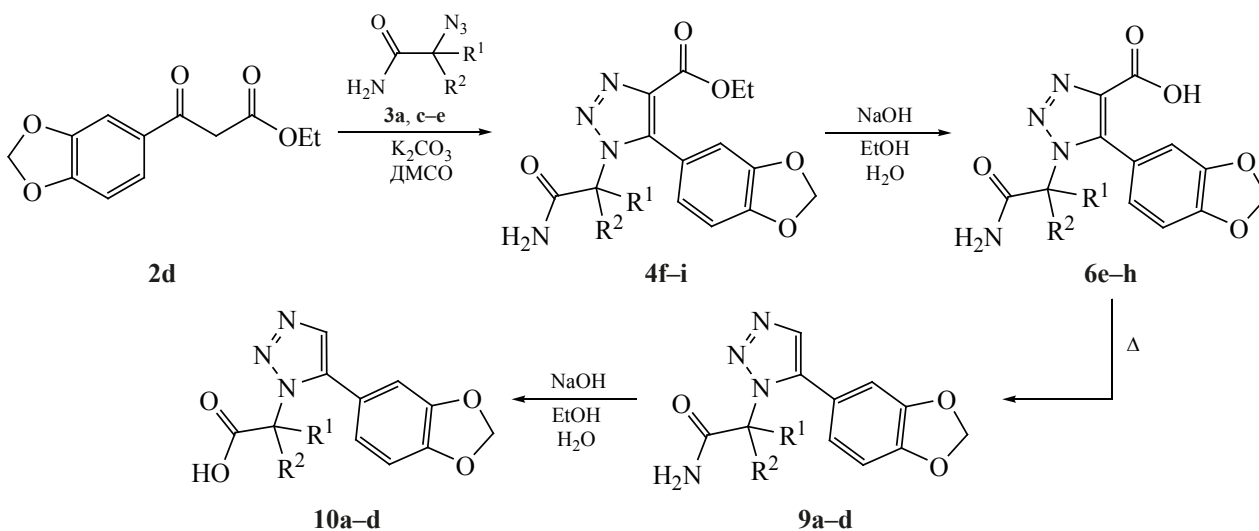
Схема 2.



с использованием комплексов рутения [28, 29]. С учетом высокой стоимости таких катализаторов нами разработан иной подход, без использования переходных металлов в качестве катализаторов. Исходя из легкодоступного этил-3-(бензо[*d*][1,3]-диоксол-5-ил)-3-оксoproпаноата (**2d**), получены 5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилаты **4f–i**, а из них – соответствующие кислоты **6e–h** (схема 3). При нагревании кислот **6** до температуры плавления происходило декарбок-

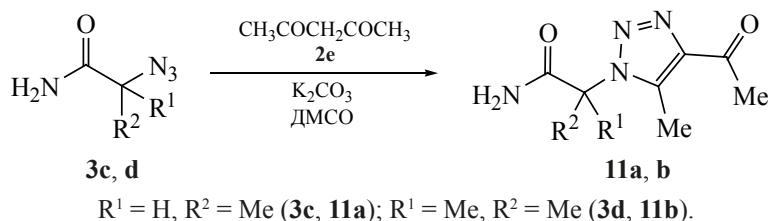
сирование с образованием 1,5-дизамещенных 1,2,3-триазолов **9a–d**. Гидролизом последних получили целевые (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)уксусные кислоты **10a–d** с общим выходом более 70% в расчете на исходный β-кетоефир **2d**. Высокие выходы делают такой подход конкурентным азид-алкильному циклоприсоединению с использованием комплексов рутения в качестве катализатора, учитывая стоимость катализатора и труднодоступность терминальных алкинов.

Схема 3.



$R^1 = H, R^2 = H$ (**3a, 4f, 6e, 9a, 10a**); $R^1 = H, R^2 = Me$ (**3c, 4g, 6f, 9b, 10b**);
 $R^1 = Me, R^2 = Me$ (**3a, 4h, 6g, 9c, 10c**); $R^1 = H, R^2 = Et$ (**3a, 4i, 6h, 9d, 10d**).

Схема 4.



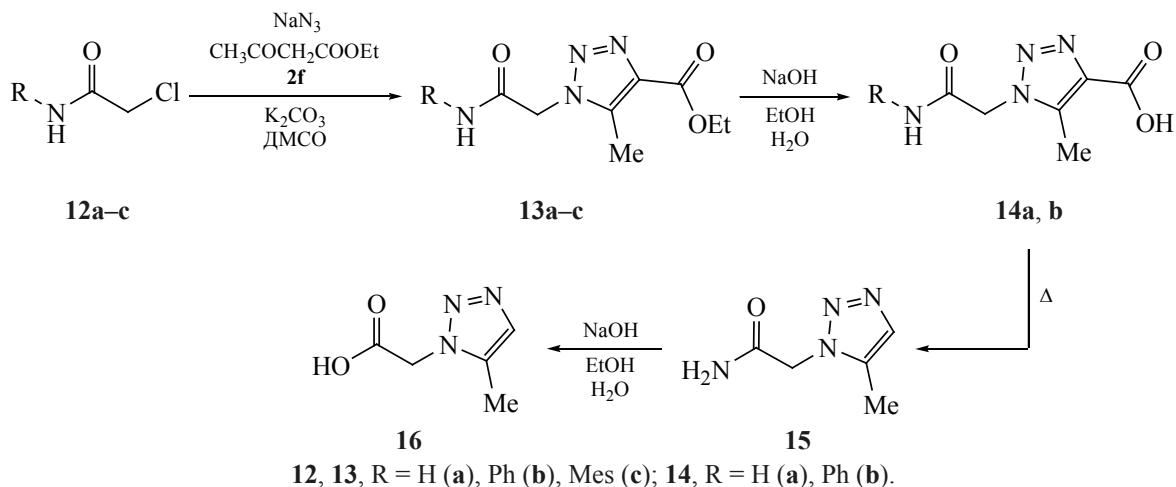
Установлено также, что в найденных условиях азидоамиды **3c, d** реагируют с ацетилацетоном **2e**, образуя 4-ацетилтриазолы **11a, b** с высокими выходами (схема 4). Ранее нами было показано, что такие 4-ацетилтриазолы являются удобными прекурсорами для получения (1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-уксусных кислот методом Вильгеродта–Киндлера [30].

На примере хлорацетамидов **12** показана возможность применения методологии однореакторного синтеза для получения амидов (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)уксусных кислот. Так, взаимодействием хлорацетамидов **12a–c** с натрий азидом и ацетоуксусным эфиром **2f** получены новые триазолы **13a–c** с высокими выходами. Соединения **13a, c** в присутствии небольшого избытка щелочи селективно гидролизуют с образованием 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот **14a, b**. Декарбоксилированием соединения **14a** с последующим гидролизом амидного фрагмента синтезирована труднодоступная 2-(5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)уксусная кислота **16**. Последняя является удобным низкомолекулярным

структурным блоком для построения библиотек производных 2-(5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-уксусной кислоты. Мониторинг гидролиза эфирной группы соединения **13c** проводили с помощью ИК-спектроскопии, наблюдая изменение частоты интенсивных полос колебаний карбонильных групп от $\nu_{(\text{COOEt})} = 1706 \text{ см}^{-1}$ и $\nu_{(\text{NHCO})} = 1655 \text{ см}^{-1}$ для эфира **13c** до $\nu_{(\text{COOH})} = 1685 \text{ см}^{-1}$ и $\nu_{(\text{NHCO})} = 1669 \text{ см}^{-1}$ для кислоты **14b**. В спектрах соединений **13c** и **14b** наблюдали также полосы средней интенсивности, которые соответствуют валентным колебаниям N–H связи ($\nu = 3270 \text{ см}^{-1}$ для **13c** к $\nu = 3262 \text{ см}^{-1}$ для **14b** соответственно).

Показано, что циклоконденсация 2-азидоацетамидов с β -кетоефирами или 1,3-дикетонами в условиях основного катализа является удобным методом синтеза производных (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты. Предложен способ получения 1,5-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов из доступных реагентов и без использования металлов в качестве катализаторов, а также однореакторный метод синтеза амидов (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты, исходя из хло-

Схема 5.



рацетамидов. Отметим, что все синтезированные соединения соответствуют правилам Липинского и их можно тестировать на биологическую активность, а низкомолекулярные (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)уксусные кислоты могут быть использованы в качестве структурных блоков в синтезе, а также для создания комбинаторных библиотек.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе VarianUnity +400 (Varian Co., США) с рабочей частотой 400 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на хроматомакс-спектрометре Agilent 1100 LC/MSD (Agilent Technologies Co., США) со способом ионизации АРСІ. Спектры ИК получены на приборе Perkin Elmer Spectrum 2000 FTIR (Perkin Elmer Inc., США). Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba 1106 (Carlo-Erba Co., Италия). Температуру плавления определяли на приборе Voëtius (VEB Wägetechnik Rapido, Германия).

Синтез β -кетозэфиров 2а–с (общая методика). К раствору кислоты Мельдрума (6.05 г, 40.8 ммоль) в пиридине (6.8 мл, 81.6 ммоль) при 0°C при перемешивании прибавляли порциями хлорангидрид **1а, б** (40.8 ммоль). После прибавления хлорангидрида продолжали перемешивать реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч, а затем нагревали до комнатной температуры и выдерживали 1 ч. Прибавляли 30 мл концентрированного раствора NaCl, экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса, а остаток растворяли в 30 мл метанола или этанола и кипятили в течение 5 ч. Спирт упаривали, а остаток растворяли в 200 мл дихлорметана и промывали 5% HCl (30 мл). Дихлорметан упаривали, а остаток перегоняли в вакууме. Соединение **2с** перекристаллизовывали из водного спирта.

Метил-3-оксо-5-фенилпентаноат (2а). Выход 6.3 г (75%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.81 т (2H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 2.86 т (2H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 3.58 с (2H, CH₂), 3.64 с (3H CH₃O), 7.16–7.23 м (3H_{аром}), 7.24–7.33 м (2H_{аром}). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 207 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 69.81; Н 6.79. С₁₂Н₁₄О₃. Вычислено, %: С 69.89; Н 6.84. Характеристики соединения соответствуют литературным данным [31].

Этил-3-оксо-4-феноксипентаноат (2б). Выход 7.2 г (79%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.26 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 3.64 с (2H, CH₂), 4.14 к (2H, CH₂O, *J* 7.1 Гц), 4.82 с (2H, OCH₂), 6.74 д (2H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 6.89 т (1H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.12 т (2H_{аром}, *J* 8.1 Гц). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 223 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 64.78; Н 6.31. С₁₂Н₁₄О₄. Вычислено, %: С 64.85; Н 6.35. Характеристики соединения соответствуют литературным данным [32].

Метил-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-оксопентаноат (2с). Выход 8.90 г (79%), т.пл. 105–106°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.96 т (2H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 3.57 с (2H, CH₂), 3.65 с (3H, CH₃O), 3.81 т (2H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 7.75–7.90 м (4H_{аром}). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 276 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 61.24; Н 4.58; N 5.23. С₁₄Н₁₃NO₅. Вычислено, %: С 61.09; Н 4.76; N 5.09.

Этил-3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-3-оксопропаноат (2д) получен конденсацией 1-(бензо[*d*]-[1,3]диоксол-5-ил)этанона с диэтилкарбонатом по общей методике синтеза этил-3-арил-3-оксопропионатов [33].

Синтез азидов 3а–е (общая методика). К раствору 0.1 моль соответствующего хлоррацетамидов в 50 мл метанола прибавляли раствор 6.5 г NaN₃ в 15 мл H₂O и кипятили 3–4 ч. После упаривания метанола в вакууме экстрагировали азид дихлорметаном. Осторожно упаривали в вакууме дихлорметан и получали азид **3**.

2-Азидацетамид (3а). Выход 9.6 г (96%), т.пл. 52–53°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.69 с (2H, CH₂), 7.13 с (1H, NH₂), 7.39 с (1H, NH₂). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 101 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 23.92; Н 4.11; N 55.99. С₂Н₄Н₄О. Вычислено, %: С 24.00; Н 4.03; N 55.98. Характеристики соединения соответствуют литературным данным [34].

2-Азидо-*N*-метилацетамид (3б). Выход 10.7 г (94%), т.пл. 43–44°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.66 д (3H, CH₃, *J* 4.6 Гц), 3.70 с (2H, CH₂), 7.91 уш.с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 115 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 31.53; Н 5.37; N 49.21. С₃Н₆Н₄О. Вычислено, %: С 31.58; Н 5.30; N 49.10. Характеристики соединения соответствуют литературным данным [35].

2-Азидопропанамид (3с). Выход 9.5 г (83%), т.пл. 75–77°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.36 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 3.73 к (1H, CH , J 6.8 Гц), 7.13 с (1H, NH_2), 7.41 с (1H, NH_2). Масс-спектр (ХИ), m/z : 115 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 31.70; Н 5.37; N 49.21. $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 31.58; Н 5.30; N 49.10. Характеристики соединения соответствуют литературным данным [36].

2-Азидо-2-метилпропанамид (3д). Выход 10.0 г (78%), т.пл. 93–94°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.40 с (6H, CH_3), 7.14 с (1H, NH_2), 7.20 с (1H, NH_2). Масс-спектр (ХИ), m/z : 129 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 37.43; Н 6.34; N 43.78. $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 37.49; Н 6.29; N 43.73. Характеристики соединения соответствуют литературным данным [37].

2-Азидобутанамид (3е). Выход 10.4 г (81%), т.пл. 38–39°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.95 т (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.61–1.85 м (2H, CH_2), 3.56 т (1H, CH , J 6.8 Гц), 7.12 с (1H, NH_2), 7.42 с (1H, NH_2). Масс-спектр (ХИ), m/z : 129 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 37.45; Н 6.21; N 43.77. $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 37.49; Н 6.29; N 43.73. Характеристики соединения соответствуют литературным данным [37].

Синтез 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилатов 4а–i, 11а, б (общая методика). Растворяли 10 ммоль соответствующего кетоэфира **2** или ацетилацетона в 9 мл ДМСО, прибавляли 9 г K_2CO_3 и 10 ммоль азиды **3**. Выдерживали 12 ч при комнатной температуре и нагревали 7 ч при 50°C. Охлаждали, прибавляли 50 мл воды (в случае соединения **4е** реакционную смесь подкисляли соляной кислотой до pH 2.0). Осадок триазола отфильтровывали и в случае необходимости очищали перекристаллизацией.

Метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-фенэтил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (4а). Выход 2.25 г (78%), т.пл. 148–149°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.86 т (2H, CH_2 , J 8.3 Гц), 3.12 т (2H, CH_2 , J 8.3 Гц), 3.88 с (3H, CH_3O), 4.94 с (2H, CH_2), 7.15–7.33 м (5 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.38 с (1H, NH_2), 7.77 с (1H, NH_2). Масс-спектр (ХИ), m/z : 289 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 58.42; Н 5.51; N 19.37. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 58.32; Н 5.59; N 19.43.

Метил-1-[2-(метиламино)-2-оксоэтил]-5-фенэтил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (4б). Выход 2.23 г (74%), т.пл. 166–167°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.70 д (3H, CH_3NH , J 3.3 Гц), 2.85 т (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 3.15 т (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 3.86 с (3H, CH_3O), 4.91 с (2H, CH_2), 7.14–7.32 м (5 $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.24 уш.с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 303 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 59.56; Н 5.89; N 18.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 59.59; Н 6.00; N 18.53.

Метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-(феноксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (4с). Выход 2.20 г (76%), т.пл. 161–162°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.91 с (3H, CH_3O), 5.20 с (2H, CH_2), 5.47 с (2H, CH_2), 6.95–7.06 м (3 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.29 т (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$, J 7.8 Гц), 7.36 с (1H, NH_2), 7.73 с (1H, NH_2). Масс-спектр (ХИ), m/z : 291 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 53.65; Н 4.93; N 19.37. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 53.79; Н 4.86; N 19.30.

Метил-1-[2-(метиламино)-2-оксоэтил]-5-(феноксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (4д). Выход 2.25 г (74%), т.пл. 139–141°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.64 д (3H, CH_3N , J 3.3 Гц), 3.90 с (3H, CH_3O), 5.18 с (2H, CH_2), 5.47 с (2H, CH_2), 6.92–7.02 м (3 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.28 т (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$, J 7.7 Гц), 8.18 уш.с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 305 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 55.38; Н 5.37; N 18.44. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 55.26; Н 5.30; N 18.41.

2-{2-[1-(2-Амино-2-оксоэтил)-4-(метоксикарбонил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]этилкарбамоил}бензойная кислота (4е). Выход 2.66 г (71%), т.пл. 208–209°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.27 т (2H, CH_2 , J 6.7 Гц), 3.67 с (3H, CH_3O), 3.83–3.95 м (2H, CH_2N), 5.13 с (2H, CH_2), 7.37 с (1H, NH), 7.74–7.91 м (6H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{NH}_2$). Масс-спектр (ХИ), m/z : 376 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 51.27; Н 4.51; N 18.72. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено, %: С 51.20; Н 4.57; N 18.66.

Этил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-(бензо[*d*]-[1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (4ф). Выход 2.57 г (81%), т.пл. 198–199°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 4.21 к (2H, CH_2O , J 7.0 Гц), 4.85 с (2H, CH_2), 6.09 с (2H, OCH_2O), 6.90–7.01 м

(3H_{аром}), 7.31 с (1H, NH₂), 7.64 с (1H, NH₂). Масс-спектр (ХИ), m/z : 319 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 52.70; Н 4.41; N 17.71. C₁₄H₁₄N₄O₅. Вычислено, %: С 52.83; Н 4.43; N 17.60.

Этил-1-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (4g). Выход 2.54 г (77%), т.пл. 124–125°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.22 т (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 1.77 д (2H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 4.19 к (2H, CH₂O, *J* 6.8 Гц), 4.86 к (1H, CH, *J* 7.0 Гц), 6.09 с (2H, OCH₂O), 6.84 д (1H, H⁶_{аром}, *J* 7.6 Гц), 6.89 с (1H, H²_{аром}), 6.95 д (1H, H⁵_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.24 с (1H, NH₂), 7.34 с (1H, NH₂). Масс-спектр (ХИ), m/z : 333 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 54.25; Н 4.89; N 16.74. C₁₅H₁₆N₄O₅. Вычислено, %: С 54.21; Н 4.85; N 16.86.

Этил-1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (4h). Выход 2.42 г (70%), т.пл. 202–203°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.15 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.67 с (6H, CH₃), 4.12 к (2H, CH₂O, *J* 7.1 Гц), 6.07 с (2H, OCH₂O), 6.77 д (1H, H⁶_{аром}, *J* 8.0 Гц), 6.80 с (1H, H²_{аром}), 6.87 д (1H, H⁵_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.21 с (1H, NH₂), 7.26 с (1H, NH₂). Масс-спектр (ХИ), m/z : 347 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 55.31; Н 5.28; N 16.05. C₁₆H₁₈N₄O₅. Вычислено, %: С 55.49; Н 5.24; N 16.18.

Этил-1-(1-амино-1-оксобутан-2-ил)-5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (4i). Выход 2.60 г (75%), т.пл. 109–111°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.78 т (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц). 1.24 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.17–2.38 м (2H, CH₂), 4.20 д (2H, CH₂O, *J* 7.1 Гц), 4.61 д.д. (1H, CH, *J* 10.3, 4.7 Гц), 6.10 с (1H, OCH₂O), 6.11 с (1H, OCH₂O), 6.82 д (1H, H⁶_{аром}, *J* 8.0 Гц), 6.86 с (1H, H²_{аром}), 6.97 д (1H, H⁵_{аром}, *J* 7.9 Гц), 7.30 с (1H, NH₂), 7.33 с (1H, NH₂). Масс-спектр (ХИ), m/z : 347 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 55.54; Н 5.18; N 16.24. C₁₆H₁₈N₄O₅. Вычислено, %: С 55.49; Н 5.24; N 16.18.

2-(4-Ацетил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-пропанамида (11a). Выход 1.60 г (81%), т.пл. 174–175°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.78 д (3H, CH₃CH, *J* 6.8 Гц), 2.44 с (3H, CH₃), 2.56 с (3H, CH₃), 5.21 к (1H, CH, *J* 6.8 Гц), 7.45

с (1H, NH₂), 7.68 с (1H, NH₂). Масс-спектр (ХИ), m/z : 197 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 48.90; Н 6.23; N 28.51. C₈H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: С 48.97; Н 6.16; N 28.56.

2-(4-Ацетил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метилпропанамида (11b). Выход 1.77 г (84%), т.пл. 168–169°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.80 с (6H, CH₃), 2.44 с (3H, CH₃), 2.57 с (3H, CH₃), 7.53 с (1H, NH₂), 7.56 с (1H, NH₂). Масс-спектр (ХИ), m/z : 211 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 51.35; Н 6.77; N 26.73. C₉H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: С 51.42; Н 6.71; N 26.65.

2-[4-(Гидроксиметил)-5-фенэтил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]-*N*-метилацетамид (5). К раствору 1.0 г (3.3 ммоль) эфира **4b** в 50 мл ТГФ при 0°C и перемешивании прибавляли порциями 0.14 г (3.3 ммоль) алюмогидрида лития и оставляли на ночь. Охлаждали и прибавляли по каплям 0.14 мл воды, затем 0.28 мл 10% NaOH и снова 0.28 мл воды. Смесь перемешивали при комнатной температуре 15 мин, фильтровали через тонкий слой силикагеля, ТГФ упаривали в вакууме и получали чистый спирт **5**. Выход 0.88 г (97%), т.пл. 105–107°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.69 д (3H, CH₃, *J* 4.1 Гц), 2.81–2.90 м (2H, CH₂), 2.90–3.00 м (2H, CH₂), 4.36 д (2H, CH₂O, *J* 5.1 Гц), 4.78 с (2H, CH₂), 4.85 т (1H, OH, *J* 5.1 Гц), 7.13–7.20 м (3H_{аром}), 7.23 т (2H, H^{3,5}_{аром}, *J* 6.9 Гц), 8.13 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 275 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 61.39; Н 6.72; N 20.47. C₁₄H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: С 61.30; Н 6.61; N 20.42.

Синтез 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот 6a–h, 14a, b (общая методика). Растворяли 2 ммоль эфира 1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты **4** или **13** в 15 мл метанола и прибавляли раствор 80 мг (2 ммоль) NaOH в 1 мл воды, оставляли на 12 ч. Метанол упаривали в вакууме, остаток растворяли в 2 мл воды. Экстрагировали дихлорметаном, водный слой подкисляли HCl до кислой реакции и отфильтровывали образовавшийся осадок.

1-(2-Амино-2-оксоэтил)-5-фенэтил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (6a). Выход 0.53 г (96%), т.пл. 192–193°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.89 т (2H, CH₂, *J* 8.4 Гц), 3.13 т (2H, CH₂, *J* 8.4 Гц), 4.88 с (2H, CH₂), 7.17–7.23 м (3H_{аром}), 7.27 т (2H, H^{3,5}_{аром}, *J* 7.3 Гц), 7.36 с (1H,

NH₂), 7.72 с (1H, NH₂). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 275 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 56.78; Н 5.24; N 20.46. C₁₃H₁₄N₄O₃. Вычислено, %: С 56.93; Н 5.14; N 20.43.

1-[2-(Метиламино)-2-оксоэтил]-5-фенэтил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (6b). Выход 0.54 г (95%), т.пл. 199–200°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.69 д (3H, CH₃, *J* 4.5 Гц), 2.85 т (2H, CH₂, *J* 6.8 Гц), 3.13 т (2H, CH₂, *J* 6.8 Гц), 4.84 с (2H, CH₂), 7.14–7.22 м (3H_{аром}), 7.25 т (2H, H_{аром}^{3,5}, *J* 7.3 Гц), 8.20 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 289 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 58.41; Н 5.52; N 19.48. C₁₄H₁₆N₄O₃. Вычислено, %: С 58.32; Н 5.59; N 19.43.

1-(2-Амино-2-оксоэтил)-5-(феноксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (6с). Выход 0.52 г (95%), т.пл. 196–197°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 5.17 с (2H, CH₂), 5.49 с (2H, CH₂), 6.96 т (1H, H_{аром}⁴, *J* 7.4 Гц), 7.01 д (2H, H_{аром}^{2,6}, *J* 8.0 Гц), 7.28 т (2H, H_{аром}^{3,5}, *J* 7.9 Гц), 7.32 с (1H, NH₂), 7.68 с (1H, NH₂). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 277 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 52.11; Н 4.45; N 20.12. C₁₂H₁₂N₄O₄. Вычислено, %: С 52.17; Н 4.38; N 20.28.

1-[2-(Метиламино)-2-оксоэтил]-5-(феноксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (6d). Выход 0.54 г (93%), т.пл. 195–196°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.63 д (3H, CH₃, *J* 4.3 Гц), 5.15 с (2H, CH₂), 5.48 с (2H, CH₂), 6.90–7.09 м (3H_{аром}), 7.26 т (2H, H_{аром}^{3,5}, *J* 7.7 Гц), 8.16 уш.с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 291 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 53.85; Н 4.94; N 19.23. C₁₃H₁₄N₄O₄. Вычислено, %: С 53.79; Н 4.86; N 19.30.

1-(2-Амино-2-оксоэтил)-5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (6е). Выход 0.56 г (97%), т.пл. 215–217°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 4.82 с (2H, CH₂), 6.08 с (2H, OCH₂O), 6.89–7.00 м (3H_{аром}), 7.28 с (1H, NH₂), 7.60 с (1H, NH₂), 12.59 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 291 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 49.73; Н 3.53; N 19.43. C₁₂H₁₀N₄O₅. Вычислено, %: С 49.66; Н 3.47; N 19.30.

1-(1-Амино-1-оксопропан-2-ил)-5-(бензо[*d*]-[1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбо-

новая кислота (6f). Выход 0.58 г (96%), т.пл. 214–215°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.76 д (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 4.82 к (1H, CH, *J* 7.3 Гц), 6.09 с (1H, OCH₂O), 6.10 с (1H, OCH₂O), 6.84 д (1H, H_{аром}⁶, *J* 8.0 Гц), 6.89 с (1H, H_{аром}²), 6.95 д (1H, H_{аром}⁵, *J* 7.9 Гц), 7.23 с (1H, NH₂), 7.31 с (1H, NH₂), 12.65 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 305 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 51.42; Н 3.91; N 18.28. C₁₃H₁₂N₄O₅. Вычислено, %: С 51.32; Н 3.98; N 18.41.

1-(1-Амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (6g). Выход 0.60 г (95%), т.пл. 203–204°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.66 с (6H, CH₃), 6.08 с (2H, OCH₂O), 6.78 д (1H, H_{аром}⁶, *J* 8.0 Гц), 6.80 с (1H, H_{аром}²), 6.87 д (1H, H_{аром}⁵, *J* 7.9 Гц), 7.18 с (1H, NH₂), 7.24 с (1H, NH₂), 12.45 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 319 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 52.71; Н 4.49; N 17.71. C₁₄H₁₄N₄O₅. Вычислено, %: С 52.83; Н 4.43; N 17.60.

1-(1-Амино-1-оксобутан-2-ил)-5-(бензо[*d*]-[1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (6h). Выход 0.62 г (96%), т.пл. 131–132°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.76 д (3H, CH₃, *J* 8.0 Гц), 2.17–2.35 м (1H, CH₂), 4.52–4.63 м (1H, CH), 6.11 с (2H, OCH₂O), 6.80 д (1H, H_{аром}⁶, *J* 7.2 Гц), 6.85 с (1H, H_{аром}²), 6.96 д (1H, H_{аром}⁵, *J* 7.8 Гц), 7.29 с (2H, NH₂), 12.68 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 319 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 52.76; Н 4.35; N 17.55. C₁₄H₁₄N₄O₅. Вычислено, %: С 52.83; Н 4.43; N 17.60.

1-(2-Амино-2-оксоэтил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (14а). Выход 0.33 г (91%), т.пл. 210°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.43 с (3H, CH₃), 4.99 с (2H, CH₂), 7.30 с (1H, NH₂), 7.68 с (1H, NH₂). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 185 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 39.21; Н 4.33; N 30.51. C₆H₈N₄O₃. Вычислено, %: С 39.13; Н 4.38; N 30.42.

1-[2-(Мезитиламино)-2-оксоэтил]-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (14b). Выход 0.58 г (97%), т.пл. 236–237°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3262 (NH), 2919, 2676, 2593, 1685 (COOH), 1669 (NHCO), 1580, 1537, 1485, 1455, 1307, 1265, 1243, 1207, 1105, 968, 939, 846, 789, 779, 709.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.12 с (6H, 2,6-Me $_2$), 2.22 с (3H, 4-Me), 2.67 с (3H, Me $_{\text{триазол}}$), 5.38 с (2H, CH $_2$), 6.89 с (2H $_{\text{аром}}$), 9.74 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ): m/z 303 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 59.43; Н 5.89; N 18.62. С $_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 59.59; Н 6.00; N 18.53.

Декарбоксилирование триазолилкарбоновых кислот 6e-h, 14a (общая методика). Нагревали 2 ммоль кислоты **6** или **14** при температуре плавления до прекращения выделения газа. Охлаждали и получали целевой триазол с количественным выходом.

2-{5-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил}ацетамид (9a). Выход 0.50 г (100%), т.пл. 205–206°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.92 с (2H, CH $_2$), 6.05 с (2H, OCH $_2\text{O}$), 6.92 д (1H, H $^5_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 6.97 д (1H, H $^6_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц), 7.03 с (1H, H $^2_{\text{аром}}$), 7.28 с (1H, NH $_2$), 7.61 с (1H $_{\text{триазол}}$), 7.64 с (1H, NH $_2$). Масс-спектр (ХИ), m/z : 247 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 53.49; Н 4.14; N 22.78. С $_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 53.66; Н 4.09; N 22.75.

2-{5-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил}пропанамид (9b). Выход 0.52 г (100%), т.пл. 201–202°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.79 д (3H, CH $_3$, J 7.2 Гц), 5.14 к (1H, CH, J 7.2 Гц), 6.08 с (2H, OCH $_2\text{O}$), 6.89 д (1H, H $^6_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 6.93 с (1H, H $^2_{\text{аром}}$), 6.97 д (1H, H $^5_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.23 с (1H, NH $_2$), 7.33 с (1H, NH $_2$), 7.61 с (1H $_{\text{триазол}}$). Масс-спектр (ХИ), m/z : 261 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 55.44; Н 4.54; N 21.59. С $_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 55.38; Н 4.65; N 21.53.

2-{5-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил}-2-метилпропанамид (9c). Выход 0.54 г (100%), т.пл. 198–199°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.68 с (6H, CH $_3$), 6.06 с (2H, OCH $_2\text{O}$), 6.81 д (1H, H $^6_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 6.85 с (1H, H $^2_{\text{аром}}$), 6.88 д (1H, H $^5_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.10 с (1H, NH $_2$), 7.26 с (1H, NH $_2$), 7.48 с (1H $_{\text{триазол}}$). Масс-спектр (ХИ), m/z : 275 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 56.99; Н 5.05; N 20.51. С $_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 56.93; Н 5.14; N 20.43.

2-{5-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил}бутанамид (9d). Выход 0.54 г (100%), т.пл. 114–115°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,

ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.74 т (3H, CH $_3$, J 7.2 Гц), 2.19–2.33 м (2H, CH $_2$), 4.85 д.д (1H, CH, J 9.1, 6.2 Гц), 6.11 с (2H, OCH $_2\text{O}$), 6.87 д (1H, H $^6_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 6.89 с (1H, H $^2_{\text{аром}}$), 6.97 д (1H, H $^5_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.29 с (1H, NH $_2$), 7.32 с (1H, NH $_2$), 7.61 с (1H $_{\text{триазол}}$). Масс-спектр (ХИ), m/z : 275 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 56.75; Н 5.11; N 20.32. С $_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 56.93; Н 5.14; N 20.43.

2-(5-Метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид (15). Выход 0.28 г (100%), т.пл. 132–133°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.25 с (3H, CH $_3$), 4.93 с (2H, CH $_2$), 7.21 с (1H, NH $_2$), 7.36 с (1H $_{\text{триазол}}$), 7.58 с (1H, NH $_2$). Масс-спектр (ХИ), m/z : 141 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 42.73; Н 5.79; N 39.91. С $_5\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 42.85; Н 5.75; N 39.98.

Синтез карбоновых кислот 7, 10a-d, 16 (общая методика). Прибавляли 1 ммоль соответствующего эфира к раствору 80 мг (2 ммоль) NaOH в 1 мл воды и кипятили 2 ч. Подкисляли HCl до кислой реакции, образовавшийся осадок кислоты отфильтровывали.

1-(Карбоксиметил)-5-(феноксиметил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (7). Выход 0.26 г (94%), т.пл. 198–199°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.30 с (2H, CH $_2$), 5.51 с (2H, CH $_2$), 6.91–7.01 м (3H $_{\text{аром}}$), 7.27 т (2H, H $^{3,5}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц). Масс-спектр (ХИ), m/z : 278 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 51.91; Н 4.07; N 15.01. С $_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 51.99; Н 4.00; N 15.16.

2-{5-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил}уксусная кислота (10a). Выход 0.24 г (96%), т.пл. 191–192°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.10 с (2H, CH $_2$), 6.06 с (2H, OCH $_2\text{O}$), 6.87–7.00 м (3H $_{\text{аром}}$), 7.63 с (1H $_{\text{триазол}}$), 13.28 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 248 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 53.51; Н 3.78; N 17.04. С $_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 53.44; Н 3.67; N 17.00.

2-(5-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропановая кислота (10b). Выход 0.25 г (97%), т.пл. 208–209°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.79 д (3H, CH $_3$, J 7.2 Гц), 5.14 к (1H, CH, J 7.2 Гц), 6.08 с (2H, OCH $_2\text{O}$), 6.89 д (1H, H $^6_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 6.93 с (1H, H $^2_{\text{аром}}$), 6.97 д (1H, H $^5_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 7.61 с (1H $_{\text{триазол}}$), 13.23 уш.с

(1*H*, COOH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 262 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 55.25; Н 4.31; N 16.15. C₁₂H₁₁N₃O₄. Вычислено, %: С 55.17; Н 4.24; N 16.09.

2-{5-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил}-2-метилпропановая кислота (10с). Выход 0.26 г (96%), т.пл. 221–222°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.73 с (6*H*, CH₃), 6.08 с (2*H*, OCH₂O), 6.73–6.80 м (2*H*_{аром}), 6.90 д (1*H*, Н⁵_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.49 с (1*H*_{триазол}), 13.33 уш.с (1*H*, COOH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 276 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 56.75; Н 4.84; N 15.36. C₁₃H₁₃N₃O₄. Вычислено, %: С 56.72; Н 4.76; N 15.27.

2-{5-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил}бутановая кислота (10д). Выход 0.26 г (95%), т.пл. 190–191°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.75 т (3*H*, CH₃, *J* 7.2 Гц), 2.21–2.35 м (2*H*, CH₂), 4.87 д.д (1*H*, CH, *J* 9.1, 6.2 Гц), 6.09 с (2*H*, OCH₂O), 6.87 д (1*H*, Н⁶_{аром}, *J* 7.7 Гц), 6.89 с (1*H*, Н²_{аром}), 6.97 д (1*H*, Н⁵_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.62 с (1*H*_{триазол}). Масс-спектр (ХИ), m/z : 276 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 56.59; Н 4.72; N 15.19. C₁₃H₁₃N₃O₄. Вычислено, %: С 56.72; Н 4.76; N 15.27.

2-(5-Метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)уксусная кислота (16). Выход 0.13 г (91%), т.пл. 177–178°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.26 с (3*H*, CH₃), 5.10 с (2*H*, CH₂), 7.37 с (1*H*_{триазол}). Масс-спектр (ХИ), m/z : 142 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 42.51; Н 5.12; N 29.71. C₅H₇N₃O₂. Вычислено, %: С 42.55; Н 5.00; N 29.77.

Метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (8). Соединение 4е (1 ммоль) нагревали в толуоле с каталитическим количеством толуолсульфоуксусной кислоты в течение 1 ч. Охлаждали, промывали насыщенным раствором соды, толуол упаривали в вакууме и получали чистое соединение 8. Выход 0.33 г (92%), т.пл. 188–189°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.27 т (2*H*, CH₂, *J* 6.3 Гц), 3.67 с (3*H*, CH₃O), 3.89 т (2*H*, CH₂, *J* 6.0 Гц), 5.13 с (2*H*, CH₂), 7.38 с (1*H*, NH₂), 7.73–7.88 м (5*H*, Н_{аром} + NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 358 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 53.63; Н 4.29; N 19.71. C₁₆H₁₅N₅O₅. Вычислено, %: С 53.78; Н 4.23; N 19.60.

Мультикомпонентный синтез эфиров 1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты 13а–с (общая методика). К раствору 16 ммоль соответствующего галогенпроизводного 12 в 10 мл ДМСО прибавляли 1.25 г (19 ммоль) азида натрия. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем к реакционной смеси прибавляли 10 г (70 ммоль) K₂CO₃ и 2.05 мл (16 ммоль) ацетоуксусного эфира 2f. Образовавшуюся суспензию перемешивали при 40–50°C в течение 12 ч, охлаждали до 5°C и разбавляли 50 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из спирта или смеси спирт–вода.

Этил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (13а). Выход 2.51 г (74%), т.пл. 170–171°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.39 т (3*H*, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц), 2.48 с (3*H*, CH₃), 4.33 к (2*H*, CH₂O, *J* 7.0 Гц), 5.05 с (2*H*, CH₂), 7.34 с (1*H*, NH₂), 7.73 с (1*H*, NH₂). Масс-спектр (ХИ): m/z 213 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 45.16; Н 5.79; N 26.31. C₈H₁₂N₄O₃. Вычислено, %: С 45.28; Н 5.70; N 26.40.

Этил-5-метил-1-[2-оксо-2-(фениламино)-этил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (13б). Выход 3.96 г (86 %), т.пл. 150–151°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.33 т (3*H*, CH₃CH₂, *J* 6.7 Гц), 3.36 с (3*H*, CH₃), 4.33 к (2*H*, CH₂, *J* 6.7 Гц), 5.39 с (2*H*, CH₂), 7.10 т (1*H*, Н⁴_{аром}, *J* 6.9 Гц), 7.34 т (2*H*, Н^{3,5}_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.58 д (2*H*, Н^{2,6}_{аром}, *J* 7.6 Гц), 10.59 с (1*H*, NH). Масс-спектр (ХИ): m/z 289 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 58.21; Н 5.48; N 19.64. C₁₄H₁₆N₃O₄. Вычислено, %: С 58.32; Н 5.59; N 19.43.

Этил-1-[2-(мезитиламино)-2-оксоэтил]-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (13с). Выход 4.33 г (82%), т.пл. 201–202°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3270 (NH), 2992, 1706 (COOEt), 1655 (NHCO), 1576, 1537, 1477, 1438, 1373, 1347, 1296, 1246, 1196, 1104, 1088, 967, 851, 787, 726, 694, 654. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.41 т (3*H*, CH₃, *J* 7.0 Гц), 2.07 с (6*H*, 2,6-Ме₂), 2.22 с (3*H*, 4-Ме), 2.65 с (3*H*, CH₃), 4.41 к (2*H*, CH₂, *J* 7.0 Гц), 5.18 с (2*H*, CH₂), 6.83 с (2*H*_{аром}), 7.45 уш.с (1*H*, NH). Масс-спектр (ХИ): m/z 331 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 61.85; Н 6.72; N 17.10. C₁₇H₂₂N₄O₃. Вычислено, %: С 61.80; Н 6.71; N 16.96.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Horne W.S., Yadav M.K., Stout C.D., Ghadiri M.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366–15367. doi 10.1021/ja0450408
- Sangshetti J.N., Nagawade R.R., Shinde D.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3564–3567. doi 10.1016/j.bmcl.2009.04.134
- Sangshetti J.N., Shinde D.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 742–745. doi 10.1016/j.bmcl.2009.11.048
- Sangshetti J.N., Chabukswar A.R., Shinde D.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 444–448. doi 10.1016/j.bmcl.2010.10.120
- Boechat N., Ferreira V.F., Ferreira S.B., Ferreira M.D.L.G., da Silva F.C., Bastos M.M., Costa M.S., Lourenço M.C.S., Pinto A.C., Krettli A.U., Aguiar A.C., Teixeira B.M., da Silva N.V., Martins P.R.C., Bezerra F.A.F.M., Camilo A.L.S., da Silva G.P., Costa C.C.P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5988–5999. doi 10.1021/jm2003624
- de Lourdes M., Ferreira G., Pinheiro L.C.S., Santos-Filho O.A., Pecanha M.D.S., Sacramento C.Q., Machado V., Ferreira V.F., Souza T.M.L., Boechat N. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 1501–1511. doi 10.1007/s00044-013-0762-6
- Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Skrobala V.E., Matiychuk V.S. *Clin. Pharmacy, Pharmacother. Med. Standardization.* **2012**, *16–17*, 92–97 (in Ukrainian).
- Pokhodylo N., Shyyka O., Matiychuk V. *Sci. Pharm.* **2013**, *81*, 663–676. doi 10.3797/scipharm.1302-04
- Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Matiychuk V.S. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 2426–2438. doi 10.1007/s00044-013-0841-8
- Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Finiuk N.S. *Biopolym. Cell.* **2019**, *35*, 321–330. doi 10.7124/bc.000A0F
- Sugawara A., Sunazuka T., Hirose T., Nagai K., Yamaguchi Y., Hanaki H., Sharpless K.B., Omura S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6340–6344. doi 10.1016/j.bmcl.2007.08.068
- Gao G., Smiesko M., Schwardt O., Gaethje H., Kelm S., Vedani A., Ernst B. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7459–7469. doi 10.1016/j.bmc.2007.07.033
- Wallace G.A., Breinlinger E.C., Cusack K.P., Fix-Stenzel S.R., Gordon T.D., Hobson A.D., Hayes M.E., Ansell G.K., Grongsaard P. *Международ. заявка WO 2008079382. C.A.* **2008**, *149*, 128619.
- Fortin R., Lachance N., Li Chun S., Tranmer G. *Международ. заявка WO 2011047481. C.A.* **2011**, *154*, 513424.
- Lolk L., Jepsen A.S., Nielsen H., Steffansen S.I., Sparving L., Nielsen A.B., Nielsen P., Pohlsgaard J., Hansen L.H., Vester B. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4957–4967. doi 10.1021/jm800261u
- Corrales R.C.N.R., de Souza N.B., Pinheiro L.S., Abramo C., Coimbra E.S., da Silva A.D. *Biomed. Pharmacother.* **2011**, *65*, 198–203. doi 10.1016/j.biopha.2010.10.013
- Sun L., Huang T., Dick A., Meuser M.E., Zaloum W.A., Chen C.H., Ding X., Gao P., Cocklin S., Lee K.-H., Zhan P., Liu X. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *190*, 112085. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112085
- Походьло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 470–472. [Pokhodylo N.T., Matiichuk V.S., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 481–483.] doi 10.1134/S1070428017030332
- Походьло Н.Т., Савка Р.Д., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 723–726. [Pokhodylo N.T., Savka R.D., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 734–737.] doi 10.1134/S1070428017050141
- Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Goreschnik E.A., Obushak M.D. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 260–264. doi 10.1002/slct.201904688
- Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Matiychuk V.S., Obushak M.D., Pavlyuk V.V. *ChemistrySelect.* **2017**, *2*, 5871–5876. doi 10.1002/slct.201700577
- Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Obushak M.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 773–779. doi 10.1007/s10593-018-2348-1
- Походьло Н.Т., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1300–1303. [Pokhodylo N.T., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1241–1243.] doi 10.1134/S107042801908027X
- Походьло Н.Т., Шийка О.Я., Савка Р.Д., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1083–1091. [Pokhodylo N.T., Shyyka O.Y., Savka R.D., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1090–1099.] doi 10.1134/S1070428018070205
- Arshad M., Bhat A.R., Pokharel S., Kim J.-E., Lee E.J., Athar F., Choi I. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 229–236. doi 10.1016/j.ejmech.2013.11.008
- Tam A., Arnold U., Soellner M.B., Raines R.T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12670–12671. doi 10.1021/ja075865s
- Boteju L.W., Zalewska T., Yamamura H. I., Hruby V.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2011–2016. doi 10.1016/S0960-894X(01)81005-2

28. Stanley N.J., Abell A.D., Pedersen D.S., Nielsen B., Kvist T., Mathiesen J.M., Braeuner-Osborne H., Taylor D.K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7512–7515. doi 10.1016/j.bmcl.2010.09.139
29. Johansson J.R., Lincoln P., Norden B., Kann N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2355–2359. doi 10.1021/jo200134a
30. Походьло Н.Т., Савка Р.Д., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *ЖОХ.* **2009**, *79*, 320–325. [Pokhodylo N.T. Savka R.D., Matiichuk V.S., Obushak N.D. *Russ J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 309–314.] doi 10.1134/S1070363209020248
31. Huckin S. N., Weiler L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1082–1087. doi 10.1021/ja00811a023
32. Deshayes C., Chabannet M., Gelin S. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1595–1598. doi 10.1002/jhet.5570230567
33. Kumar S., Namkung W., Verkman A.S., Sharma P.K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4237–4244. doi 10.1016/j.bmc.2012.05.074
34. Fabre B., Pícha J., Vaněk V., Selicharová I., Chrudinová M., Collinsová M., Žáková L., Buděšinský M., Jiráček J. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18*, 710–722. doi 10.1021/acscmbosci.6b00132
35. Froyen P. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 283–293. doi 10.1080/10426509108036831
36. Forster M.O., Fierz H.E. *J. Chem. Soc., Trans.* **1908**, *93*, 1859–1865. doi 10.1039/CT9089301859
37. Forster M.O., Müller R. *J. Chem. Soc., Trans.* **1909**, *95*, 191–202. doi 10.1039/CT9099500191

Synthesis of (1H-1,2,3-Triazol-1-yl)acetic Acid Derivatives

N. T. Pokhodylo, R. D. Savka, and M. D. Obushak*

Ivan Franko National University of Lviv, 79005, Ukraine, Lviv, ul. Kyryla i Mefodiya 6

*e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua

Received April 5, 2020; revised April 13, 2020; accepted April 18, 2020

A convenient approach for the synthesis of (1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetic acid derivatives via the reaction of azidoacetamides with β -ketoesters and acetylacetone is proposed. Based on this strategy, 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles were prepared from available reagents in metal-free way. A one-pot protocol for the synthesis of amides of (5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetic acid based on *N*-substituted chloroacetamides is elaborated.

Keywords: azides, 1,2,3-triazoles, Dimroth reaction, (1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetic acids, 1,3-dicarbonyl compounds