

1,2,3-Триазол и его производные. Развитие методов формирования триазольного кольца

В.П.Кривопапов, О.П.Шкурко

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук

630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9, факс (3832)30–9752

Представлены опубликованные за последние 15 лет данные по методам синтеза замещенных 1,2,3-триазолов, в том числе содержащих функциональные группировки, циклизацией различных азотистых соединений. Приведены примеры использования новых производных триазола в агрохимии, медицине и технике.
Библиография — 583 ссылки.

Оглавление

I. Введение	369
II. Методы образования связи N(1)–N(2)	370
III. Методы образования связи C(5)–N(1) или C(4)–N(3)	378
IV. Методы образования двух связей C–N	378
V. Методы образования связей C(4)–C(5) и N(1)–N(2)	401
VI. Заключение	403

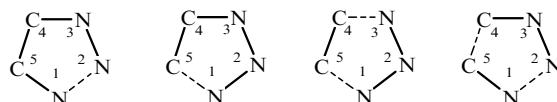
I. Введение

Гетероциклическая система 1,2,3-триазола (*v*-триазола) известна более ста лет. О синтезе первых ее представителей было сообщено в конце XIX в. Г.Пехманом,¹ и в течение последующих десятилетий найдено несколько путей синтеза различных замещенных триазолов, в том числе и полифункциональных. Результаты синтетических исследований приведены в ряде публикаций, из которых самыми поздними являются обзоры^{2–19}, а сведения о строении, свойствах и химических превращениях 1,2,3-триазола и его производных представлены в виде отдельных разделов в монографиях^{14,20,21}. В последние два десятилетия после обнаружения у многих производных триазола разнообразной биологической активности химия 1,2,3-триазолов получила новый импульс в своем развитии. Возросло количество патентов по использованию таких производных в качестве лекарственных препаратов и агрохимикатов. Это привлекло внимание исследователей к разработке новых и усовершенствованию известных методов синтеза производных триазола.

Само триазольное кольцо достаточно стабильно, что позволяет проводить различные химические модификации заместителей и функциональных группировок. Такие модификации осуществляются обычно стандартными синтетическими методами, что в полной мере отражено в цитируемых выше монографиях. В то же время при действии сильных оснований или высококонуклеофильных реагентов (а также при термоллизе и фотоллизе) триазольное кольцо может раскрываться с образованием реакционноспособных интермедиатов, различные химические превращения которых приводят к новым карбо- и гетероциклическим структурам.²² Этим вопросам посвящено большое число публикаций последнего десятилетия, например работы^{23–37}.

В данном обзоре представлены литературные данные по методам образования 1,2,3-триазольного кольца, которые были опубликованы в основном с 1986 по 2002 г.

Обычно принято рассматривать методы формирования гетероциклической системы с точки зрения замыкания конкретных связей исходя из предварительно подготовленных структурных блоков. В рамках такого подхода материал по синтезу триазолов может быть сгруппирован в четыре самостоятельных раздела, в которых рассматриваются способы образования различных связей триазольного цикла: связи N(1)–N(2), связи C(5)–N(1) (или C(4)–N(3)), связей C(5)–N(1) и C(4)–N(3), а также связей C(4)–C(5) и N(1)–N(2).



Иногда авторы предлагают оригинальные методы синтеза триазольных систем. Однако рассмотрение постадийного механизма соответствующих реакций зачастую позволяет формально сводить их к одной из этих групп.

В.П.Кривопапов. Старший научный сотрудник НИОХ СО РАН.

Телефон: (3832)30–9664, e-mail: krivic@nioch.nsc.ru

Область научных интересов: органическая химия; синтез, таутомерия и реакционная способность гетероциклических соединений.

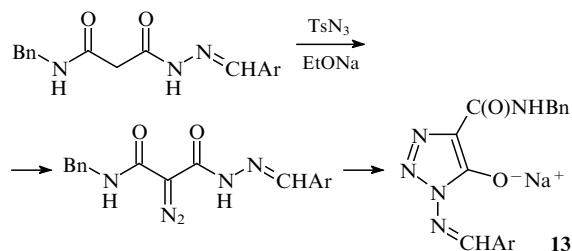
О.П.Шкурко. Доктор химических наук, главный научный сотрудник того же института. Телефон: (3832)30–9664, e-mail: oshk@nioch.nsc.ru

Область научных интересов: органическая химия; синтез, строение и реакционная способность гетероциклических соединений; биологически активные вещества.

Дата поступления 23 декабря 2003 г.

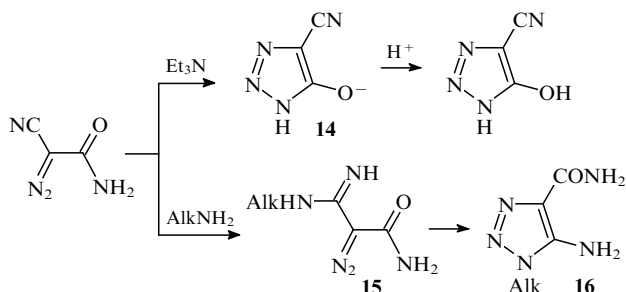
Аналогично из 3-амино-4*H*-пиримидо[1,2-*b*]пиридазин-4-онов получают соответствующие 1-(пиридазин-2-ил)триазол-4-карбоксилаты.⁵⁶ При диазотировании 7β-аминоцефалоспориносульфонов также образуется производное 1,2,3-триазола. Ключевыми стадиями в этом превращении являются раскрытие β-лактамного кольца и атака атома азота катионом диазония.⁵⁷

Циклизация подобных диазосоединений, содержащих амидную, амидиновую или имидатную группировки, является удобным методом получения полифункциональных производных триазола. В качестве примера можно привести синтез 4-замещенных 1-(арилиденамино)триазол-5-олатов **13**.⁵⁸

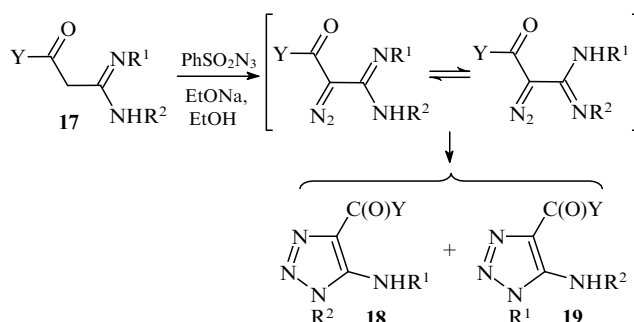


Ar = 4-FC₆H₄, 4-MeOC₆H₄.

Если в молекуле диазопроизводного, кроме перечисленных выше группировок, присутствует цианогруппа, циклизация под действием оснований осуществляется путем атаки концевго атома азота диазогруппы на более нуклеофильный атом азота амида с образованием 4-цианотриазол-5-олатов **14**. При использовании первичных аминов вначале происходит присоединение амина к цианогруппе и получается α-диазо-*N*-алкиламидин **15**, циклизация которого идет по атому азота амидиновой группировки с выходом к 1-алкил-5-амино-4-карбамоилтриазолам **16**.⁵⁹



При циклизации амидина **17**, содержащего разные заместители у атомов азота, может получаться один из изомеров **18**, **19** либо их смесь, в зависимости от природы радикалов R¹ и R² (см.⁶⁰).



R¹ = H, Me; R² = Me, Bn, 2-Py, 4-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄;
Y = NH₂, MeNH, EtO.

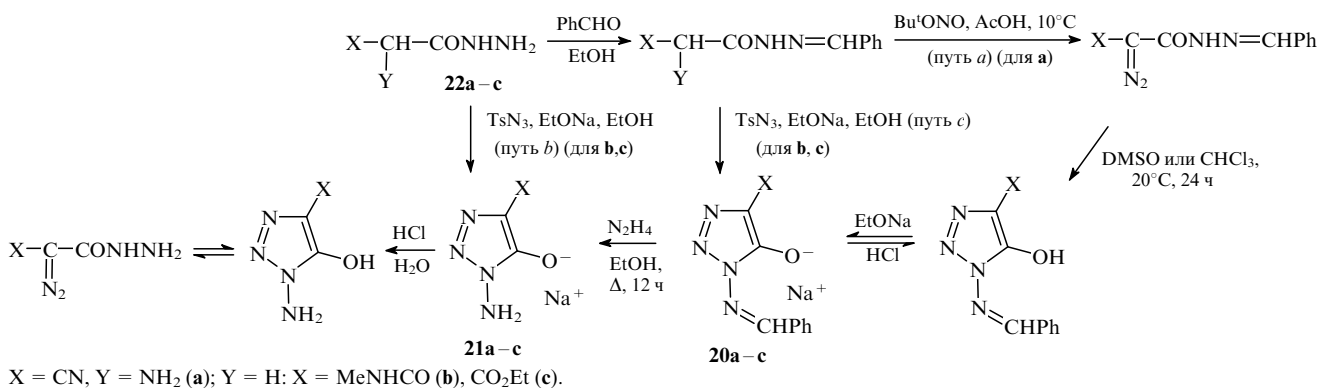
Например, при R¹ = H, R² = Bn, Y = NH₂ с выходом 74% образуется региоизомер **18**, а при R² = 2-пиридил направление реакции меняется и преобладающим становится триазол **19** (выход 83%). В случае R¹ = Me, R² = Bn, Y = NHMe в реакционной смеси присутствуют оба изомера (выход 56%).⁶⁰

Для получения триазолов **20a** и **21a** через α-диазопроизводное *N*-бензилиденгидразида циануксусной кислоты авторы работы⁶¹ использовали последовательность превращений, представленную на схеме 1 (путь *a*).

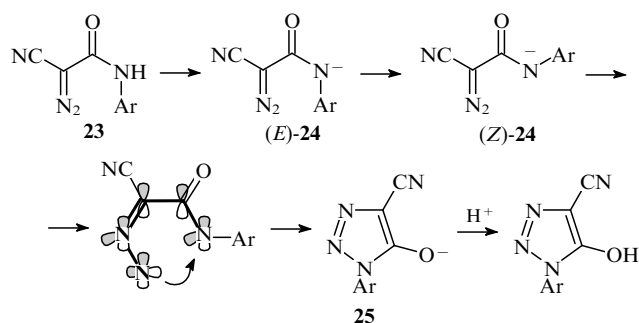
Из аналогичных 2-(*N*-метилкарбамоил)- (**22b**) и 2-этоксикарбонилпроизводных (**22c**) под действием тозилизида и этилата натрия сразу образуются натриевые соли гидрокситриазолов **21** (путь *b*), а не промежуточные диазосоединения.⁶¹ Применение реакции диазопереноса к этим гидразидам оказывается невозможным из-за протекания побочной реакции с участием гидразидной группы. Однако арилметилензащищенные ацетгидразиды в реакции с тозилидом (путь *c*) гладко превращаются в натриевые соли 1-(арилметиленамино)гидрокситриазолов **20b,c**.⁶² Отмечено, что в случае карбамоилпроизводных образования изомерных триазолов вследствие циклизации по атому азота амидной группы не происходит. При подкислении водных растворов натриевых солей образуются 5-гидрокситриазолы, которые находятся в равновесии с открытыми формами диазосоединений.^{63–65} После удаления бензилиденной защиты 1-аминотриазолы **21a–c** при подкислении также существуют преимущественно в виде открытой формы диазосоединений.⁵⁹

В работах^{66,67} подробно рассмотрен механизм гетероциклизации 2-цианацетамидов в 5-гидрокситриазолы. Показано, что 2-диазо-2-цианацетамиды при кипячении в этаноле подвергаются частичной циклизации с быстрым установлением равновесия между циклической и открытой формами, тогда как для диазомалондиамида равновесие устанавливается очень медленно. В полярных растворителях равно-

Схема 1



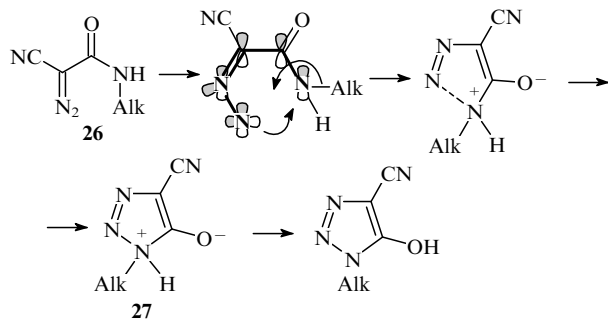
весие сдвигается в сторону циклических форм. Положение равновесия мало зависит от электронных и стерических свойств заместителя у атома азота карбоксамидной функции, хотя отмечено, что электроноакцепторные заместители частично дестабилизируют циклическую структуру.⁶⁷ На основании определенных экспериментально энергии активации процесса циклизации, параметров реакции ρ и кинетических изотопных эффектов, а также проведенных теоретических расчетов сделан вывод о различии механизмов циклизации *N*-арил- и *N*-алкилпроизводных диазоацетамидов. В первом случае первоначально происходит отрыв протона от амидного атома азота *N*-арилпроизводных **23** и образуется имидолат-анион **24**, который затем изомеризуется и циклизуется в триазолат-анион **25** по электроциклическому механизму. Процесс завершается протонированием триазолат-аниона и образованием 5-гидрокситриазола.⁶⁷ Подробно эти превращения рассмотрены в обзоре.⁶⁸



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-EtO₂CC₆H₄.

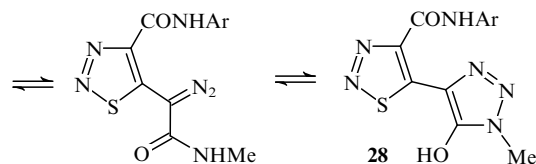
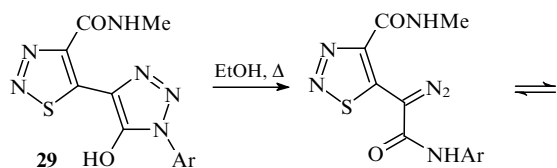
По-видимому, аналогично протекает циклизация *N*-сульфонилдiazомалонамидов (ArSO₂NHCOC(=N₂)CONHSO₂Ar) в 1-сульфонилтриазолы.⁶⁹

В случае же *N*-алкилпроизводных **26**, имеющих более низкую NH-кислотность, происходит поворот заместителей вокруг связи C—N и образование циклической цвиттер-ионной структуры **27** (монороторный механизм).⁶⁷

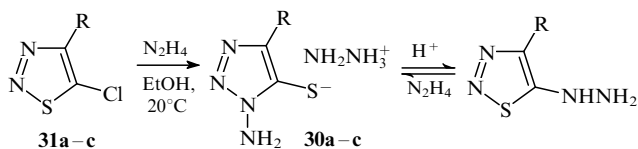


Alk = H, Me, n-C₆H₁₃, Bn.

Основываясь на способности триазолов к легкому раскрытию гетероцикла с превращением в линейные диазосоединения, авторы работ^{64,69} разработали способ синтеза 4-замещенных 1-алкил-5-гидрокситриазолов **28** из более доступных 1-арилпроизводных **29**.^{65,70} Перегруппировка протекает при кипячении исходного триазолат-аниона в этаноле и включает стадии раскрытия триазольного кольца, изомеризации диазоацетамида и замыкания триазольного кольца.

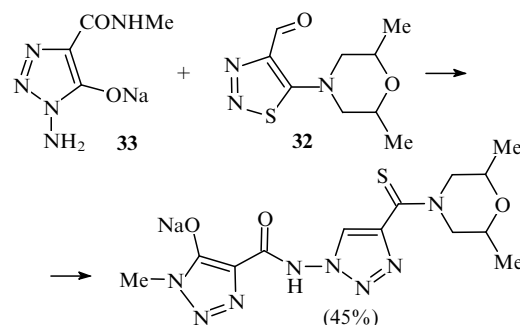


Способность 5-амино-1,2,3-тиадиазолов к изомеризации в 5-меркаптотриазолы была использована в синтезе 1-амино-4-*R*-5-тиолатов **30** из соответствующих 5-хлортиадиазолов **31** под действием избытка гидразина.^{71–73} В случае этокси-карбонильного производного **31c** реакция идет при комнатной температуре, в то время как для производных **31a,b** для замещения атома хлора в тиadiaazole требуется нагревание. При действии кислоты на полученный тиолат **30** триазольное кольцо рециклизуется и образуется гидразинотиadiaзол.⁷¹

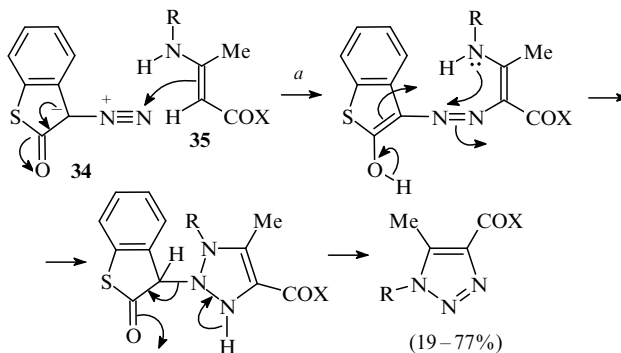


R = H (a), Ph (b), CO₂Et (c).

При действии первичных аминов на 5-морфолино-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид образующийся вначале имин легко подвергается перегруппировке Конфорта, превращаясь в 1-*R*-4-морфолинотиокарбонил-1,2,3-триазол.⁷⁴ ТанDEMная перегруппировка Конфорта была осуществлена при взаимодействии тиadiaзол-4-карбальдегида **32** с 1-амино-4-карбамоилтриазол-5-олатом **33**.⁷⁵



Недавно был описан новый метод синтеза триазолов, в котором гетероцикл формируется за счет диазопереноса.⁷⁶ На примере реакции 3-диазобензо[*b*]тиофен-2-она (**34**) с *N*-замещенными енаминокарбонильными соединениями **35** предложен механизм процесса.

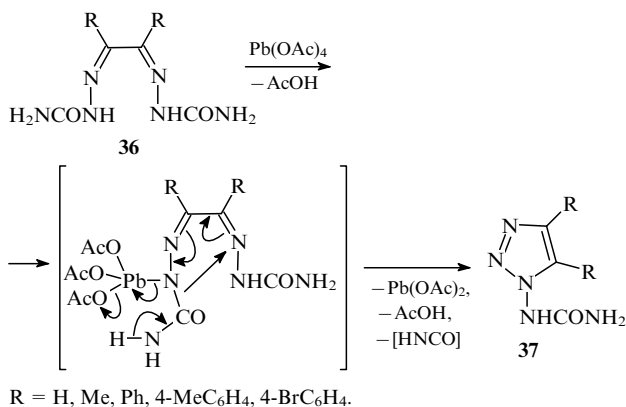


R = Me, Bu^t; X = Me, EtO; a — PhH или PhMe, Δ.

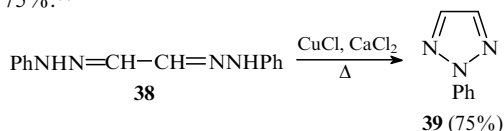
В реакцию удалось вовлечь не только разные енамины,⁷⁶ но и использовать в качестве субстратов 3-диазопроизводные 5-нитрооксиндола, 1-метил-5-нитрооксиндола и 5,7-динитрооксиндола.^{76,77}

2. Циклизация азотистых производных 1,2-дикарбонильных соединений

Этот путь синтеза 1,2,3-триазолов впервые был предложен Пехманом⁷⁸ и впоследствии развит многими исследователями. Показано, что при нагревании бисгидразонов или биссемикарбазонов α -дикарбонильных соединений в присутствии таких окислителей, как MnO_2 , HgO , $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, FeCl_3 , NiO_2 , CuCl , CuSO_4 , $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, образуются замещенные триазолы. Процесс включает стадию комплексообразования и последующую циклизацию с отделением соединения металла в восстановленной форме. Авторы работы⁷⁹ изучали превращения биссемикарбазонов α -дикетонов **36** в 1-урейдотриазолы **37** под действием тетраацетата свинца.

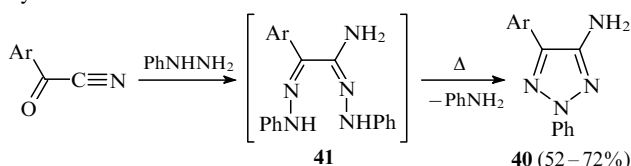


Выходы продуктов при такой циклизации обычно невысоки. Несмотря на различные модификации, метод не получил широкого распространения.² Тем не менее таким способом можно синтезировать замещенные 2*H*-триазолы.^{14,15} Так, фенилозона глиоксаля **38** при окислении дает бис(фенилазо)этилен, который затем превращается в 2-фенилтриазол **39** при действии FeCl_3 , CuCl или CuSO_4 , но выходы не превышают 50%. Были найдены оптимальные условия этой реакции — нагревание смеси озона, CuCl и безводного CaCl_2 с одновременной отгонкой продукта в вакууме, что позволило поднять выход 2-фенилтриазола **39** до 75%.⁸⁰



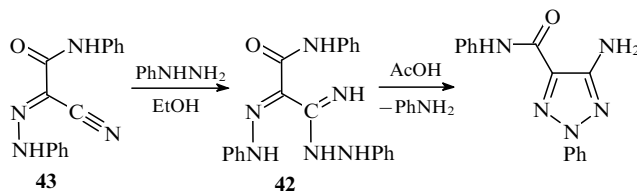
Известен пример получения бис(триазол-2-ил)замещенных ариленов с использованием α -дикетонов и ариленбис(гидразинон).⁸¹ Исходя из озона D-арабинозы осуществлен синтез 2-(3-нитрофенил)-4-(β -D-эритрофуранозил)триазола.⁸² Возможности применения озонов низкомолекулярных углеводов для получения различных гетероциклических соединений, в том числе и производных 1,2,3-триазола, представлены в обзоре⁸³.

Нагревание ароилцианидов с фенилгидразином (соотношение 1:2) приводит к 4-амино-5-арил-2-фенилтриазолам **40**.⁸⁴ Авторы предполагают, что процесс идет через образование промежуточных бис(фенилгидразонов) α -амино- α' -арилглиокселей **41**, которые циклизуются с потерей молекулы анилина.



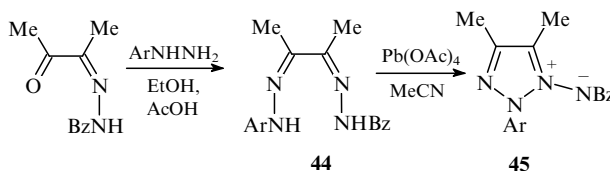
$\text{Ar} = \text{Ph}, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4.$

Промежуточный продукт присоединения молекулы фенилгидразина по связи $\text{C}\equiv\text{N}$ (соединение **42**) удалось выделить в подобном превращении фенилгидразона 2-оксоцианацетанилида **43**.⁸⁵



При окислительной циклизации аналогичных арилгидразонов 2-оксоцианацетанидинов был получен ряд 4-амино-2-арил-5-цианотриазолов,⁸⁶ а реакцией ацилцианидов с метилгидразином — производные 4-амино-5-арил-2-метилтриазолов.⁸⁷

В случае бисгидразонов диметилглиоксаль с *N*-арильной и *N'*-бензоильной группами (соединение **44**) окисление под действием тетраацетата свинца приводит к довольно устойчивым производным триазола илдного типа **45**.²⁸ Дополнительной стабилизации этих соединений способствует делокализация отрицательного заряда за счет карбонильной группы.

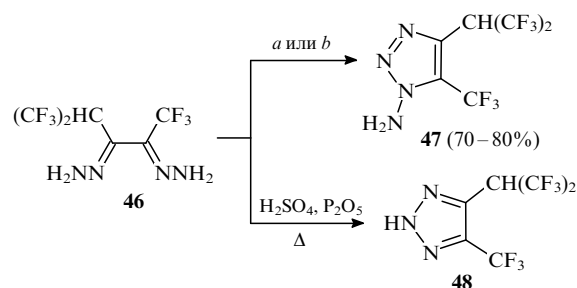


$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4.$

Отметим, что при циклизации *N*-незамещенного бисгидразона фенилглиоксаль образуется 1-амино-4-фенилтриазол.¹⁴

Окисление несимметричных ароилгидразонов диметилглиоксаль с образованием изомерных *N*-(4,5-диметилтриазол-1-ил)арилкарбоксимидокислот рассмотрено в работе⁸⁸. Окислительная циклизация бис(ацетилгидразонов) 1,2-дикарбонильных соединений приводит к 1-(*N*-ацетил)- и *N,N*-бис(ацетиламино)триазолам.⁸⁹

Интересно, что циклизация бисгидразона полифторированного дикетона **46** под действием брома или хлористого сульфурла при комнатной температуре приводит к образованию только 1-амино-4-гексафторизопропил-5-трифторметилтриазола **47**.^{90,91}

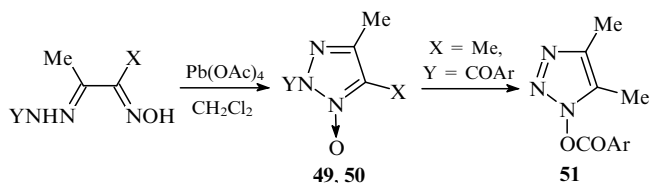


$a = \text{Br}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2; b = \text{SO}_2\text{Cl}_2, \text{CaCl}_2.$

Циклизация в триазол с более электрооакцепторной группировкой в положении 5 наблюдается и при окислении бисгидразона (5-гидроперфторпентил)глиоксаль действием SeO_2 .⁹² А в более жестких условиях из соединения **46** получен продукт дезаминирования — 4,5-дизамещенный 2*H*-триазол **48**.⁹³ Образование только одного региоизомера 1-фенилсульфонилтетрагидробензотриазола наблюдается при взаимодействии метилпроизводных циклогексан-1,2-дионов с фенилсульфонилгидразином.⁹⁴

При окислительной циклизации анилов α -арилгидразонкетонов образуются 1,2-диарилтриазолиевые производ-

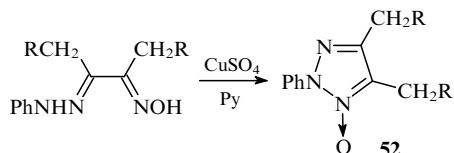
ные,⁹⁵ а из α -гидроксииминокетон — соответствующие триазол-*N*-оксиды.⁹⁶ Этим способом была получена серия 5-ацилпроизводных триазол-*N*-оксидов **49**.⁹⁷



Y = Ar: X = COMe, COPh (**49**); X = Me, Y = ArCO (**50**);
Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄.

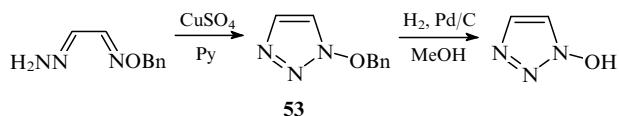
При использовании в этой реакции *N*-ароилгидразонов α -гидроксииминокетон в промежуточных *N*-оксидах **50** происходит миграция ароильной группы к атому кислорода и образуются триазолы **51**.⁹⁸

Окислительная циклизация (*N*-фенилгидразон)оксимоацетоуксусного эфира при действии MnO₂ приводит к разным изомерам 4(5)-метил-2-фенил-5(4)-этоксикарбонилтриазол-*N*-оксида в зависимости от положения оксимино- и гидразонотрупп в исходном соединении.⁹⁹ Этот метод был использован для синтеза симметричных 4,5-дизамещенных 2-фенилтриазол-1-оксидов **52**. Проведение циклизации под действием других окислителей — *N*-иодсукцинимид и сульфата меди — показывает более высокую эффективность последнего (почти во всех случаях выход превышает 90%).¹⁰⁰

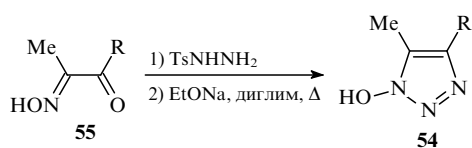


R = Ph, 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 1-Naph, cyclo-C₆H₁₁ (Cy).

Этот же реагент применили для получения 1-(бензильокси)триазола **53** из моногидразона *O*-бензильокси глиоксала.¹⁰¹ Авторами показана возможность дебензилирования триазола **53** с образованием незамещенного 1-гидрокситриазола.



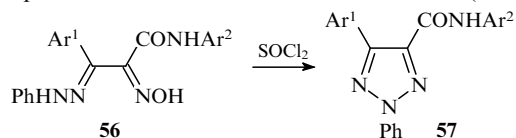
Необходимо отметить, что 1-гидрокси-1*H*-триазолы и их *O*-производные в последнее время привлекли внимание исследователей как новые конденсирующие реагенты в пептидном синтезе, которые способны подавлять процессы рацемизации и другие побочные реакции. Для изучения таких свойств соединений этого класса был синтезирован ряд новых производных 1-гидрокситриазолов^{46, 102} с использованием различных синтетических путей. Синтез алкил- и арилзамещенных 1-гидрокситриазолов **54** осуществлен действием этилата натрия на оксим *N*-тозилгидразона 1,2-дикетона **55** с последующим непродолжительным кипячением в диглиме.⁴⁶



R = Me, Ph, 4-MeOC₆H₄.

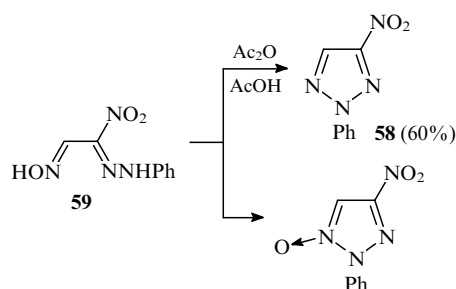
Этот метод оказался непригодным для синтеза 1-гидрокси-1*H*-триазола со сложноэфирной группировкой (R = CO₂Me); последний был получен циклизацией оксима диазоацетоуксусного эфира.⁴⁶

Циклизация фенилгидразон-оксимо **56** под действием дегидратирующих агентов (Ac₂O, SOCl₂) приводит к 2-фенилтриазолам **57** со свободным положением 1 (см.¹⁰³).



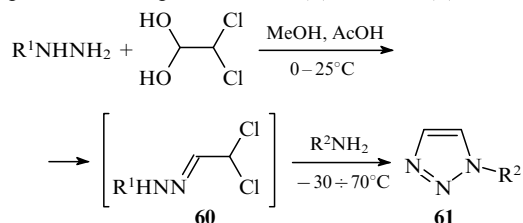
Ar¹ = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄; Ar² = Ph, 4-MeC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2,4-Me₂C₆H₃.

Аналогично из 1,2-бис(фенилгидразон) ароилглиоксала (ArCOC(=NNHPh)CH(=NNHPh), где Ar = Ph, 2-фурил) получают 4-ароил-2-фенилтриазолы.¹⁰⁴ Этот путь был использован для синтеза 4-нитро-2-фенилтриазола **58** исходя из 2-нитро-2-фенилгидразон-ацетоксида **59**.¹⁰⁵ Следует отметить,¹⁰⁶ что в условиях окислительной циклизации (K₃[Fe(CN)₆], KOH, диоксан) этот оксим приводит к триазолу с *N*-оксидной группой в положении 1.



Однако 2-нитро-2-фенилгидразон-ацетамидоксим образует 4-амино-5-нитро-2-фенилтриазол только при нагревании с мочевиной.¹⁰⁵ При сочетании оксима 2-нитро-ацетальдегида с солями 1,2,4-триазол-3-диазония с последующей циклизацией соответствующих оксимоацетальдегида получены 4-нитро-2-(1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,3-триазолы.^{107, 108}

Для получения незамещенного триазола было предложено несколько подходов. Авторы работы¹⁰⁹ проводили циклизацию моногидразона монооксима глиоксала при действии уксусного ангидрида и образующийся 2-ацетилтриазол подвергали алкоголизу. К незамещенному триазолу приводит реакция тозилгидразина со смесью аммиака и глиоксала при нагревании в водном метаноле¹¹⁰ или при барботировании аммиака в воду или в органический растворитель.¹¹¹ Был также разработан двухстадийный метод, основанный на взаимодействии дихлорацетальдегида с сульфонилгидразинами с последующей циклизацией образующегося гидразона **60** под действием аммиака.¹¹² Недостаток последнего подхода связан с использованием токсичного дихлорацетальдегида и его склонностью к полимеризации. Модифицированная авторами¹¹³ методика не требовала выделения промежуточного гидразона и приводила к триазолу **61** (R² = H) с выходом 55%. При введении в реакцию вместо аммиака алифатических, ароматических или гетероароматических аминов был получен ряд соответствующих 1-замещенных триазолов **61**. В качестве растворителя использовали воду, спирты, ацетонитрил, диоксан, ДМСО или ДМФА.^{113, 114}

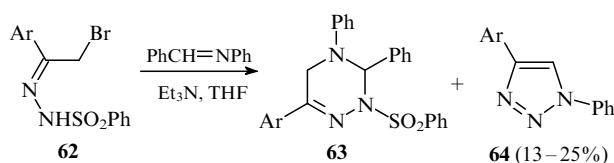


R¹ = R³CO, R³SO₂; R³ = Me, Et, Prⁿ, Prⁱ, Buⁿ, Ph, XC₆H₄ (X = Alk, AlkO, Cl, Br, NO₂); R² = H, Alk, Ar, Het.

Этот метод был применен также для синтеза 1,1'-бистриазола.¹¹⁵ Аминокомпонентой служил 1-аминотриазол, который получали обработкой арилсульфонилгидразона дихлорацетальдегида гидразингидратом в присутствии Et₃N (PrOH, 40°C, выход 65%)^{116,117} или циклизацией бисгидразона глиоксаля в водной перекиси водорода в присутствии каталитических количеств оксидов переходных металлов.¹¹⁸

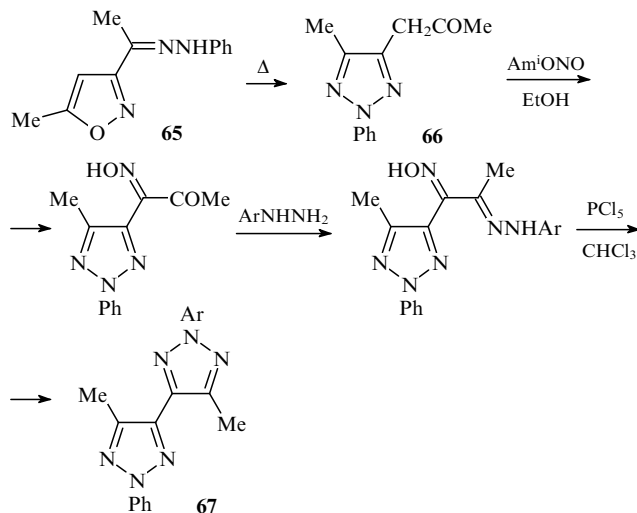
Аналогично в реакции метил- и бензиламина с тозилгидразоном 1,1-дихлорацетона с высокими выходами образуются 1-метил(или бензил)-4-метилтриазолы, а с тозилгидразоном хлораля — соответствующие 5-аминозамещенные триазолы.¹¹⁹ Реакция ω,ω-дихлорацетофенона с тозилгидразином привела к 1-тозиламино-4-фенилтриазолу (выход 20%).¹¹⁹

При взаимодействии гидразонов замещенных ω-бром-ацетофенонов **62** с бензилиденанилином в присутствии Et₃N получены смеси арилзамещенных тетрагидротриазинов **63** и 4-арил-1-фенилтриазолов **64**.¹²⁰



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄.

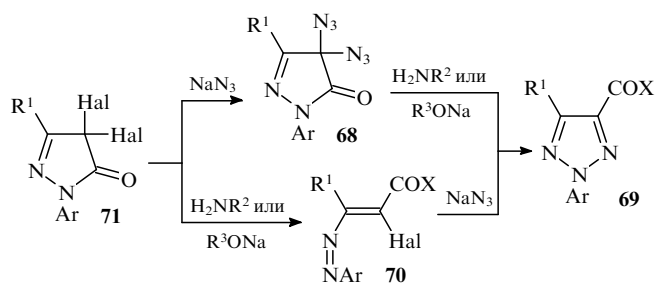
К этому же разделу можно отнести термическую рециклизацию фенилгидразонов 3-ацетилизоксазолов **65** в 4-ацетонил-2-фенилтриазолы **66**. Последующее нитрозирование, перевод оксиминопроизводных в арилгидразоны и обработка последних PCl₅ приводят к 2,2'-диарил-4,4'-бистриазолам **67**.¹²¹ Такие же превращения претерпевают и замещенные фенилгидразоны ацетилизоксазолов.



Ar = Ph, 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄; Amⁱ — изоамил.

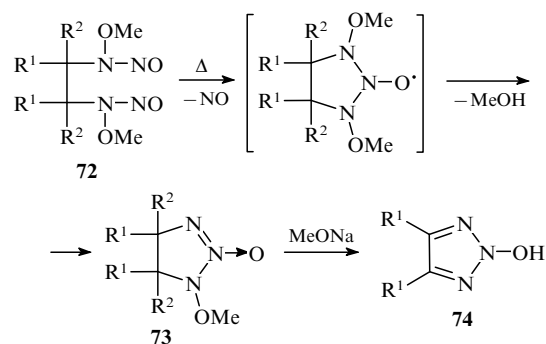
1-Арил-4,4-диазидопиразолин-5-оны **68** при комнатной температуре в присутствии щелочей раскрывают пиразолиновое кольцо с образованием промежуточного гидразодиоксида, который циклизуется в 2-арилтриазол-4-карбоновые кислоты с экструзией азота.¹²² Впоследствии другие авторы показали, что если вместо щелочи в реакцию вводить амины либо алкоholes, то получаются соответствующие производные кислот **69**.¹²³ Последние также могут быть получены при взаимодействии NaN₃ и арилизавинилгалогенида

70 — продукта, который образуется при раскрытии кольца дигалогенпиразолинона **71** под действием оснований.



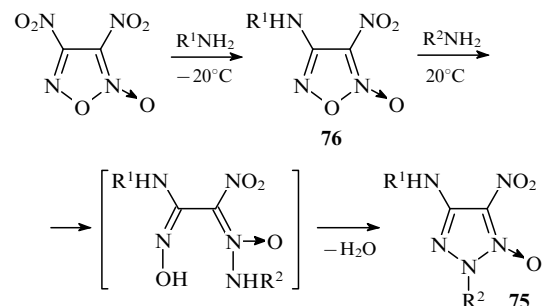
R¹ = Me, Ph; Ar = Ph, 4-O₂NC₆H₄; X = NH₂, EtNH, EtO; R², R³ = Alk.

Описано¹²⁴ образование триазольного цикла при нагревании 1,2-бис-(*N*-метокси-*N*-нитрозоамино)этана **72** (R¹ = R² = H). Под действием метилата натрия *N*-оксид **73** превращается в 2-гидрокситриазол **74**.¹²⁴



Если вводить в реакцию 1,2-диалкилзамещенные 1,2-бис-(*N*-алкокси-*N*-нитрозоамино)этаны **72** (R¹ = Alk, R² = H), то в качестве продуктов образуются 4,5-диалкил-2-гидрокситриазолы **74** (R¹ = Alk). В случае тетразамещенных *N*-алкоксипроизводных **72** (R¹ = R² = Alk) реакция останавливается на стадии образования 1-алкокси-4,5-дигидротриазол-2-оксида **73**.¹²⁵

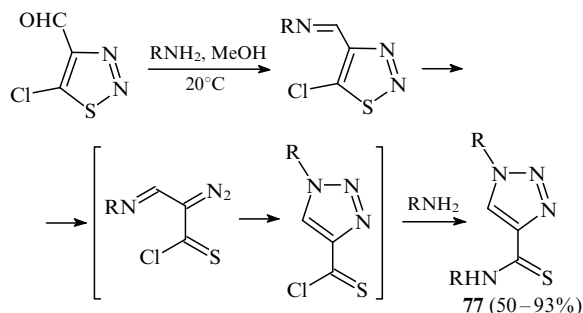
Исходя из доступного 3,4-динитрофураксана авторами работ^{126–128} разработан новый метод синтеза 4-аминозамещенных 5-нитро-2*R*-триазол-1-оксидов **75** через *N*-алкиламинопроизводные **76**.



R¹ = H, Me, Et, HO(CH₂)₂, NC(CH₂)₂; R² = Me, Et, CH₂=CHCH₂.

Эти превращения происходят аналогично рециклизации бензофураксанов в 1,2,3-триазолокисы под действием анионов ациланилидов.^{129,130}

5-Хлор-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид реагирует с рядом аминов с образованием 1-замещенных триазол-4-тиокарбоксамидов **77**. Предложенный механизм рециклизации включает стадию образования соответствующих иминопроизводных, раскрытие тиадиазольного кольца по связи N—S и замыкание триазольного цикла.¹³¹

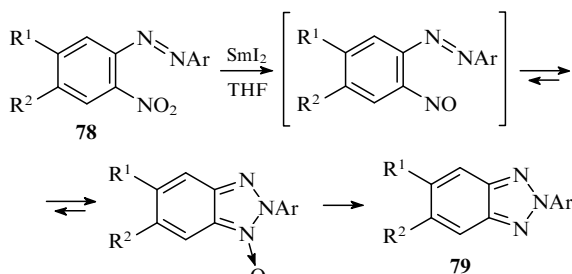


R = Me, Et, Bn, Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, NH₂, O(CH₂CH₂)₂N.

Механизм рециклизации арилгидразонов 3-бензоил-5-фенил-1,2,4-оксадиазола в 2-арил-4-бензоиламино-5-фенил-триазолы зависит от природы заместителей в арилгидразоне.^{132, 133}

3. Циклизация *орто*-дизамещенных азотистых производных ароматических соединений

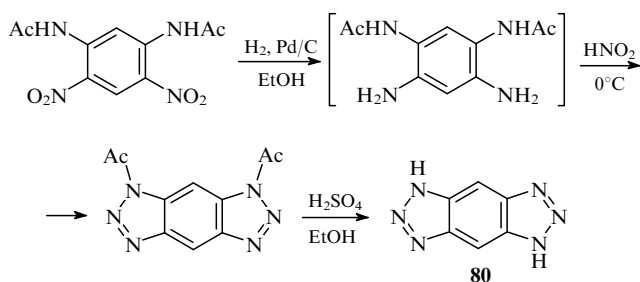
Наличие двух азотсодержащих функциональных группировок в *орто*-положении бензольного кольца позволяет использовать их для построения бензотриазольной системы. В зависимости от характера группировок и используемых реагентов внутримолекулярная циклизация может приводить к различным замещенным бензотриазолам, в том числе *N*-оксидам и *N*-гидроксипроизводным.¹⁴ Недавно были опубликованы данные¹³⁴ по восстановительной циклизации *о*-нитрофенилазобензолов **78** в 2-арилбензотриазолы **79** под действием SmI₂. Предполагаемый механизм реакции включает стадии восстановления нитрогруппы до нитрозогруппы, внутримолекулярной циклизации с образованием 2-арилбензотриазол-1-оксида и последующего его дезоксигенирования.



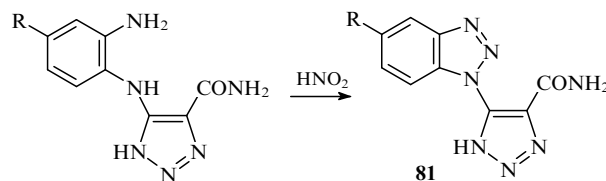
R¹, R² = H, Cl; Ar = 2-HO-5-MeC₆H₃, 2-HO-3,5-Bu₂C₆H₂.

По той же схеме идет электрохимическое восстановление 2-гидрокси-5-метил-2'-нитроазобензола при получении 2-(2*H*-бензотриазол-2-ил)-4-метилфенола (известного как светостабилизатор «Беназол-П»).¹³⁵

Для синтеза 1*H*,5*H*-бензо[1,2-*d*:4,5-*d'*]битриазола **80**, который при аминировании дает 1,5- и 1,7-диаминопроизводные, была использована реакция диазотирования диацетильного производного тетрааминобензола.¹³⁶

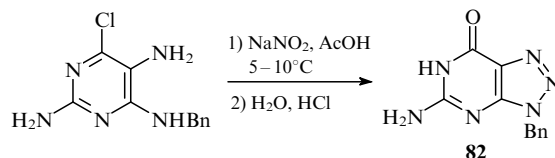


На этом методе основано получение серии 1-(4-карбоксамидотриазол-5-ил)бензотриазолов **81**.¹³⁷

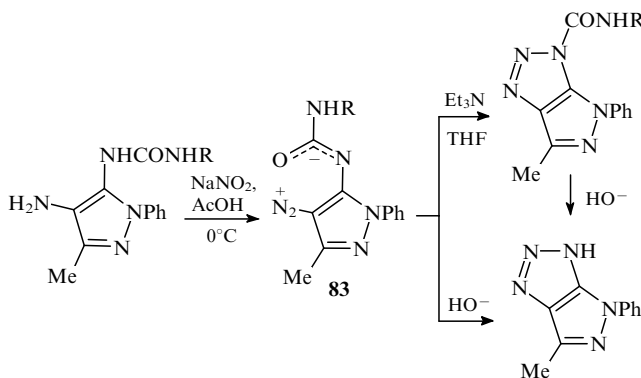


R = H, Me, MeO, F, Cl, CF₃.

и региоселективный синтез 9-замещенных 8-азагуанинов **82**.^{138, 139}



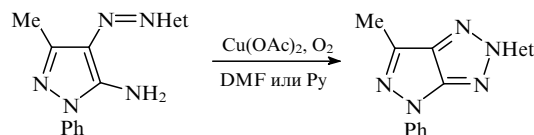
4-Диазопиразолы **83**, получаемые при диазотировании *N*-алкил-*N'*-(4-аминопиразол-5-ил)мочевин, оказались удобными синтонами для построения различных гетероциклических систем, например пиразоло[4,5-*d*]триазола.¹⁴⁰



R = Me, Bn.

Диазотирование 4-диалкиламино-5-аминопиридиноов **84** в водно-кислотной среде приводит к раскрытию пиридинового кольца с последующей атакой диазогруппы по одному из атомов азота. При этом получают триазолы различного строения в зависимости от заместителя в положении 6 пиридина.¹⁴¹ Так, при наличии групп 6-MeO или 6-ArCH₂S в кольце пиридина образуются только 4(5)-карбоксамидотриазолы **85**, тогда как в случае группы 6-Cl были выделены также циано- и карбоксамидотриазолы в качестве минорных продуктов (схема 2).

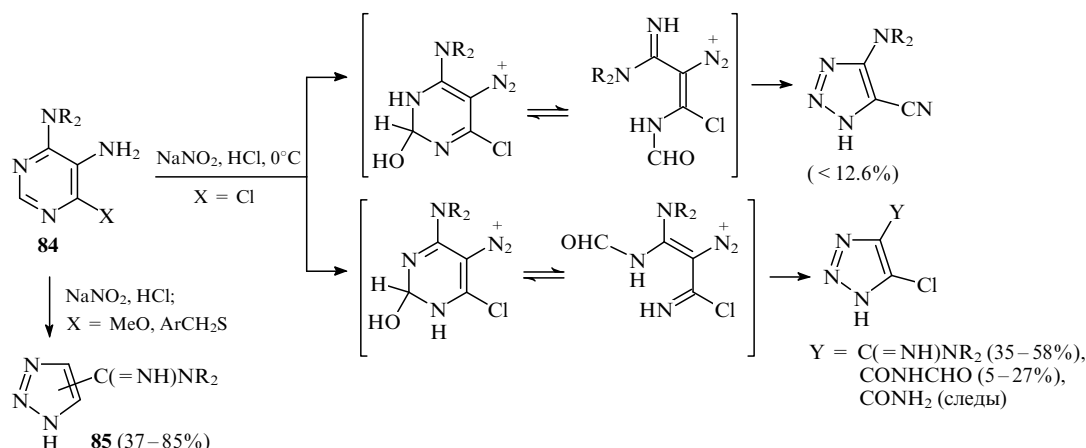
К этому же типу построения триазольного кольца можно отнести анодное окисление 2-арилазо-3-аминокрононтрила до 2-арил-4-цианотриазола¹⁴² и окислительную циклизацию азосоединений пиразола, содержащих аминогруппу.¹⁴³



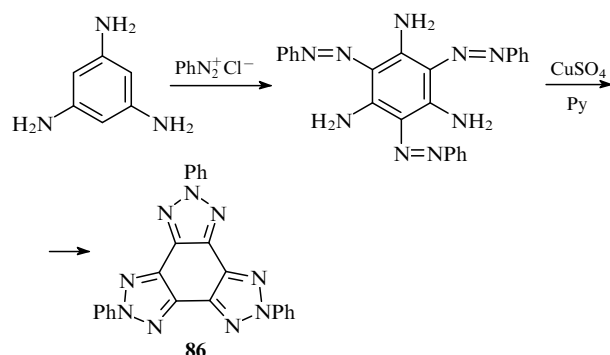
Het = 2-Py, тиазол-2-ил, пиразол-5-ил.

Аналогичный метод был использован для синтеза производных бензотриазола и более сложных конденсированных систем,^{144, 145} в том числе и содержащих несколько триазольных колец, например гетероциклической системы **86**.¹⁴⁶

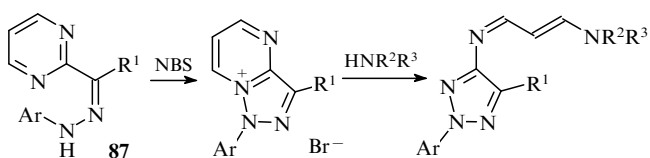
Схема 2



R – R = Me₂, (CH₂)₅, (CH₂)₂O(CH₂)₂; Ar = Ph, 3,4-Cl₂C₆H₃.

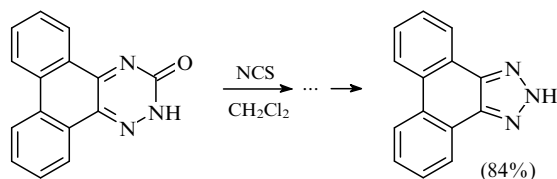


Замыканию триазольного кольца гидразонов 2-ацилазинов посвящен обзор¹⁴⁷. Образующиеся при этом триазолоазиниевые катионы способны к раскрытию шестичленного цикла при действии нуклеофильных агентов. Для пиримидина **87** эта последовательность может быть представлена следующей схемой:



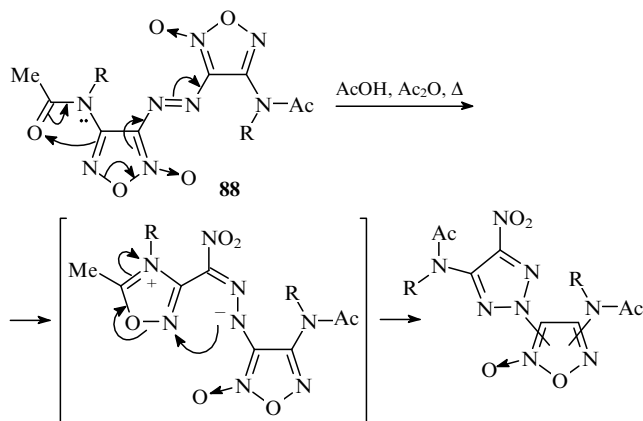
NBS — *N*-бромсукцинимид.

Описано¹⁴⁸ превращение аннелированного 1,2,4-триазин-3-она в соответствующий 1,2,3-триазол при действии *N*-хлорсукцинимид (NCS), которое по аналогии с известными ранее рециклизациями¹⁴⁹ включает стадии *N*-хлорирования, раскрытия азинового кольца, замыкания триазольного кольца и последующего удаления хлора.



Обнаружена¹⁵⁰ термическая перегруппировка 4,4'-ди-ацетида-3,3'-азидифуроксанов **88**. Показано, что наличие ацетида групп в исходном азидифуроксане является необходимым условием для реализации этого процесса. В соответствии с предлагаемым авторами механизмом реакции происходят две последовательных перегруппировки. Первая — превращение одного из фуроксановых колец в

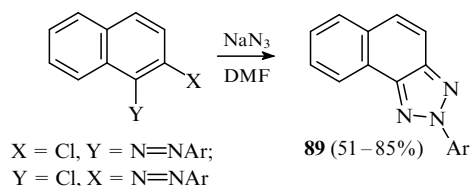
1,2,4-оксадиазольный цикл с разрывом связи O(1)—N(5) и возникновением нитрометиленового фрагмента, а вторая рециклизация приводит к образованию новой связи триазольного кольца. Установлено, что на последней стадии может происходить изомеризация фуроксанового фрагмента, что приводит к получению двух изомерных соединений.



R = H, Me.

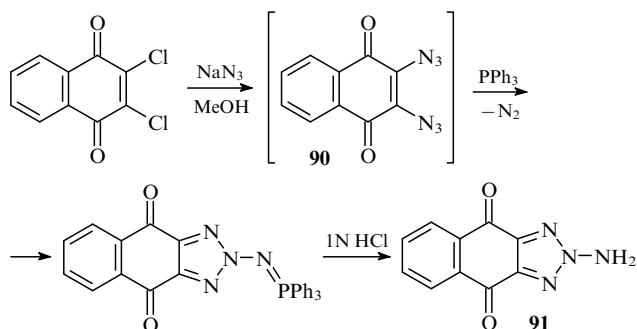
4-Ацетиламино-3-арилазофуроксаны в щелочной среде подвергаются такой же каскадной перегруппировке с образованием 2-арил-4-ацетиламино-5-нитро-2*H*-триазолов (Ar = 4-MeOC₆H₄, 4-EtOC₆H₄, 2,4-Me₂C₆H₃, 2,4,6-Me₃C₆H₂),¹⁵¹ а фенилгидразоны 4-ацетил(или бензоил)-3-метилфуроксана термически рециклизуются в оксиды 5-ацетильных производных 4-метил(или фенил)-2-фенил-2*H*-триазол-1-оксида.¹⁵²

К обсуждаемому типу реакций можно отнести взаимодействие *виц*-хлорпроизводных 1- или 2-арилазонафталинов с азидом натрия. В обоих случаях образуются 2-арил-2*H*-нафто[1,2-*c*]триазолы **89**.¹⁵³



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-O₂NC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄.

Известен пример циклизации получаемого *in situ* 2,3-диазидо-1,4-нафтохинона **90** при действии трифенилфосфина.^{154,155} Реакция идет легко, и выход 2-аминобензотриазола **91** приближается к количественному.

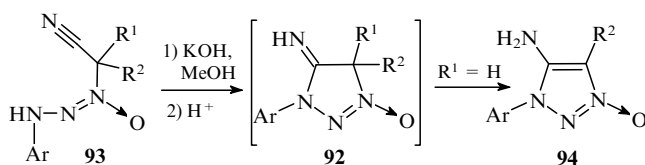


Хотя механизм реакции детально не изучен, предполагается, что PPh_3 присоединяется к терминальному атому азота азидной группы по типу реакции Штаудингера, а второй атом азота этой же группы атакует соседнюю азидную группу. При этом отщепляется молекула азота, что и наблюдается в эксперименте. Таким образом, эта реакция подобна термическому и фотохимическому внутримолекулярным циклизациям арилазидов, затрагивающим соседние ненасыщенные заместители.¹⁵⁴

III. Методы образования связи C(5)–N(1) или C(4)–N(3)

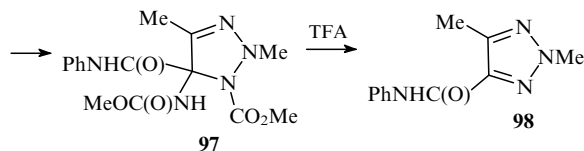
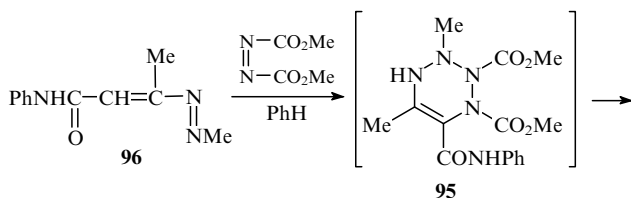
Эта группа реакций представлена примерами внутримолекулярной циклизации цианосодержащих триазенов.

Недавно был предложен^{156, 157} новый подход к синтезу иминодигидротриазол-1-оксидов **92**, заключающийся в циклизации цианосодержащих триазен-1-оксидов ароматического и гетероциклического рядов **93** под действием KOH . Возможная схема последовательности превращений включает формирование под действием основания анионного центра на атоме N(3) триазеноксидного фрагмента и нуклеофильную атаку последним электронодефицитного углеродного атома нитрильной группы. В случае 3-(гет)арил-триазен-1-оксидов, содержащих в α -положении к циано- и триазеноксидной группам подвижный атом водорода, образующиеся иминодигидротриазол-1-оксиды **92** ($\text{R}^1 = \text{H}$) изомеризуются в *N*-оксиды соответствующих аминотриазолов **94**.



$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 1,2,4\text{-триазол-3-ил}; \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}; \text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$.

Формально к этому типу образования 1,2,3-триазольного кольца можно отнести перегруппировку нестабильного 1,2,3,4-тетрагидро-1,2,3,4-тетразина **95**, который образуется при взаимодействии азоалкена **96** с диметилазодикарбоксилатом и уже в процессе реакции превращается в 1,5-дигидро-2*H*-триазол **97**. Последний при действии трифторуксусной кислоты (TFA) элиминирует метилкарбамат и с выходом 80% дает 2,4,5-тризамещенный 2*H*-триазол **98**.¹⁵⁸

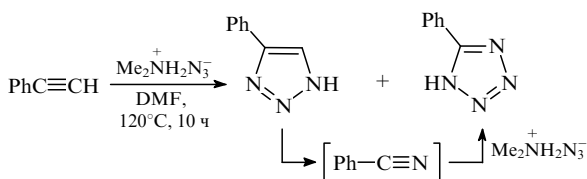


IV. Методы образования двух связей C–N

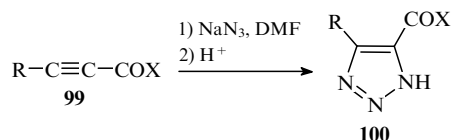
Эта группа реакций наиболее часто применяется для получения триазольной системы и представлена самым большим количеством примеров. Данный подход основан на использовании органических азидов и непредельных соединений в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

1. Взаимодействие азидов с замещенными ацетиленами

Литературные примеры взаимодействия азидов с алкинами, результатом которого являются производные триазолов, довольно многочисленны. Этот раздел целесообразно начать с реакций неорганических азидов, с которых началась разработка данного способа синтеза триазолов. Незамещенный 1,2,3-триазол впервые был получен с небольшим выходом при присоединении HN_3 к ацетилену при 100°C в запаянной ампуле под давлением,¹⁵⁹ но впоследствии были найдены условия, при которых выход продукта достигал 86%.¹⁶⁰ Недавно было показано,¹⁶¹ что фенилацетилен реагирует с диметиламмонийазидом с образованием смеси 4-фенилтриазола и 5-фенилтетразола.



Наличие амидной или ацильной группы при тройной связи в фенилацетилене **99** ($\text{R} = \text{Ph}$) позволяет провести реакцию с азидом натрия при нагревании в ДМФА и получить с высокими выходами 5-амидо- или 5-ацилтриазолы **100** ($\text{R} = \text{Ph}$) соответственно.^{162–165}



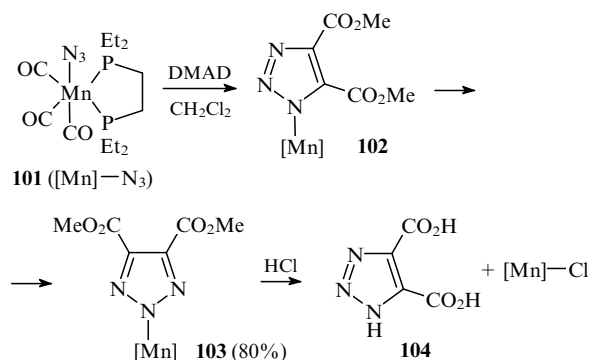
$\text{R} = \text{Ph}; \text{X} = \text{NH}_2, \text{CH}_2\text{COAr}; \text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; \text{R} = \text{CH}_2\text{NAlk}_2, \text{X} = \text{NH}_2$.

В случае амидов 3-(*N,N*-диалкиламинометил)пропиоловой кислоты **99** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{NAlk}_2, \text{X} = \text{NH}_2$) также образуются карбоксамиidotриазолы **100** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{NAlk}_2$), что было использовано для конструирования сложных биологически активных соединений, содержащих триазольный цикл со вторичными аминометильными заместителями.^{166, 167}

Производные триазола были успешно получены в тех же условиях при взаимодействии NaN_3 с ацетиленовыми алдегидами,¹⁶⁸ 1-алкилтио-2-хлорацетиленами¹⁶⁹ и эфирами оксоацетиленовых длинноцепочечных жирных кислот.¹⁷⁰ Использование азотистоводородной кислоты либо ее солей в реакции циклоприсоединения приводит к 1,2,3-триазолам, не замещенным по атому азота кольца. Но проведение этих реакций, особенно в препаративном масштабе, сопряжено с опасностью взрыва. Имеется краткий обзор¹⁷¹ с обсуждением вопросов безопасности при работе с азидом натрия в промышленном масштабе, в том числе и при получении 1,2,3-триазолов. Применение в качестве реагента триметилсилилазида уменьшает эту опасность и позволяет синтезиро-

вать 1-триметилсилилтриазолы, из которых силильная группа впоследствии может быть удалена.¹⁷²

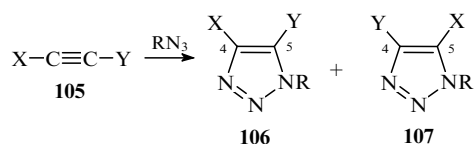
Оказалось, что азидная группа, связанная в комплекс с Mn(I) **101**, при комнатной температуре вступает в реакцию циклоприсоединения с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД). При этом образуется (в условиях кинетического контроля) 1-триазолатный комплекс **102**, который превращается в термодинамически более стабильный 2-триазолатный комплекс **103**.¹⁷³ Обработка последнего HCl приводит к триазол-4,5-дикарбоновой кислоте **104**.



Аналогичным образом ведет себя фенилпалладий(II)-азидный комплекс в реакции с ДМАД.¹⁷⁴ Ряд 2-аллилтриазолов был получен в трехкомпонентной конденсации аллилметилкарбоната, триметилсилилазида и замещенного ацетилена, катализируемой комплексом Pd(0). Предполагается, что вначале формируется π-аллилпалладийазидный комплекс, который далее подвергается 1,3-диполярному циклоприсоединению по тройной связи с образованием 1-(η³-аллилпалладий)триазолов; последние перегруппировываются в 2-(η³-аллилпалладий)триазолы, которые за счет восстановительного элиминирования Pd(0) дают с умеренными выходами 2-замещенные триазолы.¹⁷⁵

С органическими азидами циклоприсоединение к тройной связи идет легче, чем с неорганическими, особенно при наличии в молекуле алкина заместителей.² Эта реакция послужила основой для разработки методов синтеза многочисленных представителей ряда N-замещенных 1,2,3-триазолов. Так, при взаимодействии ацетилена с пространственно затрудненными тритилазидами, которое происходило при нагревании в различных органических растворителях под давлением в реакционном аппарате до 20 кг·см⁻², были получены замещенные 1-тритилтриазолы.¹⁷⁶

Наиболее легко протекает циклоприсоединение арилазидов и бензилазидов к замещенным ацетиленам, имеющим электроноакцепторные группировки.¹⁸ При этом в случае симметричных ацетиленов **105** (X = Y) образуется один продукт, тогда как при взаимодействии с несимметричными алкинами **105** (X ≠ Y) возможно образование обоих региоизомеров **106** и **107**.¹⁷⁷

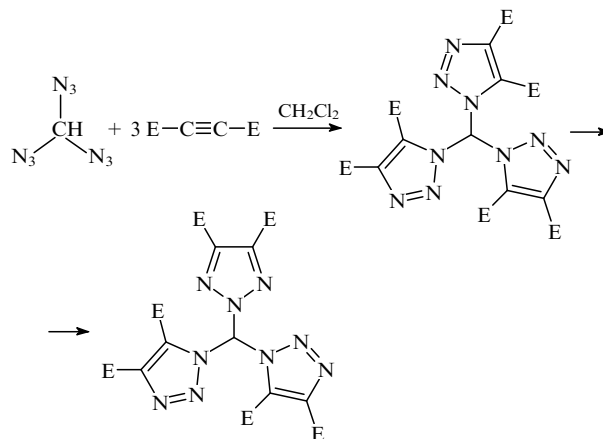


R = Ph, Bn; X = H, CO₂Me; Y = Ph, CO₂Me, CO₂Et;
R = 4-C₅F₄N; X = H, Y = Ph; R = Ph(CH₂)_n; X = H, Y = CONHBn;
n = 1, 3.

Образование обоих региоизомеров было отмечено также для реакции пентафторфенилазида и 4-азидотетрафторпиридина с фенилацетиленом,¹⁷⁸ а также бензилазида и 3-фенилпропилазида с ацетиленовыми амидами **105** (X = H, Y = CONHBn).¹⁷⁹ В последнем случае авторы наблюдали существенное преобладание 1,4-региоизомеров **107**, что свя-

зывают с меньшим стерическим напряжением в этих соединениях по сравнению с 1,5-изомерами **106**.

Часто в качестве исходного алкина используют ДМАД, а далее проводят химическую модификацию обеих сложноэфирных группировок для получения различных 4,5-бифункциональных 1-арилтриазолов.^{180–183} Диазидо- и триазидометаны при взаимодействии с ДМАД легко образуют бис- и трис(триазол-1-ил)метаны, однако в последнем одно из триазольных колец изомеризуется (вероятно, происходит 1,5-сигматропный CH-сдвиг).¹⁸⁴



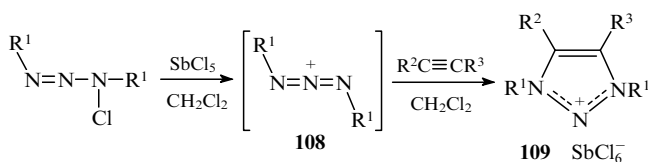
E = CO₂Me.

Диамид ацетилендикарбоновой кислоты намного менее реакционноспособный, чем ДМАД, и требует более жестких условий для проведения реакции с органическими азидами.^{18, 179, 185}

В работах^{180, 186} использовали гидроксиметильные и хлорметильные производные ацетилена **105** (X = Y = CH₂OH, CH₂Cl) и арилазидов, содержащих в кольце различные заместители (Cl, Br, MeO, NO₂). Функциональные группы были использованы для дальнейших модификаций триазолов.

Влияние электронной природы заместителей в молекуле ацетилена на региональность циклоприсоединения ароматических азидов можно проиллюстрировать на примерах использования в качестве диполярофилов феноксиацетилена и метилпропиолата, которые приводят к 1-арилзамещенным 5-фенокситриазолам¹⁸⁷ и 4-метоксикарбонилтриазолам.^{188, 189}

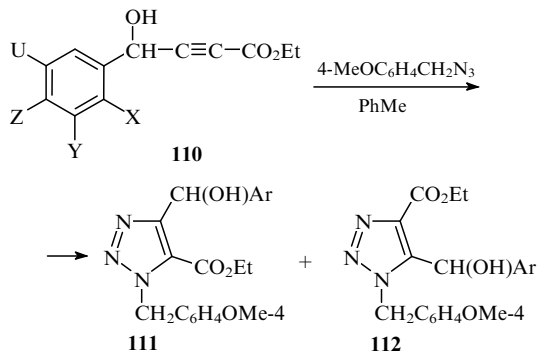
В реакцию циклоприсоединения с замещенными ацетиленами способны вступать также катионы азотистых гетероалленов **108** (1,3-диаза-2-азонийалленовые соли), давая соответствующие 1,2,3-триазолиевые соли **109**.^{190, 191}



R¹ = 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2,4,6-Cl₃C₆H₂; R² = R³ = H, Me, Et, Buⁿ, Bu^t, HOCH₂, ClCH₂, Ph, CO₂Me.

На основе замещенных бензилазидов RC₆H₄CH₂N₃, где R = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 3-MeO, 4-MeO, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, в реакциях с ДМАД, фенилацетиленом и этилпропиолатом был синтезирован большой ряд 4,5-дизамещенных и 4(5)-монозамещенных 1-бензилтриазолов.¹⁷⁷ Показано, что реакция бензилазидов с незамещенным этилпропиолатом, в отличие от реакции с фенилацетиленом, проходит строго региоселективно с образованием 1-бензил-4-этоксикарбонилтриазолов. Однако при введении терминальной группировки в молекулу этилпро-

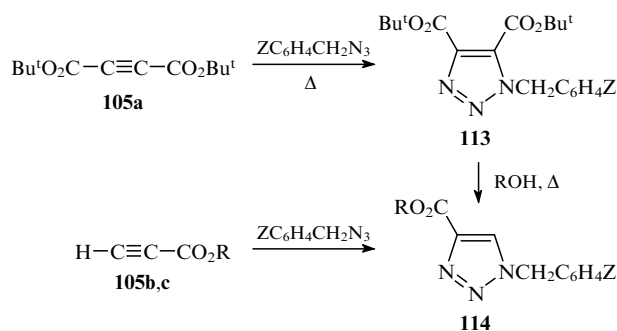
пиолата образуются оба региоизомера. Так, при циклоконденсации этил-4-арил-4-гидроксипут-2-иноатов **110** с 4-метоксибензилазидом в большинстве случаев образуются смеси этил-1-(4-метоксибензил)триазол-4(5)-карбоксилатов **111** и **112** в соотношении ~ 1 : 1. Лишь в двух случаях соотношение было иным (3 : 1 при X = NO₂, Y = U = H, Z = NHAc и 1 : 1.5 при X = NHCOOCH₂Ph, Y = U = H, Z = CF₃).¹⁹²



X = NO₂, NHCO₂CH₂Ph; Y = H, Me, MeO; Z = H, Me, CF₃, MeO, PrⁱO, NHAc, NHCO₂Bu^t; U = H, Me, MeO, PrⁱO, MeOCH₂O.

Проведена^{193, 194} циклизация замещенных 2-фторбензилазидов с производными ацетиленовых кислот **105** (X = H; Y = CO₂H, CONH₂; X = Y = CO₂Me; X = Y = CONH₂) при нагревании в толуоле, диоксане или ДМСО.

Авторами работы¹⁹⁵ изучено влияние растворителей на протекание реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения ди-*трет*-бутилацетилендикарбоксилата **105a** к замещенным бензилазидам и происходящие при этом превращения сложнэфирных группировок в триазольном кольце.



Z = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 3-MeO, 4-MeO, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂; R = Me (**b**), Et (**c**).

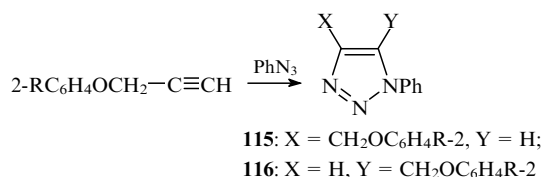
Установлено, что в кипящем бензоле или ТГФ реакция идет значительно медленнее, чем в метаноле или этаноле, и приводит к ожидаемым 4,5-бис-*трет*-бутиловым эфирам **113** (выходы 73–94%). Однако длительное кипячение в спиртах функциональнозамещенных бензилазидов (Z ≠ H, Me) приводит к перэтерификации с частичным декарбоксилированием. При этом получают 4-алкоксикарбонилтриазолы **114**, образование которых подтверждено встречным синтезом из алкинов **105b,c** (выходы 88–95%).

В реакцию с азидами можно вводить защищенные ацетилендикарбальдегиды. В процессе взаимодействия ацетальная защита снимается. Так, из бис(азидометил)бензола и бис(диэтилацетала) ацетилендикарбальдегида получен ацеталь бис[(4,5-диформилтриазол-1-ил)метил]бензола.¹⁹⁶

Из этого же азида авторы работы¹⁹⁷ получили соответствующий бис(триазилометил)бензол при использовании в качестве диполярофила дибензоилацетилена.

4,5-Диароилоксиметил-1-фенилтриазолы образуются из фенилазида и симметричных бис(ароилоксиметильных) производных ацетилена **105** (X = Y = CH₂OCOAr).¹⁹⁸ В случае

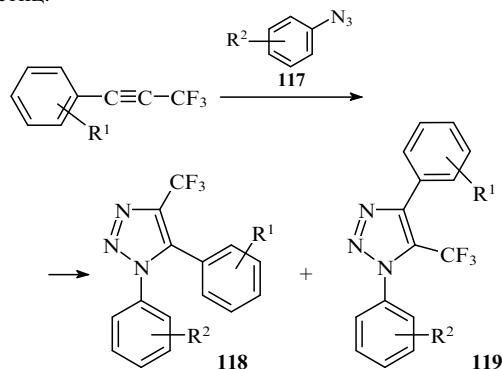
использования монозамещенных ацетиленов **105** (X = H; Y = CH₂OCOAr, CH₂OAr, CH₂OH) образуются смеси соответствующих изомерных 4- и 5-замещенных 1-арилтриазолов, например соединения **115** и **116** (см.^{199–201}) с преобладанием первого.



R = H, Me, F, Cl, Br, I, NO₂.

Пропаргилтиопродукты также вступают в реакцию с органическими азидами. Так, исходя из 1-пиразолил-2-пропаргилтиобензоимидазола получено соответствующее триазилометилтиопродуктом бензоимидазола.²⁰² Описано также получение производных 1-[(триазол-1-ил)метил]-1,5-бензодиазепина взаимодействием 1-пропаргил-4-фенил-1,5-бензодиазепин-2-она с бензилазидом.²⁰³

При проведении реакции замещенных трифторметилфенилацетиленов с ариламидами **117** обнаружена высокая региоселективность данного циклоприсоединения, причем во всех случаях, как и следовало ожидать,²⁰⁴ преобладал 4-CF₃-региоизомер **118**. Это было подтверждено квантово-химическими расчетами граничных орбиталей реагирующих частиц.^{205, 206}



R ¹	R ²	Соотношение 118 : 119
2-Cl	H	93 : 7
4-Cl	H	82 : 18
4-NO ₂	H	72 : 28
4-MeO	H	80 : 20
4-NH ₂	H	88 : 12
4-NO ₂	2,6-Cl ₂	71 : 29
4-MeO	2,6-Cl ₂	79 : 21
4-Cl	4-NO ₂	80 : 20

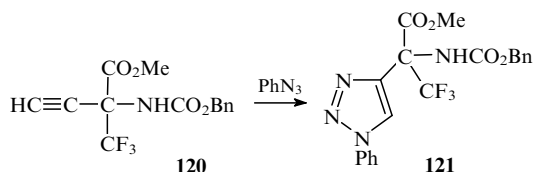
Расчеты показали, что при введении электроакцепторной CF₃-группы осуществляется орбитальный контроль реакции и предпочтительным становится переходное состояние, из которого образуется региоизомер **118**. Необходимо отметить, что теория граничных орбиталей не всегда может количественно предсказать соотношения изомеров. Для этой цели предлагается проводить расчеты индексов локальной электронной плотности в рамках теории функционала плотности электрона, которые чувствительны к изменению химического потенциала при введении заместителя.²⁰⁷

Хотя природа заместителей в обоих фенильных группировках мало сказывается на региоселективности циклоприсоединения, но она влияет на скорость реакции (наличие электроакцепторной NO₂-группы в молекуле азида замедляет процесс).²⁰⁴

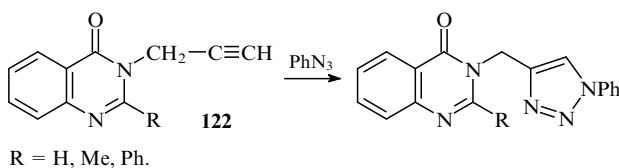
В реакции пентафторфенилацетилена с ариламидами образуется только 1,4-региоизомер, что соответствует распределению электронной плотности в реагирующих молекулах;²⁰⁸ а реакция сопряженных трифторметилдиацетиленов с фенилазидом протекает только по одной тройной связи, при которой находится группа CF₃, и также приводит к одному 1,4-изомеру.²⁰⁸

Подобное влияние акцепторного заместителя (CO₂Alk) при тройной связи алкина на региоселективность циклоприсоединения к фенилазиду наблюдается также в случаях метил-3-фенилпропиолата и метилбут-2-иноата, при этом образуются 4- и 5-метоксикарбонилзамещенные триазолы в соотношениях 66:34 и 70:30 соответственно.²⁰⁹ Аналогичный результат получен в реакциях хирального азидо — 1-[(*R*)-3-азидо-3-циклогексилпропаноил]пирролидин-2-ола — с метилпропиолатом и этилбут-2-иноатом,²¹⁰ ряда ариламидами с метил-4-оксо(или гидроксид)бут-2-иноатами.^{211,212} Однако в случае 1-фенилселено-2-(*n*-толилсульфонил)ацетилена преимущественно получается триазол с тозилльной группой в положении 5.²¹³

Объемная группа Me₃Si в молекуле ацетилена благоприятствует образованию 1-(гет)арил-4-триметилсилилтриазолов при взаимодействии триметилсилилацетилена **105** (X = H, Y = SiMe₃) с ариламидами и азидопроизводными селено(тио)фена.^{214,215} На этих примерах была установлена логарифмическая зависимость скорости реакции от давления и подобраны оптимальные условия получения 1,4-дизамещенных триазолов (20°C, ~1 ГПа).²¹⁶ Наличие объемного третичного заместителя в молекуле пропаргиламина **120** также способствует образованию с высоким выходом исключительно 4-замещенного 1-фенилтриазола **121**.²¹⁷



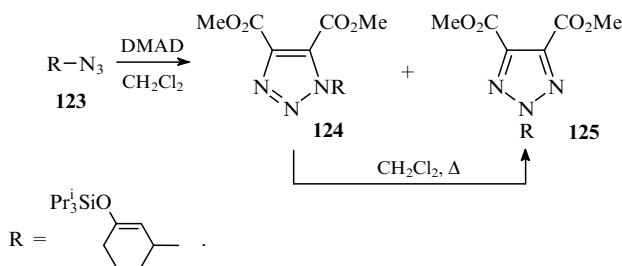
Влиянием стерического фактора можно объяснить преимущественное образование 4-замещенных 1-фенилтриазолов при взаимодействии фенилазида с *tert*-бутиловым эфиром 2-(*tert*-бутилоксикарбониламино)-4-оксогекс-5-иновой кислоты^{218,219} и триметилстаннилацетиленом.²²⁰ Аналогичный результат получен при реакции фенилазида с 3-пропаргилхинолонами **122**.²²¹



R = H, Me, Ph.

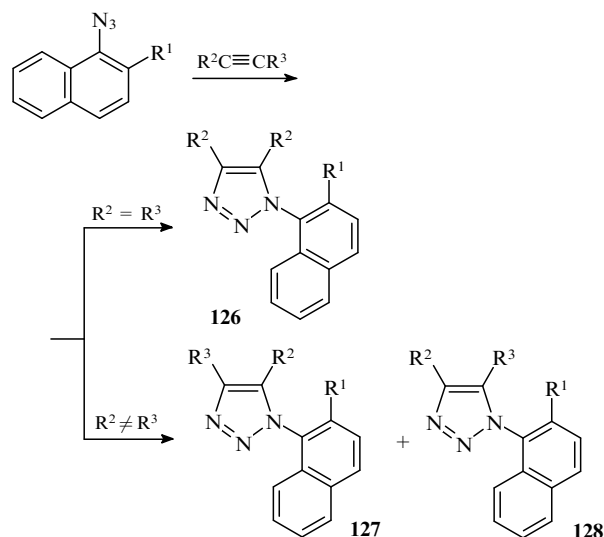
Таким образом, 1,3-диполярное циклоприсоединение алифатических и ароматических азидов к терминальным алкинам в условиях кинетического контроля приводит к соответствующим 1,4-дизамещенным триазолам.

Образование необычного изомера удалось зафиксировать в реакции с симметричным алкином. Мониторинг реакции тризопропилсилилового эфира енола 3-азидопроизводного циклогексанона **123** с ДМАД в кипящем CH₂Cl₂ показал, что сначала получается 1-циклогексенольное производное триазола **124**, через 17 ч обнаруживается присутствие значительных количеств 2-изомера **125** (выход 27 и 45% соответственно), а после 72 ч в реакционной смеси остается только триазол **125**.²²²



Этот факт позволил авторам предположить, что в данных условиях 1-замещенный триазол **124** ионизируется с последующей рекомбинацией ионов в термодинамически более стабильный 2-изомер **125**. Предположение основано на новых расчетных и экспериментальных данных по таутомерии триазола^{223,224} и бензотриазола.^{225,226}

Циклоприсоединение 1-нафтиламинов к симметричным дизамещенным ацетиленам также проходит в сравнительно мягких условиях с образованием 4,5-дизамещенного 1-нафтилтриазола **126**,¹⁸² тогда как в реакции с несимметричными алкинами преимущественно образуется 4-замещенный 1-нафтилтриазол **127**.^{24,227} Так, в реакции 1-нафтилазида с этилпропиолатом выход 4-этоксикарбонильного производного **127** (R¹ = R² = H, R³ = CO₂Et) составляет 71%, а выход 5-региоизомера **128** (R¹ = R² = H, R³ = CO₂Et) — лишь 18%.²²⁷



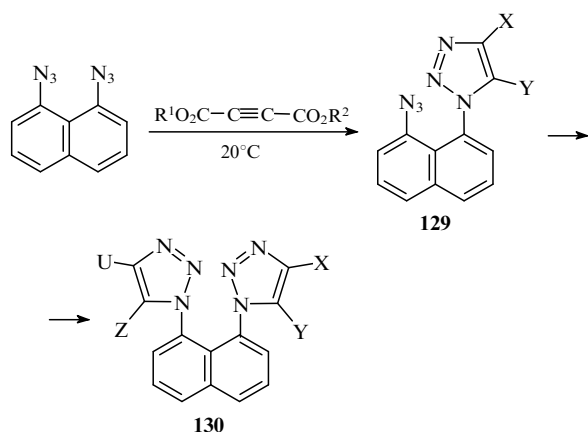
R¹ = H, Me; R² = R³ = CO₂Et; R² = H, R³ = CO₂Et;
R² = Me, R³ = CO₂Me.

При наличии в молекуле нафталина двух азидогрупп, находящихся в *перу*-положениях, реакция с диэтилацетилендикарбоксилатом идет в несколько этапов: зафиксировано образование сначала двух изомерных монотриазолилнафталинов **129** с преобладанием 4-этоксикарбонильного производного (Y = H, X = CO₂Et), а затем при длительном выдерживании реакционной массы — смеси 1,8-дитриазолилнафталинов **130** (схема 3).²²⁷

В циклоконденсации с 1,8-дiazидонафталином были использованы различные диалкилацетилендикарбоксилаты (R¹ ≠ R²). Последующие химические превращения азидной и сложноэфирной групп привели к получению самых разнообразных функциональных производных **130**.^{227–229}

Недавно было обнаружено, что катализируемое Cu(I) циклоприсоединение азидов к терминальным ацетиленам происходит региоспецифично с образованием 1,4-дизамещенных триазолов.^{230–236} Использование техники инкапсу-

Схема 3



$R^1 = \text{Me, Et}; R^2 = \text{Me, Et, Pr}^i, \text{Bu}^t$.

X	Y	Z	U	Выход 130 , ^a %
CO ₂ Et	H	H	CO ₂ Et	52
CO ₂ Et	H	CO ₂ Et	H	24
H	CO ₂ Et	CO ₂ Et	H	2

^a Для $R^1 = R^2 = \text{Et}$.

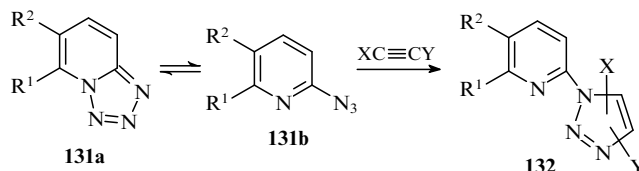
лирования при проведении реакции фенилазида с фенилацетиленом позволило не только значительно увеличить скорость реакции, но и получить единственный изомер — 1,4-дифенилтриазол.²³⁷

Авторами работы²³⁸ был предложен принципиально новый метод региоконтроля за протеканием реакции дипольного циклоприсоединения, основанный на принципе «химического распознавания». Метод заключается в избирательной пространственной фиксации реагирующих молекул дипольного соединения и дипольофила. В качестве структурных блоков, обеспечивающих «химическое распознавание», использовались краун-эфирный фрагмент (в молекуле азида) и терминальная аммониевая группа (в молекуле замещенного ацетилена). Образование связанного комплекса между этими блоками делает реакцию циклоприсоединения псевдовнутримолекулярной, облегчая ее протекание и существенно увеличивая региоселективность (всего 3% другого региоизомера) по сравнению с модельной реакцией в отсутствие комплексообразования (в этом случае получается до 43% другого изомера).²³⁸

В реакции с ацетиленовыми производными также вводили гетероциклические азида, например 6-азидо-2,3-дифенилиндол,²³⁹ азидопроизводные тетрагидрофульвалена²⁴⁰ и фторхинолонкарбоновой кислоты,²⁴¹ азидобензо[*b*]тиофены.^{214, 242} 9-Азидакридин реагирует с алкинами с образованием региоизомеров 9-(4,5-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолил-1)акридинов, лишь в случае триметилсилилацетилена реакция протекает региоселективно.²⁴³ Попытки вовлечь в реакцию с 5- и 6-азидо-2-метилбензотиазолами ацетилен и его гомологи не привели к желаемому результату, тогда как при использовании более активных магнийорганических производных $\text{RC}\equiv\text{CMgBr}$ ($R = \text{Me, Ph}$) (комплекс Ионича) удалось получить соответствующие 1,5-дизамещенные триазолы.²⁴⁴

Для азидопроизводных азинов отмечено влияние дополнительных факторов на протекание реакции циклоприсоединения. С одной стороны, электроноакцепторные свойства гетероцикла способствуют поляризации азидного фрагмента. С другой стороны, в случае α -изомеров наблюдается таутомерное равновесие между азидазином и его циклической формой — тетразолоазином, стабильность которого определяется характером и местом расположения

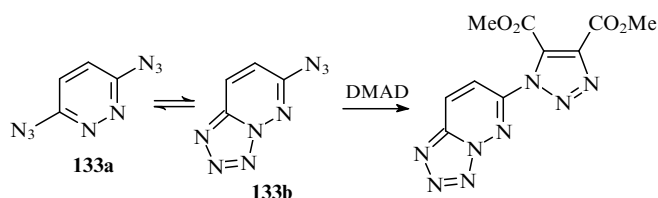
заместителей в азиновом кольце. Влияние этих факторов объясняет различную реакционную способность замещенных 2-азидопиридинов **131** при взаимодействии с ДМАД. Ранее было показано,²⁴⁵ что 2-азидо-6-хлорпиридин **131** ($R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}$) образует соответствующий 1-пиридил-триазол **132** ($R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}$) в кипящем хлороформе, в то время как незамещенный 2-азидопиридин и его 5-производные ($R^1 = \text{H}; R^2 = \text{H, Br, NO}_2$) реагируют с ДМАД лишь при сильном нагревании в отсутствие растворителя. Аналогично происходит реакция 2-азидопиридина с метилпропиолатом ($X = \text{H}, Y = \text{CO}_2\text{Me}$) и дифенилацетиленом ($X = Y = \text{Ph}$).²⁴⁶ 6- CF_3 -Производное с фенилацетиленом дает смесь 4- и 5-региоизомеров в соотношении $\sim 1:1$.²⁴⁷



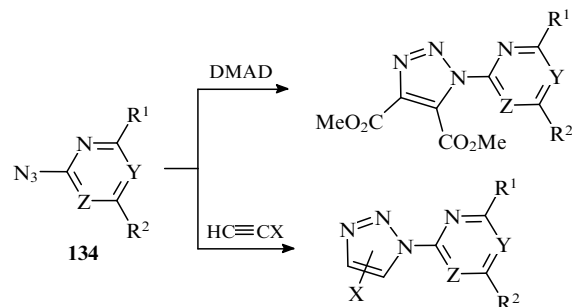
$R^1 = \text{H, Cl, CF}_3; R^2 = \text{H, Br, NO}_2; X = Y = \text{CO}_2\text{Me}; X = Y = \text{Ph};$
 $X = \text{H}; Y = \text{CO}_2\text{Me, Ph}.$

По данным работы²⁴⁸ 4- и 6-замещенные (заместители Cl, Br, CF_3) 2-азидопиридины образуют 1-пиридил-4-метоксикарбонилтриазолы с высокими выходами при кипячении в CHCl_3 с метилпропиолатом. 4-Азидотетрафторпиридин реагирует с дифенилацетиленом при нагревании в CCl_4 , однако выход циклоаддукта в этих условиях очень низкий.²⁴⁹

Реакция азидопроизводных пиримидина и пиразина с ДМАД и метилпропиолатом происходит в более мягких условиях, чем реакция с азидопиридинами за счет большей акцепторности гетерокольца.^{246, 250} 3,6-Диазидопиридазин **133a** даже в жестких условиях реагирует только по одной азидогруппе, поскольку вторая преимущественно находится в циклической тетразольной форме (таутомер **133b**).²⁵⁰



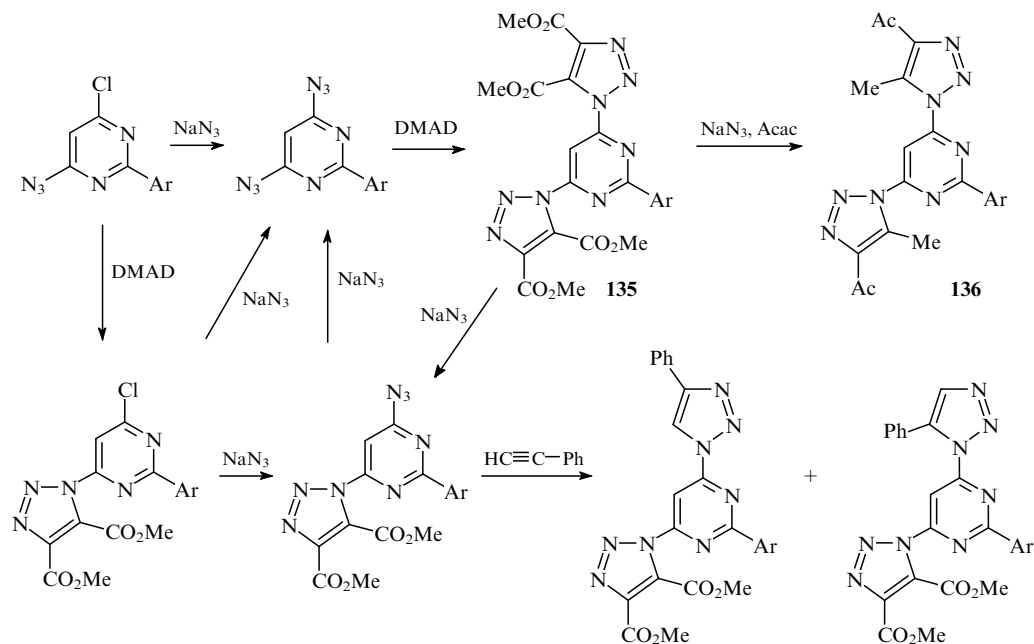
Из 2- и 4-азидопиримидинов **134**, содержащих в гетероцикле фенильную и(или) *o*-гидроксифенильную группы, при взаимодействии с ДМАД, фенилацетиленом и пропаргиловым спиртом были получены соответствующие замещенные 1-пиримидилтриазолы с выходами 70–90%. Оказалось, что оптимальным является проведение реакции при 140°C в избытке алкина, тогда как при нагревании в растворителях время реакции значительно увеличивается.²⁵¹



$Y = \text{CH}, Z = \text{N}; Y = \text{N}, Z = \text{CH}; R^1, R^2 = \text{H, Ph, 2-HOC}_6\text{H}_4;$
 $X = \text{Ph, CH}_2\text{OH}.$

На основе циклоприсоединения 6-азидоурацилов к ДМАД и фенилацетилену разработан метод синтеза новых потенциальных биологически активных триазолилураци-

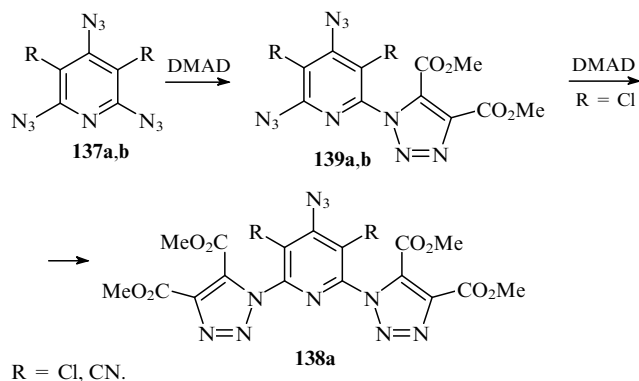
Схема 4



Acac — ацетилацетон.

лов.²⁵² Реакция легко идет при кипячении в толуоле, выходы продуктов высокие. Недавно было показано, что на основе диазидопиримидинов и ацетиленовых диполярофилов может быть синтезирован широкий набор моно- и бис(триазолил)пиримидинов. Наличие подвижной азидогруппы в пиримидиновом цикле монопроизводных делает возможным нуклеофильное замещение этой группы на различные функциональные группировки. Более того, при азидировании триазолилпиримидинов была обнаружена нуклеофугность самого 1*H*-1,2,3-триазолильного фрагмента,²⁵³ подвижность которого определяется природой заместителей в пиримидиновом и триазольном циклах (схема 4). Авторами была обнаружена необычная реакция бис(триазолил)пиримидина **135** с ацетилацетоном, которую можно формально рассматривать как замещение двух углеродных фрагментов ДМАД соответствующими фрагментами «дегидратированного» ацетилацетона («Ac—C≡C—Me») с образованием соединения **136** (см. раздел IV.3).

При наличии в пиримидиновом кольце трех азидных групп в положениях 2, 4 и 6 направление и глубина циклоприсоединения в существенной мере зависит от характера диполярофила. На примере триазидопиримидина **137** было установлено, что легко происходит присоединение двух молекул ДМАД по 2- и 6-азидогруппам с образованием с высоким выходом бис(триазолил)пиримидина **138a**.^{254–256}

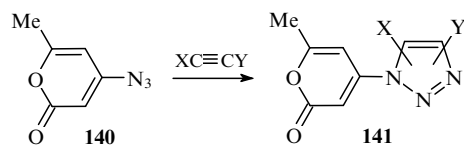


На основании квантово-химических расчетов (методом РМ3) было показано, что электронная плотность на граничных орбиталях для α - и γ -азидных групп в молекуле **137a**

различна. Так, ВЗМО характеризуются высокой орбитальной плотностью на α -азидной группе и низкой — на γ -аналоге, что приводит к взаимодействию с электронодефицитными диполярофилами (например, ДМАД) по азидной группе в положении 2. И наоборот, более высокая орбитальная плотность на γ -азидной группе в НСМО молекулы **137a** благоприятствует взаимодействию с электронообогащенными диполярофилами (например, с норборненом) с образованием азиридина. Из расчетов также следует, что наличие триазолильной группы в молекуле **139a** принципиально не меняет эту картину, и поэтому реакция с ДМАД протекает дальше по второй α -азидогруппе.²⁵⁵ Аналогичная реакция более электронодефицитного дицианозамещенного пиримидина **139b** с ДМАД останавливается на стадии образования моноаддукта 2,4-диазида-6-триазолил-3,5-дицианопиримидина **139b** (выход 34%).²⁵⁷ Термическая реакция 4-азидо-2,6-бис-(2-пиридил)пиримидина с ДМАД дает не триазол, а производное 2*H*-азирина.²⁵⁸

7-Р-8-Азидохинолины (R = H, Me) легко реагируют с ДМАД и дегидробензолом, образуя с высокими выходами эфиры 1-(8-хинолил)триазол-4,5-дикарбоновой кислоты и бензотриазола соответственно.²⁵⁹

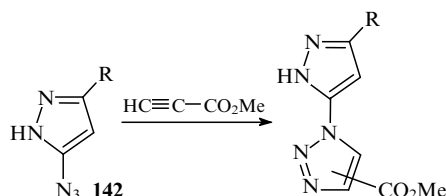
4-Азидо-6-метил-2*H*-пиран-2-он **140** при нагревании с симметричными алкинами (X = Y) образует с хорошими выходами соответствующие дизамещенные триазолилпироны **141**.²⁶⁰ В случае фенилацетилена (X = H, Y = Ph) в продукте реакции содержатся оба региоизомера с некоторым преобладанием 5-фенилзамещенного триазола **141** (Y = 5-Ph) над 4-региоизомером **141** (Y = 4-Ph), тогда как этоксиацетилен (X = H, Y = OEt) дает только 5-этокситриазол **141** (Y = 5-OEt).²⁶⁰



X = Y = Ph; X = Y = CH₂OH; X = H, Y = Ph; X = H, Y = OEt.

Получен²⁶¹ ряд 4-(триазол-1-ил)-2*H*-бензопиран-2-онов циклоконденсацией 7-диэтиламино-4-азидобензопиранона с моно- и дизамещенными ацетиленами (заместители — H, Ph, CH₂Cl, CH₂OH).

В литературе приведены примеры получения азолилтриазолов. Для синтеза пиразолилтриазолов были использованы 5-азидопиразолы **142**. Оказалось, что реакция с метилпропиолатом протекает при кипячении реагентов в ацетонитриле или в толуоле, причем в продуктах преобладали 4-региоизомеры.^{48, 262} Циклоконденсация с ДМАД происходит обычным образом, а такие диполярофилы, как фенилацетилен, этилфенилпропиолат и этилтриметилсилилпропиолат, оказались недостаточно реакционноспособными и не вступали в эту реакцию.²⁶²



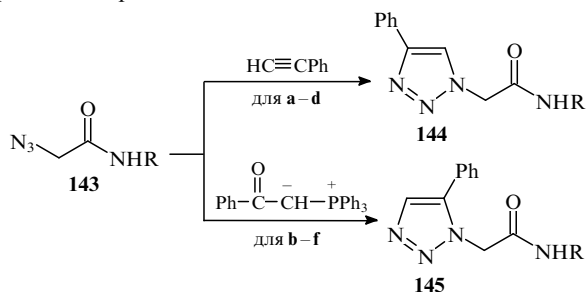
R = Ph (45%); H, Bu^t (79–86%).

2-Азидоимидазол не удалось вовлечь в реакцию с метилпропиолатом даже в кипящем толуоле,²⁶² тогда как 5-азидо-2-арил-4-трифторметилтиазолы (Ar = 2-тиенил, 2-фурил, 4-МеС₆Н₄) образуют смеси соответствующих замещенных (триазол-1-ил)тиазолов.^{263, 264}

Описан синтез некоторых (триазолил-1)оксазолинов²⁶⁵ и фурананов.^{266, 267} На примере реакции 3-азидо-4-аминофуранана с этоксикарбонилпропиолатом было показано, что использование в качестве реакционной среды ионной жидкости позволяет в несколько раз сократить время синтеза.²⁶⁸

Несмотря на то что примеры использования различных алкинов и азидов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения весьма многообразны и рассматривались ранее во многих исследованиях, в последние годы для синтеза новых производных триазолов круг реагентов был значительно расширен. Так, в этой реакции в качестве диполярофила удалось использовать дегидробензолы и 2,3-дегидронафталин, генерируемые в реакционной смеси *in situ*. На их основе были получены серия замещенных 1-нафтилбензотриазолов и 1-(2-метилнафтил-1)нафто[2,3-с]триазол.²⁵⁹

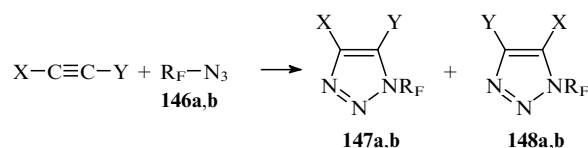
В реакцию с несимметричными производными ацетилена были введены различные алкилазиды^{269–272} и амидоалкилазиды **143**.²⁷³ Оказалось, что при этом преимущественно образуются 1,4-дизамещенные триазолы **144**. Исключением является трифенилфосфорилд ацетофенона (формально — скрытая форма фенилацетилена), который с амидоалкилазидами **143** дает с высокими выходами соответствующие 5-фенилизомеры **145**.²⁷³



R = Ph (a), 2-МеС₆Н₄ (b), 4-МеС₆Н₄ (c), 2-СlС₆Н₄ (d), 4-СlС₆Н₄ (e), Bn (f).

Предпринимавшиеся ранее попытки вовлечь в реакцию циклоприсоединения с дифенилацетиленом фторированные алкилазиды были безуспешны.²⁷⁴ Однако недавно удалось провести реакцию 2H-перфторпропилазида **146a** и метилового эфира 3-азидоперфторпропионовой кислоты с различными ацетиленами.²⁷⁵ С монозамещенными ацетиленами реакцию проводят в автоклаве при нагревании до 90–130°C,

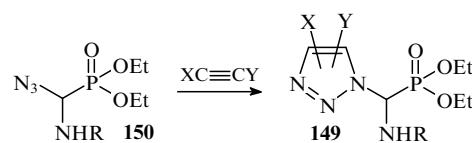
а с дизамещенными ацетиленами — при 170°C. Региоселективность циклоприсоединения (соотношение изомеров **147** : **148**) зависит от характера заместителей в реагентах.



X = Buⁿ, Ph, CO₂Me, SiMe₃; Y = H, Ph, CO₂Me;
R_F = CF₃CHF₂ (a), MeO₂C(CF₂)₂ (b).

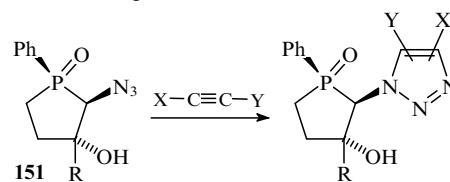
X	Y	Выходы, %	
		147a	148a
Ph	H	32	62
Bu ⁿ	H	37	58
CO ₂ Me	H	70	18
SiMe ₃	H	50	—
CO ₂ Me	CO ₂ Me	96	—
Ph	Ph	88	—
SiMe ₃	Ph	35	5

В качестве субстратов при взаимодействии с диполярофилами были использованы также производные α-азидо-α-аминокислот.^{276, 277} Эфиры α-амино-α-(триазол-1-ил)фосфоновых кислот **149** легко образуются при конденсации эфиров α-азидо-α-аминофосфоновых кислот **150** с алкинами.^{278, 279} В случае монозамещенных ацетиленов (X = H; Y = Bu, CH₂Cl, CH₂Br) соотношение 1,4-дизамещенного триазола к 1,5-изомеру в продуктах реакции колеблется от 2:1 до 5:1, в остальных случаях 5-региоизомер обнаруживается лишь в незначительном количестве.



R = PhCO, CO₂CH₂CCl₃; X = H, Ph, CO₂Me; Y = Buⁿ, CH₂Cl, CH₂Br, PrCH(OH), Ph, CO₂Me, CO₂Et.

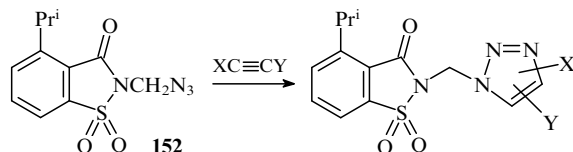
Несколько публикаций посвящено реакции циклоприсоединения к алкинам других фосфорсодержащих азидов: ω-азидоалкилтрифенилфосфонийбромидов²⁸⁰ и азидометилфосфонатов.^{281–284} Из 2-азидо-3-гидрокси-1-фенилфосфон-1-оксидов **151** синтезирован ряд оптически активных производных триазола.^{285–290}



R = H, Alk; X, Y = H, Alk, CO₂Alk.

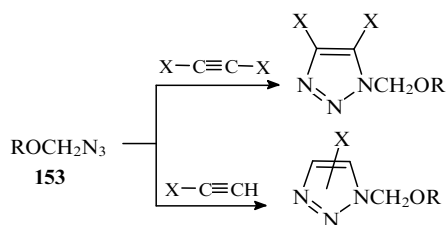
На примере реакции азидометильного производного сульфона **152** изучено влияние пространственных факторов на региоселективность циклоприсоединения к несимметричным алкинам.²⁹¹ Показано, что региоселективность контролируется стерическими эффектами заместителей X и Y. По мере возрастания объема заместителя в ряду H < Ph < Bu^t < Me₃Si соотношение региоизомеров в продуктах реакции меняется симбатно, за исключением Me₃Si-группы. Стерический эффект последней действует согласованно с ее электронным эффектом, роль которого состоит в стабилизации индуцируемого положительного заряда на β-углеродном атоме ацетилена в переходном состоянии. Оба указанных

эффекта способствуют образованию с высокими выходами исключительно 4-триметилсилилизомеров. Повышение давления до 10 кбар значительно увеличивает скорость реакции.²⁹¹



X = H: Y = CO₂Me, SiMe₃, SO₂Ph; X = Ph, Y = CO₂Et;
X = Bu^t, Y = SO₂Ph; X = SiMe₃: Y = CO₂Me, SO₂Ph, SO₂NMe₂.

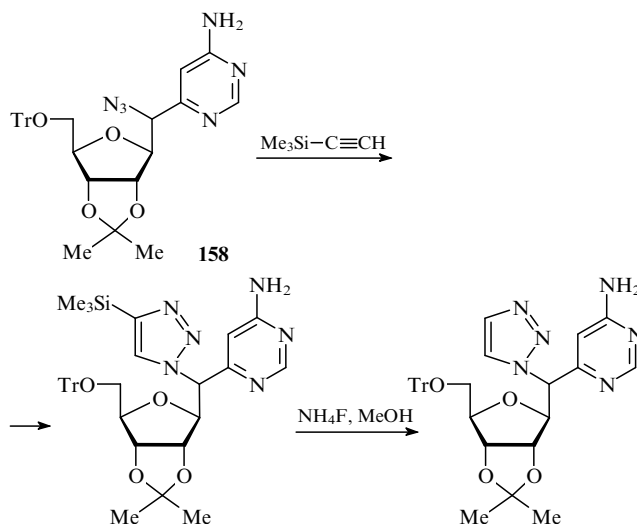
Реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения замещенных алкоксиметилизидов **153** к симметричным и несимметричным алкинам была использована для синтеза большой серии производных 1-алкоксиметилтриазола.²⁹² Выходы выделенных соединений варьировали от 11 до 95%, причем низкие выходы можно объяснить малой термической стабильностью исходных алкилазидов.



R = HO(CH₂)₂, MeO₂C(CH₂)₂, BnO(CH₂)₂, (BnOCH₂)₂CH,
BnO(BnOCH₂)CHCH₂; X = CO₂Me, Ph, 4-ClC₆H₄, 2-Py.

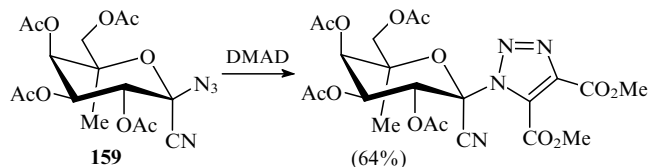
Интересные результаты были получены²⁹³ при кипячении в толуоле 2-(4-пиридил)этилазида **154** с замещенными ацетиленами. В случае фенилацетилена была синтезирована смесь 4- и 5-фенилпроизводных 2-(4-пиридил)этилтриазола **155** (соотношение региоизомеров 1:2, выход количественный). Если в реакцию вводить дифенилацетилен, то с небольшим выходом образуется 4,5-дифенилтриазол **156a**. В случае дибензоилпропилена наряду с 4,5-дибензоилпроизводным **156b** получен продукт перегруппировки **157b** (выход 8%, соотношение **156b**:**157b** = 4:1). Соединения **155**, **156a**, кватернизованные по пиридиновому атому азота, претерпевают ретро-перегруппировку Михаэля и дают соответствующие 1-незамещенные триазолы (схема 5).²⁹³

Описан синтез ряда β-лактамов, содержащих триазольную группу, из соответствующих азидов.²⁹⁴ Гомо-С-нуклеозиды нового типа получены в реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения триметилсилилацетилена по азидным группам эпимеров 4-амино-6-(рибофуранозил)азидометилпиримидина **158**.^{295, 296}



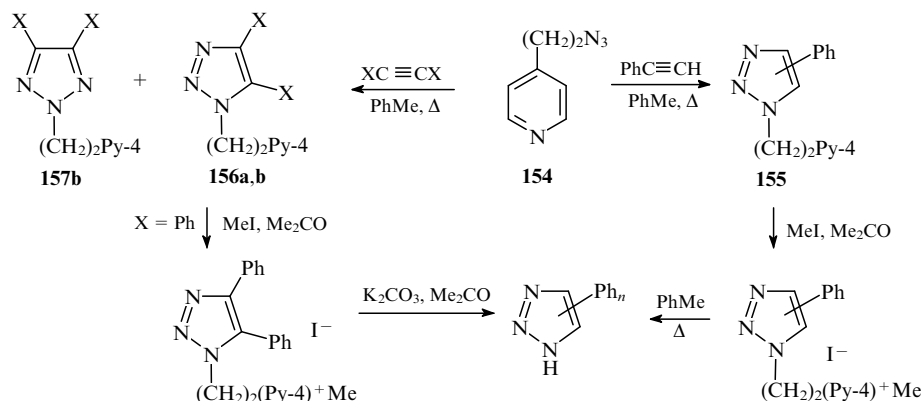
Tr — трифенилметил (тритил).

В литературе имеется достаточно большое количество примеров использования этой методологии для получения гликозилированных триазолов из азидопродуктов. Так, ацетилированный 1-азидогликопиранозилцианид **159** при кипячении в толуоле с ДМАД дает продукт циклоприсоединения с хорошим выходом.^{297–299}



В тех же условиях ДМАД реагирует с производными 3-азидо-3-дезоксид-α-D-глюкофуранозы^{298, 300} и с 6-азидо-6-дезоксидциклодекстринами.^{301, 302} Взаимодействие ацетилированных целлобиозил-, лактозил-, мальтозил- и мелибиозил-азидов с различными эфирами ацетилендикарбоновой кислоты приводит к соответствующим 1-гликобиозилтриазолам, которые были использованы в синтезе олигосахаридов и антибиотиков антрациклинового ряда.³⁰³

Реакцией производных 5-азидо-5-дезоксид-β-D-рибофуранозиды, метил-5-азидо-5-дезоксид-β-D-рибофуранозиды и других азидосахаров с различными ацетиленами были получены аналоги нуклеозидов, содержащие в качестве азотистого основания триазол.^{19, 231, 232, 304–315} В качестве субстратов в реакции с алкинами также использовали 3'-азидо-2',3'-дидезокситимидин и 3'-азидо-2',3'-дидезоксиуридин,^{185, 316} 3'-азидо-3'-дезокситимидин и 5'-азидо-5'-



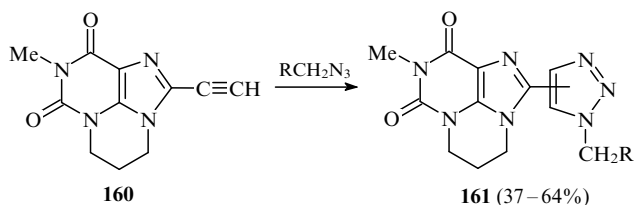
X = Ph (a), COPh (b); n = 1, 2.

Схема 5

дезокситимидин,^{317,318} а также азидопроизводные ацикло-нуклеозидов³¹⁹ и карбоциклического аналога фуранозы.³²⁰

Авторами работы³⁰⁶ предложен вариант проведения реакции циклоприсоединения с использованием растворимого полимера (на основе сукцината полиэтиленгликоля) с закрепленным на нем одним из реагентов — азидом (например, 5-азидо-5-дезоксид-1,2-О-изопропилиден-α-D-ксилофуранозой) или ацетиленом (например, пропаргильным спиртом). За исключением реакции закрепленного азидо с дифенилацетиленом, обе разновидности этого процесса протекают с количественным выходом. Снятие продукта с полимерного носителя проводят обработкой метанольного раствора избытком аммиака с последующим осаждением эфиром самого полимера.

Реакция органических азидов с алкинами позволяет широко варьировать оба реагента. Так, в качестве дипольрофилов были использованы различные производные ацетилена, содержащие гетероциклические фрагменты. Исходя из ацетиленового производного пиримидо[1,2,3-*cd*]пурин-8,10-диона **160** и ряда органических азидов осуществлен синтез 2-(4- и 5-триазолил)производных (~1:1) гетероциклической системы **161**.³²¹



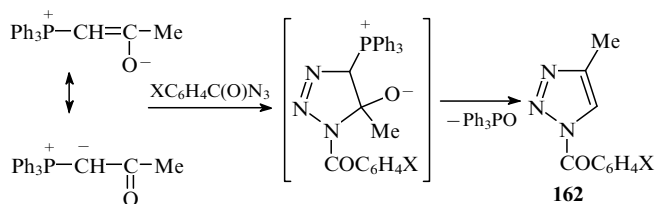
R = HOCH₂, HOCH₂CH(OH), HOCH₂(CHONH)₂CH(OH), CO₂Me, Ph.

При взаимодействии 9-пропаргилгуанидина с AcOCH₂CH₂OCH₂N₃ образуются 1,4- и 1,5-региоизомеры в соотношении 7:3 (суммарный выход 71%).³²² Использование в качестве катализатора природного фосфата, допированного ZnCl₂, позволяет на порядок сократить время этой реакции без изменения выхода и изомерного состава.

Реакция дипольного 1,3-циклоприсоединения была с успехом применена для синтеза триазольных производных различных классов крупных молекул и некоторых полимеров: краун-эфиров,^{323,324} ротаксанов,^{325–327} псевдоротаксанов,³²⁸ дендримеров³²⁹ и полистиролов.³²⁶

Реакцией азидов с C-пропаргилглицином получены N-замещенные аналоги гистидина, а с терминальными алкинами, содержащими пептидные остатки, — пептидотриазолы.²³⁰ Эта методология нашла применение в качестве инструмента для изучения белков, например протеиновой оболочки вируса мозаики одного из растений³³⁰ и ряда ферментов.³³¹ На основе N-защитного пропаргилламина и азидо, полученного из D-лейцина, были синтезированы циклические пептиды с триазольными фрагментами, способные к самоорганизации и образованию пептидных нанотрубок.²³⁴

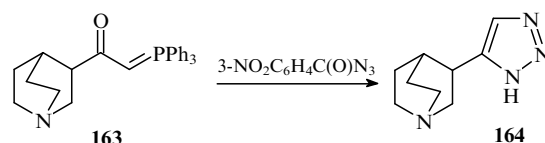
Описано большое количество примеров применения в реакции с азидом фосфорсодержащих алкинов. На основе симметричных дизамещенных ацетиленов с дифенил- и тиофосфиноильными группами были получены соответствующие 4,5-дизамещенные триазолы.^{332,333} Фосфорные илidy, имеющие в цепи α-кетогруппу (реагенты Виттига, см. ранее), ведут себя подобно электронообогатенным ацетиленам и в реакции с органическими азидом образуют соответствующие триазолы.^{2,8,273} Этот метод был использован для получения двух изомеров бензоилтриазола на основе трифенилфосфорида ацетона (ацетилметилтрифенилфосфорана).³³⁴ В аналогичной реакции с *o*- и *m*-фталимидобензоилазидами с высокими выходами образуются 4-метилтриазолы **162**. Предполагается, что азид присоединяется к енольной форме илidy, а затем происходит отщепление молекулы трифенилфосфиноксида.



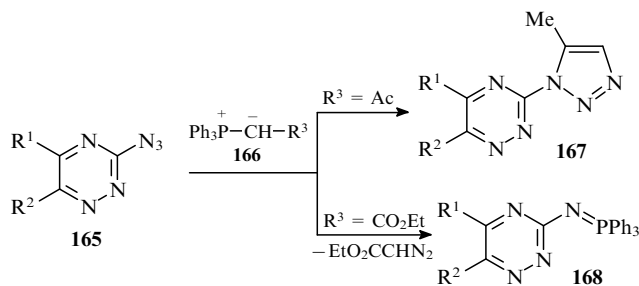
X = 2- и 3-фталимида.

Показано, что получение 1-арил-5-замещенных триазолов из арилазидов и фосфорных илidy резко ускоряется при иницировании реакций с помощью микроволнового облучения смеси реагентов на подложке SiO₂.³³⁵

Взаимодействие 3-хинуклидинового аналога реагента Виттига **163** с 3-нитробензоилазидом привело к продукту, который при хроматографировании на Al₂O₃ подвергался дебензоилированию и превращался в N-незамещенный (3-хинуклидинил)триазол **164**.³³⁶



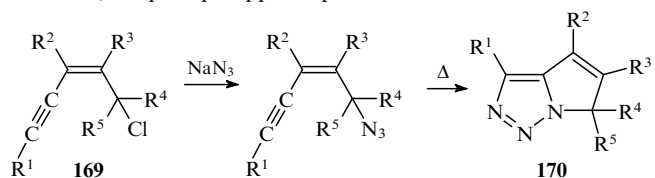
В работе³³⁷ описано применение гликозилазидов в качестве субстратов циклоприсоединения 2-оксоалкилентрифенилфосфоранов. Азидопроизводные 5,6-дифенил-*as*-триазина **165** и его фенантронового аналога в реакции с ацетилметилентрифенилфосфораном **166** (R³ = Ac) с высокими выходами превращаются в соответствующие 1-азинил-5-метилтриазолы **167**.³³⁸ Однако замена ацетильного заместителя в фосфоране на этоксикарбонильный приводит только к получению иминофосфоранов **168**. В последнем случае с выходом 70% образуется также этиловый эфир диазоуксусной кислоты.³³⁸



R¹ = R² = Ph, R¹–R² = *o,o'*-бифенилен, R³ = Ac, CO₂Et.

5-Замещенные 1-[1-(диэтоксифосфонил)алкил]триазолы образуются с хорошими выходами в реакции диэтил-1-азидоалкилфосфонатов с 2-оксоалкилентрифенилфосфоранами.³³⁹ Из ацетил- и бензоилфосфоранов синтезированы производные 4β-(триазол-1-ил)подофиллотоксина для изучения их цитотоксических свойств.³⁴⁰

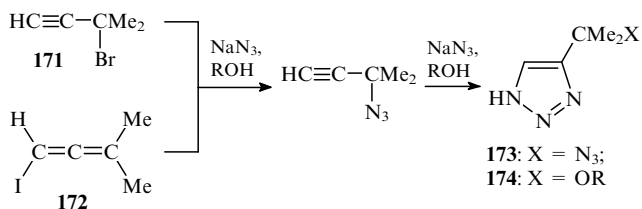
Интересны многочисленные примеры сочетания в одной молекуле двух функций — азидной группы и тройной связи, разделенных между собой по крайней мере трехуглеродным мостиком. Циклизация азидо, полученного из енина **169**, позволяет синтезировать аннелированные триазольные системы, например пирролотриазол **170**.³⁴¹



R¹, R², R³, R⁴, R⁵ = H, Me; R²–R³ = (CH₂)₄.

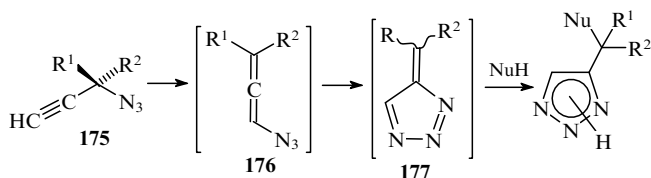
Подобный результат получен и в случае насыщенной цепочки трех углеродных атомов.²¹⁰

В том случае, когда азидную группу и тройную связь в молекуле разделяет только метиленовый мостик, для протекания циклизации требуется присутствие нуклеофильных агентов. Так, обработка бромбутина **171** или иодааллена **172** азидом натрия в спирте при комнатной температуре приводит к смеси 4-(1-азидо-1-метилэтил)-1*H*-триазола **173** и 4-(1-алкокси-1-метилэтил)-1*H*-триазола **174**.³⁴²



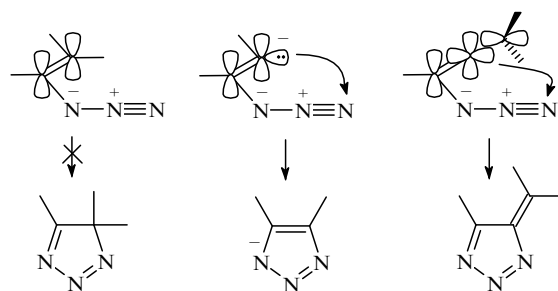
R = Me, Et.

Авторы работы³⁴² исследовали механизм реакции, включающей перегруппировку пропаргилазида **175** в короткоживущий алленилазид **176**, который быстро образует триазафульвен **177**. Последний присоединяет молекулу нуклеофила по экзоциклической двойной связи, превращаясь в конечный продукт.



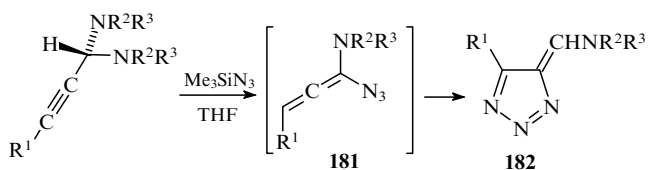
Эта схема подтверждается экспериментом с оптически активным 3-азидо-3-метилбут-1-ином **175** (R¹ = H, R² = Me), при котором происходит полная рацемизация продукта. Подобные превращения не могут быть осуществлены в таком апротонном растворителе, как хлороформ. Показано, что в отсутствие нуклеофилов пропаргилазида полимеризуются, что является результатом межмолекулярного 1,3-дипольного циклоприсоединения. Замыкание цикла винилазидов происходит только в случае α-азидоенаминов;³⁴³ простые винилазиды не дают триазолов³⁴⁴ вследствие малой нуклеофильности атома C(5) и в некоторых случаях — неблагоприятной геометрии. Возможность циклизации становится выше не только для карбаниона винилазида, но также и для алленилазида благодаря

наличию p-орбитали у центрального атома углерода алленовой системы.^{342, 345}



Превращение различных пропаргилпроизводных сначала в пропаргилазиды **178** и затем в триазолы проводят без выделения промежуточных соединений, что делает этот метод синтеза удобным и безопасным. Однако было показано, что в зависимости от строения исходных соединений и условий реакции могут образовываться изомерные аллены и триазафульвены, которые при взаимодействии с нуклеофилами дают N-незамещенные триазолы изомерного строения,³⁴⁶ например **179** и **180** (схема 6). Этот подход использован для синтеза различных биологически активных соединений, содержащих триазольный цикл со вторичными аминометильными заместителями.^{166, 347–349}

Азидаминоаллены **181**, образующиеся в качестве промежуточных продуктов при взаимодействии аминалей фенилпропиолового альдегида с триметилсилилазидом, циклизуются внутримолекулярно с образованием 4-алкил-4*H*-триазолов **182**.³⁵⁰

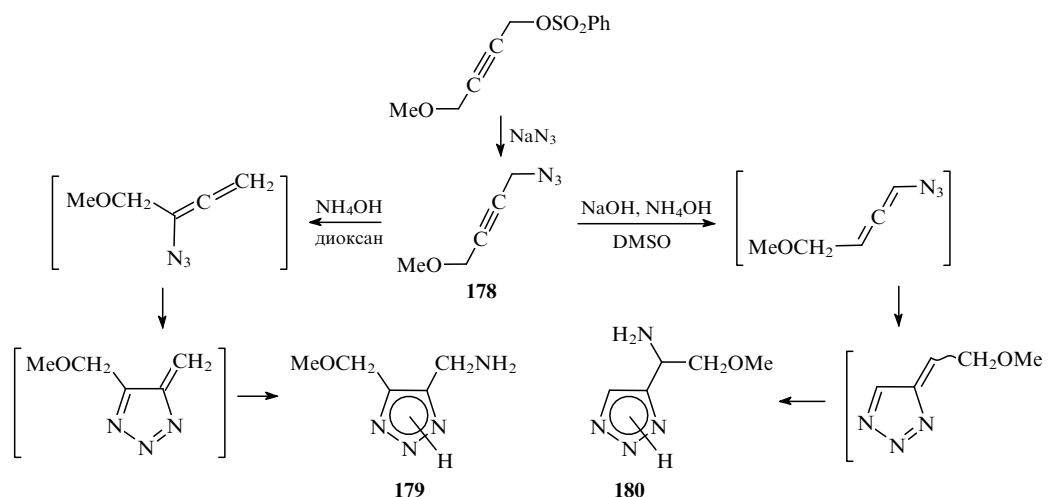


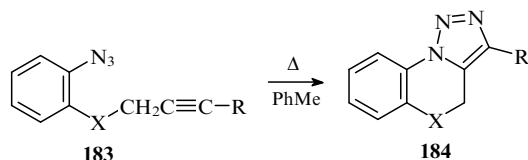
R¹ = EtOCH₂, Me₂NCH₂, Ph; R²–R³ = Me₂, (CH₂)₅, (CH₂)₂O(CH₂)₂, (CH₂)₂NMe(CH₂)₂.

В дальнейшем было разработано несколько модификаций этого метода применительно к разным алленовым системам, в том числе содержащим гетероциклические кольца.³⁵¹

Внутримолекулярная циклизация *орто*-пропаргилалкокси- (или тио)замещенных фенилазидов **183**, происходящая при нагревании в толуоле, приводит к образованию аннелированных триазолов **184**.³⁵²

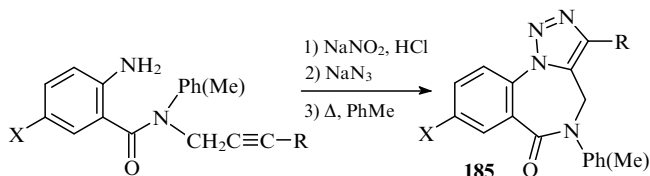
Схема 6





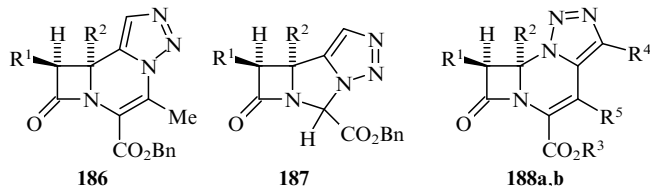
X = O, S; R = H, HOCH₂, MeOCH₂, Ph.

Этот же подход был использован для синтеза серии триазоло[1,5-*a*]бензодиазепинов **185**.^{353, 354} Проведена оптимизация ключевых стадий процесса получения производных триазоло[1,5-*a*][1,4]бензодиазепин-6(4*H*)-она на полимерном носителе.³⁵⁵



X = H, Cl, F, NO₂, NH₂; R = H, Me, Ph.

Другие примеры внутримолекулярной циклизации с участием азидной группы и тройной связи, присутствующих в структурах различных типов, даны в работах^{356–358} и в обзоре³⁵⁹. Так, из азидопроизводных β-лактамных антибиотиков были получены многочисленные представители аннелированных триазолов с β-лактамным фрагментом (например, соединения **186–188**) для последующих структурных модификаций и использования в качестве антибактериальных агентов.³⁵⁹

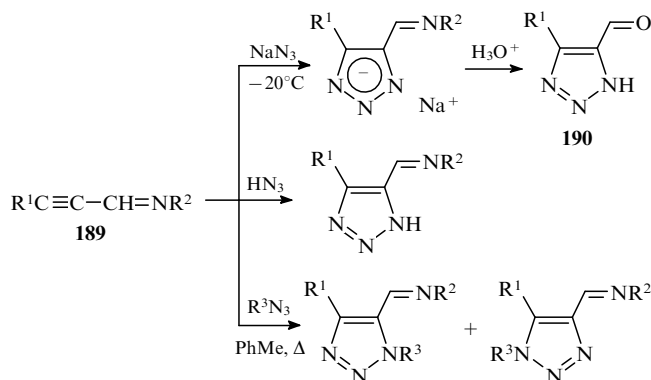


R¹, R² = Alk; R³, R⁴ = H, R⁵ = Me (**188a**); R³ = Bu^t, R⁴ = Alk, R⁵ = H (**188b**).

В молекуле азиды, вступающего в реакцию внутримолекулярного 1,3-циклоприсоединения с образованием триазола, может присутствовать не только тройная связь, но и двойная — как C=C, так и C=N. Примеры таких реакций можно найти в работах^{360–365}.

Особый интерес в качестве исходных компонентов для синтеза триазольного цикла представляют ацетиленовые альдегиды и альдимины (1-аза-1,3-енины).³⁶⁶ Показано, что как неорганические (HN₃, NaN₃), так и органические азиды R³N₃ присоединяются к ацетиленовым альдимином **189** по тройной связи с образованием замещенных триазолов, содержащих в положении 5 формильную или иминометильную группы.^{367–373} Строение образующихся соединений зависит от природы азиды.

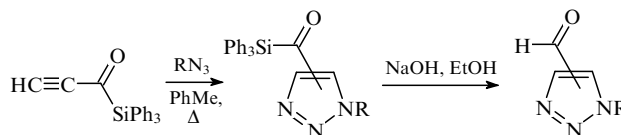
Азид натрия в ДМФА уже при –20°C присоединяется по тройной связи азаенинов с образованием солей, гидролизующихся в формилтриазолы **190**. Если азаенин содержит триметилсилильную группу (**189**, R¹ = Me₃Si), при этом взаимодействии дополнительно происходит десилилирование и образуется 5-формилтриазол **190** (R¹ = H), тогда как германиевый аналог (**189**, R¹ = Et₃Ge) сохраняет заместитель. Азотистоводородная кислота хемоспецифично присоединяется к тройной связи альдиминов. Реакция ацетиленовых альдиминов с органическими азидом протекает в значительно более жестких условиях, и для ее завершения необходимо продолжительное нагревание реагентов в толуоле. Отмечено, что присоединение также происходит



R¹ = Alk, Ar, SiMe₃, GeEt₃; R² = Alk;
R³ = Bn, EtO₂C, Ph, MeOC₆H₄, O₂NC₆H₄.

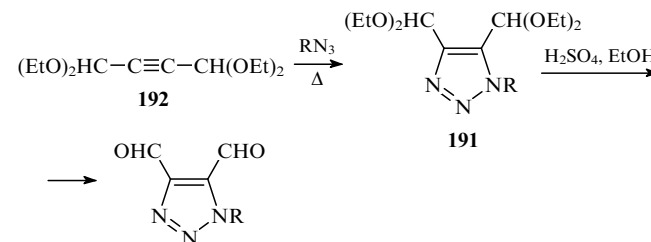
хемоспецифично по тройной связи, причем региоселективность процесса возрастает с увеличением объема заместителя при тройной связи (от Ph к Bu^t, Me₃Si, Et₃Ge), а также при переходе от алкилазидов к арилазидам.

Ацетиленовые силлкетоны как эффективные дипольофилы реагируют с различными азидом в кипящем толуоле, давая смеси изомерных триазолов, в которых заметно преобладает 1,4-региоизомер.²⁷¹ Десилилирование образующихся триазолилацетилсиланов под действием щелочи приводит к соответствующим триазолкарбальдегидам.



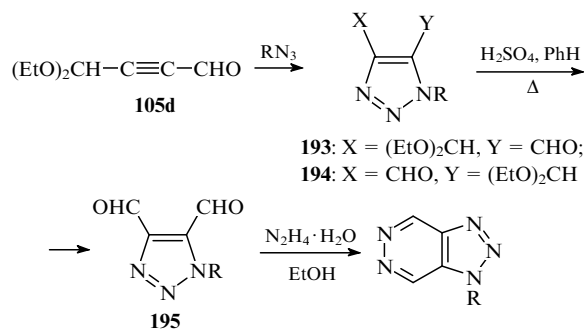
R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, PhSCH₂, Me₃SiCO(CH₂)₂, Ad (1-адамантил), бензо[*b*]тиофен-3-ил.

Диальдегиды в ряду триазола могут быть легко получены из диацеталей **191**. Последние образуются при длительном нагревании бис(диэтилацетала) ацетиленидикарбальдегида **192** с фенил- и алкилазидами в запаянной ампуле.³⁷⁴



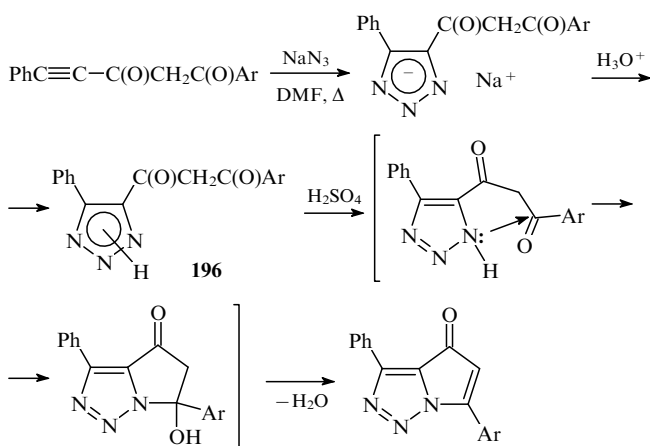
R = n-C₆H₁₃, n-C₁₀H₂₁, Br, Ph.

Однако в случае более лабильного 2-азидонитробензола реакция с алкинами обычно проводится при более низкой температуре для предотвращения разложения азиды, и в этом случае реакционная способность диацетала **192** оказывается недостаточной. Снятие ацетальной защиты с одной из альдегидных групп позволяет получить (бензол, 55°C) из алкина **105d** и 2-азидонитробензола смесь двух монозамещенных диэтилацеталей триазол-4,5-дикарбальдегида **193** и **194** (R = 2-O₂NPh), в которой преобладает изомер **193**.³⁷⁵ Аналогичные смеси получены в этих условиях и из других азидов. Кислотный гидролиз смесей (с азеотропной отгонкой воды с бензолом) дает 1-замещенные диальдегиды **195**, которые с гидразингидратом образуют триазоло[4,5-*d*]пиридазины. Последние также могут быть получены сразу из смесей соединений **193** и **194**.



R = Bn, Ph, 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-O₂NC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄.

Присоединение азид-аниона к ацетиленовым β-дикетонам в жестких условиях (нагревание в ДМФА) также происходит хемоспецифично по тройной связи.¹⁶⁵ Выход образующихся дикетонотриазолов **196** достигает 60–70%. Как и триазольные диальдегиды, такие полифункциональные соединения могут быть использованы в синтезе аннелированных гетероциклических систем. Так, при нагревании в серной кислоте соединения **196** подвергаются дегидратации и образуют аннелированное пирролоновое кольцо.

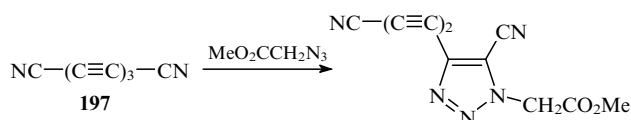


Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄.

Конденсация 1-арил-2-фенилацетиленов (Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄) с ариламидами (Ar = 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄) проходит в кипящем толуоле и приводит к смесям 4,5-региоизомеров, в которых преобладает 1-арил-4-арил-5-фенилтриазол.^{376, 377} Лишь *o*-нитрофенилазид не вступает в эту реакцию.³⁷⁷

Показано, что при присоединении бензилазида к диацетиленовым соединениям, тройные связи которых разделены алкильными или арильными группами, получают исключительно дитриазолилпроизводные. Если же между тройными связями находится карбонильная группа, присоединение NaN₃ происходит только по одной тройной связи; из бензилазида, взятого в эквивалентном соотношении, образуется моноаддукт, а при использовании его двукратного количества — изомеры моно- и диаддуктов (см.³⁷⁸).[†] Однако терминальные дицианополнины (например, соединения **197**) с сопряженными тройными связями реагируют с метиловым эфиром азидоуксусной кислоты региоселективно и дают продукт циклоприсоединения только по концевой тройной связи.³⁷⁹

[†] Реакции диацетиленов и их производных с азидом натрия и органическими азидометрами см. также в обзоре I.A.Maretina, B.A.Trofimov. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **82**, 158 (2002)

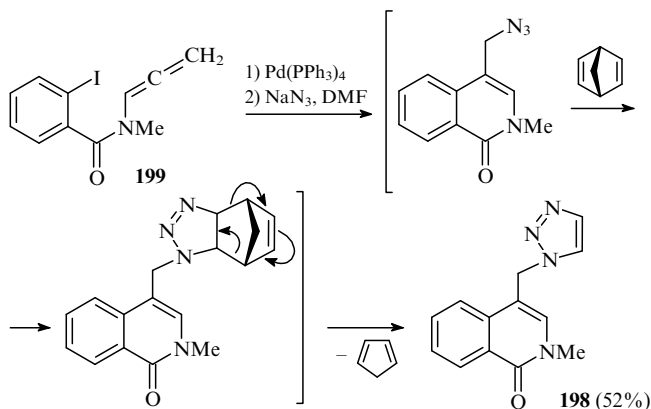


2. Взаимодействие азидов с олефинами

В реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с азидом вступают и соединения с двойной связью C=C, причем взаимодействие происходит с высокой региоселективностью.²⁶⁴ Эта методология является одним из основных путей синтеза 4,5-дигидро-1*H*-1,2,3-триазолов (или Δ²-1,2,3-триазолинов), в том числе и меченных изотопами ¹³C и ¹⁵N (см.³⁸⁰). Получению и химическим превращениям таких гетероциклов посвящены многочисленные статьи и несколько обзоров, например^{4, 25, 381}. Обычно системы, содержащие триазолиновый фрагмент, бывают неустойчивы и в нормальных условиях могут распадаться, превращаясь в азиридины (с потерей молекулы азота), диазосоединения, имины, енамины, или подвергаться внутримолекулярным перегруппировкам.³⁸¹ По этой причине часто при проведении циклоконденсации не удается зафиксировать образование в реакционной смеси триазолинов. Устойчивость триазолинового кольца удается повысить за счет введения в молекулу стабилизирующих заместителей, а также за счет синтеза конденсированных систем или конформационно устойчивых сложных структур.

При взаимодействии фенилазида с простейшим алленом — пропа-1,2-диеном — образующиеся метилтриазолины ароматизируются в 4- и 5-метилтриазолах с очень низкими выходами.³⁴⁵

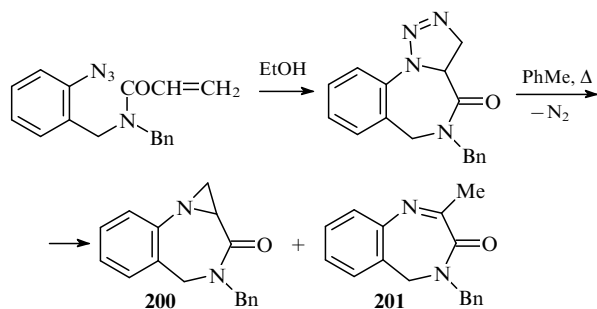
Осуществлен каскадный синтез 1-замещенных триазолов **198** исходя из содержащих алленовый фрагмент арилиодидов **199**. Процесс включает следующую последовательность реакций: катализируемую комплексом палладия циклизацию аллена в иодметильное производное, его реакцию с азидом натрия, циклоконденсацию образующегося органилметилазида с норборнадиеном в нестабильный триазолин и ретродиеновый распад последнего.²⁷²



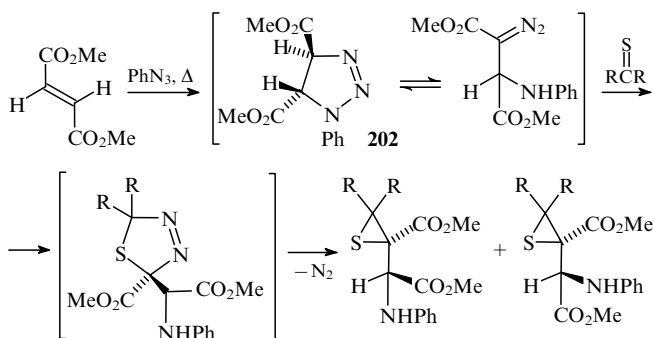
Известны также примеры использования в аналогичной реакции с норборнадиеном других арилиодидов,²⁷² а также алкоксиметилазидов и их *S*-аналогов.²⁹²

Реакция метилазида с производными акриловой и кротоновой кислот нестереоспецифична и приводит к триазолинам, которые находятся в равновесии с их открытыми формами — соответствующими аминодиазосоединениями. Иногда эта реакция бывает осложнена взаимодействием последних с исходными алкенами.³⁸² Наличие электронодонорного заместителя у атома N(1) триазолинового кольца стабилизирует молекулу, а у атомов углерода C(4) или C(5) — дестабилизирует ее.⁴ Образование неустойчивых три-

азолинов с акцепторными заместителями и легкое раскрытие триазинового кольца используются для формирования новых интересных структур, например соединений **200** и **201**.^{383, 384}



При нагревании тиобензофенона или 9*H*-флуорен-9-тиона с диметилфумаратом и избытком фенилазида была получена смесь диастереоизомерных тиранов.³⁸⁵ Авторы считают, что в этом превращении в качестве реакционноспособного интермедиата выступает производное триазолина **202**.



R = Ph, R-R = *o,o'*-бифенилен.

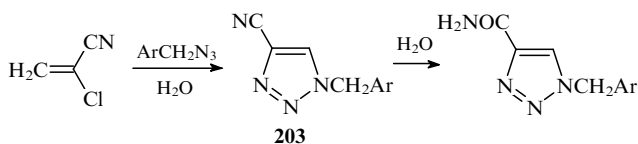
Была также изучена региоселективность циклоприсоединения ароматических азидов к 5-замещенным фуран-2-онам.³⁸⁶ В тех случаях, когда образуются термически устойчивые триазилины, можно их дегидрировать действием таких окислителей, как KMnO₄,^{387, 388} NiO₂,³⁸² Br₂,³⁸⁹ O₂,³⁹⁰ для получения на их основе соответствующих триазолов. Присутствие в одной молекуле азидогруппы и двойной связи, разделенных мостиком из нескольких углеродных атомов, способствует внутримолекулярной циклизации.^{389, 391}

Наличие при двойной связи олефина легко уходящей группы, например Hal (Cl, Br), RO (R = H, Alk, Ar, Ac), RSO_n (*n* = 0, 1, 2), Alk₂N, NO₂, CN, способствует его региоспецифичному циклоприсоединению к азиду. При наличии атома водорода у соседнего по отношению к двойной связи атома углерода (т.е. когда присутствует фрагмент H-C=C-X, являющийся скрытой формой алкина) в ходе реакции после образования триазолина часто происходит самопроизвольный выброс такой группировки с ароматизацией триазольного кольца.

Ниже будут рассмотрены реакции с азидом, классифицированные в соответствии с природой уходящей группы в алкене.

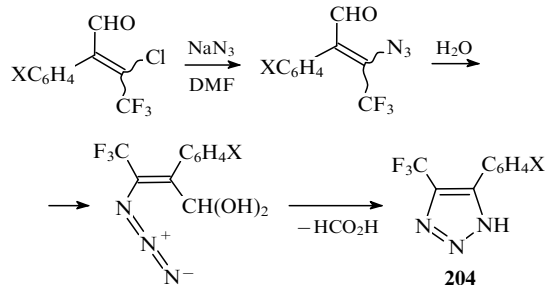
Реакция замещенных бензилазидов с 2-хлоракрилонитрилом, протекающая с потерей HCl, приводит к 1-бензилтриазол-4-карбонитрилам.^{392, 393} В связи с обнаружением высокой биологической активности и возможностью практического использования 1-(2,6-дифторбензил)триазол-4-карбоксамидов¹⁹⁴ встала задача оптимизации процесса получения их предшественника — 4-цианопродукта **203**

(Ar = 2,6-F₂C₆H₃), выход которого удалось увеличить до 98% при проведении реакции в двухфазной системе.³⁹² Эта методика была распространена на синтез других 1-бензил-4-цианотриазолов **203**, а также 1-(гет)арил-4-цианотриазолов.



Ar = Ph, 4-NCC₆H₄, 2,6-F₂C₆H₃.

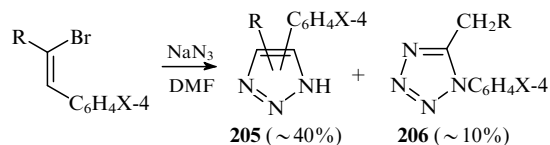
В результате реакции азид натрия с 2-арил-4,4,4-трифтор-3-хлорбут-2-еналем образуются 5-арил-4-трифторметилтриазолы **204**.³⁹⁴ Предложенный авторами механизм реакции включает замещение атома хлора на азидогруппу и последующую атаку терминального атома азота азидной группы на двойную связь гидратной формы альдегида с элиминированием муравьиной кислоты.

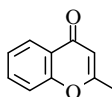


X = H, 4-Br, 3-CF₃, 4-CF₃.

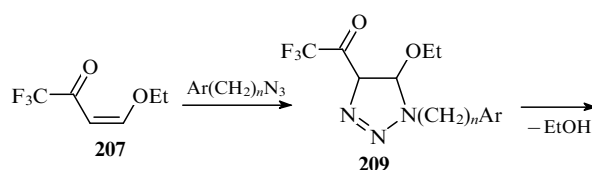
При наличии в субстрате двух хлораолеиновых группировок, разделенных *n*-фениленовым мостиком, продуктом реакции является 1,4-бис(4-трифторметилтриазол-5-ил)бензол.³⁹⁴

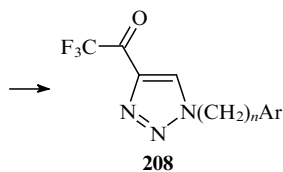
При взаимодействии (*Z*)-2-α-бромстирилхромон с NaN₃ в кипящем ДМФА наряду с ожидаемыми 4(5)-арил-5(4)-(2-хромонил)триазилами **205** в меньших количествах образуются производные тетразола **206**.³⁹⁵ Последние являются продуктами реакции побочно образующихся кетениминов с NaN₃.



R = ; X = H, Cl.

1,3-Диполярное циклоприсоединение арил(или бензил)-азидов к активированному алкену **207** идет при небольшом нагревании без растворителей с образованием соответствующих 4-трифторацетилтриазолов **208** с высокими выходами.³⁹⁶ Наличие подвижного вицинального атома водорода в промежуточном триазолине **209** способствует отщеплению молекулы EtOH.

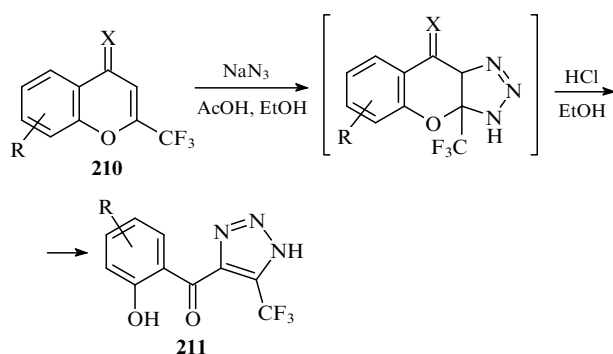




$n = 0$: Ar = 2-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄; $n = 0, 1$: Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄.

Отщепление молекулы EtOH с образованием производного триазола также наблюдали при нагревании под давлением смеси азидотимидина и винилэтилового эфира.¹⁸⁵

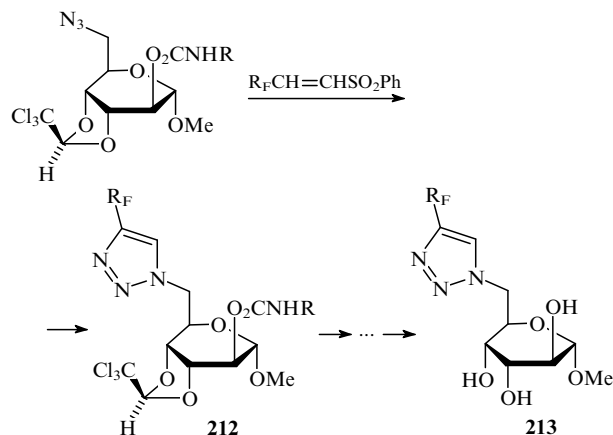
5-Трифторацетил-3,4-дигидро-2H-пиран оказался инертным по отношению к бензилазиду даже при сильном нагревании.³⁹⁶ Однако замещенные по бензольному кольцу 2-трифтометилхромоны и аналогичные имины **210** при нагревании с NaN₃ в AcOH дают циклоаддукты, расщепляющиеся в кислой среде с образованием 4-арилтриазолов **211**.³⁹⁷



X = O, NH; R = Me, Cl, NO₂.

При нагревании смесей винилацетата с различными Cl- и CF₃-замещенными изомерными азидопиридинами были получены 1-пиридилтриазолы с низкими выходами.²⁴⁸

Известны реакции, в которых уходящей является серосодержащая группа. Так, сам триазол может быть получен с выходом до 55% при нагревании азиды щелочного металла или Me₃SiN₃ с винилсульфоксидом или винилсульфоном (RSO_nCH=CH₂; $n = 1, 2$) в толуоле.³⁹⁸ Подобный подход использовали при получении 5-(4-гидроксифенильных) производных триазол-4-карбоксамидов^{399, 400} и 4-перфторалкилтриазолов, включающих остатки производных D-галактозы и D-альтрозы (соединения **212**, **213**).⁴⁰¹

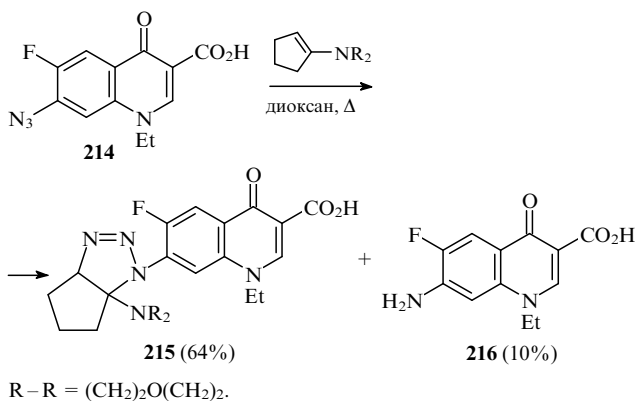


R = Cy; R_F = n-C₄F₉, n-C₆F₁₃.

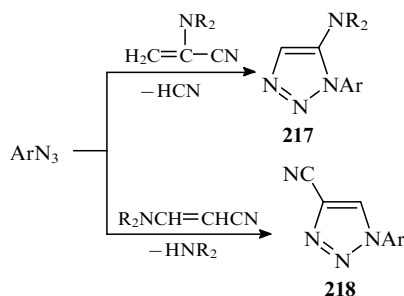
Показана также возможность проведения аналогичной реакции 5-азидоксилофуранозы с винилфенилсульфоксидом. Использование закрепленного на полимере (монометилеом

эфира полиэтиленгликоля) азиды 1-(5-дезоксид-α-D-ксилофуранозил)триазола позволяет увеличить выход с 68 до 94%.³⁰⁶

Достаточно часто в литературе встречаются примеры введения в реакцию с азидами различных енаминов. 7-Азидо-производное 6-фторхинолон-3-карбоновой кислоты **214** реагирует с олефинами (норборненом, дициклопентадиеном и некоторыми енаминами) с образованием термически неустойчивых триазилиновых аддуктов; лишь в случае 1-морфолиноциклопентена удалось выделить производное триазолина **215** наряду с побочным 7-аминофторхинолоном **216**.²⁴¹

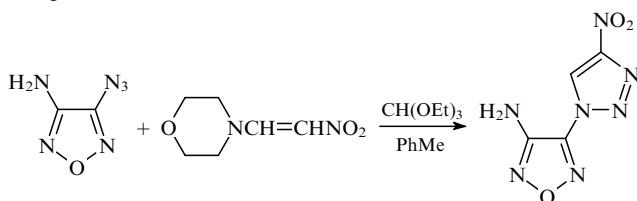


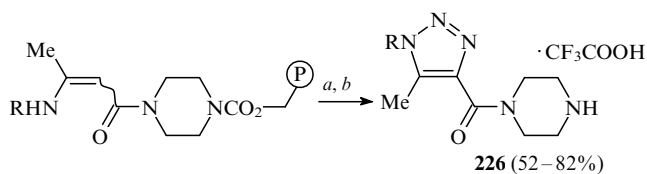
Арилазиды легко вступают в реакцию с α- и β-аминоакрилонитрилами, но дают различные продукты циклоприсоединения. В первом случае происходит спонтанный выброс HCN из промежуточного триазолина с образованием 1-арил-5-аминотриазола **217**, а во втором — выделяется соответствующий амин и получается 1-арил-4-цианотриазол **218**.⁴⁰² В качестве заместителей в аминах были использованы фрагменты вторичных циклических аминов (пирролидина, пиперидина и морфолина). Во всех случаях выход триазолов составлял 75–95%. Несмотря на каптаивный характер α-аминоакрилонитрилов, их диполярность в реакции циклоприсоединения сопоставима с таковой для β-аминоакрилонитрилов, что не согласуется с возможным участием в циклизации бирадикальных промежуточных частиц и подтверждает одностадийный согласованный механизм Хьюсена.⁴⁰²



Ar = Ph, MeC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄;
R-R = (CH₂)₄, (CH₂)₅, (CH₂)₂O(CH₂)₂.

При наличии в молекуле нитроэтилена остатка морфолина циклоприсоединение к азиду сопровождается отщеплением морфолина при сохранении нитрогруппы в гетероцикле.^{403–405}





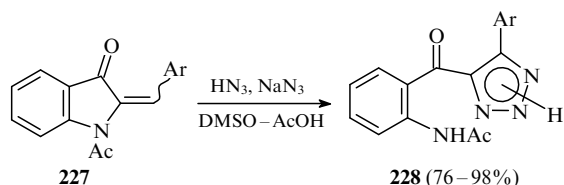
a — TsN₃, Pr₂NEt, DMF; *b* — TFA, CH₂Cl₂, 20°C;

(P) — полимерный носитель;

R = CH₂CO₂Bn, CH₂C₆H₄OMe-4, (CH₂)₂C₆H₄NO₂-4.

Авторы статьи⁴¹⁷ показали, что диметилацеталь метилового эфира 3-пирролидино-3-формилкотоновой кислоты в реакции циклоприсоединения с 4-нитрофенилазидом существенно превосходит по реакционной способности свой циклический аналог — енаминофуранон.

При взаимодействии арилиденпроизводных *N*-ацетил-индоксила **227** с азотистоводородной кислотой происходит нуклеофильное присоединение аниона N₃[−] по двойной связи C=C, которое сопровождается разрывом связи C—N с последующим замыканием триазольного цикла.^{418–420} Реакция происходит при нагревании субстрата **227** с азидом натрия в смеси ДМСО — уксусная кислота и приводит к соответствующим 4-(2-ацетиламинобензоил)-5-арилтриазиолам **228**.



R = Ph, 4-PrⁱC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-Py.

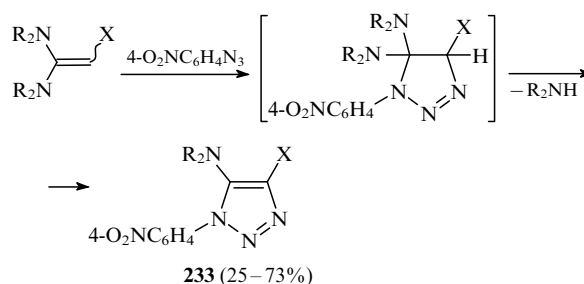
Однако бензилиденацетофенон и 1,2-дibenзоилэтилен, близкие по структуре к енамиду **227**, в реакции с 2-(4-пиридил)этилазидом образуют не производные триазола или триазиолина, а соответствующие енаминокетоны.²⁹³

Аминали ацилкетонов также могут выступать в роли активных диполярофилов в реакции диполярного циклоприсоединения.⁴²¹ Взаимодействием аминалей ацилкетонов **229** с

тозилазидом синтезирован ряд 5-амино-4-ацетил-1,2,3-триазолов **230** и **231**, замещенных по эндо-N(1)- или экзоциклическому атому азота (схема 8).⁴²²

Реакция протекает в ТГФ при комнатной температуре (лишь для субстратов **229b** требуется кипячение). Авторы полагают, что в процессе реакции происходит перегруппировка Димрота первоначально образующегося циклоаддукта **232** с последующим отщеплением молекулы TsNH₂. В случае аминалей **229b,c** реакция протекает региоселективно с образованием соответствующих 5-R²NH-4-ацилтриазолов **231**, в остальных случаях были получены смеси изомеров.⁴²²

В реакции аналогичных енаминалей морфолина или пиперидина, содержащих различные акцепторные группировки, с *n*-нитрофенилазидом были получены лишь 1-арилтриазолы с функциональными заместителями в положении 4 гетероцикла — соединения **233**.⁴²³



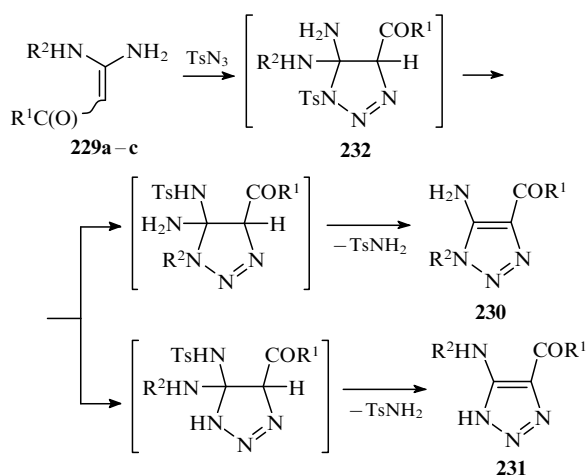
X = COMe, COPh, CO₂Me, CO₂Et, CO₂Bn, Ts, NO₂;

R—R = (CH₂)₅, (CH₂)₂O(CH₂)₂.

В общем случае реакция арилизидов с циклическими аминами ацилкетонов может проходить по двум направлениям и приводить к триазиолам двух структурных типов — аннелированных и/или полностью замещенных,^{424, 425} соотношение которых зависит от характера заместителей в реагентах. Качественно эти зависимости были исследованы на примере взаимодействия *para*-замещенных фенилизидов **234** с аминами **235**, содержащими при двойной связи *para*-замещенный бензоильный фрагмент. Скорость реакции понижается с уменьшением электроакцепторности *para*-заместителя Y в арилизиде в ряду: NO₂ > Cl > H > OMe и электронодонорности заместителя X в молекуле енамина в ряду OMe > Me > H > Cl (схема 9).⁴²⁴

Все изученные енаминали реагируют с 4-нитрофенилазидом очень легко и уже при комнатной температуре в диоксане дают только полностью замещенные триазолы с двумя арильными группами **236** (выходы 87–97%). С другими азидами реакция идет намного медленнее; при кипячении реагентов в диоксане получают смеси продуктов. Кроме триазолов **236** (выходы 8–71%) образуются соединения **237**, включающие конденсированную триазольную систему с узловым атомом азота (выходы 6–31%). На основании полученных результатов авторами предложена схема превращений (см. схему 9) и сделан вывод, что енаминали приведенного строения реагируют с арилизидами и как нуклеофилы, и как 1,3-диполярофилы. В первом случае терминальный атом азота азидной группы атакует β-атом углерода енаминаля и образуется аддукт, последующая циклизация и дегидратация которого приводят к 1,4,5-тризамещенному триазолу **236**. В альтернативном процессе енаминали реагируют как обычные диполярофилы. Полученные аддукты претерпевают перегруппировку Димрота и последующее дезаминирование с образованием конденсированных триазолов **237**.⁴²⁴ В реакции с аминами бензоилзамещенных гетероциклических кетонов был использован также 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-D-глюкопиранозилазид,^{426, 427} а с аминами арилкетенов — защищенный рибозилазид.⁴²⁸

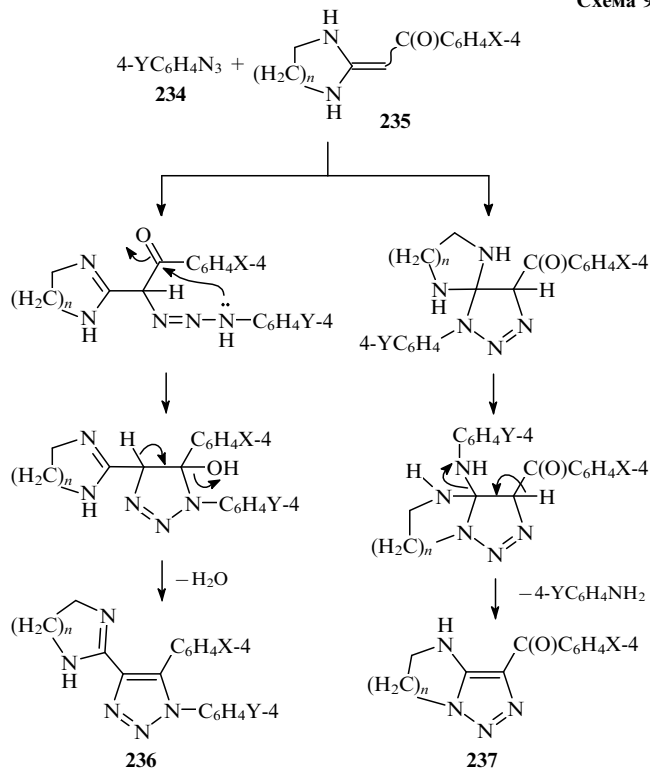
Схема 8



R¹ = Me, Ph; R² = Ph (a), PhCO (b), 4,6-диметилпиримидин-2-ил (c).

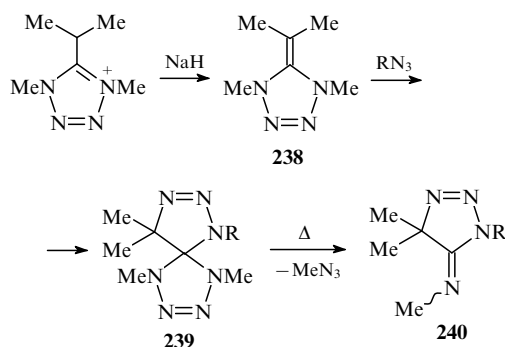
Аминаль	R ¹	Выход, %	
		230	231
229a	Me	73	13
	Ph	53	33
229b	Me	—	70
229c	Me	—	94

Схема 9



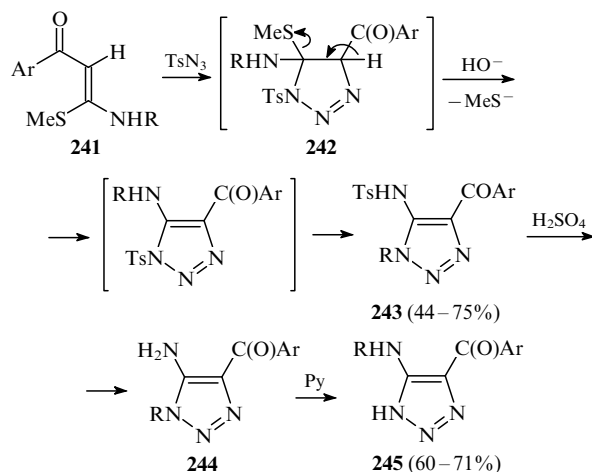
X = H, Me, MeO, Cl; Y = H, MeO, Cl, NO_2 ; $n = 1, 2$.

Изопропилидендигидротетразолы **238**, которые содержат фрагмент енаминаля, также реагируют с алкилазидами с образованием спиро соединений **239**. Последние при термоллизе претерпевают [3+2]-цикловерсию с выбросом метилазида. Конечные продукты **240** существуют в виде смесей геометрических изомеров иминодигидротриазолов с преобладанием *E*-формы.⁴²⁹



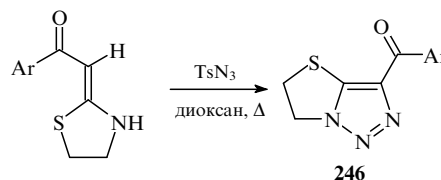
R = Me, CD_3 , CH_2Bu^t .

Ароильные производные *S,S*- и *S,N*-ацеталей поляризованных кетенов также способны реагировать с азидами: первые при нагревании с NaN_3 в ДМСО образуют 4-арил-5-метилтриазолы, а вторые в этих условиях дают только 5-арилтетразолы.⁴³⁰ Кроме того, ароильные производные *S,N*-ацеталей кетенов **241** не вступают в реакцию с тозилатом в кипящем диоксане,⁴³¹ зато реагируют с ним в этаноле в присутствии щелочи уже при комнатной температуре. В этом случае промежуточные триазолины **242** элиминируют MeSH и претерпевают перегруппировку Димрота, приводящую к 1-арил-4-арил-5-тозиламинотриазолам **243**. Последние при действии серной кислоты отщепляют тозилную группу, а образующиеся 5-аминотриазолы **244** при кипячении в пиридине повторно претерпевают перегруппировку Димрота и превращаются в соответствующие замещенные 5-анилино-триазолы **245**.⁴³¹



R = Me, Et, Pr^n , Pr^i , Bu^n , Cy, Bn, $(\text{EtO})_2\text{CHCH}_2$, Ph; Ar = Ph, 4-Me C_6H_4 , 4-Cl C_6H_4 .

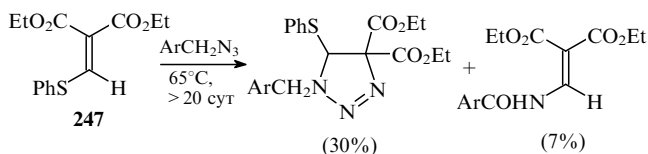
Реакция тозилата с ароильными производными циклических *S,N*-ацеталей кетенов в тех же условиях (NaOH , EtOH) идет с осмолением, но при кипячении в диоксане приводит с хорошими выходами к аннелированным триазолам **246**.⁴³¹



Ar = Ph (69%), 4-Cl C_6H_4 (60%), 4-MeOC C_6H_4 (65%).

Если же циклические *N,X*-ацетали (X = Me_2C , MeN, O, S) кетенов реагируют с азидами, обладающими повышенной электрофильностью, то образуются неустойчивые триазолиновые аддукты, которые сразу же отщепляют N_2 . При этом триазолиновое кольцо раскрывается и получаются другие азотсодержащие гетероциклы.⁴³²

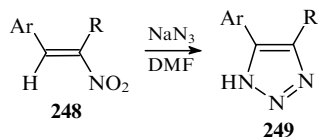
В случае двух геминальных акцепторных группировок при двойной связи (например, алкен **247**) реакция с органическим азидом идет с трудом, и наряду с дигидротриазолом выделен побочный нециклический енамин, который, по-видимому, является не продуктом разложения триазолина,⁴³³ а результатом перегруппировки.



Ar = 4-MeOC C_6H_4 .

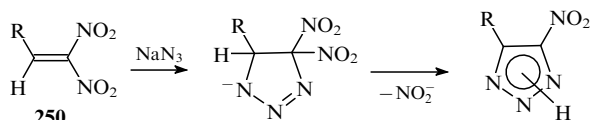
Легко реагируют с азидами алкены, содержащие при двойной связи электроноакцепторную нитрогруппу. Гетероциклические α,β -непредельные кетоны фуранового и индольного ряда, содержащие α -нитрогруппу, использовались для получения 4-гетарил-5-ацитлтриазолов.⁴³⁴ Показано,^{435,436} что реакция α -нитроолефинов ($\text{R}^1\text{CH}=\text{CR}^2\text{NO}_2$) с метил- и фенилазидами приводит исключительно к 1-Me(Ph)-4-R²-4-NO₂-5-R¹-триазолинам, которые после элиминирования молекулы HNO_2 превращаются в соответствующие 1-Me(Ph)-4-R²-5-R¹-триазолы. В реакции β -нитростирола и homologов нитропропена с теми же азидами образуются не только изомерные 1- и 3-замещенные триазолы, не содержащие нитрогруппы, но и 1-замещенный 4-нитротриазол.⁴³⁷ По-видимому, последний является продуктом окислительной циклизации промежуточного диазосоединения $\text{PhCHNHR}^1\text{C}(\text{NO}_2)=\text{N}_2$ — открытой формы соответствующего триазолина.⁴³⁷

Недавно было показано, что двойная связь в β -нитростиролах **248** может вовлекаться в реакцию дипольного циклоприсоединения с элиминированием нитрогруппы. При этом с высокими выходами образуются триазолы **249**.⁴³⁸



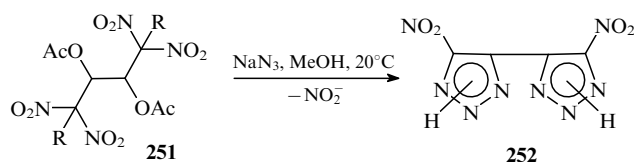
R — циклогекс-1-енил; Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄.

В качестве исходных компонентов для синтеза нитротриазолов особый интерес могут представлять *гем*-динитроэтилены **250**, получаемые либо на основе эфира динитроуксусной кислоты и продуктов его превращения, либо исходя из 1,1,1-тринитроалканов.^{439–441}



R = H, Me, Buⁿ, 4-MeC₆H₄, Me₂N.

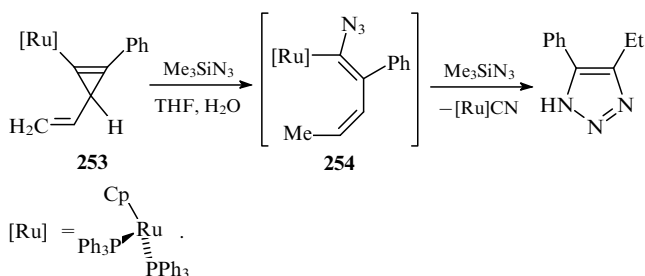
При реакции диацетатов тетранитробутан-2,3-диола **251** с NaN₃ гладко образуется динитропроизводное битриазола **252**, вероятно, через промежуточный тетранитробутандиен.⁴⁴⁰



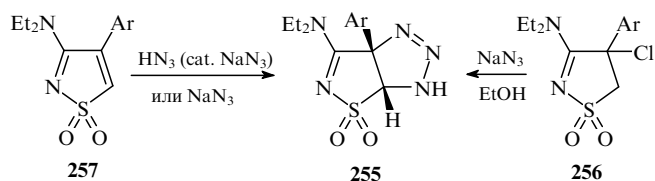
R = H (67%), Br (34%).

В отличие от диацетата, моноацетат тетранитробутандиола в этих условиях образует только одно триазольное кольцо, что подтверждается последующим окислением продукта до 5-нитротриазол-4-карбоновой кислоты.⁴⁴⁰

Необычно протекает взаимодействие винилциклопропенильного рутениевого комплекса **253** с избытком Me₃SiN₃, приводящее к 4-этил-5-фенилтриазолу.⁴⁴² Предполагается, что присоединение Me₃Si по экзоциклической двойной связи сопровождается раскрытием циклопропенильного кольца. Наличие следов воды в растворителе способствует отщеплению силильной группы из интермедиата и образованию комплекса **254**. Повторная атака Me₃SiN₃ двойной связи интермедиата приводит к продукту [3 + 2]-циклоприсоединения, из которого после отщепления цианурутениевого фрагмента образуется триазольный цикл.^{442, 443}



Показана возможность вовлечения в циклоконденсацию производных 3-аминоизотиазол-1,1-диоксида.⁴⁴⁴ Реакция таких циклических сульфонов с амидиновым фрагментом в зависимости от условий приводит к смеси нескольких продуктов. Наилучший выход (70%) бициклического аддукта — дигидропроизводного изотиазола[4,5-*d*]триазола **255** — достигнут при использовании в качестве исходного соединения изотиазолина **256** или изотиазола **257**.



Ar = 4-MeOC₆H₄.

В реакцию циклоприсоединения в качестве 1,3-дипольного компонента могут быть также введены катионы азотистых гетероалленов (1,3-диаза-2-азонийалленовые соли), которые реагируют стереоселективно, например, с гликолами.⁴⁴⁵

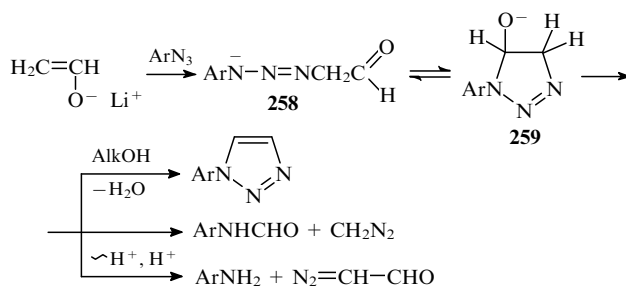
3. Взаимодействие азидов с СН-активными соединениями

Ключевые стадии этих взаимодействий, в зависимости от механизма реакции и природы активирующих групп (чаще всего это C(O)R или C≡N), можно формально рассматривать либо как ионные (нуклеофильное присоединение карбаниона к азидной группе), либо как циклоприсоединение азиды к олефиновому интермедиату (енолу или еноляту) или к фрагменту C=C=NH.

Еще в 1902 г. Димрот⁴⁴⁶ провел реакцию фенилазида с ацетоуксусным эфиром в этаноле в присутствии EtONa и получил 1-фенил-5-метилтриазол-4-карбоновую кислоту. Позже Хьюспен и соавт.⁴⁴⁷ успешно ввели в аналогичную реакцию формулуксусный эфир, при этом образовалась 1-фенилтриазол-4-карбоновая кислота.⁴⁰³ Впоследствии для получения замещенных триазолов стали использовать другие органические азиды и различные дикарбонильные соединения, содержащие СН-активные группы (ацетилацетон, малоновый, ацетоуксусный и циануксусный эфиры и др.). Отдельные примеры таких реакций приведены в обзорах^{2, 3, 8}. Взаимодействие азидов с цианометиленкарбонильными соединениями имеет свои специфические черты. Среди продуктов реакции наряду с аминотриазолами были обнаружены продукты восстановления азидогруппы, которые в ряде случаев являлись основными компонентами смеси.

Ранее Ольсен показал,⁴⁴⁸ что метил(или бензил)азид способны реагировать с кетонами в Bu^tOH в присутствии Bu^tOK, давая 1-метил(бензил)-5-алкил-5-гидрокситриазолины, которые легко дегидратируются в соответствующие 5-алкилтриазолы. Позднее в циклоконденсацию с некоторыми арил-азидами удалось вовлечь енолят ацетальдегида и получить с высокими выходами 1-арилтриазолы (схема 10).⁴⁴⁹

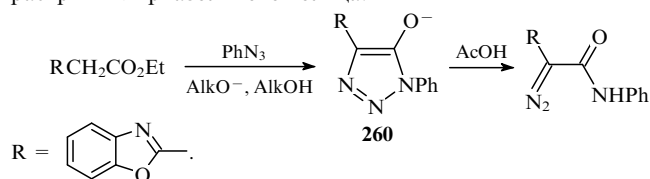
Схема 10



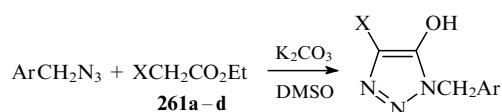
Ar = C₆H₄R; R = H, 2-Me, 4-Me, 3-OMe, 4-OMe, 2-SMe, 2-SEt.

В этой реакции могут быть использованы только фенилазиды, имеющие в ароматическом кольце донорные заместители. Тогда устойчивость триазолинового кольца повышается, и равновесие сдвигается от триазенокетона **258** в сторону гидрокситриазолина **259**, который дегидратируется при действии MeONa или Bu^tOK. Реакция осложняется побочными процессами деструкции реагентов.

Примером взаимодействия органических азидов с арилуксусными эфирами может служить реакция фенилазида с этиловым эфиром бензоксазолил-2-уксусной кислоты. При этом образуется 1-фенилтриазол-5-олат **260**, попытки выделения которого в виде нейтрального соединения приводят к раскрытию триазольного кольца.⁴⁵⁰



Взаимодействие диэтилмалоната **261a** с бензилазидами в ДМСО⁴⁵¹ приводит к соответствующим 1-бензил-5-гидрокси-4-этоксикарбонилтриазолам. Однако при использовании этилового эфира фенилуксусной кислоты **261b** выход триазола был небольшим (8%), а с эфирами **261c,d** реакция совсем не шла.

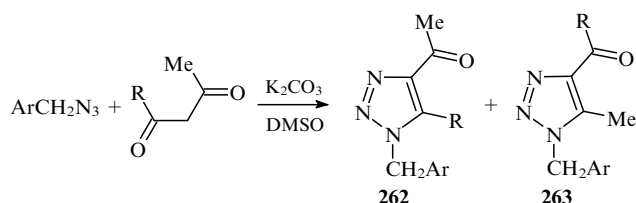


$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3,5\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$; $\text{X} = \text{CO}_2\text{Et}$ (a), Ph (b), F (c), NO_2 (d).

Аналогично происходит реакция диэтилмалоната с арил-азидами в EtOH,¹⁸⁷ при взаимодействии 4-нитрофенил- и тозил-азида с эфирами малоновой кислоты в ГМФТА продуктами являются 2-диазомалонаты.⁴⁵²

Этилалкилиденмалонаты реагируют с NaN_3 в ДМСО с образованием триазолов через промежуточные 4,5-дигидротриазолы, а с бензилазидом дают 1-бензил-4,5-дигидротриазолы. Последние при обработке Bu^tOK в ДМСО либо ароматизируются в соответствующие триазолы, либо подвергаются деэтоксикарбонилированию без ароматизации, либо теряют азот и превращаются в этил(бензиламино)метил-иденмалонаты.⁴⁵³

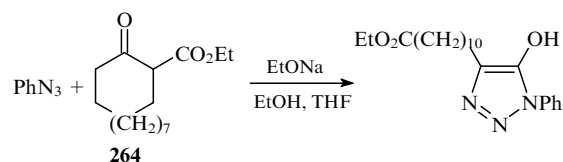
Реакция азидов с 1,3-дикетонами позволяет получать кетоны триазольного ряда. Так, при взаимодействии бензилазидов с ацетилацетоном с высокими выходами образуются 1-замещенные 4-ацетил-5-метилтриазолы (при $\text{R} = \text{Me}$ **262** $\equiv$ **263**), а с бензоилацетоном — смеси двух регио-изомеров **262** и **263** в соотношении $\sim 1 : 1.5$.⁴⁵¹



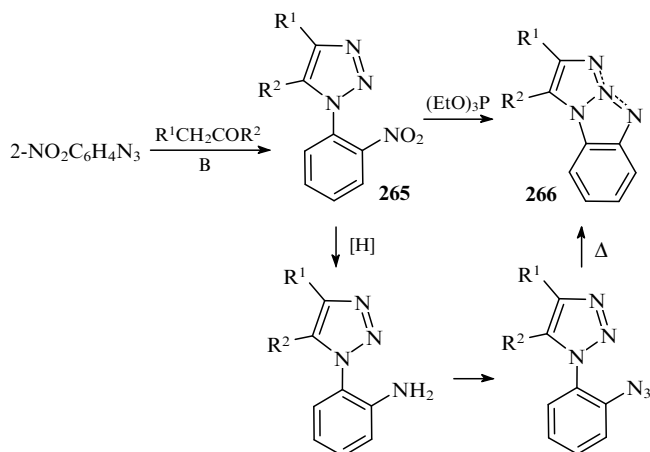
$\text{Ar} = \text{Ph}, 3,5\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$; $\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}$.

Аналогично из 4-нитрофенилазида и различных 1,3-дикетон-ов и эфиров ацетоуксусной кислоты в ГМФТА были получены соответствующие карбонильные соединения с триазольным циклом.^{452,454} Этиловые эфиры 1-арил-5-метилтриазол-4-карбоновой кислоты, которые образуются при взаимодействии аридазидов $\text{RC}_6\text{H}_4\text{N}_3$ ($\text{R} = \text{H}, 2\text{-Me}, 3\text{-Me}, 4\text{-Me}, 2\text{-MeO}, 4\text{-MeO}, 2\text{-Cl}, 3\text{-Cl}, 4\text{-Cl}, 2\text{-Br}, 3\text{-Br}, 4\text{-Br}$) с ацетоуксусным эфиром в присутствии EtONa, были подвергнуты щелочному гидролизу, и получена серия соответствующих кислот с выходами 43–80%.⁴⁵⁵

Фенилазид реагирует с метил- γ -метоксиацетоуксусным эфиром в присутствии Et_3N в кипящем MeOH (выход метил-5-метокси-1-фенилтриазол-4-карбоксилата $\leq 24\%$ ²⁰¹), а с макроциклическим кетоэфиром **264** образует соответствующий 5-гидрокситриазол вследствие раскрытия макроцикла.⁴⁵⁶

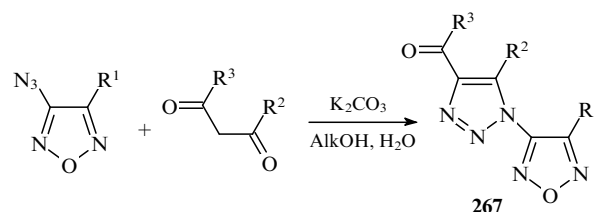


В реакции 2-нитрофенилазида с бензоилуксусным эфиром получается 1-нитрофенилпроизводное триазола **265**, которое было использовано для синтеза триазоло[1,2-*a*]бензотриазольной системы **266**.⁴⁵⁷ Схема подобных превращений была также реализована для других карбонильных соединений.^{458,459}



$\text{R}^1 = \text{COPh}, \text{R}^2 = \text{OEt}; \text{R}^2 = \text{Me}: \text{R}^1 = \text{COMe}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{Ph}$.

Реакция азидов с CH -активированными соединениями нашла широкое применение в синтезе различных полиядерных гетероциклических структур. Взаимодействие замещенных азидофуранов с β -дикарбонильными соединениями привело к получению серии соответствующих (триазол-1-ил)фуранов **267** с высокими выходами.^{460,461}



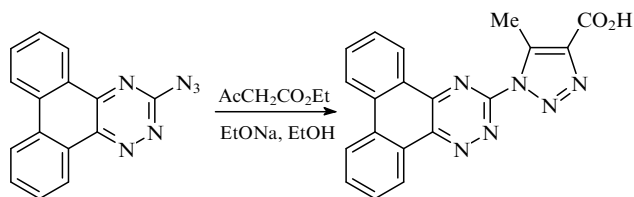
$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Ph}, \text{MeO}, \text{NH}_2$; $\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^n, \text{MeOCH}_2, \text{ClCH}_2, \text{Ph}$; $\text{R}^3 = \text{Me}, \text{Ph}, \text{MeO}, \text{EtO}$.

Предпочтительное образование одного региоизомера в этом процессе согласуется с данными по реакции 2-азидо-триазолов с 1,3-дикарбонильными соединениями.⁴⁶²

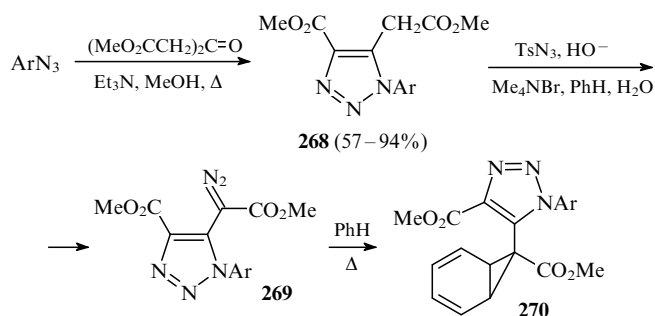
Конденсацией различных CF_3 -замещенных 2- и 4-азидо-пиридинов с $\text{RC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-Py}$) синтезирован большой ряд соответствующих 1-пиридил-5-метил(или арил)триазол-4-карбоновых кислот.²⁴⁷

Исходя из 4-азидохинолинов и этил-*n*-нитробензоил-ацетата, а также других CH_2 -активных соединений получена серия 1-(4-хинолил)триазолов.^{463,464} На основе 9-азидакридинов синтезированы 1-(акридин-9-ил)-4-метоксикарбонил-5-*R*-триазолы ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}, (\text{CH}_2)_4\text{Cl}, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}, \text{Ph}$). Региоспецифичность реакции при катализе основаниями может указывать на ионный характер последовательно протекающих стадий.³⁶

При кипячении 3-азидофенантро[9,10-*e*][1,2,4]триазина и ацетоуксусного эфира получается с высоким выходом 1-тетра-арил-5-метилтриазол-4-карбоновая кислота, легко декарбонизирующаяся при нагревании выше температуры плавления.³³⁸

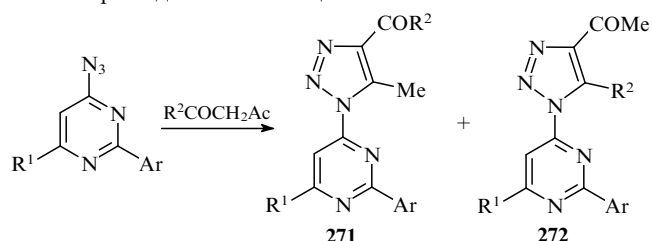


Реакция арилизидов с диметилацетондикарбоксилатом, проведенная при кипячении реагентов в MeOH в присутствии Et₃N, дала дизамещенные триазолы **268**. При повторном воздействии на эти эфиры тозилатида в условиях межфазного катализа были получены диазопроизводные по метиленовой группе — триазолы **269**, которые при нагревании в бензоле превращались в триазолиноркадиены **270** (в конфигурации *эндо*-гетарил, *экзо*-метоксикарбонил).⁴⁶⁵



Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-MeCOC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃.

Показано,⁴⁶⁶ что при взаимодействии 2- и 4-азидопиримидинов с β-дикарбонильными соединениями (ацетилацетонами) в EtOH или диоксане в присутствии Et₃N с хорошими выходами образуются 1-пиримидинил-4-ацетил-1,2,3-триазолы. В случае ацетилацетона реакция 2-арил-4-азидопиримидинов приводит к 4-ацетил-5-метилпроизводным триазола (при R² = Me **271** ≡ **272**), тогда как в случае бензоилацетона образуются смеси соответствующих региоизомеров **271** и **272** в равном соотношении. Скорость реакции зависит от природы заместителя в 2-арильных группировках пиримидина. Так, с одной стороны, электронодонорные заместители замедляют процесс; с другой стороны, наибольший ускоряющий эффект отмечен для *о*-гидроксибензил-производных, образующих сильную внутримолекулярную водородную связь гидроксильной группы с соседним атомом азота пиримидинового кольца.⁴⁶⁶

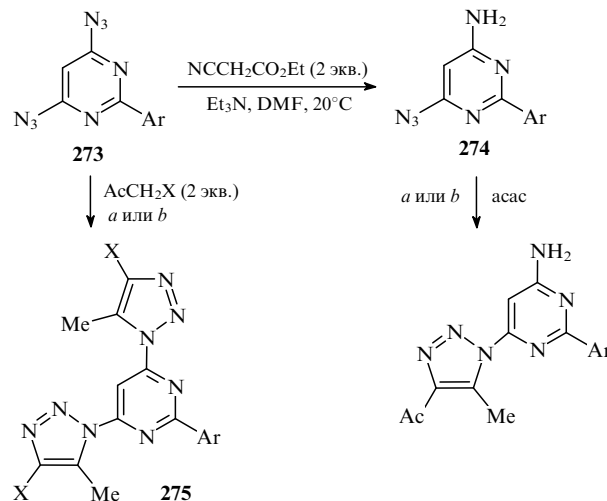


R¹ = H, Ph; Ar = Ph, 4-BrC₆H₄, 2-HOC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄; R² = Me, Ph.

При взаимодействии (гет)арилизидов с циануксусными эфирами в некоторых случаях в качестве побочных продуктов образуются (гет)ариламины (формальное восстановление азидогруппы до аминогруппы). Одним из факторов, направляющих реакцию по этому пути, является повышенная СН-кислотность диполярофила. При интерпретации результатов экспериментов исходят из возможности реализации двух путей реакции: циклоприсоединение азиды по двойной связи енольной формы диполярофила приводит к образованию 5-гидрокситриазолина, а его открытая форма — малоустойчивый триазен типа **258** (см. схему 10) — самопроиз-

вольно распадается до амина и диазокетона (или диазоэфира).^{38, 467, 468}

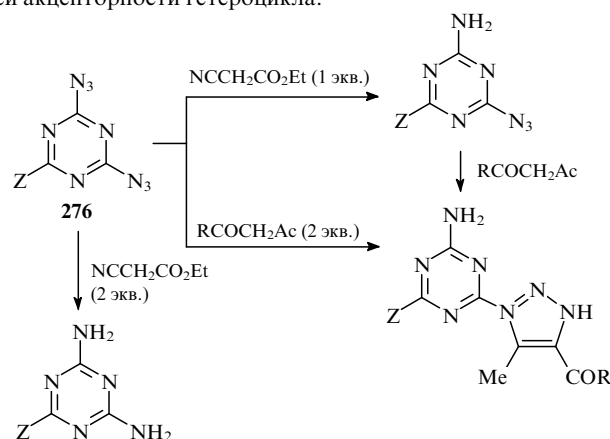
При наличии двух азидных групп в положениях 4 и 6 пиримидинового кольца (соединение **273**) реакция с циануксусным эфиром не приводит к триазолам, а останавливается на стадии образования 4-азидо-6-аминопиримидина **274**.⁴⁶⁹



Ar = 4-MeOC₆H₄; X = CO₂Et, Ac;
a — Et₃N, DMF, 20°C; b — Et₃N, EtOH, Δ.

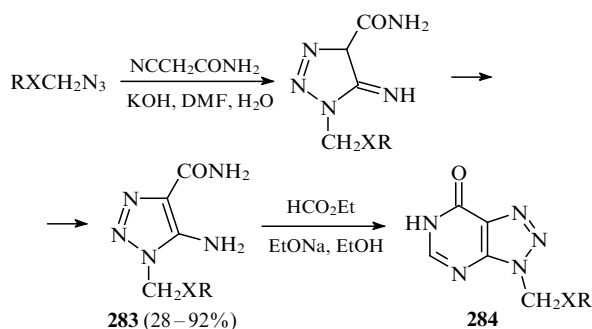
При использовании же других β-дикарбонильных соединений (ацетилацетон, ацетоуксусный и бензоилуксусный эфиры) из диазидопиримидина **273** получаются бис(триазолил)пиримидины, хотя для завершения реакции требуется длительное кипячение. И только в одном случае — при введении в реакцию с диазидопиримидином **273** 1 экв. ацетилацетона кроме бис(триазолил)пиримидина **275** в минорном количестве обнаружены 4-амино- и 4-азидо-6-(триазол-1-ил)пиримидины.⁴⁶⁹

Однако при взаимодействии диазидо-1,3,5-триазинов **276** с соединениями с активной CH₂-группой оба азидных заместителя могут превращаться в амин вследствие большей акцепторности гетероцикла.⁴⁶⁸



Z = MeO, EtO, NH₂; R = Me, EtO.

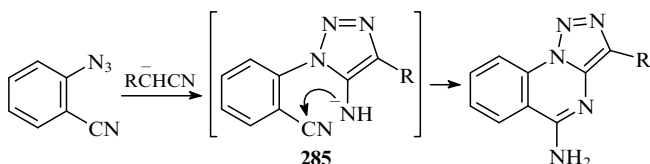
Для азидов с менее электроноакцепторными фрагментами, чем пиримидиновые и 1,3,5-триазиновые циклы, процессы «диазопереноса» в триазене и его распад (см. схему 10) не являются определяющими, и реакция с нитрилами идет по обычному пути с образованием 5-аминотриазолов. Впервые взаимодействие фенилизиды с соединениями с активной CH₂-группой, содержащими цианогруппу, было осуществлено Димртом.⁴⁷⁰ Реакция протекает не по согласованному механизму; она начинается с атаки электрофильного терминального атома азиды на анион цианометиленового компонента с образованием промежуточного триазена, в



R = BnO(CH₂)₂, (BnOCH₂)₂CH, BnO(BnOCH₂)CHCH₂; X = O, S.

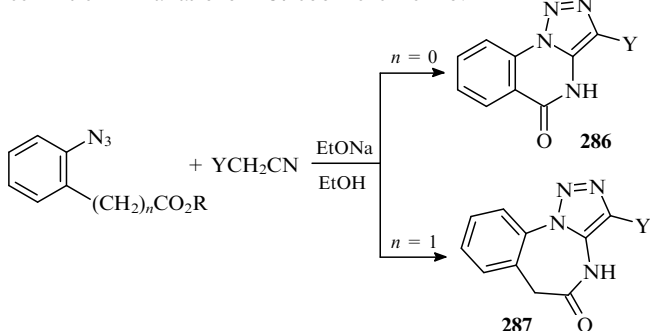
Аналогичным образом получен 1-β-рибозид 5-амино-4-карбамоилтриазола, и на его основе синтезированы 9-β-рибозиды 8-азагипоксантинов.^{484, 485} Осуществлен синтез 2,9-дизамещенных 8-азапуринов-6-онов без выделения промежуточных триазолов.⁴⁸⁶

Особый интерес в синтетическом плане представляет реакция цианкарбанионов RCH⁻CN с *орто*-замещенными ариламидами (заместители — CN, NO₂, CO₂H). Ранее было показано, что образующийся *in situ* аминотриазол **285** принимает участие в формировании нового цикла:⁴⁸⁷⁻⁴⁸⁹ амидный анионный центр атакует электрофильный центр *орто*-заместителя.



R = Ph, CO₂Et, CONH₂, CN.

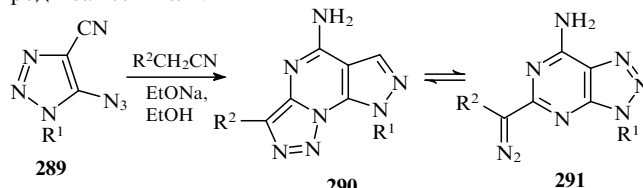
При наличии в арилазиде (или бензилазиде) карбоксильной группы циклизация завершается образованием замещенных 4*H*-триазоло[1,5-*a*]хиназолинов **286** и их семичленных аналогов **287** соответственно.⁴⁹⁰⁻⁴⁹²



R = H, Et; Y = Ph, CONH₂, CONHMe, CO₂Et.

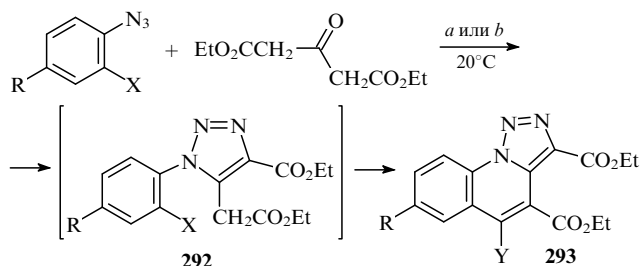
Азидоцианопроизводные пятичленных азотистых гетероциклов реагируют подобным образом с анионами замещенных ацетамидов, и дальнейшие превращения образующихся соединений зависят от природы гетероцикла и ацетамида. Так, 5-азидо-4-цианопиразол **288** дает разные продукты при взаимодействии с фенилацетонитрилом, цианацетамидом и циануксусной кислотой и ее эфирами.⁴⁹³ Интересно, что механизм последнего превращения включает раскрытие триазольного кольца по связи N—N, выброс молекулы азота и декарбоксилирование (схема 11).

При реакции 5-азидо-4-цианотриазолов **289** с замещенными ацетонитрилами удается зафиксировать обе таутомерные формы продукта — закрытую **290** и открытую **291**, соотношение которых зависит от полярности среды и природы заместителя.^{494, 495}



R¹ = Bn, 4-ClC₆H₄; R² = Ph, CN, CO₂Et.

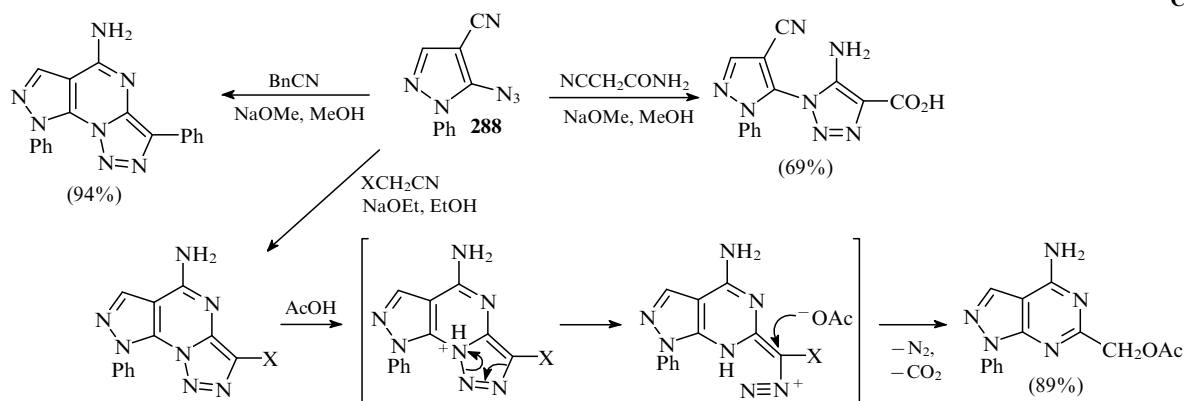
Впоследствии рамки этой реакции были расширены. Так, авторы работы⁴⁸⁹ изучили взаимодействие различных *о*-замещенных арилазидов с карбанионом диэтилацетондикарбоксилата, генерируемого под действием оснований или ионообменной смолы в OH-форме. Реакция идет в этаноле при комнатной температуре. Боковой фрагмент в промежуточном 1-арилтриазоле **292** сразу же взаимодействует с *орто*-заместителем. Замыкание дополнительного цикла приводит к трициклической системе **293**.



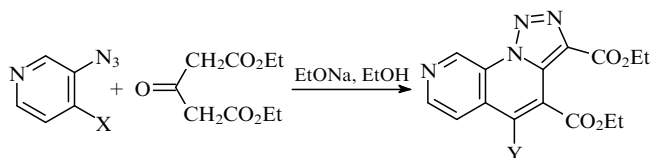
R = H, Cl; X = CHO, COMe, CPh, CN, CO₂Me; Y = H, Me, Ph, NH₂, OH; a — EtONa, EtOH; b — Amberlite IRA-400 (OH), EtOH.

Аналогично из азидопиридина, содержащего в кольце группу CN или CO₂Et, в реакции с диэтилацетондикарбоксилатом образуется amino- или гидроксипроизводное 1,2,3-триазоло[1,5-*a*][1,7]нафтиридина соответственно.⁴⁸⁹

Схема 11

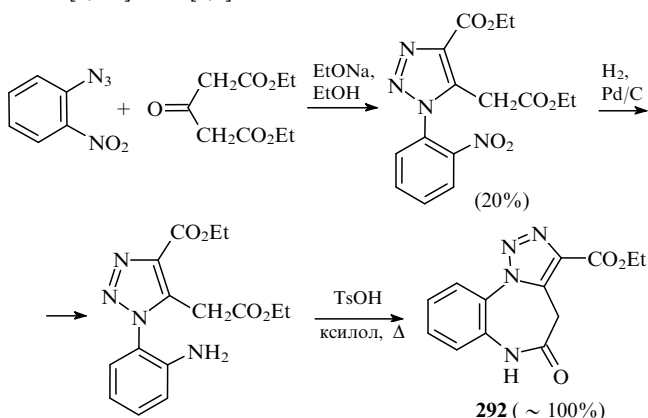


X = CO₂H, CO₂Et.

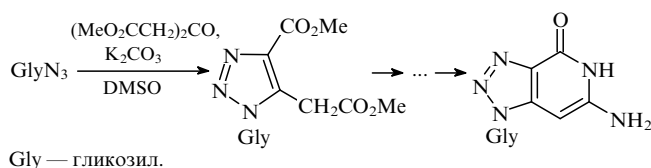


X = CN, Y = NH₂; X = CO₂Et, Y = OH.

И только в случае 2-нитрофенилазида выделили 1-(2-нитрофенил)триазол, который восстановили в соответствующее *o*-аминофенильное производное, а после кипячения последнего в ксилоле с добавкой *n*-толуолсульфокислоты с количественным выходом получили 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]бензо[1,5]дiazепин-6-он **292**.⁴⁸⁹

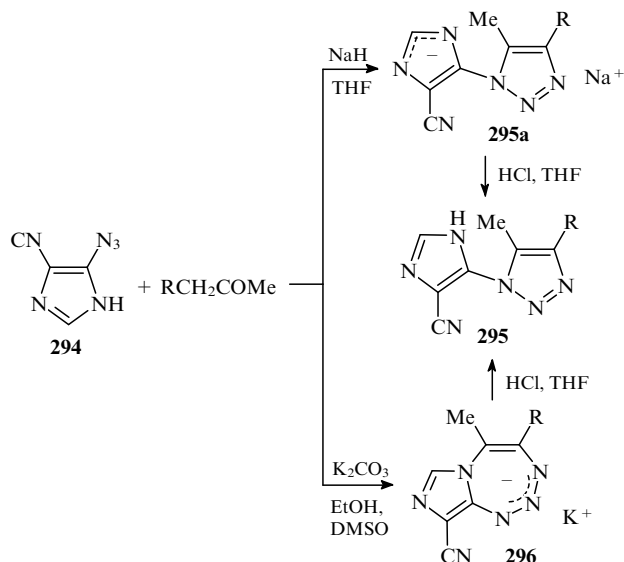


Подобные превращения были применены в синтезе нуклеозидов 8-аза-3-деазагуанина; реакцию защищенных гликозилазидов с диметилацетондикарбоксилатом проводили в ДМСО в присутствии K₂CO₃.⁴⁹⁶



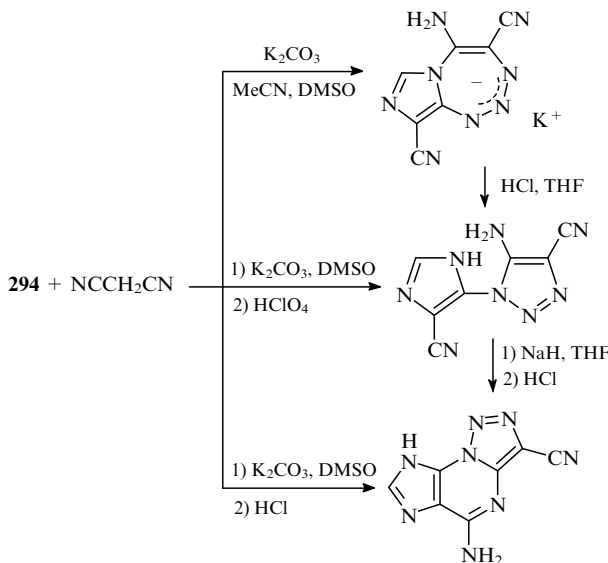
Gly — гликозил.

Поведение 5-азида-4-цианоимдазола **294** в реакции с соединениями с активной CH₂-группой отличается от приведенного выше для бензольного и пиридинового аналогов. Показано, что в зависимости от условий реакции с β-дикарбонильными соединениями могут быть выделены имидазолятные (**295a**) или тетразепинатные соли (**296**), которые при обработке HCl в тетрагидрофуране с хорошими выходами превращаются в соответствующий имидазолитриазол **295**.⁴⁹⁷

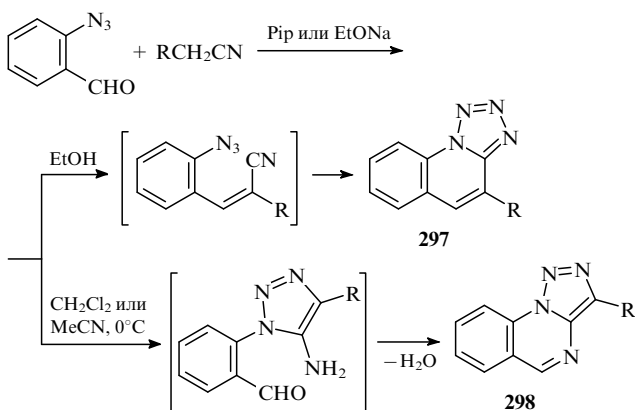


R = COMe, CPh, CO₂Me.

Результат реакции этого же азида с малонитрилом зависит от условий выделения продуктов. Авторы работы⁴⁹⁷ считают, что ключевую роль в этих превращениях играют имидазо[5,1-*d*][1,2,3,5]тетразепинатные соли.



При наличии в молекуле фенилазида *o*-CHO-группы направление реакции определяется условиями ее проведения, в том числе используемым растворителем. Взаимодействие 2-азидобензальдегида с замещенными ацетонитрилами в EtOH в присутствии пиперидина или EtONa приводит к тетразоло[1,5-*a*]хинолинам **297** (первоначально идет конденсация Кнёвенагеля по альдегидной группе и только затем — 1,3-циклоприсоединение азидной группы по связи C≡N промежуточно образующегося нитрила). Однако та же реакция в апротонном растворителе при 0°C дает триазоло[1,5-*a*]хиназолины **298**.⁴⁹⁸ При защите альдегидной функции (в виде оксима или *N*-метилнитрона) в этой реакции образуются только триазоло[1,5-*a*]хиназолины **298** независимо от условий реакции.⁴⁹⁸



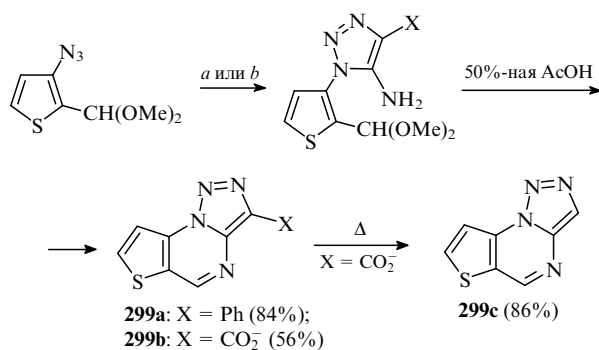
R = Ph, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 2-Py, CPh, CO₂Et, CN, PhSO₂;
Pip — пиперидин.

Попытки реализовать региоселективную атаку цианокарбанионов на карбонильную группу в 2-азидоацетофеноне оказались безуспешными; в качестве единственных продуктов реакции были выделены 5-метилтриазоло[1,5-*a*]хиназолины.⁴⁸⁹

Поведение моно- и диметил-6-азида-5-формилурацилов в реакции с циануксусным эфиром и малонитрилом в этаноле аналогично поведению 2-азидобензальдегида: в присутствии пиперидина образуются лишь соответствующие тетразоло[1',5':1,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидины.⁴⁹⁹

При проведении реакции 3-азидотиофен-2-карбальдегида с замещенными ацетонитрилами была использована аце-

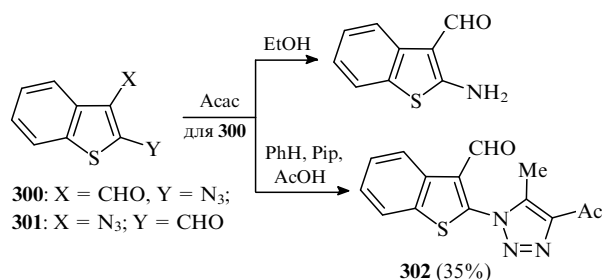
тальная защита альдегидной группы для предотвращения альдольно-кетоновой конденсации. Снятие защиты проводили после образования аминотриазола, конденсация свободной альдегидной группы с аминогруппой давала пиримидиновое кольцо в трициклической системе **299**.⁴⁸⁸



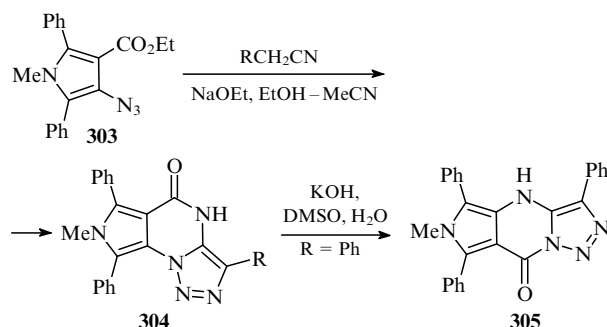
a — PhCH₂CN, MeONa, MeOH, Δ;

b — EtO₂CCH₂CN, EtONa, EtOH, Δ.

Изучено поведение двух изомерных азидопродуктов бензо[*b*]тиофенальдегидов **300** и **301** в реакциях с 1,3-дикарбонильными соединениями.⁵⁰⁰ Показано, что только 2-азидоизомер **300** образует триазол **302** (бензол, катализатор — ацетат пиперидина) в реакции с ацетилацетоном, а в EtOH происходит восстановительное деазотирование. В случае 3-азидоизомера в реакции с диэтилмалонатом, ацетоксусным эфиром и ацетилацетоном получают 2-алкил-иденовые производные 3-азидобензотиофена.⁵⁰⁰



Если же вместо альдегидной группы в молекуле (гет)-арилазида присутствует сложноэфирная группировка, то в образующемся цикле формируется амидный фрагмент. Это показано на примере азидопиррола **303**. Отмечено, что продукты реакции не подвергаются перегруппировке Димрота в классических условиях — только при кипячении в системе ДМСО–вода удалось провести перегруппировку фенильного производного **304** в гетероцикл **305** с количественным выходом.^{501, 502}



В завершение раздела, посвященного методам синтеза триазолов из азидов, целесообразно еще раз перечислить самые новые модификации экспериментальных условий реакции дипольного циклоприсоединения. Кроме зависи-

мости от природы реагентов, растворителей и температур, установлено весьма значительное влияние давления в реакционной системе на скорость и полноту протекания реакции.^{214, 216, 242, 291, 473}

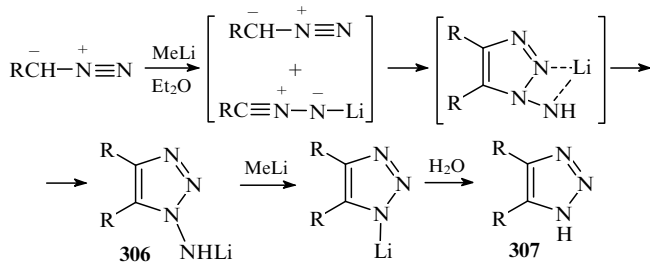
Использование ионных жидкостей в качестве реакционных сред позволяет резко сократить время реакции.²⁶⁸ Осуществлен каскадный вариант синтеза 1-замещенных триазолов исходя из алленовых производных арилиодидов, NaN₃ и норборнена.²⁷² Реакции органических азидов с ацетиленовыми амидами, азиометилфосфонатов с малоактивированными ацетиленами и енаминами, а также арилизидов с метилфосфоранами были успешно проведены в отсутствие растворителей под действием микроволнового облучения.^{179, 233, 283, 335}

Новые методы региоконтроля за протеканием реакции дипольного циклоприсоединения включают условия инкапсулирования исходных реагентов²³⁷ либо принцип «химического распознавания» (например, присутствие фрагмента краун-эфира в молекуле азидов и терминальной аммонийной группы в замещенном ацетилене).²³⁸ Ряд замещенных триазолов с высокой степенью чистоты был получен твердофазным синтезом с использованием закрепленных на полимере 3-аминокротоновых амидов и тозилата,⁴¹⁶ 2-азидокарбоновых кислот,^{503, 504} 5-азидо-4-гидроксивалериановой кислоты.⁵⁰⁵ Однако в этом варианте нельзя использовать малореакционноспособные соединения и неудобно контролировать ход реакции. Эти трудности предложено обходить путем применения растворимых полимеров с закрепленными дипольрофилами.^{306, 506} В качестве такого полимера был предложен монометилловый эфир полиэтиленгликоля с молекулярной массой 5000 (MeO-PEG 5000), который растворим во многих органических растворителях, что позволяет проводить мониторинг процесса циклоприсоединения с использованием спектральных методов. Снятие с полимера целевых продуктов осуществляется в мягких условиях действием NaBH₄ в этаноле. С помощью этой методики было получено несколько углеводных производных триазола.^{306, 506} Другой вариант предусматривает закрепление азидной функции на полимере и проведение циклоконденсации с ДМАД или терминальными ацетиленами, содержащими группы Ph, CO₂Me, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂OH, CH₂CH₂OH. Последующую обработку реакционной смеси проводят муравьиной кислотой для выделения региоизомерных 4- и 5-замещенных триазолов.⁵⁰⁷ Также описан⁵⁰⁸ твердофазный комбинаторный синтез замещенных карбоксамидотриазолов исходя из закрепленного на носителе 3-оксобутирамида, который последовательно подвергается действию триэтилортоформата и тозилата.

V. Методы образования связей C(4)–C(5) и N(1)–N(2)

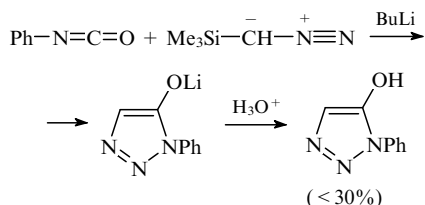
Это направление не получило широкого распространения в синтезе триазолов. Оно ограничивается в основном конденсацией диазопроизводных с соединениями, имеющими активированную связь C=N. В середине XX в. было обнаружено, что металлизированные производные диазоэтана и фенилдиазометана образуют 4,5-диметил- или 4,5-дифенилтриазолы соответственно.^{509, 510} Авторами были высказаны некоторые соображения о механизме реакции и строении промежуточных соединений, которые долгое время оставались недоказанными. В недавно опубликованной работе⁵¹¹ была изучена реакция триметилсилилдиазометана с бутиллитием, определена структура образующегося продукта димеризации и проведены теоретические расчеты, позволившие внести коррективы в существующие представления о строении реагирующих частиц и механизме димеризации. В обобщенном виде схема реакции включает взаимодействие двух дипольных молекул диазометана, образование литий-производного *N*-аминотриазола **306** и разрыв экзоцикли-

ческой связи N—N. Обработка реакционной смеси водой приводит к получению дизамещенных триазолов **307**.⁵¹¹



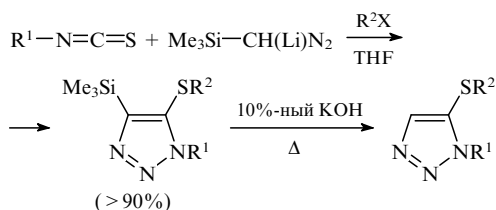
R = Me, Ph, Me₃Si.

Фенилизоцианат реагирует с триметилсилилдиазометаном в присутствии бутиллития и дает 5-гидрокси-1-фенилтриазол.⁵¹²



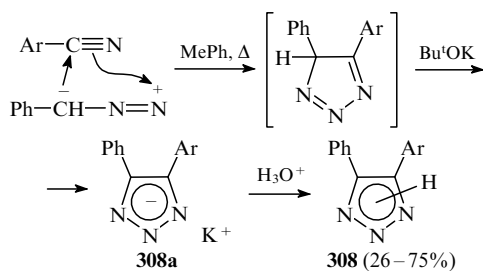
C-Металлированные диазоалканы также способны к циклоконденсациям такого типа. Так, α-диазометилциркониевый комплекс вступает в реакцию с фенил- и нафтил-изоцианатами с образованием производных триазола.⁵¹³

Изотиоцианаты легко реагируют с литиевой солью триметилсилилдиазометана, но направление реакции зависит от используемого растворителя: в Et₂O образуются 2-амино-1,3,4-тиадиазолы, и только проведение реакции в ТГФ позволяет получить 1-замещенные 5-алкилтио-4-триметилсилилтриазолы.⁵¹⁴ Удаление группы Me₃Si легко достигается кипячением продуктов реакции с 10%-ным KOH.



R¹ = Me, Buⁿ, Bn, Ph, CH₂=CHCH₂; R²X = MeI, BnBr.

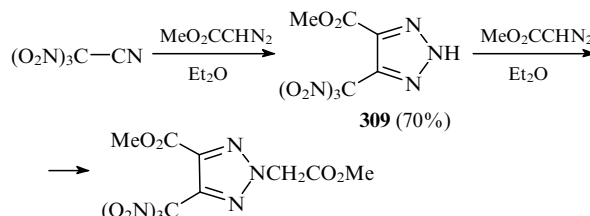
4,5-Диарилтриазолы **308** получают при взаимодействии фенилдиазометана с замещенными бензонитрилами в присутствии Bu^tOK по схеме диполярного циклоприсоединения к активированной C≡N-связи.⁵¹⁵ Роль основания в этом процессе сводится к отрыву протона в циклоаддукте и образованию аниона **308a**, обработка которого водным раствором кислоты дает соответствующий триазол.



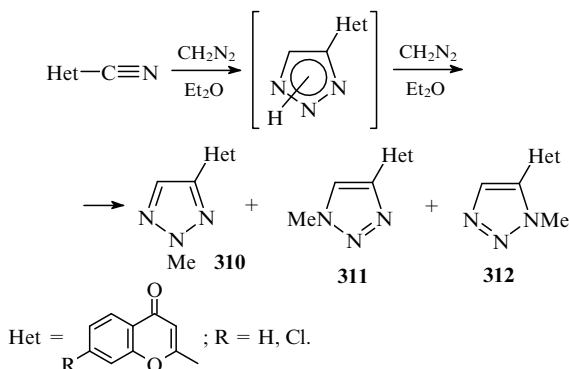
Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄.

Следует отметить, что в аналогичной реакции азины ароматических альдегидов (Bu^tOK, ДМСО, 20°C) дают симметричные 4,5-диарилтриазолы (Ar = Ph, 3-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄), но выход последних не превышает 40%.⁵¹⁵

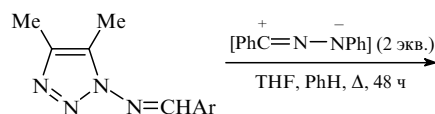
В реакцию с диазосоединениями могут вступать и другие цианопроизводные, у которых связь C≡N достаточно активирована. Так, при реакции цианотринитрометана с метиловым эфиром диазоуксусной кислоты в эфире при комнатной температуре образуется 5-метокси-4-тринитрометил-2H-триазол **309**, а при длительном выдерживании в реакционной среде происходит его N-алкилирование.^{516, 517}

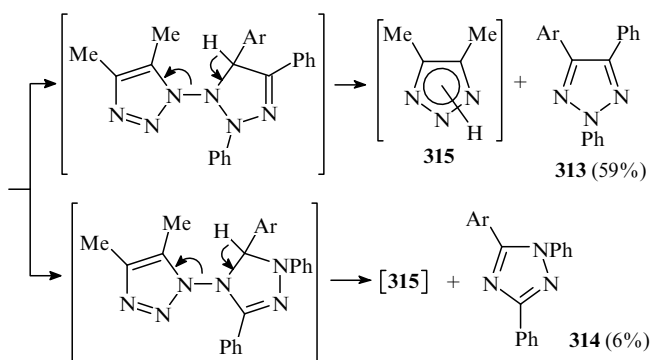


2-Цианохромон и его 7-хлорпроизводное реагируют с избытком диазометана, давая набор трех соответствующих N-метилированных триазолов **310–312**, среди которых преобладают 2-метильные производные **310**.⁵¹⁸ Предполагается, что вначале образуется прототропный триазол, который далее подвергается N-метилированию. Реакция диазометана с нитрофталонитрилами протекает подобным образом, но только по одной цианогруппе.⁵¹⁹



С целью получения N—N'-связанных триазольных колец были предприняты попытки вовлечь в реакцию циклоприсоединения N-арилденаминотриазолы и дифенилнитрил-имин.⁵²⁰ Однако было установлено, что связь C=N в N-арилденаминотриазолах неактивна, и только в случае Ar = 4-NO₂C₆H₄ удалось получить изомерные триарилтриазолы с удовлетворительными выходами. Дифенилнитрил-имин был генерирован *in situ* действием триэтиламина на N-фенилбензоилгидразонилхлорид в апротонной среде (ТГФ – бензол), далее полученная суспензия выдерживалась при температуре кипения смеси растворителей. Предполагают, что реакция может идти через изомерные циклоаддукты, каждый из которых распадается с разрывом экзоциклической N—N-связи и образованием производных 1,2,3-триазола **313** и 1,2,4-триазола **314** соответственно.⁵²⁰ Промежуточный 4,5-диметилтриазол **315** присоединяет вторую молекулу нитрилимина (по положению 1 или 2).





Ar = 4-O₂NC₆H₄.

VI. Заключение

Описанные в обзоре методы синтеза замещенных 1,2,3-триазолов в последнее десятилетие были использованы для получения самых разнообразных соединений, свойства которых оказались весьма привлекательными с точки зрения применения их для технических целей и особенно для создания лекарственных препаратов, средств защиты и регуляторов роста растений.

Например, в области технических приложений предложено использовать полиненасыщенные сопряженные системы, содержащие терминальные 5-гидрокситриазолильные группировки, в качестве красителей в фотографических материалах,⁵¹² а бис(триазол-2-ил)замещенные арилены с различными мостиковыми фрагментами — в органических электролюминесцентных устройствах.⁸¹ (2*H*-Бензотриазол-2-ил)-4-метилфенол известен как светостабилизатор «Бензол-П».¹³⁵ На основе производных триазола могут быть получены флуоресцирующие отбеливатели.⁵²¹ В свете значительной энергоемкости азотистых производных предлагается применять нитротриазолы как компоненты взрывчатых смесей,^{107, 108, 522} а 1,1'-битриазол,¹¹⁵ 1*H*-триазол и его 1-аминопроизводные — в качестве генераторов азота для автомобильных мешков безопасности.^{523–526}

1-Бензил-4,5-добензоил- и -4,5-дидиксокарбонилтриазолы ингибируют коррозию некоторых металлов в кислой среде,^{527–530} а для защиты алюминия и его сплавов могут применяться также 4-алкил(гидрокси, нитрозо, меркапто)-триазолы.⁵³¹

1-Гидроксид-1*H*-триазолы и их *O*-производные в последнее время привлекли внимание исследователей при поиске новых сочетающих реагентов в синтезе пептидов для подавления процесса рацемизации.^{46, 102} Так, этиловый эфир 1-гидрокситриазол-4-карбоновой кислоты может использоваться в сочетании с диизопропилкарбодимидом в твердофазном пептидном синтезе,^{46, 532, 533} а в сочетании с гидразидами пептидов — для сборки пептидных сегментов.^{534, 535}

Данные по биологическому действию производных триазола и возможному применению их в агрохимии, ветеринарии и медицине содержатся в ряде публикаций и патентов. Отдельные аспекты их активности рассмотрены в специальных обзорах^{14, 536–539}. 1-Арил-5-фенокситриазолы предложено использовать как гербициды,¹⁸⁷ а ряд 2-[2-алкил- и циклоалкил(2*H*-триазол-4-ил)]акрилонитрилов как инсектициды, нематоциды и акарициды.⁵⁴⁰ Некоторые (гет)арилтриазолы показали высокую инсектицидную и пестицидную активность,^{96, 247, 248, 541–543} галоген- и галогеналкильные производные 1-(диарилметил)триазолов проявили инсектицидные свойства.⁵⁴⁴

Триазолильные аналоги природных антибиотиков показали превосходную антибактериальную активность.^{545, 546} Антибактериальным действием обладают также триазолильные производные эфиров β-аминокислот,⁵⁴⁷ 7β-(триазолил-4-формамидо)цефалоспорины,^{548–550} 4-арил-1-[5-

метил-1-(4-хлорфенил)триазол-4-карбонил]тиосемикарбазиды и их гетероциклические производные.⁵⁵¹ Противовоспалительной активностью обладают карбоксамидотриазолы,⁴⁰⁰ а пространственно затрудненные 5-(4-гидроксифенильные) производные триазол-4-карбоновых кислот и их амидов проявили высокую активность при лечении артрита.³⁹⁹ У 5-амино-4-карбамоилтриазолов,⁴⁸¹ диметилловых эфиров триазол-4,5-дикарбоновой кислоты с *N*-арилацетамидным заместителем⁵⁵² и некоторых битриазолов⁵⁵³ обнаружены различные виды противомикробной активности. 1-Бензил-5-аминотриазолы составили новый класс антипролиферативных агентов для лечения псориаза и кокацидиоза.^{554–557}

Цитотоксическим действием обладают 1-арил-4,5-диметанольные производные триазола¹⁸⁰ и 1-(1-фенилтриазол-5-ил)алкил-4(1*H*)-хинолоны,⁵⁵⁸ а 5-амино-1-[[3,5-дихлор-4-(хлорбензоил)фенил]метил]-4-карбоксамидотриазол наряду с цитотоксической проявил анти-ВИЧ-активность.^{559–561} Клинические исследования последнего показали, что он хорошо переносится при оральной введении, уменьшает опухоль, стабилизирует состояние больного.⁵³⁷ Некоторые 5-амино-4-карбоксамидотриазолы ингибируют метастазы новообразований,^{562–564} а один из синтезированных 4β-(триазолил-1)подофиллотоксинов показал *in vivo* более сильные цитотоксические свойства, чем используемый в клинике противораковый препарат этопозид.³⁴⁰ Отдельные *N*-нуклеозиды триазола также обладают противоопухолевыми и противовирусными свойствами.^{426, 565} 17-(Триазол-1-ил)стероиды вызывают снижение уровня тестостерона и дигидротестостерона и могут применяться для лечения доброкачественной гипертрофии и рака простаты.^{566–568}

Некоторые замещенные 1-(4-хинолил)триазолы являются аналгетиками и по этому виду активности превосходят индометацин.^{463, 464} В ряду конденсированных диазепиновых систем показано, что их нейролептические свойства обусловлены наличием в структуре фрагмента 1,2,3-триазола.⁵⁶⁹ 1-Арил-5-пиридилтриазолы составили новую структурную группу антиконвульсантов, по действию сопоставимых с известными медицинскими препаратами, и кроме того, обладающих минимальной нейротоксичностью.^{570, 571} Фторированные 1-арилалкилтриазолы также проявляют противосудорожное действие,¹⁹³ 4(5)-карбоксамидные и -алкилкарбамоильные производные рекомендованы для лечения нейропатических заболеваний, в частности эпилепсии,^{572–575} а триарилметилтриазолы предлагается использовать для лечения заболеваний центральной нервной системы.¹⁷⁶

Ряд замещенных 5-диметиламинометилтриазолов с (тио)морфолиногруппировками в гетероцикле или в боковой цепи являются антагонистами рецепторов нейрокина и проявляют свойства опиоидных аналгетиков.⁵⁷⁶ Препараты этого типа предлагается использовать для лечения и предупреждения воспалений, головных болей, невралгий.^{166, 347–349} Некоторые 4-пиперидилзамещенные триазолы²⁷⁰ и замещенные триазоло[1,5-*a*]хиназолины⁵⁷⁷ проявляют активность в отношении рецепторов мускарина и представляют особый интерес в качестве лекарственных средств для лечения болезни Альцгеймера. Трициклические бензоазепиновые соединения, имеющие в своей структуре фрагмент карбамоилтриазола, могут использоваться как антиаллергические препараты.^{192, 578, 579} Замещенные амидотриазолы показали антигипертензивный эффект при низкой токсичности.¹⁴¹ 5-(2-Нитроанилино)триазолы и 1-(4-карбамоидотриазол-5-ил)бензотриазолы обладают сосудорасширяющим действием, обусловленным активацией калиевых каналов.^{137, 480}

Некоторые производные 1-(β-D-рибофуранозил)-5-алкилкарбамоилтриазолов^{337, 580, 581} и карбоциклические аналоги рибавирина с 4-карбамоилтриазолильным фрагментом³¹⁵ показали высокую анти-ВИЧ- и антигепатитную активность.

Многие публикации посвящены изучению взаимодействия функциональных производных 1,2,3-триазола с различными биорецепторами и ферментами, но эти исследования выходят за рамки данной работы. Отметим лишь, что соединения триазола являются привлекательными компонентами в биохимических и медицинских исследованиях, поскольку они образуются с высокими выходами в водных или водно-органических средах из органических азидов и терминальных ацетиленов по реакции циклоприсоединения, катализируемой Cu(I), легко связываются с биологическими мишенями посредством водородных связей и дипольных взаимодействий, оставаясь при этом химически достаточно пассивными линкерами.^{582, 583}

Литература

1. H.Pechmann. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **21**, 2751 (1888)
2. K.T.Finley. *Triazoles: 1,2,3*. Wiley, New York, 1980
3. A.Albert. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **40**, 129 (1986)
4. P.K.Kadaba, B.Stanovnik, M.Tisler. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **37**, 217 (1984)
5. P.K.Kadaba. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **37**, 351 (1984)
6. W.Lwowski. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry. Vol. 1*. (Ed. A.Padwa). Wiley-Interscience, New York, 1984. P. 559.
7. K.Turnbull. *Prog. Heterocycl. Chem.*, **10**, 153 (1998)
8. K.Turnbull. *Prog. Heterocycl. Chem.*, **11**, 163 (1999)
9. V.V.Kuzmenko, A.F.Pozharskii. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **53**, 85 (1992)
10. J.Elguero, A.Fruchier, N.Jagerovic, A.Werner. *Org. Prep. Proced. Int.*, **27**, 33 (1995); *РЖХим.*, 21Ж306 (1995)
11. T.L.Gilchrist. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 615 (1998)
12. T.L.Gilchrist. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2849 (1999)
13. T.L.Gilchrist. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2491 (2001)
14. H.Wamhoff. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Vol. 5*. (Eds A.R.Katritzky, C.W.Rees). Pergamon Press, Oxford, 1984. P. 669
15. R.N.Butler, L.M.Wallace. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 4335 (2000)
16. В.А.Лопырев, Л.И.Ларина, М.Г.Воронков. *Журн. орг. химии*, **37**, 165 (2001)
17. Z.Zhong, S.Huaxue. *Huaxue Shiji*, **22** (2), 90 (2000); *Chem. Abstr.*, **133**, 135242 (2000)
18. A.R.Katritzky, Y.Zhang, S.K.Singh. *Heterocycles*, **60**, 1225 (2003)
19. A.E.Koumbis, J.K.Gallos. *Curr. Org. Chem.*, **7**, 771 (2003)
20. H.Dehme. In *Houben-Weyl. Methoden der Organischen Chemie. Bd. E8d*. Pergamon Press, New York, 1994. S. 305
21. W.-Q.Fan, A.R.Katritzky. *The Comprehensive Heterocyclic Chemistry. II. Vol. 4*. (Ed. R.C.Storr). Elsevier, Oxford, 1996
22. H.C.Van der Plas. *Ring Transformation of Heterocycles. Vol. 1, 2*. Academic Press, London; New York, 1973
23. G.Mitchell, C.W.Rees. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 399 (1986)
24. G.Mitchell, C.W.Rees. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 413 (1987)
25. H.Quast, G.Meichsner. *Chem. Ber.*, **120**, 1049 (1987)
26. G.L'abbe, L.Beenaeerts. *Tetrahedron*, **45**, 749 (1989)
27. Y.Nagawa, M.Goto, K.Honda, H.Nakanishi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 3109 (1989)
28. C.P.Hadjiantoniou-Maroulis, A.J.Maroulis, A.Terzis, D.Mentzafos. *J. Org. Chem.*, **57**, 2252 (1992)
29. H.Quast, J.Balthasar, T.Hergenrother, D.Regnat. *Chem. Ber.*, **125**, 2749 (1992)
30. M.Battistini, E.Erba, D.Pocar. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 339 (1993)
31. R.N.Butler, D.M.Colleran, D.F.O'Shea, D.Cunningham, P.McArdle, A.M.Gillan. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2757 (1993)
32. E.A.Kalambokis, A.J.Maroulis, N.E.Alexandrou. *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1301 (1993)
33. M.K.Kindermann, K.Kowski, P.Rademacher. H.Quast. *Chem. Ber.*, **126**, 2683 (1993)
34. G.L'abbe, K.Vercauteren, W.Dehaen. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **103**, 321 (1994)
35. C.P.Hadjiantoniou-Maroulis, A.P.Charalambopoulos, A.J.Maroulis. *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 891 (1998)
36. M.Julino, M.F.G.Stevens. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1677 (1998)
37. S.V.Chapyshev, R.Walton, P.M.Lahti. *Mendeleev Commun.*, 138 (2000)
38. M.Regitz, G.Maas. *Diazo Compounds. Properties and Synthesis*. Academic Press, Orlando, 1986
39. Z.Arnold, J.Sauliova. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **38**, 2641 (1973)
40. Ö.Sezer, O.Anaç. *Helv. Chim. Acta*, **77**, 2323 (1994)
41. Ö.Sezer, K.Dabak, A.Akar, O.Anaç. *Helv. Chim. Acta*, **79**, 449 (1996)
42. Ö.Sezer, K.Dabak, O.Anaç, A.Akar. *Heterocycl. Commun.*, **5**, 83 (1999)
43. K.Dabak, A.Akar. *Heterocycl. Commun.*, **8**, 61 (2002)
44. K.Dabak, A.Akar. *Heterocycl. Commun.*, **8**, 385 (2002)
45. K.Dabak, Ö.Sezer, A.Akar, O.Anaç. *Eur. J. Med. Chem.*, **38**, 215 (2003)
46. L.Jiang, A.Davison, G.Tennant, R.Ramage. *Tetrahedron*, **54**, 14233 (1998)
47. M.Ohno, M.Itoh, T.Ohashi, S.Eguchi. *Synthesis*, 793 (1993)
48. D.Clarke, R.W.Mares, H.McNab. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1026 (1993)
49. Ю.М.Шафран, В.А.Бакулев, В.С.Мокрушин, С.Г.Алексеев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1266 (1984)
50. М.Ю.Колобов, В.А.Бакулев, В.С.Мокрушин, А.Т.Лебедев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1503 (1987)
51. А.Д.Микитюк, Ю.А.Стрепихеев, П.С.Хохлов. *Журн. общ. химии*, **56**, 1911 (1986)
52. V.A.Bakulev, Y.Y.Morzherin, Y.Y.Shafran, V.S.Mokrushin. *ARKIVOC*, (VIII), 166 (2002); URL: http://www.arkat-usa.org/ark/ARKIVOC/arkivoc_articles.asp
53. T.Aoyama, S.Katsuta, T.Shioiri. *Heterocycles*, **28**, 133 (1989)
54. T.Aoyama, T.Nakano, K.Marumo, Y.Uno, T.Shioiri. *Synthesis*, 1163 (1991)
55. S.Rečnik, J.Svete, A.Meden, B.Stanovnik. *Heterocycles*, **53**, 1793 (2000)
56. T.Koçar, S.Rečnik, J.Svete, B.Stanovnik. *ARKIVOC*, (VIII), 143 (2002); URL: http://www.arkat-usa.org/ark/ARKIVOC/arkivoc_articles.asp
57. T.E.Gunda, L.Tamas, S.Salyi. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3061 (1998)
58. Y.A.Rozin, E.A.Savel'eva, Y.Y.Morzherin, W.Dehaen, S.Toppet, L.Van Meervelt, V.A.Bakulev. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 211 (2002)
59. Ю.М.Шафран, В.А.Бакулев, В.С.Мокрушин, С.Г.Алексеев, А.Т.Лебедев, П.А.Шарбатян. *Химия гетероцикл. соединений*, 926 (1986)
60. Е.Ф.Данкова, В.А.Бакулев, Д.П.Крутько. *Химия гетероцикл. соединений*, 775 (1991)
61. Y.A.Rosin, E.A.Vorob'eva, Y.Y.Morzherin, A.C.Yakimov, W.Dehaen, V.A.Bakulev. *Mendeleev Commun.*, 240 (1998)
62. Ю.А.Розин, Е.А.Воробьева, Ю.Ю.Моржерин, В.А.Бакулев. *Химия гетероцикл. соединений*, 323 (2001)
63. G.L'abbe, L.Beenaeerts. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **98**, 419 (1989)
64. М.Ю.Колобов, В.А.Бакулев, В.С.Мокрушин. *Химия гетероцикл. соединений*, 1208 (1992)
65. V.A.Bakulev, E.V.Tarasov, Y.Y.Morzherin, I.Luyten, S.Toppet, W.Dehaen. *Tetrahedron*, **54**, 8501 (1998)
66. В.А.Бакулев, И.П.Глориозов. *Химия гетероцикл. соединений*, 504 (1989)
67. Ю.Ю.Моржерин, М.Ю.Колобов, В.С.Мокрушин, М.Брауэр, Э.Эндерс, В.А.Бакулев. *Химия гетероцикл. соединений*, 26 (2000)
68. Ю.Ю.Моржерин, Т.В.Глухарева, В.А.Бакулев. *Химия гетероцикл. соединений*, 803 (2003)
69. Ю.Ю.Моржерин, Ю.А.Розин, Е.А.Воробьева, В.А.Бакулев. *Химия гетероцикл. соединений*, 612 (2001)
70. V.A.Bakulev, E.V.Tarasov, Y.Y.Morzherin, S.Toppet, W.Dehaen. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **106**, 643 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 140651 (1998)
71. G.L'abbe, E.Vanderstede. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1811 (1989)
72. J.Feneau-Dupont, J.P.Declercq, E.Vanderstede, G.L'abbe. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **98**, 415 (1989)
73. G.L'abbe, M.Bruynseels, L.Beenaeerts, A.Vandendriessche, P.Delbeke, S.Toppet. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **98**, 343 (1989)
74. Т.В.Глухарева, Ю.Ю.Моржерин, В.С.Мокрушин, А.В.Ткачев, В.А.Бакулев. *Химия гетероцикл. соединений*, 707 (2000)
75. Т.В.Глухарева, Ю.Ю.Моржерин, Е.А.Савельева, Ю.А.Розин, А.В.Ткачев, В.А.Бакулев. *Изв. АН. Сер. хим.*, 258 (2001)

76. R. Augusti, C. Kascheres. *J. Org. Chem.*, **58**, 7079 (1993)
77. R. Augusti, C. Kascheres. *Tetrahedron*, **50**, 6723 (1994)
78. H. Pechmann. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **24**, 312 (1891)
79. N. E. Alexandrou, S. Adamopoulos. *Synthesis*, 482 (1976)
80. Л. И. Верещагин, В. М. Никитин, В. И. Мещеряков, Г. А. Гареев, Л. П. Кириллова, В. М. Шульгина. *Журн. орг. химии*, **25**, 1744 (1989)
81. Заявка 11199567 Япония; *Chem. Abstr.*, **131**, 123053 (1999)
82. M. Dabrowska, D. Krajewska, R. Wejs-Hrynaskiewicz, K. Zwierz, A. Rozanski. *Rocz. Akad. Med. Bialymstoku*, **44**, 244 (1999); *Chem. Abstr.*, **132**, 265402 (2000)
83. E. S. H. El Ashry, N. Rashed. *Curr. Org. Chem.*, **4**, 609 (2000)
84. B. J. Rai, R. Lakhan. *Indian J. Chem., Sect. B*, **28**, 595 (1989)
85. A. A. A. El-Bannany, S. A. S. Ghozlan, L. I. Ibraheim. *Pharmazie*, **42**, 695 (1987)
86. H. Schäfer, K. Gewald, P. Bellmann, M. Gruner. *Monatsh. Chem.*, **122**, 195 (1991)
87. R. Lakhan, B. P. Sharma. *J. Indian Chem. Soc.*, **78**, 101 (2001); *Chem. Abstr.*, **134**, 366841 (2001)
88. C. P. Hadjiantoniou-Maroulis. *Heterocycles*, **51**, 599 (1999)
89. C. P. Hadjiantoniou-Maroulis, A. Vantsiouri, A. J. Maroulis. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 911 (1996)
90. Г. Г. Баргамов, М. Д. Баргамова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1838 (1994)
91. Г. Г. Баргамов, К. А. Лысенко, М. Д. Баргамова, Ю. Т. Стручков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2465 (1995)
92. G. G. Bargamov, M. D. Bargamova. *J. Fluorine Chem.*, **79**, 45 (1996)
93. Г. Г. Баргамов, М. Д. Баргамова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 192 (1998)
94. F. Benedetti, S. Bozzini, M. Forchiassin, G. Nardin, G. Pitacco, C. Russo, E. Valentin. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 301 (1989)
95. A. C. Banciu. *Rev. Roum. Chim.*, **40**, 917 (1995); *Chem. Abstr.*, **125**, 10047 (1996)
96. I. K. Boddy, G. G. Briggs, R. P. Harrison, T. H. Jones, M. J. O'Mahony, I. D. Marlow, B. G. Roberts, R. J. Willis, R. Bardsley, J. Reid. *Pestic. Sci.*, **48**, 189 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 268154 (1996)
97. C. P. Hadjiantoniou-Maroulis, V. Ikonou, E. Parisopoulou. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 655 (1996)
98. A. B. Theocharis, A. J. Maroulis, C. P. Hadjiantoniou-Maroulis, N. E. Alexandrou. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 619 (1989)
99. Л. П. Кириллова, В. М. Шульгина, М. А. Шафеев, А. А. Альмухамедов, Л. И. Верещагин. *Журн. орг. химии*, **32**, 1089 (1996)
100. V. Armani, C. Dell'Erba, M. Novi, G. Petrillo, C. Tavani. *Tetrahedron*, **53**, 1751 (1997)
101. P. Uhlmann, J. Felding, P. Vedso, M. Begtrup. *J. Org. Chem.*, **62**, 9177 (1997)
102. J. C. Spetzler, M. Meldal, J. Felding, P. Vedso, M. Begtrup. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1727 (1998)
103. D. M. Patel, V. C. Desai, M. M. Patel, M. R. Patel. *J. Indian Chem. Soc.*, **64**, 342 (1987)
104. M. M. Abdel-Khalik, S. M. Agamya, M. H. Elnagdi. *Z. Naturforsch., B*, **55**, 1211 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 237437 (2001)
105. В. М. Никитин, А. В. Заводов, А. Л. Верещагин, Л. И. Верещагин. *Журн. орг. химии*, **28**, 2334 (1992)
106. М. А. Шафеев, А. А. Альмухамедов, В. В. Щербаков, Г. А. Гареев, Л. И. Верещагин. *Журн. орг. химии*, **30**, 918 (1994)
107. H.-H. Licht, H. Ritter. *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **22**, 333 (1997)
108. H.-H. Licht, H. Ritter. *J. Energ. Mater.*, **12**, 223 (1994); *Chem. Abstr.*, **122**, 137599 (1995)
109. K. Harada, M. Oda, A. Matsushita, M. Shirai. *Synlett.*, 431 (1998)
110. Заявка 07278121 Япония; *Chem. Abstr.*, **124**, 176117 (1996)
111. Пат. 5478947 США; *Chem. Abstr.*, **124**, 232469 (1996)
112. Заявка 05-140121 Япония; *Chem. Abstr.*, **119**, 203421 (1993)
113. Пат. 5527920 США; *Chem. Abstr.*, **125**, 142743 (1996)
114. Заявка 08053425 Япония; *Chem. Abstr.*, **125**, 10825 (1996)
115. Заявка 2000178261 Япония; *Chem. Abstr.*, **133**, 43528 (2000)
116. Заявка 09286780 Япония; *Chem. Abstr.*, **127**, 358866 (1997)
117. K. Harada, M. Oda, A. Matsushita, M. Shirai. *Heterocycles*, **48**, 695 (1998)
118. WO PCT 9606835; *Chem. Abstr.*, **125**, 86648 (1996)
119. K. Sakai, N. Hida, K. Kondo. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 179 (1986)
120. S. Ito, A. Kakehi, K. Okada, S. Goto, H. Kawaguchi. *Heterocycles*, **45**, 889 (1997)
121. F. P. Invidiata, S. Aiello, G. Furno, E. Aiello, D. Simoni, R. Rondanin. *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 355 (2000)
122. G. Weber, G. Mann, H. Wilde, S. Hauptmann. *Z. Chem.*, **20**, 437 (1980)
123. E. Schmitz, G. Lutze. *Z. Chem.*, **26**, 165 (1986)
124. V. K. Khlestkin, D. G. Mazhukin, A. Y. Tikhonov, I. Y. Bagryanskaya, Y. V. Gatilov, D. I. Uterperbergenov, V. V. Khramtsov, L. B. Volodarsky. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5997 (1996)
125. V. K. Khlestkin, D. G. Mazhukin, A. Y. Tikhonov, T. V. Rybalova, I. Y. Bagryanskaya, Y. V. Gatilov. *Synthesis*, 681 (2000)
126. T. I. Godovikova, S. P. Golova, S. A. Vozchikova, E. L. Ignat'eva, M. V. Povorin, V. S. Kuz'min, L. I. Khmel'nitskii. *Mendelev Commun.*, 194 (1995)
127. Т. И. Годовикова, С. П. Голова, С. А. Возчикова, Е. Л. Игнат'ева, М. В. Поворин, Л. И. Хмельницкий. *Химия гетероцикл. соединений*, 675 (1996)
128. Т. И. Годовикова, С. П. Голова, С. А. Возчикова, Е. Л. Игнат'ева, М. В. Поворин, Т. С. Пивина, Л. И. Хмельницкий. *Химия гетероцикл. соединений*, 203 (1999)
129. B. Göhrmann, H. J. Niclas. *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.*, **332**, 1054 (1990)
130. H.-J. Niclas, B. Göhrmann. *Synth. Commun.*, **19**, 2141 (1989)
131. G. L'abbe, E. Vanderstede, W. Dehaen, P. Delbeke, S. Toppet. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 607 (1991)
132. V. Frenna, N. Vivona, L. Cannella, G. Consiglio, D. Spinelli. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1183 (1986)
133. V. Frenna, G. Macaluso, G. Consiglio, B. Cosimelli, D. Spinelli. *Tetrahedron*, **55**, 12885 (1999)
134. B. H. Kim, S. K. Kim, Y. S. Lee, Y. M. Jun, W. Baik, B. M. Lee. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8303 (1997)
135. А. П. Томилов. *Хим. пром-сть*, (10), 23 (2002)
136. H. Hart, D. Ok. *J. Org. Chem.*, **51**, 979 (1986)
137. B. Baragatti, G. Biagi, V. Calderone, I. Giorgi, O. Livi, E. Martinotti, V. Scartoni. *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 949 (2000)
138. M. L. Sznajdman, L. M. Beauchamp. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1605 (1996)
139. Пат. 6107301 США; *Chem. Abstr.*, **133**, 177185 (2000)
140. C. B. Vicentini, A. C. Veronese, T. Poli, M. Guarneri, P. Giori. *Heterocycles*, **32**, 727 (1991)
141. М. П. Немежук, А. Л. Седов, Т. С. Сафонова, Г. Я. Шварц, И. Ф. Файермарк, М. Д. Машковский. *Хим.-фарм. журн.*, **29** (7), 18 (1995)
142. X. Wei, B. Speiser. *Electrochim. Acta*, **42**, 73 (1996); *Chem. Abstr.*, **126**, 95976 (1997)
143. D. W. Rangnekar, S. V. Dhamnaskar. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1663 (1988)
144. R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 417 (1990)
145. R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 65 (1992)
146. В. А. Самсонов, Л. Б. Володарский, В. Л. Королев, Г. Х. Хисамутдинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1364 (1993)
147. G. Hajos, Z. Riedl, G. Timari, A. Kotschy, M. Beres, T. Soos, A. Messmer, S. Batori, W. Ritzberger, J. Schantl. *Химия гетероцикл. соединений*, 1358 (1995)
148. A. R. Katritzky, B. Yang, D. P. M. Pleyne, J. Wang. *Heterocycles*, **52**, 203 (2000)
149. C. W. Rees, A. A. Sale. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 545 (1973)
150. N. N. Makhova, A. N. Blinnikov. *Mendelev Commun.*, 17 (1999)
151. E. L. Baryshnikova, A. S. Kulikov, I. V. Ovchinnikov, V. V. Solomentsev, N. N. Makhova. *Mendelev Commun.*, 230 (2001)
152. E. L. Baryshnikova, N. N. Makhova. *Mendelev Commun.*, 190 (2000)
153. H. Hartmann, M. Schulze, R. Günter. *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.*, **332**, 331 (1990)
154. D. Sun, W. H. Watson. *J. Org. Chem.*, **62**, 4082 (1997)
155. D. Sun, M. Krawiec, C. F. Campana, W. H. Watson. *J. Chem. Crystallogr.*, **27**, 577 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 140646 (1998)
156. S. G. Zlotin, O. V. Prokshits, M. O. Dekaprilevich, O. A. Luk'yanov. *Mendelev Commun.*, 131 (1992)
157. С. Г. Злотин, О. В. Прокшиц, М. О. Декапрелевич, Д. С. Юфит, О. А. Лукьянов, Ю. Т. Стручков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 746 (1993)
158. G. Ferguson, A. J. Lough, D. Mackay, G. Weeratunga. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 3361 (1991)
159. O. Dimroth, G. Fester. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **43**, 2219 (1910)
160. A. Catino. *Ann. Chim. (Rome)*, **58**, 1507 (1968)
161. R. E. Trifonov, V. A. Ostrovskii. *Croat. Chem. Acta*, **72**, 953 (1999)
162. Пат. 6051707 США; *Chem. Abstr.*, **132**, 293767 (2000)
163. Пат. 6051717 США; *Chem. Abstr.*, **132**, 279225 (2000)
164. WO PCT 0026214; URL: <http://ep.espacenet.com>

165. M.G.Marei, M.El-Ghanam, M.M.Salem. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 144 (1994)
166. WO PCT 9629317; *Chem. Abstr.*, **126**, 8122 (1997)
167. WO PCT 9702824; *Chem. Abstr.*, **126**, 190949 (1997)
168. M.Journet, D.Cai, J.J.Kowal, R.D.Larsen. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 9117 (2001)
169. С.Г.Дьячкова, Е.А.Никитина, Н.К.Гусарова, А.И.Албанов, Б.А.Трофимов. *Журн. общ. химии*, **73**, 827 (2003)
170. M.S.F.Lie Ken Jie, M.K.Pasha, M.S.Alam. *Chem. Phys. Lipids*, **91**, 71 (1998); *Chem. Abstr.*, **128**, 114800 (1998)
171. M.Peer. *Inf. Chim.*, **393**, 98 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 36300 (1998)
172. WO PCT 2002/040476; *Chem. Abstr.*, **136**, 401764 (2002)
173. C.Q.Li, M.Orchin. *J. Organomet. Chem.*, **535**, 43 (1997)
174. Y.-J.Kim, Y.-S.Joo, Y.-S.Kwak, W.-S.Han, S.-W.Lee. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **22**, 647 (2001); *Chem. Abstr.*, **135**, 227103 (2001)
175. S.Kamijo, T.Jin, Z.Huo, Y.Yamamoto. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9707 (2002)
176. Заявка 19629145 Германия; *Chem. Abstr.*, **128**, 140706 (1998)
177. S.T.Abu-Orabi, M.A.Atfah, I.Jibril, F.M.Mari'i, A.A.-S.Ali. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1461 (1989)
178. K.Burger, U.Wucherpfennig, E.Brunner. In *Advances in Heterocyclic Chemistry. Vol. 60.* (Ed. A.R.Katritzky). Academic Press, New York, 1994. P. 31
179. A.R.Katritzky, S.K.Singh. *J. Org. Chem.*, **67**, 9077 (2002)
180. I.Lalezari, L.A.Gomez, M.Khorshidi. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 687 (1990)
181. M.Kurumi, K.Sasaki, H.Takata, T.Nakayama. *Heterocycles*, **53**, 2809 (2000)
182. M.Kurumi, K.Sasaki, H.Takata, T.Nakayama. *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 629 (2001)
183. K.Fujimoto, Y.Tokuda, Y.Matsubara, H.Maekawa, T.Mizuno, I.Nishiguchi. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7483 (1995)
184. A.Hassner, M.Stern, H.E.Gottlieb, F.Frolow. *J. Org. Chem.*, **55**, 2304 (1990)
185. D.Häbich, W.Barth, M.Rösner. *Heterocycles*, **29**, 2083 (1989)
186. D.Janietz, W.-D.Rudolf, M.Augustin. *Z. Chem.*, **25**, 363 (1985)
187. Заявка 185401 Европа; *Chem. Abstr.*, **105**, 92928 (1986)
188. V.V.R.Rao, B.E.Fulloon, P.V.Bernhardt, R.Koch, C.Wentrup. *J. Org. Chem.*, **63**, 5779 (1998)
189. C.Wentrup, V.V.R.Rao, W.Frank, B.E.Fulloon, D.W.J.Moloney, T.Mosandil. *J. Org. Chem.*, **64**, 3608 (1999)
190. W.Wirschun, M.Winkler, K.Lutz, J.C.Jochims. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1755 (1998)
191. N.Al-Masoudi, N.A.Hassan, Y.A.Al-Soud, P.Schmidt, A.E.-D.M.Gaafar, M.Weng, S.Marino, A.Schoch, A.Amer, J.C.Jochims. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 947 (1998)
192. WO PCT 9700258; *Chem. Abstr.*, **126**, 144298 (1997)
193. Заявка 199262 Европа; *Chem. Abstr.*, **106**, 156480 (1987)
194. L.A.Sorbera, P.A.Leeson, X.Rabasseda, J.Castaner. *Drugs Future*, **25**, 1145 (2000); *Chem. Abstr.*, **135**, 116261 (2001)
195. S.T.Abu-Orabi, A.Atfah, I.Jibril, A.A.-S.Ali, F.Marii. *Gazz. Chim. Ital.*, **122**, 29 (1992)
196. S.T.Abu-Orabi, R.E.Harmon. *J. Chem. Eng. Data*, **31**, 379 (1986)
197. S.T.Abu-Orabi, R.Al-Hamdany, A.Atfah, A.A.S.Ali, K.Abu-Shandi. *Asian J. Chem.*, **11**, 774 (1999)
198. К.М.Каримкулов, А.Д.Джураев, А.Г.Махсумов, Н.Аманов. *Хим.-фарм. журн.*, **25** (6), 40 (1991)
199. Х.Юлдашева, А.Д.Джураев, А.Г.Махсумов, Н.Аманов. *Хим.-фарм. журн.*, **26** (1), 57 (1992)
200. И.А.Абдугафуров, А.Г.Махсумов, Н.Мадиханов. *Журн. орг. химии*, **23**, 1986 (1987)
201. G.L'abbe, M.Bruynseels, P.Delbeke, S.Toppet. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 2021 (1990)
202. N.H.Ahabchane, E.M.Essassi, L.Lopez, J.Beltan, L.Lamande. *C. R. Acad. Sci., Ser. II: Chim.*, **3**, 313 (2000)
203. N.H.Ahabchane, A.Keita, E.M.Essassi. *C. R. Acad. Sci., Ser. II: Chim.*, **2**, 519 (1999)
204. G.Meazza, G.Zanardi. *J. Fluorine Chem.*, **55**, 199 (1991)
205. R.Huisgen. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry. Vol. 1.* (Ed. A.Padwa). Wiley, New York, 1984. P. 1
206. A.Padwa. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry. Vol. 1.* (Ed. A.Padwa). Wiley, New York, 1984. P. 621
207. G.Molteni, A.Ponti. *Chem.-Eur. J.*, **9**, 2770 (2003)
208. Н.П.Степанова, Н.А.Орлова, В.А.Галишев, Е.С.Турбанова, А.А.Петров. *Журн. орг. химии*, **21**, 979 (1985)
209. J.Bastide, J.Hamelin, F.Textier, Y.Vo-Quang. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2871 (1973)
210. D.J.Guerin, S.J.Miller. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2134 (2002)
211. G.L'abbe, W.Dehaen. *Tetrahedron*, **44**, 461 (1988)
212. F.Farina, P.Fernandez, M.T.Fraile, M.V.Martin, M.R.Martin. *Heterocycles*, **29**, 967 (1989)
213. T.G.Back, R.J.Bethell, M.Parvez, J.A.Taylor, D.Wehrli. *J. Org. Chem.*, **64**, 7426 (1999)]
214. P.Zanirato. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2789 (1991)
215. S.Businelli, E.Di Martino, P.Zanirato. *ARKIVOC*, (I), 131 (2001); URL: http://www.arkat-usa.org/ark/ARKIVOC/arkivoc_articles.asp
216. V.Melai, A.Brillante, P.Zanirato. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2447 (1998)
217. N.Sewald, K.Burger. *Liebigs Ann. Chem.*, 947 (1992)
218. R.M.Adlington, J.E.Baldwin, D.Catterick, G.J.Pritchard, L.T.Tang. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 303 (2000)
219. R.M.Adlington, J.E.Baldwin, D.Catterick, G.J.Pritchard, L.T.Tang. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2311 (2000)
220. T.Sakamoto, D.Uchiyama, Y.Kondo, H.Yamanaka. *Heterocycles*, **35**, 1273 (1993)
221. И.А.Абдугафуров, А.А.Музаффаров, Н.Мадиханов, Х.М.Шахидоятов, А.Г.Махсумов. *Журн. прикл. химии*, **73**, 462 (2000)
222. P.Magnus, J.Lacour, P.A.Evans, M.B.Roe, C.Hulme. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 3406 (1996)
223. A.Albert, P.J.Taylor. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1903 (1989)
224. К.А.Даварски, Н.К.Халачев, Р.З.Янкова, С.Райков. *Химия гетероцикл. соединений*, 645 (1998)
225. J.Catalan, P.Perez, J.Elguero. *J. Org. Chem.*, **58**, 5276 (1993)
226. F.Tomas, J.Catalan, P.Perez, J.Elguero. *J. Org. Chem.*, **59**, 2799 (1994)
227. Y.Nagawa, K.Honda, H.Nakanishi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 2931 (1987)
228. Y.Nagawa, K.Honda, H.Nakanishi. *Synthesis*, 905 (1987)
229. K.Honda, H.Nakanishi, Y.Nagawa, A.Yabe. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 450 (1984)
230. C.W.Tornøe, C.Christensen, M.Meldal. *J. Org. Chem.*, **67**, 3057 (2002)
231. F.Fazio, M.C.Bryan, O.Blixt, J.C.Paulson, C.-H.Wong. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14397 (2002)
232. V.V.Rostovtsev, L.G.Green, V.V.Fokin, K.B.Sharpless. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 2596 (2002)
233. F.Perez-Balderas, M.Ortega-Munoz, J.Morales-Sanfrutos, F.Hernandez-Mateo, F.G.Calvo-Flores, J.A.Calvo-Asin, J.Isac-Garcia, F.Santoyo-Gonzalez. *Org. Lett.*, **5**, 1951 (2003)
234. W.S.Horne, C.D.Stout, M.R.Ghadiri. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 9372 (2003)
235. Z.-X.Wang, H.-L.Qin. *Chem. Commun.*, 2450 (2003)
236. S.Löber, P.Rodriguez-Loaiza, P.Gmeiner. *Org. Lett.*, **5**, 1753 (2003)
237. J.Chen, J.Rebek Jr. *Org. Lett.*, **4**, 327 (2002)
238. S.J.Howell, N.Spencer, D.Philp. *Tetrahedron*, **57**, 4945 (2001)
239. S.I.El-Desoky, E.M.Kandeel, A.H.Abd El-Rahman, R.R.Shmidt. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.*, **53**, 1216 (1998)
240. G.Cooke. *Synth. Commun.*, **26**, 2917 (1996)
241. Н.Н.Нагибина, Л.П.Сидорова, Н.А.Клюев, В.Н.Чарушин, О.Н.Чупахин. *Журн. орг. химии*, **33**, 1548 (1997)
242. L.Farina, P.Zanirato, A.Brillante. *High Pressure Res.*, **18**, 365 (2000)
243. D.J.Hagan, D.Chan, C.H.Schwalbe, M.F.G.Stevens. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 915 (1998)
244. И.А.Ольшевская, М.Ю.Корнилов, М.Н.Смирнов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1120 (1990)
245. T.Sasaki, K.Kanematsu, M.Murata. *Tetrahedron*, **27**, 5121 (1971)
246. R.Huisgen, K.Fraunberg, H.J.Sturm. *Tetrahedron Lett.*, **10**, 2589 (1969)
247. Пат. 4474599 США; *Chem. Abstr.*, **102**, 45956 (1985)
248. Пат. 4775762 США; *Chem. Abstr.*, **110**, 23898 (1989)
249. R.E.Banks, G.R.Sparks. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2964 (1972)
250. T.Sasaki, K.Kanematsu, M.Murata. *J. Org. Chem.*, **36**, 446 (1971)
251. В.П.Кривопапов, Е.Б.Николаенкова, В.Ф.Седова, В.П.Мамаев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1222 (1983)
252. P.J.Bhuyan, H.N.Borah, J.S.Sandhu. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3083 (1999)

253. Е.Б.Николаенкова, В.П.Кривопапов, О.П.Шкурко. В кн. *Тезисы I Всероссийской конференции по химии гетероциклов*. Суздаль, 2000. С. 300
254. С.В.Чапышев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1650 (1993)
255. S.V.Chapyshev. *Mendeleev Commun.*, 164 (1999)
256. С.В.Чапышев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1497 (2000)
257. С.В.Чапышев. *Химия гетероцикл. соединений*, 935 (2001)
258. R.-A.Fallahpour. *Helv. Chim. Acta*, **83**, 384 (2000)
259. G.Mitchell, C.W.Rees. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 403 (1987)
260. R.Malet, N.Serra, R.A.Abramovitch, M.Moreno-Manas, R.Pleixats. *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 317 (1993)
261. Н.Н.Свешников, М.А.Кирпиченко. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1330 (1994)
262. D.Clarke, R.W.Mares, H.McNab. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1799 (1997)
263. K.Burger, N.Sewald, E.Huber, R.Ottlinger. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.*, **44**, 1298 (1989)
264. K.Burger, E.Hoess, N.Sewald, K.Geith, J.Riede, P.Bissinger. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.*, **45**, 1695 (1990)
265. F.Zaid, S.El Hajji, A.El Hallaoui, A.Elachqar, A.Kerbal, M.L.Roumestant, P.Viallefont. *Prep. Biochem. Biotechnol.*, **28**, 137 (1998); *Chem. Abstr.*, **129**, 68000 (1998)
266. Л.В.Батог, Л.С.Константинова, В.Ю.Рожков, Ю.А.Стреленко, О.В.Лебедев, Л.И.Хмельницкий. *Химия гетероцикл. соединений*, 100 (2000)
267. Пат. 2158265 РФ; *Бюл. изобрет.*, (30), 167 (2000)
268. I.V.Seregin, L.V.Batog, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, 83 (2002)
269. А.В.Максикова, Е.С.Серебрякова, В.В.Щербаков, Г.А.Гареев, Л.И.Верещагин. *Журн. орг. химии*, **25**, 1519 (1989)
270. E.K.Moltzen, H.Pedersen, K.P.Bogeso, E.Meier, K.Frederiksen, C.Sanchez, H.L.Lembol. *J. Med. Chem.*, **37**, 4085 (1994)
271. A.Degl'Innocenti, P.Scafato, A.Capperucci, L.Bartoletti, A.Mordini, G.Reginato. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9031 (1995)
272. M.Gardiner, R.Grigg, V.Sridharan, N.Vicker. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 435 (1998)
273. C.Ananthanarayanan, V.T.Ramakrishnan. *Indian J. Chem., Sect. B*, **28**, 228 (1989)
274. C.G.Krespan. *J. Org. Chem.*, **51**, 332 (1986)
275. S.A.Lermontov, S.V.Shkavrov, A.N.Pushin. *J. Fluorine Chem.*, **105**, 141 (2000)
276. S.Achamlale, A.Elachqar, A.El Hallaoui, S.El Hajji, M.L.Roumestant, P.Viallefont. *Amino Acids*, **12**, 257 (1997)
277. S.Achamlale, A.Elachqar, A.El Hallaoui, A.Alami, S.El Hajji, M.L.Roumestant, P.Viallefont. *Amino Acids*, **17**, 149 (1999)
278. A.Elachqar, A.El Hallaoui, M.L.Roumestant, P.Viallefont. *Synth. Commun.*, **24**, 1279 (1994)
279. R.El Khalabi, A.El Hallaoui, F.Ouazzani, A.Elachqar, S.El Hajji, A.Atmani, M.L.Roumestant, P.Viallefont, J.Martinez. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **149**, 85 (1999)
280. A.I.Chhen, M.Soufiaoui, R.Carrie. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **129**, 308 (1992)
281. F.Palacios, A.M.Ochoa de Retana, J.Pagalday. *Heterocycles*, **38**, 95 (1994)
282. F.Palacios, A.M.Ochoa de Retana, J.Pagalday, J.M.Sanchez. *Org. Prep. Proced. Int.*, **27**, 603 (1995)
283. F.Louerat, K.Bougrin, A.Loupy, A.M.Ochoa de Retana, J.Pagalday, F.Palacios. *Heterocycles*, **48**, 161 (1998)
284. D.Sikora, T.Gajda. *Tetrahedron*, **54**, 2243 (1998)
285. Заявка 07252283 Япония; *Chem. Abstr.*, **124**, 232784 (1996)
286. Заявка 08245666 Япония; *Chem. Abstr.*, **126**, 19176 (1997)
287. Заявка 08245667 Япония; *Chem. Abstr.*, **126**, 19175 (1997)
288. M.Yamashita, Y.Kato, K.Suzuki, T.Oshikawa. *Heterocycl. Commun.*, **4**, 411 (1998)
289. M.Yamashita, Y.Kato, K.Suzuki, T.Oshikawa, A.Iida, P.M.Reddy. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **144–146**, 641 (1999)
290. M.Yamashita, K.Suzuki, Y.Kato, A.Iida, K.Ikai, P.M.Reddy, T.Oshikawa. *J. Carbohydr. Chem.*, **18**, 915 (1999)
291. D.J.Hlasta, J.H.Ackerman. *J. Org. Chem.*, **59**, 6184 (1994)
292. M.Yokoyama, E.Nakao, K.Sujino, S.Watanabe, H.Togo. *Heterocycles*, **31**, 1669 (1990)
293. A.R.Katritzky, I.Takahashi, C.M.Marson. *Chem. Scr.*, **28**, 149 (1988)
294. S.Auberger, C.Gerardin, L.Rodenhüser, C.Finance, C.Nicolazzi, L.Perez, M.-R.Infante, M.-A.Manresa, C.Selve. *Prog. Colloid Polym. Sci.*, **118**, 145 (2001)
295. S.Van Calenbergh, A.De Bruyn, J.Schraml, N.Blaton, O.Peeters, D.De Keukeleire, R.Busson, P.Herdewijn. *Nucleosides Nucleotides*, **16**, 291 (1997)
296. S.Van Calenbergh, A.De Bruyn, J.Schraml, N.Blaton, O.Peeters, D.De Keukeleire, R.Busson, P.Herdewijn. *Nucleosides Nucleotides*, **16**, 515 (1997)
297. L.Somsak, E.Sos, Z.Gyorgydeak, J.-P.Praly, G.Descotes. *Tetrahedron*, **52**, 9121 (1996)
298. J.Marco-Contelles, C.A.Jimenez. *Tetrahedron*, **55**, 10511 (1999)
299. J.Marco-Contelles, C.A.Jimenez. *Tetrahedron*, **55**, 14219 (1999)
300. J.Marco-Contelles, C.A.Jimenez. *Carbohydr. Polym.*, **45**, 129 (2001)
301. C.Roehri-Stoeckel, O.Dangles, R.Brouillard. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1551 (1997)
302. T.Kraus, M.Budesinsky, J.Zavada. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **63**, 534 (1998)
303. C.Peto, G.Batta, Z.Gyorgydeak, F.Sztaricskai. *J. Carbohydr. Chem.*, **15**, 465 (1996)
304. W.Bröder, H.Kunz. *Carbohydr. Res.*, **249**, 221 (1993)
305. P.Norris, D.Horton, B.R.Levin. *Heterocycles*, **43**, 2643 (1996)
306. S.Freeze, P.Norris. *Heterocycles*, **51**, 1807 (1999)
307. D.F.Ewing, G.Goethals, G.Mackenzie, P.Martin, G.Ronco, L.Vanbaelinghem, P.Villa. *Carbohydr. Res.*, **321**, 190 (1999)
308. D.F.Ewing, G.Goethals, G.Mackenzie, P.Martin, G.Ronco, L.Vanbaelinghem, P.Villa. *J. Carbohydr. Chem.*, **18**, 441 (1999)
309. L.Vanbaelinghem, P.Martin, D.Postel, G.Goethals, D.F.Ewing, G.Mackenzie, G.Ronco, P.Villa. *Nucleosides Nucleotides*, **18**, 677 (1999)
310. C.Hager, R.Miethchen, H.Reinke. *J. Prakt. Chem.*, **342**, 414 (2000)
311. W.Bröder, H.Kunz. *Bioorg. Med. Chem.*, **5**, 1 (1997)
312. J.Marco-Contelles, M.Rodriguez-Fernandez. *J. Org. Chem.*, **66**, 3717 (2001)
313. N.A.Al-Masoudi, Y.A.Al-Soud. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4021 (2002)
314. M.Yamashita, P.M.Reddy, Y.Kato, V.K.Reddy, K.Suzuki, T.Oshikawa. *Carbohydr. Res.*, **336**, 257 (2001)
315. Y.Saito, V.Escuret, D.Durantal, F.Zoulim, R.F.Schinazi, L.A.Agrofoglio. *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 3633 (2003)
316. P.Wigerinck, A.Van Aerschot, P.Claes, J.Balzarini, E.De Clerq, P.Herdewijn. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1635 (1989)
317. H.B.Lazrek, M.Taourirte, T.Oulih, Y.Kabbaj, J.L.Barascut, J.L.Imbach, N.A.Almasoudi, W.Pfleiderer. *Nucleosides Nucleotides*, **16**, 1073 (1997)
318. H.B.Lazrek, J.W.Engels, W.Pfleiderer. *Nucleosides Nucleotides*, **17**, 1851 (1998)
319. H.B.Lazrek, M.Taourirte, T.Oulih, M.Lebtoui, J.L.Barascut, J.L.Imbach. *Nucleosides Nucleotides*, **16**, 1115 (1997)
320. R.Kuang, A.K.Ganguly, T.-M.Chan, B.N.Pramanik, D.J.Blythin, A.T.McPhail, A.K.Saksena. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 9575 (2000)
321. O.Simo, A.Rybar, J.Alföldi. *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 1033 (2000)
322. H.B.Lazrek, A.Rochdi, Y.Kabbaj, M.Taourirte, S.Sehti. *Synth. Commun.*, **29**, 1057 (1999)
323. G.L'abbe, G.Van Wuytswinkel, W.Dehaen. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **104**, 629 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 146120 (1996)
324. M.Nazhaoui, J.-P.Joly, S.Kitane, M.Berrada. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3845 (1998)
325. P.R.Ashton, P.T.Glink, J.F.Stoddart, S.Menzer, P.A.Tasker, A.J.P.White, D.J.Williams. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6217 (1996)
326. P.R.Ashton, P.T.Glink, J.F.Stoddart, P.A.Tasker, A.J.P.White, D.J.Williams. *Eur.-J. Chem.*, **2**, 729 (1996)
327. D.Tuncel, J.H.G.Steinke. *Chem. Commun.*, 496 (2002)
328. J.Cao, M.C.T.Fyfe, J.F.Stoddart, G.R.L.Cousins, P.T.Glink. *J. Org. Chem.*, **65**, 1937 (2000)
329. G.Van Wuytswinkel, B.Verheyde, F.Compernelle, S.Toppet, W.Dehaen. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1337 (2000)
330. Q.Wang, T.R.Chan, R.Hilgraf, V.V.Fokin, K.B.Sharpless, M.G.Finn. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 3192 (2003)
331. A.E.Speers, G.C.Adam, B.F.Cravatt. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4686 (2003)
332. A.L.Rheingold, L.M.Liable-Sands, S.Trofimenko. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 3321 (2000)
333. A.L.Rheingold, L.M.Liable-Sands, S.Trofimenko. *Inorg. Chim. Acta*, **330**, 38 (2002)

334. L.S.Boulos, N.K.Eldin. *Tetrahedron*, **49**, 3871 (1993)
335. L.Tao, L.L.Zhang, S.J.Shen, X.P.Han. *Chin. Chem. Lett.*, **12**, 763 (2001)
336. H.J.Wadsworth, S.M.Jenkins, B.S.Orlek, F.Cassidy, M.S.G.Clark, F.Brown, G.J.Riley, D.Graves, J.Hawkins, C.B.Naylor. *J. Med. Chem.*, **35**, 1280 (1992)
337. S.Velazquez, R.Alvarez, C.Perez, F.Gago, E.De Clercq, J.Balzarini, M.-J.Camarasa. *Antiviral Chem. Chemother.*, **9**, 481 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 191414 (1999)
338. Y.O.El-Khoshniah. *Heterocycl. Commun.*, **5**, 77 (1999)
339. D.Sikora, T.Gajda. *Synth. Commun.*, **28**, 1215 (1998)
340. C.N.Cao, Y.Y.Chen, Y.G.Wang, Y.Z.Chen. *Chin. Chem. Lett.*, **10**, 1003 (1999)
341. J.-P.Dulcere, M.Tawil, M.Santelli. *J. Org. Chem.*, **55**, 571 (1990)
342. K.Banert. *Chem. Ber.*, **122**, 911 (1989)
343. R.W.Saalfrank, E.Ackermann, M.Fischer, U.Wirth. *Chem. Ber.*, **120**, 2003 (1987)
344. R.Huisgen. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **19**, 947 (1980)
345. D.K.Wedegaertner, R.K.Kattak, I.Harrison, S.K.Cristie. *J. Org. Chem.*, **56**, 4463 (1991)
346. K.Banert. *Chem. Ber.*, **122**, 1963 (1989)
347. WO PCT 9701553; *Chem. Abstr.*, **126**, 171610 (1997)
348. WO PCT 9701554; *Chem. Abstr.*, **126**, 171611 (1997)
349. Заявка 2302689 Англия; *Chem. Abstr.*, **126**, 277501 (1997)
350. M.Kiesel, E.Haug, W.Kantlehner. *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.*, **339**, 159 (1997)
351. M.Gardiner, R.Grigg, M.Kordes, V.Sridharan, N.Vicker. *Tetrahedron*, **57**, 7729 (2001)
352. W.-D.Rudolf, D.Janietz. *J. Prakt. Chem.*, **329**, 55 (1987)
353. G.Broggini, G.Molteni, G.Zecchi. *Synthesis*, 647 (1995)
354. G.Broggini, G.Molteni, A.Terraneo, G.Zecchi. *Tetrahedron*, **55**, 14803 (1999)
355. A.W.Thomas. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1881 (2002)
356. G.Broggini, L.Garanti, G.Molteni, G.Zecchi. *J. Chem. Res.*, 688 (1998)
357. K.Teizuka, P.Compain, O.R.Martin. *Synlett.*, 1837 (2000)
358. S.Röper, M.H.Franz, R.Wartchow, H.M.R.Hoffmann. *Org. Lett.*, **5**, 2773 (2003)
359. E.Lippmann, M.Potacek. *Folia, Chemia*, 24 (1994)
360. P.M.Weintraub. *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1635 (1993)
361. J.Kovacs, I.Pinter, M.Kajtar-Perey, G.Argay, A.Kalman, G.Descotes, J.-P.Praly. *Carbohydr. Res.*, **316**, 112 (1999)
362. R.W.Saalfrank, U.Wirth, C.-J.Lurz. *J. Org. Chem.*, **54**, 4356 (1989)
363. R.W.Saalfrank, C.-J.Lurz, J.Hassa, D.Danion, L.Toupet. *Chem. Ber.*, **124**, 595 (1991)
364. R.W.Saalfrank, C.-J.Lurz, U.Wirth, H.G.Scherner, K.Peters. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1863 (1991)
365. S.Ito, A.Kakehi, A.Yamazaki. *Chem. Lett.*, 453 (1990)
366. М.Д.Стадничук, А.В.Храмчихин, Ю.Л.Питерская, И.В.Суворова. *Журн. общ. химии*, **69**, 616 (1999)
367. А.В.Храмчихин, М.Д.Стадничук. *Журн. общ. химии*, **61**, 2012 (1991)
368. А.В.Храмчихин, Ю.Л.Питерская, М.Д.Стадничук. *Журн. общ. химии*, **63**, 2396 (1993)
369. А.В.Храмчихин, Ю.Л.Питерская, М.Д.Стадничук. *Журн. общ. химии*, **64**, 696 (1994)
370. Ю.Л.Питерская, А.В.Храмчихин, М.Д.Стадничук. *Журн. общ. химии*, **64**, 1818 (1994)
371. Ю.Л.Питерская, А.В.Храмчихин, М.Д.Стадничук. В кн. *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов*. Изд-во Саратов. гос. ун-та, Саратов, 1996. С. 72
372. Ю.Л.Питерская, А.В.Храмчихин, М.Д.Стадничук, В.К.Бельский, А.И.Таш. *Журн. общ. химии*, **66**, 1180 (1996)
373. Ю.Л.Питерская, А.В.Храмчихин, М.Д.Стадничук. *Журн. общ. химии*, **66**, 1188 (1996)
374. K.Henkel, F.Weygand. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*, **76**, 812 (1943)
375. K.C.V.Ramanaiah, E.D.Stevens, M.L.Trudell, P.F.Pagoria. *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 1597 (2000)
376. F.A.E.-R.Fouli, M.E.-B.Shaban, E.-S.I.El-Nagdy, A.S.A.Youssef. *Acta Chim. Hung.*, **125**, 785 (1988)
377. K.A.Kandeel, A.S.A.Youssef, F.A.Fouli. *Afinidad*, **50** (447), 316 (1993)
378. Л.И.Верещагин, Р.Л.Большедворская, А.В.Максикова, Е.С.Серебрякова, С.В.Козырев, Б.И.Братилов, А.Г.Пройдаков. *Журн. орг. химии*, **23**, 2303 (1987)
379. G.Schermann, T.Grosser, F.Hampel, A.Hirsch. *Chem.-Eur. J.*, **3**, 1105 (1997)
380. K.Banert, J.Lehmann, H.Quast, G.Meichsner, D.Regnat, B.Seiferling. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 126 (2002)
381. В.П.Семенов. *Журн. орг. химии*, **32**, 1627 (1996)
382. G.Le Hetet, H.Benhaoa, R.Carrie. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **105**, 189 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 10710 (1997)
383. G.Broggini, L.Garanti, G.Molteni, T.Pilati. *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 1201 (2001)
384. L.Garanti, G.Molteni, G.Broggini. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1816 (2001)
385. G.Mloston, J.Romanski, A.Linden, H.Heimgartner. *Helv. Chim. Acta*, **80**, 1992 (1997)
386. G.Gonzales, M.V.Martin, M.C.Paredes. *Heterocycles*, **52**, 237 (2000)
387. P.K.Kadaba, S.B.Edelstein. *Synthesis*, 191 (1990)
388. P.K.Kadaba, S.B.Edelstein. *J. Org. Chem.*, **55**, 5891 (1990)
389. T.M.Krülle, C.de la Fuente, L.Pickering, R.T.Aplin, K.E.Tsitsanou, S.E.Zographos, N.G.Oikonomakos, R.J.Nash, R.C.Griffiths, G.W.J.Fleet. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 3807 (1997)
390. T.Flessner, C.-H.Wong. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7805 (2000)
391. C.-K.Sha, D.-C.Wang. *Tetrahedron*, **50**, 7495 (1994)
392. WO PCT 9802423; *Chem. Abstr.*, **128**, 140707 (1998)
393. Пат. 2177942 РФ; *Бюл. изобрет.*, (1), 313 (2002)
394. D.Greif, U.Eilitz, M.Pulst, D.Riedel, M.Wecks. *J. Fluorine Chem.*, **94**, 91 (1999)
395. A.M.S.Silva, J.S.Vieira, J.A.S.Cavaleiro, T.Patonay, A.Levai, J.Elguero. *Heterocycles*, **51**, 481 (1999)
396. W.-M.Peng, S.-Z.Zhu. *J. Fluorine Chem.*, **116**, 81 (2002)
397. V.Y.Sosnovskikh, B.I.Usachev. *Mendeleev Commun.*, 75 (2002)
398. Заявка 08073445 Япония; *Chem. Abstr.*, **125**, 10832 (1996)
399. Пат. 5523310 США; *Chem. Abstr.*, **125**, 142738 (1996)
400. WO PCT 2000/031052; *Chem. Abstr.*, **133**, 4665 (2000)
401. C.Hager, R.Miethchen, H.Reinke. *J. Fluorine Chem.*, **104**, 135 (2000)
402. A.Derdour, T.Benabdallah, B.Merah, F.Texier. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 69 (1990)
403. S.Ghose, T.L.Gilchrist. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 775 (1991)
404. N.Boulekras, A.Derdour. *J. Soc. Alger. Chim.*, **7**, 49 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 307345 (1997)
405. Л.В.Батог, В.Ю.Рожков, Ю.А.Стреленко, О.В.Лебедев, Л.И.Хмельницкий. *Химия гетероцикл. соединений*, 406 (2000)
406. Заявка 19636122 Германия; *Chem. Abstr.*, **126**, 317385 (1997)
407. E.Erba, D.Pocar, P.Trimarco. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3535 (1998)
408. E.Erba, D.Pocar, P.Trimarco. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1723 (2001)
409. M.Funicello, P.Spagnolo, P.Zanitaro. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2971 (1990)
410. W.Peng, S.Zhu. *Synlett.*, 187 (2003)
411. W.Peng, S.Zhu. *Tetrahedron*, **59**, 4395 (2003)
412. B.H.Al-Sader, M.Kadri. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4661 (1985)
413. P.Zanitaro. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1420 (2002)
414. F.Palacios, R.A.M.Ochoa, J.Pagalday. *Heterocycles*, **40**, 543 (1995)
415. G.A.Romeiro, L.O.R.Pereira, M.C.B.V.de Sousa, V.F.Ferreira, A.C.Cunha. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5103 (1997)
416. F.Zaragoza, S.V.Petersen. *Tetrahedron*, **52**, 10823 (1996)
417. B.de Ancos, F.Farina, M.C.Maestro, M.R.Martin. *An. Quim.*, **91**, 132 (1995); *Chem. Abstr.*, **125**, 195333 (1996)
418. В.С.Вележева, В.В.Вампилова, Ю.В.Маршаков, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1687 (1984)
419. В.С.Вележева, В.Ю.Маршаков, А.И.Мельман, Л.Н.Курковская, Н.Н.Суворов. *Журн. орг. химии*, **24**, 1531 (1988)
420. Л.Н.Курковская, В.С.Вележева, И.К.Сорокина, Л.И.Дмитревская, В.Г.Жильников. *Журн. орг. химии*, **24**, 1541 (1988)
421. M.-X.Wang, Z.-T.Huang. *Prog. Nat. Sci.*, **12**, 249 (2002)
422. М.Ф.Гордеев, А.В.Комков, В.С.Богданов, В.А.Дорохов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1392 (1990)
423. N.Grassivaro, E.Rossi, R.Stradi. *Synthesis*, 1010 (1986)
424. Z.-T.Huang, M.-X.Wang. *J. Org. Chem.*, **57**, 184 (1992)
425. B.Liu, M.-X.Wang, L.-B.Wang, Z.-T.Huang. *Heteroat. Chem.*, **11**, 387 (2000)
426. X.-M.Chen, Z.-J.Li, Z.-X.Ren, Z.-T.Huang. *Carbohydr. Res.*, **315**, 262 (1999)

427. Q.Yang, Z.-J.Li, X.-M.Chen, Z.-T.Huang. *Heteroat. Chem.*, **13**, 242 (2002)
428. Пат. 1170727 КНР; *Chem. Abstr.*, **130**, 312018 (1999)
429. H.Quast, D.Regnat. *Chem. Ber.*, **123**, 2195 (1990)
430. R.T.Chakrasali, H.Ila, H.Junappa. *Synthesis*, 453 (1988)
431. R.T.Chakrasali, H.Ila, H.Junappa. *Synthesis*, 851 (1988)
432. H.Quast, M.Ach, E.-M.Peters, K.Peters, H.G.Schnering. *Liebigs Ann. Chem.*, 1259 (1992)
433. S.Husinec, A.E.A.Porter, C.H.Strachan. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **52**, 207 (1987)
434. С.В.Бахарева, В.М.Берестовицкая, Н.И.Абоскалова. *Журн. общ. химии*, **71**, 1577 (2001)
435. A.Baranski. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **499**, 185 (2000)
436. J.C.Piet, G.Le Hetet, P.Cailleux, H.Benhaooua, R.Carrie. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **105**, 33 (1996); *Chem. Abstr.*, **124**, 289371 (1996)
437. P.Cailleux, J.C.Piet, H.Benhaooua, R.Carrie. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **105**, 45 (1996); *Chem. Abstr.*, **124**, 289372 (1996)
438. L.K.Vajrai, A.P.Bhaduri. *Synth. Commun.*, **26**, 1849 (1996)
439. А.Т.Барышников, В.И.Ерашко, Н.И.Зубанова, Б.И.Уграк, С.А.Шевелев, А.А.Файнзильберг, А.Л.Лайхтер, Л.Г.Мельникова, В.В.Семенов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 958 (1992)
440. А.Т.Барышников, В.И.Ерашко, Н.И.Зубанова, Б.И.Уграк, С.А.Шевелев, А.А.Файнзильберг, В.В.Семенов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2123 (1992)
441. Г.Х.Хисамутдинов, В.И.Словецкий, Ю.М.Голуб, С.А.Шевелев, А.А.Файнзильберг. *Изв. АН. Сер. хим.*, 338 (1997)
442. K.-H.Chang, Y.-C.Lin. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1441 (1998)
443. K.-H.Chang, Y.-C.Lin, Y.-H.Liu, Y.Wang. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 3154 (2001)
444. O.Carugo, F.Clerici, D.Pocar. *Tetrahedron*, **49**, 9117 (1993)
445. M.Weng, A.Geyer, A.Friemel, J.C.Jochims, M.Lutz. *J. Prakt. Chem.*, **342**, 486 (2000)
446. O.Dimroth. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **35**, 1029 (1902)
447. R.Huisgen, R.Knorrr, I.Möbius, G.Szeimies. *Chem. Ber.*, **98**, 4014 (1965)
448. C.E.Olsen. *Acta Chem. Scand.*, **27**, 2983 (1973)
449. L.Di Nunno, A.Scilimati. *Tetrahedron*, **42**, 3913 (1986)
450. G.L'abbe, I.Luyten, K.Vercauteren, W.Dehaen. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **102**, 683 (1993); *Chem. Abstr.*, **121**, 9357 (1994)
451. I.F.Cottrell, D.Hands, P.G.Houghton, G.R.Humphrey, S.H.B.Wright. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 301 (1991)
452. L.Benati, P.C.Montevecchi, P.Spagnolo. *Gazz. Chim. Ital.*, **122**, 249 (1992)
453. R.H.Prager, P.Razzino. *Aust. J. Chem.*, **47**, 1375 (1994)
454. Заявка 2003135050 США; *Chem. Abstr.*, **139**, 101133 (2003)
455. X.-W.Sun, P.-F.Xu, Z.-Y.Zhang. *Magn. Reson. Chem.*, **36**, 459 (1998)
456. V.I.Ognyanov, M.Hesse. *Helv. Chim. Acta*, **74**, 899 (1991)
457. G.Biagi, I.Giorgi, O.Livi, V.Scartoni, P.L.Barili. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1709 (1995)
458. G.Biagi, I.Giorgi, O.Livi, C.Manera, V.Scartoni, P.L.Barili. *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 845 (1997)
459. G.Biagi, I.Giorgi, O.Livi, V.Scartoni, L.Betti, G.Giannaccini, M.L.Trincavelli. *Eur. J. Med. Chem.*, **37**, 565 (2002)
460. L.V.Batog, V.Y.Rozhkov, M.I.Struchkova. *Mendeleev Commun.*, 159 (2002)
461. P.H.Olesen, A.R.Sørensen, B.Urso, P.Kurtzhals, A.N.Bowler, U.Ehrbar, B.F.Hansen. *J. Med. Chem.*, **46**, 3333 (2003)
462. В.А.Мамедов, В.Н.Валеева, Л.А.Антохина, Г.М.Дорошкина, А.В.Чернова, И.А.Нуретдинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 710 (1993)
463. L.Savini, P.Massarelli, P.Corti, L.Chiasserini, C.Pellerano. *Farmaco*, **49**, 363 (1994)
464. L.Savini, P.Massarelli, L.Chiasserini, C.Pellerano, G.Bruni. *Farmaco*, **49**, 633 (1994)
465. G.L'abbe, W.Dehaen. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **96**, 823 (1987)
466. В.П.Кривопапов, Е.Б.Николаенкова, В.Ф.Седова, В.П.Мамаев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1401 (1983)
467. E.F.V.Scriven, K.Turnbull. *Chem. Rev.*, **88**, 297 (1988)
468. Y.A.Azev, I.P.Loginova, O.L.Guseynikova, S.V.Shorshnev, V.L.Rusinov, O.N.Chupakhin. *Mendeleev Commun.*, 104 (1994)
469. Е.Б.Николаенкова, В.П.Кривопапов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1109 (1997)
470. O.Dimroth. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **35**, 4041 (1902)
471. G.L'abbe, L.Beenarts. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **98**, 421 (1989)
472. C.A.Lovelette, L.Long Jr. *J. Org. Chem.*, **37**, 4124 (1972)
473. В.И.Ерашко, Б.С.Эльянов, А.Т.Барышников, Н.И.Зубанова, А.А.Тишанинова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2633 (1985)
474. G.Biagi, I.Giorgi, O.Livi, V.Scartoni, S.Velo, A.Lucacchini, G.Senatore, P.L.Barili. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 169 (1995)
475. H.Wamhoff, W.Wambach. *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.*, **113**, 11 (1989)
476. D.Moderhack, A.Beissner. *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.*, **339**, 582 (1997)
477. L.Preu, A.Beissner, D.Moderhack. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 785 (1998)
478. H.-S.Dong, B.Quan. *J. Mol. Struct.*, **553**, 31 (2000)
479. G.Biagi, I.Giorgi, O.Livi, V.Scartoni, S.Velo, P.L.Barili. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1847 (1996)
480. G.Biagi, V.Calderone, I.Giorgi, O.Livi, V.Scartoni, B.Baragatti, E.Martinotti. *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 715 (2000)
481. R.J.Bochis, J.C.Chabala, E.Harris, L.H.Peterson, L.Barash, T.Beattie, J.E.Brown, D.W.Graham, F.S.Waksmunski, M.Tischler, H.Joshua, J.Smith, L.F.Colwell, M.J.Wyvratt Jr., M.H.Fisher, T.Tamas, S.Nicolich, K.D.Schleim, G.Wilks, G.Olson. *J. Med. Chem.*, **34**, 2843 (1991).
482. В.П.Литвинов. *Успехи химии*, **68**, 817 (1999)
483. M.Yokoyama, S.Watanabe, T.Seki. *Synthesis*, 879 (1988)
484. G.Biagi, I.Giorgi, O.Livi, V.Scartoni. *Farmaco*, **47**, 525 (1992); *Chem. Abstr.*, **117**, 171939 (1992)
485. G.Biagi, I.Giorgi, O.Livi, V.Scartoni. *Farmaco*, **47**, 537 (1992); *Chem. Abstr.*, **117**, 225726 (1992)
486. P.L.Barili, G.Biagi, O.Livi, V.Scartoni. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1607 (1985)
487. D.R.Sutherland, G.Tennant. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 534 (1974)
488. C.Westerlund. *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 1765 (1980)
489. R.K.Smalley, M.Teguiche. *Synthesis*, 654 (1990)
490. G.Biagi, I.Giorgi, O.Livi, V.Scartoni, S.Velo, B.De Santis, A.Martinelli, C.Martini, G.Senatore. *Farmaco*, **51**, 13 (1996); *РЖХим.*, 22 Ж 247 (1996)
491. G.Biagi, I.Giorgi, O.Livi, V.Scartoni, S.Velo, A.Lucacchini, G.Senatore, B.De Santis, A.Martinelli. *Farmaco*, **51**, 131 (1996); *Chem. Abstr.*, **124**, 343220 (1996)
492. L.Bertelli, G.Biagi, I.Giorgi, O.Livi, C.Manera, V.Scartoni, A.Lucacchini, G.Giannaccini, P.L.Barili. *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 333 (2000)
493. M.A.Khan, A.C.C.Freitas. *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 1603 (1980)
494. G.L'abbe, F.Godts, S.Toppet. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **94**, 441 (1985)
495. G.L'abbe, F.Godts, S.Toppet. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 589 (1985)
496. A.Stimac, I.Leban, J.Kobe. *Synlett.*, 1069 (1999)
497. A.P.Freitas, M.F.J.R.P.Proenca, B.L.Booth. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 457 (1995)
498. T.C.Porter, R.K.Smalley, M.Teguiche, B.Purwono. *Synthesis*, 773 (1997)
499. P.J.Bhuyan, K.C.Lekkhok, J.S.Sandhu. *J. Chem. Res.*, 232 (1999)
500. A.Degl'Innocenti, M.Funicello, P.Scafato, P.Spagnolo, P.Zanirato. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2141 (1995)
501. A.Lauria, P.Diana, P.Barraja, A.M.Almerico, G.Cirincione, G.Dattolo. *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 747 (2000)
502. A.Lauria, P.Diana, P.Barraja, A.Montalbano, G.Cirincione, G.Dattolo, A.M.Almerico. *Tetrahedron*, **58**, 9723 (2002)
503. B.E.Blass, K.R.Coburn, A.L.Faulkner, C.L.Hunn, M.G.Natchus, M.S.Parker, D.E.Portlock, J.S.Tullis, R.Wood. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4059 (2002)
504. B.E.Blass, K.R.Coburn, A.L.Faulkner, W.L.Seibel, A.Srivastava. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 2153 (2003)
505. N.Gouault, J.-F.Cupif, A.Sauleau, M.David. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7293 (2000)
506. M.Moore, P.Norris. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7027 (1998)
507. L.Garanti, G.Molteni. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 1133 (2003)
508. WO PCT 9740025; *Chem. Abstr.*, **128**, 13278 (1998)
509. E.Müller, H.Disselhoff. *Liebigs Ann. Chem.*, **512**, 250 (1934)
510. E.Müller, W.Rundel. *Chem. Ber.*, **89**, 1065 (1956)
511. G.Boche, J.C.W.Lohrenz, F.Schubert. *Tetrahedron*, **50**, 5889 (1994)
512. Заявка 11171870 Япония; *Chem. Abstr.*, **131**, 74978 (1999)
513. V.Cadierno, M.Zablocka, B.Donnadieu, A.Igau, J.-P.Majoral. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 4524 (2000)

514. T.Aoyama, M.Kabeya, T.Shioiri. *Heterocycles*, **23**, 2371 (1985)
515. M.F.Grondon, E.A.Khan. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2917 (1988)
516. Т.Д.Ладыжникова, Н.А.Соловьев, К.В.Алтухов, В.В.Перекалин, Г.А.Беркова. *Журн. орг. химии*, **24**, 644 (1988)
517. Т.Д.Ладыжникова, К.В.Алтухов, Д.В.Мануэль. *Журн. орг. химии*, **29**, 1231 (1993)
518. G.Mouysset, G.Grassy, M.Payard, G.Commenges, A.Carpy, J.Couquelet. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1167 (1988)
519. S.Danoun, G.Baziard-Mouysset, J.-L.Stigliani, M.Payard, M.Selkti, B.Viossat, A.Tomas. *Heterocycl. Commun.*, **4**, 45 (1998); *Chem. Abstr.*, **128**, 180369 (1998)
520. A.Bojilova, N.A.Rodios, N.E.Alexandrou. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3233 (1988)
521. V.R.Kanetkar, G.Shankarling, J.Malanker. *Colourage*, **45** (9), 35 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 111489 (1999)
522. H.H.Licht, S.Braun, M.Schäfer, B.Wanders, H.Ritter. In *29th International Annual Conference of ICT (Energetic Materials)*. Karlsruhe, 1998. P. 47
523. Заявка 11349391 Япония; *Chem. Abstr.*, **132**, 51977 (2000)
524. Заявка 09286687 Япония; *Chem. Abstr.*, **128**, 24630 (1998)
525. Заявка 09286781 Япония; *Chem. Abstr.*, **128**, 3690 (1998)
526. M.Arai, T.Tsukahara, M.Tamura. *Proc. Int. Pyrotech. Semin.*, **26**, 7 (1999); *Chem. Abstr.*, **134**, 282906 (2001)
527. A.M.S.Abdennabi, A.I.Abdulhadi, S.T.Abu-Orabi, H.Saricimen. *Corros. Sci.*, **38**, 1791 (1996); *Chem. Abstr.*, **126**, 63163 (1997)
528. A.M.S.Abdennabi, A.I.Abdulhadi, S.T.Abu-Orabi. *Anti-Corros. Methods Mater.*, **45**, 103 (1998); *Chem. Abstr.*, **129**, 59863 (1998)
529. M.A.Elmosri, A.M.Hassanein. *Corros. Sci.*, **41**, 2337 (1999)
530. S.El Hajjaji, A.Lgamri, D.Aziane, A.Guenbour, E.M.Essassi, M.Akssira, A.Ben Bachir. *Prog. Org. Coat.*, **38**, 207 (2000)
531. Заявка 09025587 Япония; *Chem. Abstr.*, **126**, 228400 (1997)
532. N.Robertson, R.Ramage. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1015 (1999)
533. N.Robertson, L.Jiang, R.Ramage. *Tetrahedron*, **55**, 2713 (1999)
534. P.Wang, R.Layfield, M.Landon, R.J.Mayer, R.Ramage. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8711 (1998)
535. P.Wang, K.T.Shaw, B.Whigham, R.Ramage. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8719 (1998)
536. R.A.Fletcher, A.Gilley, N.Sankhla, T.D.Davis. *Hortic. Rev.*, **24**, 55 (2000); *Chem. Abstr.*, **133**, 117406 (2000)
537. L.Masiero, W.D.Figg, E.C.Kohn. *Angiogenesis*, **1**, 23 (1997); *Chem. Abstr.*, **132**, 175214 (2000)
538. K.K.Jain. *Expert Opin. Invest. Drugs*, **9**, 829 (2000); *Chem. Abstr.*, **133**, 12243 (2000)
539. B.E.De Pauw. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **16**, 147 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 50923 (2001)
540. WO PCT 2000/039106; *Chem. Abstr.*, **133**, 74023 (2000)
541. Заявка 400842 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 164247 (1991)
542. Заявка 957094 Европа; *Chem. Abstr.*, **131**, 337025 (1999)
543. WO PCT 9529175; *Chem. Abstr.*, **124**, 176136 (1996)
544. Заявка 10273485 Япония; *Chem. Abstr.*, **129**, 312155 (1998)
545. WO PCT 9725325; *Chem. Abstr.*, **127**, 161635 (1997)
546. Заявка 08311070 Япония; *Chem. Abstr.*, **126**, 103953 (1997)
547. M.-D.Chen, S.-J.Lu, G.-P.Yuan, S.-Y.Yang, X.-L.Du. *Heterocycl. Commun.*, **6**, 421 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 207895 (2001)
548. Z.-Y.Zhang, Y.-X.Liang, Z.-W.Guan. *Chin. Chem. Lett.*, **8**, 295 (1997)
549. Z.-Y.Zhang, Y.-X.Liang, L.Hao, Z.-W.Guan. *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **19**, 1411 (1998); *Chem. Abstr.*, **129**, 316196 (1998)
550. L.Hao, X.-P.Hui, Z.-Y.Zhang, Z.-W.Guan, Y.-L.He, H.-J.Yu. *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **20**, 1564 (1999); *Chem. Abstr.*, **132**, 22777 (2000)
551. X.-W.Sun, H.-T.Liang, Z.-Y.Zhang, Q.Wang, F.Wang. *Indian J. Chem., Sect. B*, **38**, 679 (1999)
552. K.M.Banu, A.Dinakar, C.Ananthanarayanan. *Indian J. Pharm. Sci.*, **61**, 202 (1999); *Chem. Abstr.*, **133**, 120275 (2000)
553. Х.Юлдашева, А.Д.Джурбаев, А.Г.Махсумов, Н.Аманов. *Хим.-фарм. журн.*, **25** (10), 52 (1991)
554. Заявка 151528 Европа; *Chem. Abstr.*, **104**, 34088 (1986)
555. Заявка 151529 Европа; *Chem. Abstr.*, **104**, 19592 (1986)
556. Пат. 4752611 США; *Chem. Abstr.*, **109**, 149548 (1988)
557. Заявка 304221 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 30670 (1990)
558. M.D.Abel, R.G.Micetich, M.Nukatsuka, A.B.Oreski, M.L.Tempest, M.Daneshtalab. *Drug Des. Discovery*, **14**, 115 (1996); *Chem. Abstr.*, **126**, 186027 (1997)
559. E.C.Kohn, E.Reed, G.Sarosy, M.Christian, C.J.Link, K.Cole, W.D.Figg, P.A.Davis, J.Jacob, B.Goldspiel, L.A.Liotta. *Cancer Res.*, **56**, 569 (1996); *Chem. Abstr.*, **124**, 135054 (1996)
560. WO PCT 9618394; *Chem. Abstr.*, **125**, 132810 (1996)
561. M.J.Soltis, H.J.Yeh, K.A.Cole, N.Whittaker, R.P.Wersto, E.C.Kohn. *Drug Metab. Dispos.*, **24**, 799 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 131560 (1996)
562. WO PCT 9703668; *Chem. Abstr.*, **126**, 195229 (1997)
563. Пат. 5861406 США; *Chem. Abstr.*, **130**, 119592 (1999)
564. Пат. 5744492 США; *Chem. Abstr.*, **128**, 317264 (1998)
565. N.A.Al-Masoudi, Y.A.Al-Soud. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, **21**, 361 (2002)
566. V.C.O.Njar, K.Kato, I.P.Nnane, D.N.Grigoryev, B.J.Long, A.M.H.Brodie. *J. Med. Chem.*, **41**, 902 (1998)
567. V.C.O.Njar, A.M.H.Brodie. *Curr. Opin. Oncol., Endocr. Metab. Invest. Drugs*, **1**, 495 (1999); *Chem. Abstr.*, **132**, 146057 (2000)
568. Пат. 5994335 США; *Chem. Abstr.*, **132**, 12444 (2000)
569. J.K.Chakrabarti, T.M.Hotten, I.A.Pullar, D.J.Steggles. *J. Med. Chem.*, **32**, 2375 (1989)
570. P.K.Kadaba. *J. Med. Chem.*, **31**, 196 (1988)
571. P.J.Stevenson, R.Hauksdottir, P.K.Kadaba, L.A.Damani. *J. Chromatogr., Biomed. Appl.*, **533**, 248 (1990)
572. WO PCT 9856772; *Chem. Abstr.*, **130**, 57245 (1999)
573. WO PCT 9856773; *Chem. Abstr.*, **130**, 57177 (1999)
574. Пат. 2198167 РФ; *Бюл. изобрет.*, (4), 384 (2003)
575. Пат. 6054471 США; *Chem. Abstr.*, **132**, 260713 (2000)
576. WO PCT 9620009; *Chem. Abstr.*, **125**, 185902 (1996)
577. WO PCT 2001/044250577; *Chem. Abstr.*, **135**, 61348 (2001)
578. WO PCT 9518130; *Chem. Abstr.*, **124**, 8860 (1996)
579. WO PCT 9916770; *Chem. Abstr.*, **130**, 282073 (1999)
580. R.Alvarez, S.Velazquez, A.San-Felix, S.Aquaro, E.De Clercq, C.-F.Perno, A.Karlsson, J.Balzarini, M.J.Camarasa. *J. Med. Chem.*, **37**, 4185 (1994)
581. A.San-Felix, R.Alvarez, S.Velazquez, E.De Clercq, J.Balzarini, M.J.Camarasa. *Nucleosides Nucleotides*, **14**, 595 (1995); *Chem. Abstr.*, **123**, 31335 (1995)
582. H.C.Kolb, K.B.Sharpless. *Drug Discovery Today*, **8**, 1128 (2003)
583. R.Breinbauer, M.Kohn. *CHEMBIOCHEM*, **4**, 1147 (2003)

1,2,3-TRIAZOLE AND ITS DERIVATIVES. DEVELOPMENT OF METHODS FOR THE FORMATION OF THE TRIAZOLE RING

V.P.Krivovalov, O.P.Shkurko

N.N.Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

9, Prosp. Akad. Lavrent'eva, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax +7(3832)30-4980

Data on the methods for the synthesis of substituted 1,2,3-triazoles including those containing functional groups by cyclisation of various nitrogen compounds published during the last 15 years are presented. Examples of using new triazole derivatives in agrochemistry, medicine and engineering are given.

Bibliography — 583 references.

Received 23rd December 2003