

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №4, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.792.2

МЕТИЛОВЫЕ ЭФИРЫ И 5-(4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛСУЛЬФАНИЛ-
МЕТИЛ)ФУРАН-2-КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ.
СИНТЕЗ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М. А. ИРАДЯН¹, Н. С. ИРАДЯН¹, Р. Т. ГРИГОРЯН² и Г. А. ПАНОСЯН²

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

¹ Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

² Центр исследования строения молекулы НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: nanraifok54@mail.ru

Поступило 20 VI 2013

Синтезированы метиловые эфиры 5-(4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)фуран-2-карбоновых кислот, содержащие в положении 5 триазольного кольца алкильный, 4-алкоксифенильный или феноксиметильный, а в положении 4 – амино-, аллильный, фенильный, бензильный заместители. Щелочным гидролизом эфиров получены соответствующие кислоты. Изучены масс-спектры эфиров.

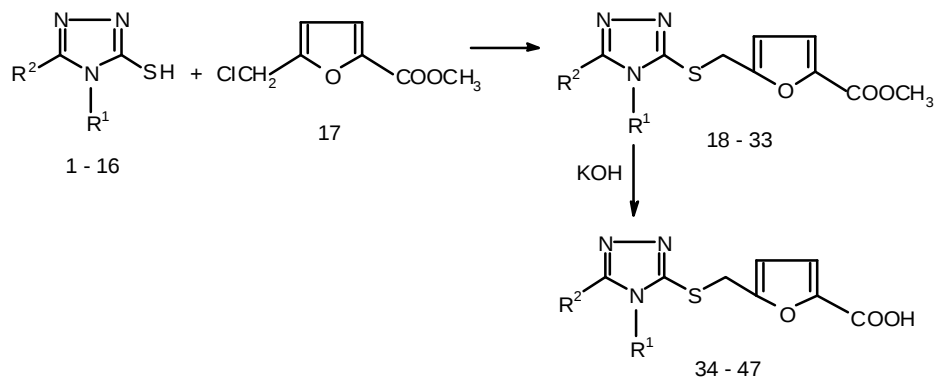
Библ. ссылок 15.

Известно, что 1,2,4-триазол и фуран входят в состав лекарственных препаратов, обладающих противоопухолевым [1-4], антивирусным [5,6], противогрибковым [7-9] действием.

В продолжение работ по синтезу производных 1,2,4-триазола с активными функциональными группами [10-13] в представленной работе описаны производные метиловых эфиров 5-(4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)фуран-2-карбоновых кислот (**18-33**), содержащие в положении 5 триазольного кольца алкильный, 4-алкоксифенильный или феноксиметильный, а в положении 4 – амино-, аллильный, фенильный, бензильный заместители. Щелочным гидролизом названных эфиров получены соответствующие кислоты. Синтезированные эфиры и кислоты могут представлять интерес в синтезе биологически активных, в частности, противоопухолевых и антивирусных средств.

Метилловые эфиры **18-33** получены взаимодействием 4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов (**1-16**) с метиловым эфиром 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты (**17**) в присутствии эквимольного количества едкого кали в метаноле (схема 1).

Схема 1



16, 18-47, $R^1 = NH_2$ (**1-6, 18-23, 34-39**), $CH_2-CH=CH_2$ (**7-10, 24-27, 40-43**), C_6H_5 (**11-15, 28-32, 44-47**), $C_6H_5CH_2$ (**16,33**). $R^2 = H$ (**1,18,34**), CH_3 (**2,19,35**), C_2H_5 (**3,20,36**), C_3H_7 (**4,21,37**), $4-CH_3OC_6H_4$ (**5,7,11,16,22,24,28,33,38,40,44**), $4-C_2H_5OC_6H_4$ (**6,8,12,23,25,29,39,41,45**), $4-C_3H_7OC_6H_4$ (**9,13,26,30,42,46**), $4-C_4H_9OC_6H_4$ (**10,14,27,31,43,47**), $C_6H_5OCH_2$ (**15,32**)

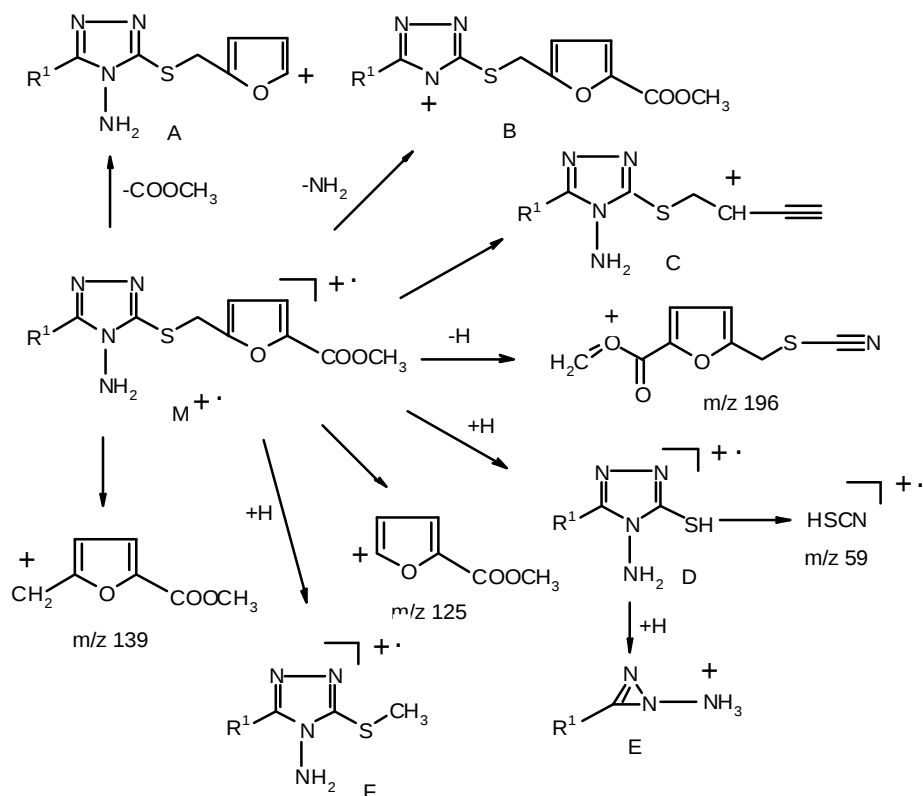
В спектрах ЯМР 1H **18-33** сигналы SCH_2 -группы проявляются в области 4.42-4.51 м.д., что свидетельствует об S-замещении. Гидролизом метиловых эфиров едким кали в водно-метанольной среде синтезированы кислоты **34-47**.

Введение фуранового заместителя в триазолы вносит некоторые изменения в диссоциативный распад соединений при электронном ударе.

В масс-спектрах эфиров **18-21** ($R^1 = NH_2$, $R^2 = H$, $CH_3-C_3H_7$) присутствуют пик молекулярного иона невысокой интенсивности (в пределах 25-35%) и пики ионов, образовавшихся элиминированием $COOCH_3$ (ион **A**), распадом фуранового кольца (ион **C**), разрывом связи $S-CH_2$ с образованием ион-радикала **D** и фурфурильного карбкатиона (m/z 139), разрывом связи CH_2 -фуран с образованием иона с m/z 125 и иона **F**, последний – только при распаде соединений **19,20**.

Выброс осколка в 16 а.е.м. (ион **B**) в масс-спектрах **18-21**, по всей вероятности, соответствует элиминированию NH_2 от молекулярного иона, что подтверждается отсутствием пика иона M^+-16 в масс-спектрах соединений **24** ($R^1 = CH_2CH=CH_2$, $R^2 = 4-CH_3OC_6H_4$) и **28** ($R^1 = C_6H_5$, $R^2 = 4-CH_3OC_6H_5$). Приведена общая схема распада триазолов **18-21** (схема 2).

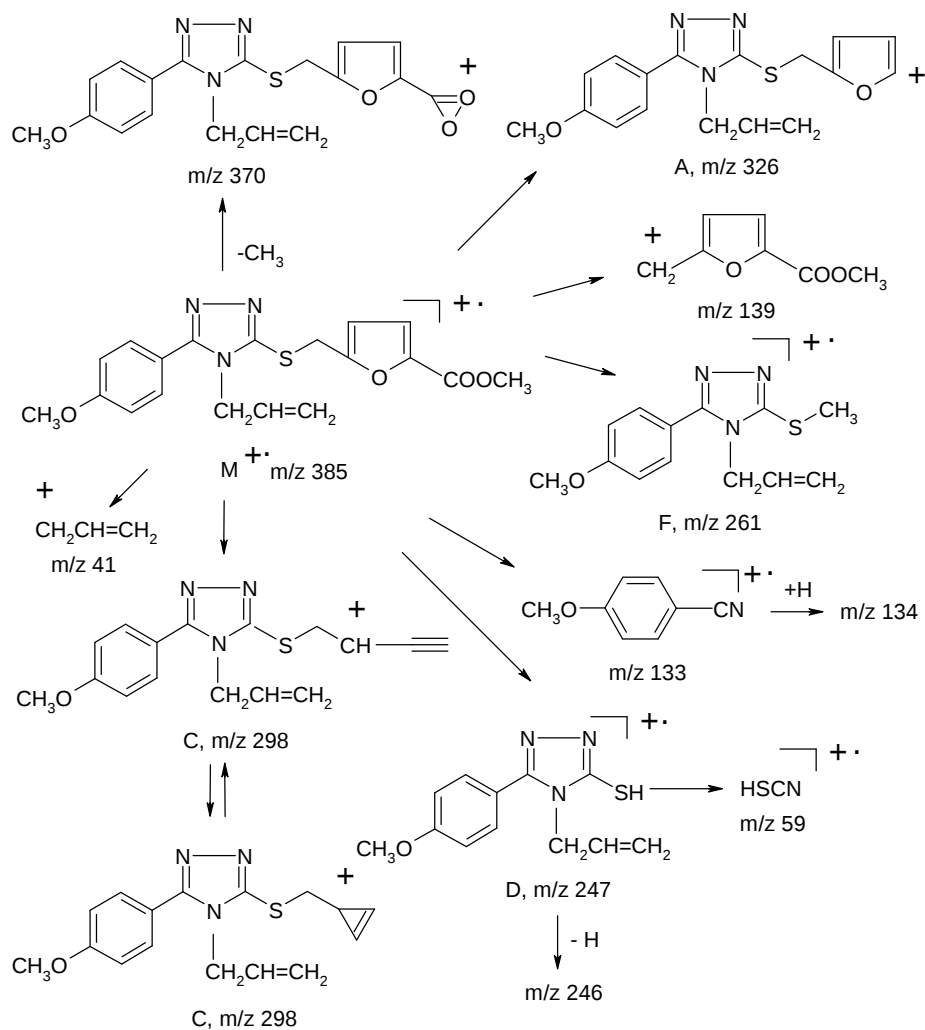
Схема 2



$R^1 = H(18), CH_3(19), C_2H_5(20), C_3H_7(21)$.

Фрагментация метилового эфира 5-[4-аллил-5-(4-метоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]фуран-2-карбоновой кислоты (**24**) имеет свои особенности. При диссоциативной ионизации наблюдается выброс CH_3 -группы (m/z 370) от молекулярного иона, отсутствуют ионы В,Е, при расщеплении связи N-аллил заряд фиксируется только на аллильном карбкатионе (m/z 41), ион D имеет максимальную интенсивность [m/z 247 (100%)]. Ниже приведена схема распада соединения **24** (схема 3).

Схема 3



Распад триазола **28** в основных чертах соответствует вышеприведенным схемам.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе "Varian Mercury-300 VX" в DMSO-d_6 , внутренний эталон – ТМС, масс-спектры сняты на спектрометре "MX-1321A" с прямым вводом вещества в ионный источник при энергии ионизации 60 эВ. Температура плавления определена на микронагревательном столике "Бюэциус" в $^{\circ}\text{C}$. ТСХ соединений проведена на пластинках "Silufol UV- 254" в системе растворителей *n*-бутанол – уксусная кислота – вода, 4:1:5 (**18-21**), этилацетат–мета-

нол-вода, 10:2:1 (22,23, 38-47), этилацетат (24-27), этилацетат – бензол, 2:1 (28-33), метанол-хлороформ, 1:1 (34-37). Проявление – УФ светом.

Общая методика синтеза эфиров 18-33. Растворяют 0.17 г (0.003 моля) едкого кали в 20 мл метанола. Затем при нагревании растворяют 0.003 моля соответствующего триазола 1-16[10-14] и к охлажденному раствору добавляют 0.52 г (0.003 моля) метилового эфира 5-хлорметил-фуран-2-карбоновой кислоты (17) [15], растворенного в 8 мл метанола. Смесь кипятят 3-4 ч, большую часть метанола отгоняют и добавляют воду. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

Метилловый эфир 5-(4-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (18). Выход 57%, т. пл. 141-142°C (из этанола), Rf 0.54. Найдено, %: N 21.94; S 12.32. C₉H₁₀N₄O₃S. Вычислено, %: N 22.04; S 12.16. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.80 (с, 3H, OCH₃), 4.46 (с, 2H, SCH₂), 5.86 (уш. с, 2H, NH₂), 6.49 (д, 1H, J=3.5, =CH, фуран), 7.06 (д, 1H, J=3.5, =CH, фуран), 8.23 (с, 1H, N=CH). Масс-спектр, m/z (I отн, %): 254 (25) M⁺, 238(4), 237(4), 197(11), 196(4), 195(4), 168(6), 155(8), 140(10), 139 (100), 131(5), 125(5), 116(9), 111(22), 83(7), 79(33), 74(5), 70(6), 68(5), 59 (11), 58(5), 52(25).

Метилловый эфир 5-(4-амино-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (19). Выход 60%, т. пл. 73-74°C (из этанола), Rf 0.46. Найдено, %: N 20.64; S 11.86. C₁₀H₁₂N₄O₃S. Вычислено, %: N 20.88; S 11.95. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.32 (с, 3H, CH₃), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 4.42 (с, 2H, SCH₂), 5.63 (уш. с, 2H, NH₂), 6.49 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 7.05 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран). Масс-спектр, m/z (I отн, %): 268(22) M⁺, 252(3), 210(5), 208(4), 196(3), 181(11), 154(16), 144(15), 140(11), 139(100), 130(12), 120(5), 111(33), 83(9), 80(12), 79(36), 74(11), 72(17), 69(6), 60(14), 59(14), 52(23).

Метилловый эфир 5-(4-амино-5-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (20). Выход 75%, т. пл. 75-77°C (из метанол-вода, 2:1), Rf 0.52. Найдено, %: N 19.76; S 11.54. C₁₁H₁₄N₄O₃S. Вычислено, %: N 19.84; S 11.36. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.28 (т, 3H, J=7.5, CH₃), 2.71 (к, 2H, J=7.5, CH₂), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 4.42 (с, 2H, SCH₂), 5.59 (уш. с, 2H, NH₂), 6.48 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 7.05 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран). Масс-спектр, m/z (I отн, %): 282(34) M⁺, 266(4), 223(3), 222(5), 196(4), 195(12), 194 (3), 158(4), 154(26), 144(9), 141(7), 140(10), 139(100), 125(3), 113(5), 111(20), 86(8), 83(7), 79(21), 59(5).

Метилловый эфир 5-(4-амино-5-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (21). Выход 67%, т. пл. 151-152°C (из этанола), Rf 0.71. Найдено, %: N 18.75; S 10.62. C₁₂H₁₆N₄O₃S. Вычислено, %: N 18.91; S 10.82. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.01 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.74 (сек, 2H, J=7.4, CH₂CH₃), 2.66 (т, 2H, J=7.4, CH₂CH₂CH₃), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 4.42 (с, 2H, SCH₂), 5.55 (уш. с, 2H, NH₂), 6.48 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 7.05 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран). Масс-спектр, m/z (I отн, %): 296(28) M⁺, 295(18), 281(4), 280(3), 262(9), 241(4), 237(4), 236(4), 211(10), 209(10),

208(4), 196(3), 158(12), 157(6), 154(21), 143(5), 139(100), 130(12), 125(3), 111(15), 100(13), 84(6), 83(5), 79(22), 70(5), 68(5), 59(9), 52(16).

Метилловый эфир 5-[4-амино-5-(4-метоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]фуран-2-карбоновой кислоты (22). Выход 79%, т. пл. 177-178°C (из этанола), Rf 0.66. Найдено, %: N 15.66; S 8.72. C₁₆H₁₆N₄O₄S. Вычислено, %: N 15.55; S 8.90. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.82 (с, 3H, OCH₃), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 4.49 (с, 2H, SCH₂), 5.83 (с, 2H, NH₂), 6.54 (д, 1H, J=3.5, =CH, фуран), 7.07 (д, 1H, J=3.5, =CH, фуран), протоны бензольного кольца – 6.95-7.00 (м, 2H), 7.95-8.00 (м, 2H).

Метилловый эфир 5-[4-амино-5-(4-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]фуран-2-карбоновой кислоты (23). Выход 74%, т. пл. 200-201°C (из ДМФА), Rf 0.74. Найдено, %: N 15.04; S 8.49. C₁₇H₁₈N₄O₄S. Вычислено, %: N 14.96; S 8.56. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.43 (т, 3H, J=7.0, OCH₂CH₃), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 4.09 (к, 2H, J=7.0, OCH₂CH₃), 4.49 (с, 2H, SCH₂), 5.83 (с, 2H, NH₂), 6.54 (д, 1H, J=3.5, =CH, фуран), 7.07 (д, 1H, J=3.5, =CH, фуран), протоны бензольного кольца – 6.92-6.97 (м, 2H), 7.94-7.99 (м, 2H).

Метилловый эфир 5-[4-аллил-5-(4-метоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]фуран-2-карбоновой кислоты (24). Выход 65%, т. пл. 76-77°C (из метанол-вода, 1:1), Rf 0.46. Найдено, %: N 11.02; S 8.50. C₁₉H₁₉N₃O₄S. Вычислено, %: N 10.90; S 8.32. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 4.51 (с, 2H, SCH₂), 4.52 (д.т., 2H, J₁=4.7, J₂=1.5, NCH₂), 4.87 (д.т., 1H, J₁=17.2, J₂=1.5, =CH₂), 5.21 (д.т., 1H, J₁=10.5, J₂=1.5, =CH₂), 5.88 (д.д.т., 1H, J₁=17.2, J₂=10.5, J₃=4.7, =CH), 6.47 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 7.06 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), протоны бензольного кольца – 7.00 (м, 2H), 7.52 (м, 2H). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 385(40) M⁺, 370(10), 326(5), 298(20), 297(9), 261(48), 260(14), 247(100), 246(70), 232(61), 229(10), 221(8), 215(21), 193(7), 149(10), 139(87), 134(74), 133(73), 119(12), 113(25), 111(19), 103(15), 91(10), 90(20), 85(8), 81(18), 79(24), 59(11), 55(8), 45(11), 41(75).

Метилловый эфир 5-[4-аллил-5-(4-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]фуран-2-карбоновой кислоты (25). Выход 75%, т. пл. 66-67°C (из метанол-вода, 1:1), Rf 0.51. Найдено, %: N 10.34; S 8.11. C₂₀H₂₁N₃O₄S. Вычислено, %: N 10.52; S 8.03. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.43 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 4.09 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.51 (с, 2H, SCH₂), 4.52 (м, 2H, CH₂), 4.86 (д.т.д., 1H, J₁=17.2, J₂=1.9, J₃=0.7, =CH₂), 5.21 (д.т.д, 1H, J₁=10.5, J₂=1.9, J₃=0.7, =CH₂), 5.88 (д.д.т., 1H, J₁=17.2, J₂=10.5, J₃=4.6, =CH), 6.47 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 7.06 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), протоны бензольного кольца – 6.97 (м, 2H), 7.51 (м, 2H).

Метилловый эфир 5-[4-аллил-5-(4-пропоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]фуран-2-карбоновой кислоты (26). Выход 60%, т. пл. 84-85°C (из метанол-вода, 1:1), Rf 0.56. Найдено, %: N 10.41; S 7.62. C₂₁H₂₃N₃O₄S. Вычислено, %: N 10.16; S 7.75. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.07 (т, 3H, J=7.4, CH₂CH₃), 1.83 (м, 2H, CH₂CH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.98 (т, 2H, J=6.5, OCH₂), 4.50 (с, 2H, SCH₂), 4.52 (м, 2H, NCH₂), 4.87 (д.т., 1H, J₁=17.2, J₂=2.0, CH₂), 5.21 (д.т., 1H, J₁=10.5, J₂=2.0, CH₂), 5.87 (д.д.т., 1H, J₁=17.2, J₂=10.5, J₃=4.5, =CH), 6.47 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 7.05 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), протоны бензольного кольца – 6.97 (м, 2H), 7.50 (м, 2H).

Метилловый эфир 5-[4-аллил-5-(4-бутоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]фуран-2-карбоновой кислоты (27). Выход 66%, т. пл. 68–69°C (из метанол-вода, 1.5:1), Rf 0.63. Найдено, %: N 10.07; S 7.72. C₂₂H₂₅N₃O₄S. Вычислено, %: N 9.83; S 7.50. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.01 (т, 3H, J=7.3, CH₂CH₃), 1.52 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.79 (м, 2H, OCH₂CH₂), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 4.01 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.50 (с, 2H, SCH₂), 4.52 (м, 2H, NCH₂), 4.87 (д.т., 1H, J₁=17.2, J₂=2.0, CH₂), 5.21 (д.т., 1H, J₁=10.5, J₂=2.0, CH₂), 5.88 (д.д.т., 1H, J₁=17.2, J₂=10.5, J₃=4.5, =CH), 6.47 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 7.05 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), протоны бензольного кольца – 6.97 (м, 2H), 7.50 (м, 2H).

Метилловый эфир 5-[5-(4-метоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]фуран-2-карбоновой кислоты (28). Выход 51%, т. пл. 170–171°C (из этанола), Rf 0.54. Найдено, %: N 10.11; S 7.70. C₂₂H₁₉N₃O₄S. Вычислено, %: N 9.97; S 7.61. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.77 (с, 3H, OCH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 4.49 (с, 2H, SCH₂), 6.52 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 7.05 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), протоны бензольных колец – 6.76–6.81 (м, 2H), 7.21–7.29 (м, 4H), 7.45–7.52 (м, 3H). Масс-спектр, m/z (I отн, %): 421(71) M⁺, 363(3), 357(11), 356(12), 336(23), 335(28), 334(11), 284(17), 283(97), 282(79), 259(14), 258(83), 257(8), 255(15), 244(11), 243(73), 230(18), 216(11), 211(32), 196(5), 188(10), 161(20), 150(9), 149(7), 142(9), 139(100), 136(9), 135(8), 134(32), 133(22), 132(30), 92(15), 79(12), 77(34).

Метилловый эфир 5-[4-фенил-5-(4-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]фуран-2-карбоновой кислоты (29). Выход 59%, т. пл. 193–194°C (из этанола), Rf 0.62. Найдено, %: N 9.38; S 7.41. C₂₃H₂₁N₃O₄S. Вычислено, %: N 9.65; S 7.35. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.38 (т, 3H, J=7.0, OCH₂CH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 4.00 (к, 2H, J=7.0, OCH₂CH₃), 4.48 (с, 2H, SCH₂), 6.52 (д, 1H, J=3.5, =CH, фуран), 7.06 (д, 1H, J=3.5, =CH, фуран), протоны бензольных колец – 6.75 (м, 2H), 7.24 (м, 2H), 7.21–7.27 (м, 2H), 7.47–7.52 (м, 3H).

Метилловый эфир 5-[5-(4-пропоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]фуран-2-карбоновой кислоты (30). Выход 74 %, т. пл. 142–143°C (из этанола), Rf 0.70. Найдено, %: N 9.09; S 7.31. C₂₄H₂₃N₃O₄S. Вычислено, %: N 9.35; S 7.13. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.02 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.77 (к.т., 2H, J₁=7.4, J₂=6.5, CH₂CH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.89 (т, 2H, J=6.5, OCH₂), 4.48 (с, 2H, SCH₂), 6.52 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 7.06 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), протоны бензольных колец – 6.73–6.79 (м, 2H), 7.21–7.26 (м, 4H), 7.45–7.53 (м, 3H).

Метилловый эфир 5-[5-(4-бутоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]фуран-2-карбоновой кислоты (31). Выход 54 %, т. пл. 120–121°C (из этанола), Rf 0.75. Найдено, %: N 8.97; S 7.01. C₂₅H₂₅N₃O₄S. Вычислено, %: N 9.06; S 6.91. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.97 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.41–1.53 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.68–1.77 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.92 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.48 (с, 2H, SCH₂), 6.52 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 7.06

(д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), протоны бензольных колец – 6.73-6.78 (м, 2H), 7.21-7.26 (м, 4H), 7.45-7.52 (м, 3H).

Метиловый эфир 5-(4-фенил-5-феноксиметил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (32). Выход 73 %, масло, Rf 0.57. Найдено, %: N 9.86; S 7.53. C₂₂H₁₉N₃O₄S. Вычислено, %: N 9.97; S 7.61. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.80 (с, 3H, OCH₃), 4.49 (с, 2H, SCH₂), 5.03 (с, 2H, OCH₂), 6.48 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 7.04 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), протоны бензольных колец – 6.80-6.92 (м, 3H), 7.15-7.22 (м, 2H), 7.33-7.38 (м, 2H), 7.46-7.52 (м, 3H).

Метиловый эфир 5-[4-бензил-5-(4-метоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]фуран-2-карбоновой кислоты (33). Выход 76%, т. пл. 92-93°C (из этанола), Rf 0.58. Найдено, %: N 9.77; S 7.42. C₂₃H₂₁N₃O₄S. Вычислено, %: N 9.65; S 7.36. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.82 (с, 3H, OCH₃), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 4.47 (с, 2H, SCH₂), 5.15 (с, 2H, NCH₂), 6.46 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 7.06 (д, J=3.4, =CH, фуран), протоны бензольных колец – 6.88-6.94 (м, 2H), 6.94 (м, 2H), 7.43 (м, 2H), 7.19-7.31 (м, 3H).

Общая методика синтеза кислот 34-47. Смесь 0.001 *моля* соответствующего метилового эфира (18-33), 0.22 г (0.002 *моля*) едкого кали и 16 мл 50% метанола кипятят 4 ч. Затем раствор кипятят с активированным углем, отфильтровывают, подкисляют 17% соляной кислотой до pH 6-7, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси ДМСО-вода, 2:1.

5-(4-Амино-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)фуран-2-карбоновая кислота (34). Выход 59%, т. пл. 208-209°C (с разложением), Rf 0.56. Найдено, %: N 23.18; S 13.49. C₈H₈N₄O₃S. Вычислено, %: N 23.32; S 13.35. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 4.46 (с, 2H, SCH₂), 5.87 (ш, 2H, NH₂), 6.45 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 6.99 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 8.23 (с, 1H, N=CH), 12.55 (ш, 1H, COOH).

5-(4-Амино-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)фуран-2-карбоновая кислота (35). Выход 58%, т. пл. 216-217°C, Rf 0.57. Найдено, %: N 21.99; S 12.36. C₉H₁₀N₄O₃S. Вычислено, % : N 22.03; S 12.61. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.34 (с, 3H, CH₃), 4.43 (с, 2H, SCH₂), 5.66 (ш, 2H, NH₂), 6.45 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 6.99 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 12.52 (ш, 1H, COOH).

5-(4-Амино-5-этил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)фуран-2-карбо- новая кислота (36). Выход 56%, т. пл. 172-173°C, Rf 0.66. Найдено, %: N 20.64; S 11.83. C₁₀H₁₂N₄O₃S. Вычислено, % : N 20.88; S 11.95. ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.28 (т, 3H, J=7.5, CH₃), 2.71 (к, 2H, J=7.5, CH₂CH₃), 4.42 (с, 2H, SCH₂), 5.59 (уш.с, 2H, NH₂), 6.44 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 6.99 (д, 1H, J=3.4, =CH, фуран), 12.02 (ш, 1H, COOH).

5-(4-Амино-5-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)фуран-2-кар- боновая кислота (37). Выход 53%, т. пл. 145-146°C, Rf 0.80. Найдено, %:

N 20.11; S 11.13. $C_{11}H_{14}N_4O_3S$. Вычислено, %: N 19.84; S 11.36. ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.01 (т, 3H, $J=7.4$, CH_2CH_3), 1.67-1.80 (м, 2H, CH_2CH_3), 2.66 (т, 2H, $J=7.5$, $CH_2CH_2CH_3$), 4.42 (с, 2H, SCH_2), 5.57 (уш. с, 2H, NH_2), 6.43 (д, 1H, $J=3.4$, =CH, фуран), 6.98 (д, 1H, $J=3.4$, =CH, фуран), 12.62 (ш, 1H, $COOH$).

5-[4-Амино-5-(4-метоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]-фуран-2-карбоновая кислота (38). Выход 73%, т. пл. 195-196°C, Rf 0.64. Найдено, % : N 15.92; S 9.21. $C_{15}H_{14}N_4O_4S$. Вычислено, %: N 16.18; S 9.26. ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.85 (с, 3H, OCH_3), 4.49 (с, 2H, SCH_2), 5.84 (ш, 2H, NH_2), 6.49 (д, 1H, $J=3.4$, =CH, фуран), 7.00 (д, 1H, $J=3.4$, =CH, фуран), 12.64 (ш, 1H, $COOH$), протоны бензольного кольца – 6.95-7.00 (м, 2H), 7.95-8.00 (м, 2H).

5-[4-Амино-5-(4-этоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]-фуран-2-карбоновая кислота (39). Выход 69%, т. пл. 188-190°C, Rf 0.66. Найдено, %: N 15.45; S 9.01. $C_{16}H_{16}N_4O_4S$. Вычислено, %: N 15.55; S 8.90. ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.43 (т, 3H, $J=7.0$, CH_2CH_3), 4.09 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2), 4.48 (с, 2H, SCH_2), 5.84 (уш. с, 2H, NH_2), 6.50 (д, 1H, $J=3.4$, =CH, фуран), 7.01 (д, 1H, $J=3.4$, =CH, фуран), протоны бензольного кольца – 6.91-6.95 (м, 2H), 7.93-7.99 (м, 2H).

5-[4-Аллил-5-(4-метоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]-фуран-2-карбоновая кислота (40). Выход 75%, т. пл. 164-165 °C, Rf 0.53. Найдено, %: N 11.13; S 8.44. $C_{18}H_{17}N_3O_4S$. Вычислено, %: N 11.31; S 8.63. ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.85 (с, 3H, OCH_3), 4.48 (с, 2H, SCH_2), 4.52 (д.т., 2H, $J_1=4.6$, $J_2=2.0$, NCH_2), 4.85 (д.т., 1H, $J_1=17.2$, $J_2=2.0$, =CH₂), 5.20 (д.т., 1H, $J_1=10.5$, $J_2=2.0$, =CH₂), 5.87 (д.д.т., 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.5$, $J_3=4.6$, =CH), 6.41 (д, 1H, $J=3.4$, =CH, фуран), 6.98 (д, 1H, $J=3.4$, =CH, фуран), 12.57 (ш, 1H, $COOH$), протоны бензольного кольца – 6.97-7.02 (м, 2H), 7.50-7.55(м, 2H).

5-[4-Аллил-5-(4-этоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]-фуран-2-карбоновая кислота (41). Выход 78%, т. пл. 184-185°C, Rf 0.61. Найдено, %: N 10.72; S 8.17. $C_{19}H_{19}N_3O_4S$. Вычислено, %: N 10.90; S 8.32. ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.43 (т, 3H, $J=7.0$, CH_3), 4.09 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2), 4.48 (с, 2H, SCH_2), 4.52 (д.т., 2H, $J_1=4.6$, $J_2=1.9$, NCH_2), 4.85 (д.т.д., 1H, $J_1=17.3$, $J_2=1.9$, $J_3=0.8$, =CH₂), 5.20 (д.т.д., 1H, $J_1=10.5$, $J_2=1.9$, $J_3=0.8$, =CH₂), 5.87 (д.д.т., 1H, $J_1=17.3$, $J_2=10.5$, $J_3=4.6$, =CH), 6.42 (д, 1H, $J=3.4$, =CH, фуран), 6.99 (д, 1H, $J=3.4$, =CH, фуран), 12.55 (ш, 1H, $COOH$), протоны бензольного кольца – 6.94-6.98 (м, 2H), 7.48-7.54 (м, 2H).

5-[4-Аллил-5-(4-пропоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]-фуран-2-карбоновая кислота (42). Выход 75%, т. пл. 136-137°C, Rf

0.67. Найдено, %: N 10.59; S 8.09. $C_{20}H_{21}N_3O_4S$. Вычислено, %: N 10.52; S 8.03. ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.07 (т, 3H, $J=7.4$, CH_2CH_3), 1.77-1.89 (м, 2H,

CH_2CH_3), 3.98 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 4.49 (с, 2H, SCH_2), 4.52 (д.т., 2H, $J_1=4.7$, $J_2=2.1$, NCH_2), 4.86 (д.т., 1H, $J_1=17.2$, $J_2=2.1$, $=CH_2$), 5.21 (д.т., 1H, $J_1=10.5$, $J_2=2.1$, $=CH_2$), 5.87 (д.д.т., 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.5$, $J_3=4.7$, $=CH$), 6.42 (д, 1H, $J=3.4$, $=CH$, фуран), 6.99 (д, 1H, $J=3.4$, $=CH$, фуран), 12.60 (ш, 1H, $COOH$), протоны бензольного кольца – 6.94-6.98 (м, 2H), 7.48-7.53 (м, 2H).

5-[4-Аллил-5-(4-бутоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]-фуран-2-карбоновая кислота (43). Выход 73%, т. пл. 117-118°C, Rf 0.70. Найдено, %: N 10.02; S 7.90. $C_{21}H_{23}N_3O_4S$. Вычислено, %: N 10.16; S 7.75. ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.01 (т, 3H, $J=7.4$, CH_2CH_3), 1.46-1.59 (м, 2H, CH_2CH_3), 1.74-1.84 (м, 2H, CH_2), 4.02 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 4.49 (с, 2H, SCH_2), 4.52 (д.т., 2H, $J_1=4.7$, $J_2=1.9$, NCH_2), 4.86 (д.т., 1H, $J_1=17.1$, $J_2=1.9$, $=CH_2$), 5.21 (д.т., 1H, $J_1=10.5$, $J_2=1.9$, $=CH_2$), 5.89 (д.д.т., 1H, $J_1=17.1$, $J_2=10.5$, $J_3=4.7$, $=CH$), 6.42 (д, 1H, $J=3.4$, $=CH$, фуран), 6.99 (д, 1H, $J=3.4$, $=CH$, фуран), 12.62 (ш, 1H, $COOH$), протоны бензольного кольца – 6.94-6.98 (м, 2H), 7.48-7.53 (м, 2H).

5-[5-(4-Метоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]-фуран-2-карбоновая кислота (44). Выход 64%, т. пл. 222-224°C, Rf 0.58. Найдено, %: N 10.36; S 7.90. $C_{21}H_{17}N_3O_4S$. Вычислено, %: N 10.31; S 7.87. ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.77 (с, 3H, OCH_3), 4.47 (с, 2H, SCH_2), 6.46 (д, 1H, $J=3.4$, $=CH$, фуран), 6.99 (д, 1H, $J=3.4$, $=CH$, фуран), 12.58 (ш, 1H, $COOH$), протоны бензольных колец – 6.76-6.81 (м, 2H), 7.23-7.28 (м, 4H), 7.47-7.52 (м, 3H).

5-[5-(4-Этоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]-фуран-2-карбоновая кислота (45). Выход 66%, т. пл. 227-228°C, Rf 0.75. Найдено, %: N 10.19; S 7.48. $C_{22}H_{19}N_3O_4S$. Вычислено, %: N 9.97; S 7.61. ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.38 (т, 3H, $J=7.0$, CH_3), 4.00 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2), 4.47 (с, 2H, SCH_2), 6.46 (д, 1H, $J=3.4$, $=CH$, фуран), 6.99 (д, 1H, $J=3.4$, $=CH$, фуран), 12.57 (ш, 1H, $COOH$), протоны бензольных колец – 6.72-6.79 (м, 2H), 7.22-7.27 (м, 4H), 7.46-7.52 (м, 3H).

5-[5-(4-Пропоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]-фуран-2-карбоновая кислота (46). Выход 63%, т. пл. 217-219°C, Rf 0.65. Найдено, %: N 9.69; S 7.41. $C_{23}H_{21}N_3O_4S$. Вычислено, %: N 9.65; S 7.36. ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.02 (т, 3H, $J=7.4$, CH_3), 1.77 (к.т., 2H, $J_1=7.4$, $J_2=6.4$, CH_2CH_3), 3.89 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 4.47 (с, 2H, SCH_2), 6.46 (д, 1H, $J=3.4$, $=CH$, фуран), 6.99 (д, 1H, $J=3.4$, $=CH$, фуран), 12.60 (ш, 1H, $COOH$), протоны бензольных колец – 6.74-6.79 (м, 2H), 7.21-7.28 (м, 4H), 7.45-7.52 (м, 3H).

5-[5-(4-Бутоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]-фуран-2-карбоновая кислота (47). Выход 67%, т. пл. 211-212°C, Rf

0.82. Найдено, %: N 9.48; S 6.98. $C_{24}H_{23}N_3O_4S$. Вычислено, %: N 9.35; S 7.13. ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.97 (т, 3H, $J=7.4$, CH_3), 1.41-1.54 (м, 2H, CH_2CH_3), 1.67-1.78 (м, 2H, CH_2), 3.92 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 4.47 (с, 2H, SCH_2), 6.46 (д, 1H, $J=3.4$, $=CH$, фуран), 6.99 (д, 1H, $J=3.4$, $=CH$, фуран), 12.59 (ш, 1H, $COOH$), протоны бензольных колец – 6.73-6.78 (м, 2H), 7.21-7.28 (м, 4H), 7.46-7.52 (м, 3H).

**ՄԵԹԻԼ ԷՍԹԵՐՆԵՐ ԵՎ 5-(4H-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ-3-ԻԼՍՈՒԼՖԱՆԻԼՄԵԹԻԼ)-
ՖՈՒՐԱՆ-2-ԿԱՐԲՈՆԱԹՈՒՆԵՐ:**

ՄԻՆԹԶ ԵՎ ՄԱՍՍ-ՍՊԵԿՏՐԱԼ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՄ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ռ. Թ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ և Գ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

4,5-Դիստեղակաված 4H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոլների փոխազդեցությամբ 5-քլորմեթիլֆուրան-2-կարբոնաթթվի մեթիլ էսթերի հետ մեթանոլում կալի-ումի հիդրօքսիդի էկվիմոլյար քանակի ներկայությամբ սինթեզված են 5-(4H-1,2,4-տրիազոլ-3-իլսուլֆանիլմեթիլ)ֆուրան-2-կարբոնաթթուների մեթիլ էսթերներ, որոնք տրիազոլի օդակի 5 դիրքում պարունակում են ալկիլ, 4-ալկօքսիֆենիլ կամ ֆենօքսիմեթիլ, իսկ 4 դիրքում՝ ամինո, ալիլ, ֆենիլ, բենզիլ տեղակալիչներ: Էսթերների հիդրոլիզը մինչև թթուներ իրականացված է կալիումի հիդրօքսիդով ջուր-մեթանոլ միջավայրում: Ուսումնասիրված են էսթերների մասս-սպեկտրները:

**METHYL ETHERS AND 5-(4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YLSULFANYL-METHYL]FURAN-
2-CARBOXYLIC ACIDS.**

SYNTHESIS AND MASS-SPECTRAL INVESTIGATION

M. A. IRADYAN, N. S. IRADYAN, R. T. GRIGORYAN and G. A. PANOSYAN

The Scientific Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
Molecular Strukture Research Centre
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: nanraifok54@mail.ru

By the interaction of 4,5-disubstituted 4-H-1,2,4-triazole-3-thiols with methyl ether of 2-chloromethylfuran-5-carboxylic acid in the presence of equimolar amount of potassium hydroxide in methanol, methyl ethers of 5- (4H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanylmethyl)furan-2-carboxylic acids containing alkyl, 4-alkoxyphenyl or phenoxyethyl in the 5-position of the triazole ring and – amino, allyl, phenyl, benzyl substituents in the 4-position have been synthesized. Methyl ethers were hydrolyzed to acids with potassium hydroxide in methanol-water solution. The mass-spectra of the ethers have been investigated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Long B.L., Jelovac D., Thiantnawat A., Brodie A.M. // Clin. Cancer Res., 2002, v. 8, p. 2378.
- [2] Baum M., Buzdar A.U., Cuzick J., Forbes J., Houghton J.H., Howell A., Sahmoud T. // Cancer, 2003, v. 98, p. 1802.
- [3] Howell A., Dowsett M. // Breast Cancer Res., 2004, v.6, p. 269.
- [4] Medina P.J., Goodin S. // Clin. Ther., 2008, v. 30, №8, p. 1426.
- [5] Taburet A.M., Raguin G., Le Tiec C., Droz C., Barrail A., Vincent I., Morand-Joubert L., Chene G., Clavel F., Girard P.M. // Clin. Pharmacol. Ther., 2004, v. 75, № 4, p. 310.
- [6] Sofia M.J., Bao D., Chang W., Du J., Nagarathnam D., Rachakonda S., Reddy P.G., Ross B.S., Wang P., Zhang Hai-Ren, Bansal S., Espiritu C., Keilman M., Lam A.M., Micolochick Steuer H.M., Niu C., Otto M.J., Furman P.A. // J. Med. Chem., 2010, v. 53, №19, p. 7202.
- [7] Tanoury G.J., Hett R., Wilkinson H.S., Wald S.A., Senanayake C.H. // Tetrahedron Asymmetry, 2003, v. 14, №22, p. 3487.
- [8] Xu Yi, Wang Yan, Yan Lan, Liang Rong-Mei, Dai Bao-Di, Tang Ren-Jie, Gao Ping-Hui, Jiang Yuan-Yin. // Journal of Proteome Research, 2009, v. 8, №11, p. 5296.
- [9] Romero A.J., Pogamp P.L., Nilsson L.G., Wood N. // Clin. Pharmacol. Ther., 2002, v. 71, №4, p. 226.
- [10] Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Пароникян Р.В. // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, №3-4, с. 415.
- [11] Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Григорян Р.Т. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №1, с. 105.
- [12] Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №2, с. 246.
- [13] Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Буниатян Ж.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Григорян Р.Т., Паносян Г.А. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №1, с. 83.
- [14] Калдрикян М.А., Григорян Л.А., Мелик-Оганджян Р.Г. // Глобус науки, 2007, т. 7, с. 27.
- [15] Мнджоян А.Л., Григорян М.Т. / В сб. "Синтезы гетероциклических соединений", Ереван, 1956, т. 1, с. 36.