

## ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДК 547.792.1 + 547.792.6

### КОНДЕНСАЦИЯ 4,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ С МЕТИЛАКРИЛАТОМ И АКРИЛОНИТРИЛОМ

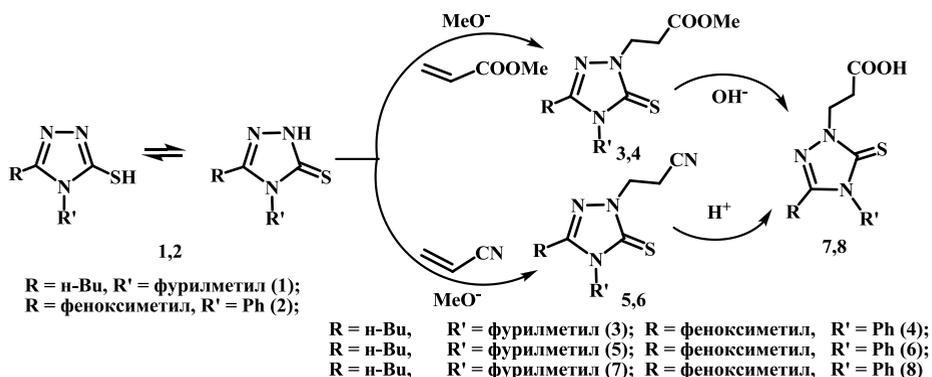
Известно, что производные 1,2,4-триазолов, обладающие широким спектром свойств, нашли применение в медицине, фармакологии, микробиологии, сельском хозяйстве, фото- и текстильной промышленности. Среди них найдены также транквилизаторы, вещества с противогрибковым, анальгетическим, антигипоксическим и гипотензивным действием, противоопухолевыми свойствами. Некоторые соединения из этого ряда используются в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов — для лечения грибковых инфекций (флуконазол, терконазол) [1], вирусных инфекций (рибавирин), психических расстройств (тразодон, нефазодон, альпразолам, триазолам), сердечно-сосудистой системы (тиотриазолин, кардиотриал), а также в качестве ингибиторов сигма-рецепторов [2] и т.д. Анализ литературных данных показал, что при изменении характера заместителя в триазольном кольце или же их положения в кольце резко меняется характер фармакологического действия [3,4].

Наряду с указанными свойствами 4,5-дизамещенные-1,2,4-триазоло-3-тиолы обладают большим синтетическим потенциалом. Эти соединения успешно применяются в качестве нуклеофилов для асимметрического синтеза небелковых  $\alpha$ -аминокислот [5,6], а 4-аллилпроизводные являются удобными исходными соединениями для получения тиазоло-триазолов и их различных производных [7].

Ранее было установлено, что при алкилировании 4,5-дизамещенных-1,2,4-триазоло-3-тиолов в присутствии оснований (поташ, натрий или калий гидроксиды), в среде абс. ацетона образуются S-производные исходных соединений [8].

С целью дальнейшего изучения химических свойств 4,5-дизамещенных-1,2,4-триазоло-3-тиолов нами впервые исследовано поведение пос-

ледних с метиловым эфиром акриловой кислоты и акрилонитрилом в условиях реакции Михаэля. Установлено, что в результате конденсации, катализируемой основаниями (метилат натрия, поташ или триэтиламин), образуются метиловые эфиры и нитрилы 3-(3,4-дизамещенных-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовых кислот (**3-6**), и при этом наилучшие результаты обеспечиваются при применении в качестве катализатора метилата натрия.



Соединения **3-6** гидролизом переведены в ранее не описанные в литературе 3-гетерилзамещенные пропионовые кислоты (**7, 8**).

Строение соединений **3-8** установлено ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектральными методами.

## Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений **3-8** получали на приборе "Nikolet Ftir Nexus" в суспензии вазелинового масла. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  растворов веществ в  $\text{DMSO}:\text{CCl}_4$  1/3 получены при  $30^\circ\text{C}$  на спектрометре "Varian Mercury-300" (300 ( $^1\text{H}$ ) и 75 ( $^{13}\text{C}$ )) МГц, внутренний стандарт — ГМДС. Для ТСХ применяли пластины "Silufol UV-254". Проявление — парами йода. Температуры плавления кристаллических веществ определяли на микронагревательном столике марки "Boetius".

Методика синтеза исходных соединений **1, 2** описана в работе [9].

**Общая методика конденсации 3,4-дизамещенных-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-5-тиолов с метиловым эфиром или нитрилом акриловой кислоты.** К смеси 8 ммоль соответствующего триазола в 40 мл ацетонитрила добавляют 0.8 мл 1*M* раствора метилата натрия в метаноле, 9.7 ммоль метилакрилата (или акрилонитрила) и перемешивают 4 ч при комнатной температуре и 5 ч при  $50\text{-}60^\circ\text{C}$ . Смесь охлаждают и в вакууме удаляют растворитель. К остатку добавляют 50 мл воды. В случае акрилонитрила выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают.

вают. Соответствующие метиловые эфиры – вязкие, неперегоняющиеся вещества, которые в дальнейшем используются в сыром виде.

**Метиловый эфир 3-(3-бутил-4-(фуран-2-илметил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты (3).** Выход 91%.  $R_f$  0.57 (гексан:ацетон – 10:3). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 0.95 (т, 3H, J = 7.3,  $CH_3$  в Bu); 1.37-1.49 (м, 2H,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ); 1.61-1.71 (м, 2H,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ); 2.66-2.73 (м, 2H, J = 6.7,  $CH_2CH_2CO$ ); 2.70 (т, 2H, J = 7.5,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ); 3.68 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 4.27-4.33 (м, 2H,  $CH_2CH_2CO$ ); 5.23 (с, 2H,  $CH_2N$ ); 6.35 (дд, 1H,  $J_1 = 3.2$ ,  $J_2 = 1.8$  СН в фуране); 6.43 (дд, 1H,  $J_1 = 3.2$ ,  $J_2 = 0.9$  СН в фуране); 7.43 (дд, 1H,  $J_1 = 1.8$ ,  $J_2 = 0.9$  СН в фуране). Найдено, %: С 55.85; Н 6.45; N 13.00; S 10.10.  $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ . Вычислено, %: С 55.71; Н 6.54; N 12.99; S 9.91. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1250 (C=S); 1546, 1562 (C=N); 1602 (C=C); 1743 (C=O); 3111, 3129, 3150 (=CH).

**Метиловый эфир 3-(3-(феноксиметил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты (4).** Выход 95%.  $R_f$  0.45 (гексан:ацетон – 10:3). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 2.84 (т, 2H, J = 7.5,  $CH_2CH_2CO$ ); 3.70 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 4.41 (т, 2H, J = 7.5,  $CH_2CH_2CO$ ); 4.92 (с, 2H,  $CH_2O$ ); 6.78, 6.91, 7.18, 7.49 (все м, 2H, 1H, 2H, 5H, Ph); Найдено, %: С 61.60; Н 5.30; N 11.50; S 8.75.  $C_{19}H_{19}N_3O_3S$ . Вычислено, %: С 61.77; Н 5.18; N 11.37; S 8.68. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1252 (C=S); 1569, 1585 (C=N); 1598 (C=C); 1741 (C=O); 3042, 3051, 3059, 3095, 3184 (=CH).

**3-(3-Бутил-4-(фуран-2-илметил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-пропионитрил (5).** Выход 82%, т.пл. 58-60°C ( $H_2O:EtOH - 20:1$ ).  $R_f$  0.48 (гексан:ацетон – 10:3). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 0.95 (т, 3H, J = 7.3,  $CH_3$  в Bu); 1.37-1.49 (м, 2H,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ); 1.62-1.72 (м, 2H,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ); 2.74 (т, 2H, J = 7.5,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ); 2.98 (т, 2H, J = 6.7,  $CH_2CH_2CN$ ); 4.37 (т, 2H, J = 6.7,  $CH_2CH_2CN$ ); 5.24 (с, 2H,  $CH_2N$ ); 6.35 (дд, 1H,  $J_1 = 3.2$ ,  $J_2 = 1.9$  СН в фуране); 6.43 (дд, 1H,  $J_1 = 3.2$ ,  $J_2 = 0.9$  СН в фуране); 7.43 (дд, 1H,  $J_1 = 1.9$ ,  $J_2 = 0.9$  СН в фуране). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.20; 15.66; 21.39; 24.14; 26.99; 40.21; 43.85; 109.11; 110.15; 116.26; 142.05; 147.62; 150.99. Найдено, %: С 58.05; Н 6.15; N 19.35; S 11.15.  $C_{14}H_{18}N_4OS$ . Вычислено, %: С 57.91; Н 6.25; N 19.29; S 11.04. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1251 (C=S); 1544, 1563 (C=N); 1601 (C=C); 2255 (C $\equiv$ N); 3112, 3128, 3149 (=CH).

**3-(3-(Феноксиметил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионитрил (6).** Выход 84%, т.пл. 100-101°C ( $H_2O:EtOH - 4:1$ ).  $R_f$  0.61 (гексан:ацетон – 2.0:0.95). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.09 (т, 2H, J = 6.6,  $CH_2CH_2CN$ ); 4.50 (т, 2H, J = 6.6,  $CH_2CH_2CN$ ); 4.97 (с, 2H,  $CH_2O$ ); 6.79, 6.91, 7.19, 7.50 (все м, 2H, 1H, 2H, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 15.70; 44.22; 59.58; 114.36; 116.56; 127.50; 128.71; 128.87; 129.13; 133.29; 146.29; 146.62; 156.82; 168.03. Найдено, %: С 64.15; Н 4.90; N 16.80; S 9.47.

$C_{18}H_{16}N_4OS$ . Вычислено, %: С 64.26; Н 4.79; N 16.65; S 9.53. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1253 (C=S); 1568, 1587 (C=N); 1597 (C=C); 2251 (C $\equiv$ N); 3042, 3050, 3060, 3094, 3184 (=CH).

**Гидролиз веществ 3-6.** Метод а. Смесь 0.015 моля соответствующего метилового эфира 3-(3,4-дизамещенного-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты, 3 мл этанола и 1.2 г едкого натра в виде 40% раствора нагревают 5 ч при 80-90°C. После охлаждения смесь разбавляют водой и подкисляют соляной кислотой до pH 2-3. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

**3-(3-Бутил-4-(фуран-2-илметил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-пропионовая кислота (7).** Выход 89%, т.пл. 78-79°C ( $H_2O:EtOH - 30:1$ ).  $R_f$  0.57 (бензол:ацетон:этанол - 0.6:15:5). Спектр ЯМР  $^1H, \delta$ , м.д., Гц: 0.95 (т, 3H, J = 7.3,  $CH_3$  в Bu); 1.36-1.48 (м, 2H,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ); 1.60-1.70 (м, 2H,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ); 2.69-2.74 (м, 2H, J = 6.7,  $CH_2CH_2CO$ ); 2.70 (т, 2H, J = 7.5,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ); 4.26-4.32 (м, 2H,  $CH_2CH_2CO$ ); 5.22 (с, 2H,  $CH_2N$ ); 6.34 (дд, 1H,  $J_1 = 3.2, J_2 = 1.8$  СН в фуране); 6.42 (дд, 1H,  $J_1 = 3.2, J_2 = 0.9$  СН в фуране); 7.42 (дд, 1H,  $J_1 = 1.8, J_2 = 0.9$  СН в фуране); 12.12 (ш.с., 1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C, \delta$ , м.д.: 13.25; 21.48; 24.19; 27.11; 31.77; 40.09; 44.04; 109.6; 110.17; 141.97; 147.85; 150.42; 165.77; 171.05. Найдено, %: С 54.50; Н 6.00; N 13.70; S 10.45.  $C_{14}H_{19}N_3O_3S$ . Вычислено, %: С, 54.35; Н, 6.19; N, 13.58; S, 10.36. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1268 (C=S); 1567 (C=N); 1602 (C=C); 1691, 1733 (C=O); 3070, 3110, 3121, 3144, 3162 (=CH, OH).

**3-(3-(Феноксиметил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовая кислота (8).** Выход 88%, т.пл. 109-110°C ( $H_2O:EtOH - 30:1$ ).  $R_f$  0.45 (бензол:ацетон:этанол - 0.6:15:5). Спектр ЯМР  $^1H, \delta$ , м.д., Гц: 2.84 (т, 2H, J = 7.5,  $CH_2CH_2CO$ ); 4.41 (т, 2H, J = 7.5,  $CH_2CH_2CO$ ); 4.92 (с, 2H,  $CH_2O$ ); 6.78, 6.91, 7.18, 7.49 (все м, 2H, 1H, 2H, 5H, Ph); 12.24 (ш.с., 1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C, \delta$ , м.д.: 31.77; 44.12; 59.62; 114.40; 121.21; 127.61; 128.66; 128.73; 128.93; 129.09; 133.52; 146.11; 156.93; 167.63; 171.133. Найдено, %: С 61.00; Н 4.95; N 11.95; S 9.15.  $C_{18}H_{17}N_3O_3S$ . Вычислено, %: С 60.83; Н 4.82; N 11.82; S 9.02. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1240 (C=S); 1580, 1588 (C=N); 1600 (C=C); 1712 (C=O); 3048, 3055, 3090, 3185, 3351 (=CH, OH).

Метод б. К нагретому до 150°C 3.5 мл 75% серной кислоты добавляют 0.01 моля соответствующего 3-(3,4-дизамещенного-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)пропионитрила. Смесь перемешивают 2 ч при 150-160°C и 1 ч при 190°C. После охлаждения смесь разбавляют водой и подщелачивают раствором едкого натра до pH 9-10, осадок фильтруют. Фильтрат подкисляют соляной кислотой до pH 2-3. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

3-(3-Бутил-4-(фуран-2-илметил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-пропионовая кислота (7). Выход 80%, т.пл. 78-79°C (H<sub>2</sub>O:EtOH – 30:1).

3-(3-(Феноксиметил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовая кислота (8). Выход 82%, т.пл. 109-110°C (H<sub>2</sub>O:EtOH – 30:1).

Полученные по методу *a* соединения **7**, **8** идентичны соединениям, полученным по методу *б*, а смесь соответствующих кислот не дает депрессии температуры плавления.

#### 4,5-ԵՐԿՏԵՂԱԿԱՎԱԾ-1H-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈՒ-3-ԹԻՈՒՆՆԵՐԻ ՎՈՆԳԵՆՍՈՒՄԸ ՄԵԹԻԼԱԿՐԻԼԱՏԻ ԵՎ ԱԿՐԻԼՈՆԻՏՐԻԼԻ ՆՏԵ

Տ. Վ. ՂՈՉԻԿՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Ա.Ս.ԳԱԼՍՏՅԱՆ, Վ. Ս. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ,  
Վ. Ռ. ՖՐԱՆԳՅԱՆ, Ա. Տ. ՂՈՉԻԿՅԱՆ և Լ. Ե. ՆԻԿԻՏԻՆԱ

Ուսումնասիրվել է 4,5-երկտեղակալված-1H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոլների կոնդենսումը մեթիլակրիլատի և ակրիլոնիտրիլի հետ Հիմնային կատալիզատորների (նատրիումի մեթիլատ, պոտաշ, տրիէթիլամին) ներկայությամբ: Հաստատված է, որ լավագույն արդյունքներ ապահովվում են ռեակցիան նատրիումի մեթիլատով կատալիզելիս, որի հետևանքով բարձր ելքերով ստացվում են նախկինում գրականություն մեջ չնկարագրված 3-(3,4-երկտեղակալված-5-թիօքսո-4,5-գիհիդրո-1H-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ)պրոպիոնաթթվի մեթիլէսթերներ և նիտրիլներ: Իրականացվել է ստացված միացությունների Հիմնային և թթվային հիդրոլիզ: Ցույց է արված, որ հիդրոլիզի արդյունքում ստացվում են համապատասխան 3-հետերիլտեղակալված պրոպիոնաթթուներ:

#### THE CONDENSATION OF 4,5-DISUBSTITUTED-1H-1,2,4-TRIAZOLE-3- THIOLES WITH METHYLACRYLATE AND ACRYLONITRILE

T. V. GHOCHIKYAN<sup>a</sup>, M. A. SAMVELYAN<sup>a</sup>, A. S. GALSTYAN<sup>a</sup>,  
V. S. HARUTYUNYAN<sup>a</sup>, V. R. FRANGYAN<sup>a</sup>, A. T. GHOCHIKYAN<sup>b</sup> and L. E. NIKITINA<sup>c</sup>

<sup>a</sup>) Yerevan State University

1, A. Manoukyan Str., 0025, Yerevan, Armenia

E-mail: msamvelyan@ysu.am

<sup>b</sup>) Yerevan State Medical University

2, Koryun Str., 0025, Yerevan, Armenia

E-mail: anna\_ghochikyan@mail.ru

<sup>c</sup>) Kazan State Medical University

49, Butlerow Str., 420012, Kazan, Russia

E-mail: nikitl@mail.ru

The condensation of 4,5-disubstituted-1H-1,2,4-triazole-3-thiols with methylacrylate and acrylonitrile in the presence of basic catalysts (sodium methylate, potash, triethylamine) has been investigated. It was established that the best results were observed by using sodium methylate as a catalyst. The realized reactions resulted in methyl esters and nitriles of 3-(3,4-disubstituted-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propionic acids obtained for the first time. The basic and acids hydrolysis of the resulted compounds was realized, which led to the corresponding 3-heterylsubstituted propionic acids.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Пат. 2173994 (2001) РФ.  
[2] Пат. 2451015 (2012) РФ.  
[3] *Xinyong Liu, Renzhang Yan, Niangen Chen, Wenfang Xu, Maria Molina M.T., Vegas S.* // *Molecules*, 2006, v.11, №11, p. 827.  
[4] *Rn-Zang Yan, Xin-Yong Liu, Wen-Fang Xu, Pannecouque C., Witvrouw M., De Clercq E.* // *Arch.Pharm.Res.*, 2006, v. 29, №11, p. 957.  
[5] *Saghyan A.S., Simonyan H.M., Stepanyan L.A., Ghazaryan S.G., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Ghochikyan T.V., Ghochikyan V.T., Hovhannisyan N.A., Gevorgyan A., Iaroshenko V.O., Langer P.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, v. 23, p. 891.  
[6] *Saghyan A.S., Simonyan H.M., Petrosyan S.G., Mkrtchyan A.F., Khachatryan L.V., Geolchanyan A.V., Ghochikyan T.V., Samvelyan M.A., Kelzhanova N., Saginayev A.T., Langer P.* // *Z.Naturforsch*, 2014, v. 69b, p. 451.  
[7] *Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Арутюнян Э.В., Коцинян А.Э., Лангер П.* // *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, №1, с. 140.  
[8] *Кочикян Т.Ж., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г.* // *ЖОрХ*, 2010, т. 46, вып. 4, с. 560.  
[9] Пат. 2040 А2 (2007) РА.

а) Ереванский государственный университет  
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1  
E-mail: msamvelyan@ysu.am

б) Ереванский государственный  
медицинский университет  
Армения, 0025, Ереван, ул. Корюна, 2  
E-mail: anna\_ghochikyan@mail.ru

с) Казанский государственный  
медицинский университет  
Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49  
E-mail: nikitl@mail.ru

**Т. В. КОЧИКЯН<sup>а</sup>**  
**М. А. САМВЕЛЯН<sup>а</sup>**  
**А. С. ГАЛСТЯН<sup>а</sup>**

**В. С. АРУТЮНЯН<sup>а</sup>**  
**В. Р. ФРАНГЯН<sup>а</sup>**  
**А. Т. КОЧИКЯН<sup>б</sup>**

**Л. Е. НИКИТИНА<sup>с</sup>**

Поступило 5 II 2015