

ИЗЫСКАНИЕ НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ  
НА БАЗЕ ФУРФУРИЛЬНЫХ И 4-ГИДРОКСИ-3-НИТРОБЕНЗИЛЬНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ 4-АЛЛИЛ-5-[4-(4'-R-ФЕНИЛ)  
ИМИДАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ]-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ

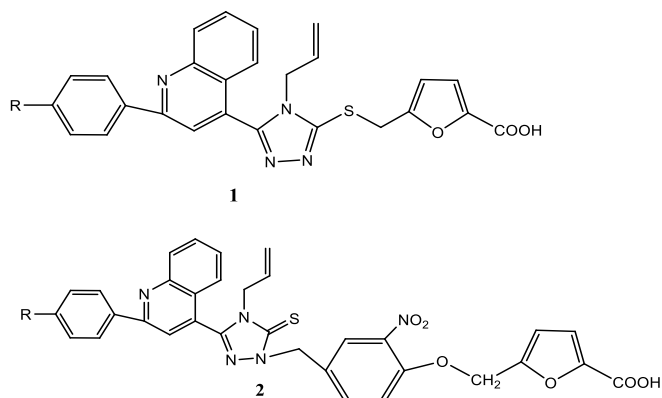
М. А. ИРАДЯН, Н. С. ИРАДЯН и А. С. СУМБАТЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
им. А.Л.Мнджояна НАН Республики Армения  
E-mail: melkon.iradyan@mail.ru

С целью изучения противоопухолевых свойств синтезированы 5-[4-аллил-5-[4-(4'-R-фенилимидазол-1-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]фуран-2-карбоновые кислоты и 4-аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[4-(4'-R-фенил)имидазол-1-илметил]-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тионы. Показано, что 4-аллил-5-(4'-R-фенилимидазол-1-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолы реагируют с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом в присутствии гидроксида калия в тионной таутомерной форме, а с метиловым эфиром 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты – в тиольной, с образованием N- и S-замещенных производных 1,2,4-триазолов.

Библ. ссылок 8.

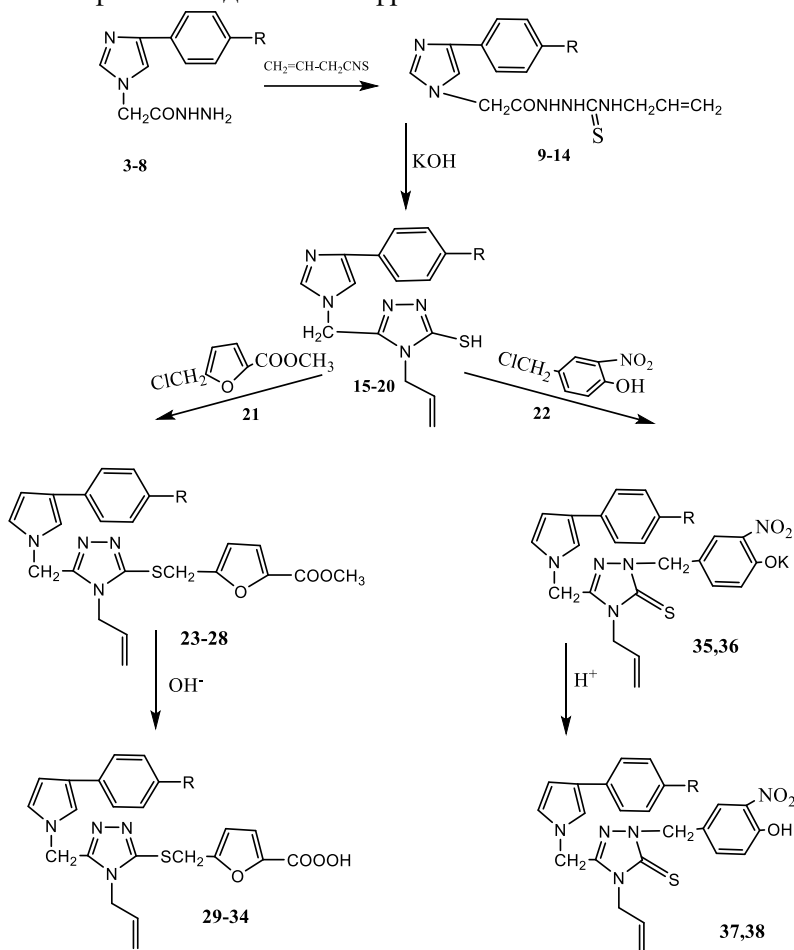
Ранее были изучены противоопухолевые свойства 4-аллил-5[2-(4-R-фенил)хинолин-4-ил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов (соединения 1,2)



R=H, Cl, Br, CH<sub>3</sub>O...C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O

Обнаружено, что они обладают определенным уровнем сродства к EGFR рецептору тирозинкиназы [1-3]. Установлено, что пентилоксип-

производное в ряду фуранкарбоновых кислот (соединение **1**, R=C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O) – наиболее сильный ингибитор EGFR [4]. В продолжение исследований синтезированы фурфурильные и 4-гидрокси-3-нитробензильные производные 1,2,4-триазол-3-тиолов, содержащие в своей структуре замещенный фенилимидазольный фрагмент.



R=F, Cl, NO<sub>2</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>

R=F (3, 9, 15, 23, 29); R=Cl (4,10,16,24,30); R=NO<sub>2</sub> (5,11, 17, 25,31); R=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (6,12,18,26,32)

R=OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (7,13,19,27,33); R=NHCOCH<sub>3</sub> (8,14,20,28,34); R=Cl(16,35,37); R=NO<sub>2</sub> (17,36,38)

Исходные гидразиды **3-8** [5,6] поставлены во взаимодействие с аллилизотиоцианатом, и полученные N<sup>4</sup>-аллилтиосемикарбазиды **9-14** циклизованы гидроксидом калия в 4-аллил-5--[4-(4'R-фенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолы **15-20**. Последние существуют в тион-тиольной таутомерной форме, и в зависимости от реагентов реакция идёт по атому серы или азота. Взаимодействие тиолов **15-20** с метиловым эфиром 5-хлорметилфуранкарбоновой кислоты **21** проведено в присутствии эквимольного количества гидроксида калия. В результате получены S-замещенные производные метил-4Н-1, 2, 4-триазол-3-

илсульфанил-метил-2-фууроатов **23-25**. Эфирная группа в последних гидролизована гидроксидом калия до карбоксильной (соединения **29-34**). В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах **23-34** сигнал от SCH<sub>2</sub>-группы проявляется при 4.47 **23-27** и 4.44 **29-34**, что характерно для S-замещенных 1,2,4-триазол-3-тиолов. Ранее были получены экспериментальные данные о том, что 1,2,4-триазол-3-тиолы, содержащие заместитель в 4-ом положении, реагируют с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом в тионной таутомерной форме с образованием N-замещенных производных [2,7,8]. Взаимодействие тионов **15-20** с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом **22** также приводит к N-замещению. Соединения **35** и **36** получены взаимодействием триазол-3-тиолов с хлорметилом **22** в присутствии гидроксида калия в соотношении 1:2. Калиевые соли **35** и **36** переведены в основания **37** и **38** действием уксусной кислоты.

### Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR". Спектры ЯМР <sup>1</sup>H зарегистрированы на приборе Varian "Mercury-300 VX" в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний эталон – ТМС. Температура плавления определена на микронагревательном столике "Бозеиус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" для соединений **9-14**, **15-20**, **23-28**, **37**, **38** – в системе этилацетат–метанол–вода 10:2:1, Для **29-34**, **35**, **36** – этилацетат–метанол–хлороформ–вода, 7:2:1:1. Проявление – УФ светом.

**Общая методика синтеза N<sup>4</sup>-аллилтиосемикарбазидов 4-(4-R<sup>1</sup>-фенилимидазол-1-уксусных кислот (9-14).** Смесь 0.3 г (0.003 моля) аллилизотиоцианата, 0.003 моля гидразида (**3-8**) и 20 мл метанола кипятят 3-4 ч и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают на фильтре эфиром.

**N<sup>4</sup>-Аллилтиосемикарбазид 4-(4-фторфенил)имидазол-1-уксусной кислоты (9).** Выход 81%, т. пл. 188-190°C, R<sub>f</sub> 0.62. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3290, 3110 (NH), 1710 (C=O), 1642, 1598 (C=C-C=N), 1064 (C=S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 4.13-4.21 (м, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 4.72 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.07 дк (1H, J<sub>1</sub>=10.3, J<sub>2</sub>=1.6, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.18 дк (1H, J<sub>1</sub>=17.2, J<sub>2</sub>=1.6, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.87 ддт (1H, J<sub>1</sub>=17.2, J<sub>2</sub>=10.3, J<sub>3</sub>=5.2, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 6.98-7.07 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.69-7.77 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.42 д (1H, J=1.0, =CH, имидазол), 7.55 д (1H, J=1.0, =CH, имидазол), 8.03 уш.т (1H, J=5.7, NHCH<sub>2</sub>), 9.24 уш.с (1H, NH), 10.09 уш.с (1H, NH). Найдено, %: N 20.92; S 9.48. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>OS. Вычислено, %: N 21.01; S 9.62.

**N<sup>4</sup>-Аллилтиосемикарбазид 4-(4-хлорфенил)имидазол-1-уксусной кислоты (10).** Выход 91%, т. пл. 203-204°C, R<sub>f</sub> 0.65. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3250, 3100 (NH), 1708 (C=O), 1638 (C=C-C=N), 1062 (C=S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 4.13-4.21 м (2H, NHCH<sub>2</sub>), 4.72 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 5.07 дк (1H, J<sub>1</sub>=10.3, J<sub>2</sub>=1.5, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.17 дк (1H, J<sub>1</sub>=17.2, J<sub>2</sub>=1.5,

$\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ), 5.87 ддт (1H,  $J_1=17.2$ ,  $J_2=10.3$ ,  $J_3=5.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ), 7.25-7.31 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 7.68-7.75 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 7.48 д (1H,  $J=1.0$ , =CH, имидазол), 7.57 д (1H,  $J=1.0$ , =CH, имидазол), 8.04 уш.т (1H,  $J=5.5$ ,  $\underline{\text{NHCH}_2}$ ), 9.25 уш.с (1H, NH), 10.10 уш.с (1H, NH). Найдено, %: N 19.89; S 9.04.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{OS}$ . Вычислено, %: N 20.02; S 9.16.

**N<sup>4</sup>-Аллилтиосемикарбазид 4-(4-нитрофенил)имидазол-1-уксусной кислоты (11).** Выход 73%, т. пл. 204-206°C,  $R_f$  0.61. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3253, 3151, 3097 (NH), 1710 (C=O), 1637, 1599 (C=C-C=N), 1061 (C=S). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 4.13-4.22 м (2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.78 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.07 дк (1H,  $J_1=10.3$ ,  $J_2=1.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ), 5.18 дк (1H,  $J_1=17.3$ ,  $J_2=1.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ), 5.88 ддт (1H,  $J_1=17.3$ ,  $J_2=10.3$ ,  $J_3=5.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ), 7.67 д (1H,  $J=1.0$ , =CH, имидазол), 7.78 д (1H,  $J=1.0$ , =CH, имидазол), 7.93-8.00 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), 8.13-8.22 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), 8.05 уш.т (1H,  $J=5.5$ ,  $\underline{\text{NHCH}_2}$ ), 9.26 уш.с (1H, NH), 10.13 уш.с (1H, NH). Найдено, %: N 23.22; S 8.83.  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$ . Вычислено, %: N 23.32; S 8.90.

**N<sup>4</sup>-Аллилтиосемикарбазид 4-(4-этоксифенил)имидазол-1-уксусной кислоты (12).** Выход 86%, т. пл. 195-197°C,  $R_f$  0.59. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3250, 3143, 3100 (NH), 1708 (C=O), 1610 (C=C-C=N), 1064 (C=S). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 1.40 т (3H,  $J=6.9$ ,  $\text{CH}_3$ ), 4.02 к (2H,  $J=6.9$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 4.13-4.20 м (2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.69 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.08 дк (1H,  $J_1=10.3$ ,  $J_2=1.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ), 5.17 дк (1H,  $J_1=17.2$ ,  $J_2=1.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ), 5.87 ддт (1H,  $J_1=17.2$ ,  $J_2=10.3$ ,  $J_3=5.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ), 6.78-6.85 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$ ), 7.58-7.64 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$ ), 7.31 д (1H,  $J=1.0$ , =CH, имидазол), 7.52 д (1H,  $J=1.0$ , =CH, имидазол), 8.02 уш.т (1H,  $J=5.6$ ,  $\underline{\text{NHCH}_2}$ ), 9.23 уш.с (1H, NH), 10.08 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 19.36; S 8.44.  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: N 19.48; S 8.52.

**N<sup>4</sup>-Аллилтиосемикарбазид 4-(4-пропоксифенил)имидазол-1-уксусной кислоты (13).** Выход 92%, т. пл. 196-198°C,  $R_f$  0.60. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3264, 3150 (NH), 1710 (C=O), 1640, 1614 (C=C-C=N), 1065 (C=S). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 1.06 т (3H,  $J=7.4$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.74-1.86 м (2H,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 3.92 т (2H,  $J=6.5$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 4.13-4.21 м (2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.69 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.08 дк (1H,  $J_1=10.3$ ,  $J_2=1.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ), 5.18 дк (1H,  $J_1=17.2$ ,  $J_2=1.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ), 5.88 ддт (1H,  $J_1=17.2$ ,  $J_2=10.3$ ,  $J_3=5.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ), 6.79-6.85 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$ ), 7.57-7.64 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$ ), 7.31 д (1H,  $J=1.2$ , =CH, имидазол), 7.52 д (1H,  $J=1.2$ , =CH, имидазол), 8.03 уш.т (1H,  $J=5.7$ ,  $\underline{\text{NHCH}_2}$ ), 9.23 уш.с (1H, NH), 10.08 уш.с (1H, NH). Найдено, %: N 18.57; S 8.41.  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: N 18.75; S 8.58.

**N<sup>4</sup>-Аллилтиосемикарбазид 4-(4-ацетиламинофенил)имидазол-1-уксусной кислоты (14).** Выход 67%, т. пл. 231-232°C,  $R_f$  0.53. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3294, 3100 (NH) 1713, 1667 (C=O), 1603 (C=C-C=N), 1068 (C=S). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 2.04 с (3H,  $\text{COCH}_3$ ); 4.75 с (2H,  $\text{NH}_2$ ); 5.07 дк (1H,  $J$  10.4, 1.5, = $\text{CH}_2$ ); 5.16 дк (1H,  $J=17.3$ , 1.5, = $\text{CH}_2$ ); 5.86 ддт (1H,  $J=17.3$ , 10.4, 5.2, =CH); 7.44 д (1H,  $J=1.0$ , =NCH); 7.52-7.57 м

(2H) и 7.59-7.64 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.72 д (1H, J=1.0, =NCH); 8.14 уш т (1H, J=5.4, NHCH<sub>2</sub>); 9.25 уш с (1H, NH); 9.74 с (1H, NH); 10.14 уш с (1H, NH). Найдено, %: N 22.70; S 8.41. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: N 22.56; S 8.61.

**Общая методика синтеза 4-аллил-5-(4'-R<sup>1</sup>-фенилимидазол-1-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов (15-20).** Смесь 0.01 моля N<sup>4</sup>-аллил-тиосемикарбазида **9-14**, 0.84 г (0.015 моля) едкого кали и 35 мл воды кипятят 2-3 ч. Раствор фильтруют и подкисляют уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают на фильтре водой.

**4-Аллил-5-[4-(4'-фторфенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (15).** Выход 89 %, т. пл. 240-241°C, R<sub>f</sub> 0.66. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2700 (NH), 1645 (C=C-C=N), 1066 (C=S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 4.67 дт (2H, J<sub>1</sub>=5.4, J<sub>2</sub>=1.5, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.09 дтд (1H, J<sub>1</sub>=17.4, J<sub>2</sub>=1.5, J<sub>3</sub>=1.1, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.09 дтд (1H, J<sub>1</sub>=10.0, J<sub>2</sub>=1.5, J<sub>3</sub>=1.1, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.33 с (2H, NCH<sub>2</sub>); 5.74 ддт (1H, J<sub>1</sub>=17.4, J<sub>2</sub>=10.0, J<sub>3</sub>=5.4, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 6.97-7.05 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 7.40 д (1H, J=1.2, =CH, имидазол); 7.66 д (1H, J=1.2, =CH, имидазол); 7.68-7.75 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 13.75 уш.с (1H, SH). Найдено, %: N 22.15; S 10.11. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>5</sub>S. Вычислено, %: N 22.21; S 10.17.

**4-Аллил-5-[4-(4'-хлорфенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (16).** Выход 92%, т. пл. 247-248°C, R<sub>f</sub> 0.68. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3145, 3023 (NH), 1643 (C=C-C=N), 1066 (C=S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 4.67 дт (2H, J<sub>1</sub>=5.5, J<sub>2</sub>=1.5, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.05-5.12 м (2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.33 с (2H, NCH<sub>2</sub>); 5.74 ддт (1H, J<sub>1</sub>=17.4, J<sub>2</sub>=10.0, J<sub>3</sub>=5.5, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 7.27 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl); 7.71 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl); 7.48 д (1H, J=1.2, CH, имидазол); 7.69 д (1H, J=1.2, CH, имидазол); 13.76 с (1H, SH). Найдено, %: N 21.05; S 9.59. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>S. Вычислено, %: N 21.11; S 9.66.

**4-Аллил-5-[4-(4'-нитрофенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (17).** Выход 88%, т. пл. 233-234°C, R<sub>f</sub> 0.61. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3119 (NH), 1661, 1601 (C=C-C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 4.69 дт (2H, J<sub>1</sub>=5.4, J<sub>2</sub>=1.5, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.05-5.13 м (2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.38 с (2H, NCH<sub>2</sub>); 5.75 ддт (1H, J<sub>1</sub>=17.3, J<sub>2</sub>=10.2, J<sub>3</sub>=5.4, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 7.78 д (1H, J=1.2, CH, имидазол); 7.79 д (1H, J=1.2, CH, имидазол); 7.97 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 8.16 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 13.77 с (1H, SH). Найдено, %: N 24.33; S 9.27. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: N 24.55; S 9.36.

**4-Аллил-5-[4-(4'-этоксифенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (18).** Выход 85%, т. пл. 212-213°C, R<sub>f</sub> 0.64. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3450 (NH), 1647 (C=C-C=N), 1066 (C=S). ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.40 т (3H, J=7.0, CH<sub>3</sub>); 4.02 к (2H, J=7.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.66 дт (2H, J<sub>1</sub>=5.4, J<sub>2</sub>=1.5, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.09 дтд (1H, J<sub>1</sub>=17.6, J<sub>2</sub>=1.5, J<sub>3</sub>=1.1, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.10 дтд (1H, J<sub>1</sub>=9.9, J<sub>2</sub>=1.5, J<sub>3</sub>=1.1, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.31 с (2H, NCH<sub>2</sub>); 5.73 ддт (1H, J<sub>1</sub>=17.6, J<sub>2</sub>=9.9, J<sub>3</sub>=5.4, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 6.77-6.82 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 7.78 д (1H, J=1.2, CH, имидазол); 7.56-7.61 м (2H,

$C_6H_4OC_2H_5$ ); 7.62 д (1H,  $J=1.2$ , CH, имидазол); 13.73 с (1H, SH). Найдено, %: N 20.47; S 9.30.  $C_{17}H_{19}N_5OS$ . Вычислено, %: N 20.51; S 9.39.

**4-Аллил-5-[4-(4'-пропоксифенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (19).** Выход 91%, т. пл. 203-204°C,  $R_f$  0.60. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3485 (NH), 1649 ( $C=C-C=N$ ), 1067 ( $C=S$ ). ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\psi$ : 1.05 т (3H,  $J=7.4$ ,  $CH_3$ ); 1.73-1.85 м (2H,  $\underline{CH_2CH_3}$ ); 3.91 т (2H,  $J=6.5$ ,  $OCH_2$ ); 4.66 дт (2H,  $J_1=5.5$ ,  $J_2=1.5$ ,  $\underline{CH_2CH=CH_2}$ ); 5.09 дтд (1H,  $J_1=17.5$ ,  $J_2=1.5$ ,  $J_3=1.1$ ,  $CH_2CH=\underline{CH_2}$ ); 5.10 дтд (1H,  $J_1=10.0$ ,  $J_2=1.5$ ,  $J_3=1.1$ ,  $CH_2CH=\underline{CH_2}$ ); 5.31 с (2H,  $NCH_2$ ); 5.73 ддт (1H,  $J_1=17.5$ ,  $J_2=10.0$ ,  $J_3=5.5$ ,  $CH_2CH=\underline{CH_2}$ ); 6.78-6.83 м (2H,  $C_6H_4OC_3H_7$ ); 7.78 д (1H,  $J=1.2$ , =CH, имидазол); 7.57-7.62 м (2H,  $C_6H_4OC_3H_7$ ); 7.63 д (1H,  $J=1.2$ , =CH, имидазол); 13.74 уш.с (1H, SH). Найдено, %: N 19.55; S 8.96.  $C_{18}H_{21}N_5OS$ . Вычислено, %: N 19.70; S 9.02.

**4-Аллил-5-[4-(4'-ацетиламинофенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (20).** Выход 68.4%, т. пл. 204-206°C,  $R_f$  0.60. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3400, 3315 (NH), 1650 ( $C=O$ ), 1640 ( $C=C-C=N$ ), 1063 ( $C=S$ ). ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\psi$ : 2.03 с (3H,  $CH_3$ ); 4.67 уш.д (2H,  $J=5.3$ ,  $CH_2$ ); 5.07-5.15 м (2H, = $CH_2$ ); 5.32 с (2H,  $NCH_2$ ); 5.75 ддт (1H,  $J=17.3$ , 10.3, 5.3, =CH); 7.34 д (1H,  $J=1.1$ , =CH); 7.48-7.62 м (4H,  $C_6H_4$ ); 7.64 д (1H,  $J=1.1$ , =CH); 9.61 с (1H, NH); 13.74 м (1H, SH). Найдено, %: N 23.53; S 9.11.  $C_{17}H_{18}N_6OS$ . Вычислено, %: N 23.71; S 9.05.

**Общая методика синтеза метил 5-{4-аллил-5-[4-(4'-R<sup>1</sup>-фенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил}-2-фууроатов (23-28).** Растворяют 0.56 г (0.01 моля) гидроксида калия в 25 мл метанола, при нагревании растворяют 0.01 моля соответствующего триазол-3-тиола 15-20 и после охлаждения раствора добавляют 1.76 г (0.01 моля) метилового эфира 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты (21) и кипятят 4 ч. Затем часть метанола отгоняют, добавляют воду, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из метанола.

**Метил 5-{4-аллил-5-[4-(4'-фторфенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил}-2-фууроат (23).** Выход 75%, т. пл. 121-122°C,  $R_f$  0.62. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1725 ( $C=O$ ), 1646 ( $C=C-C=N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\psi$ : 4.47 с (2H,  $SCH_2$ ); 4.54 дт (2H,  $J_1=5.1$ ,  $J_2=1.6$ ,  $\underline{CH_2CH=CH_2}$ ); 4.80 дт (1H,  $J_1=17.1$ ,  $J_2=1.6$ ,  $CH_2CH=\underline{CH_2}$ ); 5.01 дт (1H,  $J_1=10.3$ ,  $J_2=1.6$ ,  $CH_2CH=\underline{CH_2}$ ); 5.40 с (2H,  $NCH_2$ ); 5.58 ддт (1H,  $J_1=17.1$ ,  $J_2=10.3$ ,  $J_3=5.1$ ,  $CH_2CH=\underline{CH_2}$ ); 6.41 д (1H,  $J=3.4$ , =CH фуран); 6.97-7.05 м (2H,  $C_6H_4F$ ); 7.01 д (1H,  $J=3.4$ , =CH, фуран); 7.38 д (1H,  $J=1.1$ , =CH, имидазол); 7.67 д (1H,  $J=1.1$ , =CH, имидазол); 7.67-7.75 м (2H,  $C_6H_4F$ ). Найдено, %: N 15.39; S 7.02.  $C_{22}H_{20}FN_5O_3S$ . Вычислено, %: N 15.44; S 7.07.

**Метил 5-{4-аллил-5-[4-(4'-хлорфенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил}-2-фууроат (24).** Выход 73%, т. пл. 116-118°C,  $R_f$  0.65. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1726 ( $C=O$ ), 1645 ( $C=C-C=N$ ).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 3.81 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.47 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ); 4.54 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 4.80 уш.д (1H,  $J=17.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.00 уш.д (1H,  $J=10.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.41 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ); 5.58 ддт (1H,  $J_1=17.2$ ,  $J_2=10.4$ ,  $J_3=5.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 6.41 д (1H,  $J=3.4$ , фуран); 7.01 д (1H,  $J=3.4$ , фуран); 7.27 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ); 7.45 уш.с (1H, имидазол); 7.69 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 7.69 (уш.с, 1H, имидазол). Найдено, %: N 14.80; S 6.73.  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: N 14.90; S 6.82.

**Метил 5-[4-аллил-5-[4-(4'-нитрофенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]-2-фуроат (25).** Выход 72%, т. пл. 138-140°C,  $R_f$  0.60. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1721 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1640 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 1.34 т (3H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_3$ ); 4.48 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ); 4.57 дт (2H,  $J_1=5.1$ ,  $J_2=1.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 4.80 дк (1H,  $J_1=17.3$ ,  $J_2=1.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.00 дк (1H,  $J_1=10.4$ ,  $J_2=1.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.46 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ); 5.60 ддт (1H,  $J_1=17.3$ ,  $J_2=10.4$ ,  $J_3=5.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 6.42 д (1H,  $J=3.4$ ,  $=\text{CH}$ , фуран); 6.99 д (1H,  $J=3.4$ ,  $=\text{CH}$ , фуран); 7.76 д (1H,  $J=1.0$ ,  $=\text{CH}$ , имидазол); 7.79 д (1H,  $J=1.0$ ,  $=\text{CH}$ , имидазол); 7.93-7.99 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ); 8.13-8.18 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ). Найдено, %: N 17.43; S 6.61.  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: N 17.49; S 6.67.

**Метил 5-[4-аллил-5-[4-(4'-этоксифенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]-2-фуроат (26).** Выход 70%, т. пл. 158-159°C,  $R_f$  0.60. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1718 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1640 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 1.40 т (3H,  $J=6.9$ ,  $\text{CH}_3$ ); 3.81 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.02 к (2H,  $J=6.9$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 4.46 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ); 4.53 дт (2H,  $J_1=5.1$ ,  $J_2=1.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 4.81 дт (1H,  $J_1=17.1$ ,  $J_2=1.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.02 дт (1H,  $J_1=10.3$ ,  $J_2=1.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.38 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ); 5.57 ддт (1H,  $J_1=17.1$ ,  $J_2=1.6$ ,  $J_3=5.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 6.40 д (1H,  $J=3.5$ ,  $=\text{CH}$ , фуран); 6.76-6.82 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 7.56-7.61 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 7.01 д (1H,  $J=3.5$ ,  $=\text{CH}$ , фуран); 7.25 д (1H,  $J=1.0$ ,  $=\text{CH}$ , имидазол); 7.62 д (1H,  $=\text{CH}$ , имидазол). Найдено, %: N 14.52; S 6.60.  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: N 14.60; S 6.69.

**Метил 5-[4-аллил-5-[4-(4'-пропоксифенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]-2-фуроат (27).** Выход 70%, т. пл. 154-155°C,  $R_f$  0.58. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1718 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1640 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 1.05 т (3H,  $J=7.4$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.73-1.85 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.81 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.91 т (2H,  $J=6.5$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 4.47 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ); 4.53 дт (2H,  $J_1=5.1$ ,  $J_2=1.6$ ,  $=\text{CHCH}_2$ ); 4.81 уш.д (1H,  $J=17.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.02 уш.д (1H,  $J=10.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.38 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ); 5.58 ддт (1H,  $J_1=17.1$ ,  $J_2=10.3$ ,  $J_3=5.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 6.41 д (1H,  $J=3.5$ ,  $=\text{CH}$ , фуран); 6.77-6.83 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$ ); 7.01 д (1H,  $J=3.5$ ,  $=\text{CH}$ , фуран); 7.25 д (1H,  $J=1.2$ ,  $=\text{CH}$ , имидазол); 7.55-7.61 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$ ); 7.63 д (1H,  $J=1.2$ ,  $=\text{CH}$ , имидазол). Найдено, %: N 14.11; S 6.44.  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: N 14.19; S 6.50.

**Метил 5-[4-аллил-5-[4-(4'-ацетиламинофенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]-2-фуроат (28).** Выход

71%, т. пл. 78-80°C,  $R_f$  0.47. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3448, 3304 (NH), 1717, 1681 (C=O) 1645 (C=C-C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 2.03 с (3H,  $\text{COCH}_3$ ); 3.80 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.46 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ); 4.53 дт (2H,  $J=5.1$ , 1.5,  $\text{CH}_2$ ); 4.81 уш. д (1H,  $J=17.0$ ,  $=\text{CH}_2$ ); 5.02 уш. д (1H,  $J=10.4$ ,  $=\text{CH}_2$ ); 5.39 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ); 5.59 ддт (1H,  $J=17.0$ , 10.4, 5.1,  $=\text{CH}$ ); 6.40 д (1H,  $J=3.4$ , 4-Н фуран); 7.00 д (1H,  $J=3.4$ , 3-Н фуран); 7.31 д (1H,  $J=1.2$ , 5-Н, имидазол); 7.48-7.53 м (2H) и 7.56-7.61 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.65 д (1H,  $J=1.2$ , 2-Н имидазол); 9.63 уш (1H, NH). Найдено, %: N 17.21; S 6.42.  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: N 17.06; S 6.51.

**Общая методика синтеза 5-{4-аллил-5-[4-(4'-R<sup>1</sup>-фенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил}фуран-2-карбоновых кислот (29-34).** Смесь 0.001 моля соответствующего эфира 23-28, 0.12 г (0.002 моля) едкого кали и 16 мл 50% метанола кипятят 3-4 ч. Раствор подкисляют уксусной кислотой, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

**5-{4-Аллил-5-[4-(4'-фторфенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил}фуран-2-карбоновая кислота (29).** Выход 71%, т. пл. 144-146°C,  $R_f$  0.42. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3400-3120 ( $\text{COOH}$ ), 3110 (OH), 1645 (C=O), 1636 (C=C-C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 4.44 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ); 4.52 дт (2H,  $J_1=5.1$ ,  $J_2=1.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 4.78 дтд (1H,  $J_1=17.1$ ,  $J_2=1.6$ ,  $J_3=0.9$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.05 дтд (1H,  $J_1=10.3$ ,  $J_2=1.6$ ,  $J_3=0.9$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.37 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ); 5.57 ддт (1H,  $J_1=17.1$ ,  $J_2=10.3$ ,  $J_3=5.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 6.34 д (1H,  $J=3.4$ ,  $=\text{CH}$ , фуран); 6.91 д (1H,  $J=3.4$ ,  $=\text{CH}$ , фуран); 7.24-7.29 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ); 7.43 д (1H,  $J=1.2$ ,  $=\text{CH}$ , имидазол); 7.67-7.72 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ); 7.66 д (1H,  $J=1.2$ ,  $=\text{CH}$ , имидазол); 12.25 ш (1H,  $\text{COOH}$ ). Найдено, %: N 15.86; S 7.21.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: N 15.94; S 7.30.

**5-{4-Аллил-5-[4-(4'-хлорфенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил}фуран-2-карбоновая кислота (30).** Выход 70 %, т. пл. 185-186°C,  $R_f$  0.44. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3116 (OH), 1694 (C=O), 1645 (C=C-C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 4.44 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ); 4.54 дт (2H,  $J_1=5.1$ ,  $J_2=1.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 4.80 дтд (1H,  $J_1=17.1$ ,  $J_2=1.6$ ,  $J_3=0.9$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.01 дтд (1H,  $J_1=10.3$ ,  $J_2=1.6$ ,  $J_3=0.9$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.40 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ); 5.58 ддт (1H,  $J_1=17.1$ ,  $J_2=10.3$ ,  $J_3=5.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 6.36 д (1H,  $J=3.4$ ,  $=\text{CH}$ , фуран); 6.94 д (1H,  $J=3.4$ ,  $=\text{CH}$ , фуран); 7.24-7.29 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ); 7.45 д (1H,  $J=1.2$ ,  $=\text{CH}$ , имидазол); 7.67-7.72 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ); 7.69 д (1H,  $J=1.2$ ,  $=\text{CH}$ , имидазол); 12.22 ш (1H,  $\text{COOH}$ ). Найдено, %: N 15.17; S 6.93.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: N 15.36; S 7.03.

**5-{4-Аллил-5-[4-(4'-нитрофенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил}фуран-2-карбоновая кислота (31).** Выход 75%, т. пл. 152-153°C,  $R_f$  0.47. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3109 (OH), 1694 (C=O), 1645 (C=C-C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 4.44 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ); 4.56 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 4.79 дтд (1H,  $J_1=17.2$ ,  $J_2=1.8$ ,  $J_3=0.8$ ,



CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.00 дтд (1H, J<sub>1</sub>=10.4, J<sub>2</sub>=1.8, J<sub>3</sub>=0.8, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.45 с (2H, NCH<sub>2</sub>); 5.61 ддт (1H, J<sub>1</sub>=17.2, J<sub>2</sub>=10.05, J<sub>3</sub>=5.0, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 6.36 д (1H, J=3.4, фуран); 6.94 д (1H, J=3.4, фуран); 7.76 д (1H, J=1.2, =CH, имидазол); 7.79 д (1H, J=1.2, имидазол); 7.96 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 8.15 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); COOH- широкий сигнал – не проявляется. Найдено, %: N 18.09; S 6.62. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: N 18.02; S 6.87.

**5-{4-Аллил-5-[4-(4'-этоксифенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил-сульфанилметил}фуран-2- карбоновая кислота (32).** Выход 65 %, т. пл. 170-171°C, R<sub>f</sub> 0.42. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3110 (ОН) 1694 (C=O), 1645 (C=C-C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.39 т (3H, J=7.0, CH<sub>3</sub>); 4.02 к (2H, J=7.0, OCH<sub>2</sub>); 4.44 с (2H, SCH<sub>2</sub>); 4.52 дт (2H, J<sub>1</sub>=5.1, J<sub>2</sub>=1.6, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 4.81 дк (1H, J<sub>1</sub>=17.2, J<sub>2</sub>=1.6, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.02 дк (1H, J<sub>1</sub>=10.3, J<sub>2</sub>=1.6, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.38 с (2H, NCH<sub>2</sub>); 5.58 ддт (1H, J<sub>1</sub>=17.2, J<sub>2</sub>=10.3, J<sub>3</sub>=5.1, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 6.36 д (1H, J=3.3, =CH, фуран); 6.76-6.83 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.94 д (1H, J=3.3, =CH, фуран); 7.26 д (1H, J=1.2, имидазол); 7.54-7.61 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.64 д (1H, J=1.2, имидазол); 12.70 ш (1H, COOH). Найдено, %: N 14.96; S 6.82. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: N 15.04; S 6.89.

**5-{4-Аллил-5-[4-(4'-пропоксифенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил-сульфанилметил}фуран-2-карбоновая кислота (33).** Выход 68 %, т. пл. 167-169 °C, R<sub>f</sub> 0.47. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3000-2500 (ОН), 1713 (C=O), 1645 (C=C-C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.03 т (3H, J=7.4, CH<sub>3</sub>); 1.73-1.84 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.94 т (2H, J=6.5, OCH<sub>2</sub>); 4.43 с (2H, SCH<sub>2</sub>); 4.65 ш.д (2H, J=4.8, CH<sub>2</sub>); 4.79 ш.д (1H, J=17.1, =CH<sub>2</sub>); 5.02 ш.д (1H, J=10.4, =CH<sub>2</sub>); 5.68 с (2H, NCH<sub>2</sub>); 5.74 ддт (1H, J=17.1, 10.4, 4.8, =CH); 6.37 д (1H, J=3.3, 4-Н фуран), 6.91-6.97 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.95 д (1H, J=3.3, 3-Н фуран); 7.64-7.69 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.87 д (1H, J=1.4, N=CH); 9.32 д (1H, J=1.4, N=CHN). Найдено, %: N 14.50; S 6.62. C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: N 14.60; S 6.69.

**5-{4-Аллил-5-[4-(4'-ацетиламинофенил)имидазол-1-илметил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил-сульфанилметил}фуран-2-карбоновая кислота (34)** Выход 74%, т. пл. 225-227°C, R<sub>f</sub> 0.40 ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3510 (ОН), 3300 (NH), 1705, 1674 (C=O), 1645 (C=C-C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 2.03 с (2H, CH<sub>3</sub>); 4.39 с (2H, SCH<sub>2</sub>); 4.54 ш.д (2H, J 5.0, NCH<sub>2</sub>); 4.76 ш.д (J 17.1 =CH<sub>2</sub>); 5.02 ш.д (J 10.4=CH<sub>2</sub>); 5.42 с (2H, NCH<sub>2</sub>); 5.63 ддм (1H, J 17.1, 10.4, 5.0, =CH); 6.23 д (1H, J 3.3, фуран); 6.69 д (1H, J 3.3, фуран); 7.46 ш (1H, = CHN). Найдено, %: N 17.38; S 6.80. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: N 17.56; S 6.70.

**Общая методика синтеза калиевых солей 4-аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[4-(4'-R<sup>1</sup>-фенил)имидазол-1-илметил]-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тионов (35,36).** Растворяют 0.22 г (0.004 моля) гидроксида калия в 20 мл абсолютного этанола, при нагревании растворяют 0.002 моля соответствующего триазол-3-тиола **16,17** и после охлаждения раствора добавляют 0.37 г (0.002 моля) 4-гидрокси-3-

нитробензилхлорида (22), растворенного в 5 мл абсолютного этанола, оставляют на ночь. Кипятят 4 ч и оставляют на ночь. Выпавший осадок калиевой соли отфильтровывают и промывают на фильтре эфиром.

**Калиевая соль 4-аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[4-(4'-хлорфенил)имидазол-1-илметил]-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тиона (35).** Выход 62%, т. пл. 231-233 °С (из абс. этанола),  $R_f$  0.68. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1625 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 4.71 дт (2H,  $J_1=5.5$ ,  $J_2=1.6$ ,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ ); 5.06 уш.д. (1H,  $J=17.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.06 уш.д. (1H,  $J=10.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.11 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ); 5.38 с (2H,  $\text{NCH}_2\text{-Ar}$ ); 5.71 ддт (1H,  $J_1=17.1$ ,  $J_2=10.3$ ,  $J_3=5.5$ ,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ ); 6.43 д (1H,  $J=9.0$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7.11 дд (1H,  $J_1=9.0$ ,  $J_2=2.5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7.26-7.31 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ); 7.47 м (1H,  $J=1.2$ ,  $=\text{CH}$ , имидазол); 7.64-7.73 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ); 7.68 д (1H,  $J=1.2$ ,  $=\text{CH}$ , имидазол); 7.82 д (1H,  $J=2.5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ). Найдено, %: N 16.06; S 6.11.  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClKN}_6\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: N 16.13; S 6.15.

**Калиевая соль 4-аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[4-(4'-нитрофенил)имидазол-1-илметил]-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тиона (36).** Выход 63 %, т. пл. 241-243 °С (из абс. этанола),  $R_f$  0.72. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1645 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ ), 1175 ( $\text{C}=\text{S}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 4.73 дт (2H,  $J_1=5.4$ ,  $J_2=1.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.06 дтд (1H,  $J_1=17.2$ ,  $J_2=1.6$ ,  $J_3=1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.06 дтд (1H,  $J_1=10.3$ ,  $J_2=1.6$ ,  $J_3=1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.12 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ); 5.42 с (2H,  $\text{NCH}_2\text{-Ar}$ ); 5.73 ддт (1H,  $J_1=17.2$ ,  $J_2=10.3$ ,  $J_3=5.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 6.46 д (1H,  $J=8.9$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7.13 дд (1H,  $J_1=8.9$ ,  $J_2=2.3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7.76 д (1H,  $J=1.0$ ,  $=\text{CH}$ , имидазол); 7.78 д (1H,  $J=1.0$ , имидазол); 7.81 д (1H,  $J=2.3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7.93-7.98 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ); 8.14-8.19 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ). Найдено, %: N 18.37; S 5.94.  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{KN}_7\text{O}_5\text{SK}$ . Вычислено, %: N 18.44; S 6.03.

**Общая методика синтеза 4-аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-R<sup>1</sup>-фенил)имидазол-1-илметил]-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тионов (37,38).** Растворяют калиевую соль (35,36) в диметилсульфоксиде, подкисляют уксусной кислотой до кислой реакции. Затем добавляют воду, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

**4-Аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[4-(4'-хлорфенил)имидазол-1-илметил]-4,5 дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тион (37).** Выход 91%, т. пл. 112-114 °С,  $R_f$  0.68. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3649 (ОН), 1645 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$  : 4.72 дт (2H,  $J_1=5.5$ ,  $J_2=1.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.09 дтд (1H,  $J_1=17.3$ ,  $J_2=1.4$ ,  $J_3=1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.10 дтд (1H,  $J_1=10.1$ ,  $J_2=1.4$ ,  $J_3=1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.34 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ); 5.38 с (2H,  $\text{NCH}_2\text{-Ar}$ ); 5.72 ддт (1H,  $J_1=17.3$ ,  $J_2=10.1$ ,  $J_3=5.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 7.11 д (1H,  $J=8.6$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7.26-7.31 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ); 7.43 д (1H,  $J=1.2$ ,  $=\text{CH}$ , имидазол); 7.61 дд (1H,  $J_1=8.6$ ,  $J_2=2.2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7.66-7.71 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ); 7.69 д (1H,  $J=1.2$ ,  $=\text{CH}$ , имидазол); 8.01 д (1H,  $J=2.2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 10.66 ш (1H,

ОН). Найдено, %: N 17.33; S 6.60.  $C_{22}H_{19}ClN_6O_3S$ . Вычислено, %: N 17.40; S 6.64.

**4-Аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[4-(4'-нитрофенил)имидазол-1-илметил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (38).** Выход 93%, т. пл. 211-212°C,  $R_f$  0.72. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3649, 3200 (ОН), 1628, 1601 (C=C-C=N). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma_u$ : 4.74 дт (2H,  $J_1=5.5$ ,  $J_2=1.5$ ,  $\underline{CH_2CH=CH_2}$ ); 5.09 уш.д. (1H,  $J=17.1$ ,  $CH_2CH=\underline{CH_2}$ ); 5.10 уш.д. (1H,  $J=10.3$ ,  $CH_2CH=\underline{CH_2}$ ); 5.34 с (2H,  $NCH_2$ ); 5.43 с (2H,  $NCH_2-Ar$ ); 5.75 ддт (1H,  $J_1=17.1$ ,  $J_2=10.3$ ,  $J_3=5.5$ ,  $CH_2\underline{CH}=CH_2$ ); 7.10 д (1H,  $J=8.6$ ,  $C_6H_3$ ); 7.60 дд (1H,  $J_1=8.6$ ,  $J_2=2.2$ ,  $C_6H_3$ ); 7.73 д (1H,  $J=1.1$ , =CH, имидазол); 7.78 д (1H,  $J=1.1$ , =CH, имидазол); 7.91-7.96 м (2H,  $C_6H_4NO_2$ ); 7.99 д (1H,  $J=2.2$ ,  $C_6H_3$ ); 8.15-8.20 м (2H,  $C_6H_4NO_2$ ); 10.65 ш (1H, ОН). Найдено, %: N 19.80; S 6.46.  $C_{22}H_{19}N_7O_5S$ . Вычислено, %: N 19.87; S 6.50.

**ՆՈՐ ՆԱԿԱՌՈՒՅԻՔԱՅԻՆ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՐՈՆՈՒՄԸ 4-ԱԼԻԼ-5-[4-(4'-R-ՖԵՆԻԼ)ԻՄԻԴԱԶՈԼ-1-ԻԼՄԵԹԻԼ]-4H-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ-3-ԹԻՈԼՆԵՐԻ ԳՈՐԾՈՒՄԸ ԵՎ 4-ՆԻՐՈՔՍԻ-3-ՆԻՏՐՈՔԵՆԶԻԼ ԱԾԱՆՅԱՆՆԵՐԻ ՆԻՄԱՆ ՎՐԱ**

**Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ և Ա. Ս. ՍՈՒՄԲԱՏՅԱՆ**

Հակառուռոցքային հատկությունների ուսումնասիրությունների նպատակով սինթեզվել են 5-[4-ալիլ-5-[4'-R-ֆենիլ]իմիդազոլ-1-իլմեթիլ]-4H-1,2,4-տրիազոլ-3-իլսուլֆանիլմեթիլ ֆուրան-2-կարբոնաթթու և 4-ալիլ-1-(4-հիդրօքսի-3-նիտրոբենզիլ)-3-[4-(4'-R-ֆենիլ)իմիդազոլ-1-իլմեթիլ]-4,5-դիհիդրո-1H-1,2,4-տրիազոլ-5-թիոններ: Ցույց է տրված, որ 4-ալիլ-5-(4'-R-ֆենիլ)իմիդազոլ-1-իլմեթիլ-4H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոլները 4-հիդրօքսի-3-նիտրոբենզիլքլորիդի հետ կալիումի հիդրօքսիդի ներկայությամբ փոխադրում են թիոնային տաուտոմեր ձևով, իսկ 5-քլորմեթիլֆուրան-2-կարբոնաթթվի ձևով, առաջացնելով համապատասխանաբար N- և S-տեղակալված 1,2,4-տրիազոլներ:

**SEARCH FOR NEW ANTITUMOR COMPOUNDS ON THE BASIS OF FURFURYL AND 4-HYDROXY-3-NITROBENZYL DERIVATIVES OF 4-ALLYL-5-[4-(4'-R-PHENYL)IMIDAZOL-1-YLMETHYL]-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-THIOLS**

**M. A. IRADYAN, N. S. IRADYAN and A. S. SUMBATYAN**

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia  
E-mail: melkon.iradyan@mail.ru

In order to investigate antitumor properties, 5-{4-allyl-5-[4-(4'-R-phenylimidazol-1-yl)methyl]-4H-1,2,4-triazol-3-ylsulphanylmethyl}furan-2-carboxylic acids and 4-allyl-1-(4-hydroxy-3-nitrobenzyl)-3-[4-(4'-R-phenyl)imidazol-1-ylmethyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-thiones have been synthesized. It has been shown that 4-allyl-5-(4'-R-phenyl)imidazol-1-ylmethyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiols react with 4-hydroxy-3-nitrobenzylchloride in the presence of potassium hydroxyde in a thione tautomeric form,

and with methyl 5-chloromethylfuran-2-carboxylate – in a thiol form affording the corresponding N- and S-substituted 1,2,4-triazole derivatives.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Ирадян М.А., Аракелян М.Р., Ирадян Н.С., Амбарцумян А.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Паносян Г.А.* / V Научная конференция Армянского химического общества. Материалы конференции, 2017, с. 79.
- [2] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Мкртчян Л.А., Мурадян Р.Е., Буниятян Ж.М., Пароникян Р.В., Степанян Г.М.* // Биол. ж. Армении, 2019, т. 71, №1, с. 23.
- [3] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Амбарцумян А.А., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Оганесян Г.Ш., Алвес де Суса Р., Саканян В.А.* // Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с.389.
- [4] *Iradyan Melkon, Iradyan Nina, Hambardzumyan Artur, Sakanyan Vehary* // Cancers, 2019, v. 11, p. 1094; doi:10.3390/cancers 11081094.
- [5] *Ирадян М.А., Торосян А.Г., Ароян А.А.* // Арм. хим. ж., 1974, т. 27, №10, с. 894.
- [6] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Овагимян А.А., Степанян Г.М., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т.* // Хим.-фарм. ж., 1984, т. 22, №7, с. 807.
- [7] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Буниятян Ж.М., Тамазян Р.А., Айвазян, А.Г., Паносян Г.А.* // Хим.ж. Армении, 2012, т. 65, №1, с. 83.
- [8] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Амбарцумян А.А., Паносян Г.А., Оганесян Г.Ш., Буниятян Ж.М.* // Хим. ж. Армении 2018, т. 71, №1-2, с. 181.